

Immunologie

Sous la direction de

Frédéric Gros

Maître de conférences des Universités,
Université de Strasbourg

Paul Fonteneau

Ancien Maître de conférences des Universités,
Université de Strasbourg

Sylvie Fournel

Professeure des Universités, Université de
Strasbourg

Vincent Gies

Maître de Conférences des Universités et Praticien
Hospitalier, Université de Strasbourg et Hôpitaux
Universitaires de Strasbourg

Sophie Jung

Professeure des Universités-Praticienne
Hospitalier, Université de Strasbourg et Hôpitaux
Universitaires de Strasbourg

Samuel Liégeois

Maître de conférences des Universités, Université
de Strasbourg

Pauline Soulas-Sprauel

Professeure des Universités-Praticienne
Hospitalier, Université de Strasbourg et Hôpitaux
Universitaires de Strasbourg



Ressources numériques. Comment y accéder ?

Pour aller plus loin et mettre toutes les chances de votre côté pour réussir l'examen, des compléments sont disponibles sur le site www.dunod.com/EAN/9782100829859.

Connectez-vous à la page de l'ouvrage (grâce aux menus déroulants, ou en saisissant le titre, l'auteur ou l'ISBN dans le champ de recherche de la page d'accueil). Sur la page de l'ouvrage, cliquez sur le logo « Les + en ligne ».



NOUS NOUS ENGAGEONS EN FAVEUR DE L'ENVIRONNEMENT :



PAPIER CERTIFIÉ

Nos livres sont imprimés sur des papiers certifiés pour réduire notre impact sur l'environnement.



Le format de nos ouvrages est pensé afin d'optimiser l'utilisation du papier.



Depuis plus de 30 ans, nous imprimons 70 % de nos livres en France et 25 % en Europe et nous mettons tout en œuvre pour augmenter cet engagement auprès des imprimeurs français.



Nous limitons l'utilisation du plastique sur nos ouvrages (film sur les couvertures et les livres).

Table des matières

Avant-propos

XVI

Partie 1

L'immunologie : une science en évolution constante

1	Notion d'immunité	1
	1. Diversité de l'immunité dans le monde du vivant	1
	1.1 Des systèmes de protection variés dans un environnement hostile	1
	1.2 Le système CRISPR-Cas des Archées et des Bactéries	2
	1.3 Un système immunitaire efficace chez les végétaux	3
	2. Naissance et évolution du concept d'immunité	4
	2.1 L'immunité : un concept né de l'observation des épidémies	5
	2.2 De la variolisation à la vaccination	5
	3. La découverte des micro-organismes et la naissance de l'immunologie	6
	4. Les maladies infectieuses au fil de l'Histoire	8
	4.1 La notion de transition épidémiologique	8
	4.2 Le XXI ^e siècle : vers une troisième transition épidémiologique ?	11
2	Découverte des acteurs de l'immunité	15
	1. La réponse humorale et la « balle magique » de Paul Ehrlich	16
	1.1 Une humeur changeante	16
	1.2 La découverte des effets protecteurs du sérum sanguin	17
	1.3 L'alexine ou le système du complément	18
	1.4 Des chaînes latérales de Paul Ehrlich aux immunoglobulines	20
	2. L'immunité cellulaire : des phagocytes de Metchnikoff aux cellules cytotoxiques	22
	2.1 La découverte des phagocytes par Elie Metchnikoff	22
	2.2 La découverte des lymphocytes T cytotoxiques	23
	2.3 La découverte des lymphocytes <i>Natural Killer</i> (NK)	25
	3. Immunité innée : la détection de motifs conservés et la notion de danger	25
	3.1 Le modèle des « motifs moléculaires » de Charles Janeway	25
	3.2 Le modèle du « danger » de Polly Matzinger	25

3.3 Découverte des PRR, récepteurs ubiquitaires	27
4. Les notions d'antigène et d'immunité adaptative	27
4.1 Origine des mots anticorps et antigène	27
4.2 Les récepteurs à l'antigène et l'immunité adaptative	28
4.3 Antigénicité et immunogénicité	33
5. Les cytokines, messagers de la réponse immunitaire	35
5.1 Découvertes des cytokines	35
5.2 Définition et classification des cytokines	36
5.3 Les récepteurs aux cytokines et leurs signaux	39
5.4 Effets cellulaires des cytokines	42
6. Pathologies dysimmunitaires : de l'allergie au cancer	44
6.1 Les immunodéficiences	46
6.2 L'immunosurveillance des tumeurs	47
6.3 Hypersensibilités et allergies	48
6.4 Auto-immunité et auto-inflammation	50

Partie 2

Place du système immunitaire dans l'organisme

3 Supports organiques et tissulaires du système immunitaire	53
1. Les organes lymphoïdes primaires	54
1.1 La moelle osseuse hématopoïétique	54
1.2 Le thymus	57
2. Les organes lymphoïdes secondaires	59
2.1 La rate	59
2.2 Les ganglions lymphatiques	60
3. Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)	62
3.1 Les sites inducteurs	63
3.2 Les sites effecteurs	66
4. Le système immunitaire cutané	66
5. La circulation des leucocytes	67
5.1 La circulation lymphatique	67
5.2 La circulation sanguine	68
6. Les tissus immunoprivilégiés	68

