

4^e édition

IMMUNOLOGIE



coordinatrice
Noëlle
Genetet

Table des matières

Auteurs	III
Sigles et abréviations utilisés	XXXVII
Introduction	1

Partie I

Cellules et organes du système immunitaire

Chapitre 1

Le système immunitaire	9
1. Organisation générale	10
1.1. Organes de production	10
1.2. Organes et tissus lymphoïdes périphériques	10
2. Cellules immunocompétentes	10
2.1. Propriétés générales	10
2.2. Origine	11
2.3. Distribution	12
2.4. Circulation	13
3. Organes et tissus lymphoïdes	14
3.1. Organes lymphoïdes primaires	14
3.2. Système lymphoïde périphérique	15

Chapitre 2

Lymphocytes	17
1. Morphologie	17
2. Distribution	18

3. Populations lymphocytaires	18
3.1. Molécules membranaires	19
3.1.1. Structure générale	19
3.1.2. Notion de domaines	19
3.1.3. Variabilité	21
3.2. Lymphocytes T	23
3.2.1. Récepteur de l'antigène	24
3.2.2. Sous-populations lymphocytaires T	26
3.2.3. Lymphocytes T intraépithéliaux	28
3.2.4. Cellules NKT	29
3.2.5. Marqueurs de différenciation	30
3.3. Lymphocytes B	30
3.3.1. Récepteur de l'antigène	31
3.3.2. Marqueurs de différenciation	33
3.4. Cellules NK	33
3.4.1. Définition fonctionnelle	33
3.4.2. Distribution	33
3.4.3. Marqueurs de différenciation	34
3.4.4. Structures de reconnaissance	34
3.4.5. Propriétés	37
3.5. Cellules dendritiques lymphoïdes	37
3.5.1. Propriétés générales	37
3.5.2. Caractéristiques des LDC	40

Chapitre 3

Polynucléaires neutrophiles	41
1. Origine et devenir du PN	42
2. Contenu des granulations du PN	43
3. Principales étapes de l'activité anti-infectieuse du PN	44
3.1. Adhérence	45
3.1.1. Récepteurs cellulaires impliqués dans l'interaction entre PN et cellules endothéliales	45
3.1.2. Physiologie de l'adhérence du PN à la cellule endothéliale	46
3.2. Déplacement des PN	47
3.2.1. Facteurs cellulaires du déplacement	47
3.2.2. Facteurs inducteurs du déplacement : chimioattractants ou chimiotaxines	48
3.2.3. Physiologie du déplacement	48
3.3. Phagocytose	49
3.3.1. Reconnaissance et adhérence à la cible	49
3.3.2. Englobement	50

3.4. Bactéricidie	50
3.4.1. Système bactéricide non dépendant de l'oxygène	51
3.4.2. Mécanismes oxygène-dépendant	52
3.5. Conséquences de l'activation des PN	55
3.6. Production de médiateurs par le PN	55
4. Régulation des fonctions des PN	55

Chapitre 4

Macrophages	57
1. Description	58
1.1. Origine et diversité des macrophages	58
1.2. Morphologie et phénotype	59
2. Fonctions macrophagiques	63
2.1. Place du macrophage dans la réponse immunitaire non spécifique	64
2.1.1. Phagocytose	64
2.1.2. Maturation du phagosome	65
2.2. Rôle du macrophage dans le développement de la réponse immunitaire spécifique	65
2.2.1. Présentation des antigènes	66
2.2.2. Production de cytokines	66
2.2.3. Activation du macrophage	67
2.3. Autres fonctions	67
2.3.1. ADCC et rôle du macrophage dans la défense antitumorale	67
2.3.2. Inflammation	67
3. Parasites du macrophage	67

Chapitre 5

Mastocytes, éosinophiles et basophiles	71
1. Mastocytes	71
1.1. Caractéristiques cytologiques	71
1.2. Origine	71
1.3. Localisation tissulaire	72
1.4. Maturation	72
1.5. Contenu des granulations	73
1.6. Sous-populations mastocytaires	73
1.7. Récepteurs de surface des mastocytes	74
1.8. Physiologie de la dégranulation	76
1.8.1. Dégranulation IgE-dépendante	76
1.8.2. Autres modes de dégranulation	76
1.8.3. Conséquences de la dégranulation mastocytaire	77
1.8.4. Mastocytes et interleukines	78
1.9. Autres fonctions des mastocytes	78

2. Éosinophiles	79
2.1. Caractéristiques cytologiques	79
2.2. Origine	79
2.3. Localisation tissulaire	80
2.4. Contenu des granulations	80
2.5. Sous-populations d'éosinophiles	82
2.6. Récepteurs de surface des éosinophiles	82
2.6.1. Récepteurs du complément.....	82
2.6.2. Récepteurs pour les immunoglobulines.....	82
2.6.3. Récepteurs de médiateurs	83
2.7. Physiologie de la dégranulation	83
2.8. Éosinophiles et interleukines	84
3. Basophiles	85
3.1. Caractéristiques cytologiques	85
3.2. Origine	85
3.3. Localisation tissulaire	85
3.4. Contenu des granulations	86
3.5. Sous-populations de basophiles	86
3.6. Récepteurs de surface des basophiles	86
3.7. Physiologie de la dégranulation	87
3.8. Basophiles et interleukines	87
Bibliographie	87

Chapitre 6

Thymus et développement lymphocytaire T	89
1. Structure du thymus	89
2. Peuplement thymique et sous-populations thymocytaires	90
3. Acquisition du répertoire germlinal (« non sélectionné ») – Biosynthèse des TCR	93
3.1. Structure générale des TCR	93
3.2. Origine de la diversité des TCR	93
3.2.1. Étapes principales de la biosynthèse des TCR	93
3.2.2. Recombinases et spécificité du processus recombinatoire ..	94
3.2.3. Diversité jonctionnelle.....	96
3.3. Diversité combinatoire et jonctionnelle	98
3.3.1. Organisation génomique des loci du TCR.....	98
3.3.2. Taille du répertoire T.....	99
4. Sélection du répertoire lymphocytaire T	101
4.1. Modèle d'affinité	101
4.2. Importance des corécepteurs CD4 et CD8 dans la sélection thymique	102

Chapitre 7

Différenciation lymphocytaire B	105
1. Stades de maturation	105
1.1. Stade pro-B	106
1.2. Stade pré-B	108
1.3. Stade B immature	108
1.4. Lymphocyte B mature	108
2. Acquisition du répertoire	108
2.1. Support moléculaire	108
2.2. Réarrangements	109
2.2.1. Mécanisme général	109
2.2.2. Gènes des immunoglobulines	109
2.2.3. Mécanisme	111
2.2.4. Séquence	111
2.3. Diversité du répertoire	114
2.3.1. Diversité combinatoire	114
2.3.2. Diversité additionnelle (de jonction)	115
2.3.3. Régions hypervariables	115
2.4. Réarrangements secondaires	116
3. Sélection du répertoire	117
3.1. Sélection négative	117
3.2. Sélection positive	118
3.3. Devenir de la cellule	118
4. Microenvironnement médullaire	118
4.1. SDF-1 : <i>stromal-derived factor 1</i>	119
4.2. SCF : <i>stem cell factor</i>	119
4.3. Interleukine 7 (IL-7) ou lymphopoïétine	119
5. Différenciation terminale	120
5.1. Commutation isotypique	120
5.1.1. Mécanisme	120
5.1.2. Facteurs déterminants	122
5.2. Révision du récepteur	122

