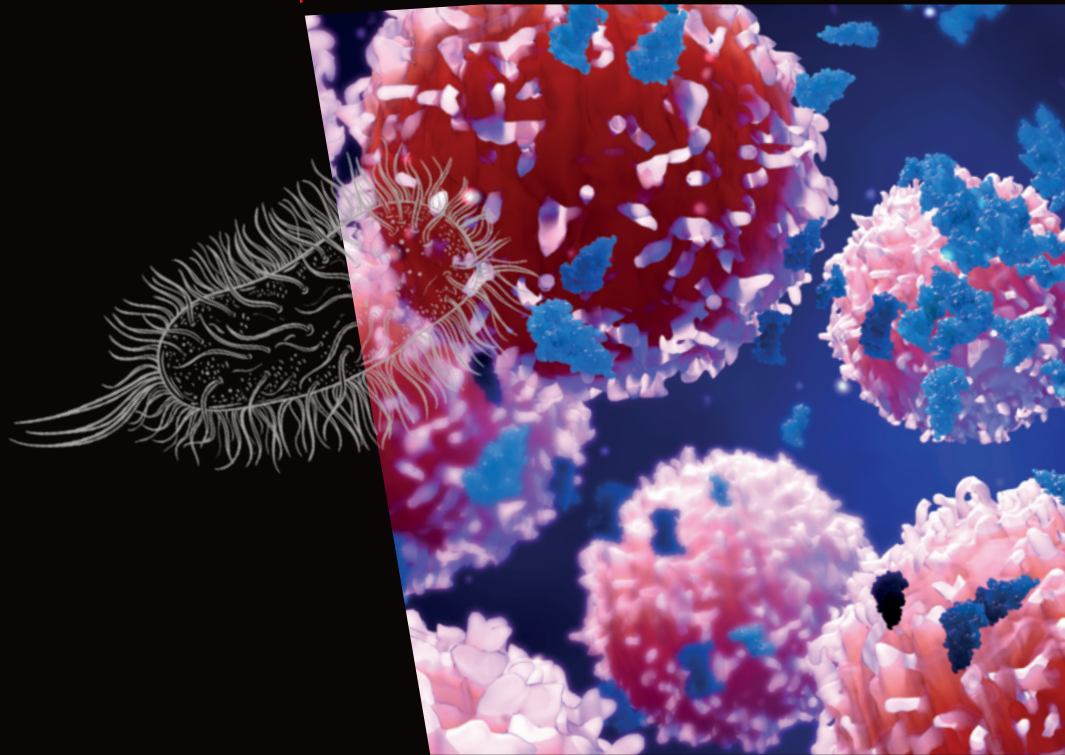


COICO

Immunologie

| Traduction d'Adelin Gustot



+ EN LIGNE


OFFERT

- QCM
- Cas cliniques
- Illustrations

deboeck **B**
SUPÉRIEUR

Immunologie

Chez le même éditeur

AYMERIC J.L., LEFRANC G., Immunologie humaine

AYMERIC J.L., LEFRANC G., MENNECHET F., Toute l'immunologie en 10 fiches

CUNDY A.S., SHIN G., Découvrir la biologie, 2^e éd.

DARNELL J., LODISH H., BERK A., KAISER C.A., KRIEGER M., BRETSCHER A., PLOEGH H., MARTIN C.K., YAFFE B.M., AMON A., Biologie moléculaire de la cellule, 5^e éd.

DEFRANCO A., ROBERTSON M., LOCKSLEY R., Immunité. La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires

GEHA R.S., ROSEN F.S., Étude de cas en immunologie

GRIFFITHS A.J.F., WESSLER S., LEWONTIN R.C., CARROLL S., Introduction à l'analyse génétique, 6^e éd.

JANEWAY C.A., MURPHY K., WEAVER C., Immunobiologie de Janeway, 4^e éd.

RAVEN P.H., JOHNSON G.B., MASON K.A., LOSOS J.B., DUNCAN T., Biologie, 6^e éd.

ROITT I.M., BURTON D.R., DELVES P.J., MARTIN S.J., Fondements de l'immunologie

O'DOWD G., YOUNG B., WOODFORD P., Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater, 3^e éd.

COICO

Immunologie

Traduction d'Adelin Gustot

Ouvrage original

Coico R., *Immunology. A short Course*, 8th edition (978-1-119-55157-7) © 2021

All Rights Reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with De Boeck Supérieur and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine de spécialisation, consultez notre site web :

www.deboecksuperieur.com

© De Boeck Supérieur s.a., 2023

Rue du Bosquet, 7, B-1348 Louvain-la-Neuve

Pour la traduction et l'adaptation en français

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Dépôt légal :

Bibliothèque nationale, Paris : novembre 2023

Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2023/13647/130

ISBN : 978-2-8073-3156-3

Pour Lisa, Jonathan, et Jennifer

SOMMAIRE

- | | | | |
|----|---|----|--|
| 1 | Vue d'ensemble du système immunitaire, 1 | 11 | Les cytokines, 201 |
| 2 | Les cellules et les organes du système immunitaire, 13 | 12 | La tolérance au soi et l'auto-immunité, 221 |
| 3 | Les cellules de l'immunité innée, 29 | 13 | L'hypersensibilité de type I, 247 |
| 4 | Le complément, 44 | 14 | L'hypersensibilité de type II et de type III, 263 |
| 5 | Immunogénicité et antigénicité, 61 | 15 | L'hypersensibilité de type IV, 274 |
| 6 | Structure et fonction des anticorps, et interactions anticorps-antigène, 73 | 16 | Immunodéficiences et néoplasies du système lymphoïde, 283 |
| 7 | Organisation et expression des gènes codant les récepteurs d'antigène, 101 | 17 | Les transplantations, 319 |
| 8 | Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité et la présentation des antigènes, 121 | 18 | L'immunologie des tumeurs, 335 |
| 9 | Le développement et l'activation des lymphocytes B, 142 | 19 | Résistance et immunisation contre les maladies infectieuses, 353 |
| 10 | Le développement et l'activation des lymphocytes T, 161 | 20 | Systèmes expérimentaux et procédures expérimentales, 380 |

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire, vii

Table des matières, ix

À propos de l'auteur, xii

Contributeurs, xiii

Avant-propos et remerciements, xiv

Comment utiliser ce manuel, xvi

Compléments en ligne, xviii

1 Vue d'ensemble du système immunitaire, 1

Introduction, 1
Immunité innée et immunité adaptative, 2
L'hématopoïèse et le développement du système immunitaire, 3
La théorie de la sélection clonale, 5
Immunisation passive, immunisation active et transfert adoptif, 6
Immunité humorale et à médiation cellulaire, 7
L'équilibre immunitaire, 9
La génération de la diversité dans la réponse immune, 10
Les bénéfices de l'immunologie, 10
Les effets néfastes de la réponse immunitaire, 11
Le futur de l'immunologie, 12
Le cours commence ici, 12

2 Les cellules et les organes du système immunitaire, 13

Introduction, 13
Le système lymphatique, 13
Les principales cellules hématopoïétiques, 16
La migration et la recirculation des lymphocytes, 25
Le sort de l'antigène une fois qu'il a pénétré dans l'organisme, 26

3 Les cellules de l'immunité innée, 29

Introduction, 29
Les barrières physiques et chimiques de l'immunité innée, 29
Les cellules de l'immunité innée, 31
La reconnaissance de motifs : la marque de fabrique des réponses immunitaires innées, 33
Le complément, 35
La réponse inflammatoire, 38

4 Le complément, 44

Introduction, 44
Les voies d'activation du complément, 44
La régulation du complément, 50
Les activités biologiques du complément, 51
Les déficiences en composants du complément, 56

5 Immunogénicité et antigénicité, 61

Introduction, 61
Conditions nécessaires à l'immunogénicité, 61
Réponse primaire et secondaire, 64
Antigénicité et site de fixation à l'antigène, 64
Épitopes reconnus par les cellules B et T, 65
Les grandes classes d'antigènes, 67
Liaison entre antigène et TCR ou BCR, 67
Réactivité croisée, 67
Les adjuvants, 68

6 Structure et fonction des anticorps, et interactions anticorps-antigène, 73

Introduction, 73
Isolation et caractérisation des anticorps, 74
Structure des chaînes lourdes et légères, 74
Les domaines des immunoglobulines, 76
La région charnière, 77
La région variable, 77
Les différentes variantes des immunoglobulines, 78
Les propriétés structurales et biologiques des IgG, 81
Les propriétés structurales et biologiques des IgM, 85
Les propriétés structurales et biologiques des IgA, 86
Les propriétés structurales et biologiques des IgD, 87
Les propriétés structurales et biologiques des IgE, 88
Cinétique de la réponse humorale après immunisation, 88
La superfamille des immunoglobulines, 89
Les interactions antigène-anticorps, 90
Les interactions secondaires entre anticorps et antigène, 92

- 7 Organisation et expression des gènes codant les récepteurs d'antigène, 101**
 Introduction, 101
 La structure et l'expression des gènes classiques, 101
 Caractéristiques propres aux récepteurs d'antigène, 102
 Le récepteur d'antigène des cellules B, 103
 Les événements génétiques de la synthèse des immunoglobulines, 104
 La commutation de classe, 108
 La génération de la diversité des anticorps, 109
 Rôle de la cytidine désaminase induite par activation dans la génération de la diversité des anticorps, 111
 Le récepteur d'antigène des cellules T, 112
 Les gènes codant le récepteur de cellule T, 116
 La génération de la diversité des récepteurs de cellule T, 116
- 8 Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité et la présentation des antigènes, 121**
 Introduction, 121
 L'origine du nom, 121
 Le rôle du CMH dans la présentation des antigènes, 122
 Différentes molécules du CMH sont exprimées par différentes cellules hôtes, et interagissent avec différents groupes de cellules T, 123
 La diversité des molécules du CMH de classe I et de classe II, 124
 La structure des molécules du CMH de classe I et de classe II, 124
 L'apprêtement et la présentation de l'antigène : la manière dont les molécules du CMH fixent le peptide et en font un ligand qui peut être reconnu par les cellules T, 128
 Les autres types d'antigènes activant les cellules T, 134
 Les gènes du HLA, 135
 La nomenclature des molécules polymorphes du CMH, 136
 La régulation de l'expression des gènes du CMH, 136
 Le CMH chez les autres espèces, 137
 La diversité des molécules du CMH : association entre CMH et résistance ou susceptibilité à certaines maladies, 138
- 9 Le développement et l'activation des lymphocytes B, 142**
 Introduction, 142
 Le développement des lymphocytes B, 142
 La génétique des réarrangements des gènes des immunoglobulines, 143
 La sélection négative et le développement de la tolérance centrale, 145
 L'activation des cellules B, 147
 Les protéines membranaires à la surface des cellules B, 154

- 10 Le développement et l'activation des lymphocytes T, 161**
 Introduction, 161
 Le récepteur d'antigène des cellules T, 161
 Les gènes codant le récepteur de cellule T, 167
 La génération de la diversité des récepteurs de cellule T, 168
 La différenciation des cellules T dans le thymus, 168
 L'activation et les fonctions des cellules T, 174
 L'activation des cellules T : le modèle des deux signaux, 175
 Les cellules dendritiques sont les cellules clefs de la présentation des antigènes aux cellules T naïves, 175
 L'activation des cellules T CD4⁺, 177
 Les fonctions des cellules T CD4⁺, 183
 L'activation et les fonctions des cellules T CD8⁺, 191
 Les cellules T mémoire, 195
 Les fonctions des autres sous-groupes de cellules T, 195
- 11 Les cytokines, 201**
 Introduction, 201
 L'histoire des cytokines, 201
 Les propriétés générales des cytokines, 202
 Les catégories fonctionnelles de cytokines, 204
 Les récepteurs de cytokine, 211
 La transmission des signaux des récepteurs de cytokine, 214
 Le rôle des cytokines et des récepteurs de cytokine dans certaines pathologies, 215
 Applications thérapeutiques des cytokines et récepteurs de cytokine, 216
- 12 La tolérance au soi et l'auto-immunité, 221**
 Introduction, 221
 La tolérance centrale, 222
 La tolérance périphérique, 225
 La tolérance orale, 228
 Le privilège immun, 229
 Auto-immunité et maladie auto-immune, 230
 Les maladies auto-immunes, 236
- 13 L'hypersensibilité de type I, 247**
 Introduction, 247
 Les caractéristiques générales des réactions allergiques, 248
 La phase de sensibilisation, 248
 La phase de déclenchement, 249
 La phase effectrice, 251
 Les aspects cliniques des réactions allergiques, 255
 Les tests cliniques et le traitement des allergies, 256
 Le rôle des IgE dans les défenses de l'organisme, 259

- 14 L'hypersensibilité de type II et de type III, 263**
 Introduction, 263
 L'hypersensibilité de type II, 263
 Exemples de réactions d'hypersensibilité de type II, 265
 L'hypersensibilité de type III, 267
- 15 L'hypersensibilité de type IV, 274**
 Introduction, 274
 Caractéristiques générales et physiopathologie de l'hypersensibilité retardée, 274
 Exemples de réactions d'hypersensibilité retardée, 277
 Le traitement de l'hypersensibilité retardée, 280
- 16 Immunodéficiences et néoplasies du système lymphoïde, 283**
 Introduction, 283
 Les immunodéficiences, 284
 Le syndrome de l'immunodéficience acquise, 302
 Les cancers du système lymphoïde, 310
- 17 Les transplantations, 319**
 Introduction, 319
 La relation entre donneur et receveur, 319
 Le système immunitaire est responsable du phénomène de rejet de greffe, 321
 Les catégories de rejet, 321
 Le rôle des molécules du CMH, 322
 Le rôle des différents sous-groupes de cellules T et des cytokines, 325
 Les tests utilisés en laboratoire pour le typage HLA, 325
 Prolongation de la survie des allogreffes : les thérapies immunosuppressives, 327
 Les greffes de cellules souches hématopoïétiques, 330
 La maladie du greffon contre l'hôte, 331
 Les greffes xénogéniques, 331
 Le fœtus : une allogreffe tolérée, 332
- 18 L'immunologie des tumeurs, 335**
 Introduction, 335
 Les antigènes tumoraux, 336
 L'immunité contre les tumeurs, 337
 Les mécanismes immunosuppresseurs des tumeurs, 342
 L'immunothérapie, 344
- 19 Résistance et immunisation contre les maladies infectieuses, 353**
 Introduction, 353
 Les mécanismes de défense de l'hôte contre différents types de pathogènes, 355
 Les mécanismes utilisés par les pathogènes pour échapper au système immunitaire, 359

- Les principes de l'immunisation, 364
 Les objectifs de l'immunisation, 364
 L'immunisation active, 365
 Les mécanismes de base de la protection, 366
 Les précautions entourant l'administration des vaccins, 368
 Les types de vaccin plus récents, 369
 L'immunisation passive, 373

- 20 Systèmes expérimentaux et procédures expérimentales, 380**
 Introduction, 380
 Les tests immunologiques, 380
 L'immunofluorescence, 383
 La cytométrie de flux, 383
 L'immunoabsorption et l'immunoabsorption, 385
 Les tests cellulaires, 385
 La culture cellulaire, 386
 Les modèles animaux expérimentaux, 390
 Les souris transgéniques et le *gene targeting*, 392
 L'analyse de l'expression des gènes, 393

Glossaire, 397

Appendice, 433

Références et bibliographie, 439

Index, 449

À PROPOS DE L'AUTEUR

Richard Coico est professeur de biologie cellulaire et de médecine et directeur du Clinical and Translational Science Center à la SUNY Downstate Health Sciences University à Brooklyn (New York). Son expérience de l'enseignement s'étend aux principaux centres médicaux universitaires, tant publics que privés, où il a dirigé des cours de médecine et participé à d'innombrables activités du programme d'enseignement médical. Il est l'ancien président de l'Association of Medical School Microbiology and Immunology Chairs

(AMSMIC). Lorsqu'il était directeur de département, il a été membre et président du comité d'éducation médicale de l'AMSMIC. Tout au long de sa carrière, ses recherches ont porté sur l'étude du rôle physiologique des IgD – une immunoglobuline présente dans la membrane des cellules B, où elle est coexprimée avec des IgM – et sur les approches informatiques de l'identification de candidats vaccins pour plusieurs virus hémorragiques, notamment le virus Ebola et le virus de Lassa.

CONTRIBUTEURS



Philip L. Cohen

Temple University School of Medicine, Philadelphia,
Pennsylvania

Susan R.S. Gottesman

Department of Pathology, SUNY Downstate University of
Health Sciences, College of Medicine, Brooklyn, New York

AVANT-PROPOS ET REMERCIEMENTS

La 8^{ème} édition d'*Immunologie* conserve notre engagement à respecter la devise « toujours moins, toujours mieux ». Depuis la publication de la 7^{ème} édition, nos connaissances se sont considérablement améliorées sur le développement et le fonctionnement du système immunitaire, ainsi que sur la manière dont ces phénomènes physiologiques peuvent être déréglés et ainsi provoquer des maladies. Pour refléter ces nouvelles connaissances, de nombreuses mises à jour et modifications (y compris de nouveaux chapitres) figurent dans cette édition. La 8^{ème} édition comprend trois nouveaux chapitres sur les cellules et les organes du système immunitaire (Chapitre 2), sur l'organisation et l'expression des gènes codant les récepteurs d'antigène des lymphocytes (Chapitre 7) et sur les systèmes expérimentaux et procédures expérimentales (Chapitre 20). L'activation et le développement des lymphocytes font l'objet de deux nouveaux chapitres, l'un traitant des cellules B et l'autre des cellules T. Tous les autres chapitres, ainsi que l'appendice, ont été révisés en profondeur et, notamment, le chapitre sur l'immunologie des tumeurs (Chapitre 18) qui a été entièrement réécrit par l'un des auteurs contributeurs (SG).

Les récentes avancées en immunologie ont permis de mieux comprendre le système immunitaire de l'Homme, les mécanismes des maladies infectieuses et des maladies dues au système immunitaire. Le système immunitaire est essentiel à la survie face aux agents pathogènes, mais dans certains cas les réponses immunitaires aux agents pathogènes peuvent avoir des effets exagérés et néfastes (la tempête de cytokines par exemple, qui induit une réponse inflammatoire démesurée). La pandémie de COVID-19 causée par le coronavirus SARS-Cov-2 est un exemple de ce phénomène, on pense que chez une minorité de personnes infectées, il provoque une tempête de cytokines potentiellement mortelle. En plus de cela, outre une série d'immunodéficiences (par exemple le déficit immunitaire combiné sévère), un grand nombre de maladies liées au système immunitaire ont été identifiées, et notamment l'asthme, les allergies, la dermatite de contact, les maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques ou le diabète de type I. Enfin, les troubles inflammatoires aigus et chroniques comme la maladie de Crohn et le rejet de greffe (qu'il s'agisse de tissu, d'organe ou de cellules) sont tous définis comme des maladies ou affections liées au système immunitaire. Le succès du traitement ou de la prévention de ces maladies et affections dépend de la recherche scientifique fondamentale, notamment sur la manière dont le système

immunitaire et les agents pathogènes interagissent, sur le développement et la régulation du système immunitaire, et sur les mécanismes pathologiques par lesquels le système immunitaire cause des dommages lorsqu'il ne remplit pas ses fonctions physiologiques.

Parmi les progrès réalisés depuis la 7^{ème} édition, on peut citer l'explosion des nouvelles immunothérapies dans le traitement du cancer. Alors que pendant de nombreuses années le traitement du cancer était principalement de nature pharmacologique, il existe aujourd'hui des traitements immunologiques, notamment de nombreux anticorps thérapeutiques et des approches basées sur l'ingénierie cellulaire. La 8^{ème} édition met en lumière certains de ces succès thérapeutiques dans le but d'inciter le lecteur à apprécier la manière dont la recherche, dans le domaine de l'immunologie, a mené à des découvertes ayant des applications cliniques concrètes permettant d'améliorer la santé par la prévention des maladies infectieuses à l'aide de vaccins et d'une variété de *balles magiques* biologiques basées sur l'immunologie, un terme utilisé pour la première fois par Paul Ehrlich il y a plus de 100 ans.

La 8^{ème} édition d'*Immunologie* a pour but de fournir au lecteur une vue d'ensemble claire et concise de notre compréhension actuelle de la physiologie du système immunitaire ainsi que de la physiopathologie de diverses maladies liées au système immunitaire. Il convient de noter que depuis la publication de la 6^{ème} édition, un très bon ouvrage complémentaire est disponible, à savoir *Clinical Cases in Immunology* des docteurs Susan Gottesman (SUNY-Downstate Health Sciences University, College of Medicine) et Warren Strober (NIAID/NIH). Nous sommes convaincus que la synergie créée par cette paire d'ouvrages sera un véritable atout pour les étudiants en médecine et les autres professions de santé.

