

Frédéric Gros, Sylvie Fournel, Samuel Liégeois,
Daniel Richard, Pauline Soulas-Sprauel



Atlas d'immunologie

De la détection du danger à l'immunothérapie

DUNOD

Crédits iconographiques :

- Illustrations de couverture : © luismmolina_Fotolia.com et Florent Arbogast, IBMC UPR 3572 CNRS
- Page 1 : © Designcells-Fotolia.com
- Page 17 : © Kateryna_Kon-Fotolia.com
- Page 55 : © jarun011-Fotolia.com
- Page 111 : © Kateryna_Kon-Fotolia.com
- Page 143 : © vshivkova-iStockphoto.com

Tous les schémas et toutes les photographies non mentionnées sont des auteurs.

<p>Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage.</p> <p>Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements</p>	<p>d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.</p> <p>Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).</p>
--	--



© Dunod, 2018

11 rue Paul Bert – 92240 Malakoff
www.dunod.com

ISBN 978-2-10-076705-2

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2° et 3° a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

Préface

Pendant les premières années de la guerre du Péloponnèse – qui fut, toutes proportions gardées, aussi importante pour le monde grec antique que la Première Guerre mondiale en Europe au xx^e siècle – la « peste » s'était déclarée à Athènes. L'historien et stratège d'Athènes, Thucydide fut lui-même affecté par la maladie et en fit une description terrible. Il indiqua « *que toute science humaine était inefficace; en vain on multipliait les supplications dans les temples, en vain on avait recours aux oracles ou à de semblables pratiques, tout était inutile, et finalement on y renonça, vaincu par le fléau* ». Mais l'auteur ajouta que « *ceux qui avaient échappé à la maladie se montraient les plus compatissants pour les mourants et les malades, car ayant déjà connu le mal, ils étaient en sécurité; les rechutes n'étaient pas mortelles* ». Le texte de Thucydide, rédigé vers la fin du v^e siècle avant notre ère, peut être considéré comme la naissance de ce qu'il est convenu d'appeler l'« immunologie ». Les observations de cet auteur athénien étaient rigoureusement exactes. Mais pourquoi a-t-il fallu aux Hommes près de 2 300 ans pour comprendre les mécanismes sous-jacents à ce type de maladies et à l'induction d'une résistance chez certains? Ceci est d'autant plus surprenant que des épidémies terribles se sont répétées au cours de ces deux millénaires, telles la peste d'Antonin qui a décimé Rome au iii^e siècle de notre ère, et surtout la peste justinienne qui sévit de 451 jusqu'à la fin du ix^e siècle et qui a probablement entraîné la disparition de la moitié de la population de l'Empire romain. Et celle-ci fut suivie, dès la moitié du xiv^e siècle par la terrible peste noire (*Black Death*) qui a persisté de façon intermittente pendant deux à trois siècles et dont certains historiens estiment qu'elle a failli sonner le glas d'*Homo sapiens* sur Terre.

À côté de ces événements à la fois spectaculaires et dramatiques, nos ancêtres étaient confrontés à une cohorte de maladies transmissibles qui réduisaient l'espérance de vie à des valeurs modestes, de l'ordre de 25 années. Ces valeurs sont restées stables entre l'Antiquité et le milieu du xix^e siècle. Puis advint une véritable révolution qui en l'espace de moins d'un siècle fit tripler l'espérance de vie pour atteindre des valeurs moyennes autour de 75 ans. En même temps, cette révolution réduisait les épidémies de façon drastique, voire, pour certaines, les éliminait. Cette révolution, le lecteur averti de cet Atlas ne l'ignore pas, était le résultat d'avancées cruciales dans les domaines de la microbiologie et de l'immunologie, elles-mêmes portées par une nouvelle approche expérimentale en biologie et en médecine. Il va sans dire que ces travaux ont bénéficié et continuent de bénéficier des découvertes en physique et en chimie qui les ont précédées et leur ont largement servi de base dans de nombreux cas.

Nous profitons donc actuellement d'une espérance de vie triple de celle de nos ancêtres gréco-romains ou napoléoniens. Nos enfants, dans la plupart des régions du monde, ne succombent plus aux maladies infectieuses. Et pourtant de graves problèmes de santé se posent toujours aux Hommes et confrontent les chercheurs et cliniciens du monde biomédical. De nouveaux germes continuent à franchir les barrières de leurs espèces hôtes d'origine, passant de singes à l'Homme, de chauve-souris ou d'oiseaux migrateurs vers l'Homme, pour ne citer que quelques exemples. On peut raisonnablement estimer que les approches conceptuelles et méthodologiques qui ont permis de réduire le fardeau des maladies infectieuses pour les Hommes dans un passé récent, permettront, à terme, de venir à bout de ces nouveaux attaquants. Mais, fait plus insidieux, la grande victoire de la médecine que représente l'augmentation de l'espérance de vie a exposé par contrecoup depuis des décennies des millions de personnes – qui auparavant atteignaient rarement des âges élevés – à des maladies généralement non transmissibles comme les cancers, les maladies neurodégénératives, les maladies métaboliques ou les maladies cardio-vasculaires. Pour être précis, il ne s'agit pas là nécessairement de nouvelles pathologies, mais de maladies qui étaient moins visibles dans un contexte où la mortalité générale était dominée par les infections.