Chapitre 8

Organes lymphoïdes périphériques	123
1. Ganglions lymphatiques	123
1.1. Structure du ganglion	123
1.1.1. Architecture ganglionnaire	123
1.1.2. Circulation lymphatique	124
1.1.3. Circulation sanguine	126
1.1.4. Territoires ganglionnaires	126

1.2. Peuplement	127
1.2.1. Aires ganglionnaires	127
1.2.2. Origine des cellules.....	128
1.3. Trafic des leucocytes	131
1.3.1. Entrée.....	131
1.3.2. <i>Homing</i> , ou domiciliation	132
1.4. Fonctions des ganglions	133
1.4.1. Initiation d'une réaction immunitaire	133
1.4.2. Rôle des cellules dendritiques	134
1.4.3. Formation d'un centre germinatif	135
1.4.4. Renouvellement des lymphocytes	137
2. Tissu lymphoïde de la rate	137
2.1. Structure	137
2.1.2. Pulpe blanche.....	138
2.1.3. Zone marginale	139
2.2. Organisation	139
2.2.1. Manchon périartériolaire	139
2.2.2. Follicules lymphoïdes.....	140
2.2.3. Zone marginale	140
2.2.4. Maintien de l'architecture.....	140
2.3. Fonctions	140
2.3.1. Fonction d'épuration.....	140
2.3.2. Développement des réponses immunitaires.....	141
3. Recirculation des lymphocytes	142
3.1. Molécules d'adhérence	143
3.1.1. Familles de molécules.....	143
3.1.2. Spécificité tissulaire.....	144
3.1.3. Tissus enflammés.....	145
3.2. Chimioquinas	145
3.2.1. Contrôle du trafic	146
3.2.2. Inflammation.....	146
3.3. Circuits de circulation	148
3.3.1. Cellules concernées	148
3.3.2. Circulation sanguine	148
3.3.3. Circulation lymphatique	149

Chapitre 9

Système lymphoïde muqueux	151
1. Immunité muqueuse	151
2. Anatomie fonctionnelle du système immunitaire muqueux digestif (GALT, <i>gut associated lymphoid tissue</i>)	152
2.1. Branche afférente	152

2.2. Branche efférente	153
2.2.1. Lamina propria.....	153
2.2.2. Lymphocytes intraépithéliaux	154
3. Écotaxie (ou <i>homing</i>)	155
4. Rôle des lymphocytes T dans la régulation isotypique des IgA	158
5. Mécanismes effecteurs des IgA	158
5.1. IgA sécrétoires	158
5.2. IgA sériques	159

Chapitre Annexe

Marqueurs de différenciation des leucocytes humains	161
--	-----

Partie II

Médiateurs de l'immunité

Chapitre 10

Immunoglobulines	171
1. Structure générale des immunoglobulines	171
1.1. Structure de base	172
1.1.1. Chaînes lourdes et chaînes légères	172
1.1.2. Autres composants.....	172
1.1.3. Notion de domaines	173
1.1.4. Structure tridimensionnelle des immunoglobulines	175
1.2. Hydrolyse partielle par les enzymes protéolytiques	175
1.2.1. Papaïne.....	175
1.2.2. Pepsine.....	177
2. Diversité : classes et sous-classes d'immunoglobulines	177
2.1. Classe des IgG	179
2.1.1. Région charnière.....	181
2.1.2. Nombre de ponts disulfure entre les chaînes lourdes	182
2.1.3. Liaison entre chaîne lourde et chaîne légère.....	182
2.1.4. Rapport κ/λ	182
2.2. Classe des IgA	183
2.3. Classe des IgM	184
2.4. Classe des IgD	185
2.5. Classe des IgE	186

3. Variabilité	186
3.1. Spécificité	186
3.2. Gènes des immunoglobulines	188
3.2.1. Synthèse des chaînes κ	189
3.2.2. Synthèse des chaînes λ	190
3.2.3. Synthèse des chaînes lourdes	190
3.2.4. Commutation de classe	191
3.3. Niveaux de diversité des immunoglobulines	192
3.3.1. Isotypie	192
3.3.2. Allotypie	193
3.3.3. Idiotypie	193
4. Propriétés biologiques des immunoglobulines	193
4.1. Notion de domaines fonctionnels	194
4.2. Propriétés du fragment Fab	195
4.2.1. Notion de paratope et d'épitope	195
4.2.2. Nature de l'interaction antigène-anticorps	195
4.3. Propriétés du fragment Fc	196
4.3.1. Fonctions effectrices communes des immunoglobulines	197
4.3.2. Fonctions effectrices spécifiques de classe	198
5. Biosynthèse des immunoglobulines	200
5.1. Au niveau cellulaire	200
5.1.1. Éléments cellulaires mis en jeu	200
5.1.2. Topologie de la biosynthèse des anticorps	201
5.2. Variations quantitatives de la biosynthèse des anticorps	202
5.2.1. Réponse primaire	203
5.2.2. Réponse secondaire	203
5.2.3. Cinétique d'évolution des anticorps chez le fœtus	204
5.3. Variations qualitatives de la biosynthèse des anticorps	205
5.3.1. Variation de la classe des anticorps	205
5.3.2. Variation de l'affinité des anticorps	205
6. Exploration des immunoglobulines sériques	206
6.1. Techniques qualitatives	206
6.1.1. Électrophorèse de zone des protéines sériques (protéinogramme sérique)	206
6.1.2. Immunoélectrophorèse des protéines sériques ou urinaires	208
6.1.3. Immunofixation des protéines sériques ou urinaires	209
6.2. Techniques quantitatives	209
6.2.1. Dosage des protéines sériques totales	210
6.2.2. Dosage des immunoglobulines sériques	210
6.2.3. Étude du rapport κ/λ	211
6.2.4. Mesure de la viscosité plasmatique	212
7. Anticorps monoclonaux	212

