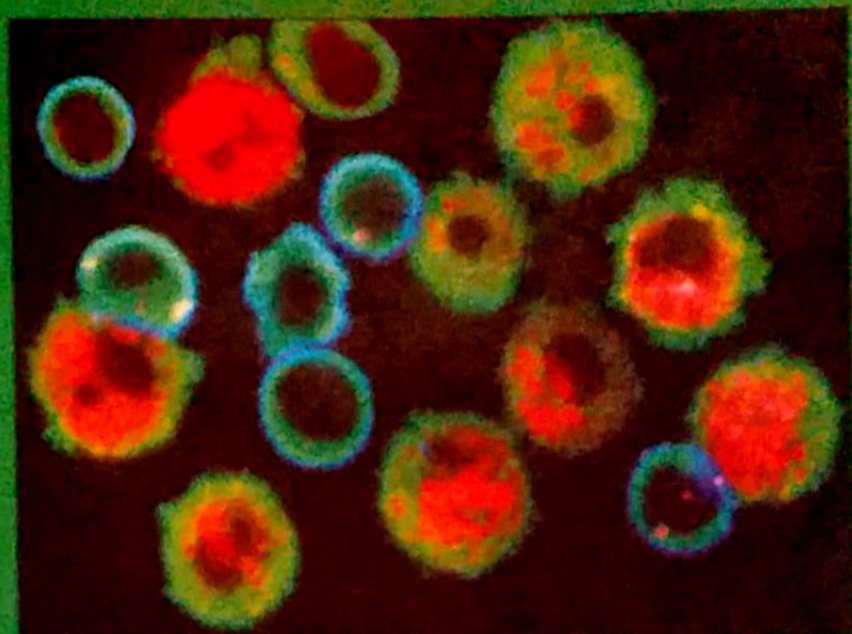


Immunologie

*Sciences
de la Vie
et de
la Terre*



Éric ESPINOSA
Pascal CHILLET

ellipses

Table des matières

CHAPITRE 1	CONCEPTS FONDAMENTAUX	17
1	— La nécessité d'un système de défense	17
1.1	— Mise en place au cours de l'évolution	17
1.2	— Rôles du système immunitaire	18
2	— Immunités innée et adaptative	20
2.1	— L'immunité innée	21
2.2	— L'immunité adaptative	21
3	— Les débuts de l'immunologie	22
3.1	— La naissance de l'immunologie	22
3.2	— Les premières théories en immunologie	23
3.3	— Principales découvertes depuis 1950	25
CHAPITRE 2	LES COMPOSANTS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	27
1	— Les cellules du système immunitaire	27
1.1	— Vue d'ensemble	27
1.2	— Les cellules de la lignée myéloïde	29
1.3	— Les cellules de la lignée lymphoïde	37
2	— Les organes du système immunitaire	40
2.1	— Les organes lymphoïdes primaires	40
2.2	— Les organes lymphoïdes secondaires	43
3	— L'hématopoïèse	52
3.1	— Le concept de cellule souche hématopoïétique	52
3.2	— Lieux de l'hématopoïèse	54
3.3	— Organisation de l'hématopoïèse	54
3.4	— Contrôle de la différenciation cellulaire	56

CHAPITRE 3 LE MODE DE RECONNAISSANCE DES MICRO-ORGANISMES..59

1 — La reconnaissance des micro-organismes par l'immunité innée.....	59
1.1 — Stratégie de reconnaissance	60
1.2 — Les signatures de pathogènes : les PAMP	60
1.3 — Les récepteurs de l'immunité innée : les PRR	62
2 — Reconnaissance de l'antigène par l'immunité adaptative	66
2.1 — Mode de reconnaissance.....	66
2.2 — Caractéristiques fonctionnelles de l'immunité adaptative	69
3 — Comparaison des immunités innée et adaptative	71

CHAPITRE 4 LES DÉFENSES CELLULAIRES DE L'IMMUNITÉ INNÉE.....73

1 — La phagocytose	73
1.1 — Définition et rôle	73
1.2 — Les phagocytes	74
1.3 — Mécanisme de la phagocytose.....	75
1.4 — Intervention des phagocytes	81
2 — La cytotoxicité des cellules NK.....	83
2.1 — Reconnaissance de la cible par les NKR	83
2.2 — Reconnaissance de la cible par CD16 (ADCC).....	87
2.3 — Activation des cellules NK.....	87
2.4 — Conséquences de l'activation des cellules NK	88

