

**TOUT EN
FICHES**

MÉMO VISUEL

D'IMMUNOLOGIE

Paul Fonteneau

Ancien Maître de conférences à l'Université de Strasbourg

Daniel Richard

Ancien Professeur à l'Université Toulouse III

DUNOD

Remerciements

Nous tenons à remercier tout particulièrement plusieurs collègues qui nous ont permis de réaliser cet ouvrage :

Sylvie Fournel, Professeur d'Université ;

Vincent Gies, Maître de conférences - Praticien Hospitalier des Universités ;

Frédéric Gros, Maître de conférences d'Université ;

Sophie Jung, Maître de conférences d'Université ;

Samuel Liégeois, Maître de conférences d'Université ;

Pauline Soulas-Sprauel, Professeur d'Université.

Illustration de couverture :

ustas777777/Shutterstock.

NOUS NOUS ENGAGEONS EN FAVEUR DE L'ENVIRONNEMENT :



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).

© Dunod, 2023

11 rue Paul Bert, 92240 Malakoff

www.dunod.com

ISBN 978-2-10-084274-2

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 étudier les mécanismes de diverses pathologies et à proposer de nouvelles formes d'immunothérapie.

Cet ouvrage, richement illustré, aborde tout d'abord les concepts généraux au travers d'une approche historique.

Les systèmes de défense de l'organisme chez l'Homme sont ensuite développés dans leurs aspects tissulaires, cellulaires et moléculaires.

Les différents processus impliqués dans l'immunité innée et adaptative sont largement développés aux échelles cellulaire et moléculaire.

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 dysfonctionnements du système immunitaire sont également développés, ainsi que les principales stratégies actuelles d'immunothérapie.

Un dernier chapitre est consacré aux méthodes modernes utilisées en immunologie.

Cet ouvrage permettra aux étudiants universitaires en Sciences de la Vie, aux étudiants en Médecine et en Pharmacie ou aux étudiants de classes préparatoires BCPST ou des filières techniques, de s'approprier les mots et les concepts de l'immunologie moderne. Il permettra aussi aux personnes préparant les concours de l'enseignement secondaires (CAPES, CAPET, agrégations) de mettre à jour leurs connaissances en immunologie.

Table des matières

AVANT-PROPOS	III
--------------	-----

ABBREVIATIONS	IX
---------------	----

Chapitre 1 – Concepts généraux (approche historique)

Fiche 1	Les systèmes immunitaires des êtres vivants	2
Fiche 2	Les grandes épidémies	3
Fiche 3	La transition épidémiologique	4
Fiche 4	Histoire de la vaccination	5
Fiche 5	Notions d'immunité innée et adaptative	6
Fiche 6	Aux origines de la notion d'immunité humorale	7
Fiche 7	La théorie des chaînes latérales	8
Fiche 8	Phagocytose et cytotoxicité cellulaire	9
Fiche 9	La découverte du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	10

Chapitre 2 – Les défenses de l'organisme

Fiche 10	La lutte contre les infections	12
Fiche 11	Les trois niveaux de défense	13
Fiche 12	L'ante-immunité	14
Fiche 13	La peau, protection de contact	15
Fiche 14	Le système immunitaire muqueux	16
Fiche 15	Les muqueuses	17
Fiche 16	Le microbiote	18
Fiche 17	Le sang	19
Fiche 18	Le système lymphatique	20
Fiche 19	La lymphe	21
Fiche 20	La barrière hémato-encéphalique	22
Fiche 21	Les particularités du système lymphatique	23
Fiche 22	La moelle osseuse rouge	24
Fiche 23	Le thymus	25
Fiche 24	Les ganglions lymphatiques	26
Fiche 25	La rate	27
Fiche 26	Les leucocytes	28
Fiche 27	Les granulocytes	30
Fiche 28	Les macrophages	31
Fiche 29	Les cellules microgliales	32
Fiche 30	Les lymphocytes de l'immunité innée (ILC)	33

Table des matières

Fiche 31	Les cellules dendritiques (DC)	34
Fiche 32	La maturation des cellules dendritiques	35
Fiche 33	Les lymphocytes B et T	36
Fiche 34	La sélection des lymphocytes B et T	37
Fiche 35	Les interactions entre systèmes immunitaire, nerveux et hormonal	38
Fiche 36	Évaluation des réponses immunitaires	39

Chapitre 3 – L'immunité innée

Fiche 37	Immunité innée <i>versus</i> immunité adaptative	42
Fiche 38	Les MAMP et les DAMP	43
Fiche 39	Les PRR	44
Fiche 40	Les TLR	45
Fiche 41	Le système du complément	46
Fiche 42	La phagocytose	47
Fiche 43	Les mastocytes	48
Fiche 44	Les cellules <i>Natural Killer</i> (NK)	49
Fiche 45	Les cytokines	50
Fiche 46	La réaction inflammatoire	51

Chapitre 4 – L'immunité adaptative

Fiche 47	Antigènes	54
Fiche 48	Les récepteurs pour l'antigène	56
Fiche 49	Les immunoglobulines	58
Fiche 50	Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	59
Fiche 51	Apprêtement et CMH	60
Fiche 52	Apprêtement et types cellulaires	62
Fiche 53	Les gènes du CMH	63
Fiche 54	Initiation des réponses adaptatives par les cellules dendritiques	64
Fiche 55	Les co-récepteurs	65
Fiche 56	L'activation des lymphocytes B	66
Fiche 57	La différenciation des lymphocytes B	67
Fiche 58	Mécanismes d'action des anticorps	68
Fiche 59	Fonctions et localisation des anticorps	69
Fiche 60	La différenciation des lymphocytes T CD4 ⁺	70
Fiche 61	Activation des lymphocytes T : les trois signaux	71
Fiche 62	Les différents types de lymphocytes T helper (Th)	72
Fiche 63	Les lymphocytes Treg	73

Table des matières

Fiche 64	La balance entre les sous-populations de cellules T CD4 ⁺	74
Fiche 65	L'activation des lymphocytes T CD8 ⁺	75
Fiche 66	La mémoire des lymphocytes	76
Fiche 67	Schéma général des réponses adaptatives	77
Fiche 68	Relations entre systèmes nerveux et immunitaire	78