Chapitre 11

Cytokines	217
1. Dénominations	218
2. Caractéristiques générales	218
2.1. Moléculaires	218
2.1.1. Biochimiques et génétiques	218
2.1.2. Formes moléculaires	219
2.2. Production	220
2.2.1. Sources cellulaires	220
2.2.2. Induction	220
2.2.3. Niveau	220
2.3. Mode d'action et fonctions	222
3. Caractéristiques particulières	222
3.1. Hématopoïétines	223
3.2. Interleukines	224
3.2.1. Cytokines pro-inflammatoires	225
3.2.2. Cytokines et réponse immunitaire spécifique	225
3.2.3. Dichotomie Th1-Th2	226
3.3. Chimiokines	228
3.4. Interférons	229
3.4.1. Interférons α et β	229
3.4.2. Interféron γ	230
3.5. Facteurs de croissance	230
4. Récepteurs de cytokines	230
4.1. Structure	231
4.1.1. Récepteurs d'hématopoïétines	231
4.1.2. Récepteurs des interférons	231
4.1.3. Famille du récepteur du TNF	231
4.1.4. Superfamille des immunoglobulines	233
4.1.5. Récepteurs des chimiokines	233
4.1.6. Autres récepteurs	233
4.2. Expression	233
4.2.1. Forme membranaire	233
4.2.2. Récepteurs solubles	234
4.3. Organisation fonctionnelle	234
4.3.1. Chaîne β c	234
4.3.2. Chaîne γ c	235
4.3.3. gp 130	235
4.4. Transduction des signaux	237
4.5. Antagonistes de récepteurs	240
5. Méthodes d'étude	240
5.1. Dosage dans un liquide biologique	240
5.1.1. Activité biologique ou « bioessai »	240

5.1.2. Dosage	241
5.2. Au niveau cellulaire	241
5.2.1. Protéine cytoplasmique	241
5.2.2. Expression des gènes	242
6. Cytokines et thérapeutique	243
6.1. Reconstitution hématopoïétique	244
6.2. Lutte contre le cancer	244
6.3. Pathologie infectieuse	245
6.4. Pathologie inflammatoire	245

Chapitre 12

Système du complément	249
1. Nomenclature	251
2. Voies d'activation	251
2.1. Voie classique d'activation	253
2.1.1. Activation du C1	254
2.1.2. Contrôle du C1	256
2.1.3. Formation de la C3/C5 convertase classique	256
2.1.4. Contrôle de la C3/C5 convertase classique	257
2.2. Voie alterne d'activation	258
2.2.1. Formation de la C3-convertase alterne	258
2.2.2. Contrôle et rôle des activateurs de la voie alterne	260
2.3. Similarités entre les deux voies d'activation	261
3. Voie effectrice commune	261
4. Récepteurs cellulaires des composants du complément	262
4.1. Récepteurs du C3 et du C4	263
4.1.1. Récepteurs du C3a/C4a et du C5a	263
4.1.2. CR1 : récepteur du C3b et du C4b	263
4.1.3. CR2 ou récepteur du C3dg/C3d	264
4.1.4. CR3 ou récepteur du C3bi	264
4.1.5. CR4 ou p150/95	265
5. Génétique du complément	265
5.1. Polymorphisme génétique	265
5.1.1. Polymorphisme du complément et CMH	266
5.1.2. Facteur B	266
5.1.3. C2	266
5.1.4. C4	266
5.2. Déficiences du complément	266
6. Métabolisme des protéines du complément	267
7. Activités biologiques du complément	267
7.1. Lésions membranaires	267
7.2. Rôle dans l'inflammation	268

7.3. Phagocytose	268
7.4. Interactions avec les lymphocytes	268
7.5. Interaction avec les globules rouges	268
7.6. Complément et VIH	268
7.7. Autres fonctions du complément	269
8. Exploration du complément	269

Partie III

Physiologie immunitaire

Chapitre 13

Réaction inflammatoire	273
1. Inflammation	273
1.1. Morphologie de l'inflammation	274
1.1.1. Inflammation aiguë	274
1.1.2. Inflammation chronique	277
1.2. Facteurs de l'inflammation	278
1.2.1. Facteurs déclenchants de l'inflammation	278
1.2.2. Facteurs initiateurs de la réponse inflammatoire	278
1.2.3. Médiateurs de l'inflammation	280
1.2.4. Cytokines	282
1.3. Marqueurs de l'inflammation	283
2. Rôle des cytokines dans la régulation de la réaction inflammatoire	284
2.1. Rôle des cytokines sur les cellules endothéliales	284
2.2. Rôle des cytokines sur le système nerveux central	286
2.3. Rôle des cytokines sur le foie	287
2.4. Rôle autorégulateur des cytokines	287
3. Conclusion	288

Chapitre 14

Complexe majeur d'histocompatibilité et présentation de l'antigène	289
1. Complexe majeur d'histocompatibilité	291
1.1. Gènes du CMH-I	291
1.2. Gènes du CMH-II	293
1.3. Gènes du CMH-III	294

2. Molécules de classe I du CMH	294
2.1. Structure du CMH-I et peptides associés	294
2.1.1. Molécules de classe Ia	294
2.1.2. Molécules de classe Ib	297
2.2. Synthèse et expression du CMH-I	297
2.3. Sites de dégradation des antigènes et d'acquisition des peptides par le CMH-I	298
2.4. Interférence dans la maturation des molécules du CMH-I	300
3. Molécules de classe II du CMH	300
3.1. Structure du CMH-II et peptides associés	300
3.2. Sites de dégradation des antigènes et d'acquisition des peptides par le CMH-II	301
3.3. Cellules dendritiques	303
4. Stimulation des lymphocytes T par le CMH	304
5. Reconnaissance des molécules du CMH-I par les cellules NK	305
6. Conclusion	305

Chapitre 15

Réponse immunitaire spécifique	309
1. Circonstances	309
1.1. Activation	309
1.2. Notion de danger	310
1.3. Type de réponse	310
2. Présentation de l'antigène	311
2.1. Cellules présentant l'antigène	312
2.1.1. CPA non professionnelles.....	312
2.1.2. CPA professionnelles.....	313
2.2. Cellules dendritiques	313
2.2.1. Origine des DC	314
2.2.2. Morphologie	315
2.2.3. Molécules de surface	315
2.3. Rôle des cellules dendritiques	316
2.3.1. Capture des antigènes	316
2.3.2. Présentation des antigènes	318
2.4. Molécules de présentation des antigènes	320
2.4.1. Molécules du CMH.....	320
2.4.2. Molécules CD1	321
3. Reconnaissance de l'antigène	324
3.1. Récepteur de l'antigène	324
3.2. Nature des interactions	324
3.2.1. Reconnaissance associative	324
3.2.2. Régions déterminant la complémentarité	325