CHAPITRE 5 LES SYSTÈMES DE DÉFENSE MOLÉCULAIRES DE L'IMMUNITÉ INNÉE89

1 — Facteurs plasmatiques	89
1.1 — Les PRR solubles	89
1.2 — Les inhibiteurs de protéases	90
2 — Le complément	91
2.1 — Caractéristiques générales	91
2.2 — L'activation du complément.....	92
2.3 — La production des composants effecteurs	95
2.4 — Les fonctions effectrices du complément.....	96

2.5 — Régulation du complément.....	98
3 — Les molécules antimicrobiennes.....	99
3.1 — Les peptides antimicrobiens.....	99
3.2 — Les protéines sécrétées par les granulocytes.....	101
4 — Les interférons.....	103
CHAPITRE 6 LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE.....	107
1 — Détection des pathogènes et activation des acteurs de la réponse inflammatoire.....	108
1.1 — Activation des cellules.....	108
1.2 — Activation des systèmes moléculaires.....	112
2 — Événements vasculaires.....	113
2.1 — Changements hémodynamiques.....	113
2.2 — Interactions entre l'endothélium et les leucocytes.....	115
3 — Recrutement des cellules de l'immunité.....	117
3.1 — Les agents chimiotactiques.....	117
3.2 — Recrutement des phagocytes.....	118
3.3 — Recrutement des lymphocytes T inflammatoires.....	119
4 — Phase effectrice.....	120
4.1 — Phagocytose.....	120
4.2 — Mise en jeu du complément.....	121
4.3 — Cytokines et médiateurs locaux.....	121
4.4 — Sécrétion de protéases.....	122
4.5 — Réponse systémique.....	122
4.6 — Régulation de la réponse inflammatoire.....	127
5 — Suites d'une réaction inflammatoire aiguë.....	127
5.1 — Cas où les micro-organismes sont éliminés.....	128
5.2 — Cas où les pathogènes persistent.....	129
CHAPITRE 7 ANTIGÈNE ANTICORPS.....	133
1 — Les antigènes : structure et propriétés.....	133
1.1 — Définitions.....	133

1.2 — Les épitopes.....	133
1.3 — Les différentes catégories d'antigènes	134
1.4 — Immunogénicité.....	136
2 — Les anticorps : structure et production.....	137
2.1 — Structure des IgG.....	138
2.2 — Les cinq classes d'immunoglobulines.....	143
2.3 — Notions d'isotypie, d'allotypie et d'idiotypie	146
2.4 — Production d'anticorps polyclonaux et monoclonaux.....	147
3 — La réaction antigène anticorps.....	150
3.1 — Etude de l'interaction antigène anticorps.....	150
3.2 — Applications au laboratoire.....	153

CHAPITRE 8 LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ (CMH)165

1 — Caractéristiques du CMH	165
1.1 — Découverte du CMH	165
1.2 — Génétique du CMH	166
1.3 — Les molécules du CMH.....	169
1.4 — Expression cellulaire des molécules du CMH	171
2 — La présentation de l'antigène.....	172
2.1 — Présentation des antigènes par les molécules de classe I du CMH	172
2.2 — Présentation des antigènes par les molécules de classe II du CMH...	173
2.3 — Le phénomène de restriction par le CMH.....	173
3 — Association avec le peptide antigénique.....	174
3.1 — Interactions CMH-peptide.....	174
3.2 — Apprêtement des antigènes endogènes par les molécules de classe I	176
3.3 — Apprêtement des antigènes exogènes par les molécules de classe II	177
4 — Molécules du CMH non classiques et apparentées	179
4.1 — Caractéristiques générales	179
4.2 — Présentation d'antigènes non conventionnels par CD1	180

CHAPITRE 9 GÉNÉRATION DES RÉPERTOIRES B ET T	183
1 — Génération du répertoire B	183
1.1 — Maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse.....	183
1.2 — Réarrangements des gènes codant le BCR.....	185
1.3 — Conséquences sur la diversité du répertoire B.....	196
1.4 — Sélection des lymphocytes B	197
1.5 — Le répertoire B réellement exprimé	198
2 — Génération du répertoire T	199
2.1 — Maturation thymique des lymphocytes T.....	199
2.2 — Réarrangements des gènes codant le TCR.....	202
2.3 — La sélection thymique	205
2.4 — Conséquences sur la diversité du répertoire T	208
CHAPITRE 10 LE LYMPHOCYTE TH AU CENTRE DE LA RÉPONSE ADAPTATIVE.....	211
1 — Capture et présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4.....	211
1.1 — Rôle central des cellules dendritiques.....	211
1.2 — Présentation de l'antigène	213
2 — Activation des lymphocytes T CD4.....	214
2.1 — La coopération cellulaire CPA-lymphocyte T CD4	215
2.2 — La transduction du signal	221
2.3 — La synapse immunologique.....	227
2.4 — Paramètres de l'activation des lymphocytes T.....	232
3 — Conséquences de l'activation des lymphocytes Th.....	233
3.1 — Vue d'ensemble de la réponse Th	233
3.2 — La différenciation des lymphocytes T CD4	235
3.3 — Fonctions des lymphocytes Th effecteurs.	240
3.4 — Contrôle de la réponse.....	242
CHAPITRE 11 LA RÉPONSE ADAPTATIVE HUMORALE.....	245
1 — Réponse humorale T-dépendante.....	245
1.1 — Caractéristiques de la réponse humorale.....	246