Je suis très reconnaissant aux docteurs Philip Cohen (Temple University School of Medicine), qui a mis à jour le Chapitre 12 sur la tolérance et l'auto-immunité, et Susan Gottesman (SUNY-Downstate Health Sciences University, College of Medicine) qui, comme indiqué ci-dessus, a rédigé un nouveau chapitre sur l'immunologie des tumeurs et mis à jour le Chapitre 16 intitulé Immunodéficiences et Néoplasies du Système Lymphoïde.

Je tiens à remercier ma femme, Lisa, pour son soutien affectueux et indéfectible tout au long de la rédaction de ce livre. Ses encouragements et son inspiration sont sans égal, à deux exceptions près : nos enfants Jonathan et Jennifer.

Jonathan, lui-même écrivain talentueux, et Jennifer, militante dans le domaine de la santé publique, sont tous les deux dotés de patience et d'un esprit curieux et brillant – une combinaison idéale pour des enfants et des étudiants. Enfin, une fois encore, je voudrais remercier à titre posthume mon mentor, le Dr G. Jeanette Thorbecke, qui a considérablement contribué à mon engagement et à ma passion pour le domaine de l'immunologie.

Je tiens à remercier tout particulièrement le Dr Geoffrey Sunshine, coauteur de plusieurs éditions précédentes de cet ouvrage. Sa contribution considérable aux chapitres de ces éditions et son apport déterminant aux chapitres dont j'étais

responsable m'ont cruellement manqué lors de la rédaction de cette édition.

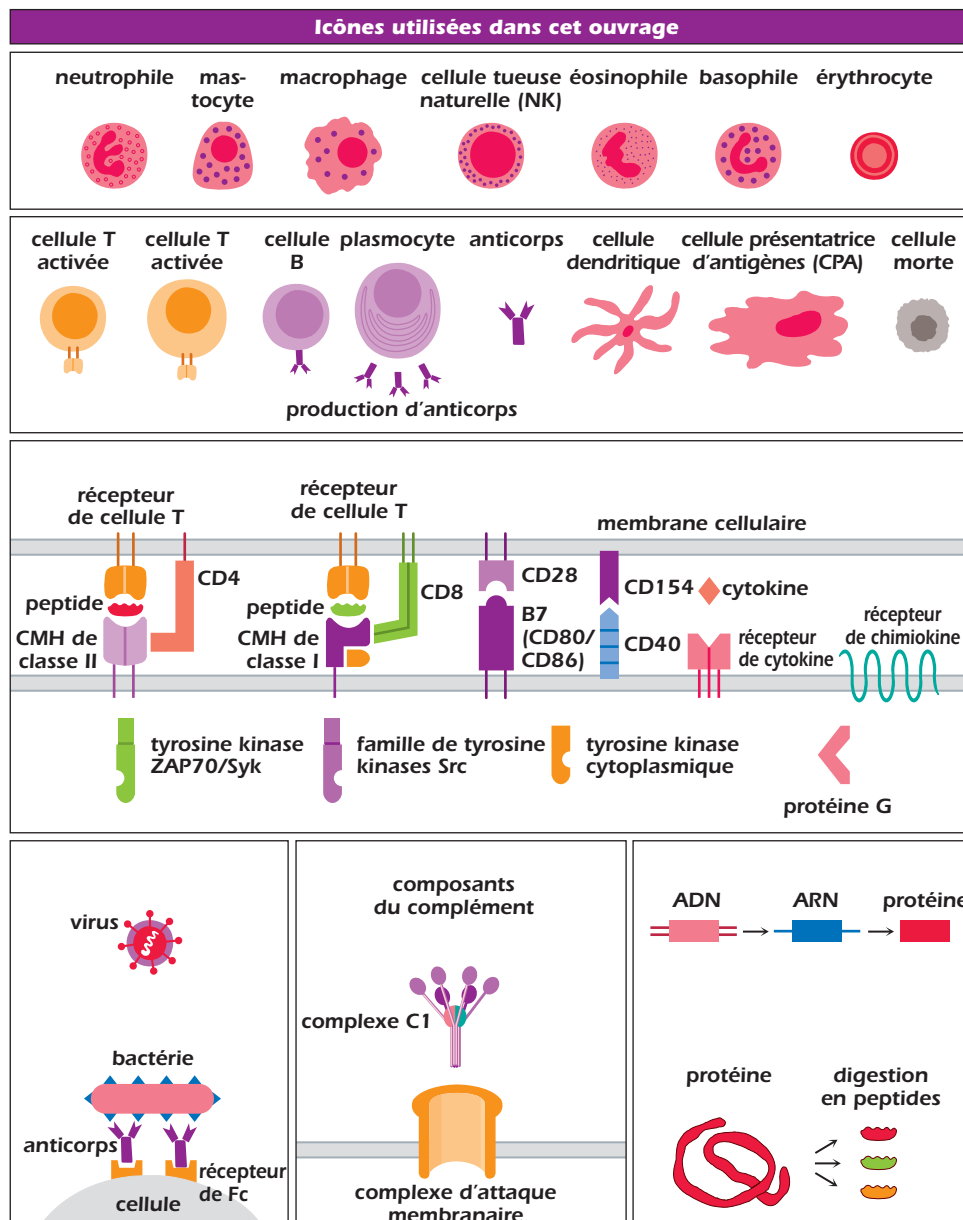
Enfin, je souhaite exprimer ma gratitude aux membres de l'équipe de John Wiley and Sons, Inc. qui ont contribué à la publication de cette 8^{ème} édition, en particulier James Watson, Holly Regan-Jones, Baskar Anandraj et Jennifer Seward. Je remercie tout particulièrement mes collègues de la SUNY-Downstate Health Sciences University, College of Medicine, y compris les secrétaires, les assistants de bureau et les autres membres de l'équipe, qui ont contribué à la préparation du manuscrit.

Richard Coico
Automne 2020

COMMENT UTILISER CE MANUEL

LES ÉLÉMENTS CONTENUS DANS CE MANUEL

Des **icônes** standards sont utilisées tout au long de cet ouvrage pour désigner les différentes cellules et molécules immunologiques



Votre manuel comprend de nombreux **tableaux, photographies, illustrations.**

Figure 14.3. Dépôts en forme de ruban recouvrant la membrane basale observés grâce à des anticorps fluorescents dirigés contre les immunoglobulines humaines. Avec l'aimable autorisation du photographe, le Dr. Angelo Ucci, Tufts University Medical School.

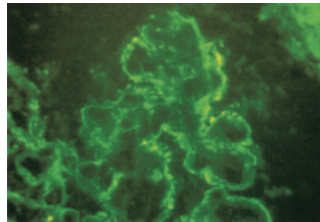
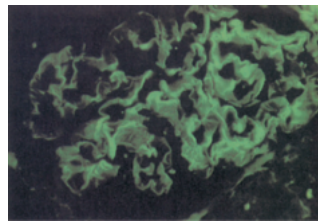


Figure 14.4. Dépôts à l'allure plus chaotique, observés grâce à des anticorps fluorescent dirigés contre les immunoglobulines humaines, dus à l'accumulation de complexes immuns au niveau de la membrane basale des glomérules rénaux. Avec l'aimable autorisation du photographe, le Dr. Angelo Ucci, Tufts University Medical School.

Les maladies à complexes immuns associées aux infections. Le meilleur exemple de maladie à complexes immuns associée à une infection est probablement le **rhumatisme articulaire aigu**. Chez certains individus susceptibles, cette maladie est associée à des infections (par exemple de la gorge) par des **streptocoques du groupe A**, et se manifeste notamment par de l'inflammation et des lésions au niveau du cœur, des articulations et des reins. On a montré que toute une panoplie d'antigènes présents dans la paroi et la membrane des streptocoques possèdent en fait des épitopes en commun avec des antigènes présents dans les muscles cardiaques, les cartilages et la membrane basale des glomérules rénaux chez l'Homme. On pense que les anticorps produits lors d'une infection par un streptocoque et dirigés contre ces épitopes se fixent également aux antigènes se trouvant dans les tissus sains (réaction croisée) et y induisent des réactions inflammatoires par un mécanisme similaire à celui que nous avons abordé plus haut.

TABLEAU 3.2. Les protéines de phase aiguë.

Protéine	Fonction dans le système immunitaire
Protéine C réactive	Se fixe spécifiquement à la tête phosphocholine de certains lipides présents à la surface des cellules mortes (ou occupées à mourir) et de certaines bactéries
Sérum amyloïde P	Opsonine
Sérum amyloïde A	Opsonine
Facteurs du complément	Recrutement de cellules inflammatoires à l'endroit où la réaction a lieu Induction d'enzymes qui dégradent la matrice extracellulaire Opsonisation, lyse, et aggrégation des cellules cibles Chimiotactisme
Lectine liant le mannose	Activation du complément par la voie des lectines
Fibrinogène, prothrombine, facteur VIII, facteur de von Willebrand	Facteurs de coagulation Piègent les microbes dans des caillots de sang Certains sont des facteurs chimiotactiques
Plasminogène	Dissolution des caillots de sang
α_2 -microglobuline	Inhibe la coagulation en inhibant la thrombine Inhibe la fibrinolyse en inhibant la plasminine
Ferritine	Fixe le fer, dont certaines bactéries ont besoin pour survivre
Hépcidine	Se fixe à la ferroportine et induit son internalisation, ce qui empêche les entérocytes de l'endothélium intestinal et les macrophages de relarguer de fer dans la circulation sanguine
Ceruloplasmine	Oxydation du fer, ce qui facilite sa fixation par la ferritine, privant ainsi de fer les microbes qui en ont besoin pour survivre
Haptoglobine	Se fixe à l'hémoglobine, séquestrant ainsi le fer dont certains microbes ont besoin pour survivre
Orosomucoïde (α_2 -glycoprotéine acide)	Transporteur de stéroïdes
α_1 -antitrypsine, α_1 -antichymotrypsine	Serpine, diminue l'inflammation

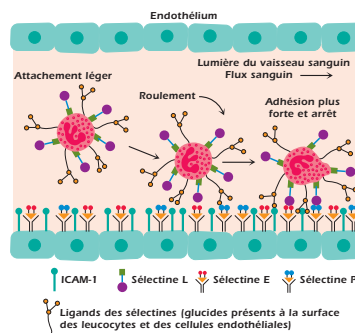


Figure 3.11. Les molécules d'adhésion cellulaire impliquées dans le ralentissement (attachement léger et roulement) et l'adhésion (attachement ferme) des leucocytes à l'endothélium vasculaire, ce qui aboutit à leur migration dans les tissus depuis la circulation sanguine (diapédèse).

Des **questions d'auto-évaluation** vous permettent de vous tester après chaque chapitre.

QUESTIONS DE RÉVISION

Pour chaque question, choisissez LA meilleure réponse parmi celles qui sont proposées

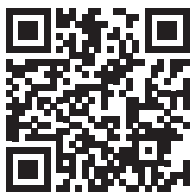
- Parmi les cellules proposées, lesquelles ne proviennent pas d'un précurseur lymphoïde commun ?
 - Les cellules NKT
 - Les cellules B
 - Les cellules T
 - Les neutrophiles
- Laquelle des propositions suivantes s'applique uniquement aux cellules B présentes dans les organes lymphoïdes secondaires ?
 - Elles sont présentes en tant que précurseurs de cellules B
 - Elles expriment uniquement des IgM
 - Elles terminent leur différenciation et deviennent des plasmocytes
 - Elles prolifèrent
- Les centres germinatifs qui se trouvent dans la région corticale des ganglions lymphatiques et dans la région périphérique des tissus lymphoïdes périartériolaires de la rate :
 - Aident au développement des cellules B et T immatures
 - Participent au retrait des érythrocytes sénescents ou endommagés de la circulation sanguine
 - Sont la source principale de cellules souches et participent donc au maintien de l'hématopoïèse
 - Sont des infrastructures qui, après une stimulation par un antigène, contiennent de grandes quantités de lymphocytes B et de plasmocytes
 - Sont les sites de différenciation des cellules T tueuses naturelles (NKT)
- Laquelle des séquences suivantes décrit correctement les étapes de la circulation des lymphocytes depuis les ganglions lymphatiques jusque dans le sang ?
 - Veinules post-capillaires, canaux lymphatiques efférents, canal thoracique, veine cave, cœur
 - Veinules post-capillaires, canaux lymphatiques afférents, canal thoracique, veine cave, cœur
 - Veinules post-capillaires, canaux lymphatiques efférents, veine cave, canal thoracique, cœur
 - Veinules post-capillaires, canaux lymphatiques afférents, veine cave, canal thoracique, cœur

COMPLÉMENTS EN LIGNE

Pour accéder aux compléments en ligne consultez notre site web :

www.deboecksuperieur.com/site/331563

Ou scanner le QR code pour visiter notre site web :



Vous y trouverez les compléments pédagogiques suivants :

- Des flashcards des figures à compléter
- Les corrigés des flashcards
- Des QCM
- Les corrigés des QCM
- Des études de cas
- Des Power Point des schémas

VUE D'ENSEMBLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

INTRODUCTION

Quiconque a déjà eu la chance de pouvoir écouter un orchestre jouer une symphonie composée par l'un des grands maîtres sait que chacun des instruments méticuleusement accordés contribue à la mélodie et permet de rendre cet ensemble harmonieux. A bien des égards, on peut considérer que le système immunitaire joue en permanence une symphonie minutieusement orchestrée afin de maintenir l'homéostasie dans le contexte de la défense de l'hôte. Cependant, comme le disait Ulysse dans *Troilus and Cressida* de Shakespeare (Acte I, scène 3), « *untune that string, and, hark, what discord follows!* » (Faussez cette corde, et écoutez quelle dissonance en résulte). De la même manière, un dérèglement du système immunitaire peut engendrer des discordances, qui peuvent se traduire par des maladies auto-immunes, des cancers ou de l'inflammation chronique. Fort heureusement pour la plupart d'entre nous, le système immunitaire se régule lui-même de manière très stricte afin de s'assurer que ses différents composants cellulaires interagissent en symbiose et puissent ainsi développer des réponses immunes capables de maintenir le corps en bonne santé. Bien d'autres aspects du système immunitaire peuvent être décrits de manière anthropomorphique : sa mémoire lui permet de se rappeler d'un pathogène et de le reconnaître des dizaines d'années après avoir été en contact avec lui ; il est capable de faire la distinction entre les cellules de notre propre corps et celles d'un autre organisme ; il décide lui-même de la meilleure manière de répondre – ou de ne pas répondre – à un pathogène donné, comme nous le verrons dans les prochains chapitres.

Dans ses travaux traitant des concepts de symbiose et de parasitisme, le scientifique Lewis Thomas décrivait les forces qui entraîneraient toute forme de vie vers une grande sphère de protoplasme si les mécanismes de régulation et de reconnaissance qui nous permettent de distinguer le soi du non soi n'existaient pas. L'origine de ces mécanismes remonte loin dans

l'histoire de l'évolution, et bon nombre d'entre eux proviennent en fait de marqueurs permettant aux cellules de se reconnaître et d'interagir les unes avec les autres afin de pouvoir établir des foyers symbiotiques. Des colonies d'éponges génétiquement proches placées à proximité les unes des autres, par exemple, auront tendance à se développer en direction les unes des autres pour finir par ne plus former qu'une seule grande colonie. Par contre des colonies génétiquement non apparentées réagiront différemment et tueront les cellules qui entrent en contact les unes avec les autres, créant ainsi une zone de rejet entre les différentes colonies.

On retrouve le même type de reconnaissance dans le règne des plantes. Chez les espèces autogames, lorsque qu'un grain de pollen atteint le stigmate d'une fleur de la même plante, il la féconde en émettant un tube pollinique qui descend le long du style et parvient jusqu'aux ovules. Si le grain de pollen provient d'une autre plante, la fécondation n'a pas lieu : soit le grain ne germe pas, soit le tube pollinique formé se désintègre dans le style avant d'atteindre l'ovaire. Chez les espèces allogames c'est exactement l'inverse : les grains de pollen issus du même individu se désintègrent alors que ceux provenant d'autres individus parviendront à germer et à féconder l'ovule.

La nature de ces mécanismes de reconnaissance primitifs n'a pas encore été complètement élucidée, mais il est pratiquement certain qu'ils impliquent des molécules de surface cellulaire capables de reconnaître et de se fixer de manière spécifique à d'autres molécules présentes à la surface des cellules reconnues. Cette méthode relativement simple de reconnaissance moléculaire a évolué au fil du temps vers le système immunitaire particulièrement complexe que nous connaissons, et qui a gardé comme l'une de ses principales caractéristiques la capacité d'une protéine à reconnaître certains motifs structuraux présents sur d'autres molécules et à s'y fixer. Cette reconnaissance moléculaire est le principe à la base de la distinction entre le soi et le non soi lors d'une réponse

immunitaire. L'objectif de ce livre est de décrire comment le système immunitaire des mammifères, qui descend de cette méthode toute simple, utilise aujourd'hui ce principe de reconnaissance dans des réactions de plus en plus complexes et sophistiquées.

L'avènement des techniques de biologie moléculaire a permis (et permet encore aujourd'hui) de faire des progrès considérables en immunologie et dans bien d'autres disciplines biomédicales. Notons que réciproquement, certaines avancées technologiques en biologie moléculaire ont été rendues possibles par des progrès faits dans le domaine de l'immunologie. Certaines procédures expérimentales immunologiques (Chapitre 20) permettent par exemple aujourd'hui de purifier des protéines ou d'identifier spécifiquement certains clones d'ADNc. Ces avancées ont été grandement facilitées par les travaux pionniers de Köhler et Milstein (1975), qui ont mis au point une méthode de production d'anticorps monoclonaux qui leur a valu le prix Nobel de médecine. Ces anticorps ont littéralement révolutionné la recherche scientifique biomédicale. Certains anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre ce que l'on appelle des antigènes spécifiques de tumeur ont été approuvés par la FDA (*Food And Drug Administration*) aux Etats-Unis pour traiter certains patients atteints de tumeurs malignes. La technologie des anticorps monoclonaux est peut-être l'un des meilleurs exemples illustrant la manière dont l'immunologie a modifié non seulement le domaine de la médecine, mais également des domaines allant de l'agriculture à l'industrie alimentaire.

Etant donné la rapidité avec laquelle se font les avancées dans le domaine de l'immunologie, dans les autres sciences biomédicales et dans le séquençage du génome humain, n'importe quel ouvrage court le risque d'être dépassé au moment de sa sortie. Heureusement, les nouvelles découvertes s'appuient généralement sur les anciennes et les développent plutôt que de les remettre en cause ou de les remplacer. Commençons donc par expliquer brièvement les concepts d'immunité innée et d'immunité adaptative (aussi appelée immunité acquise), deux concepts qui imprègnent toujours notre compréhension des mécanismes de défense de l'hôte.

IMMUNITÉ INNÉE ET IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Le terme *immunité* vient du latin *immunis*, qui signifie « exempt de », « libre de ». Il fait donc référence à l'ensemble des mécanismes utilisés par le corps pour se protéger des agents extérieurs qui lui sont étrangers. Ces agents peuvent être des micro-organismes ou leurs produits, des aliments, des produits chimiques, des médicaments, du pollen, ou encore des poils et des squames d'animaux.

Notre connaissance des différents tissus et cellules du système immunitaire dans son ensemble (voir Chapitre 3) améliore considérablement notre compréhension de la façon dont les branches innée et adaptative du système immunitaire interagissent entre elles afin de permettre aux réponses immunes de protéger l'hôte contre les agents infectieux. Nous allons commencer par donner un bref aperçu des systèmes immunitaires inné et adaptatif, suivi d'une introduction au développement des cellules qui composent le système immunitaire.

L'immunité innée

L'immunité innée est conférée par tous les éléments avec lesquels un individu est né, qui sont présents en permanence et sont donc disponibles très rapidement pour protéger l'individu des agents étrangers tentant de l'envahir. Les principales propriétés du système immunitaire inné sont abordées au Chapitre 3. Le Tableau 1.1 reprend et compare quelques-unes des caractéristiques de l'immunité innée et adaptative. Les éléments composant l'immunité innée comprennent notamment les surfaces séparant notre corps de l'extérieur comme la peau et les muqueuses, ainsi que le réflexe de la toux, qui constituent des barrières très efficaces contre les agents extérieurs. Certaines caractéristiques chimiques comme le pH ou la sécrétion d'acides gras sont également des moyens de défense très efficaces contre un grand nombre de micro-organismes. Un autre élément non cellulaire du système immunitaire inné est ce que l'on appelle le système du complément. Il est détaillé au Chapitre 4.