3.3. Sous-populations lymphocytaires T	329
3.3.1. Lymphocytes T CD4 et T CD8.....	329
3.3.2. Lymphocyte T CD4- CD8-.....	329
4. Activation lymphocytaire T	330
4.1. Signal d'activation	330
4.1.1. Complexe TCR-CD3	330
4.1.2. Corécepteurs CD4-CD8.....	332
4.1.3. Signalisation	333
4.1.4. Rôle de CD45	337
4.2. Fréquence des cellules activées	338
4.3. Prolifération des lymphocytes activés	340
4.3.1. Interleukine 2 (IL-2)	340
4.3.2. Récepteur de l'IL-2.....	340
4.3.3. Rôle de l'IL-2	341
4.3.4. Expansion clonale.....	342
5. Contraintes à l'activation	343
5.1. Notion de seuil	343
5.1.1. Concentration en peptides.....	343
5.2. Taille du TCR	345
5.2.1. Synapses immunologiques.....	347
5.3. Molécules de costimulation	348
5.3.1. Couple CD28/B7	348
5.3.2. Couple CD40/CD40L	352
6. Profil de la réponse immunitaire	353
6.1. Schéma de différenciation	354
6.1.1. Lymphocytes indifférenciés.....	354
6.1.2. Différenciation.....	354
6.2. Devenir des lymphocytes T	354
6.2.1. Profils cytokiniques Th1-Th2	354
6.2.2. Mécanisme moléculaire	363
7. Rôles effecteurs des cytokines	365
7.1. Propriétés antivirales des interférons	365
7.1.1. Effecteurs cellulaires	366
7.1.2. Voies d'activation	369
7.1.3. Application en thérapeutique.....	369
7.2. Cytokines et apoptose	369
7.2.1. Apoptose	369
7.2.2. Caractéristiques de l'apoptose	370
7.2.3. Signaux activateurs de l'apoptose	370
7.2.4. Apoptose et inflammation.....	372
7.2.5. Résistance à l'apoptose.....	373
7.2.6. Marqueurs de l'apoptose.....	375
8. Mémoire des lymphocytes T	376
8.1. Définition de la mémoire immunitaire	376

8.2. Support de la mémoire immunitaire	377
8.2.1. Origine des lymphocytes T à mémoire	377
8.2.2. Modèles de différenciation	377
8.3. Entretien de la mémoire	379
8.3.1. Réactivation spécifique	379
8.3.2. Rôle des cytokines	379
8.4. Caractéristiques des cellules-mémoire	380
8.4.1. Caractéristiques membranaires	380
8.4.2. Propriétés de migration	381

Chapitre 16

Réponse immunitaire cellulaire	383
1. Cytotoxicité cellulaire	383
1.1. Cellules cytotoxiques	383
1.1.1. Lymphocytes T cytotoxiques	383
1.1.2. Cellules NK	384
1.1.3. Macrophages	384
1.2. Molécules cytotoxiques	385
1.2.1. Molécules cytotoxiques stockées	385
1.2.2. Molécules membranaires et sécrétées	388
1.3. Mécanismes de la lyse	389
1.3.1. Événements	389
1.3.2. Voie dépendant de la Perforine	389
1.3.3. Voie des granzymes	392
1.3.4. Voie Fas/FasL	394
1.3.5. Mécanismes de protection	394
1.4. Étapes de la lyse par les CTL	394
1.4.1. Adhérence	394
1.4.2. Interactions spécifiques	395
1.4.3. Recirculation	395
1.4.4. Survie des CTL	395
1.5. Lyse par les cellules NK	395
1.5.1. Récepteurs activateurs	395
1.5.2. Inhibition de l'activité NK	396
1.5.3. Rôle de la lyse NK	397
2. Différenciation des CTL	397
2.1. Reconnaissance de l'antigène	398
2.1.1. Nature de l'antigène	398
2.1.2. Présentation de l'antigène	400
2.2. Activation	401
2.2.1. Composants moléculaires	401
2.2.2. Activation Th-dépendante	402
2.2.3. Activation Th-indépendante	403

2.2.4. Points de contrôle	404
2.3. Expansion clonale	405
2.3.1. Prolifération	405
2.3.2. Cinétique de prolifération	405
2.4. Différenciation	405
2.4.1. Cytokines inductrices.....	405
2.4.2. Production de cytokines.....	406
2.4.3. Contribution des CTL à la lutte anti-infectieuse.....	408
2.4.4. Lymphocytes T CD8 à mémoire.....	409
3. Réponse inflammatoire	410
3.1. Activation des macrophages	411
3.1.1. Propriétés bactéricides	411
3.1.2. Inflammation locale	411
3.1.3. Amplification des réponses immunitaires	411
3.2. Inflammation et immunité muqueuse	412

Chapitre 17

Réponse immunitaire humorale	415
1. Reconnaissance de l'antigène	416
1.1. Récepteur B	416
1.1.1. Organisation fonctionnelle du BCR.....	416
1.1.2. Implications fonctionnelles.....	417
1.2. Agrégation des récepteurs	418
1.2.1. Microdomaines	418
1.2.2. Corécepteurs	418
1.3. Capture des antigènes par le BCR	419
1.3.1. Internalisation	420
1.3.2. Apprêtement des antigènes	420
1.3.3. Synapses B.....	421
1.3.4. Cellules présentatrices d'antigènes au lymphocyte B.....	422
2. Activation B	424
2.1. Transmission du signal	424
2.1.1. Composants moléculaires	424
2.1.2. Voies métaboliques.....	424
2.2. Formation d'un centre germinatif	425
2.2.1. Expansion clonale.....	425
2.2.2. Maturation d'affinité.....	426
2.2.3. Rôle des lymphocytes T.....	428
3. Coopération lymphocytaire T-B	428
3.1. Nature de l'antigène	429
3.1.1. Antigènes T-dépendants	429
3.1.2. Antigènes T-indépendants	430

3.2. Nature des interactions	431
3.2.1. Interactions cognitives	431
3.2.2. Molécules de costimulation	431
3.3. Séquence des événements	432
3.3.1. Activation	432
3.3.2. Costimulation.....	433
3.3.3. Conséquences fonctionnelles.....	433
3.3.4. Interactions T-B.....	434
3.3.5. Activation by-stander.....	435
4. Différenciation B	436
4.1. Commutation isotypique	436
4.2. Rôle des cytokines dans la réponse humorale	438
4.2.1. Différenciation T	438
4.2.2. Cytokines et commutation isotypique	438
4.2.3. Profil de la réponse	438
4.3. Différenciation plasmocytaire	441
4.3.1. Immunoglobulines sécrétées.....	442
4.3.2. Sites de production des anticorps	442
4.3.3. Immunité muqueuse.....	443
5. Réponses T-indépendantes	445
5.1. Lymphocytes B1	446
5.1.1. Caractéristiques.....	446
5.1.2. Rôle dans la protection des muqueuses	446
5.1.3. Zone marginale de la rate	447
5.2. Activation T-indépendante	447
5.2.1. Signal d'activation	447
5.2.2. Contrôle de l'activation	447
6. Contrôle de la production des anticorps	448
6.1. Contrôle exercé par les anticorps spécifiques	448
6.1.1. Récepteurs de Fc des IgG	448
6.1.2. Récepteurs inhibiteurs autres.....	449
6.2. Anticorps anti-idiotypiques	450
6.2.1. Idiotypie.....	450
6.2.2. Anticorps anti-idiotypiques	451
6.2.3. Idiotypes	452
6.2.4. Réseau idiotypique.....	453
6.2.5. Régulation idiotypique.....	453