Partie 3

L'immunité innée

4	La reconnaissance du danger par l'immunité innée	71
	1. Notions de motifs moléculaires (MAMP et DAMP)	72
	1.1 Les motifs moléculaires associés aux micro-organismes (MAMP)	72
	1.2 Les motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP ou alarmines)	73
	2. Notions de PRR (<i>Pattern Recognition Receptors</i>)	74
	2.1 Les familles de PRR et leur localisation	74
	2.2 Les mécanismes effecteurs des PRR	75
	3. Les PRR chez les invertébrés	76
	3.1 Une grande variété de mécanismes immunitaires	76
	3.2 Un système immunitaire bien caractérisé chez la Drosophile	76
	3.3 De multiples récepteurs de l'immunité innée pour mieux détecter les micro-organismes	77
	4. Les PRR extracellulaires	77
	4.1 Les collectines	77
	4.2 Les pentraxines	79
	4.3 Les ficolines	79
	4.4 Les PGRP	79
	5. Les PRR membranaires	79
	5.1 Les SR (<i>Scavenger Receptors</i>)	79
	5.2 Les TLR (<i>Toll-Like Receptors</i>)	80
	5.3 Les CLR (<i>C-type Lectin Receptors</i>)	81
	6. Les PRR cytosoliques	81
	6.1 Les NLR (<i>NOD-Like Receptors</i>)	82
	6.2 Les RLR (<i>RIG-I-Like Receptors</i>)	82
	6.3 Les senseurs d'ADN cytosoliques et nucléaires	82
	6.4 La PKR, un senseur d'ARN cytosolique	83
	7. Les voies cellulaires activées par les PRR (NF-κB, interférons de type I et inflammasomes)	84
	7.1 La voie NF- κ B	84
	7.2 Les interférons de type I	84
	7.3 Les inflammasomes	87

5	Les cellules de l'immunité innée	90
	1. Les cellules de l'immunité innée chez les invertébrés	90
	1.1 Les hémocytes granuleux	90
	1.2 Les hémocytes phagocytaires	91
	1.3 Les autres populations d'hémocytes	92
	2. Les monocytes	92
	3. Les macrophages	94
	4. Les granulocytes et les mastocytes	99
	4.1 Découverte des granulocytes	99
	4.2 Les neutrophiles	99
	4.3 Mastocytes, basophiles et éosinophiles	102
	5. Les lymphocytes de l'immunité innée (ILC)	105
	5.1 Les cellules NK conventionnelles (cNK)	106
	5.2 ILC de types 1, 2 et 3 et LTI	110
	6. Les cellules dendritiques (DC)	113
	6.1 Les cellules dendritiques conventionnelles (cDC)	114
	6.2 Autres populations de cellules dendritiques	118
6	Les mécanismes effecteurs de l'immunité innée	122
	1. Les mécanismes effecteurs chez les invertébrés	122
	1.1 Le système du complément	123
	1.2 Les peptides antimicrobiens	123
	1.3 La phagocytose	123
	1.4 L'encapsulation et la mélanisation	124
	1.5 L'interférence à ARN	124
	1.6 L'échappement aux infections	124
	2. La réaction inflammatoire aiguë	125
	2.1 Définition et initiation	125
	2.2 Déroulement	126
	3. Le système du complément	127
	3.1 Le versant inné de la réponse humorale	127
	3.2 Les trois voies d'initiation de l'activation du complément	128
	3.3 Les trois fonctions effectrices du système du complément	128
	4. La phagocytose	130
	4.1 Définition	130
	4.2 La phagocytose basale	130

4.3 La destruction des particules par les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote	131
5. L'activité inflammatoire des granulocytes et des mastocytes	133
5.1 Les neutrophiles, des phagocytes qui sécrètent des ROS et des NET	133
5.2 Les basophiles, fonctionnellement identiques aux mastocytes	134
5.3 Recrutement des éosinophiles par les basophiles et les mastocytes	134
6. La résolution de l'inflammation	135
6.1 La résolution de l'inflammation représente un mécanisme actif	135
6.2 Les résolvines, acteurs majeurs de la résolution de l'inflammation	136
6.3 Le TGF- β et l'IL-10, des cytokines anti-inflammatoires pléiotropiques	136
6.4 L'efferoctose et les glucocorticoïdes, deux autres mécanismes anti-inflammatoires importants	137

Partie 4

L'immunité adaptative

7 Les lymphocytes B et T	139
1. Récepteurs de l'immunité adaptative chez les Cyclostomes	140
1.1 La découverte des récepteurs variables des lymphocytes (VLR)	140
1.2 Les trois populations de lymphocytes des Cyclostomes	140
1.3 Un éclairage exceptionnel sur l'évolution de l'immunité adaptative	142
2. Structure des immunoglobulines (anticorps et BCR)	143
3. BCR et co-récepteurs/voies de signalisation associées	147
4. Structure générale du TCR et co-récepteurs/voies de signalisation associées	149
5. Mécanisme de genèse de la diversité des BCR et des TCR : la recombinaison VDJ	151
6. Développement des LB	156
7. Développement des LT	158
8. Les lymphocytes B et T non conventionnels	160
8.1 Les cellules T non conventionnelles	161
8.2 Les cellules B non conventionnelles	163