L'immunité innée comprend encore bien d'autres composants comme la fièvre, les interférons, un certain nombre de molécules relarguées par les leucocytes, les récepteurs de motifs

TABLEAU 1.1. Les principales propriétés de l'immunité innée et de l'immunité adaptative

Propriété	Immunité innée	Immunité adaptative
Caractéristiques	Non spécifique de l'antigène	Spécifique de l'antigène
	Réponse rapide (quelques minutes à quelques heures)	Réponse lente (plusieurs jours)
	Pas de mémoire	Mémoire
Composants	Barrières naturelles (ex : peau, muqueuses)	Lymphocytes
	Phagocytes et cellules NK	Molécules spécifiques de l'antigène (récepteurs de cellule B et de cellule T)
	Médiateurs solubles (ex : interférons, complément)	Molécules sécrétées (ex : anticorps)
	Récepteurs de motifs	
Principaux mécanismes protecteurs	Inflammation et défenses antivirales	Spécificité vis-à-vis de l'antigène et mémoire immunologique (parfois à vie)

comme par exemple les récepteurs de type Toll (les récepteurs de l'immunité innée, voir Chapitre 3), qui sont capables de reconnaître une grande variété de micro-organismes, des protéines du sérum comme la β -lysine, le lysozyme, les polyamines, les kinines et bien d'autres encore. Ces différents éléments agissent soit en affectant directement le pathogène, soit en augmentant l'efficacité de la réponse immune de l'hôte face à ce pathogène. L'immunité innée comporte aussi des éléments cellulaires, notamment des cellules phagocytaires comme les neutrophiles, les macrophages et la microglie (dans le système nerveux central), qui participent à la destruction et l'élimination de tout matériel étranger ayant réussi à passer outre les barrières physiques et chimiques.

L'immunité adaptative

En termes d'évolution, l'immunité adaptative n'est apparue que relativement tard, et elle n'est présente que chez les vertébrés. Bien qu'un individu soit né avec la capacité d'élaborer une réponse immunitaire contre n'importe quelle substance étrangère, il doit pouvoir disposer d'un grand nombre de cellules B et T spécifiques d'une substance donnée pour être qualifié « d'immunisé » contre cette substance. C'est l'activation des lymphocytes possédant un récepteur d'antigène capable de reconnaître cette substance qui permet cela. Cette activation a lieu suite à leur contact avec l'antigène, qui leur est présenté par les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Cette stimulation par l'antigène initie une série d'événements qui va mener à la prolifération des lymphocytes activés, ainsi qu'à leur différenciation en lymphocytes B et T effecteurs, c'est-à-dire les lymphocytes respectivement responsables des réponses immunitaires humorale et à médiation cellulaire. Élaborer une réponse aussi spécifique et adaptée demande du temps, il faut ainsi de quelques jours à quelques semaines avant que l'immunité adaptative ne soit pleinement effective. Heureusement, l'immunité innée intervient beaucoup plus rapidement, ses composants cellulaires et non cellulaires pouvant être mobilisés en quelques minutes ou quelques heures.

On peut donc voir la stratégie du système immunitaire comme un enchaînement de deux coups de poing : un premier coup porté par les composants cellulaires et non cellulaires de l'immunité innée qui interviennent très rapidement afin d'éliminer l'intrus ou du moins de le contenir, suivi d'un second coup porté par les cellules de l'immunité adaptative (les lymphocytes B et T), qui sont capables de reconnaître spécifiquement l'intrus grâce à leur récepteur d'antigène. En plus de cela, la prolifération de ces cellules – un phénomène qui s'explique par la théorie de la sélection clonale (voir ci-dessous) – permet de constituer un répertoire de cellules spécifiques de l'antigène, qui seront capables de réagir rapidement en cas de seconde rencontre avec ce même antigène. C'est ce que l'on appelle la *mémoire immunologique* et les *réponses mémoire*. Grâce à ce procédé, un individu acquiert la capacité de se défendre efficacement et beaucoup plus rapidement face à un agent qu'il a déjà rencontré.

La découverte de l'immunité adaptative est à la base de bien des concepts de la médecine moderne. On sait depuis des siècles que les gens qui ont survécu à des infections aussi graves que la peste bubonique ou la variole deviennent beaucoup plus résistants à ces maladies que les personnes n'y ayant

jamais été exposées. La découverte de l'immunité adaptative est attribuée au physicien anglais Edward Jenner qui, à la fin du XVIII^{ème} siècle, réussit à induire expérimentalement une immunité à la variole. Si Jenner réitérait cette expérience de nos jours, sa licence médicale lui serait immédiatement retirée, et il se retrouverait au cœur d'un procès à sensation pour faute professionnelle : il a inoculé à un jeune garçon du pus provenant de lésions d'une femme de chambre travaillant dans une exploitation laitière et atteinte de la variole de la vache, une infection bénigne proche de la variole. Il a ensuite délibérément exposé le garçon à la variole, et a montré qu'il ne développait pas la maladie ! C'est cet effet protecteur conféré par l'inoculation du virus de la variole de la vache qui a donné son nom à l'induction de l'immunité adaptative : la *vaccination* (*vaccine* vient du latin *vacca* qui signifie « vache »).

Le concept de vaccination, ou immunisation, fut développé par Louis Pasteur et Paul Ehrlich près de 100 ans après l'expérience de Jenner. Au début du XX^{ème} siècle il était devenu évident que l'immunité pouvait être induite non seulement par les micro-organismes, mais également par leurs constituants. On sait aujourd'hui que l'on peut induire une immunité contre un nombre incalculable de composés naturels ou synthétiques comme des métaux, des produits chimiques de faible poids moléculaire, des glucides, des protéines et des nucléotides.

Le composé contre lequel la réponse immunitaire adaptative est dirigée est appelé l'*antigène*, un terme créé en référence à la capacité de ces composés à générer une réponse anticorps. On sait à présent que les antigènes sont capables d'induire des réponses anticorps (effectuées par les cellules B) tout comme des réponses à médiation cellulaire (effectuées par les cellules T).

Nous allons à présent introduire le processus qui est à l'origine des cellules B, des cellules T et des autres cellules du système immunitaire : l'*hématopoïèse*.

L'HÉMATOPOÏÈSE ET LE DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Toutes les cellules hématopoïétiques naissent dans la moelle osseuse à partir de *cellules souches hématopoïétiques (CSH)* (Figure 1.1), des cellules qui possèdent la capacité d'auto-renouvellement¹. Au début du développement du fœtus, le processus d'hématopoïèse a lieu dans la vésicule vitelline et dans le mésenchyme para-aortique. Entre le troisième et le quatrième mois de grossesse, elle a lieu dans le foie du fœtus, avant de s'établir définitivement dans la moelle osseuse. Lors d'événement particuliers nécessitant un apport exceptionnel de cellules sanguines (par exemple lors d'une hémorragie) ou lorsque la moelle osseuse est endommagée, le foie et la rate peuvent devenir des sites additionnels d'hématopoïèse extramédullaire.

Les CSH se différencient en progéniteurs lymphoïdes communs et en progéniteurs myéloïdes communs (voir Figure 1.1). Les progéniteurs lymphoïdes communs donneront

1. NdT : Lorsque ces cellules se divisent, une partie des cellules filles se différencient en différents types de cellules, alors qu'une autre partie ne subit aucune différenciation et se maintient à l'état de cellule souche hématopoïétique, de manière à conserver le pool de cellules souches.

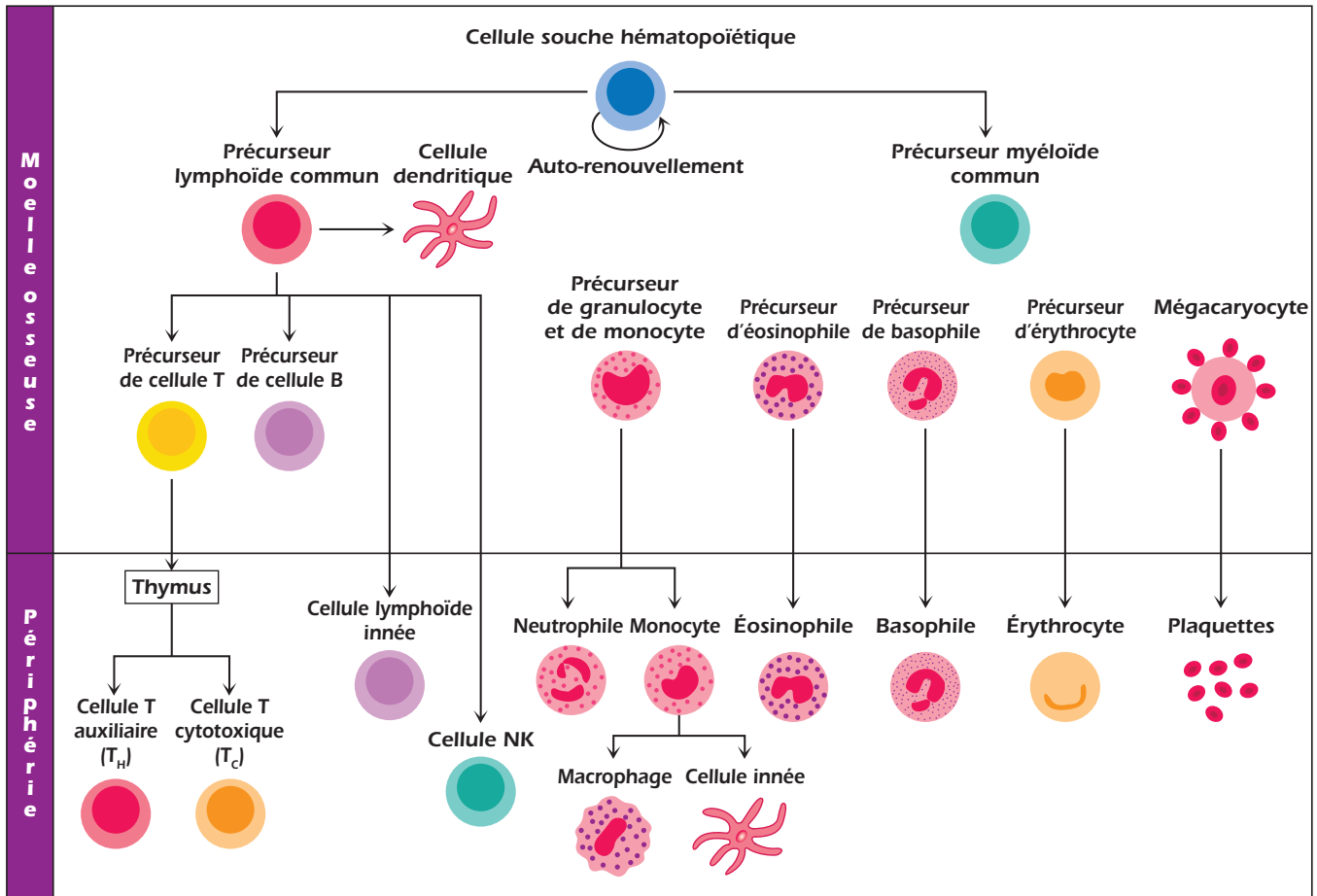


Figure 1.1. Les cellules souches hématopoïétiques, qui possèdent la capacité d'auto-renouvellement, se différencient en précurseurs lymphoïdes communs et en précurseurs myéloïdes communs. C'est de ces deux types de précurseurs que sont issues toutes les cellules sanguines. Si la plupart d'entre elles se développent jusqu'à maturité dans la moelle osseuse et gagnent ensuite la circulation sanguine, une partie du processus de différenciation de certaines d'entre elles, comme les mastocytes les macrophages, se déroule en dehors de la moelle osseuse. De manière similaire, une partie importante du développement et de la maturation des cellules T a lieu dans le thymus.

naissance aux différentes populations de lymphocytes (cellules B et T) lors d'un processus appelé **lymphopoïèse**. Ils donnent aussi naissance à une sous-population de cellules dendritiques, aux cellules tueuses naturelles (cellules NK pour *natural killer*), et aux cellules lymphoïdes innées (CLI). Les progéniteurs myéloïdes communs quant à eux, donneront naissance aux différents granulocytes, c'est-à-dire les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles, aux monocytes, qui se différencieront en macrophages ou en cellules dendritiques, et aux érythrocytes (globules rouges). Ils donnent aussi naissance aux mégacaryocytes, qui subissent une série complexe de remodelages qui aboutit à leur fragmentation en des milliers de plaquettes à partir d'un seul mégacaryocyte². Nous aborderons plus en détails les principales caractéristiques de chacune des cellules hématopoïétiques, ainsi que les étapes majeures du développement des lymphocytes, dans les chapitres suivants.

Le système immunitaire a évolué de manière à exploiter chacune des populations de cellules hématopoïétiques. Comme nous l'avons déjà souligné, le système immunitaire est

subdivisé en deux bras pour des raisons pratiques : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Ils sont habituellement abordés de manière successive, mais il est important de souligner l'interdépendance entre ces deux bras de notre système immunitaire, qui interagissent constamment l'un avec l'autre. Ils sont notamment clairement interdépendants sur le plan du développement puisqu'ils partagent le même précurseur hématopoïétique, la cellule souche hématopoïétique. Mais l'exemple classique de cette interdépendance est le rôle joué par les cellules du système immunitaire inné dans la **présentation des antigènes** aux cellules de l'immunité adaptative. Exactement comme leur nom l'indique, ces **cellules présentatrices d'antigène** (CPA) présentent les antigènes (par exemple des morceaux de microbes) aux cellules T de l'immunité innée. Or comme nous le verrons plus loin dans ce livre, les cellules T doivent impérativement interagir avec une CPA leur présentant leur antigène pour pouvoir être activées, ce qui leur permet alors d'élaborer une réponse à cet antigène.

2. NdT : Les plaquettes sont donc en quelque sorte des « morceaux » de cellules, et elles ne possèdent pas de noyau.

LA THÉORIE DE LA SÉLECTION CLONALE

L'un des tournants de l'immunologie fut l'introduction d'une vision darwinienne des bases cellulaires de la spécificité des réponses immunes, ce qui a donné naissance à la théorie de la sélection clonale, maintenant universellement reconnue, proposée et développée par Jerne et Burnet (tous deux lauréats du prix Nobel) et par Talmage. La théorie de la sélection clonale a réellement eu un impact révolutionnaire en immunologie, elle a radicalement changé notre manière d'aborder le système immunitaire et a stimulé la recherche scientifique de la deuxième partie du XX^{ème} siècle. Ultimement, cette théorie nous a fourni la connaissance des mécanismes moléculaires responsables de l'activation et de la régulation des différents éléments cellulaires du système immunitaire. Les principaux postulats de cette théorie sont présentés ci-dessous.

Comme expliqué plus haut, la spécificité des réponses immunes est basée sur la capacité des lymphocytes B et T à reconnaître certaines molécules étrangères (les antigènes) et à élaborer une réponse contre elles afin de les éliminer de l'organisme. La prolifération massive de ces lymphocytes suite à leur rencontre avec l'antigène, appelée expansion clonale, est un processus particulièrement efficace, mais il y a toujours une probabilité que des erreurs ou des mutations soient introduites, ce qui conduit à la naissance de cellules possédant des récepteurs qui ne se fixent pas ou très faiblement à l'antigène, ou pire, à la formation de cellules dites auto-réactives, c'est-à-dire reconnaissant des antigènes du soi. Si des cellules non fonctionnelles peuvent survivre sans conséquence nocive pour l'individu, les rares cellules auto-réactives éventuellement formées doivent en revanche impérativement être éliminées,

sans quoi des réactions auto-immunes surviendraient régulièrement. Ces cellules auto-réactives sont donc supprimées par des cellules dites régulatrices, une classe de cellules du système immunitaire chargées de réguler les réactions immunes. Notons que des cellules exprimant des récepteurs reconnaissant des antigènes du soi sont également produites lors des premières étapes du développement des lymphocytes, mais elles sont aussi éliminées ou inactivées. Ce processus d'élimination des clones auto-réactifs lors de la lymphopoïèse donne naissance au répertoire initial de lymphocytes matures, programmé pour répondre à n'importe quel antigène à partir d'une population relativement faible de cellules inoffensives, bien que potentiellement auto-réactives (Figure 1.2). Les prédispositions génétiques et les circonstances pouvant conduire à des maladies auto-immunes sont abordées au Chapitre 12.

Comme nous l'avons déjà dit, le système immunitaire est capable de reconnaître un nombre incalculable de substances étrangères, mais comment la réponse à l'un de ces antigènes s'effectue-t-elle ? En plus du fait à présent établi que les clones de lymphocytes auto-réactifs sont inactivés ou supprimés, la théorie de la sélection clonale propose que :

- Une myriade de lymphocytes B et T de spécificités distinctes existe avant qu'un contact avec l'antigène ait eu lieu.
- Les lymphocytes prenant part à une réponse immune expriment un récepteur spécifique de l'antigène contre lequel la réponse est dirigée à la surface de leur membrane cellulaire. La liaison de l'antigène au récepteur d'un lymphocyte déclenche l'activation de ce lymphocyte, qui se met alors à sécréter différentes molécules. Dans le cas

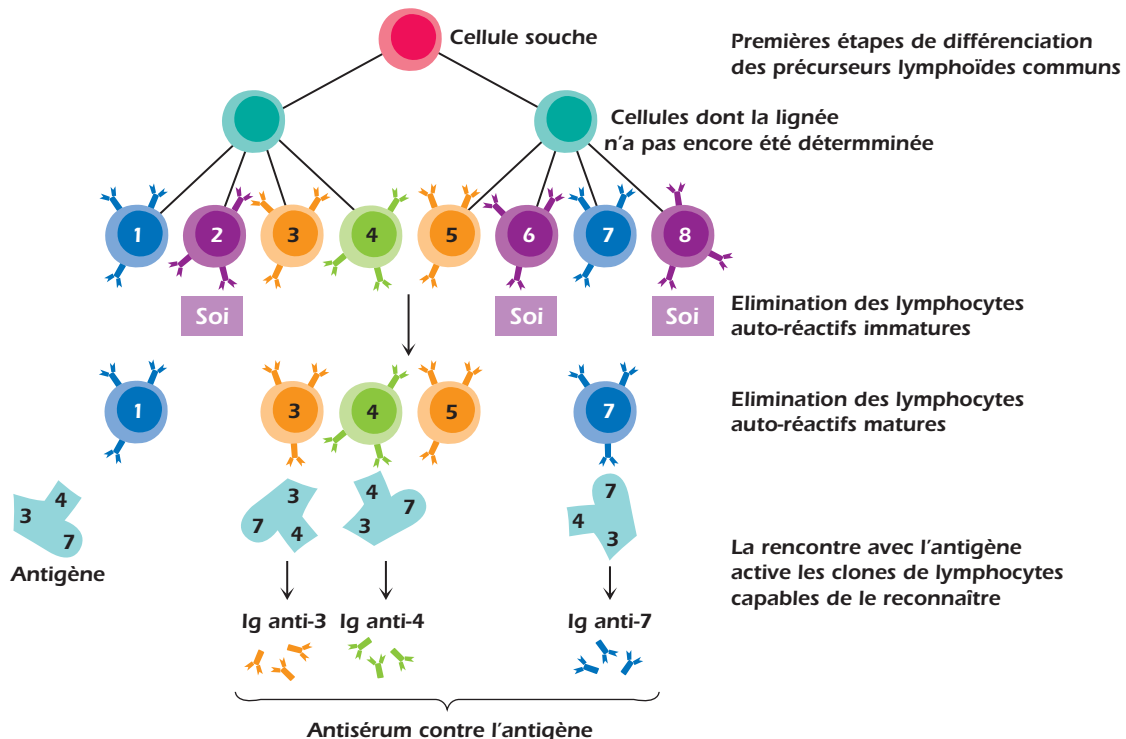


Figure 1.2. La théorie de la sélection clonale des cellules B, qui aboutit à la production d'anticorps spécifiquement dirigés contre un antigène donné.

des lymphocytes B, ce sont les récepteurs eux-mêmes, les récepteurs de cellule B (BCR pour **B Cell Receptor**), qui sont sécrétés en tant qu'anticorps.

- Les cellules T expriment à leur surface un récepteur de cellule T (TCR pour **T Cell Receptor**). Contrairement aux lymphocytes B, les lymphocytes T ne sécrètent pas une forme soluble de leur récepteur d'antigène une fois activés, mais d'autres protéines appelées **cytokines**, qui régulent l'activité du nombre considérable de cellules nécessaires pour élaborer une réponse immune efficace.
- Chaque lymphocyte exprime à sa surface un récepteur d'antigène de spécificité unique. Cela est illustré à la Figure 1.2 pour les lymphocytes B, mais est également vrai pour les lymphocytes T.

Selon ces postulats, un vaste répertoire de lymphocytes de spécificités distinctes créé lors de la lymphopoïèse existe avant que n'ait eu lieu le premier contact avec l'antigène contre lequel la réponse doit être échafaudée. En permettant la fixation de l'antigène aux récepteurs d'antigène capables de le reconnaître, c'est l'introduction de l'antigène qui sélectionne parmi l'ensemble des clones disponibles ceux qui présentent une spécificité pour lui (sélection clonale) et déclenche leur prolifération (expansion clonale). Le schéma présenté pour les cellules B à la Figure 1.2 s'applique également aux cellules T, à ceci près que les cellules T ne se servent pas de leurs récepteurs comme anticorps et qu'elles ne sécrètent pas d'anticorps mais d'autres molécules.