Chapitre 18

Système immunitaire
et infections

1. Agents infectieux, hôtes et infections	455
2. Défenses non spécifiques – Immunité naturelle	455
2.1. Approche phylogénique –	458
Apparition d'une immunité naturelle	459
2.2. Barrières naturelles – Surfaces cutanéomuqueuses	460
2.2.1. Peau et muqueuses	460
2.2.2. Barrières mécaniques, chimiques et biologiques	461
2.3. Activation de la voie alterne du complément	462
2.4. Interférons et TNF	463
2.5. Réaction inflammatoire aiguë	464
2.6. Interface immunité naturelle – immunité adaptative	466
2.6.1. Macrophage et cellule dendritique	466
2.6.2. Cytokines pro-inflammatoires	466
2.6.3. Chimiokines	469
2.7. Orientation des réponses immunes	469
2.7.1. Rôle du microenvironnement – Cellules et médiateurs	469
2.7.2. Induction de « costimulation » par les molécules des micro-organismes	470
2.7.3. Cellules NK	471
2.7.4. Éosinophiles	471
3. Entre immunité naturelle et immunité adaptative –	
Lymphocytes T $\gamma\delta$ et B CD5+	472
4. Immunité adaptative	472
4.1. Apoptose et infection	473
4.2. Réponses immunitaires cytotoxiques	474
4.2.1. Rôle des lymphocytes T cytotoxiques	474
4.2.2. Rôle des lymphocytes B dans la réponse anticorps	474
4.2.3. Rôle effecteur des anticorps	476
4.2.4. Rôle des réactions dites « d'hypersensibilité retardée » – Recrutement et activation de cellules effectrices par l'interféron- γ	477
4.3. Réponses immunitaires non cytotoxiques	478
4.3.1. IgA	478
4.3.2. IgE	479
4.4. Acquisition d'une immunité protectrice et de la mémoire immunologique	480
5. Mécanismes d'évasion à la réponse immune	480
5.1. Séquestration anatomique	481
5.2. Mimétisme antigénique	482
5.3. Modifications des antigènes de surface	482

5.4. Dysrégulation des réponses immunes	483
5.5. Résistance aux mécanismes effecteurs	484
5.5.1. Résistances aux fonctions du complément	485
5.5.2. Résistance à la phagocytose.....	486
Bibliographie	487

Partie IV

Immunologie clinique – Immunopathologie

Chapitre 19

Réactions d'hypersensibilité	491
1. Allergie et asthme	492
1.1. Émergence du concept d'allergie	492
1.2. Finalité de la réaction allergique	493
1.3. Acteurs de la réaction allergique de type I	493
1.3.1. Allergènes	493
1.3.2. IgE.....	494
1.3.3. Cellules	497
1.3.4. Médiateurs	498
1.4. Mise en jeu de la réaction allergique	501
1.4.1. Sensibilisation.....	501
1.4.2. Expression clinique.....	501
1.5. Manifestations de l'allergie IgE-dépendante	501
1.5.1. Asthme.....	502
1.5.2. Rhinite.....	503
1.5.3. Urticaire aiguë	504
1.5.4. Œdème de Quincke.....	504
1.5.5. Choc anaphylactique.....	504
1.5.6. Manifestations digestives/allergie alimentaire	505
1.6. Reconnaissance de la nature allergique IgE-dépendante d'un tableau clinique	505
1.6.1. Asthme	505
1.6.2. Autres maladies allergiques	510
1.7. Principes thérapeutiques des maladies allergiques	510
1.7.1. Prévention du conflit allergique.....	511
1.7.2. Traitement des conséquences de la réaction allergique	512
1.7.3. Médicaments particuliers à l'asthme	513
1.8. Conclusion	513
2. Hypersensibilité due à des anticorps autres que les IgE	513
2.1. Définition	513

2.2. Mécanismes lésionnels	514
2.1.1. Activation du complément.....	514
2.2.2. Classes et sous-classes d'anticorps.....	516
2.3. Cytopénies immunologiques et accidents hémolytiques de la transfusion	516
2.3.1. Mécanismes immunopathologiques.....	517
2.3.2. Mécanismes de destruction des cellules sanguines dans les cytopénies immunologiques et les accidents transfusionnels	523
2.3.3. Exploration immunologique des cytopénies immunologiques	525
2.4. Hypersensibilité de type II dans d'autres situations pathologiques	530
2.4.1. Rejet vasculaire hyperaigu dans les greffes d'organes	530
2.4.2. Maladies auto-immunes dues à des autoanticorps pathogènes	531
3. Maladies à complexes immuns	531
3.1. Définition	531
3.2. Circonstances étiologiques	532
3.3. Physiopathologie	532
3.3.1. Modèle expérimental – Phénomène d'Arthus	532
3.3.2. Maladie sérique expérimentale	534
3.3.3. Facteurs intervenants dans l'apparition de maladies à complexes immuns.....	535
3.3.4. Pouvoir pathogène des complexes immuns	539
3.4. Méthodes de détection des complexes immuns circulants	540
3.4.1. Méthodes immunohistochimiques	540
3.4.2. Tests de détection et de dosage de complexes immuns circulants.....	540
3.5. Exemples de maladies humaines à complexes immuns	541
3.5.1. Alvéolites allergiques extrinsèques	541
3.5.2. Maladie du sérum	542
3.5.3. Lupus érythémateux disséminé.....	543
3.5.4. Complexes immuns dans les infections chroniques	544
4. Hypersensibilité cellulaire	544
4.1. Hypersensibilité de contact	545
4.1.1. Conditions de l'eczéma de contact	546
4.1.2. Réactions épicutanées	548
4.2. Hypersensibilité de type tuberculinique	548
4.3. Hypersensibilité granulomateuse	549
4.3.1. Les facteurs immunologiques de l'hypersensibilité granulomateuse	549
4.3.2. Maladies infectieuses.....	550
4.3.3. Autres maladies granulomateuses.....	552
Bibliographie	552

Chapitre 20

Maladies auto-immunes et auto-immunité	555
1. Maladies auto-immunes et autoantigènes	556
1.1. Induction de la réponse auto-immune	556
1.2. Sélection des clones autoréactifs par l'autoantigène	556
2. Mécanismes effecteurs – Lymphocytes T ou B autoréactifs	557
2.1. Nécessité de clones autoréactifs dans le répertoire périphérique	557
2.2. Mécanismes effecteurs lésionnels	561
3. Mécanismes immunopathologiques	565
3.1. Quand l'invisible devient visible	566
3.1.1. Antigènes séquestrés	566
3.1.2. Antigènes cryptiques	566
3.2. Quand le soi est modifié	567
3.2.1. Modification de l'antigène au cours de l'apoptose	567
3.2.2. Modification de l'autoantigène au cours du cancer	569
3.3. Quand le non-soi mime le soi	570
3.4. Quand finit l'indifférence	570
3.4.1. Expression aberrante des molécules de classe II du CMH	571
3.4.2. Expression de facteurs de croissance lymphocytaire par la cellule exprimant l'autoAg et activation des lymphocytes T autoréactifs	571
3.4.3. Anomalie d'expression des molécules costimulatrices et survenue d'un processus auto-immun	572
4. Facteurs environnementaux et génétiques	574
4.1. Base génétique	574
4.1.1. Gènes candidats	574
4.1.2. Analyse des modèles murins spontanés de MAI	575
4.1.3. Cartographie des gènes de susceptibilité	576
4.2. Facteurs d'environnement et déclenchement du processus auto-immun	577
4.2.1. Agents pathogènes	577
4.2.2. Facteurs médicamenteux	577
4.2.3. Facteurs hormonaux	578
Bibliographie	578