Or, dans ces domaines, des progrès récents et très prometteurs permettent d'être raisonnablement optimistes. Je me bornerai à citer un exemple ici: du temps où je faisais mes études, l'arsenal anticancéreux se limitait à la chirurgie (depuis l'Antiquité), à la radiothérapie (depuis le début du xx^e siècle) et à la chimiothérapie (encore plus récente). Il n'était jamais question d'immunothérapie et on supposait que

les cellules cancéreuses échappaient à la détection par le système immunitaire. Nous savons désormais que ceci n'est pas valable dans la plupart des cas. En effet, des progrès spectaculaires ont été réalisés au cours des dernières années par une approche dite d'immunothérapie anticancéreuse. À ceux qui réagiraient à ces résultats en disant qu'ils ne sont pour l'instant obtenus que pour quelques types de cancers et même dans ce cas de figure, pour quelques patients seulement, je répondrais qu'il a fallu à l'humanité plus de 2 300 ans après les premières observations de Thucydide et l'éradication des infections majeures – et j'exprime ma conviction que, grâce aux connaissances acquises ces dernières années, et grâce aux méthodes de génétique moléculaire, quelques décennies suffiront pour avoir un succès large dans le cas des cancers. Par ailleurs, de tous récents résultats indiquent que certaines maladies neurodégénératives impliquent également une composante du système immunitaire. Ces observations pourraient à terme aboutir à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Cet ouvrage qui se présente actuellement à nos yeux est particulièrement bienvenu. L'immunologie est une science qui a connu une progression spectaculaire au cours des cent dernières années. Je suis confiant que des progrès aussi décisifs seront possibles dans les années à venir – particulièrement à l'interface de l'immunologie, de la microbiologie et de la médecine.

J'encourage les jeunes (et moins jeunes) lecteurs de cet ouvrage à le lire attentivement et à garder à l'esprit la nécessité d'expliquer de façon simple (mais non simpliste) à leurs proches et amis de tous bords ces progrès spectaculaires de notre discipline, en essayant de les passionner pour ce domaine. Et en particulier, de leur faire comprendre que la seule vaccination a permis de sauver près d'un milliard et demi de vies humaines – mais que de nombreux vaccins nous manquent encore et demandent des études importantes. J'encourage enfin le lecteur à expliquer à nos concitoyens pourquoi une vaccination efficace nécessite des adjuvants – surtout chez les jeunes enfants et les personnes âgées. Les réponses, que vous, Cher Lecteur, connaissez sûrement, se trouvent également dans ce livre qui représente un véritable trésor.

C'est un grand plaisir pour moi de féliciter les auteurs d'avoir pris l'initiative de concevoir, puis de réaliser cet ouvrage. Je souhaite une large diffusion à cet Atlas et au-delà, je lui souhaite d'avoir un réel impact sur notre société et de contribuer à lui donner confiance en une discipline qui le mérite à juste titre.

Jules Hoffman

Table des matières

Préface	III
Avant-propos	IX
Liste des abréviations	X
1. L'immunologie : des concepts en évolution constante	
Fiche 1 La notion d'immunité dans le monde du vivant	3
Fiche 2 La vaccination et la naissance de la notion « d'immunité »	5
Fiche 3 L'immunité humorale	7
Fiche 4 L'immunité cellulaire	9
Fiche 5 Immunité innée – immunité adaptative : deux manières de reconnaître et de détruire les pathogènes	11
Fiche 6 Les signaux moléculaires reconnus par l'immunité adaptative : notions d'antigènes et d'immunogènes	13
Fiche 7 La présentation de l'antigène, à l'interface entre immunité innée et adaptative	15
2. Le système immunitaire et la lutte contre les pathologies infectieuses	
Fiche 8 Les maladies infectieuses au cours de l'évolution humaine	19
Fiche 9 Microbiote et système immunitaire	21
Les réponses contre les eubactéries extracellulaires	
Fiche 10 La pathogénicité des bactéries extracellulaires	23
Fiche 11 Détection des bactéries extracellulaires par l'immunité innée	25
Fiche 12 Mécanismes effecteurs anti-bactéries extracellulaires	27
Les réponses contre les eubactéries intracellulaires	
Fiche 13 Pathogénicité des bactéries intracellulaires	29
Fiche 14 Reconnaissance des bactéries intracellulaires par l'immunité innée	31
Fiche 15 Mécanismes effecteurs mobilisés contre les bactéries intracellulaires	33
Les réponses antivirales	
Fiche 16 Pathogénicité des Virus	35
Fiche 17 Reconnaissance des virus par l'immunité innée	37
Fiche 18 Mécanismes effecteurs de l'immunité antivirale	39
La réponse antifongique	
Fiche 19 Pathogénicité des Mycètes	41
Fiche 20 Reconnaissance des Mycètes	43
Fiche 21 Réponse immunitaire antifongique	45
La réponse contre les parasites extracellulaires de grande taille	
Fiche 22 Les helminthiases	47
Fiche 23 La réponse lors des helminthiases	49

Les réponses contre les Eucaryotes unicellulaires

Fiche 24	Pathogénicité des Eucaryotes unicellulaires.	51
Fiche 25	Variété des réponses anti-Eucaryotes unicellulaires.	53

3. L'induction des mécanismes effecteurs

L'immunité innée

La reconnaissance du danger par l'immunité innée

Fiche 26	L'immunité innée des non-Vertébrés	57
Fiche 27	Les MAMP et les DAMP.	59
Fiche 28	Les PRR, récepteurs de l'immunité innée	61

Cellules de l'immunité innée

Fiche 29	Monocytes et macrophages	63
Fiche 30	Les granulocytes et les mastocytes	65
Fiche 31	Les lymphocytes de l'immunité innée.	67

Les mécanismes effecteurs de l'immunité innée

Fiche 32	La réaction inflammatoire aiguë.	69
Fiche 33	Le système du complément	71
Fiche 34	La phagocytose	73
Fiche 35	L'activité inflammatoire des granulocytes	75