Chapitre 5 – Agents pathogènes et maladies infectieuses

Fiche 69	Les bactéries extracellulaires	81
Fiche 70	Bactéries et immunité innée	82
Fiche 71	Les mécanismes effecteurs contre les bactéries extracellulaires	83
Fiche 72	Pathogénicité des bactéries intracellulaires	84
Fiche 73	Détection des bactéries intracellulaires	85
Fiche 74	Les mécanismes effecteurs contre les bactéries intracellulaires	86
Fiche 75	L'échappement des bactéries intracellulaires	87
Fiche 76	Variation des réponses à un même pathogène	88
Fiche 77	Les virus	89
Fiche 78	Les virus cytopathogènes	90
Fiche 79	Les virus latents	91
Fiche 80	La reconnaissance des virus	92
Fiche 81	La détection des génomes viraux	93
Fiche 82	Les mécanismes effecteurs contre les virus	94
Fiche 83	L'échappement des virus	95
Fiche 84	Les Mycètes de type levure et les Mycètes filamenteux	96
Fiche 85	La pathogénicité des Mycètes	97
Fiche 86	La paroi des Mycètes	98
Fiche 87	La reconnaissance des Mycètes	99
Fiche 88	La réponse mucoale antifongique	100
Fiche 89	La réponse systémique antifongique	101
Fiche 90	Les helminthiases	102
Fiche 91	La pathogénicité des helminthes	103
Fiche 92	Les réponses aux helminthes de grande taille	104
Fiche 93	Les pathologies liées aux Eucaryotes unicellulaires	105
Fiche 94	Les réponses aux Eucaryotes unicellulaires	106
Fiche 95	Résumé des mécanismes de défense contre les pathogènes	107

Chapitre 6 – Les dysfonctionnements du système immunitaire

Fiche 96	Les déficits immunitaires	109
Fiche 97	Les immunodéficiences (VIH)	110
Fiche 98	Les hypersensibilités	111
Fiche 99	Allergie respiratoire : gènes et environnement	113
Fiche 100	Les allergies dépendantes des IgE	114
Fiche 101	Les hypersensibilités dépendantes des cellules T	115
Fiche 102	Gènes et allergies	116
Fiche 103	La tolérance immunitaire	117
Fiche 104	La tolérance des lymphocytes B	118
Fiche 105	Les maladies auto-immunes	119
Fiche 106	Les facteurs génétiques dans les maladies auto-immunes	120
Fiche 107	Les facteurs environnementaux dans les maladies auto-immunes	121
Fiche 108	Les mécanismes effecteurs des maladies auto-immunes	122
Fiche 109	Les antigènes tumoraux	123
Fiche 110	La réponse anti-tumorale	124
Fiche 111	L'échappement des tumeurs	125
Fiche 112	L'auto-inflammation	127
Fiche 113	La maladie d'Alzheimer	128
Fiche 114	La maladie de Parkinson	129

Chapitre 7 – Immunothérapies

Fiche 115	Les anti-inflammatoires	131
Fiche 116	Les immunosuppresseurs	132
Fiche 117	L'immunité de greffe	134
Fiche 118	La thérapie génique	135
Fiche 119	Les maladies du greffon	136
Fiche 120	Les bases immunitaires de la vaccination	137
Fiche 121	Les différents types de vaccins	138
Fiche 122	L'efficacité des vaccins	139
Fiche 123	Vaccins et santé publique	140
Fiche 124	Les anticorps monoclonaux thérapeutiques	141
Fiche 125	La destruction des cellules tumorales	142
Fiche 126	Nouvelles stratégies de lutte anti-tumorale	143
Fiche 127	Les récepteurs chimériques (CAR)	144
Fiche 128	Les inhibiteurs de <i>checkpoint</i>	145
Fiche 129	Le cycle cancer-immunité	146

Table des matières

Chapitre 8 – Les techniques d'étude utilisées en immunologie

Fiche 130	L'agglutination	148
Fiche 131	La production des anticorps monoclonaux	149
Fiche 132	Les anticorps bispécifiques	150
Fiche 133	Chromatographie d'affinité	151
Fiche 134	ELISA	152
Fiche 135	<i>Western Blot</i>	153
Fiche 136	Cytométrie en flux	154
Fiche 137	La technique Multiplex	156
Fiche 138	Tri cellulaire par cytométrie	157
Fiche 139	Tri cellulaire par billes magnétiques (MACS)	158
Fiche 140	Test de grossesse	159
BIBLIOGRAPHIE ET CRÉDITS ICONOGRAPHIQUES		160
INDEX		161

Abréviations

Ac	Anticorps	CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i> / peptide relié au gène de la calcitonine
ACTH	<i>AdrenoCorticotrope</i> <i>Hormone</i> / hormone adrénocorticotrope	CLIP	<i>Class II associated invariant chain peptides</i> / peptides de la chaîne invariante associés au CMH de classe II
ADA	Adénosine désaminase	CLP	<i>Common Lymphoid Progenitor</i> / Progéniteur lymphoïde commun
ADCC	<i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i> / Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps	CLR	<i>C-type Lectin Receptor</i> / Récepteur lectine de type C
ADCP	<i>Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis</i> / Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps	CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
ADN	Acide DésoxyriboNucléique	CMP	<i>Common myeloid progenitor</i> / Progéniteur myéloïde commun
AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune	CMV	Cytomégalovirus
AID	<i>Activation-Induced Deaminase</i> / Désaminase induite par activation	cNK	<i>Conventional Natural Killer</i> / Cellules « tueurs nés » conventionnelles
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens	COX	Cyclo-oxygénase
AIRE	<i>AutoImmune Regulator</i> / Régulateur de l'auto-immunité	CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
APOBEC	<i>APOLipoprotein B mRNA Editing enzyme</i> / Enzyme d'édition de l'ARNm de l'apolipoprotéine B	CR	<i>Complement receptor</i> / Récepteur du complément
ARN	Acide Ribonucléique	CRF	<i>Corticotropin-releasing factor</i> / Facteur corticotrope hypothalamique
ATG	<i>AntiThymocyte Globulin</i> / Immunoglobuline anti-thymocyte	CRlg	<i>Complement Receptor of the Immunoglobulin superfamily</i> / Récepteur au complément de la superfamille des immunoglobulines
BCR	<i>B-cell receptor</i> / Récepteur des lymphocytes B	CRISPR	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> / Groupes de courtes répétitions palindromiques espacés de manière régulière
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique	CRP	<i>C-Reactive Protein</i> / Protéine C réactive
BITE	<i>Bispecific T cell Engager</i>	CSFIR	<i>Colony Stimulating Factor 1 Receptor</i>
BLNK	<i>B Cell Linker Protein</i> / Protéine de liaison des cellules B	CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
BTK	<i>Bruton Tyrosine Kinase</i> / Tyrosine kinase de Bruton	CTL	<i>Cytotoxic T lymphocyte</i> / Lymphocyte T cytotoxique
CAPS	<i>Cryopyrine Associated Periodic Syndrome</i> / Syndrome périodique associé à la cryopyrine	CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4</i> / Protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques
CAR	<i>Chimeric Antigen Receptor</i> / Récepteur chimérique à l'antigène	DAF	<i>Decay Accelerating Factor</i> / Facteur accélérant la dégradation
CCR	Récepteur aux chimiokines	DAMP	<i>Damage-Associated Molecular Pattern</i> / Profil moléculaire associé à des dommages
CD	<i>Cluster of differentiation</i> / Groupe de différenciation	DC	<i>Dendritic cell</i> / Cellule dendritique
CDc	<i>Complement-Dependent Cytotoxicity</i> / Cytotoxicité dépendante du complément	DC-SIGN	<i>Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin</i> / Molécule 3 d'adhésion intercellulaire, non-intégrine, spécifique des cellules dendritiques
cDC	<i>Conventional Dendritic cell</i> / Cellule dendritique conventionnelle		
CDS	<i>Cytosolic DNA Sensors</i> / Senseurs cytosoliques de l'ADN		
cGAS	<i>Cyclic GMP-AMP</i> / GMP-AMP cyclique		

