

Sommaire

Avant-propos	V
Introduction générale	1

Partie 1. Les défenses des animaux contre les agressions biotiques

Chapitre 1. Les phagocytes « conventionnels »	7
1. Les pathogènes ou la notion d'antigène extra- et intracellulaire.....	7
1.1. Les virus.....	7
1.2. Les bactéries	10
1.3. Les parasites : protozoaires, vers et champignons	15
2. Les différents types de phagocytes : origine, localisation et maturation.....	16
2.1. La lignée monocyttaire	16
2.2. Les « sentinelles » du système immunitaire.....	18
2.3. La « carte d'identité » des phagocytes.....	18
2.4. La maturation extramédullaire des cellules dendritiques : des acteurs majeurs de la défense immunitaire.....	28
3. Reconnaissance et phagocytose des pathogènes : les mécanismes fondamentaux de l'intervention des phagocytes dans la réponse innée à médiation cellulaire.....	31
3.1. La phagocytose : un processus d'élimination de la plupart des bactéries, de nombreux protozoaires et levures, et de certains virus.....	31
3.2. Les cellules dendritiques peuvent interrompre le cycle de réplication des rétrovirus	36
3.3. Les phagocytes peuvent aussi éliminer les pathogènes non ingérés.....	39
4. Les bactéries et les virus détournent la machinerie cellulaire à leur profit : l'histoire d'une co-évolution.....	43
4.1. Le cycle de réplication des rétrovirus : le « <i>hijacking</i> » viral.....	43
4.2. Les protéines effectrices bactériennes interfèrent sur la dynamique du cytosquelette de la cellule hôte : le « <i>hijacking</i> » bactérien	46
4.3. Les protéines effectrices bactériennes induisent des lésions tissulaires et perturbent le système de défense innée de la cellule hôte : la toxicité sans invasion et l'invasion sans toxicité.....	51
4.4. Les protéines effectrices bactériennes face à l'activité autophagique de la cellule hôte : la stratégie du « camouflage ».....	56
4.5. Autres stratégies développées par les pathogènes pour contrer les défenses de l'hôte	58
Annexe 1-1. Le système du complément.....	63
1. Son rôle spontané dans la réponse innée : la voie alterne et la voie de la MLB.....	64
2. Son activité induite par les anticorps dans la réponse adaptative : la voie classique	65
3. Ses origines.....	66
Annexe 1-2. La voie « <i>Toll</i> » : une très ancienne voie de signalisation utilisée dans la défense innée de nombreux organismes pluricellulaires, animaux et végétaux.....	67

Annexe 1-3. Les antibiotiques : des molécules bactéricides et bactériostatiques.....	72
1. Mode d'action.....	72
1.1. Les molécules bactéricides ou bactériolytiques.....	72
1.2. Les molécules bactériostatiques.....	73
2. La résistance : l'exemple des β -lactamines.....	74