L'induction de la réponse immunitaire adaptative par l'immunité innée

Fiche 36	Les cellules dendritiques	77
Fiche 37	La maturation des cellules dendritiques.	79
Fiche 38	Les voies d'apprêtement de l'antigène	81
Fiche 39	Les gènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité	83

L'immunité adaptative

Fiche 40	Immunité adaptative chez les Agnathes	85
----------	---	----

Développement des cellules de l'immunité adaptative

Fiche 41	Lymphocytes B et Lymphocytes T: une morphologie identique mais des récepteurs différents.	87
Fiche 42	L'acquisition des récepteurs TCR et BCR par recombinaison VDJ.	89
Fiche 43	Le développement de lymphocytes fonctionnels et non autoréactifs	91

La spécificité de reconnaissance de l'immunité adaptative

Fiche 44	L'activation des lymphocytes T CD4 ⁺ : une étape cruciale qui nécessite l'aide de l'immunité innée.	93
Fiche 45	La polarisation de la réponse T CD4 ⁺	95

L'induction des mécanismes effecteurs de l'immunité adaptative

Fiche 46	Aide aux mécanismes effecteurs de l'immunité innée.	97
Fiche 47	Induction de la réponse immunitaire cellulaire cytotoxique: une activation des lymphocytes T CD8 ⁺	99
Fiche 48	Induction de la réponse immunitaire humorale: une activation des lymphocytes B	101
Fiche 49	La différenciation des lymphocytes B dans les centres germinatifs.	103
Fiche 50	Les mécanismes effecteurs des anticorps.	105

Fiche 51	La mémoire des lymphocytes	107
Fiche 52	Les lymphocytes T régulateurs	109

4. Pathologies du système immunitaire

Immunodéficiences

Fiche 53	Les déficits immunitaires primitifs	113
Fiche 54	Les immunodéficiences acquises	115

Les hypersensibilités contre le non-soi ou allergies

Fiche 55	Hypersensibilités médiées par les IgE	117
Fiche 56	Hypersensibilités médiées par les IgG	119
Fiche 57	Hypersensibilités médiées par les lymphocytes T	121
Fiche 58	Facteurs génétiques et environnementaux des allergies	123

L'auto-immunité et l'auto-inflammation

Fiche 59	Tolérance lymphocytaire T	125
Fiche 60	Tolérance lymphocytaire B	127
Fiche 61	Les maladies auto-immunes	129
Fiche 62	Facteurs génétiques des maladies auto-immunes	131
Fiche 63	Facteurs environnementaux et maladies auto-immunes	133
Fiche 64	Mécanismes effecteurs des maladies auto-immunes	135
Fiche 65	Les maladies auto-inflammatoires	137

Immunité et cancer

Fiche 66	L'immunosurveillance des tumeurs	139
Fiche 67	L'échappement des tumeurs au système immunitaire	141

5. Contrôle du système immunitaire et immunothérapie

Thérapies ciblant le système immunitaire

Fiche 68	Traitements anti-inflammatoires	145
Fiche 69	Traitements immunosuppresseurs	147
Fiche 70	Les thérapies par anticorps monoclonaux	149

Les greffes

Fiche 71	Mécanismes de l'immunité de greffe	151
Fiche 72	Greffe de cellules souches hématopoïétiques et thérapie génique associée	153
Fiche 73	Maladie du greffon contre l'hôte	155

La vaccination

Fiche 74	Le principe de la vaccination	157
Fiche 75	La composition des vaccins	159
Fiche 76	Vaccins et santé publique	161
Fiche 77	L'immunothérapie des tumeurs	163
Fiche 78	Le futur de l'immunologie	165

Bibliographie	167
--------------------------------	-----

Index	169
------------------------	-----

Avant-propos

Au cours des cinquante dernières années, les concepts de base de l'immunologie ont très fortement évolué en passant d'une immunologie essentiellement basée sur la discrimination du soi et du non-soi, à une reconnaissance du danger initiée par les cellules de l'immunité innée et permettant l'activation de l'immunité adaptative face à une multitude d'antigènes. Ce nouveau paradigme a amené les immunologistes à revoir leur vision de la réponse immunitaire contre les infections et les tumeurs, et à étudier les mécanismes de diverses pathologies à la lumière de ces nouveaux concepts. De nouvelles formes d'immunothérapie ont également été proposées.

En se basant sur des arguments historiques, cet ouvrage présente, de façon synthétique et richement illustré, les mécanismes fondamentaux du fonctionnement du système immunitaire tels qu'ils sont compris actuellement. Les arguments historiques permettent de présenter des concepts en évolution constante. Les deux grandes notions d'immunité innée et d'immunité adaptative sont présentées ainsi que la manière dont l'immunité innée initie l'immunité adaptative.

Les régulations et mécanismes effecteurs du système immunitaire impliqués dans la lutte contre les pathologies infectieuses sont développés en fonction des agents responsables de ces pathologies : bactéries, virus, champignons, vers, eucaryotes unicellulaires.

Les aspects cellulaires et moléculaires impliqués sont détaillés en tenant compte des données scientifiques les plus récentes.

Les pathologies du système immunitaire sont également développées, ainsi que les principales thérapeutiques utilisées. Enfin les stratégies actuelles d'immunothérapie sont présentées.

Cet ouvrage permettra aux étudiants du premier cycle universitaire en Sciences de la Vie, aux étudiants en Médecine et en Pharmacie ou aux étudiants de classes préparatoires BCPST ou de BTS, de s'appropriier les mots et les concepts de l'immunologie moderne. Il permettra aussi aux personnes préparant les concours de l'enseignement secondaire (CAPES, CAPET, agrégations) de mettre à jour leurs connaissances dans les nouveaux concepts de l'immunologie.