Une série d'autres postulats expliquent le processus de sélection des clones par l'antigène :

- Les lymphocytes capables de reconnaître l'antigène s'y fixent grâce au récepteur d'antigène qu'ils expriment à leur surface. La partie de l'antigène reconnue par le récepteur d'antigène est appelée **épitope**, ou déterminant antigénique. Dans des conditions appropriées ces lymphocytes se mettent alors à proliférer et à se différencier. Ainsi chaque lymphocyte ayant reconnu un épitope sur l'antigène formera un clone de cellules possédant toutes le même récepteur d'antigène, de spécificité identique au lymphocyte de départ.
- Dans le cas des cellules B, les cellules d'un clone sécréteront des anticorps partageant tous la même spécificité, celle du récepteur d'antigène du lymphocyte à l'origine du clone. Dans la plupart des cas, les antigènes induisant une réponse immune sont constitués de nombreux épitopes, chacun capable d'activer un clone de cellules B spécifique de cet épitope. Ainsi, on dit que les anticorps sécrétés lors d'une réponse constituent un sérum (ou antisérum) polyclonal, parce qu'il contient des anticorps reconnaissant différents épitopes sur l'antigène.
- Les cellules T sont sélectionnées de la même manière. Chaque lymphocyte ayant reconnu un épitope est activé et se met à proliférer pour produire un clone de cellules de spécificité identique. La réponse à un antigène est ainsi amplifiée, les cellules activées sécrètent de nombreuses cytokines, et une deuxième rencontre avec le même antigène se traduira alors par l'activation d'un grand nombre de cellules ou de clones capables de le reconnaître. Au

lieu de produire des anticorps comme les cellules B, les cellules T sécrètent des cytokines. Les cytokines sont des médiateurs solubles, elles agissent sur d'autres cellules en les aidant à proliférer et à s'activer, elles facilitent ainsi l'élimination de l'antigène. Plusieurs régions d'un antigène (épitopes) peuvent être reconnues, un antigène stimulera de ce fait plusieurs clones distincts de cellules B à produire des anticorps, et le sérum d'un individu répondant à cet antigène sera donc constitué d'un ensemble d'anticorps reconnaissant des épitopes différents sur le même antigène. De la même manière, toutes les cellules T reconnaissant différents épitopes sur un même antigène seront également activées en présence de cet antigène.

Enfin, un dernier postulat permet d'expliquer la capacité à reconnaître les antigènes du soi sans élaborer de réponse contre eux :

- Les antigènes du soi qui atteignent le système lymphoïde en développement avant une certaine étape de maturation sont utilisés pour inhiber les cellules capables de les reconnaître, empêchant ainsi qu'une réponse contre eux ne se développe.

IMMUNISATION PASSIVE, IMMUNISATION ACTIVE ET TRANSFERT ADOPTIF

L'immunisation induit l'immunité adaptative, et peut se faire de plusieurs manières :

- L'**immunisation active** consiste à immuniser un individu en lui administrant un antigène.
- L'**immunisation passive** consiste à immuniser un individu en lui administrant des anticorps provenant d'un individu immunisé.
- Le **transfert adoptif** consiste à immuniser un individu en lui administrant des cellules immunocompétentes.

Les principales caractéristiques de l'immunité adaptative

La réponse immunitaire adaptative est caractérisée par une série de particularités qui la distinguent d'autres systèmes physiologiques comme la circulation, la respiration ou la reproduction :

- La **spécificité**, c'est-à-dire la capacité à faire la distinction entre différentes entités moléculaires et à répondre exclusivement à celles pour lesquelles une réponse est requise, plutôt que de répondre au hasard et de manière non adaptée.
- Elle est **adaptative**, c'est-à-dire qu'elle s'adapte à l'antigène présent, même s'il s'agit d'une molécule avec laquelle n'a jamais été en contact. Le système immunitaire pourrait donc même répondre à des molécules qui n'existent pas encore !
- La **distinction entre le soi et le non-soi** est une caractéristique capitale de la spécificité de la réponse immune. C'est la capacité à reconnaître d'une part les molécules étrangères (non-soi) et à y répondre, et d'autre part les

molécules du soi mais sans y répondre. La capacité à reconnaître les antigènes, et donc à faire cette distinction entre soi et non-soi, est conférée par des cellules spécialisées (lymphocytes) qui expriment des récepteurs d'antigène à leur surface.

- La **mémoire**, qui est une propriété que possède également le système nerveux, est la capacité à se souvenir d'un précédent contact avec une molécule étrangère et de pouvoir se servir de cela pour y répondre plus efficacement et plus rapidement lors d'une seconde rencontre. Les réponses immunes faisant intervenir la mémoire immunologique sont appelées réponses anamnestiques (ou réponses mémoire).

Au terme de ce livre, le lecteur devrait pouvoir comprendre les bases moléculaires et cellulaires de ces caractéristiques de la réponse immune.

Les cellules intervenant dans la réponse immune adaptative

Pendant de nombreuses années, l'immunologie est restée un domaine empirique dans lequel on se contentait d'étudier les effets de différentes substances administrées à des hôtes en examinant les substances produites en réponse à cette injection. La plupart des progrès provenaient de nouvelles méthodes plus quantitatives pour détecter ces substances. L'un des changements majeurs dans la manière d'aborder l'immunologie est survenu dans les années '50, lorsque l'on prit conscience que les lymphocytes étaient les acteurs principaux de la réponse immune. C'est ainsi que le domaine de l'immunologie cellulaire est né.

Une manière pratique de définir les différents types de cellules impliquées dans l'immunité adaptative est de diviser les mécanismes de défense de l'hôte en deux catégories : les réponses à cellules B et les réponses à cellules T. Bien que cette définition soit trop simplifiée, elle représente globalement assez bien la finalité des réponses immunes adaptatives. En conséquence, définir les différentes cellules impliquées commence donc par cette simple classification en cellules B et cellules T. Ces cellules proviennent d'un précurseur lymphoïde commun, mais suivent des voies de développement différentes qui sont détaillées dans les Chapitres 9 et 10. En résumé, les cellules B se développent et acquièrent leur maturité dans la moelle osseuse, alors que les précurseurs des cellules T naissent dans la moelle osseuse mais subissent les étapes importantes de leur maturation dans le thymus.

Les **cellules présentatrices d'antigène** (CPA), telles que les macrophages et les cellules dendritiques, constituent le troisième type de cellules intervenant dans les réponses immunes adaptatives. Bien que ces cellules ne possèdent pas de récepteur

d'antigène, elles prennent en charge les antigènes et les traitent de manière à pouvoir les présenter aux récepteurs d'antigène des cellules T. Les CPA expriment à leur surface une série de molécules qui leur permettent d'interagir avec les cellules T, comme par exemple les molécules du **Complexe Majeur d'Histocompatibilité** (CMH) (voir Chapitre 8). Les molécules du CMH sont encodées par un groupe de gènes hautement polymorphes³ au sein de la population. D'un point de vue clinique, ces molécules déterminent le succès ou l'échec des transplantations d'organe et de tissu. C'est d'ailleurs cette particularité, qui a facilité leur découverte, qui leur a donné leur nom (complexe majeur d'*histocompatibilité*). Nous savons aujourd'hui que leur rôle physiologique est l'élaboration des interactions entre CPA et cellules T. D'un point de vue cellulaire, les CPA capturent les antigènes et les dégradent en une myriade de peptides qu'elles exhibent ensuite à leur surface, fixés de manière non covalente aux molécules du CMH.

D'autres types de cellules tels que les neutrophiles et les mastocytes prennent également part à la réponse immune adaptative. En réalité ils interviennent dans les réponses innées et dans les réponses adaptatives. Bien que ces cellules n'aient pas la capacité de reconnaître les antigènes de manière aussi spécifique que les lymphocytes B et T, elles peuvent être activées par une multitude de substances. Elles constituent une part importante du réseau de cellules prenant part aux défenses immunitaires et possèdent des propriétés immunorégulatrices très puissantes.

IMMUNITÉ HUMORALE ET À MÉDIATION CELLULAIRE

Historiquement, la réponse adaptative fut divisée en 2 branches, la réponse à cellules B ou réponse humorale, et la réponse à cellules T ou réponse à médiation cellulaire. Aujourd'hui, même s'il est reconnu que les cellules T et B jouent des rôles différents mais complémentaires au sein de notre système immunitaire, nous savons que ces deux branches de l'immunité adaptative sont interconnectées à plusieurs niveaux. L'étude du système immunitaire de patients atteints de mutations congénitales entraînant une absence de thymus fonctionnel (des patients dénommés « expériences de la nature » par Robert A. Good dans les années '50) nous a permis de comprendre un peu mieux l'interdépendance de ces 2 branches de l'immunité. Certaines souches de souris ne développent pas de thymus (une affection similaire appelée **syndrome de DiGeorge** se retrouve chez l'Homme), ce qui se traduit comme on pouvait s'y attendre par une déficience très marquée en cellules T (la

3. NdT : Un gène hautement polymorphe est un gène pour lequel il existe un très grand nombre d'allèles différents.

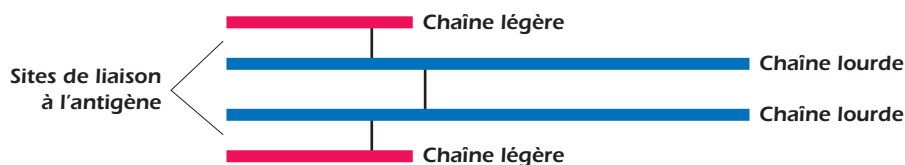


Figure 1.3. Représentation simplifiée d'une molécule d'anticorps, comprenant deux chaînes lourdes (H) et deux chaînes légères (L), reliées entre elles par des ponts disulfures.

majeure partie de leur développement a lieu dans le thymus), mais également par un fonctionnement anormal des cellules B. Puisque seules les cellules T subissent leur maturation dans le thymus, ce phénomène illustre bien que le fonctionnement des cellules B et celui des cellules T sont liés. Nous connaissons aujourd'hui les mécanismes moléculaires permettant de l'expliquer : pour produire une réponse anticorps normale, les cellules B ont besoin de l'aide des cellules T, qui sont notamment indispensables aux processus de commutation de classes et de maturation d'affinité des anticorps (voir Chapitre 9). Les cellules T apportent leur aide de plusieurs manières, notamment en synthétisant et sécrétant une variété de cytokines qui régulent plusieurs étapes importantes de la prolifération et la différenciation des cellules B (voir Chapitre 11).

L'immunité humorale

Initialement, les cellules B sont activées lorsqu'un antigène se fixe au récepteur d'antigène (BCR) exprimé à leur surface, qui est en fait une forme membranaire d'immunoglobuline (Ig). Une fois activées elles sécrètent des immunoglobulines sous forme soluble, les anticorps. On a estimé qu'une cellule B exprime de l'ordre de 100 000 BCR à sa surface, possédant tous exactement la même spécificité. Une fois l'antigène fixé à un BCR, la cellule B reçoit des signaux menant à la synthèse d'une forme soluble de son récepteur d'antigène, ce qui est le point de départ de la véritable réponse anticorps, dont le but est d'éliminer l'antigène. Le sérum, c'est-à-dire la partie liquide du sang, est constitué d'un mélange hétérogène de protéines globulaires appelées globulines, et celles d'entre elles qui possèdent la capacité de se fixer spécifiquement à un antigène sont appelées immunoglobulines, ou anticorps (voir Chapitre 6). Ces anticorps partagent tous une série de propriétés structurales communes qui leur permettent d'une part de reconnaître et de se fixer spécifiquement à un motif structural bien précis sur l'antigène (appelé épitope), et d'autre part d'exercer une fonction biologique après s'être fixé à l'antigène. Une molécule d'immunoglobuline est constituée de deux chaînes légères identiques (L) et de deux chaînes lourdes identiques (H), reliées entre elles par des ponts disulfures. La structure ainsi formée est représentée à la Figure 1.3. La partie qui se lie à l'antigène consiste en une surface composée des régions N-terminales d'une chaîne L et d'une chaîne H. Chaque molécule d'immunoglobuline est donc symétrique et ainsi capable de fixer deux exemplaires du même épitope, qui peuvent se trouver sur la même molécule d'antigène ou sur deux molécules différentes.

Étant donné leur spécificité antigénique, il n'est pas étonnant que différentes molécules d'immunoglobuline présentent des différences au sein des régions interagissant avec l'antigène. Mais il existe d'autres différences, et en particulier au niveau des chaînes lourdes. Il existe en effet 5 classes majeures de chaînes H (dénommées γ , μ , α , ϵ et δ), utilisées pour classer les immunoglobulines en 5 grandes familles – respectivement IgG, IgM, IgA, IgE et IgD – qui possèdent toutes des propriétés biologiques uniques. Les IgG par exemple, sont la seule classe d'immunoglobulines capable de traverser le placenta, ce qui permet de conférer l'immunité de la mère au fœtus. Les IgA sont la principale classe d'anticorps que l'on retrouve dans les sécrétions comme les larmes et la salive. Il est important

de comprendre que des anticorps de classes différentes, qui présentent donc des différences au niveau de leurs chaînes H et exercent des fonctions différentes, peuvent posséder des régions de liaison à l'antigène identiques, et donc la même spécificité antigénique. La liaison entre antigène et anticorps n'est pas covalente, elle est composée d'une série d'interactions plus faibles comme des ponts hydrogène, les forces de van der Waals et des interactions hydrophobes. Puisque ces interactions sont faibles, la liaison entre un antigène et un anticorps dépend de la taille de la surface d'interaction, et de la correspondance entre les deux surfaces d'interaction, un peu comme 2 pièces de puzzle qui s'emboîtent, ou comme une clé qui correspond à une serrure.

Mis à part l'aide des cellules T nécessaire à l'élaboration d'une réponse anticorps, une série de composants non cellulaires de l'immunité innée rassemblés sous le nom de **système du complément**, jouent un rôle clé dans la fonction biologique exercée par les anticorps une fois qu'ils se sont fixés à leur antigène (voir Chapitre 4). La fixation de l'antigène à l'anticorps sert de signal d'activation à ce système, qui consiste en une cascade d'activation d'enzymes sériques qui aboutit à la lyse de la cible s'il s'agit d'un microbe comme une bactérie, ou à une augmentation de l'activité de phagocytose (ingestion de l'antigène par certaines cellules spécialisées). L'activation du système du complément entraîne aussi le recrutement des neutrophiles, des granulocytes (ou poly(morpho)nucléaires) spécialisés dans la phagocytose et faisant partie de l'immunité innée.

L'immunité à médiation cellulaire

Tandis que la réponse humorale est menée par les anticorps, la réponse à médiation cellulaire est dirigée par les cellules T. Cependant cette définition est trop simplifiée puisque les cellules effectrices, c'est-à-dire les cellules responsables de l'élimination de l'antigène étranger, comme par exemple un pathogène, peuvent être des cellules T activées exprimant un récepteur d'antigène spécifique de ce pathogène, ou des cellules phagocytaires activées par les récepteurs de l'immunité innée exprimés à leur surface et par les cytokines produites par les cellules T activées (Figure 1.4). Tout comme les cellules B, chaque cellule T exprime de l'ordre de 100 000 récepteurs d'antigène tous identiques à sa surface, mais qui dans ce cas

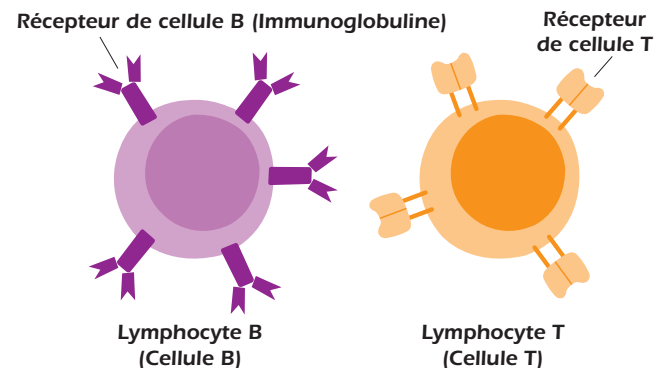


Figure 1.4. Les récepteurs d'antigène exprimés à la surface des cellules B et des cellules T.

sont des récepteurs de cellule T (TCR). Par contre, alors que les cellules B sécrètent dans la circulation sanguine des anticorps qui se fixent à leur antigène cible, les cellules T circulent jusqu'aux endroits où les antigènes leur sont présentés par les CPA et interagissent avec celles leur présentant le bon antigène (Chapitres 8 et 10). Les cellules T activées sécrètent des médiateurs solubles comme les cytokines, qui ne sont pas spécifiques de l'antigène.

On peut distinguer différentes populations de cellules T sur base des fonctions qu'elles exercent. Un peu comme dans le cas des anticorps qui peuvent posséder la même spécificité antigénique tout en exerçant des fonctions différentes, deux cellules T peuvent reconnaître le même épitope, et donc posséder la même spécificité antigénique, mais exercer des fonctions différentes et donc appartenir à deux sous-populations différentes. Les principales populations de cellules T sont les cellules T auxiliaires (T_H pour *helper*) qui expriment le récepteur CD4, et les cellules T cytotoxiques (T_C) qui expriment le récepteur CD8. Il existe également une troisième population de cellules T, les cellules T régulatrices (T_{REG}), qui exercent une activité répressive et sont donc chargées de réguler l'activité des autres lymphocytes.

Les fonctions de ces différentes populations de cellules T sont :

- **L'aide aux cellules B.** Les cellules T auxiliaires (T_H) coopèrent avec les cellules B et leur permettent de produire des anticorps. Cette coopération se fait via la sécrétion de cytokines, qui fournissent des signaux d'activation aux cellules B. Comme nous l'avons déjà mentionné, les cytokines sont des médiateurs solubles dont l'une des fonctions est de réguler la prolifération et la différenciation des cellules B. Un chapitre de ce livre leur est consacré, le Chapitre 11.
- **Action inflammatoire.** Une fois activées, certaines cellules T_H sécrètent des cytokines qui induisent la migration des monocytes depuis la circulation vers les tissus et leur activation/différenciation en macrophages, ce qui aboutit à des réactions inflammatoires (Chapitre 15).
- **Action cytotoxique.** Comme cela est illustré à la Figure 1.1, les cellules T se différencient en deux grandes sous-populations : les cellules T auxiliaires (T_H), abordées ci-dessous, et les cellules T cytotoxiques (T_C). Comme leur nom l'indique, les cellules T_C ont des effets cytotoxiques sur les autres cellules, un phénomène qui sera abordé dans les chapitres suivants. Ce sont en réalité des cellules tueuses, qui après être entré en contact avec une cellule cible, lui envoient des signaux déclenchant son processus de mort programmée. Ces cellules T_C expriment le récepteur de surface CD8, et sont donc également appelées cellules T_{CD8^+} .
- **Action régulatrice.** Contrairement aux cellules T_C , les cellules T_H jouent un rôle capital dans la régulation des réponses immunitaires. L'autre caractéristique qui les distingue des cellules T_C est l'expression du récepteur membranaire CD4, c'est pourquoi on les appelle également cellules T_{CD4^+} . Les cellules T_H sont elles-mêmes divisées en plusieurs sous-populations en fonction des cytokines qu'elles sécrètent et des fonctions qu'elles

exercent. Comme nous le verrons plus loin, ces différentes sous-populations (par exemple T_{H1} ou T_{H2}) ont des propriétés régulatrices différentes qui sont dues aux cytokines qu'elles produisent (Chapitre 11). Les cellules T_{H1} et T_{H2} peuvent notamment se réguler négativement l'une l'autre. Une autre population de cellules T, appelée cellules T régulatrices (T_{REG}), exprime à la fois CD4 et CD25 (CD25 fait en réalité partie d'un récepteur de cytokine très important, le récepteur de l'interleukine 2, voir Chapitre 11). L'activité régulatrice de ces cellules T_{REG} , et notamment leur rôle primordial dans la suppression de l'auto-immunité, sont abordés au Chapitre 12.

- **Action des cytokines.** Les cytokines produites par les différentes populations de cellules T (principalement les cellules T_H) ont de nombreux effets sur un grand nombre de cellules, lymphoïdes et non lymphoïdes. Les cellules T communiquent et collaborent ainsi de manière directe et indirecte avec une multitude de types de cellules.

Les immunologistes savent depuis longtemps que l'activation des cellules par l'antigène déclenche une série de phénomènes effecteurs, mais c'est seulement au cours des dernières décennies qu'ils ont commencé à apprécier pleinement la complexité des événements enclenchés par cette activation et la communication entre cellules. Nous savons aujourd'hui que le simple contact entre l'antigène et le TCR n'est pas suffisant pour activer une cellule T. En fait, au moins deux signaux doivent être envoyés à la cellule T spécifique de l'antigène pour qu'elle soit activée. Le premier signal (signal 1) est la fixation du TCR à l'antigène, qui doit être présenté au TCR de manière appropriée par les CPA. Le deuxième signal (signal 2) est fourni par une série de costimulateurs qui comprennent d'une part certaines cytokines comme l'interleukine-1 (IL-1), l'IL-4 et l'IL-6 (Chapitre 11), et d'autre part des molécules exprimées à la surface des CPA comme CD40 et CD86 (Chapitre 10). Le terme *costimulateur* a été élargi afin d'inclure des stimuli comme des molécules d'origine bactérienne (molécules indicatrices d'un danger étranger et potentiellement infectieux) ou provenant de tissus endommagés (« hypothèse du danger » de Matzinger) qui viendront renforcer le signal 1 quand celui-ci est trop faible.