Abréviations

DICV	Déficits Immunitaires Communs Variables	HEV	<i>High Endothelium Veinule</i> / Veinules à endothélium épais
DIP	Déficits Immunitaires Primitifs	HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> / Virus de l'Immunodéficience Humaine
DIRA	<i>Disease Deficiency of the IL-1R a</i> / Maladie liée à une déficience en IL-1Ra	HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i> / Antigène leucocytaire humain
DNFB	2,4-dinitrofluorobenzène	HMGB1	<i>High-Mobility Group Box 1</i> / Boîte 1 du groupe de grande mobilité
Dscam	<i>Down syndrome cell adhesion molecule</i> / Molécule d'adhésion cellulaire du syndrome de Down	Hrs	<i>Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate</i> / Substrat de tyrosine kinase régulé par le facteur de croissance des hépatocytes
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i> / Virus d'Epstein-Barr	HS	Hypersensibilité
EEA1	<i>Early Endosomal antigen 1</i> / Antigène 1 des endosomes précoces	HSC	<i>Hematopoietic stem cells</i> / Cellules souches hématopoïétiques
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> / Épreuve d'immuno-absorption enzymatique	HSP	<i>Heat Shock Protein</i> / Protéine de choc thermique
ETI	<i>Effector-Triggered Immunity</i> / Immunité enclenchée par les effecteurs	HSV	<i>Herpes Simplex Virus</i> / Virus de l'Herpès
FcR	<i>Fc receptor</i> / Récepteur à la partie cristallisable des anticorps	IBD	<i>Inflammatory Bowel Disease</i> / Maladie inflammatoire de l'intestin
FcεRI	<i>High-affinity IgE Fc receptor</i> / Récepteur à la partie constante des IgE de type I, à forte affinité	ICAM	<i>InterCellular Adhesion Molecule</i> / Molécule d'adhésion intercellulaire
FcγR	Récepteur Fc à la partie constante des IgG	IEL	<i>Intra-Epithelial Lymphocyte</i> / Lymphocyte intra-épithélial
FDC	<i>Follicular Dendritic cell</i> / Cellule folliculaire dendritique	IFITM	<i>InterFeron-Induced TransMembrane protein</i> / Protéine transmembranaire induite par les interférons
fMLP	N-formyl-Méthionyl-Leucyl-Phénylalanine	IFN	Interféron
FREP	<i>Fibrinogen-RElated Proteins</i> / Protéines apparentées au fibrinogène	Ig	Immunoglobuline
GC	Glucocorticoïdes	IgSF	<i>Immunoglobulin SuperFamily</i> / Superfamille des immunoglobulines
GMP	<i>Granulocyte-monocyte progenitor</i> / Progéniteur des granulocytes et des macrophages	IL	Interleukine
GPI	Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol	ILC	<i>Innate Lymphoid Cell</i> / Cellule lymphoïde de l'immunité innée
GR	<i>Glucocorticoid Receptor</i> / Récepteur des Glucocorticoïdes	IMD	<i>Immune Deficiency</i> / Gène « déficit immunitaire » de la Drosophile
GRE	<i>Glucocorticoid Responsive Element</i> / Élément de réponse aux glucocorticoïdes	IPEX	<i>Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome</i> / Syndrome lié à l'X de dérégulation immunitaire, polyendocrinopathie et entéropathie
GVHD	<i>Graft Versus Host Disease</i> / Maladie du greffon contre l'hôte	IRF	<i>Interferon Regulatory Factor</i> / Facteur régulateur des interférons
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i> / Études d'associations sur génome complet	ISG	<i>Interferon-stimulated genes</i> / Gènes stimulés par les IFN
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i> / Virus de l'hépatite B	ITAM	<i>Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif</i> / Motif activateur de
HCG	Hormone Chorionique Gonadotrope		
HCV	<i>Hepatitis B Virus</i> / Virus de l'hépatite C		

Abréviations

	récepteurs immunitaires basé sur des tyrosines		
JAK	<i>Janus Kinase</i> / Kinase Janus	MPP	<i>Multipotent progenitor</i> / Cellule progénitrice multipotente
JAMs	<i>Junctional Adhesion Molecules</i> / Molécules d'adhésion jonctionnelles	MSIN	Mort subite inexplicable du nourrisson
KSHV	<i>Kaposi Sarcoma HerpesVirus</i> / Virus Herpès du sarcome de Kaposi	mTEC	<i>Medullary thymic epithelial cells</i> / cellules épithéliales médullaires thymiques
LB	B pour <i>Bone Marrow</i> (moelle osseuse) / Lymphocyte B	MxA	Myxovirus resistance A
LC	<i>Langerhans cell</i> / Cellule de Langerhans	NADPH oxydase	Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate oxydase
LLO	Listeriolysine	NCR	<i>Natural Cytotoxicity Receptor</i> / Récepteur de cytotoxicité naturelle
LPS	LipoPolySaccharide	NET	<i>Neutrophil Extracellular Trap</i> / Piège extracellulaire des neutrophiles
LRP	<i>Low density lipoprotein receptor</i> / Récepteur des lipoprotéines de faible densité	NF-κB	<i>Nuclear Factor-kappa B</i> / Facteur nucléaire kappa B
LRR	<i>Leucine-Rich Repeats</i> / Répétitions riches en leucine	nGRE	<i>negative Glucocorticoid Responsive Element</i> / Élément de réponse négative aux glucocorticoïdes
LT	Lymphocytes T (T pour Thymus)	NK	<i>Natural killer</i> / Cellule « tueur né »
LTfh(ou Tfh)	Lymphocyte T folliculaire <i>helper</i>	NKR	<i>NK receptor</i> / Récepteur des cellules NK
LTh (ou Th)	T <i>helper</i> / Lymphocyte T auxiliaire	NKT	Lymphocytes T NK
MACS	<i>Magnetic Activated Cell Sorting</i> / Tri cellulaire par billes magnétiques	NLR	<i>Nod-like receptor</i> / Récepteur de type Nod
MALT	<i>Mucosa Associated Lymphoid Tissue</i> / Tissu lymphoïde associé aux muqueuses	NO	<i>Nitric oxide</i> / Oxyde nitrique
MAMP	<i>Microbe-Associated Molecular Patterns</i> / Motifs moléculaires associés aux microbes	NOB	<i>Non-Obese Diabetic</i> / Souris diabétique non-obèse
MBL	<i>Mannose-Binding Lectin</i> / Lectine se liant au mannose	NOD1	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1</i> / Protéine 1 contenant un domaine d'oligomérisation se liant à des nucléotides
MBP	<i>Mannose-Binding Protein</i> / Protéine se liant au mannose	OMV	<i>Outer Membrane Vesicles</i> / Vésicules de la membrane externe
MCP	<i>Membrane Cofactor Protein</i> / Protéine cofacteur de membrane	PAF	<i>Platelet Activating factor</i> / Facteur activateur des plaquettes
MDSC	<i>Myeloid Derived Suppressive Cell</i> / Cellule suppressive dérivée de la lignée myéloïde	PAMP	<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i> / Motifs moléculaires associés à des pathogènes
MEP	<i>Megakaryocyte-erythroid progenitor</i> / Progéniteur des mégacaryocytes et des érythrocytes	PAR	<i>Protease-Activated Receptor</i> / Récepteur activé par des protéases
MIIC	<i>MHC class II compartment</i> / Compartiment des molécules du CMH de classe II	PD-1	<i>Programmed cell Death protein 1</i> / Protéine 1 de mort cellulaire programmée
Mincle	<i>Macrophage inducible Ca²⁺-dependent lectin receptor</i> / Récepteur lectine dépendant du calcium inductible dans les macrophages	pDC	<i>Plasmacytoid Dendritic cell</i> / Cellule dendritique plasmacytoïde
MPLA	<i>Mono Phosphoryl Lipide A</i> / Lipide A monophosphorylé	PEG	<i>Poly-éthylène glycol</i>
		PG	Prostaglandines
		PIAN	Infection par <i>Partreponema pallidum</i>
		PKR	Protéine kinase R