Liste des abréviations

A

Ac: Anticorps

ADA: Adénosine désaminase

ADCC: Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps/*Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*

ADCP: Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps/*Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis*

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

AID: Désaminase induite par activation/*Activation-Induced Desaminase*

AINS: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AIRE: Régulateur d'auto-immunité/*AutoImmune REgulator*

APOBEC: Enzyme d'édition de l'ARNm de l'apolipoprotéine B/*APOLipoprotein B mRNA Editing enzyme*

ARN: Acide Ribonucléique

ATG: Immunoglobuline anti-thymocyte/*AntiThymocyte Globulin*

B

BCR: Récepteur des lymphocytes B/*B-cell receptor*

BLNK: Protéine de liaison des cellules B/*B Cell Linker Protein*

BTK: Tyrosine kinase de Bruton/*Bruton Tyrosine Kinase*

C

CAPS: Syndrome périodique associé à la cryopyrine/*Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome*

CAR: Récepteur chimérique à l'antigène/*Chimeric Antigen Receptor*

cDC: Cellule dendritique conventionnelle/*Conventional Dendritic cell*

CDC: Cytotoxicité dépendante du complément/*Complement-Dependent Cytotoxicity*

CDS: Senseurs cytosoliques de l'ADN/*Cytosolic DNA Sensors*

cGAS: GMP-AMP cyclique/*Cyclic GMP-AMP*

CLP: Progéniteur lymphoïde commun/*Common Lymphoid Progenitor*

CLR: Récepteur lectine de type C/*C-type Lectin Receptor*

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV: Cytomégalovirus

cNK: Cellules « tueurs nés » conventionnelles/*Conventional Natural Killer*

COX: Cyclo-OXygénase

CPA: Cellule Présentatrice d'Antigène

CR: Récepteur du complément/*Complement receptor*

CRlg: Récepteur au complément de la superfamille des immunoglobulines/*Complement Receptor of the Immunoglobulin superfamily*

CRISPR: Groupes de courtes répétitions palindromiques espacés de manière régulière/*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

CRP: Protéine C réactive/*C-Reactive Protein*

CSH: Cellule Souche Hématopoïétique

CTL: Lymphocyte T cytotoxique/*Cytotoxic T lymphocyte*

CTLA-4: Protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques/*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4*

D

DAF: Facteur accélérant la dégradation/*Decay Accelerating Factor*

DAMP: Profil moléculaire associé à des dommages/*Damage-Associated Molecular Pattern*

DC: Cellule dendritique/*Dendritic cell*

DC-SIGN: Molécule 3 d'adhésion intercellulaire, non-intégrine, spécifique des cellules dendri-

tiques/*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*

DICV: Déficits Immunitaires Communs Variables

DIP: Déficits Immunitaires Primitifs

DIRA: Maladie liée à une déficience en IL-1Ra/*Disease Deficiency of the IL-1R a*

DNFB: 2,4-dinitrofluorobenzène

Dscam: Molécule d'adhésion cellulaire du syndrome de Down/*Down syndrome cell adhesion molecule*

E

EBV: Virus d'Epstein-Barr/*Epstein-Barr Virus*

EEA1: Antigène 1 des endosomes précoces/*Early Endosomal antigen 1*

ETI: Immunité enclenchée par les effecteurs/*Effector-Triggered Immunity*

F

FcR: Récepteur à la partie cristallisable des anticorps/*Fc receptor*

FcεRI: Récepteur à la partie constante des IgE de type I, à forte affinité/*High-affinity IgE Fc receptor*

FcγR: Récepteur Fc à la partie constante des IgG

FDC: Cellule folliculaire dendritique/*Follicular Dendritic cell*

fMLP: N-formyl-Méthionyl-Leucyl-Phénylalanine

FREP: Protéines apparentées au fibrinogène/*Fibrinogen-RElated Proteins*

G

GC: Glucocorticoïdes

GPI: Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol

GR: Récepteur des Glucocorticoïdes/*Glucocorticoid Receptor*

GRE: Élément de réponse aux glucocorticoïdes/*Glucocorticoid Responsive Element*

GVHD: Maladie du greffon contre l'hôte/*Graft Versus Host Disease*

GWAS: Études d'associations sur génome complet/*Genome Wide Association Studies*

H

HBV: Virus de l'hépatite B/*Hepatitis B Virus*

HCV: Virus de l'hépatite C/*Hepatitis C Virus*

HEV: Veinules à endothélium épais/*High Endothelium Veinule*

HIV: Virus de l'Immunodéficiência Humaine/*Human Immunodeficiency Virus*

HLA: Antigène leucocytaire humain/*Human Leucocyte Antigen*

HMGB1: Boîte 1 du groupe de grande mobilité/*High-Mobility Group Box 1*

Hrs: Substrat de tyrosine kinase régulé par le facteur de croissance des hépatocytes/*Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate*

HS: HyperSensibilité

HSP: Protéine de choc thermique/*Heat Shock Protein*

HSV: Virus de l'Herpès/*Herpes Simplex Virus*

I

IBD: Maladie inflammatoire de l'intestin/*Inflammatory Bowel Disease*

ICAM: Molécule d'adhésion intercellulaire/*Intercellular Adhesion Molecule*

IEL: Lymphocyte intra-épithélial/*Intra-Epithelial Lymphocyte*

IFITM: Protéine transmembranaire induite par les interférons/*InterFeron-Induced TransMembrane protein*

