

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

• Peter PARHAM •

Traduction de l'anglais par Christo Atanasov
Révision scientifique de Pierre Masson



de boeck

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

• Peter PARHAM •

Construit sur le modèle de l'*Immunobiologie* de Janeway et coauteurs, mais présenté selon une approche didactique et un style totalement différents, cet ouvrage offre **une vision intégrée et moderne de l'immunologie** en abordant avec simplicité, précision et cohérence la complexité des mécanismes fondamentaux dans le contexte **des aspects physiologiques et pathologiques**.

Partant des divers aspects fondamentaux du système immunitaire, il permet une progression harmonieuse vers les thèmes et les applications concernant la **médecine**. L'originalité et l'innovation de l'ouvrage résident aussi dans l'intégration des éléments de l'immunologie clinique dans les domaines de l'immunité anti-infectieuse, des déficits immunitaires, des réactions d'hypersensibilité, des maladies auto-immunes, des transplantations et des cancers.

La présentation concise et homogène des processus immunologiques et immunopathologiques essentiels, ainsi que l'excellente qualité de l'**iconographie** (363 figures) l'imposent comme un ouvrage de référence indispensable, scientifiquement remarquable, d'usage facile et complet, destiné aux étudiants des 1^{er} et 2^e cycles en médecine, en pharmacie et en biologie, ainsi qu'aux médecins, aux pharmaciens et aux biologistes. En donnant une dimension philosophique à l'immunologie, l'ouvrage offre beaucoup plus qu'un voyage initiatique dans ce domaine et, à ce titre, devrait intéresser également tout chercheur.



9 782744 501463

PARHAM

ISBN 2-7445-0146-8

Sommaire

Chapitre 1	Éléments du système immunitaire et leurs rôles protecteurs	1
Chapitre 2	Structure des anticorps et origines de la diversité des cellules B	31
Chapitre 3	Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T	55
Chapitre 4	Développement des lymphocytes B	85
Chapitre 5	Développement des lymphocytes T	107
Chapitre 6	Immunité à médiation T cellulaire	129
Chapitre 7	Immunité assurée par les cellules B et les anticorps	159
Chapitre 8	L'immunité anti-infectieuse	201
Chapitre 9	Les échecs de l'immunité	241
Chapitre 10	Réactions d'hypersensibilité	269
Chapitre 11	Destruction des tissus sains par la réponse immunitaire	299
Chapitre 12	Manipulation de la réponse immunitaire	327

Liste des titres

1.	Éléments du système immunitaire et leurs rôles protecteurs	1	1-16	La mémoire immunologique avec protection à long terme caractérise les réponses de l'immunité adaptative	26
	Système de défense contre les pathogènes	2	1-17	Le système immunitaire peut être compromis par des immunodéficiences innées ou suite à l'action de certains pathogènes	27
1-1	Les pathogènes sont des organismes infectieux qui causent une maladie	2	1-18	Certaines réactions du système immunitaire causent allergie, maladies auto-immunes et rejet de tissus greffés	28
1-2	La peau et les muqueuses constituent des barrières physiques contre l'infection	5		Résumé	29
1-3	Les défenses immunitaires reposent sur les systèmes inné et adaptatif	6		Résumé du chapitre 1	30
1-4	Les globules blancs participent aux réponses immunitaires	7	2.	Structure des anticorps et origines de la diversité des cellules B	31
1-5	Les cellules du système immunitaire proviennent de précurseurs présents dans la moelle osseuse	10		Bases structurales de la diversité des anticorps	32
1-6	Les lymphocytes se trouvent dans les tissus lymphoïdes spécialisés	11	2-1	Les anticorps sont constitués de polypeptides comportant des régions variables et des régions constantes	32
1-7	Les lymphocytes sont activés dans les organes lymphoïdes secondaires	13	2-2	Les chaînes d'immunoglobulines sont repliées en domaines protéiques compacts et stables	34
1-8	Les cellules phagocytaires qui reconnaissent des composants des surfaces bactériennes déclenchent l'immunité innée et l'inflammation	15	2-3	Le site de liaison à l'antigène est formé par les régions hypervariables des domaines V de la chaîne L et de la chaîne H	36
1-9	L'immunité innée est également déclenchée par des protéines solubles du sang	17	2-4	Les sites de liaison à l'antigène varient dans leur forme et propriétés physiques	36
	Résumé	17	2-5	Les anticorps monoclonaux sont produits à partir d'un clone de cellules productrices d'anticorps	39
	Principes de l'immunité adaptative	18		Résumé	39
1-10	Les immunoglobulines et les récepteurs des cellules T constituent le répertoire très varié des molécules de reconnaissance de l'immunité adaptative	19		Origine de la diversité des immunoglobulines dans les cellules B avant le contact avec l'antigène	40
1-11	La diversité des immunoglobulines et des récepteurs des cellules T est générée par réarrangement génique	20	2-6	La séquence d'ADN codant la région variable est assemblée à partir de deux ou trois segments géniques	41
1-12	La sélection clonale des lymphocytes B et T sert de fil conducteur à la réponse immunitaire adaptative	21	2-7	La recombinaison aléatoire des segments géniques est à l'origine de la diversité des sites de liaison à l'antigène	41
1-13	Les cellules B reconnaissent le pathogène intact, tandis que les cellules T reconnaissent des peptides dérivés du pathogène et fixés à des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité	22	2-8	Les enzymes de recombinaison augmentent la diversité des sites de liaison à l'antigène	43
1-14	Les pathogènes extracellulaires et leurs toxines sont éliminés de l'organisme par les anticorps	23	2-9	Les cellules B naïves recourent à un épissage alternatif de l'ARNm pour produire l'IgM et l'IgD	44
1-15	Dans la réponse immunitaire, trois types de cellules T effectrices remplissent des fonctions différentes	25			