2.1. La résistance naturelle.....	74
2.2. La résistance acquise.....	77
2.3. L'utilisation des sidérophores pour faciliter l'entrée des antibiotiques dans le pathogène : la technique du « cheval de Troie »	77
Annexe 1-4. Action synergique et coopérative des défensines dans la lutte pluricellulaire contre les bactéries	78
Chapitre 2. Interactions des phagocytes « régulateurs » avec les autres types de cellules immunocompétentes.....	80
1. La carte d'identité des partenaires des phagocytes au cours de la réponse innée	81
1.1. Les polynucléaires neutrophiles (PN) : les « urgentistes ».....	81
1.2. Les cellules « naturellement tueuses » NK (<i>Natural Killer</i>) : des cellules bipotentielles	82
1.3. Les lymphocytes atypiques T $\gamma\delta$ ou lymphocytes tueurs non conventionnels.....	85
2. Rôle intrinsèque des cellules innées : le phénotype « phagocytaire » et « cytotoxique »	87
2.1. Les polynucléaires neutrophiles (PN).....	87
2.2. Les cellules « naturellement tueuses » (NK à phénotype CD56 ^{dim}).....	87
2.3. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont des « sentinelles » circulantes, cytotoxiques, régulatrices et douées de « mémoire »	90
3. Interactions entre les cellules innées : le phénotype « régulateur »	94
3.1. Interaction CD-PN et CD-NK.....	94
3.2. Les T $\gamma\delta$ interagissent avec les CD et acquièrent une capacité de CPA	100
Annexe 2-1. La différenciation des lignées lymphoïde et myéloïde : le rôle clé des facteurs de transcription morphogènes et du récepteur membranaire Notch.....	105
1. L'hématopoïèse précoce : <i>terra incognita</i> ?.....	105
2. Le rôle des facteurs de transcription morphogènes.....	105
2.1. Caractéristiques des facteurs de transcription morphogènes : expression séquentielle, liaison à l'ADN, dimérisation (combinatoire) et permissivité.....	105
2.2. Les facteurs Ikaros et PU-1 dans la spéciation de la lignée lymphoïde	106
2.3. Les facteurs E2A et PAX5 dans la différenciation des lymphocytes B	109
3. Le facteur Notch : un récepteur membranaire déterminant dans la spéciation de la lignée T dans le thymus	110
Annexe 2-2. Retour sur une vision traditionnelle des polynucléaires neutrophiles (PN).....	111
1. Expression génique spatio-temporelle	111
2. Hétérogénéité des granules ou <i>continuum</i> ?.....	111
3. L'entrée en jeu de nouvelles protéines... dont certaines étaient déjà connues par ailleurs !	112
4. Les PN contribuent aussi à la réponse adaptative	112
Annexe 2-3. Tolérance et auto-immunité : le <i>Yin</i> et le <i>Yan</i> des récepteurs des cellules dendritiques (TLR et CLR)	116
Chapitre 3. Interactions des phagocytes présentateurs d'antigènes (CPA) avec les autres types de cellules immunocompétentes.....	118
1. Les étapes de la différenciation des lymphocytes TCD4 ⁺ /8 ⁺ et B.....	118
1.1. Une première étape dite « centrale » dans le thymus et la moelle osseuse	119
1.2. Une deuxième étape dite « périphérique » dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, tissus lymphoïdes des muqueuses)	123
2. La genèse des lymphocytes T et B « mémoire » : une question de survie !.....	128
2.1. Les lymphocytes « mémoire » se divisent en deux groupes.....	129
2.2. Le contrôle de la détermination et du devenir des lymphocytes « mémoire »	129
3. Les fonctions des lymphocytes B : la production d'anticorps.....	131
3.1. La voie de signalisation du BCR (<i>B Cell Receptor</i>).....	131
3.2. Genèse des plasmocytes et production d'anticorps	132
4. Les fonctions des lymphocytes T : des cellules effectrices et régulatrices	135

4.1. La voie de signalisation du TCR (<i>T Cell Receptor</i>).....	135
4.2. La fonction effectrice : la cytotoxicité adaptative des lymphocytes TCD8* α/β	135
4.3. Les fonctions régulatrices.....	136
5. Le rôle des lymphocytes « mémoire » : une réponse secondaire rapide et efficace face aux pathogènes « récidivistes »	142
5.1. Les lymphocytes B « mémoire » produisent une plus grande quantité d'anticorps de haute affinité pour l'antigène	143
5.2. L'expression d'un phénotype membranaire différent de celui des cellules naïves confère aux lymphocytes T « mémoire » une plus forte réactivité.....	143
Annexe 3-1. La synthèse des immunoglobulines de classe A (IgA) dans l'intestin	150
1. Dans les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes associés.....	150
2. Dans les follicules lymphoïdes isolés	150
3. Dans la <i>lamina propria</i>	150
Annexe 3-2. L'utilisation des anticorps en recherche fondamentale et en médecine.....	152
1. Les anticorps en recherche fondamentale.....	152
1.1. L'immunodétection	152
1.2. Les immunodosages.....	154
2. Les anticorps thérapeutiques.....	154
2.1. La sérothérapie à l'aide d'anticorps « nus ».....	154
2.2. La sérothérapie à l'aide d'anticorps « armés »	155
2.3. Les anticorps monoclonaux, « nus » ou « armés ».....	155
2.4. La préparation des sérums antivenins.....	159
Annexe 3-3. Les vaccins.....	160
1. Les vaccins traditionnels.....	160
1.1. Sur la base de l'immunité cellulaire	160
1.2. Sur la base de l'immunité humorale : les anatoxines.....	160
2. Les vaccins du futur	161
2.1. Vaccins vivants « atténués » et toxines détoxifiées par modifications génétiques	161
2.2. Vaccins vivants « recombinants »	161
2.3. Vaccins « sous-unités » recombinants.....	161
2.4. Vaccins « sous-unités » synthétiques.....	161
2.5. Vaccins « anti-idiotypiques ».....	162
2.6. Vaccins « à ADN ».....	163
2.7. Autres vaccins prophylactiques	164
2.8. Les adjuvants	166
3. Les vaccins thérapeutiques (et non plus préventifs).....	166
3.1. Les vaccins anti-tumoraux.....	166
3.2. Les vaccins contre les maladies auto-immunes	166
4. Conclusion.....	166
Chapitre 4. La mort cellulaire programmée (MCP)	167
1. Apoptose et autophagie : deux processus de MCP universels	168
1.1. Apoptose et nécrose : des modifications ultrastructurales et fonctionnelles différentes.....	168
1.2. La mitochondrie : chef d'orchestre des mécanismes moléculaires de l'apoptose.....	171
1.3. Les « arbitres » intracellulaires de l'apoptose : les protéines anti-apoptotiques et pro-apoptotiques de la famille Bcl-2.....	174
1.4. Une autre forme de mort cellulaire programmée : l'autophagie dégénérative.....	181
2. L'apoptose des cellules souches hématopoïétiques : un processus régulateur de la taille d'une population de progéniteurs totipotents immédiatement disponibles	186
2.1. Les lignées hématopoïétiques issues des cellules souches hématopoïétiques (CSH)	186
2.2. Apoptose et stress oxydatif dans les CSH	186
2.3. La sénescence répllicative des CSH	190
3. L'apoptose des cellules infectées ou cancéreuses : un processus d'élimination sélective des cellules inutiles et/ou dangereuses	192
3.1. Le rôle de la perforine et des granzymes.....	192
3.2. Le rôle du TNF (<i>Tumor Necrosis Factor</i>) et de son récepteur (TNFR).....	194
3.3. Le rôle du récepteur Fas et de son ligand (FasL)	196