IFN: Interféron

IL: Interleukine

ILC: Cellule lymphoïde de l'immunité innée/*Innate Lymphoid Cell*

Ig: Immunoglobuline

IgSF: Superfamille des immunoglobulines/*Immunoglobulin SuperFamily*

IMD: Gène «déficit immunitaire» de la Drosophile/*Immune Deficiency*

IPEX: Syndrome lié à l'X de dérégulation immunitaire, polyendocrinopathie et enthéropathie/*Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome*

IRF: Facteur régulateur des interférons/*Interferon Regulatory Factor*

ISG: Gènes stimulés par les IFN/*Interferon-stimulated genes*

ITAM: Motif activateur de récepteurs immunitaires basé sur des tyrosines/*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*

J

JAK: Kinase Janus/*Janus Kinase*

K

KSHV: Virus Herpès du sarcome de Kaposi/*Kaposi Sarcoma HerpesVirus*

L

LB : Lymphocyte B/B pour *Bone Marrow* (moelle osseuse)

LC: Cellule de Langerhans/*Langerhans cell*

LLO: Listeriolysine

LPS: LipoPolySaccharide

LRR: Répétitions riches en leucine/*Leucine-Rich Repeats*

LT: Lymphocytes T (T pour Thymus)

LTh (ou Th): Lymphocyte T auxiliaire/*T helper*

LTfh (ou Tfh): Lymphocyte T folliculaire *helper*

M

MAMP: Motifs moléculaires associés aux microbes/*Microbe-Associated Molecular Patterns*

MBL: Lectine se liant au mannose/*Mannose-Binding Lectin*

MBP: Protéine se liant au mannose/*Mannose-Binding Protein*

MCP: Protéine cofacteur de membrane/*Membrane Cofactor Protein*

MDSC: Cellule suppressive dérivée de la lignée myéloïde/*Myeloid Derived Suppressive Cell*

Mincle: Récepteur lectine dépendant du calcium inductible dans les macrophages/*Macrophage inducible Ca²⁺-dependent lectin receptor*

MIIC: Compartiment des molécules du CMH de classe II/*MHC class II compartment*

MPLA: Lipide A monophosphorylé/*Mono Phosphoryl Lipide A*

MSIN: Mort subite inexplicée du nourisson

MxA: Myxovirus resistance A

N

NADPH oxydase: Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate oxydase

NCR: Récepteur de cytotoxicité naturelle/*Natural Cytotoxicity Receptor*

NET: Piège extracellulaire des neutrophiles/*Neutrophil Extracellular Trap*

NF-κB: Facteur nucléaire kappa B/*Nuclear Factor-kappa B*

NK: Cellule «tueur né»/*Natural killer*

NKR: Récepteur des cellules NK/*NK receptor*

NKT: Lymphocytes T NK

NLR: Récepteur de type Nod/*Nod-like receptor*

NO: Oxyde nitrique/*Nitric oxide*

NOD: Souris diabétique non-obèse/*Non-Obese Diabetic*

NOD1: Protéine 1 contenant un domaine d'oligomérisation se liant à des nucléotides/*Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1*

O

OMV: Vésicules de la membrane externe/*Outer Membrane Vesicles*

P

PAF: Facteur activateur des plaquettes/*Platelet Activating factor*

PAMP: Motifs moléculaires associés à des pathogènes/*Pathogen-Associated Molecular Patterns*

PAR: Récepteur activé par des protéases/*Protease-Activated Receptor*

PD-1: Protéine 1 de mort cellulaire programmée/*Programmed cell Death protein 1*

pDC: Cellule dendritique plasmacytoïde/*Plasmacytoid Dendritic cell*

PG: Prostaglandines

PIAN: Infection par *Partreponema pallidum*

PKR: Protéine kinase R

PLC: Phospholipase C

PLG: Prostaglandine

PNP: Purine Nucléoside Phosphorylase

PRR: Récepteur reconnaissant des profils moléculaires/*Pattern Recognition Receptor*

PTI: Immunité induite par des profils moléculaires/*Pattern-Triggered Immunity*

R

RAG: Gène activant la recombinaison/*Recombination Activating Gene*

REG: Réticulum Endoplasmique Granuleux

RIG-I: Gène inductible par l'acide rétinoïque/*Retinoic acid-Inducible Gene I*

RLH: Hélicase de la famille RIG-I/*RIG-I-Like Helicase*

RLR: Récepteur de la famille RIG-I/*RIG-Like Receptor*

RNase: Ribonucléase

ROS: Dérivés oxygénés réactifs/*Reactive Oxygen Species*

S

SCID: Immunodéficiences combinées sévères/*Severe Combined Immunodeficiencies*

SNPs: Polymorphismes de nucléotides simples/*Single Nucleotide Polymorphisms*

SR: Récepteur «éboueur»/*Scavenger Receptor*

SS: Systèmes de Sécrétion bactériens

STAT: Transducteur de signaux et activateur de transcription/*Signal transducer and Activator of Transcription*

T

TAA: Antigène associé aux tumeurs/*Tumor Associated Antigen*

TAM: Macrophage associé aux tumeurs/*Tumor Associated Macrophage*

TAP: Transporteur associé à l'apprêtement de l'antigène/*Transporter Associated with antigen Processing*