4-10	Les divers types de tumeurs des cellules B reflètent les différents stades de développement des cellules B	101	6-4	Les trois types de cellules présentatrices d'antigène professionnelles présentent trois types d'antigènes aux cellules T naïves	135
	Résumé	102	6-5	Quand les cellules T sont activées par l'antigène, les signaux des TcR et des corécepteurs changent le profil de la transcription génique	138
	Résumé du chapitre 4	103	6-6	La prolifération et la différenciation des cellules T activées sont induites par la cytokine interleukine-2	139
5.	Développement des lymphocytes T	107	6-7	La reconnaissance de l'antigène par les cellules T naïves en l'absence de costimulation rend la cellule T incapable de répondre	141
	Développement des cellules T dans le thymus	108	6-8	Les cellules T CD4 peuvent se différencier par des voies qui favorisent soit l'immunité humorale, soit l'immunité cellulaire	142
5-1	Les cellules T se développent dans le thymus	108	6-9	Pour devenir des cellules effectrices cytotoxiques, les cellules T CD8 naïves peuvent être activées de diverses manières	143
5-2	Les deux lignées de cellules T proviennent d'un précurseur thymique commun	109		Résumé	144
5-3	La production d'une chaîne β du TcR conduit à l'arrêt dans le réarrangement du gène codant la chaîne β et à l'expression des molécules CD4 et CD8	112		Propriétés et fonctions des cellules T effectrices	145
5-4	Les gènes codant la chaîne α du TcR peuvent subir plusieurs réarrangements successifs	114	6-10	Les cellules T effectrices peuvent être stimulées par l'antigène en l'absence de signaux de costimulation	145
5-5	Les cellules exprimant des récepteurs $\gamma\delta$ particuliers apparaissent pour la première fois au cours du développement embryonnaire	115	6-11	Les fonctions effectrices des cellules T s'effectuent avec la médiation de cytokines et de cytotoxines	145
	Résumé	116	6-12	Les cellules T CD8 cytotoxiques se comportent comme des tueurs en série mais sélectifs des cellules cibles dans les foyers infectieux	149
	Sélection positive et négative dans le répertoire des cellules T	117	6-13	Les cellules T cytotoxiques tuent leurs cellules cibles en induisant l'apoptose	150
5-6	Les cellules T qui peuvent reconnaître les molécules CMH du soi sont sélectionnées positivement dans le thymus	117	6-14	Les cellules T_H1 CD4 induisent l'activation des macrophages	151
5-7	La sélection positive contrôle l'expression du corécepteur CD4 ou du corécepteur CD8	119	6-15	Les cellules T_H1 coordonnent la réponse de l'hôte vis-à-vis des pathogènes intravésiculaires	153
5-8	Les réarrangements des gènes codant la chaîne α s'arrêtent immédiatement après la sélection positive de la cellule T	121	6-16	Les cellules T_H2 CD4 activent les cellules B à la condition que les deux cellules reconnaissent le même antigène	154
5-9	Les cellules T spécifiques pour les antigènes du soi sont éliminées du thymus par sélection négative	121		Résumé	156
5-10	Après le contact avec l'antigène dans les tissus lymphoïdes secondaires, les cellules T se différencient davantage	122		Résumé du chapitre 6	156
5-11	Les conditions requises pour la sélection thymique peuvent limiter le nombre de gènes fonctionnels du CMH de classe I et II	123	7.	Immunité assurée par les cellules B et les anticorps	159
5-12	Les cellules T sont impliquées dans une variété de pathologies malignes	125		Production d'anticorps par les lymphocytes B	160
	Résumé	126	7-1	L'activation des cellules B requiert le pontage des immunoglobulines de surface	160
	Résumé du chapitre 5	126	7-2	La réponse anticorps vis-à-vis de certains antigènes ne nécessite pas l'aide des cellules T	162
6.	Immunité à médiation T cellulaire	129	7-3	Les cellules B nécessitant de l'aide de la part des cellules T sont activées dans les tissus lymphoïdes secondaires où elles forment des centres germinatifs.	164
	Activation des cellules T naïves au contact de l'antigène	130	7-4	Les cellules B activées passent par une phase d'hypermutation somatique et de maturation d'affinité dans l'environnement spécialisé du centre germinatif	166
6-1	Le premier contact des cellules T naïves avec l'antigène a lieu dans les tissus lymphoïdes secondaires	130	7-5	Des interactions avec les cellules T sont requises pour la commutation isotypique des cellules B	170
6-2	L'écotaxie (homing) des cellules T naïves vers les tissus lymphoïdes secondaires est déterminée par des molécules d'adhérence cellulaire	131		Résumé	171
6-3	L'activation des cellules T naïves nécessite un signal de costimulation produit par une cellule présentatrice d'antigène professionnelle	134		Fonctions effectrices des anticorps	171
			7-6	Les anticorps IgM, IgG et IgA protègent le sang et les liquides extracellulaires	171