Abréviations

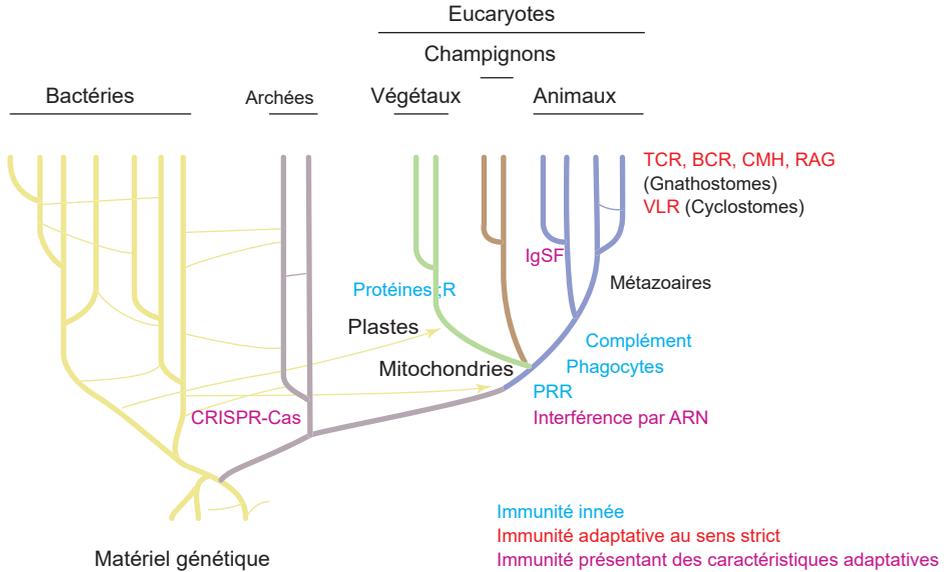
PLC	Phospholipase C	TAM	<i>Tumor Associated Macrophage</i> / Macrophage associé aux tumeurs
PNP	Purine Nucleoside Phosphorylase	TAP	<i>Transporter Associated with antigen Processing</i> / Transporteur associé à l'apprêtement de l'antigène
PRR	<i>Pattern Recognition Receptor</i> / Récepteur reconnaissant des profils moléculaires	Tc/CTL	Lymphocytes T cytotoxiques
PTI	<i>Pattern-Triggered Immunity</i> / Immunité induite par des profils moléculaires	TCE	<i>T-cell engager</i> / activateur de lymphocytes T
RAG	<i>Recombination Activating Gene</i> / Gène activant la recombinaison	T _{CM}	Lymphocyte T mémoire central
RAGE	<i>Receptor of advanced glycation endproducts</i> / Récepteur des produits finaux de glycation avancée	TCR	<i>T Cell Receptor</i> / Récepteur des lymphocytes T
REG	Réticulum Endoplasmique Granuleux	T _{EM}	Lymphocyte T mémoire effecteur
RIG-I	<i>Retinoic acid-Inducible Gene I</i> / Gène inductible par l'acide rétinolique	Tfh(ou LTfh)	Lymphocyte T folliculaire <i>helper</i>
RLH	<i>RIG-I-Like Helicase</i> / Hélicase de la famille RIG-I	TGF-β	<i>Transforming Growth Factor β</i> / Facteur de croissance transformant β
RLR	<i>RIG-Like Receptor</i> / Récepteur de la famille RIG-I	Th (ou LTh)	<i>T helper</i> / Lymphocyte T auxiliaire
RNAse	Ribonucléase	TI	Antigènes thymo-indépendants
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> / Dérivés oxygénés réactifs	TLR	<i>Toll-Like Receptor</i> / Récepteur apparenté à Toll
scFv	<i>single chain variable Fragment</i> : Fragment variable à chaîne unique	TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> / Facteur de nécrose de tumeur
SCID	<i>Severe Combined ImmunoDeficiencies</i> / Immunodéficiences combinées sévères	Treg	Lymphocyte T régulateur
SNC	Système Nerveux Central	TRIM	<i>TRIPartite Motif-containing protein</i> / Protéine à motif tripartite
Snpc	Substance noire <i>pars compacta</i>	T _{RM}	Lymphocyte T mémoire résident
SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> / Polymorphismes de nucléotides simples	TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> / Thyroïdostimuline
SR	<i>Scavenger Receptor</i> / Récepteur « éboueur »	TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i> / Lymphopoïétine du stroma thymique
SS	Systèmes de Sécrétion bactériens	TSST-1	Toxine-1 du syndrome du choc toxique
STAT	<i>Signal transducer and Activator of Transcription</i> / Transducteur de signaux et activateur de transcription	TX	Thromboxane
TAA	<i>Tumor Associated Antigen</i> / Antigène associé aux tumeurs	VIH	Virus de l'Immunodéficiences Humaine
		VIP	<i>Vasoactive Intestinal Peptide</i> / Peptide intestinal vasoactif
		VLR	<i>Variable Lymphocyte Receptor</i> / Récepteur variable des lymphocytes
		VSV	Virus de la Stomatite Vésiculaire



1

Concepts généraux
(approche historique)

Les systèmes immunitaires des êtres vivants



Expression des principaux constituants du système immunitaire chez les êtres vivants

Les récepteurs de l'immunité innée (PRR) sont apparus chez les Eucaryotes.

Les cellules phagocytaires et le système du complément, sont apparus par la suite chez les Éponges et chez les Cnidaires.

Le système CRISPR-Cas, tout comme les immunoglobulines IgSF spécifiques des Arthropodes et des Mollusques, peuvent être considérés comme des formes de systèmes adaptatifs.