T_{CM}: Lymphocyte T mémoire central

TCR: Récepteur des lymphocytes T/*T Cell Receptor*

T_{EM}: Lymphocyte T mémoire effecteur

TGF-β: Facteur de croissance transformant β/*Transforming Growth Factor β*

Th (ou LTh): Lymphocyte T auxiliaire/*T helper*

Tfh (ou LTfh): Lymphocyte T folliculaire helper

TNF: Facteur de nécrose de tumeur/*Tumor Necrosis Factor*

TLR: Récepteur apparenté à Toll/*Toll-Like Receptor*

Treg: Lymphocyte T régulateur

TRIM: Protéine à motif tripartite/*TRIPartite Motif-containing protein*

T_{RM}: Lymphocyte T mémoire résident

TSH: Thyroïdostimuline/*Thyroid Stimulating Hormone*

TSLP: Lymphopoïétine du stroma thymique/*Thymic Stromal Lymphopoietin*

TSST-1: Toxine-1 du syndrome du choc toxique

TX: Thromboxane

V

VIH: Virus de l'Immunodéficiences Humaine

VLR: Récepteur variable des lymphocytes/*Variable Lymphocyte Receptor*

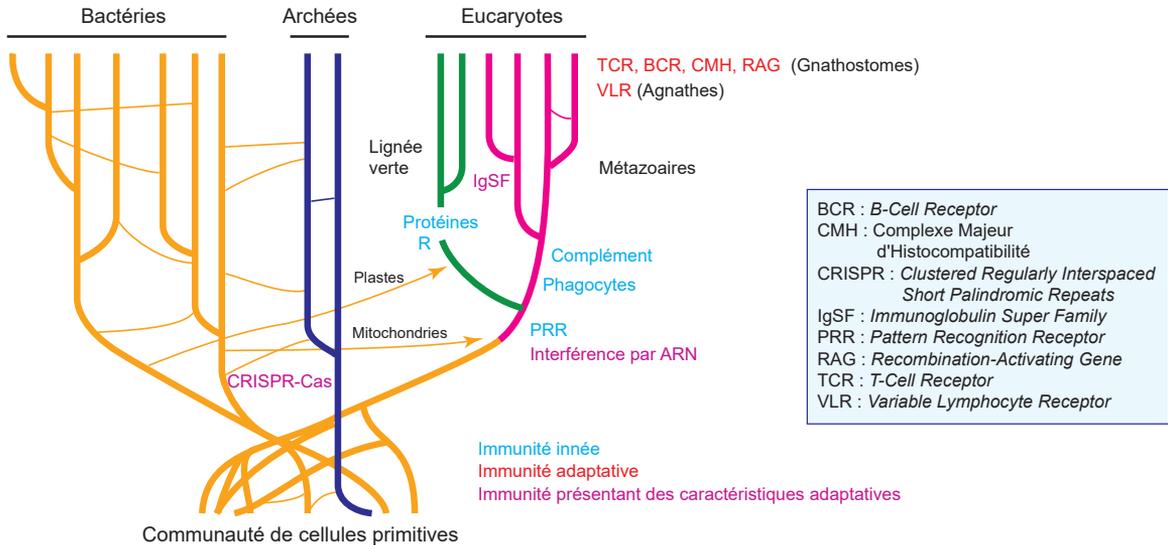
VSV: Virus de la Stomatite Vésiculaire



PARTIE

1

L'immunologie : des concepts en évolution constante

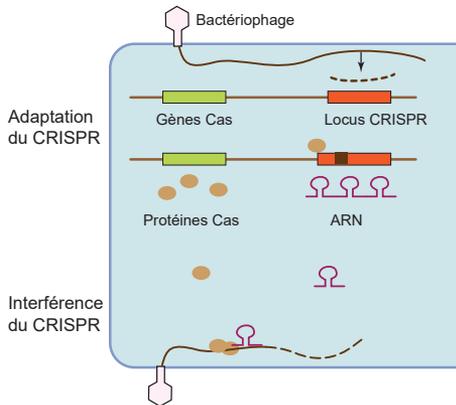


Arbre phylogénétique du monde du vivant avec expression des principaux constituants du système immunitaire

Les récepteurs de l'immunité innée (PRR) sont apparus chez les animaux et les végétaux. Chez ces derniers, les protéines de résistance R sont également impliquées dans la reconnaissance des agresseurs.

Les cellules phagocytaires et le complément sont apparus respectivement chez les Porifères (Éponges) et chez les Cnidaires (Anémones de mer, Méduses).

On peut considérer que le système CRISPR-Cas est une forme de système adaptatif, comme l'interférence par ARN, ainsi que des molécules de la superfamille des immunoglobulines (IgSF) retrouvées chez les Arthropodes et les Mollusques.



Le système CRISPR-Cas

Le système CRISPR-Cas permet aux Archées et aux Bactéries de développer une mémoire immunitaire contre certains virus (Bactériophages).

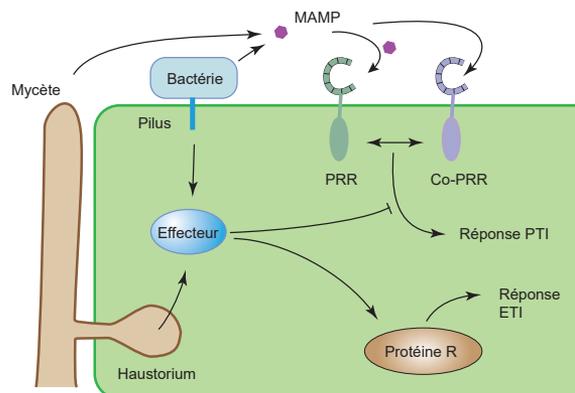
Après infection par un bactériophage, des fragments d'ADN de l'envahisseur sont intégrés dans le locus CRISPR, entre des séquences répétées, à l'aide de protéines Cas (étape d'adaptation du CRISPR). Le locus CRISPR est alors transcrit et clivé pour former des petits ARN.

Lors d'une nouvelle infection par le même bactériophage, ces ARN se lient à la séquence complémentaire sur l'ADN du bactériophage et d'autres protéines Cas clivent l'ADN reconnu au niveau du site de reconnaissance, détruisant l'ADN de l'envahisseur (étape d'interférence du CRISPR).