4. L'apoptose au cours de la prolifération, la différenciation et l'activation des lignées myéloïde et lymphoïde : un processus régulateur de la réponse immunitaire adaptative	196
4.1. L'apoptose au cours de la myélopoïèse et la lymphopoïèse	196
4.2. Comment les lymphocytes T échappent à la MCP pour devenir des lymphocytes T « mémoire »	200
4.3. Comment les lymphocytes B échappent à la MCP pour devenir des lymphocytes B « mémoire » : le rôle des cellules dendritiques folliculaires matures des ganglions	202
4.4. L'apoptose des cellules dendritiques : un exemple de MCP contrôlée par les lymphocytes T lors de leur activation..	202
5. L'apoptose lors de la sélection des lymphocytes T autoréactifs : l'apprentissage du soi chez le fœtus.....	204
5.1. Les étapes de la différenciation des lymphocytes T	204
5.2. Apoptose et délétion des lymphocytes.....	206
6. Reconnaissance et phagocytose des cellules apoptotiques par les macrophages et les cellules dendritiques : un processus « ménager », immunosuppresseur, anti-inflammatoire et réparateur tissulaire	209
6.1. Les mécanismes de reconnaissance intercellulaire	209
6.2. L'importance biologique du processus	211
7. L'apoptose des lymphocytes T : une stratégie subversive des pathogènes ou une MCP au détriment de l'organisme..	214
7.1. Les effets délétères des bactéries : l'exemple de la <i>Listeria monocytogenes</i>	214
7.2. Les effets délétères des protozoaires : l'exemple de <i>Trypanosoma cruzi</i>	214
7.3. Les effets délétères des virus : l'exemple du VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine-1)	217
8. Plasticité apoptotique et sénescence : une « balance » développementale de l'AICD (<i>Activation-Induced Cell Death</i>) vers la DICD (<i>Damage-Induced Cell Death</i>).....	220
8.1. Mécanismes de l'AICD et de la DICD	220
8.2. Plasticité de l'apoptose au cours de la sénescence	221
8.3. AICD et DICD contribuent aux changements immunologiques liés à l'âge	221
Annexe 4-1. Développement, nutrition, longévité, défense innée et apoptose sont liés chez le nématode <i>Caenorabditis elegans</i>	225
1. Un exemple de régulation de la longévité <i>via</i> la transduction d'un signal hormonal impliqué dans le développement : le gène <i>pit1</i> chez la souris naine Snell.....	225
2. Les mécanismes régulateurs de la défense innée et de la longévité interfèrent chez le nématode <i>C. elegans</i>	226
2.1. Voie d'un homologue du TGF- β (<i>Transforming Growth Factor-β</i>)	226
2.2. Voie de DAF-2 (<i>Abdormal Dauer Formation-2</i>)	226
2.3. Voie des MAPK	226
Annexe 4-2. L'origine de la mort cellulaire programmée	229
1. Le couple toxine/antidote et l'établissement d'endosymbioses plasmide/bactérie.....	229
2. Le couple toxine/antidote et l'établissement d'endosymbioses bactérie pré-mitochondriale/cellule eucaryote	230
Chapitre 5. Les relations entre le système nerveux, le système neuroendocrinien et le système immunitaire	231
1. Des ancêtres communs	232
1.1. L'unité dans la diversité	232
1.2. Les bases moléculaires de l'évolution	233
2. Relations entre le système neuroendocrinien et le système immunitaire.....	235
2.1. Le thymus est un véritable organe endocrinien qui autorégule son développement et son fonctionnement	235
2.2. Modulation de l'activité du système immunitaire par le système neuroendocrinien	245
2.3. Modulation de l'activité du système neuroendocrinien par le système immunitaire	248
3. Relations entre le système nerveux et le système immunitaire.....	251
3.1. Le rôle immunomodulateur des astrocytes et des microglies	252
3.2. Les astrocytes et les microglies sont des acteurs de l'immunité innée et adaptative	257
3.3. Le rôle immunomodulateur des neurones dans le tissu nerveux	262
3.4. Le rôle immunomodulateur des neurones dans les tissus périphériques.....	266
Annexe 5-1. Cellules immunocompétentes et maladies neurodégénératives : amies ou ennemies ?	280
1. La maladie d'Alzheimer	280
2. La sclérose en plaques.....	281
Chapitre 6. L'inflammation : un « mal nécessaire »	283
1. Les facteurs déclenchants, les signes cliniques et les différents types d'inflammation	283