Une fois que la cellule T a reçu tous les signaux nécessaires à son activation, une série d'événements cellulaires s'enchaînent et aboutissent à la sécrétion de cytokines par la cellule activée. Ces cytokines vont être reconnues par différents récepteurs de cytokines présents à la surface d'autres cellules et ainsi exercer leurs effets sur ces cellules.

L'ÉQUILIBRE IMMUNITAIRE

Bien que l'immunité humorale et l'immunité cellulaire aient été considérées comme des composants distincts, il est important de comprendre que la réponse à n'importe quel antigène, qu'il s'agisse d'un agent pathogène ou simplement d'une molécule étrangère, peut impliquer une interaction complexe entre ces deux types d'immunité, ainsi que l'immunité innée. Tout cela dans le but d'assurer au maximum la survie de l'hôte en éliminant cet antigène et, comme nous le verrons plus loin, en empêchant l'hôte de développer des réponses

immunitaires contre lui-même. Comme nous le mentionnions au début de ce chapitre d'introduction, le système immunitaire vise continuellement à maintenir l'homéostasie dans le contexte de la défense de l'hôte. Un ensemble complexe de facteurs influence la façon dont notre système immunitaire parvient à cette homéostasie, ou équilibre immunitaire. Ces facteurs comprennent notamment le génotype, l'alimentation, les conditions environnementales, ainsi que certains facteurs neurologiques liés à la façon dont nous réagissons au stress. Même les troubles de la santé mentale ont des conséquences potentielles sur l'homéostasie immunitaire.

L'importance du **microbiome** sur l'immunité du système digestif et du cerveau est devenue un domaine où la recherche est particulièrement active. La communauté de microbes qui vit dans notre système digestif impacte de manière significative l'immunité de notre muqueuse intestinale. En temps normal, nous vivons en symbiose avec notre flore intestinale, mais une modification de la perméabilité de notre muqueuse intestinale, par exemple lors de périodes de stress, d'un changement de régime alimentaire ou d'un autre changement de style de vie, peut engendrer une dérégulation de l'immunité du système digestif et du cerveau et une dysbiose du microbiote, c'est-à-dire un déséquilibre de l'écosystème bactérien intestinal. Cela aboutit à un déséquilibre de l'immunité qui se manifeste par de l'inflammation chronique, le développement d'auto-immunités et d'allergies. Le diabète de type 2, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les troubles de l'humeur, pour n'en citer que quelques-uns, sont des exemples de maladies associées à une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale.

Il est important de noter qu'en plus de l'impact du microbiome intestinal sur l'homéostasie du système immunitaire, nous prenons progressivement conscience de l'importance du microbiome intestinal dans le développement du système immunitaire lors des premiers mois de la vie (nouveau-nés) et dans la pathogenèse de certaines maladies. La principale hypothèse expliquant l'augmentation du nombre d'allergies et d'autres maladies impliquant le système immunitaire dans les pays industrialisés est qu'elle serait due à une réduction de l'exposition aux microbes et aux molécules qu'ils produisent lors de l'enfance, ce qui empêcherait le système immunitaire de se « calibrer » et de se développer correctement. Ce concept, initialement introduit sous le nom d'hypothèse de l'hygiène, explique donc la recrudescence des allergies, des maladies auto-immunes et inflammatoires par notre mode de vie de plus en plus aseptisé. Les six premiers mois après la naissance sont considérés comme la période durant laquelle le contact avec des microbes et leurs produits déclenche une cascade de réactions essentielles pour le développement de l'intestin chez le nourrisson, y compris le développement de l'immunité des muqueuses.

LA GÉNÉRATION DE LA DIVERSITÉ DANS LA RÉPONSE IMMUNE

La véritable explosion des découvertes en immunologie ces dernières années est due aux progrès considérables de la biologie moléculaire. Alors que l'immunologie cellulaire avait

défini les bases cellulaires du répertoire vaste et diversifié des réponses immunes, ainsi que de la formidable spécificité dont elles peuvent faire preuve, les débats sur les mécanismes génétiques exacts permettant au répertoire de chaque individu d'intégrer autant de spécificités faisaient rage.

En résumé, les discussions étaient les suivantes :

- On estimait à l'époque que le nombre de spécificités antigéniques que le système immunitaire était capable de générer tournait autour de $10^6 - 10^7$ ⁴.
- Si chaque réponse immune spécifique, qu'elle soit sous la forme d'anticorps ou de récepteurs de cellule T, devait être encodée par un seul gène, cela signifiait-il que plus de 10^7 gènes (un pour chaque anticorps/récepteur de cellule T) étaient nécessaires dans chaque individu ? Comment une telle quantité d'ADN pouvait être transmise intacte d'un individu à l'autre ?

Susumu Tonegawa (lauréat du prix Nobel en 1987) et Philip Leder se sont intéressés à cette problématique. Grâce à des techniques de biologie moléculaire, leurs travaux, pionniers en la matière, ont mis à jour un mécanisme génétique unique permettant de générer une énorme diversité de récepteurs de cellule B (BCR) à partir d'une quantité réduite d'ADN prévu à cet effet.

Cet ingénieux mécanisme développé par la nature est la recombinaison génétique, dans laquelle le gène codant une protéine est littéralement construit à partir d'un ensemble de segments géniques qui sont recombinés entre eux afin de former le gène complet. Il existe en un grand nombre d'exemplaires différents de chaque type de segment génique, mais un seul exemplaire de chaque type est sélectionné au hasard lors du processus de recombinaison pour former un gène complet. Il est ainsi possible de créer une diversité considérable de spécificités avec seulement un nombre limité de ces fragments de gène. Ce processus de recombinaison est détaillé au Chapitre 7.

Bien que ce mécanisme fût au départ mis à jour en cherchant à expliquer l'extraordinaire diversité des anticorps sécrétés par les cellules B, et dont une forme membranaire constitue le récepteur d'antigène des cellules B (BCR), il a ensuite rapidement été établi que la très grande diversité des récepteurs de cellule T (TCR) était générée grâce aux mêmes mécanismes. Les mécanismes générant la diversité des anticorps et des récepteurs de cellule B sont abordés aux Chapitres 7 et 9. Ceux générant la diversité des récepteurs de cellule T sont détaillés aux Chapitres 7 et 10. Il va sans dire que les techniques de biologie moléculaire, qui permettent non seulement d'analyser des gènes, mais aussi de les insérer dans d'autres cellules, ont continué à permettre le développement spectaculaire de l'immunologie.

LES BÉNÉFICES DE L'IMMUNOLOGIE

Nous n'avons abordé jusqu'ici que des aspects théoriques de l'immunologie, mais ses applications pratiques sont d'une importance capitale pour la survie d'un individu et ils doivent donc également être enseignés aux étudiants.

4. NdT : On sait aujourd'hui que ce nombre tourne autour de 10^{11} pour les cellules B et de 10^{16} pour les cellules T (voir Chapitre 7).

L'immunologie est sous les feux de la rampe depuis le succès qu'a connu le vaccin contre la poliomyélite au milieu du XX^{ème} siècle. Aujourd'hui, les vaccins ont presque complètement éliminé une multitude de maladies infantiles aux États-Unis et dans d'autres pays industrialisés, notamment la rougeole, les oreillons, la varicelle, la coqueluche, la poliomyélite et le tétanos. Les progrès dans le domaine de l'immunologie et l'élargissement des connaissances des mécanismes de rejet et de tolérance ont également débouché sur le succès de transplantations d'organes majeurs tels que le cœur, le foie, le pancréas et les reins, pour n'en nommer que quelques-uns, ce qui a indubitablement permis de sauver des vies. Plus récemment, l'intérêt du public pour l'immunologie s'est intensifié avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux utilisés dans toute une panoplie d'applications cliniques, notamment le diagnostic, la cartographie chirurgicale, et la thérapie directe (par exemple spécifique d'une tumeur) ou indirecte (ciblant le système immunitaire). Notons qu'en 1984 le prix Nobel a été décerné à Köhler et Milstein pour leurs avancées technologiques dans le développement d'anticorps monoclonaux, et qu'en 2018 James Allison a reçu le prix Nobel pour avoir mis au point une nouvelle technique particulièrement efficace permettant d'attaquer le cancer en traitant le système immunitaire plutôt que la tumeur.

Les systèmes immunitaires inné et adaptatif jouent un rôle essentiel dans la prévention et le rétablissement des maladies infectieuses et il ne fait aucun doute qu'ils sont essentiels à la survie de l'individu. Dans les années 1800, Metchnikoff fut le premier à proposer que les cellules phagocytaires constituent la première ligne de défense contre les infections, et que la réponse inflammatoire ait en réalité un rôle protecteur pour l'hôte. C'est en effet l'immunité innée qui détecte et élimine rapidement la plupart des agents infectieux que rencontre quotidiennement un individu. Mais nous savons aujourd'hui que l'immunité innée travaille de concert avec l'immunité adaptative afin de mettre au point les mécanismes effecteurs qui se débarrasseront du pathogène tentant d'envahir ou de s'établir dans notre organisme. Le Chapitre 19 décrit la façon dont le système immunitaire répond à différents types de micro-organismes, et le développement de méthodes exploitant ces mécanismes afin de prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation d'une maladie (immunoprophylaxie).

La vaccination contre les maladies infectieuses s'est avérée une forme efficace de prophylaxie. L'immunoprophylaxie (vaccination) contre le virus de la poliomyélite a considérablement réduit l'incidence de cette maladie épouvantable. C'est également la vaccination qui a permis d'éradiquer la variole, une maladie atroce et jusque-là très répandue. Le dernier cas rapporté de transmission naturelle de la variole remonte à 1972. La menace des armes biologiques a suscité de nouvelles inquiétudes quant à la réémergence de certaines maladies infectieuses comme la variole. Heureusement, la vaccination permet de réduire considérablement le risque d'utilisation d'agents infectieux comme arme biologique.

LES EFFETS NÉFASTES DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

L'importance capitale de la réponse immune pour la survie d'un individu est évidente. L'immunité adaptative a toujours pour but d'éliminer l'agent étranger contre lequel elle est dirigée, mais il peut arriver que des tissus soient endommagés lors du processus suite à l'accumulation de composants disposant d'effets non spécifiques. Ces dommages sont la plupart du temps temporaires, et dès que l'agent infectieux est éliminé la situation au niveau du site d'infection revient à la normale.

Dans certains cas la réponse immunitaire, bien que dirigée contre une substance étrangère, s'emballe et prend tellement d'ampleur qu'elle peut engendrer des pathologies graves, voire même la mort. Ces substances étrangères sont souvent totalement inoffensives comme certains médicaments, des particules de pollen (inhalées) ou des substances injectées lors de piqûres d'insectes. Ce type de réponses immunes est appelé **réactions d'hypersensibilité** ou **réactions allergiques**. La compréhension des mécanismes à la base de ces réactions s'est non seulement avérée capitale pour pouvoir les traiter ou du moins contrôler leur ampleur, mais a également grandement contribué à améliorer notre compréhension des réponses immunes classiques. Ces deux types de réponses utilisent en effet les mêmes mécanismes cellulaires et moléculaires, mais ces mécanismes sont mal orientés ou hors de contrôle dans le cas de l'hypersensibilité (Chapitre 13 – 15).

Étant donné la complexité de la réponse immune et les dommages potentiels qu'elle peut engendrer, il va de soi qu'elle doit être minutieusement régulée, comme n'importe quel système physiologique. Les réponses immunes sont donc extrêmement contrôlées, notamment par inhibition rétroactive de certaines molécules sécrétées, ou par différents types d'interactions entre cellules, ce qui permet d'atténuer ou à l'inverse d'intensifier la réponse en cours. Toutes ces régulations permettent de maintenir un état d'homéostasie, de sorte que si un agent étranger vient perturber le système, la réponse générée est dosée de façon à contrôler l'envahisseur, puis stoppée quand il a été éliminé, de sorte que le système revient à l'équilibre. Le système immunitaire garde cependant en mémoire l'agent qu'il vient de combattre, ce qui lui permet de répondre de manière plus rapide et plus efficace s'il le rencontre à nouveau.

Certaines maladies comme des anomalies congénitales, des déséquilibres hormonaux ou certaines infections peuvent perturber ces mécanismes chargés de réguler la réponse immune, et cela peut avoir des conséquences désastreuses. Le SIDA en est un exemple parfait : cette maladie est causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui infecte notamment les lymphocytes T qui participent à la régulation des réponses immunitaires. L'infection par le VIH se traduit par la destruction progressive d'une sous-population essentielle de cellules T (les cellules T_H CD4⁺), ce qui aboutit à une déficience immunologique qui rend les patients atteints incapables de se défendre face à des infections causées par des micro-organismes tout-à-fait anodins en temps normal. L'un des rôles importants de la régulation des réponses immunes est également d'empêcher le développement de réponses dirigées contre les antigènes du soi. Comme nous le verrons au Chapitre 12 cette régulation peut être défectueuse, ce qui entraîne l'apparition de réponses

dirigées contre le soi. Ce type de réponses immunitaires est appelé **auto-immunité**, et elles sont la cause de maladies très difficiles à traiter comme certaines formes d'arthrite, la thyroïdite et le diabète.

LE FUTUR DE L'IMMUNOLOGIE

L'avenir de l'immunologie promet d'ouvrir de nombreux domaines de recherche passionnants dans lesquels les techniques de biologie moléculaire et l'informatique auront un rôle déterminant. Pour ne citer que quelques exemples, intéressons-nous au développement des vaccins et au contrôle de la réponse immune. En ce qui concerne la création de vaccins, il est maintenant possible, grâce à des techniques informatiques complexes (bio-informatique), d'utiliser les séquences des protéines spécifiques d'un pathogène pour identifier des candidats de peptides immunogènes, qui pourront ensuite être testés comme vaccins potentiels. C'est un moyen plus efficace et bien moins laborieux que la recherche empirique d'une bactérie ou d'un virus atténué. Les vaccins à ADN, une autre méthode d'immunisation consistant à injecter des vecteurs d'ADN codant pour des protéines immunogènes, pourraient bien révolutionner les protocoles dans un futur proche. L'identification d'une grande variété de gènes et des protéines ou parties de protéine (peptides) qu'ils codent permet de concevoir des vaccins contre un large éventail de composés importants d'un point de vue biologique.

Un autre domaine de recherche particulièrement prometteur est la synthèse et la caractérisation de cytokines capables de contrôler l'activation d'une série de cellules impliquées dans les réponses immunes, ou dans d'autres processus physiologiques. Les techniques de biologie moléculaire comme l'isolation de gène, le clonage, la réaction de polymérisation en chaîne (PCR pour *Polymerase Chain Reaction*) et la biosynthèse ont largement contribué aux progrès impressionnants de l'immunologie. La technologie de l'ADN recombinant a permis de mettre au point des modulateurs de la réponse immune particulièrement puissants, dont l'efficacité thérapeutique dans le cadre de nombreuses maladies comme certains cancers est actuellement testée. Dans certains cas, les travaux des chercheurs ont déjà des applications concrètes pour les patients, comme dans le domaine des cytokines, où la recherche a déjà permis le développement d'agents thérapeutiques servant à traiter les patients.

Et enfin, l'un des domaines les plus passionnants est la modification génétique de cellules ou même d'animaux entiers, comme la souris, afin d'y supprimer l'expression d'un gène (knock-out de gènes) ou à l'inverse de leur faire exprimer un gène provenant d'un autre organisme (souris transgéniques). Toutes ces expériences de modification génétique, ainsi que d'autres expériences faisant appel à l'immunologie, sont le sujet du dernier chapitre de cet ouvrage (Chapitre 20). Elles permettent aux immunologistes d'étudier les effets de ces modifications sur le système immunitaire et sur l'ensemble du corps afin de comprendre la régulation, l'expression et la fonction de la réponse immune, avec comme but ultime de parvenir à contrôler ses mécanismes et de les utiliser à notre avantage. Notre compréhension grandissante du fonctionnement

du système immunitaire et notre capacité à modifier et manipuler ses composants auront d'énormes implications pour l'avenir de l'humanité.

LE COURS COMMENCE ICI

La brève vue d'ensemble du système immunitaire que constitue cet ouvrage est destinée à susciter l'intérêt du lecteur pour le sujet complexe mais fascinant qu'est l'immunologie. Les premiers chapitres de ce livre fournissent un compte rendu détaillé du fonctionnement du système immunitaire, en commençant par ses composants cellulaires, suivi par une description de la structure des principaux intervenants et de la méthodologie générale utilisée pour mesurer ses réactions. Nous décrirons ensuite la formation et l'activation des différents composants cellulaires et moléculaires requis pour générer une réponse immune. Une section traitant des mécanismes de contrôle qui régulent le cadre et l'intensité de la réponse immune viendra compléter cette description des bases de l'immunité. Un chapitre dédié aux cytokines (Chapitre 11), les médiateurs solubles qui régulent les réponses immunes et jouent un rôle clef dans l'hématopoïèse, a été inclus dans cette section du livre. La section suivante s'intéresse aux maladies impliquant des dysfonctionnements du système immunitaire : réponses immunitaires inefficaces ou absentes (immunodéficiences), réponses immunitaires aberrantes (hypersensibilité) ou réponses immunitaires aux antigènes du soi (auto-immunité). Une série de chapitres décrivent ensuite le rôle des réponses immunes dans le rejet ou l'acceptation de greffe, et les mécanismes responsables de l'immunité antitumorale. Le Chapitre 19 se concentre lui sur les micro-organismes capables d'échapper au système immunitaire et sur la manière scrupuleuse et coordonnée avec laquelle le système immunitaire nous protège des maladies infectieuses. Une discussion sur l'immunoprophylaxie et l'utilisation des vaccins pour nous protéger de maladies dangereuses y est incluse. Le succès de l'utilisation des vaccins a en effet sans aucun doute révolutionné la médecine du XX^{ème} siècle. Au XXI^{ème} siècle, la recherche devra se concentrer sur le développement de nouveaux vaccins pour nous protéger des micro-organismes et virus pathogènes tels que le VIH et le coronavirus responsable de la récente pandémie de COVID-19, ainsi que contre ceux qui ont été modifiés génétiquement pour en faire des armes biologiques, et ceux qui n'ont tout simplement pas encore été identifiés.

Compte tenu de l'extraordinaire richesse de données disponibles pour un sujet aussi vaste, nous avons fait tout notre possible pour présenter les éléments fondamentaux et les concepts de base nécessaires à une compréhension, si pas approfondie, du moins complète de la réponse immune. Pour les lecteurs que ce livre aura intéressés et désireux d'approfondir le sujet, il existe de nombreux livres, articles et comptes rendus actuels, ainsi qu'un nombre croissant de sites internet éducatifs, dont celui qui illustre ce livre (voir préface), pour étoffer les connaissances fournies par le présent ouvrage.

LES CELLULES ET LES ORGANES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

INTRODUCTION

Le système immunitaire comprend une grande variété de cellules qui fonctionnent à la fois indépendamment et de concert les unes avec les autres. Au Chapitre 1 nous avons présenté les principales cellules immunitaires issues des précurseurs lymphoïdes et myéloïdes communs se trouvant dans la moelle osseuse. Nous allons à présent définir plus précisément les caractéristiques fonctionnelles et phénotypiques de ces cellules. En outre, nous décrirons les principaux organes lymphoïdes, à savoir la moelle osseuse, le thymus, les ganglions lymphatiques et la rate. Compte tenu de la coordination nécessaire pour que les réponses immunitaires puissent être pleinement efficaces, l'anatomie du système immunitaire, et en particulier l'emplacement stratégique de ses principaux organes, est conçue pour optimiser la capacité des cellules immunitaires à détecter et à répondre aux antigènes, puis à redistribuer les mécanismes effecteurs, c'est-à-dire les mécanismes qui vont permettre d'éliminer ces antigènes, dans tout l'organisme. Le système lymphatique est l'une des principales voies de transport des cellules immunitaires et des antigènes.

LE SYSTÈME LYMPHATIQUE

Le système lymphatique fait partie du système vasculaire, il est constitué d'un réseau de vaisseaux lymphatiques qui contiennent un liquide clair appelé *lymphe* et parsemé de ganglions lymphatiques. La lymphe est un fluide similaire au plasma sanguin dans lequel se trouvent des lymphocytes, des déchets, des débris cellulaires, et surtout, des bactéries et des protéines qui stimulent les réponses immunitaires. Dans tous les tissus de notre corps, les espaces interstitiels entre cellules sont drainés par le système lymphatique, ce qui garantit que chaque fois qu'un agent potentiellement infectieux pénètre dans l'organisme, il est emporté dans ce réseau de vaisseaux lymphatique et piégé dans un des ganglions lymphatiques locaux,

où les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T et B spécifiques de cet antigène pourront initier une réponse immune contre lui (Figure 2.1).