Système immunitaire des végétaux

Différents pathogènes (Mycètes, Bactéries, Insectes ou Nématodes) peuvent traverser les barrières naturelles et infecter les cellules végétales :

- des récepteurs membranaires appelés *Pattern Recognition Receptor* (PRR) peuvent reconnaître des motifs moléculaires associés aux microorganismes (MAMP) à l'aide de corécepteurs (co-PRR) ;
- d'autres récepteurs, cytosoliques, appelés protéines de résistance R, reconnaissent les effecteurs des pathogènes. Chacun de ces types de récepteurs active une réponse spécifique : PTI (*Pattern-Triggered Immunity*) pour les PRR, et ETI (*Effector-Triggered Immunity*) pour les protéines R.



Des systèmes de protection variés dans un environnement hostile

Des organismes aussi diversifiés que les Bactéries, les végétaux, ou l'Homme possèdent des systèmes de défense pour lutter contre les agresseurs potentiels. La lutte pour la survie de chaque espèce au sein d'un écosystème commun a conduit à une sélection de mécanismes de protection les mieux adaptés, répondant à la mise en place par les pathogènes de nouveaux modes d'attaque ou d'échappement face aux défenses de l'hôte. Chez de nombreux organismes, le système immunitaire permet également de se protéger contre un agresseur qui vient de l'intérieur comme les cellules tumorales ou les cellules transformées par des virus afin de préserver une intégrité essentielle à un fonctionnement harmonieux. Des mécanismes conservés sont retrouvés par homologie chez de nombreux organismes phylogénétiquement éloignés, alors que d'autres sont spécifiques d'un petit nombre d'espèces.

Le système CRISPR-Cas des Archées et des Bactéries

Les Archées et les Bactéries ont développé un mécanisme de défense leur permettant de se protéger contre leurs pathogènes viraux appelés bactériophages. Les «clusters régulièrement intercalés de répétitions palindromiques courtes» (CRISPR – *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) et leurs protéines associées (Cas) permettent au «système immunitaire» de ces organismes de conserver une mémoire des infections antérieures. De courtes séquences virales sont exprimées sous la forme d'ARN qui sont utilisées par des protéines Cas pour cibler les envahisseurs de manière spécifique, rappelant le système de l'interférence à l'ARN utilisé par les Eucaryotes. 50 % des Bactéries et 90 % des Archées connues présentent un locus CRISPR. Cette capacité à cibler des séquences d'ADN précises à l'aide d'ARN spécifiques a récemment été exploitée pour développer de nouvelles méthodes d'édition de génome qui présentent un grand potentiel d'applications thérapeutiques.

Un système immunitaire efficace chez les végétaux

Les végétaux possèdent des barrières naturelles, comme les animaux chez qui elles sont appelées «anté-immunité», leur permettant de bloquer la plupart des agresseurs grâce à :

- une barrière physique constituée d'une cuticule (faite de cutine et cires, qui protègent les parties aériennes) et d'une paroi cellulaire (cellulose) ;
- une barrière chimique définie par la sécrétion d'alcaloïdes et de composés phénoliques microbicides.

Cependant, certains pathogènes arrivent à contourner ces barrières. Des récepteurs situés à la surface de la cellule végétale reconnaissent alors les constituants structuraux de microorganismes, mais aussi des produits de dégradation des parois cellulaires, alors que d'autres récepteurs, situés à l'intérieur de la cellule (les protéines de résistance R), reconnaissent directement ou indirectement les effecteurs des pathogènes. Les réponses induites par ces reconnaissances sont caractérisées par l'ouverture de canaux ioniques, la poussée respiratoire, des changements d'équilibre redox, des cascades de protéines kinases, le renforcement de la paroi cellulaire ou la production de composés antimicrobiens. Les principales molécules de signalisation sécrétées par les plantes terrestres (Embryophytes) sont le jasmonate, l'éthylène et le salicylate qui peuvent alerter les plantes voisines. Les cellules végétales sont toutes capables de développer un arsenal de défense conséquent. En effet, les végétaux ne présentent pas de cellules immunitaires spécialisées, contrairement aux animaux.

Le système immunitaire des Métazoaires

Les Métazoaires, êtres vivants du règne animal, possèdent des systèmes immunitaires très variés. Cet ouvrage se concentrera sur les Mammifères, mais donnera également un aperçu du système immunitaire développé chez d'autres Métazoaires.



Jenner

Jenner administrant une suspension issue de pustule de vache infectée par la vaccine à James Philipps âgé de huit ans. Ce dernier ne contracta pas la variole après inoculation du virus.

Variole

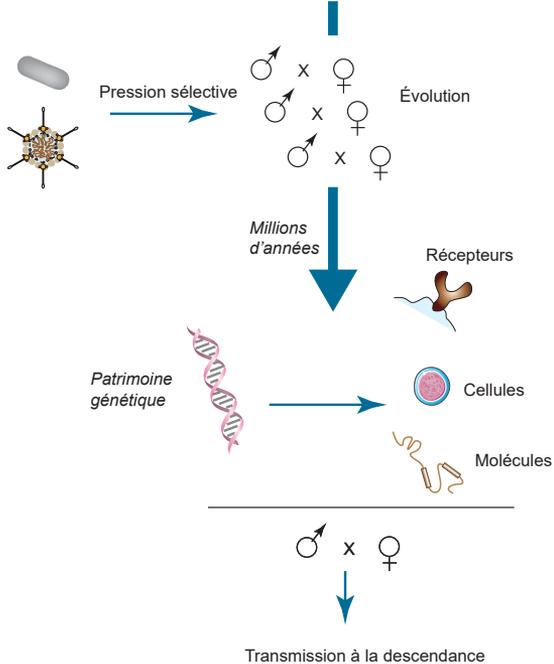
Cette jeune fille du Bangladesh est atteinte de variole, en 1973



Pasteur

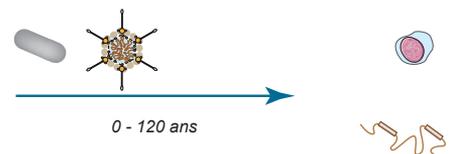
Dessin de Pasteur tenant en main l'instrument qui lui a permis de démontrer que les maladies infectieuses étaient dues à des microorganismes.