8	La reconnaissance de l'antigène par l'immunité adaptative	166
	1. La reconnaissance de l'antigène par les récepteurs variables (BCR et TCR)	166
	1.1 Interaction entre antigène et BCR	167
	1.2 Interaction entre antigène, molécule du CMH et TCR	167
	2. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	169
	2.1 Découverte du CMH	169
	2.2 Les gènes et molécules du CMH	169
	3. Les voies d'apprêtement de l'antigène	171
	3.1 Synthèse des complexes CMH-I/peptides	171
	3.2 Synthèse des complexes CMH-II/peptides	174
	3.3 Des exceptions à la règle : présentation croisée et autophagie	174
9	Les mécanismes effecteurs de l'immunité adaptative	177
	1. L'activation des lymphocytes T CD4⁺	178
	1.1 Activation des lymphocytes T CD4 ⁺ par les cellules dendritiques matures dans la zone paracorticale des organes lymphoïdes secondaires	178
	1.2 Les trois signaux nécessaires à l'activation des lymphocytes T CD4 ⁺	180
	2. La polarisation de la réponse T helper	184
	2.1 Les cellules Th1	184
	2.2 Les cellules Th2	185
	2.3 Les cellules Th17, Th9 et pTreg	186
	2.4 Les cellules Tfh	186
	2.5 Balance entre populations de Th et plasticité	187
	3. La réponse immunitaire inflammatoire	187
	3.1 Les lymphocytes Th1 activent les macrophages et induisent la destruction des pathogènes ingérés ou intracellulaires	187
	3.2 Les lymphocytes Th17 activent les neutrophiles et induisent des réactions inflammatoires qui détruisent les bactéries extracellulaires et les micromycètes	189
	3.3 Les lymphocytes Th2 activent les éosinophiles et induisent des réactions qui détruisent les macroparasites	189
	4. La réponse immunitaire cellulaire cytotoxique	190
	4.1 La différenciation des lymphocytes T CD8 ⁺ en LT cytotoxiques nécessite souvent l'aide des LT <i>helper</i>	191
	4.2 Les lymphocytes T cytotoxiques détruisent les cellules tumorales ou infectées par un virus	194

5. La réponse immunitaire humorale (maturation d'affinité et commutation de classe)	196
5.1 L'activation des lymphocytes B folliculaires et la formation des centres germinatifs	196
5.2 L'activation des lymphocytes B qui reconnaissent des antigènes thymo-indépendants se fait sans l'aide des Th	199
6. Les mécanismes effecteurs des anticorps	199
6.1 Les anticorps : une dualité de structure corrélée à une dualité de fonction	199
6.2 Les différents types d'anticorps	200
6.3 Rôle effecteur des anticorps	201
7. La mémoire des lymphocytes	202
7.1 La notion de lymphocytes mémoires	202
7.2 La mémoire des lymphocytes T	203
7.3 La mémoire des lymphocytes B	204
10 Les mécanismes régulateurs de l'immunité adaptative	206
1. La notion de point de contrôle (<i>checkpoint</i>)	206
2. Les cellules T régulatrices	208
2.1 Historique	208
2.2 Développement des Treg	209
2.3 Phénotype et fonction des Treg	210
2.4 Les Treg en pathologie	212
2.5 Stratégies d'utilisation des Treg	212
3. Les cellules B régulatrices	213
4. Les cellules myéloïdes suppressives	213

Partie 5

Immunologie de la relation hôte-pathogène

11 Réponses antibactériennes, antivirales et antifongiques	217
1. Réponses contre les bactéries extracellulaires	217
1.1 Les toxines des bactéries extracellulaires	217
1.2 Des toxines particulières : les superantigènes	218
1.3 Une inflammation néfaste pour l'organisme	218

1.4	La détection des bactéries extracellulaires par des PRR de surface	220
1.5	Contribution des PRR cytosoliques à la détection des bactéries extracellulaires	220
1.6	Échappement des bactéries extracellulaires à la reconnaissance par les PRR	221
1.7	Les réponses effectrices de type 3 contre les bactéries extracellulaires	222
2.	Réponses contre les bactéries intracellulaires	225
2.1	Bactéries intracellulaires facultatives et obligatoires	225
2.2	Mécanismes pathologiques des infections par les bactéries intracellulaires	225
2.3	Détection des bactéries intracellulaires par l'immunité innée	226
2.4	Les réponses effectrices de type 1 contre les bactéries intracellulaires	228
3.	Réponses antivirales	232
3.1	Pathogénicité des virus	232
3.2	Pathogénicité associée aux virus cytolitiques	232
3.3	Pathogénicité associée aux virus latents	233
3.4	Détection de MAMP viraux par des récepteurs de surface cellulaire	235
3.5	Détection endosomale des MAMP viraux	235
3.6	Détection des acides nucléiques dans le cytosol	236
3.7	L'immunité antivirale innée et les interférons de type I	236
3.8	Immunité de type 1 et réponse cytotoxique antivirale	238
3.9	Immunité de type 1 et réponse humorale contre les virus	239
4.	Réponses antifongiques	240
4.1	Pathogénicité des micromycètes	240
4.2	Les micromycètes de type levure	241
4.3	Les micromycètes de type moisissure (filamenteux)	241
4.4	Autres micromycètes pathogènes	241
4.5	Détection des micromycètes par l'immunité innée	243
4.6	La réponse antifongique est initiée au niveau des muqueuses	245
4.7	Les phagocytes jouent un rôle central contre les micromycètes par opsonisation, choc oxydatif et nérose	245
4.8	Les immunités de types 1 et 3 contre les micromycètes	246
12	Les réponses antiparasitaires	249
1.	Une grande variété de protistes parasites d'animaux	249
1.1	Les Excavés : Trypanosomes, Leishmanies, <i>Giardia</i> , <i>Trichomonas</i>	250
1.2	Les Apicomplexes : <i>Plasmodium</i> , Toxoplasmes, Cryptosporidies	250
1.3	Les Amœbozoaires : amibes	252