Chapitre 21

Immunité de greffe	581
1. Transplantation d'organe	581
1.1. Définitions	581
1.2. Devenir de la greffe	582
1.2.1. Lois de la transplantation	582
1.2.2. Histoire naturelle d'une greffe	582

1.2.3. Différents types de rejet.....	583
1.3. Bases cellulaires du rejet de greffe – Réaction allogénique	584
1.3.1. Modèles <i>in vitro</i>	584
1.3.2. Réponse allogénique <i>in vivo</i>	585
1.4. Bases moléculaires du rejet de greffe	586
1.4.1. Déterminants antigéniques du CMH	586
1.4.2. Spécificité des TCR des lymphocytes T alloréactifs	589
1.5. Mécanismes immunologiques du rejet de greffe	589
1.5.1. Rejet suraigu	590
1.5.2. Rejet aigu	590
1.5.3. Rejet chronique	591
1.5.4. Rôle des cellules endothéliales	592
1.5.5. Apoptose et réaction de rejet	592
1.6. Prévention du rejet	593
1.6.1. Compatibilité HLA	593
1.6.2. Traitements immunosuppresseurs	598
1.6.3. Prophylaxie des infections – Rôle du CMV	600
2. Immunologie des xénogreffes	600
2.1. Rejet des xénogreffes	601
2.1.1. Rejet suraigu des xénogreffes	601
2.1.2. Rejet différé vasculaire des xénogreffes	604
2.1.3. Rejet aigu des xénogreffes	605
2.2. Prévention du rejet xénogénique	606
2.2.1. Prévention du rejet suraigu et du rejet différé vasculaire	606
2.2.2. Prévention du rejet aigu	607
2.2.3. Prévention du rejet xénogénique par l'utilisation d'animaux transgéniques	608
2.3. Risque infectieux	609
Bibliographie	610

Chapitre 22

Greffe de cellules hématopoïétiques	613
1. Différents types de greffes de CSH	614
1.1. Greffe autologue (ou autogreffe)	614
1.2. Greffe syngénique	614
1.3. Greffe allogénique (ou allogreffe)	614
2. Nature du greffon de CSH	615
2.1. Origine des CSH	615
2.2. Manipulation du greffon	615
3. Indications thérapeutiques des greffes de CSH	616
3.1. Indications de l'autogreffe	616

3.2. Indications de l'allogreffe	617
3.2.1. Affections hématologiques déficitaires et autres indications non malignes	617
3.2.2. Hémopathies malignes	617
4. Pratique de l'allogreffe de CSH	617
4.1. Conditionnement du receveur	618
4.2. Greffe proprement dite	618
4.3. Reconstitution hématopoïétique et immunitaire	619
4.4. Complications	619
5. Alloréactivité et ses conséquences	620
5.1. Antigènes d'histocompatibilité	620
5.2. Effets bénéfiques des lymphocytes T du greffon	621
5.3. Maladie du greffon contre l'hôte ou GVH	621
5.3.1. Conditions d'apparition de la GVH	621
5.3.2. Physiopathologie de la GVH	622
5.3.3. Clinique de la GVH	623
5.3.4. Traitement de la GVH	623
5.4. Conséquences de la T-déplétion – Dilemme des lymphocytes T ..	624
5.5. Résistance hybride	625
6. Nouvelles stratégies	625
6.1. Thérapie cellulaire par greffe de lymphocytes T	625
6.2. Contrôle de l'alloréactivité après allogreffe de CSH	626
6.3. Nouvelles indications potentielles de la greffe de CSH	626
6.4. Immunothérapie par administration de cellules dendritiques	627
6.5. Thérapie génique par greffe autologue de CSH génétiquement modifiées	627

Chapitre 23

Déficits immunitaires primaires	629
1. Définitions	630
1.1. Notion de déficit immunitaire	630
1.2. Origine génétique	630
1.3. Classification	631
1.3.1. Déficits immunitaires combinés sévères	631
1.3.2. Déficits prédominant sur une lignée cellulaire	631
1.3.3. Déficits de l'immunité innée	634
2. Manifestations cliniques	635
2.1. Infections	635
2.1.1. Infections bactériennes et fongiques	635
2.1.2. Infections virales	636
2.2. Circonstances de survenue	636
2.2.1. Déficits de l'immunité humorale	636

2.2.2. Déficits de l'immunité cellulaire	636
2.2.3. Déficits de l'immunité innée	637
3. Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)	637
3.1. Caractéristiques	637
3.1.1. Caractéristiques communes	637
3.1.2. Classification des DICS	638
3.2. DICS par anomalie de différenciation	639
3.2.1. Dysgénésie réticulaire.....	639
3.2.2. Déficit en adénosine désaminase (ADA).....	639
3.2.3. Déficit en PNP (<i>purine nucleoside phosphorylase</i>).....	641
3.2.4. Alymphocytose, ou DICS T- B- NK+	641
3.2.5. DICS T- B+ NK-	643
3.3. DICS dus à des anomalies fonctionnelles	647
3.3.1. Défaut d'expression des molécules de classe II du CMH ...	647
3.3.2. Défaut d'expression des molécules de classe I.....	648
3.4. Déficits complexes	648
3.4.1. Ataxie-télangiectasie.....	649
3.4.2. Syndrome de Wiscott-Aldrich	650
3.4.3. Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP)	653
3.4.4. Syndrome d'activation macrophagique	654
4. Déficits prédominant sur l'immunité cellulaire	654
4.1. Embryopathie thymique	654
4.1.1. Syndrome de DI GEORGE.....	654
4.2. Anomalies du récepteur T	655
4.2.1. Déficits en CD3	656
4.2.2. Déficit en ZAP70.....	657
4.3. Déficit en récepteurs de cytokines	657
4.3.1. Récepteur de l'IFN- γ	658
4.3.2. Récepteur de l'IL-12 : IL-12R β 1	658
4.3.3. Facteur de transcription STAT1	659
5. Déficits immunitaires prédominant sur l'immunité humorale	659
5.1. Anomalies de différenciation	659
5.1.1. Agammaglobulinémie liée à l'X (XLA) ou maladie de Bruton.....	659
5.1.2. Syndromes d'hyper IgM (HIGM).....	661
5.2. Anomalies fonctionnelles	663
5.2.1. Hypogammaglobulinémies	663
5.2.2. Déficits sélectifs.....	664
6. Déficits des cellules phagocytaires	666
6.1. Anomalies de différenciation	666
6.1.1. Agranulocytose ou neutropénie congénitale sévère.....	666
6.1.2. Neutropénie cyclique	667
6.2. Anomalies fonctionnelles	668
6.2.1. Granulomatose septique chronique.....	668