Les organes lymphoïdes primaires et secondaires

Les organes au sein desquels la maturation, la différenciation et la prolifération des lymphocytes ont lieu sont généralement répartis en deux catégories : les *organes lymphoïdes primaires* et les *organes lymphoïdes secondaires*. Les organes lymphoïdes primaires sont ceux où a lieu la maturation des lymphocytes B et T en lymphocytes capables de reconnaître leur antigène. Autrement dit, ce sont les organes au sein desquels ont lieu les réarrangements génétiques produisant les récepteurs d'antigène fonctionnels des cellules B et T. Les cellules B arrivent ainsi à maturité dans la *moelle osseuse* (« B » pour *bone marrow*), mais le terme de cellule B à une autre origine. Il provient d'une série d'études sur les oiseaux qui ont démontré que la maturation des lymphocytes producteurs d'anticorps avait lieu dans un organe unique aux oiseaux, la bourse de Fabricius (le « B » fait référence à *bourse*). Les lymphocytes T en revanche, ne se différencient que partiellement dans la moelle osseuse. Les cellules précurseurs qui y sont formées subissent la majeure partie de leur maturation en lymphocyte T dans le *thymus* (d'où le « T » de cellule T). Les caractéristiques histologiques du thymus sont détaillées dans la section suivante.

Une fois arrivées à maturité, les cellules B et T entrent dans la circulation sanguine et le système lymphatique et parviennent jusqu'aux organes lymphoïdes périphériques, notamment la rate et les ganglions lymphatiques. On les appelle les *organes lymphoïdes secondaires*, et c'est là qu'a lieu l'activation des cellules B et T lorsqu'elles rencontrent leur antigène, ce qui induit leur prolifération et leur différenciation en cellules effectrices (Figure 2.2). Les caractéristiques histologiques des organes lymphoïdes secondaires sont aussi détaillées ci-dessous.

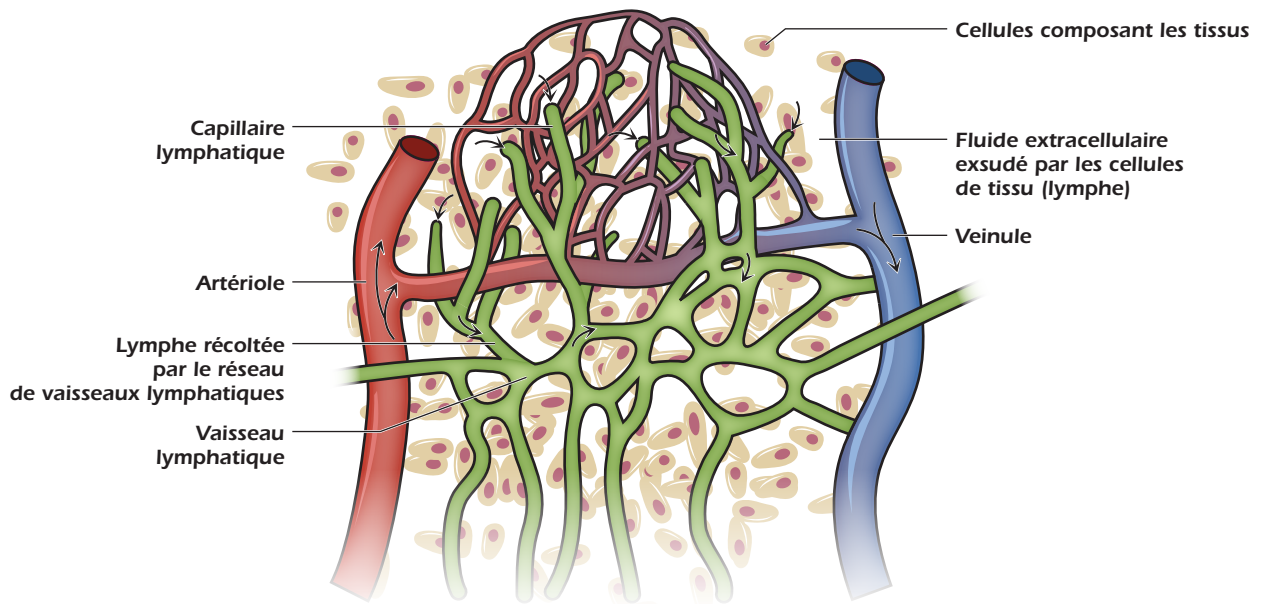


Figure 2.1. La lymphe, c'est-à-dire le liquide extracellulaire dans lequel baignent les tissus, est drainé par un réseau de capillaires et de vaisseaux lymphatiques. Source : © John Wiley & Sons, Inc

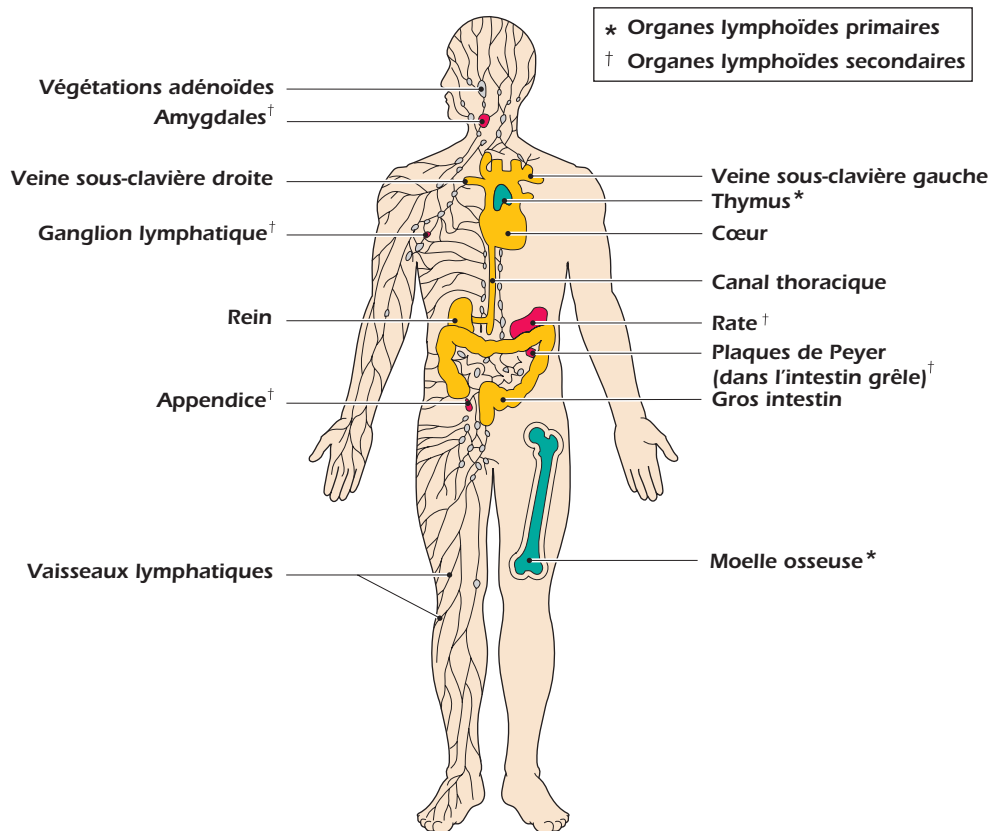


Figure 2.2. Répartition des tissus lymphoïdes dans le corps humain.

Le thymus. Le thymus est un organe constitué de deux lobes. Il commence à se former très tôt lors du développement embryonnaire à partir de structures endodermiques appelées troisième et quatrième poches pharyngales. Il continue à se développer jusqu'à la puberté, puis il s'atrophie peu à peu avec l'âge.

Le thymus est un organe *lympho-épithélial* : il est constitué de cellules épithéliales organisées en deux aires, le cortex (zone externe) et la médulla (zone interne), toutes deux colonisées par des cellules lymphoïdes (appelées *thymocytes*) (Figure 2.3A).

Le cortex contient une population très dense de lymphocytes de différentes tailles, dont la plupart sont immatures, et de macrophages éparpillés parmi eux, chargés d'éliminer les thymocytes en cours d'apoptose. Une coupe dans un thymus humain normal est représentée à la Figure 2.3B.

Les organes lymphoïdes secondaires. Les organes lymphoïdes secondaires ont deux fonctions principales : (1) agissant un peu comme des filtres, ils piègent et concentrent les substances étrangères qui se trouvent dans la lymphe et

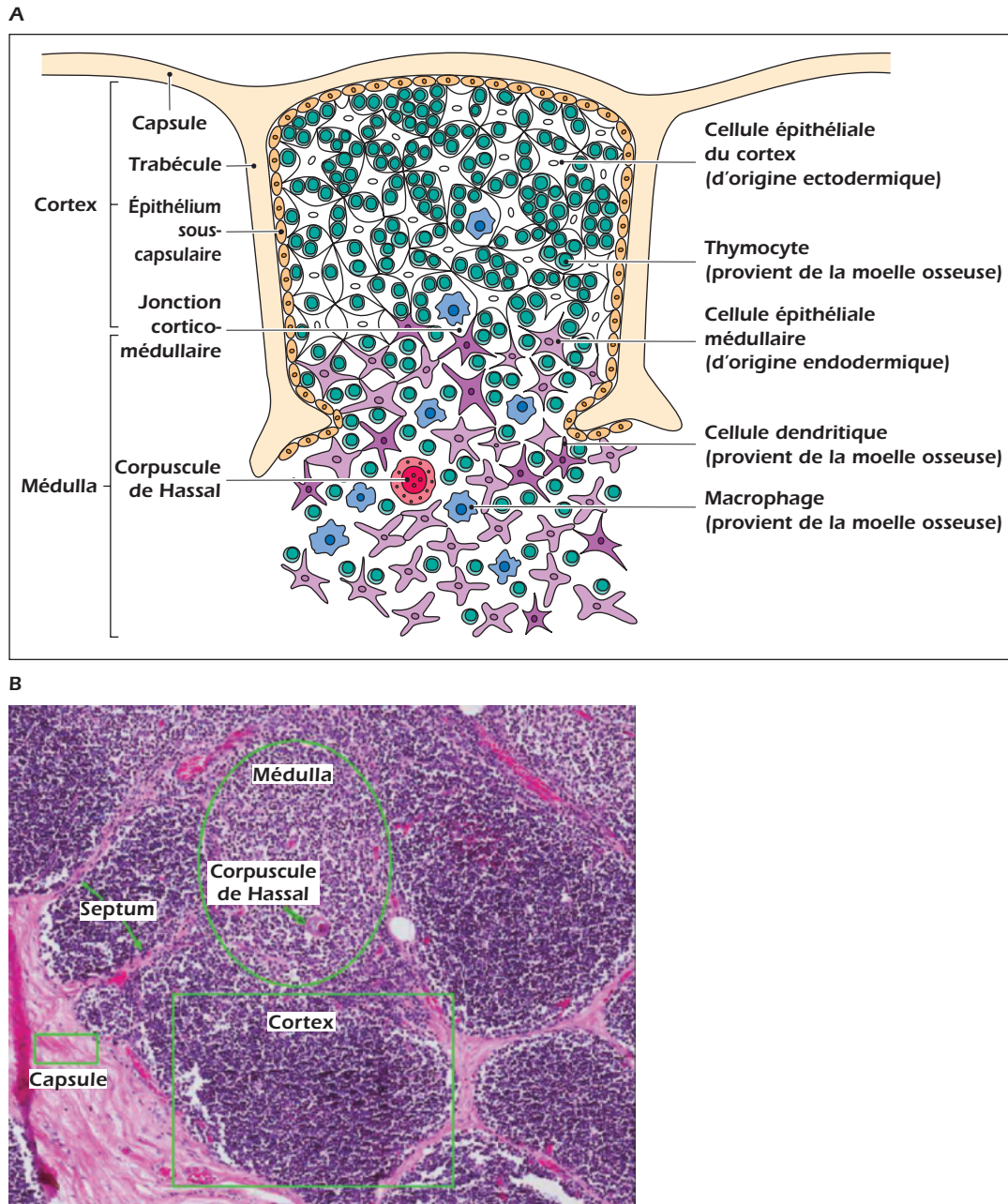


Figure 2.3. (A) Organisation cellulaire du thymus. Source : Rosen FS et Geha RS (2007). Avec l'aimable autorisation de Taylor & Francis. (B) Coupe dans le thymus d'un adolescent, où apparaissent clairement les différents éléments anatomiques comme la capsule, le septum, le cortex, la médulla et un corpuscule de Hassal. Source : cliché du Dr. John Lewis, SUNY Downstate College of Medicine, New York.

le sang, et (2) ce sont les principaux sites de production des anticorps et de l'activation des lymphocytes T spécifiques de l'antigène. En d'autres termes c'est là que les réponses immunitaires sont initiées.

Les principaux organes lymphoïdes secondaires sont la **rate** et les **ganglions lymphatiques**, mais les amygdales, l'appendice, les petits amas de lymphocytes répartis le long de la paroi de l'intestin grêle (appelés **plaques de Peyer**) et les agglomérats lymphoïdes disséminés dans les tissus situés sous les muqueuses sont tous également considérés comme des organes lymphoïdes secondaires. Ces organes se retrouvent partout dans le corps, notamment dans la paroi du tube digestif, au niveau des tractus respiratoire et génito-urinaire, de la conjonctive et des glandes salivaires. C'est dans les organes lymphoïdes secondaires que les lymphocytes matures dits naïfs (n'ayant pas encore rencontré leur antigène) rencontrent leur l'antigène et sont activés. Les petits amas de tissu lymphoïde disséminés sous l'épithélium des muqueuses sont regroupés sous le nom de **tissus lymphoïdes associés aux muqueuses** (MALT pour *mucosa-associated lymphoid tissue*). Ceux situés dans le tube digestif sont appelés les **tissus lymphoïdes associés au tube digestif** (GALT pour *gut-associated lymphoid tissue*), et ceux qui se trouvent dans les bronches les **tissus lymphoïdes associés aux bronches** (BALT pour *bronchus-associated lymphoid tissue*).

LA RATE. La rate est le plus gros des organes lymphoïdes secondaires (Figure 2.4A). Elle est particulièrement efficace pour piéger et concentrer les substances étrangères qui se trouvent dans le sang. C'est le principal organe du corps où sont synthétisés les anticorps, d'où ils sont relargués dans la circulation. La rate est composée de la **pulpe blanche**, très riche en cellules lymphoïdes, et de la **pulpe rouge**, qui contient de nombreux sinus ainsi que de grandes quantités d'érythrocytes et de macrophages, quelques lymphocytes et d'autres types de cellules. Une coupe dans une rate humaine, montrant clairement la pulpe blanche et la pulpe rouge, est représentée à la Figure 2.4B.

La pulpe blanche est principalement localisée autour de petites artérioles, qui sont entourées par endroits d'un amas de cellules lymphoïdes très riches en cellules T et en cellules B formant des **centres germinatifs**. Les lymphocytes B représentent à peu près 50 % des cellules de la rate, et les lymphocytes T entre 30 % et 40 %. Lorsqu'un antigène étranger est reconnu, les cellules B et T l'ayant reconnu sont activées, et les centres germinatifs donnent alors rapidement naissance à un grand nombre de cellules B et de plasmocytes, qui sont les cellules produisant et sécrétant les anticorps.

LES GANGLIONS LYMPHATIQUES. Notre corps contient des centaines de ganglions lymphatiques, qui sont des petites structures de forme ovoïde qui ne dépassent en général pas 1 cm de diamètre, réparties le long du système lymphatique (Figure 2.2). Le système lymphatique est un réseau de vaisseaux disséminés dans tout le corps, qui collecte le liquide extracellulaire produit par les tissus, appelé lymphe, et le ramène dans le sang. Ces vaisseaux lymphatiques drainent la lymphe dans tout le corps, convergent progressivement en des vaisseaux de plus en plus gros jusqu'au canal thoracique, qui récupère la majeure partie de la lymphe du corps pour la déverser dans la circulation sanguine au niveau de la veine

cave (Figure 2.14). La veine cave apporte le sang au cœur, d'où il est envoyé dans les poumons puis dans tout le corps. Les ganglions lymphatiques sont répartis sur l'ensemble du réseau de vaisseaux lymphatiques, aux intersections entre plusieurs vaisseaux, où ils filtrent la lymphe et peuvent donc piéger et concentrer les antigènes qu'elle contient.

Les ganglions lymphatiques sont composés d'une médulla comportant plusieurs sinus, et d'un cortex entouré d'une capsule de tissu conjonctifs (Figure 2.5A). Les régions corticales (cortex) contiennent des follicules lymphoïdes primaires. Lorsqu'un antigène est reconnu et que des lymphocytes sont activés, ces follicules grossissent pour former des follicules secondaires au sein desquels se trouvent des centres germinatifs, qui contiennent une population très dense de lymphocytes (essentiellement des cellules B) en pleine prolifération (Figure 2.5B). Les cellules B qui prolifèrent dans ces centres germinatifs en réponse à un antigène y subissent également la **maturation d'affinité**, un procédé au cours duquel l'affinité de leur récepteur pour l'antigène est progressivement améliorée, ce qui permet de générer des clones de cellules B produisant des anticorps de très grande affinité pour l'antigène qui a initié la réponse (voir Chapitre 9). Les cellules B qui ne reconnaissent pas l'antigène ne sont pas activées, elles restent à l'extérieur des follicules et forment la zone manteau. La région plus profonde du cortex, ou paracortex, contient essentiellement des cellules T et des cellules dendritiques. C'est dans cette région que les cellules dendritiques présentent les peptides antigéniques provenant de l'antigène aux cellules T, ce qui aboutit à l'activation des cellules T spécifiques de l'antigène. La zone médullaire des ganglions lymphatiques quant à elle, contient principalement des plasmocytes, qui sont des cellules spécialisées dans la sécrétion d'anticorps et produites dans les follicules secondaires.

LES PRINCIPALES CELLULES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Au Chapitre 1, nous avons passé en revue les voies de développement des principales cellules hématopoïétiques, qui proviennent des cellules souches de la moelle osseuse (voir Figure 1.1). Les cellules issues de ces voies comprennent les granulocytes, les lymphocytes, les érythrocytes, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les mégacaryocytes. Nous allons maintenant nous concentrer sur les cellules responsables des réponses immunitaires adaptatives et innées, et qui, de manière schématique, proviennent respectivement des précurseurs (ou progéniteurs) lymphoïdes communs et des précurseurs/progéniteurs myéloïdes communs.

Les cellules de la lignée lymphoïde

Commençons par aborder les cellules issues des **précurseurs (ou progéniteurs) lymphoïdes communs** (CLP pour *common lymphoid progenitor*) (Figure 1.1). Ces cellules, communément appelées **lymphocytes**, sont les principaux acteurs des réponses immunes adaptatives, et certaines d'entre elles ont la capacité de faire le lien entre immunité adaptative et immunité innée. La Figure 2.6 illustre les principales populations de cellules de la lignée lymphoïde (c'est-à-dire les cellules issues des CLP).