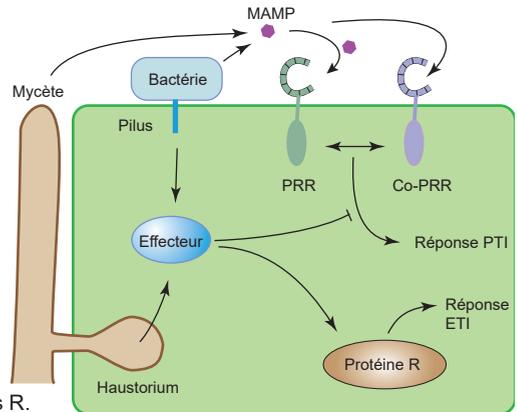
Système immunitaire des végétaux

Chez les végétaux, il existe deux principaux systèmes de défense contre les agents pathogènes (Mycètes, Bactéries, Insectes ou Nématodes) :

- des récepteurs membranaires (PRR) peuvent reconnaître des motifs moléculaires associés aux micro-organismes (MAMP) à l'aide de corécepteurs (co-PRR) ;

- d'autres récepteurs, cytosoliques, les 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 ;
- ETI (*Effector-Triggered Immunity*) pour les protéines R.



Les grandes épidémies

Chez l'Homme, les épidémies sont non seulement liées à des causes biologiques, comme chez toutes les espèces, mais également à des facteurs socio-culturels et environnementaux. Ces facteurs ont évolué au cours du temps, en fonction des pratiques alimentaires, de la nature de l'environnement et de l'habitat à la suite des différentes migrations et changements de modes de vie.

Date	Épidémie	Agent infectieux	Nombre de décès
430 av. J.-C.	Peste d'Athènes	Non identifié	40 000
541	Peste de Justinien	<i>Yersinia pestis antiqua</i>	25-50 millions
1340	Grande Peste	<i>Yersinia pestis</i>	50 millions
1494	Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>	50 000
1485-1551	Suette	Inconnu	Plusieurs milliers
1520	Variole (Amérique centrale)	Virus de la variole	3-5 millions
1793	Fièvre jaune (Philadelphie)	Virus de la fièvre jaune	25 000
1832	Choléra	<i>Vibrio cholerae</i>	18 000
1875	Rougeole (Fidji)	Virus de la rougeole	40 000
1918	Grippe « espagnole »	Virus de la grippe, H1N1	plus de 50 millions
1968	Grippe de « Hong-Kong »	Virus de la grippe, H3N2	700 000
1976	Ébola	Virus Ébola	1 500
1981	SIDA	Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	25 millions
2019	Covid-19	Coronavirus, SARS-Cov2	4,6 millions

Exemples de grandes épidémies au cours de l'histoire humaine

Paléolithique - Néolithique

Chasseurs - cueilleurs.
Nomades.

Agents infectieux
de l'environnement.

Néolithique - XIX^e siècle

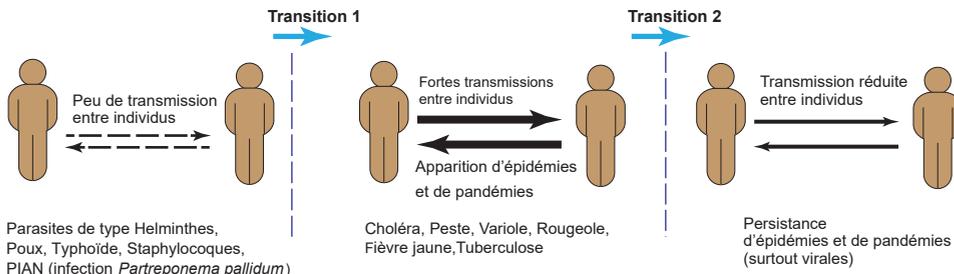
Sédentarisation et concentration
des populations humaines.
Pratique de l'agriculture.

Zoonoses et émergence
de nouveaux agents infectieux.
Gestion des déchets et des eaux usées.
Promiscuité.
Échanges commerciaux.

XX^e siècle

Usage des antibiotiques.
Pratique de la vaccination.
Amélioration de l'hygiène et
de la gestion des eaux usées
et des déchets.

Augmentation de la prévalence
des maladies non infectieuses.
Apparition d'espèces bactériennes
résistantes aux antibiotiques.



Schématisation de transitions épidémiologiques, au fil de la modification des modes de vie

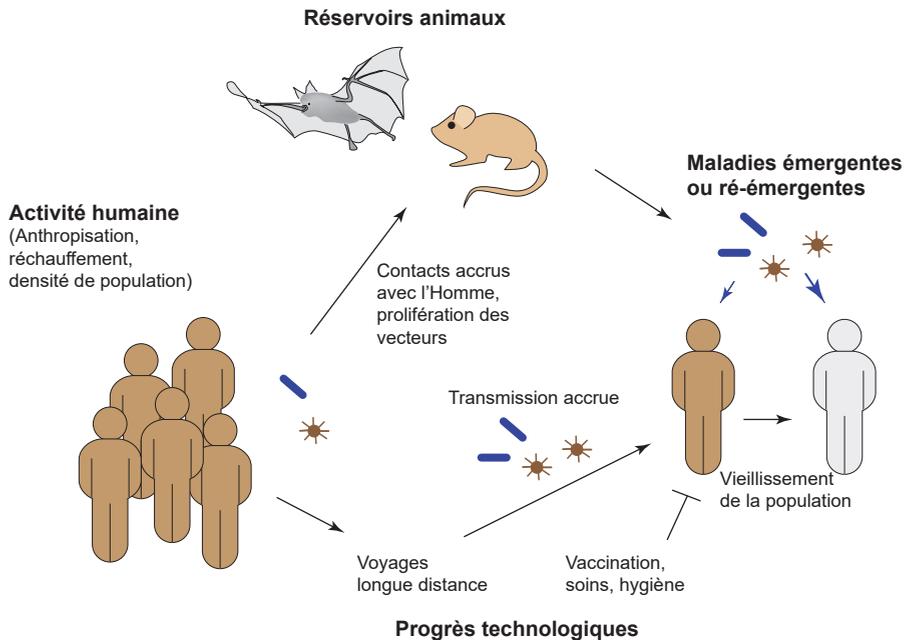
La transition épidémiologique

Les changements de notre environnement microbien peuvent avoir des effets sur le développement d'épidémies. L'hypothèse hygiéniste formulée au début des années 2000 stipule que la disparition de certains micro-organismes de notre milieu, liée à l'amélioration des conditions d'hygiène et l'apparition des antibiotiques, combinée à des facteurs de susceptibilité génétiques, favoriserait l'émergence de maladies inflammatoires (auto-immunité, allergies).

De nombreux modèles expérimentaux suggèrent effectivement qu'une modification du microbiote bactérien ou viral, au niveau des surfaces de contact avec l'extérieur (intestin, peau) modifie l'équilibre du système immunitaire.

Dans certains cas, ceci pourrait favoriser l'inflammation contre des éléments extérieurs non infectieux ou contre des composants de l'organisme. Cette hypothèse pourrait expliquer en partie la prévalence croissante de ces pathologies.