2. Une diversité de réponses immunitaires qui illustre la complexité du cycle des protistes	252
2.1 Les macrophages agissent contre les Leishmanies et <i>Trypanosoma cruzi</i>	252
2.2 Des réponses variées contre les différents stades de <i>Plasmodium</i>	253
2.3 La balance entre lymphocytes Th1 et Th2 est caractéristique de la réponse contre les Leishmanies	254
3. Les helminthiases	254
3.1 Infection par les parasites multicellulaires (macroparasites/helminthes)	254
3.2 Pathogénicité mécanique des vers	255
3.3 Inflammations pathologiques lors des helminthiases	255
4. La réponse immunitaire antihelminthes	256
4.1 La détection des helminthiases	256
4.2 Les réponses de type 2 peuvent protéger des helminthiases	257
4.3 Mécanismes effecteurs de la réponse contre les vers	258
13 Système immunitaire muqueux et microbiote	261
1. Le système immunitaire muqueux	261
1.1 Les muqueuses	261
1.2 Généralités sur le système immunitaire muqueux	262
1.3 Développement du système immunitaire muqueux	264
1.4 Immunité innée des muqueuses	264
1.5 Immunité adaptative des muqueuses	269
2. Le microbiote	275
2.1 La découverte du microbiote	275
2.2 Le microbiote humain : composition et constitution	275
2.3 Fonctions du microbiote	278
2.4 La dysbiose et ses conséquences	279
2.5 Les symbiotes	279
2.6 Les pathobiontes	280
2.7 Les micro-organismes commensaux et la maturation du système immunitaire	280
3. La tolérance muqueuse	280
3.1 Induction de la tolérance muqueuse	283
3.2 Mécanismes de la tolérance muqueuse	283
3.3 Maintien de la tolérance muqueuse	284
3.4 Particularités de la tolérance aux micro-organismes commensaux	285
3.5 Rupture de la tolérance muqueuse	288

Partie 6

Les pathologies du système immunitaire

14	L'auto-immunité et l'auto-inflammation	291
	1. La tolérance lymphocytaire	291
	1.1 Notion de tolérance	291
	1.2 La tolérance centrale	292
	1.3 La tolérance périphérique	299
	2. Les maladies auto-immunes (MAI)	301
	2.1 Caractéristiques générales des maladies auto-immunes	302
	2.2 Classification des maladies auto-immunes	302
	2.3 Généralités sur les traitements des maladies auto-immunes	303
	3. Les facteurs favorisant les maladies auto-immunes	304
	3.1 Facteurs génétiques et maladies auto-immunes	304
	3.2 Facteurs environnementaux et maladies auto-immunes	306
	4. Les mécanismes effecteurs des maladies auto-immunes	310
	4.1 Hypersensibilité de type II	310
	4.2 Hypersensibilité de type III	312
	4.3 Hypersensibilité de type IV	312
	5. Les maladies auto-inflammatoires	313
	5.1 Auto-immunité et auto-inflammation	313
	5.2 Les maladies auto-inflammatoires monogéniques	313
	5.3 Les maladies polygéniques	313
15	Les déficits immunitaires	317
	1. Les déficits immunitaires primitifs (DIP)	317
	1.1 Épidémiologie	318
	1.2 Manifestations cliniques	318
	1.3 Classification	319
	1.4 Traitement	321
	2. Les déficits immunitaires secondaires (DIS)	321
	2.1 Causes	321
	2.2 Un exemple de DIS : le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) dû à l'infection par le VIH	322

16	Les allergies	329
	1. Les hypersensibilités à IgE	329
	1.1 La phase de sensibilisation et l'induction de réponse adaptative de type 2	330
	1.2 La phase effectrice et l'activation des mastocytes	331
	1.3 Les manifestations cliniques des hypersensibilités de type I	332
	2. Les hypersensibilités à IgG	333
	2.1 Hypersensibilités de type II contre des antigènes particuliers	334
	2.2 Hypersensibilités de type III et complexes immuns	334
	3. Les hypersensibilités induites par les lymphocytes T	336
	3.1 Les hypersensibilités retardées	336
	3.2 La maladie cœliaque	337
	4. Les facteurs génétiques et environnementaux des allergies	338
	4.1 Les facteurs de prédisposition génétiques	339
	4.2 Les facteurs environnementaux	341
17	Immunité et cancer	343
	1. L'immunosurveillance des tumeurs	343
	1.1 Le concept de l'immunosurveillance	344
	1.2 Activation de la réponse immunitaire innée par les DAMP	345
	1.3 Les TAA : les antigènes reconnus par le système immunitaire adaptatif	345
	1.4 Les outils immunitaires utilisés pour détruire les tumeurs	346
	1.5 La mise en place de la réponse adaptative cytotoxique anti-tumorale	347
	2. L'échappement des tumeurs au système immunitaire	348
	2.1 Perte de l'expression de molécules assurant l'immunogénicité des cellules tumorales	348
	2.2 Développement des cellules régulatrices favorisé par le micro-environnement tumoral	348
	2.3 L'« épuisement » du système immunitaire	349
	3. Le contrôle de l'évolution des tumeurs par le système immunitaire	350
	3.1 Le « cycle immunitaire » du cancer	350
	3.2 La notion d' <i>immuno-editing</i>	353
	3.3 Les trois « E » du cancer	353

Partie 7

Modulation du système immunitaire en médecine

18	Thérapies ciblant le système immunitaire	356
	1. Les anti-inflammatoires	357
	1.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	357
	1.2 Les anti-inflammatoires stéroïdiens	358
	2. Les immunosuppresseurs	362
	2.1 Catégories de traitements immunosuppresseurs et applications thérapeutiques	362
	2.2 Indications des traitements immunosuppresseurs	366
	3. Anticorps monoclonaux thérapeutiques : types, mécanismes d'action généraux, production	366
	3.1 Différents formats d'anticorps thérapeutiques	366
	3.2 Mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques	368
	3.3 Développement, production et optimisation des anticorps thérapeutiques	370
	4. Les traitements par cytokines	372
	4.1 Cytokines recombinantes	372
	4.2 Facteurs de croissance recombinants	372
	5. Conclusions et perspectives	373
19	Les greffes	375
	1. Définitions	375
	2. Bases moléculaires et théories de l'alloréactivité	378
	3. Mécanismes effecteurs des rejets de greffe	380
	4. Greffe de cellules souches hématopoïétiques	383
	5. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques modifiées par thérapie génique	384
	6. La maladie du greffon contre l'hôte dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	386
	7. Conclusions et perspectives	388
20	La vaccination	390
	1. Principe de la vaccination et réponse post-vaccinale	390