2. Les étapes de l'inflammation : les lipides membranaires font la loi !.....	284
2.1. La phase vasculaire.....	284
2.2. La phase cellulaire.....	286
2.3. Des lipides anti-inflammatoires diminuent l'amplitude et réduisent la durée de l'inflammation.....	287
2.4. Formation et persistance des lésions.....	291
2.5. La détersion.....	291
2.6. La réparation.....	291
3. Les formes cliniques de l'inflammation : processus aigu et chronique.....	291
3.1. L'inflammation aiguë.....	291
3.2. L'inflammation chronique.....	294

**Annexe 6-1. L'interface entre le système immunitaire et la physiologie osseuse
a conduit à un nouveau champ de recherche : l'ostéo-immunologie.....** 299

1. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune inflammatoire qui rompt l'équilibre « résorption/accrétion ».....	299
2. Les ostéoclastes sont issus de la lignée myéloïde.....	299
3. Les voies de signalisation conduisant à la différenciation ostéoclastique sont analogues à celles survenant dans les cellules immunocompétentes.....	300
3.1. Le couple RANK/RANKL.....	300
3.2. Les co-stimulateurs à domaine ITAM.....	301
3.3. Les tyrosines kinases Btk et Tec intègrent les signaux RANK et ITAM.....	301

Annexe 6-2. L'athérosclérose : un processus à la fois métabolique et inflammatoire..... 303

1. Les lipoprotéines de faible densité (ou LDL = <i>Low Density Lipoproteins</i> , aussi appelées « mauvais cholestérol ») induisent la formation de la plaque d'athérome.....	303
2. Les lipoprotéines de haute densité (ou HDL = <i>High Density Lipoproteins</i> , aussi appelées « bon cholestérol ») et leurs récepteurs ABCA1 et ABCG1 régulent l'immunité innée des macrophages et préviennent l'athérosclérose.....	303

Annexe 6-3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens..... 306

1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens.....	306
2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	306
3. De nouveaux médicaments anti-inflammatoires : les statines.....	307

Partie 2. Les défenses des végétaux contre les agressions biotiques

Chapitre 7. Les phytopathogènes et les maladies induites..... 313

1. Les virus.....	313
2. Les bactéries.....	315
3. Les champignons.....	317
4. Les angiospermes parasites.....	319
5. Les protozoaires.....	320

Chapitre 8. Les modalités d'intrusion des phytopathogènes..... 321

1. Les principaux modes d'infection.....	321
2. L'intrusion et la réplication des virus.....	321
2.1. Les différents modes de réplication des virus à ADN.....	321
2.2. Les différents modes de réplication des virus à ARN.....	322
3. L'intrusion des facteurs de virulence d'origine bactérienne.....	324
3.1. L'intrusion des facteurs de virulence synthétisés par les bactéries Gram- via le système de type III (ou TTSS).....	324
3.2. L'injection du plasmide Ti par le système d'injection de type IV (ou TFSS) et le processus de tumorigénèse induit par <i>Agrobacterium tumefaciens</i>	328
4. L'intrusion des hyphes des spores fongiques.....	328