Immunité innée



Immunité acquise / adaptative

Infection par des agents pathogènes, environnement au cours de la vie



Modification des acteurs Mémoire

Les notions d'immunité innée et acquise

Le patrimoine génétique des animaux code pour des récepteurs, des molécules solubles et plus largement pour des cellules intervenant dans l'immunité.

Cette information est issue de la pression sélective exercée par les agents pathogènes au cours de l'évolution.

Elle est transmise à la descendance. C'est l'immunité innée.

La pratique vaccinale a mis en évidence une modification du système immunitaire au fil de la vie d'un individu, liée à la propriété de mémoire.

Ce changement protège l'individu au fil de sa vie mais n'est pas transmis à la descendance. C'est l'immunité acquise ou adaptative.

Un peu d'étymologie...

Immunité vient du latin *immunitas*, signifiant exemption, dispense. Elle fait référence aux privilèges de classes sociales, n'effectuant pas certaines tâches, ne pouvant être poursuivies pour certains méfaits, ne payant pas certains impôts etc... Cette notion s'applique toujours actuellement en droit pour certains individus appartenant à des catégories socio-professionnelles définies, ou exerçant certaines fonctions. En biologie et en médecine, la notion d'immunité reflète l'absence d'effet d'une infection, d'une substance, sur un système biologique. Historiquement, la notion d'immunité est intimement liée à la propriété de certains organismes à ne pas contracter une affection suite à un deuxième contact avec l'agent pathogène. Cette propriété a été mise en évidence par la pratique vaccinale.

Jenner et la «vaccine»

La variole est une maladie contagieuse, mortelle, caractérisée par des éruptions cutanées sous forme de pustules. Au XVIII^e siècle, plusieurs dizaines de milliers de morts annuelles pouvaient être imputées en France à la variole. On estime qu'une personne sur deux mourrait après avoir contracté l'infection. Une pratique, appelée «variolisation», consistait, déjà à l'époque, à inoculer le pus des pustules de patients atteints à des sujets sains, afin de les protéger de la maladie en cas de contagion future. Cette stratégie reposait sur l'observation relevée depuis le Moyen Âge en Orient, en Afrique puis en Europe, selon laquelle les survivants à l'infection ne développaient plus jamais la maladie. Cette pratique s'avéra dangereuse car elle exposait les sujets au développement de la variole après l'acte de «variolisation» (menant ainsi 1 à 2 % d'entre eux à la mort): elle a été modifiée avec succès par Edward Jenner. Après avoir observé que les femmes qui traient les vaches étaient immunisées contre la variole, ce médecin anglais eu l'idée d'inoculer à des sujets le contenu de pustules à morphologie semblable, affectant les vaches. La maladie bovine, appelée «vaccine», est en fait due à l'infection par un virus de la même famille que celui de la variole, mais n'induisant pas de pathologie chez l'Homme. Cette pratique de «vaccination» a ainsi donné naissance à un terme emblématique de l'immunité anti-infectieuse. Au siècle suivant, Pasteur, qui a proposé le terme «vaccination» en hommage à Jenner, et l'a étendu à un spectre plus large de stratégies préventives anti-infectieuses, a montré que cette immunité s'exerçait contre des microorganismes. Il a ensuite développé avec succès le célèbre vaccin contre la rage. De manière intéressante, ce vaccin est non seulement préventif mais également curatif, étant efficace chez les patients ayant contracté la maladie. En effet, la réponse immunitaire induite par le vaccin a le temps de se mettre en place avant l'apparition des effets pathologiques du virus de la rage, ce dernier présentant une longue période d'incubation. Suite à des campagnes de vaccination, la variole a été éradiquée. La rage a également largement disparu du paysage courant des infections. D'autres maladies comme la rougeole, la diphtérie ou encore la poliomyélite pourraient disparaître si la couverture vaccinale reste suffisante.

L'immunologie, seulement la mémoire et le vaccin?

L'efficacité des vaccins repose essentiellement sur une propriété des organismes vertébrés : la mémoire immunitaire. Cette faculté de mémoire est portée par un compartiment appelé «immunité adaptative», c'est-à-dire qui est modelé au fil de la vie des individus. Ceci signifie concrètement qu'en fonction des infections rencontrées, notre organisme peut modifier la réponse immunitaire contre le pathogène. Il apparaît clairement aujourd'hui que l'immunité adaptative n'est pas la seule à protéger les organismes animaux des microorganismes pathogènes, les non-Vertébrés en sont d'ailleurs dépourvus et présentent pourtant une immunité efficace. La notion moderne d'immunité n'est donc pas seulement définie par la modification au long de la vie de notre capacité de réponse, mais elle est aussi intimement liée à l'immunité qu'une espèce possède dès la naissance et qui est héritée des parents, à savoir l'immunité innée. L'immunité adaptative est d'ailleurs totalement dépendante de l'activité de l'immunité innée. Cependant, contrairement à cette dernière, la mémoire immunitaire des individus ne se transmet pas à la descendance.