1.1	Les bases immunitaires de la vaccination	391
1.2	Les caractéristiques d'un vaccin efficace	391
1.3	La réponse post-vaccinale	393
2.	Composition des vaccins et voie d'administration	394
2.1	Les différents types de vaccins	394
2.2	Les adjuvants	395
2.3	Les modes d'administration	397
3.	Apport des vaccins sur la santé publique et risque vaccinal	398
3.1	Les stratégies vaccinales	398
3.2	Le risque vaccinal	401
3.3	La vaccination du futur	402
21	L'immunothérapie du cancer	405
1.	Immunothérapie spécifique pour induire une réponse antitumorale	406
2.	Immunothérapie non spécifique pour amplifier la réponse antitumorale	407
3.	Immunothérapie médiée par des anticorps	409
4.	Immunothérapie par anticorps monoclonaux visant à lever l'inhibition de la réponse antitumorale	410
5.	Immunothérapie cellulaire à base de cellules CAR-T	413
	Index	419
	Crédits iconographiques	429

Avant-propos

L'immunologie est une science relativement jeune, née de la microbiologie et de la médecine. En effet, elle apparaît suite à la démonstration par des pionniers comme Louis Pasteur et Robert Koch, à la fin du XIX^e siècle, que certaines maladies étaient dues à des micro-organismes pathogènes. Les immunologistes qui ont poursuivi cette réflexion se sont penchés sur les mécanismes nous permettant de limiter l'expansion de ces bactéries, virus ou parasites.

Les découvertes de la première moitié du XX^e siècle de Pasteur et d'autres ont permis de généraliser la pratique vaccinale initiée par Edward Jenner cent ans plus tôt. La vaccination a depuis sauvé de nombreuses vies en prévenant la dissémination de maladies incurables voire en les éradiquant, comme cela a été le cas pour la variole. Ces premières recherches ont aussi permis de comprendre l'origine immunitaire d'affections comme les maladies inflammatoires chroniques telles que les allergies ou les maladies auto-immunes. L'apparition d'infections récurrentes chez certains patients a permis de caractériser une nouvelle catégorie de pathologies : les immunodéficiences. Par ailleurs, dans la seconde moitié du XX^e siècle, le rôle crucial du système immunitaire dans la prévention de l'apparition des cancers a été mis en évidence. Enfin, les recherches récentes ont permis de montrer que les micro-organismes étant omniprésents dans notre environnement, le système immunitaire devait certes contrôler les espèces pathogènes mais également tolérer les autres, en particulier celles composant le microbiote.

À la suite de ces avancées majeures en recherche fondamentale et clinique, plusieurs molécules ont été mises au point pour réguler l'activation du système immunitaire lors des pathologies inflammatoires ou, à l'inverse, imaginer des stratégies thérapeutiques pour restaurer un système immunitaire compétent chez des personnes immunodéficientes. Comme Paul Ehrlich l'avait anticipé au début du XX^e siècle, en parlant de « balle magique » à propos des anticorps, nous sommes maintenant capables de façonner des outils (cellules génétiquement modifiées, anticorps et dérivés) issus du système immunitaire pour cibler des cellules tumorales, ou réactiver le système immunitaire face aux cellules tumorales échappant à son contrôle. Cette révolution reste le fruit d'une collaboration féconde, comme aux origines, entre des disciplines diverses comme la chimie, la biologie cellulaire, la biochimie et la biologie structurale, la génétique, la science des biomatériaux. On remarque par ailleurs, ces dernières décennies, une intégration de l'immunologie et de spécialités médicales autrefois bien distinctes telles

que les neurosciences, l'endocrinologie et l'étude du métabolisme. On parle même maintenant de neuro-immunologie, d'immuno-génétique, ou encore d'immuno-métabolisme, pour souligner la dimension transdisciplinaire de certaines recherches.

L'immunologie est souvent perçue comme une discipline difficile pour les étudiants, les doctorants en début de thèse, et même par certains praticiens (de leur propre aveu). Ils évoquent alors un foisonnement de termes, d'acteurs, de concepts. Il est vrai que le système immunitaire est divers, riche en cellules et molécules plus ou moins spécialisées, parfois aux fonctions redondantes. L'acquisition des notions majeures peut (et doit) prendre du temps. Sans pouvoir nous substituer à ce travail, nous nous proposons dans cet ouvrage de donner quelques clés de compréhension au lecteur pour faciliter cette acquisition. Le plus important selon nous est de saisir certains concepts fondamentaux comme les différences entre immunité innée et adaptative, entre les réponses cellulaire ou humorale, puis d'intégrer leurs interactions majeures et interdépendances. Dans cet ouvrage, le lecteur trouvera l'ensemble des concepts et des acteurs de l'immunologie connus à l'heure actuelle et issus des recherches les plus récentes. La lecture est facilitée par une illustration riche et en couleur. L'aspect historique des découvertes en début d'ouvrage permettra de donner du sens aux concepts abordés. Sa consultation permettra au lecteur, nous l'espérons, de faciliter son accès à cette discipline vivante et buissonnante. Nous souhaitons que cette lecture soit enrichissante et espérons que le système immunitaire paraîtra alors aussi fascinant qu'il l'est pour nous.