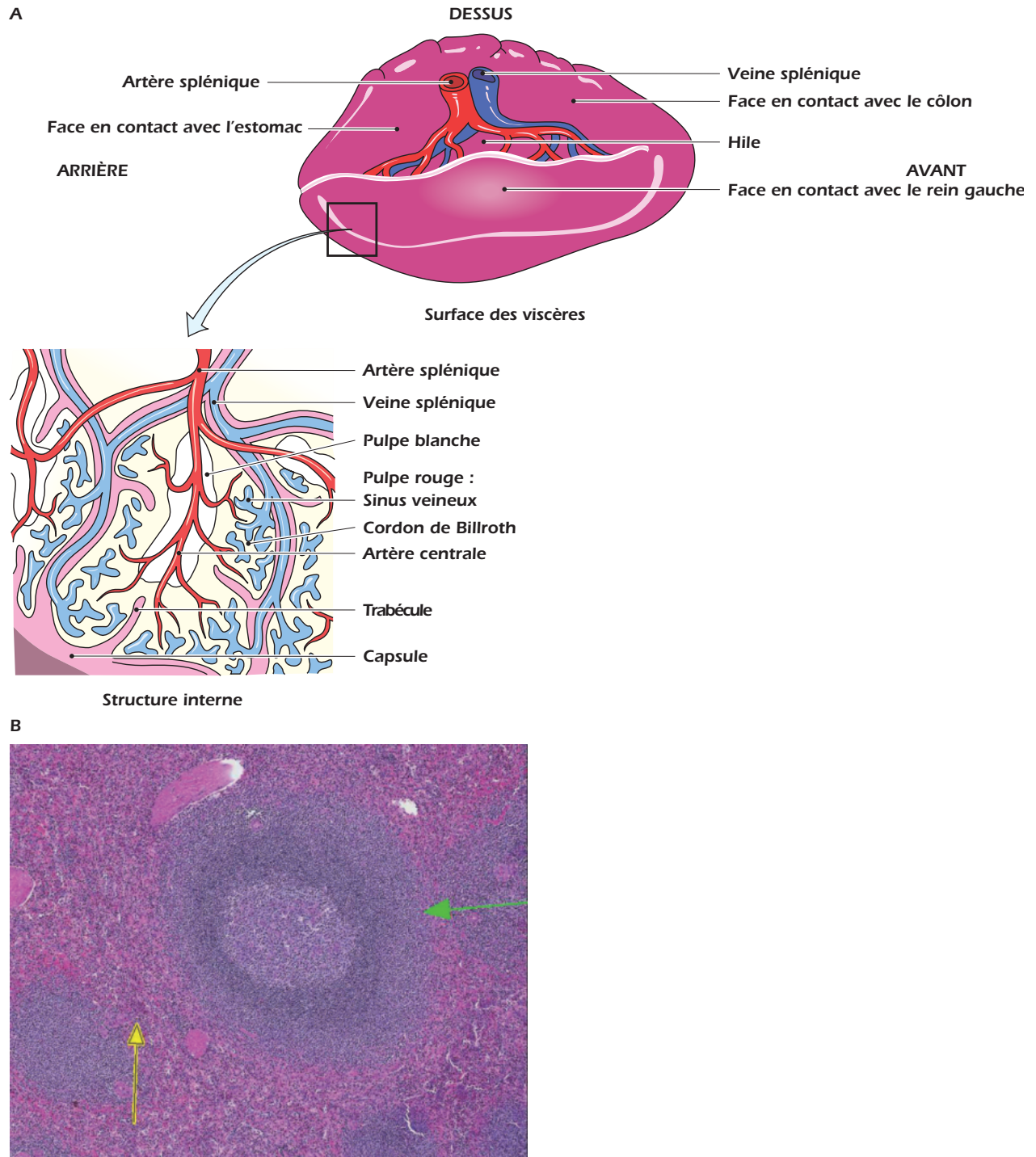


Figure 2.4. (A) Schéma d'une rate et d'une coupe dans une rate. (B) Coupe dans une rate. La flèche jaune pointe la pulpe rouge, et la flèche verte la pulpe blanche, dans laquelle se trouve un nodule lymphoïde avec un centre germinatif. Source : Cliché du Dr. Susan Gettesman, SUNY Downstate College of Medicine, New York.

Les lymphocytes B. Les *lymphocytes B* (*cellules B*) sont les cellules qui produisent les anticorps. Ils tirent leur nom de la bourse de Fabricius (le « B » fait référence à *bourse*), un organe qu'on trouve uniquement chez les oiseaux. Les premières études ayant réussi à identifier l'endroit où

se déroule le développement des cellules B ont en effet été menées sur des oiseaux, et ont montré qu'il avait lieu dans cet organe. Chez les mammifères, comme nous l'avons vu au Chapitre 1, le développement des lymphocytes B a principalement lieu dans la moelle osseuse, où des cellules souches

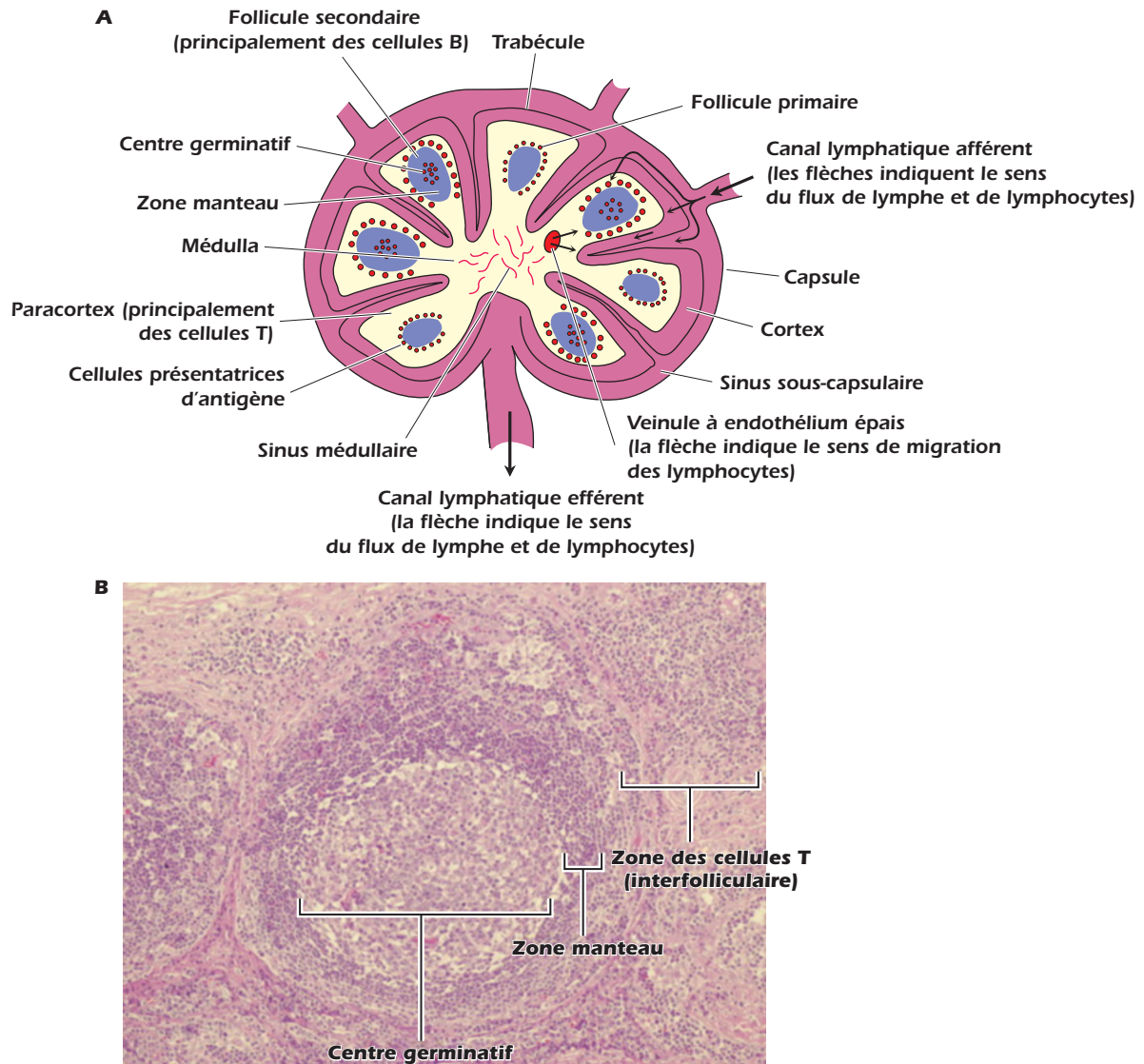


Figure 2.5. (A) Schéma d'une coupe dans un ganglion lymphatique. Les flèches marquent le sens du flux de lymphhe et des lymphocytes. (B) Coupe dans un ganglion lymphatique montrant la zone des cellules T, la zone manteau et un centre germinatif.

hématopoïétiques se différencient en CLP, qui poursuivent ensuite le processus de différenciation pour donner naissance aux différentes populations de lymphocytes (voir Figure 2.6). A l'issue de son développement, chaque cellule B exprime un récepteur d'antigène qui lui est unique, appelé le **récepteur de cellules B** (BCR pour **B** cell receptor), et qui est en réalité une forme membranaire d'anticorps. Typiquement une **molécule d'anticorps** est composée de 4 chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques (Figure 2.7) (voir aussi Figure 1.2 et Chapitre 6).

Les cellules B matures qui entrent dans la périphérie expriment des centaines de milliers de copies de leur récepteur d'antigène dans leur membrane plasmique, chaque cellule B ayant un récepteur de spécificité unique. Cependant, le BCR ne possède pas de grands domaines intracellulaires et à elles seules, les quatre chaînes polypeptidiques qui le constituent sont donc incapables de transmettre les signaux d'activation

reçus lors de la liaison à l'antigène vers l'intérieur de la cellule. C'est pourquoi le BCR est étroitement associé à des molécules de signalisation ($Ig\alpha$ et $Ig\beta$), qui vont permettre de transmettre les signaux du BCR jusqu'au noyau et d'aboutir ainsi à l'activation de la cellule. Le complexe formé par une molécule d'immunoglobuline membranaire (le BCR) et les chaînes $Ig\alpha$ et $Ig\beta$ constitue le **complexe du récepteur de cellules B** (Figure 2.8). Les cascades de signaux déclenchées suite à l'activation du BCR seront abordées au Chapitre 9.

Les mécanismes moléculaires permettant la création des chaînes polypeptidiques constituant le récepteur d'antigène (les chaînes lourdes et légères), et qui sont à la base de l'extraordinaire diversité de spécificités antigéniques de ces récepteurs, seront eux aussi abordés au Chapitre 9. En bref, les gènes codant les récepteurs d'antigène sont formés par la recombinaison de plusieurs segments d'ADN au cours du développement des cellules B. Ce système de recombinaison à partir d'un

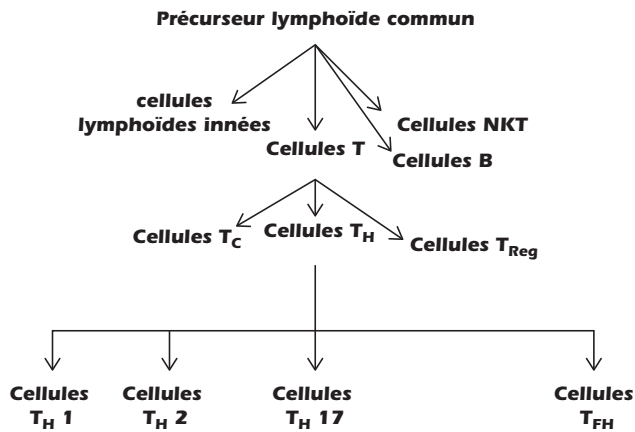


Figure 2.6. Les cellules issues des précurseurs lymphoïdes communs (PLC) comprennent les cellules lymphoïdes innées (CLI), les cellules B, les cellules NKT, et les différents sous-groupes de cellules T : les cellules T cytotoxiques (CTL), les cellules T régulatrices (cellules T_{REG}), qui ont des effets immunosuppresseurs et favorisent la tolérance, et un nombre croissant de sous populations de cellules T axillaires (cellules T_H). Nous n'avons représenté ici que les cellules T auxiliaires folliculaires (cellules T_{FH}), les cellules T_H 1, T_H 2, et T_H 17.

pool de segments géniques permet de créer des millions de gènes différents, qui coderont chacun un récepteur d'antigène de spécificité unique. Une fois que les cellules B ont atteint leur pleine maturité, chacune d'entre elle exprime un BCR de spécificité antigénique unique, différent de celui des autres cellules B. L'ensemble des cellules B d'un individu constitue donc un répertoire très diversifié de spécificités antigéniques.

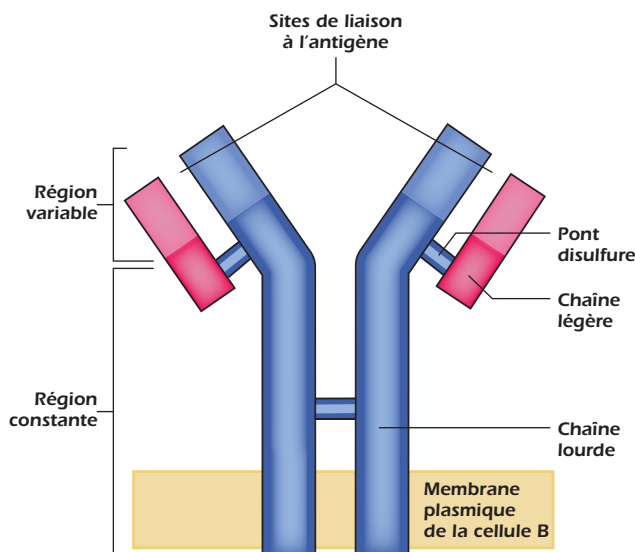


Figure 2.7. Schéma d'une molécule d'anticorps, montrant la partie transmembranaire qui traverse la membrane plasmique de la cellule B. Les sites de liaison à l'antigène sont chacun composés de la région variable d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère. Des ponts disulfures relient les chaînes légères aux chaînes lourdes, ainsi que les deux chaînes lourdes entre elles. Source : John Wiley & Sons, Inc.

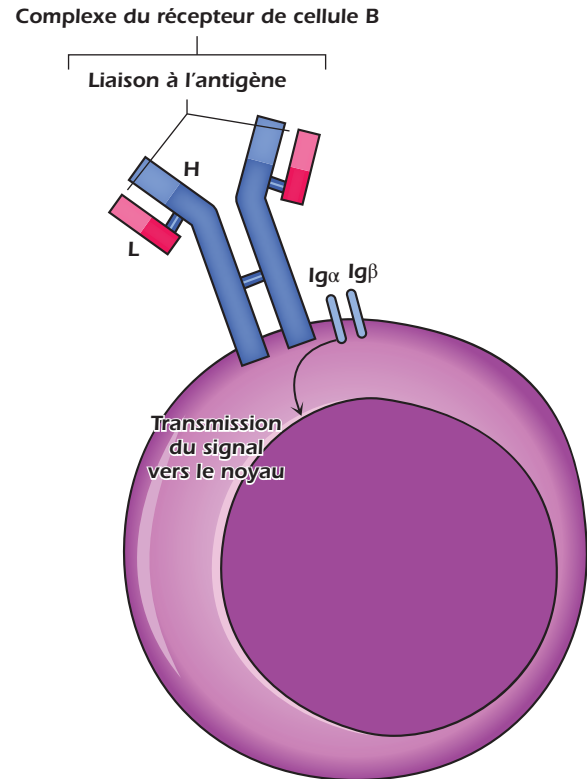


Figure 2.8. Schéma d'une cellule B et du complexe du récepteur de cellule B (BCR), qui est composé d'une molécule d'immunoglobuline, elle-même constituée de quatre chaînes polypeptidiques, et du dimère de molécules signalisatrices Igα/Igβ.

Une fois qu'elles atteignent le stade de cellule B mature, les cellules B quittent la moelle osseuse et se dispersent dans la périphérie, principalement dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses), mais également dans d'autres sites, notamment la peau, les voies respiratoires et gastro-intestinales, et le sang. Dans la périphérie, lorsqu'une cellule B rencontre son antigène, c'est-à-dire lorsque son BCR se lie à son antigène, elle est activée. Cette activation entraîne sa prolifération et la formation d'un clone, c'est-à-dire un ensemble de cellules identiques à la cellule de départ. Il est important de noter que tous les membres d'un clone de cellules B (il peut y avoir des millions de cellules par clone) expriment un BCR identique à celui de la cellule de départ, et partagent donc tous la même spécificité antigénique. En plus de se mettre à proliférer, les cellules B activées se différencient en **plasmocytes**, des cellules spécialisées dans la production d'anticorps, et en **cellules mémoire**, des cellules possédant une très longue durée de vie qui permettront au système immunitaire de répondre plus rapidement et plus efficacement en cas de future exposition au même antigène. L'activation d'une cellule B entraîne donc (1) l'expansion du clone de cellules B (prolifération) et la sécrétion d'anticorps de spécificité antigénique identique au BCR, (2) la création de plasmocytes, sécrétant de grandes quantités d'anticorps et (3) la création d'une population de cellules B mémoire à longue durée de vie qui assureront une

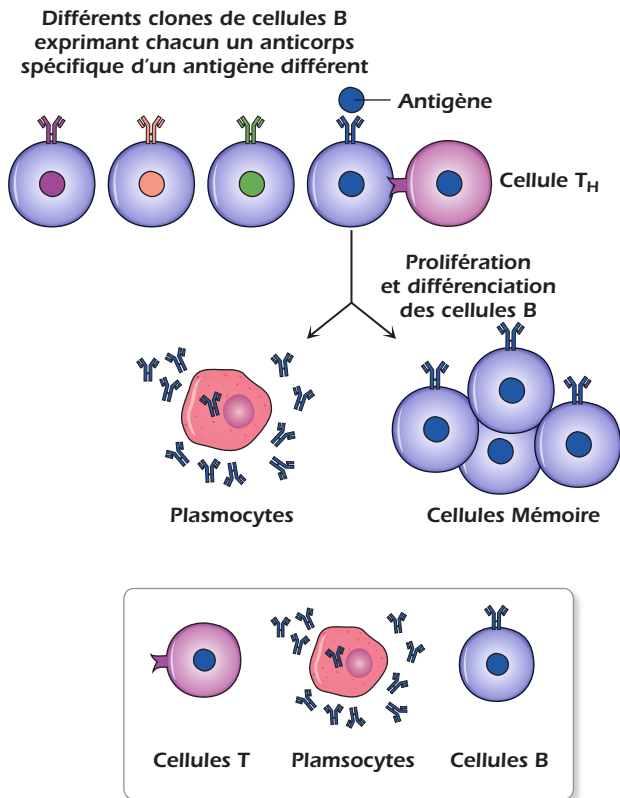


Figure 2.9. L'aide des cellules T dans le processus d'activation des cellules B. La rencontre avec l'antigène stimule les clones de cellules B capables de le reconnaître. L'activation complète de ces clones nécessite l'aide des cellules T spécifiques du même antigène, qui leur fournissent différents signaux et cytokines permettant la prolifération et la différenciation des cellules B en cellules productrices d'anticorps (plasmocytes) et en cellules mémoire.

protection à long terme contre le même antigène. L'ensemble de ces processus constitue l'**immunité humorale** (Figure 2.9).

L'activation complète des cellules B est un travail d'équipe. Plus spécifiquement, les cellules B ont besoin de l'aide des cellules T (voir Chapitre 9) pour être stimulées de manière optimale, et la plupart des réponses des cellules B sont ainsi des réponses dépendantes des cellules T (ou thymo-dépendantes). L'activation des cellules B augmente encore un peu plus la diversité de populations des cellules B grâce à ce que l'on appelle la **commutation de classe**, un processus qui permet aux cellules B activées de produire des anticorps qui gardent la même spécificité antigénique mais dont la région responsable des propriétés fonctionnelles (par exemple la capacité à activer le système du complément, voir Chapitre 3) est différente. L'activation des cellules B accroît également la diversité du répertoire de spécificités antigéniques grâce au processus d'**hypermutation somatique**. Lors de ce processus, les cellules B activées introduisent des mutations génétiques qui modifient l'affinité de leur BCR (voir Chapitre 9). Ces mutations peuvent accroître ou à l'inverse réduire l'affinité du BCR pour son antigène, mais un processus de sélection ne garde que les cellules dont l'affinité du BCR a été améliorée, c'est

pourquoi l'hypermutation somatique est également appelée **maturation d'affinité**.

Les lymphocytes T. Les **lymphocytes T** (cellules T), qui sont les médiateurs de l'immunité cellulaire, tirent leur nom de l'organe dans lequel ils subissent la majeure partie des étapes de leur développement : le thymus. Leurs précurseurs débutent leur développement dans la moelle osseuse, mais gagnent ensuite très tôt le thymus pour y poursuivre leur maturation. Une fois leur développement terminé, les cellules T quittent le thymus et rejoignent la périphérie sous la forme de cellules T matures naïves¹. Les cellules T expriment toutes un **récepteur de cellules T** (TCR pour *T cell receptor*), qui est constitué de deux chaînes polypeptidiques. À l'instar du récepteur d'antigène des cellules B, le TCR ne possède pas de domaines intracellulaires lui permettant de transmettre des signaux vers l'intérieur de la cellule lorsqu'il se lie à son antigène. Tout comme le BCR, il est donc associé à une série de protéines de signalisation, à savoir le complexe CD3 et un homodimère de ζ (Figure 2.10), qui transmettent les signaux d'activation du TCR vers le noyau de la cellule T. En modifiant l'expression de certains gènes, ces signaux entraînent l'activation de la cellule T. L'ensemble formé par le TCR, le complexe CD3 et l'homodimère de ζ est appelé le **complexe du récepteur de cellules T** (Figure 2.10). L'activation des cellules T et les cascades de signaux qui y sont associées seront abordées en détails au Chapitre 10.

Les cellules T se différencient à partir de progéniteurs lymphoïdes communs (Figure 2.6). Comme indiqué précédemment, la majeure partie du développement des cellules T a lieu dans le thymus, et non dans la moelle osseuse. Cette dernière n'est en effet pas équipée pour permettre le déroulement des étapes plus tardives de la maturation de ces cellules, et seules les premières étapes de leur développement y ont ainsi lieu.