6.2.2. Déficit en myéloperoxydase	670
6.2.3. Déficit en protéines d'adhérence	671
6.2.4. Syndrome de Chediak-Higashi	671
7. Diagnostic biologique	672
7.1. Cellules sanguines	672
7.1.1. Numération formule sanguine	672
7.1.2. Étude des populations lymphocytaires	672
7.1.3. Marqueurs de différenciation	673
7.2. Immunité humorale	673
7.2.1. Dosage pondéral des immunoglobulines	673
7.2.2. Recherche d'anticorps d'immunisation	673
7.2.3. Différenciation <i>in vitro</i>	673
7.3. Immunité cellulaire	674
7.3.1. Réponse proliférative	674
7.3.2. Production de cytokines	674
7.3.3. Activité cytotoxique	674
7.3.4. Réaction inflammatoire	675
7.4. Cellules phagocytaires	675
7.4.1. Phagocytose	675
7.4.2. Activité bactéricide	675
7.4.3. Chimiotactisme	675
7.4.4. Molécules d'adhérence	675
7.5. Dosages autres	676
7.5.1. Complément	676
7.5.2. Dosages enzymatiques	676

Chapitre 24

Infections VIH et SIDA	677
1. Origine de l'infection	678
1.1. VIH-1	678
1.1.1. Groupe M	678
1.1.2. Groupe O	679
1.1.3. Groupe N	679
1.2. VIH-2	679
1.3. Origine du VIH	679
1.3.1. Virus simiens	679
1.3.2. Origine du VIH-2	680
1.3.3. Origine du VIH-1	680
1.4. Origine de l'épidémie	680
2. Le virus	681
2.1. Caractéristiques du virus	681
2.2. Organisation du génome	681
2.3. Protéines virales et fonctions	682

2.3.1. Protéines de structure.....	682
2.3.2. Protéines de régulation	684
2.3.3. Protéines accessoires	684
3. Cellules hôtes du VIH	684
3.1. Récepteurs du VIH	685
3.1.1. Récepteur CD4.....	685
3.1.2. Corécepteurs du VIH	686
3.1.3. Autres corécepteurs	687
3.2. Autres facteurs critiques pour l'infection	688
3.2.1. Pénétration dans l'organisme.....	688
3.2.2. Acheminement vers les cellules cibles	689
3.2.3. Formes extracellulaires du VIH.....	690
3.3. Cycle de réplication du VIH	691
3.3.1. Absorption et pénétration	692
3.3.2. Transcription inverse et intégration	692
3.3.3. Synthèse des ARNm	692
3.3.4. Assemblage, libération et maturation	693
3.3.5. Facteurs stimulant la réplication	693
4. Histoire naturelle de l'infection par le VIH	694
4.1. Primo-infection	694
4.2. Phase chronique	696
4.3. SIDA	699
5. Épidémiologie	702
5.1. SIDA	702
5.1.1. Nombre de cas de SIDA	702
5.1.2. Stabilisation du nombre de nouveaux cas.....	702
5.1.3. Répartition des nouveaux cas de SIDA	702
5.1.4. Perspectives	703
5.2. Séropositivité	703
5.2.1. En France	703
5.2.2. En Europe	703
6. Réponse immunitaire	704
6.1. Anticorps	704
6.1.1. Spécificité	704
6.1.2. Pouvoir neutralisant	704
6.1.3. Propriétés lytiques	705
6.1.4. Propriétés opsonisantes.....	705
6.2. Réponse cellulaire cytotoxique	705
6.2.1. Profil	706
6.2.2. Niveau.....	707
6.2.3. Évolution.....	707
6.3. Rôle des lymphocytes T CD4	709
6.3.1. Fréquence des cellules réactives au VIH	709
6.3.2. Caractéristiques fonctionnelles	710

6.4. Cytokines, chimiokines et immunité anti-VIH	710
6.4.1. Cytokines	711
6.4.2. Facteurs suppresseurs de la réplication virale.....	711
7. Physiopathologie	712
7.1. Persistance du VIH	712
7.1.1. Dissémination rapide de l'infection.....	712
7.1.2. Séquestration des virions	712
7.1.3. Constitution du réservoir de cellules infectées de façon latente	713
7.1.4. Inactivation des lymphocytes T CD4 spécifiques du VIH ..	713
7.1.5. Épuisement de la réponse immunitaire cytotoxique	713
7.1.6. Échappement aux effecteurs antiviraux	713
7.1.7. Interférence aux stades précoces de la réponse immunitaire	714
7.2. Physiopathologie du déficit immunitaire	714
7.2.1. Déplétion lymphocytaire	714
7.2.2. Mécanismes compensatoires	716
7.2.3. Effets immunosuppresseurs du VIH.....	717
8. Prévention et traitement	718
8.1. Vaccination	718
8.1.1. Vaccination préventive	718
8.1.2. Vaccination thérapeutique	718
8.2. Traitements	719
8.2.1. Médicaments antiviraux.....	719
8.2.2. Antirétroviraux	719
8.2.3. Quand débiter un traitement antirétroviral ?.....	720
8.2.4. Qui traiter ?	721
8.2.5. Comment traiter ?	722
8.3. Immunothérapie	723
8.3.1. Cytokines	723
8.3.2. Autres voies	723

Chapitre 25

Immunité et cancer	725
1. Contrôle du développement tumoral par le système immunitaire	725
1.1. Caractéristiques principales des cellules tumorales	725
1.2. Découverte de l'immunité antitumorale	726
1.3. Méthodes utilisées pour l'identification des antigènes tumoraux ..	728
1.4. Antigènes de tumeur chez l'homme	730
1.4.1. Antigènes spécifiques de cellules tumorales dont l'expression est partagée par différents types de cancers	730
1.4.2. Antigènes de tumeur codés par des gènes amplifiés et surexprimés dans certaines cellules tumorales	731
1.4.3. Antigènes spécifiques de tumeurs résultant de mutations ...	731

1.4.4. Antigènes spécifiques de tumeurs résultant de gènes viraux, ou codés par des gènes de fusion	731
1.4.5. Antigènes associés aux tumeurs	731
1.5. Reconnaissance spécifique de la cellule tumorale	732
2. Réponse immunitaire antitumorale	734
2.1. Rôle des cellules dendritiques	734
2.2. Activation des lymphocytes T spécifiques de tumeur	737
2.3. Autres cellules effectrices – Cellules NK	738
3. Mécanismes d'échappement de la cellule tumorale	739
3.1. Défaut d'induction d'une réponse immunitaire	739
3.2. Facteurs suppresseurs et adaptation des cellules tumorales	740
4. Des concepts à l'immunothérapie des tumeurs	740
4.1. Arguments expérimentaux	741
4.2. Essais cliniques des thérapeutiques immunologiques des cancers	741

Partie V

Méthodes en immunologie

Chapitre 26

Réaction antigène-anticorps	747
1. Propriété de la réaction Ag-Ac	747
1.1. Bases moléculaires de la liaison Ag-Ac	747
1.2. Spécificité	748
1.3. Affinité	748
1.4. Avidité	750
1.5. Réversibilité	750
2. Origines des anticorps	751
3. Applications au laboratoire	752
4. Classification des réactions Ag-Ac	752
4.1. En fonction de leur complexité	752
4.1.1. Réaction primaire.....	752
4.1.2. Réaction secondaire	752
4.1.3. Réaction tertiaire.....	752
4.2. En fonction de leur sensibilité	753
5. Précipitation	753
5.1. Définition	753
5.2. Principe fondamental de zone d'équivalence	753
5.3. Précipitation en milieu liquide	754
5.4. Précipitation en milieu gélifié	754