Introduction

Notre connaissance du fonctionnement et de la diversité des systèmes immunitaires des espèces animales est relativement récente. Néanmoins, la notion d'immunité a émergé dès l'Antiquité, à la suite de la constatation que certaines maladies infectieuses ne se contractaient pas deux fois, menant à l'idée d'une protection de l'individu face à une menace déjà rencontrée. Cet état d'« immunité » n'a reposé sur des bases scientifiques rationnelles que lorsque la nature des agents induisant les maladies a pu être identifiée. En parallèle, la compréhension des mécanismes sous-jacents à la vaccination, a permis de valider l'hypothèse que les organismes animaux ne restaient pas passifs face aux agents infectieux, et ce, grâce à leur système immunitaire.

Objectifs

Appréhender la diversité de l'immunité dans le monde vivant.

Comprendre l'origine du mot « immunologie ».

Connaître les liens entre la découverte de l'origine des maladies infectieuses et la naissance de l'immunologie.

Plan

- 1 Diversité de l'immunité dans le monde vivant
- 2 Naissance et évolution du concept d'immunité
- 3 La découverte des micro-organismes et la naissance de l'immunologie
- 4 Les maladies infectieuses dans l'histoire

1 Diversité de l'immunité dans le monde du vivant

1.1 Des systèmes de protection variés dans un environnement hostile

Des organismes aussi diversifiés que les micro-organismes, les végétaux, ou l'Homme possèdent des systèmes de défense pour combattre les agresseurs potentiels. La lutte pour la survie de chaque espèce au sein d'un écosystème commun a conduit à une sélection des mécanismes de protection les mieux adaptés. Ces mécanismes répondent 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 une agression qui « vient de l'intérieur » comme les cellules tumorales ou les cellules modifiées par des virus, afin de préserver une homéostasie 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. Les Métazoaires 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.

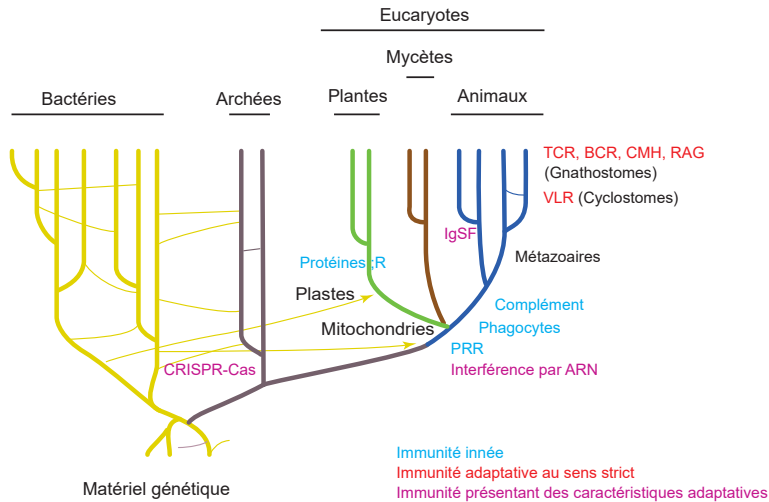


Figure 1.1 – Arbre phylogénétique du monde du vivant avec expression des principaux constituants du système immunitaire.

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 les Cnidaires (Anémones de mer, Méduses). On peut considérer que le système CRISPR-Cas, l'interférence par ARN, ainsi que certaines molécules de la superfamille des immunoglobulines (IgSF) retrouvées chez les Arthropodes et les Mollusques, représentent des formes de système immunitaire adaptatif. BCR : *B-Cell Receptor* ; CMH : *Complexe Majeur d'Histocompatibilité* ; CRISPR : *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* ; IgSF : *Immunoglobulin Super Family* ; PRR : *Pattern Recognition Receptor* ; RAG : *Recombination-Activating Gene* ; TCR : *T-Cell Receptor* ; VLR : *Variable Lymphocyte Receptor*.

1.2 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** (*CRISPR-associated protein*) permettent la mise en place d'une immunité contre les bactériophages qui conserve une mémoire des infections antérieures. De courtes séquences virales sont exprimées sous la forme d'ARN et sont utilisées par des protéines Cas pour cibler les virus 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.

Le saviez-vous ?

L'édition de génome par CRISPR-Cas

Le système CRISPR-Cas, naturellement présent chez de nombreux procaryotes, a été exploité pour être utilisé comme un puissant outil de modification génétique. Ce système permet en effet de couper l'ADN pour créer des délétions, des insertions ou de remplacer une séquence par une autre de façon spécifique et efficace. Aujourd'hui incontournable pour modifier des organismes modèles de laboratoire, cette technique fait déjà l'objet d'essais pré-cliniques chez l'Homme afin de réparer des défauts génétiques pour traiter certaines maladies. Elle est aussi envisagée sur certaines espèces animales pour les éradiquer par la technique dérivée de forçage génétique. Cependant, ces applications posent des questions d'éthique médicale et environnementale, à cause de la possibilité de modifier ou d'éliminer une espèce de façon définitive. Le prix Nobel de Chimie 2020 a été attribué à Emmanuelle Charpentier et Jennifer Anne Doudna pour cette découverte.

1.3 Un système immunitaire efficace chez les végétaux

Les animaux possèdent des barrières naturelles appelées **immunité constitutive** ou **ante-immunité**. Les végétaux possèdent également de telles barrières 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 grâce à la sécrétion d'alcaloïdes et de composés phénoliques microbicides.

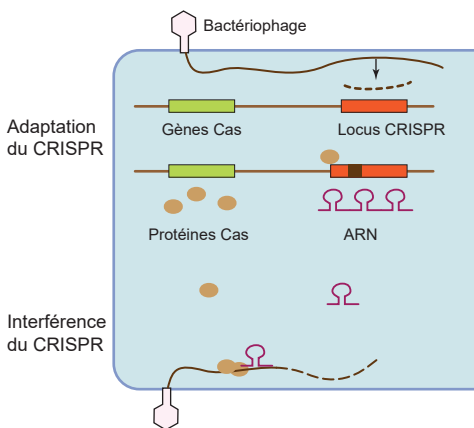


Figure 1.2 – Le système CRISPR-Cas.