1.2 — Reconnaissance de l'antigène.....	247
1.3 — Activation du lymphocyte B : coopération cellulaire lymphocyte B — lymphocyte Th.....	251
1.4 — Prolifération et différenciation du lymphocyte B lors de la réponse primaire	253
1.5 — Cellules mémoire et réponse secondaire.....	261
1.6 — Vue générale de la réponse humorale spécifique T-dépendante	263
2 — Réponses humorales T-indépendantes	264
2.1 — Réponses T-indépendantes de type 1 (TI-1).....	265
2.2 — Réponses T-indépendantes de type 2 (TI-2).....	265
3 - Fonctions des immunoglobulines.....	267
3.1 — Neutralisation	267
3.2 — Activation ciblée du complément.....	267
3.3 — Activation de cellules via les RFc.....	267
4 — Immunité des muqueuses.....	269
4.1 — Capture des antigènes au niveau des muqueuses.....	270
4.2 — La réponse immunitaire.....	270
4.3 — Contrôle de la réponse.....	273
 CHAPITRE 12 LA RÉPONSE ADAPTATIVE CYTOTOXIQUE.....	 275
1 — Les différentes étapes de la réponse cytotoxique	275
1.1 — Observations	275
1.2 — Vue d'ensemble de la réponse T cytotoxique	276
1.3 — Propriétés des lymphocytes T CD8 selon leur stade de différenciation	280
2 — Activation des lymphocytes T CD8.....	281
2.1 — La présentation de l'antigène par les cellules dendritiques	282
2.2 — La <i>cross-presentation</i>	282
2.3 — La coopération cellulaire cellule dendritique -lymphocyte T CD8	284
3 - Fonctions des lymphocytes Tc	286
3.1 — L'activité cytotoxique : le baiser de la mort	286
3.2 — Sécrétions de médiateurs.....	294

CHAPITRE 13 CYTOKINES ET CHIMIOKINES : LES MESSAGERS DE L'IMMUNITÉ.....	297
1 — Caractéristiques des cytokines.....	297
1.1 — Nomenclature.....	297
1.2 — Classification.....	298
1.3 — Production des cytokines.....	298
1.4 — Mode d'action.....	299
2 — Les récepteurs des cytokines.....	301
2.1 — Les familles de récepteurs.....	302
2.2 — La transduction du signal.....	304
2.3 — Les récepteurs solubles.....	306
2.4 — Contrôle de l'expression des récepteurs.....	307
3 — Effets biologiques des cytokines.....	308
3.1 — Participation à l'homéostasie du système immunitaire.....	308
3.2 — Les cytokines inflammatoires.....	310
3.3 — Les cytokines qui modulent les réponses immunitaires.....	312
3.4 — Les cytokines effectrices.....	313
4 — Les chimiokines.....	313
4.1 — Caractéristiques des chimiokines.....	313
4.2 — Les récepteurs des chimiokines.....	316
4.3 — Rôles des chimiokines.....	318
CHAPITRE 14 TOLÉRANCE ET AUTO-IMMUNITÉ.....	323
1 — La tolérance immunitaire.....	323
1.1 — La tolérance centrale.....	324
1.2 — La tolérance périphérique des lymphocytes T.....	326
1.3 — La tolérance périphérique des lymphocytes B.....	329
2 — Les maladies auto-immunes.....	329
2.1 — Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes.....	330
2.2 — Les maladies auto-immunes systémiques.....	333
2.3 — Traitements.....	335
3 — La rupture de tolérance.....	335
3.1 — De l'autoréactivité à l'auto-immunité.....	336

3.2 — Les mécanismes immunologiques de rupture de la tolérance	337
3.3 — Les facteurs favorisant la rupture de tolérance	339