8-24	Les antigènes retenus longtemps après une infection peuvent entretenir la mémoire immunologique et l'immunité de protection	236	9-18	Un déficit génétique d'un récepteur de chimiokines CCR5, permet de résister à l'infection par le VIH, pour qui il sert de corécepteur	264
8-25	Les réponses, secondaires ou ultérieures, à un pathogène ne sont assurées que par des lymphocytes mémoire et non par des lymphocytes naïfs	237	9-19	Le VIH échappe à la réponse immunitaire et devient résistant aux médicaments antiviraux par de rapides mutations	264
	Résumé	238	9-20	Pendant la phase de latence, l'infection est active et le renouvellement des cellules T CD4 est intense	266
	Résumé du chapitre 8	238	9-21	L'infection par le VIH aboutit à une immunodéficience et à la mort causée par des infections opportunistes	266
				Résumé	267
				Résumé du chapitre	268
9.	Les échecs de l'immunité	241			
	Comment les pathogènes évitent et perturbent le système immunitaire	242	10.	Réactions d'hypersensibilité	269
9-1	La variation génétique de certaines espèces de pathogènes prévient le développement d'une immunité durable	242	10-1	Quatre types de réaction d'hypersensibilité sont basés sur des mécanismes effecteurs différents de l'immunité adaptative	270
9-2	Des mutations et recombinaisons permettent au virus de la grippe d'échapper au système immunitaire	242		Réactions d'hypersensibilité de type I	272
9-3	Les trypanosomes utilisent des réarrangements géniques pour changer leurs antigènes de surface	245	10-2	Les anticorps IgE se fixent de manière irréversible aux récepteurs Fc des mastocytes, des basophiles et des éosinophiles activés	272
9-4	Les virus herpès persistent chez l'homme en se cachant du système immunitaire	246	10-3	Les mastocytes tissulaires orchestrent les réactions allergiques dépendantes de l'IgE en libérant des médiateurs inflammatoires	273
9-5	Certains pathogènes sabotent ou détournent les mécanismes de la défense immunitaire à leur avantage	247	10-4	Les éosinophiles et les basophiles sont des granulocytes spécialisés qui libèrent des médiateurs toxiques lors des réponses de type IgE	275
9-6	Une activité immunitaire trop forte ou trop faible peut contribuer à la persistance de la maladie	248	10-5	Les allergènes communs sont des protéines de petite taille inhalées sous forme de particules qui stimulent une réponse IgE	278
9-7	La réponse immunitaire peut contribuer au développement de certaines maladies	250	10-6	La prédisposition à l'allergie repose sur des bases génétiques	280
	Résumé	250	10-7	Les réactions allergiques dépendantes de l'IgE consistent en une réponse immédiate, suivie d'une phase de réponse tardive	280
	Déficits immunitaires héréditaires	250	10-8	Les effets des réactions allergiques dépendantes de l'IgE varient en fonction des sites d'activation des mastocytes	281
9-8	La plupart des défauts génétiques à la base des immunodéficiences héréditaires sont récessifs	251	10-9	L'anaphylaxie systémique est provoquée par des allergènes ayant pénétré dans le flux sanguin	282
9-9	Le déficit d'anticorps entraîne l'incapacité d'élimination des bactéries extracellulaires	252	10-10	La rhinite et l'asthme sont provoqués par des allergènes inhalés	284
9-10	Une diminution de la production d'anticorps peut aussi résulter de déficits héréditaires dans la fonction auxiliaire des cellules T	253	10-11	L'urticaire, l'œdème de Quincke et l'eczéma sont des réactions allergiques cutanées	285
9-11	Les déficiences en composants du complément affectent les réponses anticorps et entraînent l'accumulation de complexes immuns	254	10-12	Les allergies alimentaires produisent des effets systémiques aussi bien que des réactions intestinales	286
9-12	Des déficiences dans la fonction des phagocytes s'accompagne d'une susceptibilité accrue aux infections bactériennes	255	10-13	Les sujets infectés par des parasites et ayant des taux élevés d'IgE développent rarement des maladies allergiques	287
9-13	Les déficits fonctionnels des cellules T entraînent des immunodéficiences combinées et graves	256	10-14	Les réactions allergiques sont prévenues et traitées par trois stratégies complémentaires	287
9-14	La greffe de moelle osseuse est utilisée pour corriger les déficiences génétiques du système immunitaire	257		Résumé	288
	Résumé	259		Réactions d'hypersensibilité de type II, III et IV	289
	Syndrome de l'immunodéficience acquise	259	10-15	Les réactions d'hypersensibilité de type II sont causées par des anticorps spécifiques de composants altérés des cellules humaines	289
9-15	Le VIH est un rétrovirus qui provoque une maladie lentement progressive	260			
9-16	Le VIH infecte les cellules T CD4, les macrophages et les cellules dendritiques	261			
9-17	La plupart des sujets infectés par le VIH développent à terme le SIDA	263			