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).

Cependant, certains pathogènes arrivent à contourner ces barrières. Des récepteurs situés à la surface de la cellule végétale sont capables de reconnaître les constituants structuraux de micro-organismes, 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, des changements d'équilibre des réactions d'oxydo-réduction, la poussée respiratoire, 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 à la plupart des animaux.

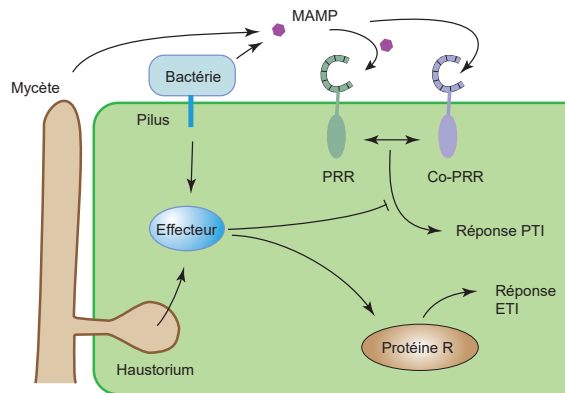


Figure 1.3 – Le système immunitaire des végétaux.

Différents pathogènes (Mycètes, Bactéries, Insectes ou macroparasites) peuvent traverser les barrières naturelles et infecter les cellules végétales. Des récepteurs membranaires appelés *Pattern Recognition Receptors* (PRR) peuvent reconnaître des motifs moléculaires associés aux micro-organismes (MAMP – *Microbe-Associated Molecular Pattern*) 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.

2

Naissance et évolution du concept d'immunité

Le mot **immunité** vient du terme de droit latin *immunitas* qui réfère à un privilège d'exemption (exemption de l'impôt ou de la participation à des services collectifs par exemple) accordé à certaines personnes sous l'ancienne République romaine au 1^{er} siècle avant J.-C. Il n'a été utilisé que plus tardivement dans le contexte de la médecine, au 1^{er} siècle, pour décrire la protection face à un poison, et encore plus tard au Moyen Âge, pour rapporter la résistance acquise à des maladies infectieuses.

2.1 L'immunité : un concept né de l'observation des épidémies

De façon surprenante, le fait que certaines personnes survivant à des épidémies mortelles ne développaient pas la maladie une seconde fois n'avait pas été constaté par les premiers médecins de l'Antiquité. En effet, des médecins illustres tels Hippocrate et Claude Galien s'étaient peu penchés sur la nature contagieuse de certaines maladies. Ce sont des historiens et écrivains relatant des épidémies graves au ^v^e siècle avant J.-C., tel Thucydide, qui ont rapporté la nature protectrice d'une première exposition à une maladie contagieuse. La médecine de l'Antiquité, attachée aux faits, n'expliquait pas la nature des maladies contagieuses, souvent perçues comme des fléaux divins. Ainsi, l'explication de certaines pathologies par l'existence de « miasmes », un air vicié vecteur de maladie, prévalait, et a même perduré jusqu'au ^{xviii}^e siècle. Et pourtant, dès le ^{ix}^e siècle, les illustres savants de l'Orient islamique Rhazès et Avicenne ont avancé l'idée que des maladies comme la rougeole, la variole ou la tuberculose pouvaient être transmises entre individus. Avicenne avait même proposé que des « impuretés » transmises par l'air pourraient favoriser cette transmission. Cette hypothèse annonce la théorie des germes, reprise à la Renaissance par le médecin italien Fracastoro, et démontrée plus tard par les fondateurs de l'immunologie tels Pasteur, au ^{xix}^e siècle.

Ce n'est qu'à partir du Moyen Âge que le mot **immun** a été utilisé par un médecin pour décrire son état après avoir réchappé à l'épidémie de peste du ^{xiv}^e siècle qui avait ravagé l'Europe. Mais ici encore, aucun fondement rationnel ne venait étayer le concept d'immunité. La pratique vaccinale, qui allait se développer, a mené scientifiques et médecins à rechercher les mécanismes sous-jacents à cette protection conférée par une première contraction d'une maladie contagieuse.

2.2 De la variolisation à la vaccination

La variole est une maladie contagieuse d'origine virale, qui était mortelle dans 20 à 50 % des cas. Une pratique déjà connue en Chine s'est répandue en Europe et au Moyen-Orient du ^{xv}^e au ^{xvii}^e siècle : la variolisation. L'opération consistait en l'injection ou la simple mise en contact au niveau de la peau, de liquide prélevé de pustules d'individus atteints de la maladie. Le médecin vénitien Pylarino utilise en 1715 le mot « immunité » pour décrire l'effet préventif de ce traitement sur la contraction de la variole.

En 1776, le médecin anglais Edward Jenner développe un nouveau traitement préventif de la variole. Jenner s'est basé sur l'observation que les personnes effectuant la traite des vaches ne développaient pas la variole. En effet, les vaches peuvent développer et transmettre une pathologie bénigne appelée **vaccine** conduisant à l'apparition de pustules ressemblant à celles développées lors de la variole. Jenner émit alors l'hypothèse que le contact des femmes trayant les vaches avec le contenu des pustules permettait la protection face à la variole. Jenner prit ainsi l'initiative d'inoculer le contenu des pustules d'une fermière ayant contracté la vaccine à un enfant de huit ans : James Phipps. Il procéda ensuite à une variolisation (inoculation de la variole) telle qu'elle était effectuée à cette époque mais l'enfant ne développa pas de symptômes d'infection.