5.4.1. Technique d'Oudin	755
5.4.2. Immunodiffusion double ou méthode d'Ouchterlony	755
5.4.3. Immunodiffusion radiale ou méthode de Mancini.....	756
5.4.4. Électro-immunodiffusion.....	756
5.5. Application au laboratoire	761
6. Agglutination	761
6.1. Agglutination directe ou active	761
6.2. Agglutination indirecte ou passive	762
6.3. Inhibition de l'agglutination	763
7. Techniques utilisant le complément	764
7.1. Mise en évidence d'antigènes membranaires	764
7.2. Recherche d'anticorps cytotoxiques	765
7.3. Réaction de déviation du complément	766
8. Réactions utilisant un marquage	767
8.1. Variantes méthodologiques	767
8.1.1. Méthode directe	767
8.1.2. Méthode indirecte	767
8.1.3. Méthode sandwich.....	767
8.1.4. Méthodes par compétition	769
8.2. Dosage radio-immunologique	769
8.3. Immunofluorescence	771
8.4. Immuno-enzymologie	771
8.4.1. Technique ELISA	771
8.4.2. Western-blot	774
9. Réactions de neutralisation	775
Conclusion	775

Chapitre 27

Cytofluorométrie analytique	777
1. Principe de la technique	778
1.1. Analyse	779
1.2. Tri cellulaire	779
2. Définition d'un fluorochrome	779
3. Avantages et contraintes de la cytofluorométrie	782
3.1. Analyse cytofluorométrique	782
3.1.1. Rapidité de l'analyse.....	782
3.1.2. Étude qualitative et quantitative de chaque cellule.....	782
3.1.3. Analyse multiparamétrique.....	782
3.1.4. Échantillons	782
3.1.5. Informatisation.....	783
3.1.6. Nécessité de contrôles.....	783
3.2. Tri cellulaire	783
3.3. Matériel analysable	783

3.4. Contrôles de qualité	784
3.4.1. Qualification de l'instrument	784
3.4.2. Vérification de la méthodologie	784
4. Paramètres étudiés	784
4.1. Caractéristiques morphologiques	784
4.2. Fluorescence	785
5. Applications	786
5.1. Immunofluorescence	786
5.1.1. Préparation des échantillons	786
5.1.2. Principes généraux de marquage	787
5.1.3. Traitement des données	788
5.1.4. Quantification	789
5.1.5. Types d'analyse	791
5.2. Applications autres	795
5.2.1. Autres méthodes de marquage	795
5.2.2. Applications en biologie	795
5.3. Autres domaines d'applications	798

Chapitre 28

Exploration de l'immunité cellulaire	799
1. Numération des populations lymphocytaires	799
1.1. Principe	799
1.2. Type de prélèvement	800
1.3. Marqueurs de différenciation	800
1.4. Méthodes	801
1.4.2. Immunofluorescence directe	801
1.4.3. Immunofluorescence indirecte	801
1.4.4. Marquage multiple	802
1.5. Résultats	802
1.6. Applications	802
1.6.1. Diagnostic de déficit immunitaire	802
1.6.2. Dysfonctionnements immunitaires	802
1.6.3. Caractérisation d'une prolifération leucémique	803
2. Activation lymphocytaire	803
2.1. Événements mesurés	803
2.2. Activateurs	803
2.2.1. Activateurs non spécifiques	803
2.2.2. Activateurs spécifiques	804
2.3. Prolifération lymphocytaire	805
2.3.1. Méthode	805
2.3.2. Résultats	805
2.3.3. Applications	806

2.4. Synthèse de cytokines	807
2.4.1. Méthodes.....	807
2.4.2. Applications.....	808
3. Production d'immunoglobulines	809
3.1. Mise en évidence	809
3.1.1. Activation de la production	809
3.1.2. Dosage des immunoglobulines	809
3.2. Fonction T auxiliaire	809
3.2.1. Isolement des lymphocytes T et cellules non-T	809
3.2.2. Cocultures	812
3.2.3. Interprétation.....	812
4. Activité cytotoxique	813
4.1. Test de relargage du ^{51}Cr	813
4.1.1. Principe	813
4.1.2. Expression des résultats	813
4.1.3. Quantification	813
4.2. Activité NK (<i>natural killer</i>)	814
4.2.1. Méthode	814
4.2.2. Résultats, applications	815
4.3. Cytotoxicité T (CTL)	815
4.3.1. Mise en évidence des CTL	815
4.3.2. Applications	816
4.4. Génération des CTL	816
4.4.1. Principe	817
4.4.2. Méthode	817
4.4.3. Interprétation.....	817
5. Fréquence des cellules réactives à un antigène	817
5.1. Fréquence des pCTL	817
5.1.1. Principe	817
5.1.2. Méthode	818
5.1.3. Applications	818
5.2. Fréquence des cellules sécrétrices de cytokines	819
5.2.1. En immunofluorescence	819
5.2.2. ELISPOT	820
5.3. Fréquence des lymphocytes T spécifiques d'un peptide	820
6. Exploration des cellules phagocytaires	820
6.1. Phagocytose	821
6.1.1. Méthode	821
6.1.2. Analyse des résultats.....	821
6.2. Métabolisme oxygéné	821
6.2.1. Principe	821
6.2.2. Méthode	823
6.3. Applications	823

Cet ouvrage est conçu pour permettre aux professionnels de la santé, aux chercheurs, aux étudiants et aux enseignants de comprendre les concepts essentiels de l'immunologie. Cette 4^e édition, entièrement actualisée, étoffée de 200 pages, est indispensable pour appréhender l'évolution des domaines d'application de cette discipline (cancérologie, greffes...).

Grâce à son approche pédagogique – servie par une nouvelle présentation en deux couleurs –, ce manuel favorise une compréhension globale du système immunitaire, de son fonctionnement normal ou pathologique ; il présente une description claire et accessible de ses éléments

fondamentaux (anatomie cellulaire et moléculaire) ; de sa fonction physiologique, y compris face à une infection ou à une transplantation d'organe ; de ses dérèglements innés ou acquis (pathologies et déficits immunitaires, notamment le SIDA) et des nouvelles stratégies thérapeutiques visant à leur correction par immunothérapie.

S'appuyant sur le progrès des connaissances qui a permis d'approfondir la compréhension des phénomènes et ouvert de nouvelles voies de recherche en thérapeutique, *Immunologie* offre au lecteur tous les moyens d'assimiler les avancées de cette science touchant à de grands problèmes de santé publique.

Noëlle Genetet est professeur d'immunologie à la faculté de pharmacie de Rennes I et praticien hospitalier au laboratoire d'immunologie du CHU de Rennes.



2-7430-0528-9



9782743005283