Chapitre 9. Les facteurs de virulence sécrétés par les virus, bactéries et champignons interfèrent dans toutes les fonctions de la cellule végétale	332
1. Le chloroplaste	332
2. Le noyau.....	332
3. Le protéasome.....	332
4. Le trafic vésiculaire	333
5. Le trafic intercellulaire.....	333
6. Le métabolisme des ARN : le mécanisme du <i>RNA silencing</i>	334
7. Les voies de signalisation	334
8. Le système de défense « gène pour gène »	334
Annexe 9-1. Le fonctionnement de l'UPS (ou Ubiquitin Proteasome System) et son rôle modulateur de l'activité biologique des phytohormones	335
1. L'équipement enzymatique de l'UPS.....	335
2. La modulation de la réponse hormonale par l'UPS.....	335
2.1. Les auxines.....	335
2.2. Les gibbérellines.....	336
2.3. L'acide abscissique.....	336
2.4. L'éthylène.....	337
3. L'UPS contrôle la synthèse des hormones.....	337
Chapitre 10. Les systèmes de défense de la cellule végétale : de nombreuses analogies avec les animaux ...	338
1. Des stratégies de reconnaissance des pathogènes communes aux eucaryotes supérieurs (animaux et plantes).....	338
1.1. Les PAMP (<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>) ou MAMP (<i>Microbe-Associated Molecular Patterns</i>) ou éliciteurs	338
1.2. Les PPR : des analogies entre cellule animale et végétale	340
2. Les deux volets de la défense immunitaire de la cellule végétale.....	340
2.1. La réponse innée induite par les PAMP : la PTI (ou <i>PAMP-Triggered Immunity</i> des Anglo-Saxons).....	342
2.2. La réponse induite par les facteurs de virulence : système « gène pour gène » ou ETI (<i>Effector-Triggered Immunity</i> des Anglo-Saxons).....	348
Chapitre 11. La défense des plantes contre les insectes phytophages	353
1. La défense directe et indirecte.....	353
1.1. Les moyens de défense de la plante contre les herbivores.....	353
1.2. Les herbivores favorisent la résistance de la plante aux phytopathogènes : rôle primordial de l'éthylène (ET) et de l'acide salicylique (SA).....	354
1.3. Les phytophages peuvent inhiber le système défensif de la plante.....	355
2. La tolérance	357
2.1. Diminution de la photosynthèse, modification du métabolisme des COV et réallocation des ressources.....	357
2.2. Épanchage d'organismes phytophages contre les plantes indésirables.....	359
Chapitre 12. Défense des plantes et biodiversité	360
1. Les plantes régissent les relations trophiques de la chaîne alimentaire.....	360
2. Les plantes régissent les populations d'herbivores	361
3. Les plantes développent un processus de résistance différée, appelé immunisation ou vaccination.....	363
4. Coût et bénéfice pour la plante des alcaloïdes défensifs présents dans le nectar.....	364
Chapitre 13. Les méthodes de lutte contre les phytopathogènes et les phytophages	368
1. La lutte chimique : les pesticides (ou produits phytosanitaires).....	368
1.1. Les méthodes directes	369
1.2. Les méthodes indirectes.....	377
2. La lutte biologique : l'utilisation des biopesticides et la manipulation des prédateurs naturels (et de leurs parasitoïdes).....	377
2.1. Les biopesticides	377
2.2. La manipulation des prédateurs naturels et de leurs parasitoïdes.....	378
2.3. Épanchage d'organismes phytophages contre les plantes indésirables.....	384

3. La lutte variétale.....	385
3.1. Le croisement.....	385
3.2. Les traitements mutagènes.....	385
3.3. Le génie génétique.....	386
4. La lutte intégrée : une combinaison de mesures biologiques, chimiques, physiques et culturelles.....	388
Annexe 13-1. Sidérophores et pathogenèse.....	392
1. Nature chimique et structure moléculaire.....	392
2. Biosynthèse et régulation.....	392
3. Le transport des sidérophores et le stockage du fer.....	392
4. Défense et anti-défense : une histoire de co-évolution.....	393
5. Applications médicales.....	393
Bibliographie.....	399
Liste des abréviations.....	401
Glossaire.....	405
Index.....	413