Nous vivons peut-être une nouvelle transition épidémiologique caractérisée par l'émergence de nouveaux agents pathogènes, un potentiel de transmission accru, et un déplacement d'équilibre dans la régulation de notre système immunitaire pouvant favoriser des pathologies inflammatoires.



La transition épidémiologique dans les économies mondialisées

Histoire de la vaccination

À l'origine, 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. La pratique vaccinale repose sur cette propriété.



Jeune fille atteinte de la variole (Bangladesh - 1973)

La variole est une maladie contagieuse, mortelle, caractérisée par des éruptions cutanées sous forme de pustules.

Elle sévissait des siècles avant notre ère en Asie et en Afrique.

Au XVIII^e siècle, la variole a gagné l'Europe provoquant de grandes épidémies sur tout le continent, provoquant la mort d'une personne sur deux. Dès la première description de la variole en Chine au IV^e siècle, émerge l'idée que la maladie est moins grave chez les sujets qui en ont été victimes une première fois sans en mourir.

Il faut cependant attendre le XV^e siècle pour que l'idée d'une protection grâce à un premier contact non mortel avec la maladie aboutisse à des essais de prévention.

La technique de variolisation apparaît à cette époque dans la médecine chinoise. Elle consiste à utiliser des croûtes de lésions varioleuses que l'on fait inhaler aux sujets à protéger, ou à leur faire porter des vêtements de malades.

Au XVIII^e siècle médecin anglais Edward Jenner eut l'idée, suite à l'observation que les femmes qui traient les vaches sont immunisées contre la variole, 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.



Edward Jenner



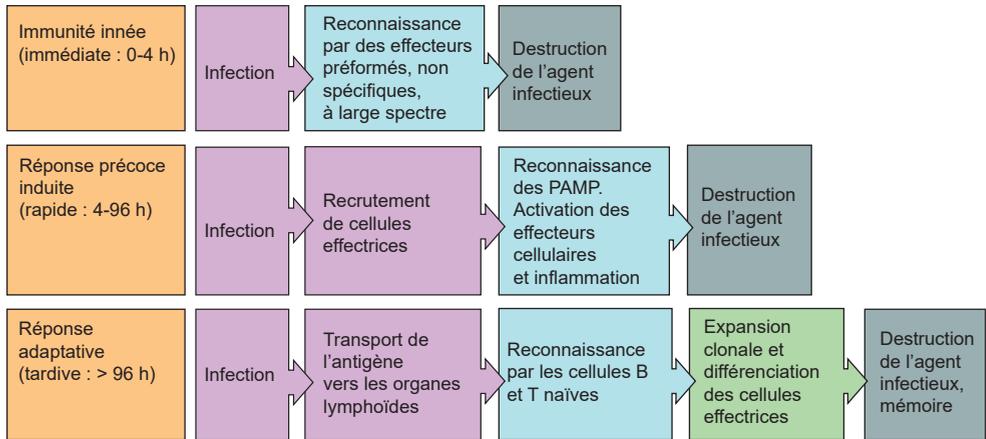
Louis Pasteur

Au siècle suivant, Pasteur, propose le terme vaccination en hommage à Jenner, et étend cette pratique à un spectre plus large de stratégies préventives anti-infectieuses. Il montre que cette immunité s'exerce contre des micro-organismes.

Il développe ensuite avec succès le célèbre vaccin contre la rage.

Notions d'immunité innée et adaptative

Les différences entre l'immunité innée et l'immunité adaptative résident dans le fait que les facteurs impliqués dans l'immunité innée sont présents dans l'organisme avant toute infection, alors que ceux de l'immunité adaptative se développent suite à une infection. De ce fait, l'immunité innée n'est pas spécifique de l'agent pathogène impliqué alors que les éléments développés dans le cas de l'immunité adaptative le sont. Par ailleurs, les composants de l'immunité innée étant naturellement présents dans le sang et les tissus, ceux-ci agissent plus rapidement que lors de la mise en jeu de l'immunité adaptative qui nécessite la synthèse de molécules et/ou l'activation de diverses cellules.



Étapes successives comparées entre les réponses innées et adaptatives

Récepteurs aux agents pathogènes	Immunité innée	Immunité adaptative
Spécificité non génétique	Oui	Non
Exprimé par toutes les cellules du même type (ex. : macrophages)	Oui	Non
Déclenche une réponse immédiate	Oui	Non
Reconnaît une large classe de pathogènes	Oui	Non
Interagit avec des molécules de même type	Oui	Non
Codé dans de nombreux gènes	Non	Oui
Nécessite un réarrangement génique	Non	Oui
Distribution clonale	Non	Oui
Capable de discriminer des molécules de structure proche	Non	Oui

Récepteurs aux agents pathogènes selon l'immunité innée ou adaptative

Aux origines de la notion d'immunité humorale



La théorie des humeurs

Depuis l'Antiquité jusqu'à la Renaissance en Occident, la lymphe (flegmat), le sang (sanguin), la bile noire (mélancolie) et la bile jaune (coleric), étaient la dénomination des quatre sécrétions corporelles supposées contrôler la santé et le tempérament.

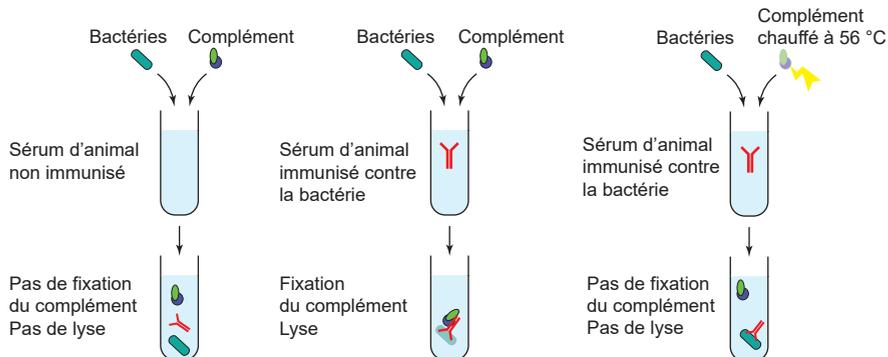
Le sérum, partie soluble du sang, était donc considéré comme une humeur.

Les premiers immunologistes ont ainsi appelé immunité humorale, une immunité dépendante du sérum.



Au XIX^e siècle, Jules Bordet découvre, dans le sérum, des molécules qui peuvent détruire des bactéries.

Une association de molécules liées à l'immunisation (caractérisées plus tard et appelées anticorps), et d'autres molécules associées, qu'il appelle complément, collaborent pour combattre efficacement des bactéries.



Expériences de Jules Bordet

La théorie des chaînes latérales

Au XIX^e siècle, le scientifique allemand Paul Ehrlich émet l'hypothèse que des cellules synthétiseraient en cas de danger des molécules de surface qu'il a appelées chaînes latérales, et qui pourraient être sécrétées dans le sérum suite à leur détachement de la cellule.