Ce premier protocole a donné naissance au terme **vaccination**, proposé par Pasteur quelques décennies plus tard en hommage à Jenner. À la fin du ^{xviii}^e siècle cependant,

la nature microbiologique des infections était encore inconnue et les mécanismes de la vaccination restaient à établir.

Le saviez-vous ?

La variole du singe

La variole du singe est un virus cousin de celui de la variole humaine présenté dans le paragraphe précédent. Ce virus a été retrouvé chez l'Homme depuis déjà 50 ans par petites vagues, mais à partir de mai 2022, il a été retrouvé chez des dizaines de milliers de personnes dans le monde entier avec pour la première fois une transmission interindividuelle. Heureusement beaucoup moins contagieux et virulent que son cousin infectant l'Homme, le fait qu'il se transmette aujourd'hui plus que dans le passé est corrélé avec l'arrêt de la vaccination contre le virus de la variole humaine, maladie qui a été éradiquée en 1980. Ainsi, il est probable que le virus de la variole du singe ait profité de l'absence d'immunité collective des personnes nées après 1980 pour se propager dans la population.



Figure 1.4 – Des personnages clés dans la compréhension de l'origine des maladies infectieuses.

- a) Le grand savant persan Avicenne (980-1037) a été l'un des premiers à évoquer la possibilité d'une transmission interindividuelle de certaines maladies.
- b) Edward Jenner (1749-1823) administrant à James Phipps une suspension issue de pustule d'une fermière ayant contracté la « vaccine » en 1796.

3 La découverte des micro-organismes et la naissance de l'immunologie

L'hypothèse que des organismes microscopiques pouvant être transférés d'un individu à un autre étaient la cause des maladies contagieuses a été formulée dès le xvi^e siècle. Mais ce n'est qu'à la fin du xix^e siècle que le chimiste et biologiste français Louis Pasteur a pu prouver définitivement cette **théorie** dite **des germes** pour donner corps à ses travaux sur le rôle des micro-organismes dans la fermentation. Les études initiales de Pasteur

précédèrent de quelques années celles de Robert Koch, en Allemagne. Leurs travaux, qui ont chacun fait école, sont souvent entrés en compétition. La rivalité scientifique féconde entre les deux laboratoires a mis en lumière la nature des agents infectieux de maladies animales ou humaines telles que l'anthrax, la tuberculose, le choléra et la peste. Ces découvertes ont permis de faire accepter définitivement la nature microbienne des maladies infectieuses. Elles ont ainsi posé les fondements de la microbiologie et de l'immunologie modernes.

Les travaux de Pasteur ont abouti en outre à l'établissement des premiers protocoles modernes de vaccination, basés sur l'usage de pathogènes « atténués ». Le succès symbolique sur une pathologie incurable, la rage, a assuré la postérité de Pasteur auprès du grand public, et ouvert la voie à de nouveaux vaccins utilisés chez l'Homme. L'idée qu'un hôte ne restait pas passif face au développement d'une maladie, mais possédait un système physiologique de défense, a également pris le pas sur des théories antérieures. Deux bras armés du système immunitaires ont été ainsi décrits : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire, étudiés par de grands immunologistes tels Paul Ehrlich et Élie Metchnikoff.

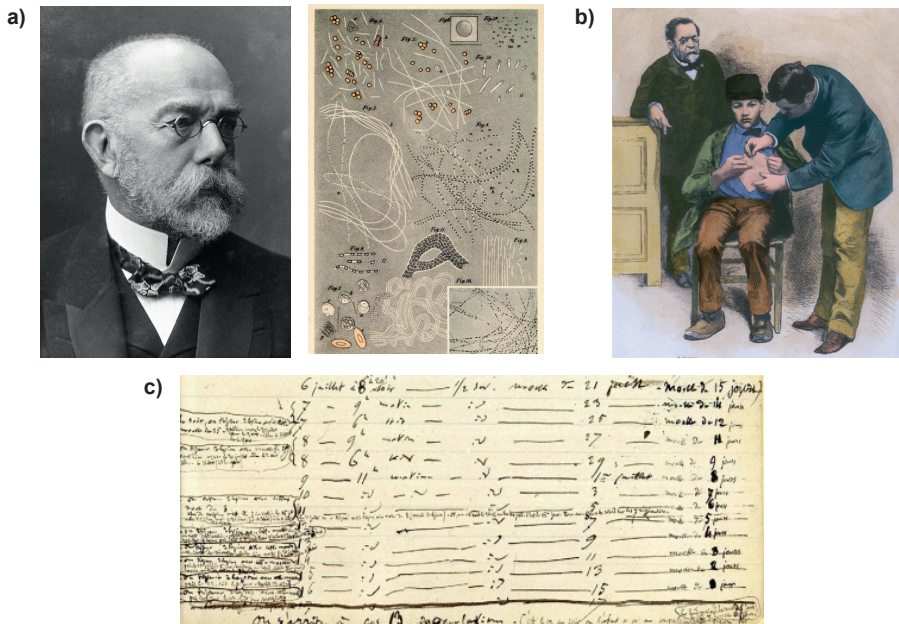


Figure 1.5 – Koch et Pasteur, pionniers de la microbiologie et de l'immunologie.

- a) Portrait de Robert Koch (à gauche) et dessins qu'il a effectués du Bacille de l'Anthrax (à droite).
- b) Louis Pasteur administrant une dose de vaccin contre la rage à Joseph Meister en 1885.
- c) Extraits originaux écrits par Pasteur de la procédure utilisée pour la vaccination contre la rage en 1885.