12-18 La cyclosporine A, le tacrolimus et la rapamycine inhibent de manière sélective l'activation des cellules T	350	12-27 Les cancers étudiés en laboratoire peuvent se comporter différemment de ceux qui causent des maladies humaines	363
12-19 On utilise des anticorps spécifiques des cellules T pour contrôler le rejet aigu	352	12-28 Les surfaces des cellules tumorales comportent des antigènes qui peuvent être reconnus par les cellules T CD8 cytotoxiques	363
12-20 Un nombre croissant de maladies sont traitées par transplantation	353	12-29 Les antigènes de surface des cellules tumorales peuvent être reconnus par des anticorps	365
12-21 La nature des alloréactions après transplantation dépend du type de tissu ou d'organe transplanté	355	12-30 Des réponses immunitaires protégeant contre les tumeurs peuvent être mises en évidence dans des situations expérimentales	365
12-22 La xénotransplantation pourrait permettre à plus de patients de recevoir des greffes d'organes	356	12-31 Les tumeurs peuvent échapper à la réponse immunitaire	367
Résumé	357	12-32 Les anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes de surface des cellules tumorales peuvent être utilisés pour le diagnostic et l'immunothérapie	368
Le cancer et ses interactions avec le système immunitaire	358	12-33 Stimuler la réponse des cellules T est une autre forme d'immunothérapie	369
12-23 Le cancer résulte de mutations qui causent une prolifération cellulaire incontrôlée	359	Résumé	370
12-24 Le cancer se développe à partir d'une seule cellule qui a accumulé de multiples mutations	360	Résumé du chapitre 12	371
12-25 L'exposition à des agents chimiques, à des rayonnements, ainsi qu'à des virus peut faciliter la progression vers le cancer	361		
12-26 Les cellules tumorales sont facilement reconnues et tuées par des cellules T CD8 allogéniques	363		