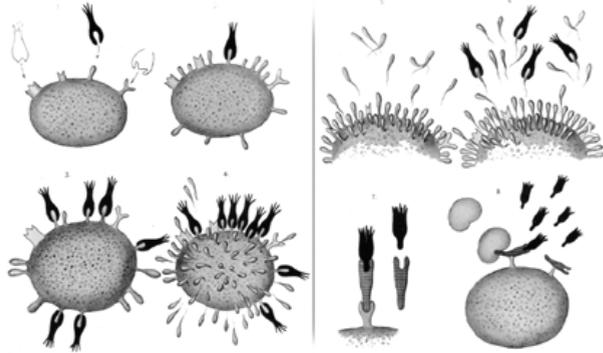
Ehrlich approchait la vérité puisqu'on sait maintenant que les anticorps du sérum sont en fait une version sécrétée du récepteur des lymphocytes B (BCR, *B-cell receptor*).

Ehrlich a également bien anticipé le potentiel thérapeutique des anticorps.

Il soupçonnait en effet que ces molécules peuvent reconnaître une quantité considérable de structures moléculaires, peuvent cibler de manière spécifique des toxines, des bactéries ou d'autres menaces pour l'organisme. Le qualificatif de balle magique qu'il a apposé à ces molécules, sied en effet bien à l'utilisation thérapeutique actuelle des anticorps.



Paul Ehrlich



Les « balles magiques » de Paul Ehrlich

Les immunoglobulines sont une catégorie de molécules appelées anticorps lorsqu'elles sont sécrétées dans le sérum.

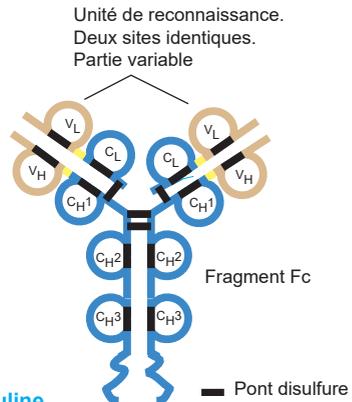
Elles sont composées de quatre chaînes.

Elles présentent une dualité de structure liée à une dualité de fonction.

Les domaines constants du fragment Fc permettent l'action biologique de l'anticorps.

La partie variable quant à elle permet la reconnaissance de la cible moléculaire.

Deux sites de liaison identiques sont identifiables par monomère d'anticorps.



Immunoglobuline

Phagocytose et cytotoxicité cellulaire

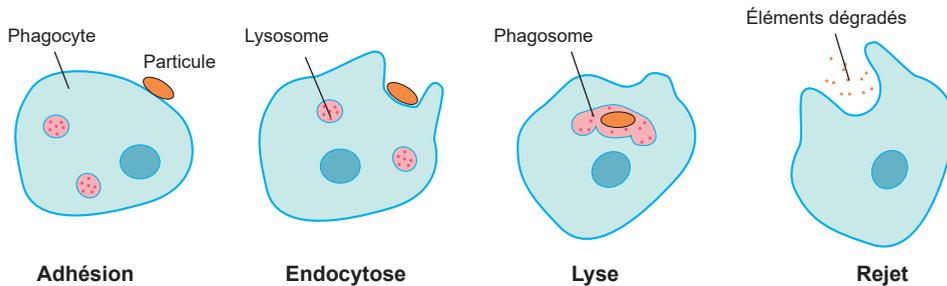
La phagocytose

La phagocytose est un processus qui permet l'élimination d'éléments particuliers par certaines cellules regroupées sous la dénomination générale de phagocytes (macrophages, cellules dendritiques ou neutrophiles).

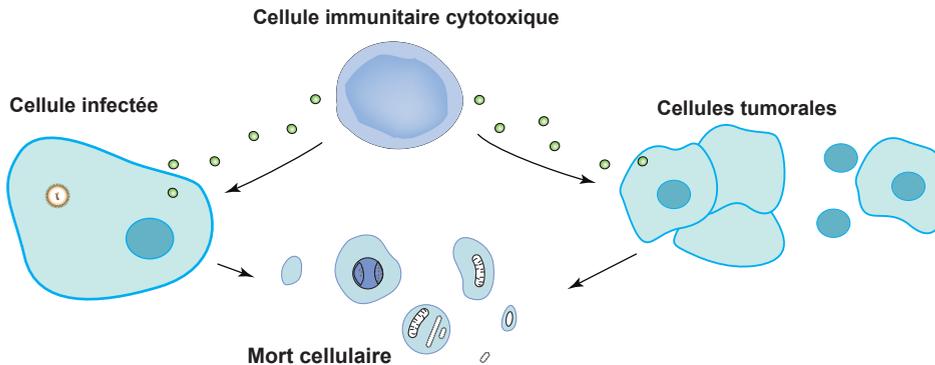
Élément essentiel de l'immunité, elle a été découverte à la fin du XIX^e siècle par Élie Metchnikov (1845-1916), récompensé par le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 1908, conjointement avec Paul Ehrlich.

Une première étape d'adhésion permet de stabiliser le contact avec les particules (micro-organismes, débris cellulaires). Une endocytose, c'est-à-dire une invagination de la membrane plasmique, aboutit à la formation d'une vésicule dans le cytoplasme, appelé phagosome. Cette vésicule fusionne alors avec des lysosomes, dont le contenu permet la dégradation de l'élément internalisé.

Une partie des éléments dégradés peut être rejetée à l'extérieur.



Les lymphocytes cytotoxiques



Des lymphocytes tueurs ou cytotoxiques sont particulièrement efficaces pour lutter contre les cellules infectées par des micro-organismes intracellulaires, ou contre les cellules tumorales. Ils reconnaissent un signal présenté par les cellules modifiées (par l'infection ou par la transformation tumorale), entraînant la mort de leur cellule cible par libération de granules toxiques ou par des interactions de contact.

La découverte du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

George Snell, Jean Dausset et Baruj Benacerraf ont reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1980 pour leurs travaux sur la façon dont le système immunitaire fait la différence entre « soi » et « l'autre ».

- Pour identifier les causes de rejet de greffe, George Snell a étudié le phénomène chez la Souris dans les années 1940 en procédant à des greffes de tumeurs.

En créant différentes souches de souris génétiquement différentes, il a montré que le succès de la greffe était déterminé par des antigènes d'histocompatibilité, des marqueurs sur la membrane cellulaire qui identifient si une cellule provient de l'hôte.

- Jean Dausset découvre alors le premier antigène d'histocompatibilité chez l'Homme en étudiant la réponse immunitaire suite à des transfusions sanguines. Même si les groupes sanguins étaient déjà compris, les receveurs ont développé une réponse immunitaire contre les globules blancs du donneur. Grâce à ces travaux, il découvre le premier équivalent humain d'un antigène d'histocompatibilité (HLA, *Human Leucocyte Antigen*).