CHAPITRE 15 LES IMMUNODÉFICIENCES 341

1 — Les immunodéficiences primaires	341
1.1 — Les immunodéficiences combinées	342
1.2 — Le syndrome de DiGeorge	344
1.3 — Déficits associés aux lymphocytes B	344
1.4 — Déficiences phagocytaires	345
1.5 — Déficiences du système du complément	346
2 — Le syndrome d'immunodéficiency acquise (SIDA)	346
2.1 — Le VIH	346
2.2 — Histoire naturelle de la maladie	354
2.3 — Les interactions VIH-système immunitaire	359
2.4 — La lutte contre la maladie	363

CHAPITRE 16 LES HYPERSENSIBILITÉS 369

1 — Hypersensibilité immédiate (type I)	370
1.1 — Historique	370
1.2 — Mécanismes cellulaires impliqués	371
1.3 — Les allergènes	376
1.4 — Les signes cliniques	377
1.5 — Déterminisme de l'allergie à IgE	378
1.6 — Suivi et traitement des allergies	380
2 — Hypersensibilités induites par les IgM et IgG	381
2.1 — Les hypersensibilités de type II	381
2.2 — Les hypersensibilités de type III	382
3 — Hypersensibilité retardée (type IV)	385
3.1 — Historique	385
3.2 — Mécanismes immunitaires impliqués	386
3.3 — Exemple d'hypersensibilité retardée : la dermatite de contact (eczéma de contact)	387

CHAPITRE 17 IMMUNOLOGIE DES GREFFES	391
1 — Mises en évidence expérimentales	391
1.1 — Implication du système immunitaire	391
1.2 — Implication du CMH	393
1.3 — Mise en évidence des populations cellulaires mises en jeu	393
2 — Les mécanismes de reconnaissance de la greffe	395
2.1 — La reconnaissance directe des molécules du CMH du donneur	396
2.2 — Présentation des alloantigènes par le CMH du receveur	398
2.3 — Dynamique de la réponse contre le greffon	400
3 — Les rejets de greffe	401
3.1 — Rejet hyperaigu.....	401
3.2 — Le rejet aigu.....	402
3.3 — Le rejet chronique.....	402
3.4 — Cas particuliers de greffes.....	403
4 — Prévention et traitement des rejets de greffe	404
4.1 — Paramètres immunologiques	404
4.2 — Les traitements immunosuppresseurs	405
CHAPITRE 18 VACCINS ET SÉRUMS.....	407
1 — Bases et principe de la vaccination	407
1.1 — La mémoire immunologique	407
1.2 — Les paramètres influençant la réponse immunitaire	408
2 — Les différents types de vaccins.....	409
2.1 — Les vaccins conventionnels.....	410
2.2 — Les nouveaux vaccins.....	413
3 — La sérothérapie.....	416
3.1 — Origine des anticorps.....	417
3.2 — Utilisations thérapeutiques	418
CONCLUSION.....	421
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	423
BIBLIOGRAPHIE	429
INDEX.....	431

Sciences
de la Vie
et de
la Terre

CET OUVRAGE a pour objectif de présenter d'une manière claire et concise le fonctionnement du système immunitaire humain. Il s'articule en trois grandes parties :

- les chapitres 1 à 3 donnent les bases de l'organisation et la stratégie du système immunitaire ;
- les chapitres 4 à 13 décrivent les mécanismes et le fonctionnement des immunités innée et adaptative ;
- les chapitres 14 à 18 traitent de points importants en relation avec la pathologie.

Les auteurs ont utilisé des données scientifiques récentes présentées avec un souci de pédagogie pour faciliter l'apprentissage des notions fondamentales et la compréhension de mécanismes complexes.

Ce cours d'immunologie s'appuie sur de nombreuses figures de synthèse ou adaptées de grandes revues scientifiques et sur plusieurs tableaux regroupant de manière plus exhaustive les connaissances. Il se révèle un outil de travail facilitant la synthèse et la mémorisation des savoirs en vue de la préparation d'examens ou de concours.

Ce livre, construit pour être exploité à différents niveaux, est destiné à un large public :

- étudiants en Licence Sciences de la vie (L2 - L3),
- étudiants en Médecine et en Pharmacie,
- étudiants préparant les BTS et DUT de biologie,
- candidats au CAPES, au CAPET et aux agrégations de SVT et de biochimie-génie biologique.

Illustration de couverture

Cette image obtenue par microscopie confocale met en évidence des interactions entre des lymphocytes T CD4 humains après fixation et marquage des noyaux (bleu), des lysosomes (rouge) et des phosphotyrosines (vert). (D. Espinosa)



9 782729 824334

ISBN 2-7298-2433-2