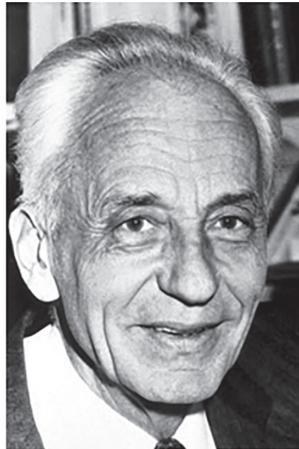
- Benacerraf, pour sa part, a étudié un autre aspect de la réaction immunitaire et a montré que la réponse immunitaire à un antigène est contrôlée par des gènes.

Il l'a trouvé en comparant la réaction de différentes souches de cobayes au même antigène. Les gènes qu'il a identifiés sont situés dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité.

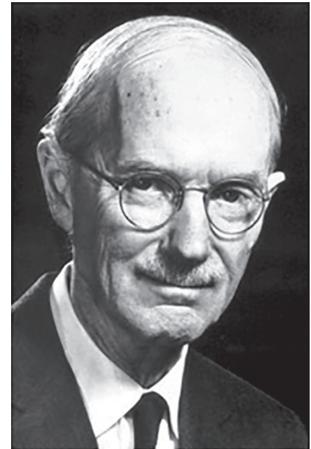
- C'est seulement 30 ans plus tard que sont apparus les premiers faits (Levine *et al.* 1963, Zinkernagel & Doherty 1974) qui devaient conduire à l'élucidation de la fonction biologique naturelle du CMH : la présentation de fragments d'antigènes (peptides) aux lymphocytes T.



Baruj Benacerraf



Jean Dausset



George D. Snell

Les trois lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine de 1980



2

Les défenses de
l'organisme

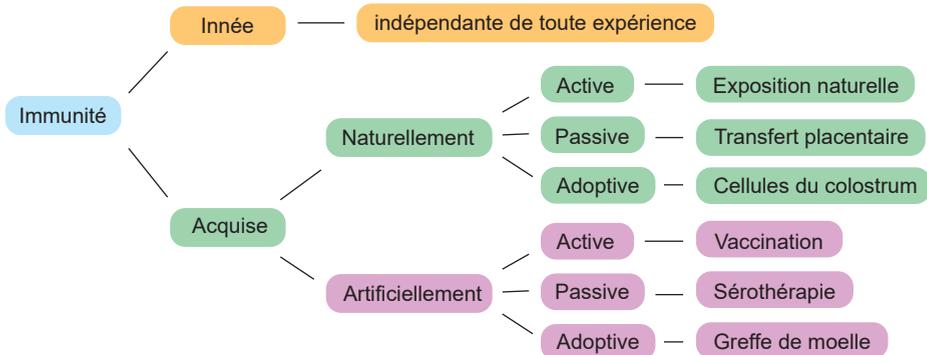
Une infection désigne l'envahissement puis la multiplication de micro-organismes au sein du corps. Ces micro-organismes peuvent être des virus, des bactéries ou des Eucaryotes.

Face à cette agression, l'organisme développe des procédés de défense grâce au système immunitaire :

- une première réponse immunitaire rapide et innée par les granulocytes, les monocytes, les mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques, dont l'effet est essentiellement de phagocyter les micro-organismes ;
- une seconde réponse immunitaire adaptative par les lymphocytes B et T qui vont synthétiser des anticorps et divers composés chimiques (cytokine, chimiokines) permettant une défense spécifique qui peut être gardée en mémoire.

Traitement	Quand ?	Mécanisme	Que faire ?
Asepsie	Avant	Empêcher tout apport exogène de micro-organismes.	Lavage des mains. Eau de javel, alcool, etc.
Antiseptie	Pendant	Éliminer ou tuer les micro-organismes au niveau des tissus vivants.	Alcool à 70°, éosine alcoolique, Mercryl, Hexamidine, Bétadine, eau oxygénée à 10 et 30 volumes.
Antibiothérapie	Après	Médicaments actifs sur les bactéries, et uniquement sur les bactéries.	Différentes familles d'antibiotiques actives sur certaines catégories de bactéries : pénicillines, macrolides, etc.
Vaccination	À l'avance	Induction volontaire d'une immunité protectrice contre un pathogène donné.	Se vacciner.

Comment lutter artificiellement contre une infection ?



Les différentes défenses immunitaires

Les trois niveaux de défense

Le système immunitaire est impliqué suite à la pénétration d'agents pathogènes externes, ou à la présence de molécules intra-organiques anormales liées à des virus, des parasites intracellulaires, ou des tumeurs.

Les barrières de défense de l'organisme peuvent être subdivisées en trois niveaux :

- la barrière ante-immunitaire constituée de la peau, l'ensemble des muqueuses (digestives, respiratoires, tractus reproducteurs, barrière hématoencéphalique) ;
- le système immunitaire inné (récepteurs non spécifiques, macrophages, neutrophiles, natural killer (NK), cytokines, protéines du complément ([voir chapitre 3](#)) ;
- le système immunitaire adaptatif (uniquement chez les Vertébrés) (anticorps sécrétés par les lymphocytes B, récepteurs spécifiques produits par les lymphocytes T ([voir chapitre 4](#)).

Barrière externe non spécifique

(peau, muqueuses, barrière hématoencéphalique, etc.)



Franchissement de la barrière

Réponse immunitaire innée

Phagocytose, cellules NK (Natural killer),
Inflammation, fièvre

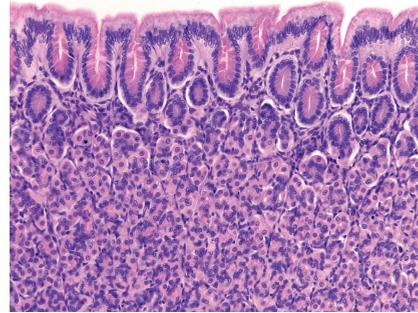


Réponse innée insuffisante

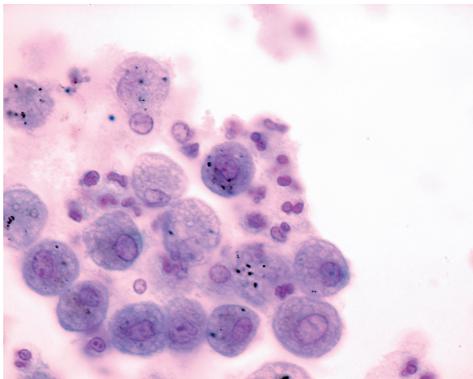
Réponse immunitaire adaptative

(immunité humorale et immunité cellulaire)

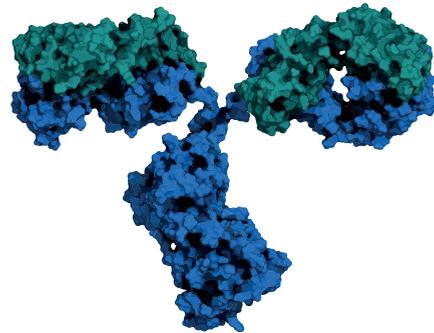
Les trois niveaux de défense de l'organisme



Muqueuse gastrique (MO)



Macrophages (MO)



Immunoglobuline G