Une fois arrivées à pleine maturité, les cellules T expriment toutes le complexe CD3. Elles expriment également un corécepteur qui est soit CD4, soit CD8. D'un point de vue phénotypique, les cellules T exprimant CD8 sont des cellules T cytotoxiques (cellules T_C), c'est-à-dire des cellules qui, une fois activées, sont capables de tuer n'importe quelle cellule exprimant à sa surface l'antigène reconnu par leur TCR. Les cellules T exprimant le corécepteur CD4 quant à elles, se différencieront en différents sous-groupes fonctionnels après avoir été activées par leur antigène. Ces sous-groupes comprennent principalement les cellules T auxiliaires (T_H pour *Helper*), notamment les sous-groupes T_H1, T_H2, T_H17 et T_{FH} (*follicular helper*) (voir Figure 2.6). Comme nous allons le voir ci-dessous, chacun de ces groupes et sous-groupes de cellules T a des propriétés fonctionnelles caractéristiques, qui sont principalement dues aux différents facteurs de transcription activés et aux cytokines qu'elles sécrètent.

Les lymphocytes naïfs. Notre compréhension de la manière dont les cellules T se différencient en différents sous-groupes possédant chacun des caractéristiques fonctionnelles propres s'est considérablement développée ces dernières années. Néanmoins, il reste encore beaucoup à apprendre sur les mécanismes de régulation qui contrôlent ce processus de

1. NdT : Un lymphocyte naïf est un lymphocyte qui n'a encore jamais rencontré avec son antigène.

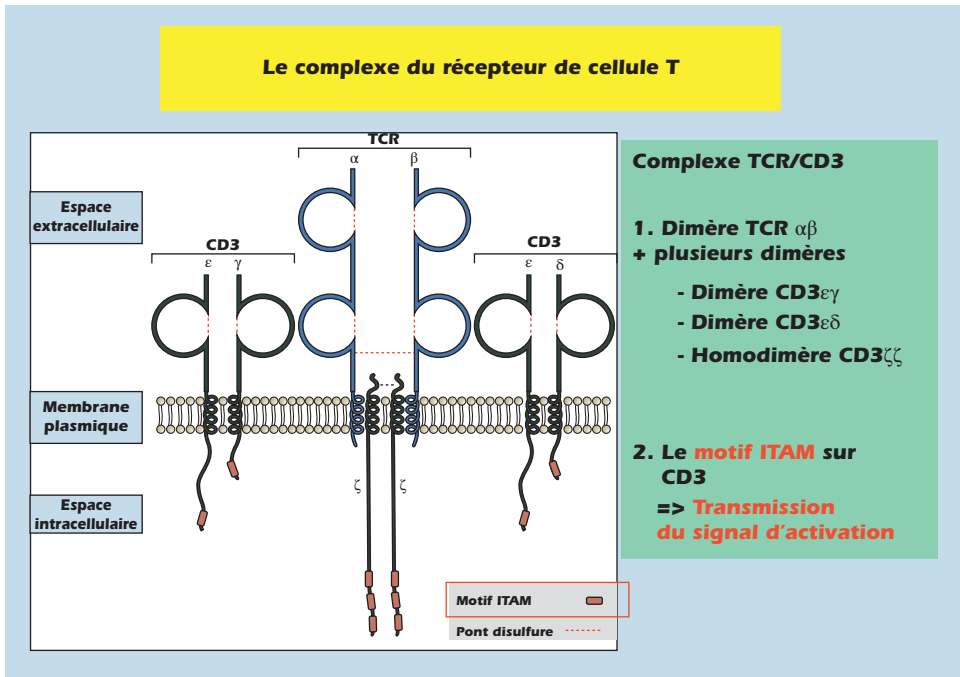


Figure 2.10. Le complexe du récepteur de cellule T (TCR). Les chaînes α et β du TCR sont associées à plusieurs dimères de CD3 ($\epsilon\gamma$ et $\epsilon\delta$) et à un homodimère de ζ . Source : John Wiley & Sons, Inc.

TABLEAU 2.1. Propriétés des cellules T $CD4^+$ et T $CD8^+$ naïves.

Cellule T	Protéines de surface	Cytokines	Facteurs de transcription	Fonction
$CD4^+$	TCR $\alpha\beta$, CD3, CD4, CCR7, CD62Lhi	IL-2	THPOK	En constante recirculation dans le système lymphatique, elles parcourent les ganglions lymphatiques et scannent les peptides présentés à la surface des CPA dans les molécules du CMH de classe II à la recherche de l'antigène dont elles sont spécifiques. Une fois qu'elles ont reconnu leur antigène à la surface d'une CPA et ont été activées, les cellules T $CD4^+$ se différencient en différents types de cellules effectrices ou régulatrices. Les cellules T $CD4^+$ peuvent aussi se différencier en cellules mémoire
$CD8^+$	TCR $\alpha\beta$, CD3, CD8, CCR7, CD62Lhi	IL-2	RUNX3	En constante recirculation dans le système lymphatique, elles parcourent les ganglions lymphatiques et scannent les peptides présentés à la surface des CPA dans les molécules du CMH de classe I à la recherche de l'antigène dont elles sont spécifiques. Une fois qu'elles ont reconnu leur antigène à la surface d'une CPA et ont été activées, les cellules T $CD8^+$ se différencient en CTL et en cellules mémoire

différenciation des cellules T naïves, c'est-à-dire les cellules matures se trouvant dans la périphérie et n'ayant pas encore interagi avec leur antigène.

Le répertoire de cellules T est façonné par la sélection thymique, un processus qui assure notamment que les cellules T présentant une affinité pour les antigènes du soi (cellules autoréactives) soient éliminées (sélection positive et négative, voir Chapitre 10). Les cellules T $CD4^+$ et $CD8^+$ naïves qui émergent du thymus sont prêtes à être activées par l'antigène reconnu par leur TCR. Elles vivent généralement de 1 à 3 mois et leur survie nécessite des signaux provenant de leur récepteur d'antigène et de différentes cytokines, en particulier l'IL-7. Les cellules T naïves sont en constante recirculation

dans notre organisme, elles passent du sang vers un ganglion lymphatique, puis circulent dans le réseau lymphatique en passant par différents ganglions avant de rejoindre la circulation sanguine. Elles retournent ainsi dans le sang toutes les 12 à 24 heures. On estime qu'environ 1 cellule T naïve sur 100 000 est susceptible de répondre à un antigène donné. Cette recirculation rapide augmente donc les chances qu'un lymphocyte T rencontre l'antigène reconnu par son TCR. Le tableau 2.1 reprend les principales propriétés des cellules $CD4^+$ et $CD8^+$ naïves.

Les cellules T cytotoxiques. Lorsqu'une cellule T $CD8^+$ naïve rencontre une cellule présentatrice d'antigène lui

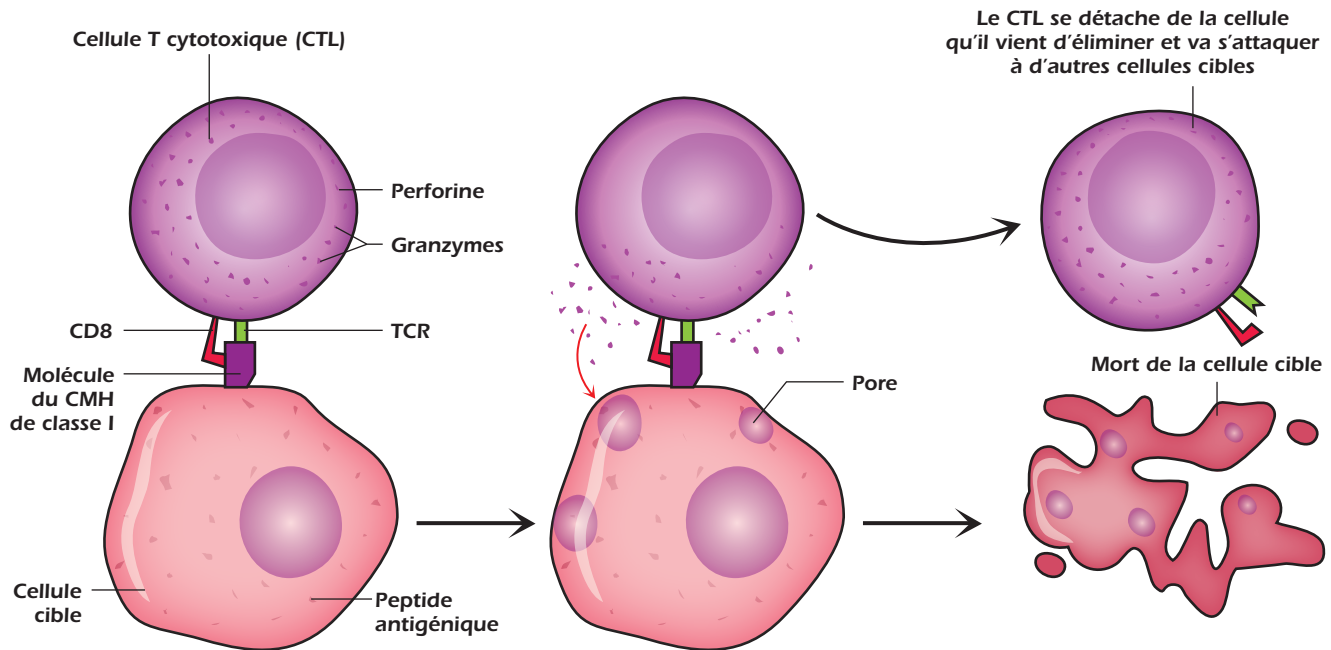


Figure 2.11. L'élimination d'une cellule cible par un CTL. Les CTL reconnaissent leurs cellules cibles grâce à leur TCR couplé à CD8. Ils ne s'attaquent donc qu'aux cellules présentant à leur surface le complexe [peptide + CMH de classe I] reconnu par leur TCR. Une fois que le TCR s'est fixé à ce complexe, le CTL libère des protéines formant des pores dans la membrane de la cellule cible (perforine), ainsi que des granzymes qui vont enclencher son processus de mort programmée (apoptose).

présentant l'antigène reconnu par son TCR, elle est activée : elle prolifère et se différencie en cellule T cytotoxique (CTL pour *cytotoxic lymphocyte*). Certaines cellules du clone se différencient en CTL mémoire à longue durée de vie, afin de fournir à l'hôte une immunité à long terme contre l'antigène en question (provenant généralement de virus ou d'autres pathogènes intracellulaires). Les CTL expriment un TCR $\alpha\beta$, le complexe CD3, CD8, et produisent une série de cytokines caractéristiques, dont notamment l'IL-2 et l'interféron γ (IFN- γ). La principale propriété qui les distingue des autres cellules T est la présence de granules cytoplasmiques bourrés de protéines, notamment de la perforine et des granzymes. Lorsqu'un CTL libère le contenu de ces granules sur une cellule cible, ces protéines aboutissent à la mort de cette cellule par apoptose. Les cellules ciblées par les CTL sont habituellement soit des cellules infectées par un virus ou par un autre pathogène intracellulaire, soit des cellules tumorales (Figure 2.11).

Les sous-groupes de cellules T_H . Le répertoire de cellules T répondant à un antigène donné est constitué lors de la reconnaissance de l'antigène dans les organes lymphoïdes secondaires, un processus qui détermine également les attributs fonctionnels de ces cellules. Autrement dit c'est lors de ce processus de reconnaissance de l'antigène que la différenciation des cellules T $CD4^+$ répondant à l'antigène est dirigée vers tel ou tel sous-groupe fonctionnel. Ces sous-groupes comprennent notamment les cellules T_H1 , T_H2 , T_H17 , T_{FH} et T_{REG} , mais il en existe d'autres. Cette différenciation des cellules T naïves en cellules effectrices des différents sous-groupes est en partie régulée par certaines cytokines présentes

lors de la reconnaissance de l'antigène, comme le montre la Figure 2.12. Cependant cette différenciation est probablement quelque peu modulable (notons que cette éventuelle plasticité des sous-groupes de lymphocytes T est controversée). C'est un ensemble de facteurs qui détermine en quel sous-groupe précis se différencient les cellules T activées, cela ne dépend pas simplement de la reconnaissance de l'antigène par le TCR. La quantité d'antigène peut avoir un effet, mais ce sont surtout les cytokines présentes à l'endroit où les cellules T sont activées qui jouent le rôle déterminant.

Les principaux marqueurs de surface, les différents facteurs de transcription, les principales cytokines produites et les propriétés fonctionnelles des principaux sous-groupes de cellules T_H sont résumés dans le Tableau 2.2.

Les cellules T tueuses naturelles. Tout comme les autres cellules T_H , cette petite population de cellules T exprime un TCR et le corécepteur CD4, bien que la diversité des TCR exprimés par ces cellules soit beaucoup plus restreinte que celle des cellules T conventionnelles. Contrairement aux cellules T classiques, les **cellules T tueuses naturelles (NKT)** expriment également des marqueurs de surface typiques des cellules NK, une catégorie particulière de cellules lymphoïdes innées (voir ci-dessous), notamment CD56. En plus de cela, le TCR des cellules NKT ne reconnaît que des antigènes lipidiques, et ceux-ci doivent leur être présentés par CD1d, une molécule semblable aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), et non par le CMH lui-même, comme nous le verrons dans les chapitres suivants.

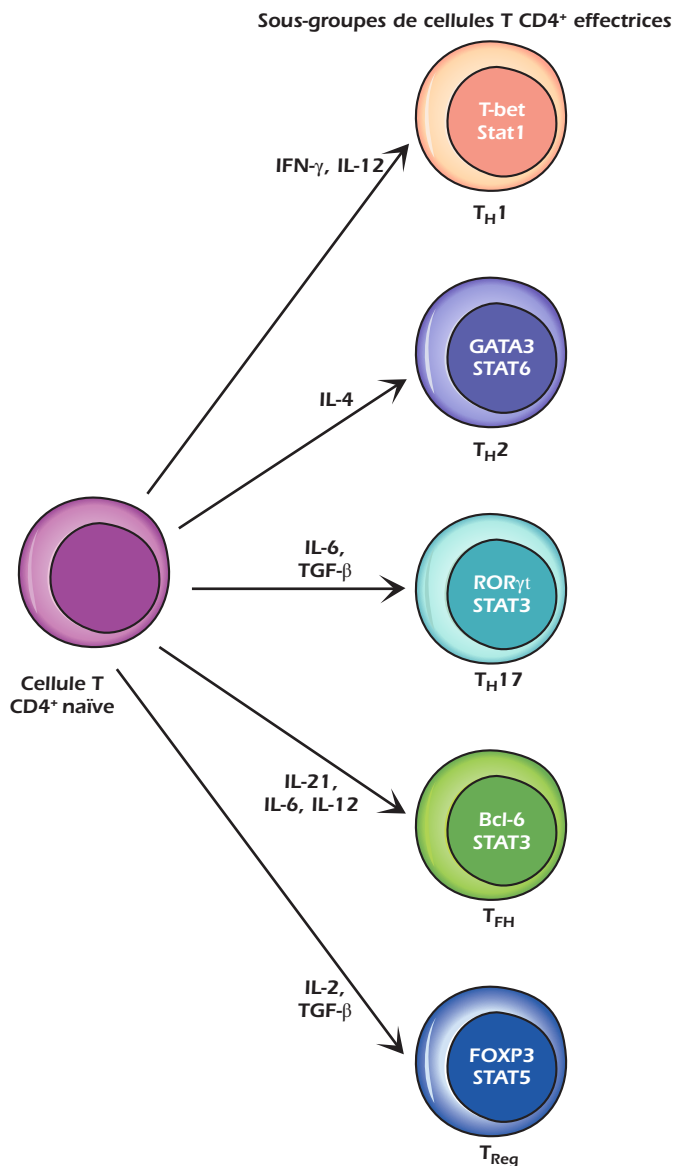


Figure 2.12. La différenciation des cellules T CD4⁺ naïves en différents sous-groupes de cellules T_H. Lors de ce processus, le choix du sous-groupe est déterminé par les cytokines présentes lors du processus d'activation des cellules T. Les principaux facteurs de transcription caractéristiques de chaque sous-groupe sont également indiqués.

Les cellules lymphoïdes innées. Les cellules lymphoïdes innées (CLI) constituent une famille hétérogène de cellules de l'immunité innée également issues de progéniteurs lymphoïdes communs. Actuellement, les CLI sont divisées en trois grands groupes fonctionnels (CLI1, CLI2 et CLI3) en fonction des cytokines qu'elles produisent (Table 2.3). Les premières CLI à avoir été caractérisées sont les cellules NK, qui sont maintenant définies comme faisant partie du groupe des CLI1. Il ne faut pas les confondre avec les cellules NKT décrites ci-dessus, qui sont une petite population de cellules T (elles expriment un TCR et le corécepteur CD4) possédant

à la fois des caractéristiques de cellules T et de cellules NK. Les cellules NK sont des grandes cellules granuleuses : elles contiennent des granules cytoplasmiques bourrés de molécules très puissantes qui sont libérées lorsque les cellules NK entrent en contact avec une cellule cible. Certaines de ces molécules provoquent la formation de pores dans la membrane de la cellule cible, ce qui entraîne sa lyse (voir Chapitre 3), tandis que d'autres pénètrent dans la cellule cible et induisent sa mort par apoptose (mort cellulaire programmée), ce qui passe notamment par la fragmentation de son ADN. Les cellules NK sont ainsi capables de lyser des cellules infectées par un virus et des cellules tumorales sans nécessiter d'activation préalable, à l'inverse des cellules T cytotoxiques, qui doivent passer par un processus d'activation (prolifération, différenciation en cellules effectrices...) relativement long avant d'être prêtes à éliminer leurs cellules cibles. Le rôle des CLI dans les réponses immunitaires innées est abordé plus en détails au Chapitre 3, mais il convient de noter que notre compréhension de cette population de cellules n'en est encore qu'à ses débuts.

Les cellules de la lignée myéloïde

Les leucocytes poly(morpho)nucléaires. Les leucocytes **poly(morpho)nucléaires** (PMN), appelés ainsi en référence à leur noyau à la forme particulière comprenant plusieurs lobes, constituent une population de cellules à courte durée de vie qui contiennent un très grand nombre de granules très riches en enzymes et en molécules cytotoxiques leur servant à s'attaquer aux micro-organismes infectieux. Également appelés **granulocytes** en raison de la présence de ces nombreux granules dans leur cytoplasme, ils comprennent les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes. Ils produisent aussi du peroxyde, des radicaux superoxydes et de l'oxyde nitrique, qui sont tous toxiques pour les micro-organismes. Certains granules contiennent également des protéines ayant une activité bactéricide, comme la lactoferrine. Notons que le terme leucocyte poly(morpho)nucléaire fait parfois référence uniquement aux neutrophiles, qui sont les seules cellules phagocytaires du groupe. Les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes ne phagocytent en effet pas les micro-organismes qu'ils ciblent, mais agissent en sécrétant le contenu de leurs granules directement sur leur cible. Les PMN jouent un rôle majeur dans la protection contre les infections. Des patients présentant des défauts dans les fonctions cellulaires des PMN sont sujets à des infections chroniques ou récurrentes.

Les macrophages. Les macrophages sont des phagocytes issus des **monocytes** qui se trouvent dans le sang (Figure 2.13). Les monocytes sont de petites cellules sphériques, avec peu de projections membranaires, beaucoup de cytoplasme, un petit réticulum endoplasmique et beaucoup de granules. Lorsqu'ils migrent dans les tissus depuis le sang, ils se différencient en macrophages. Ils peuvent se différencier en macrophages de différentes formes, qui ont été historiquement classés en fonction du tissu dans lequel leur migration a lieu :

- **Les cellules de Kupffner**, dans le foie, grandes cellules avec de nombreuses projections membranaires
- **Les macrophages alvéolaires**, dans les poumons

TABLEAU 2.2. Propriétés des différents sous-groupes de cellules T_H .

Sous-groupe	Protéines de surface	Cytokines sécrétées	Facteurs de transcription	Attributs fonctionnels
T_H1	TCR $\alpha\beta$, CD3, CD4	IFN- γ , IL-2, LT α	T-bet, STAT4, STAT1	Stimulent le développement des défenses contre les pathogènes intracellulaires ; activent des macrophages, ce qui augmente leurs capacités à tuer les micro-organismes qu'ils ont ingérés (augmentation de la production d'enzymes de dégradation et des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote)
T_H2	TCR $\alpha\beta$, CD3, CD4	IL-4, IL-5, IL-13, IL-10	GATA3, STAT6, DEC2, MAF	Stimulent le développement de la réponse humorale (anticorps) et des défenses de l'hôte contre les parasites extracellulaires ; Impliquées dans les réponses allergiques comme l'asthme
T_H17	TCR $\alpha\beta$, CD3, CD4	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22	ROR γ t, STAT3, ROR α	Stimulent le développement des défenses contre les bactéries et les champignons extracellulaires ; principalement au niveau des muqueuses ; peuvent être impliquées dans certaines formes d'auto-immunité et dans certaines maladies inflammatoires
T_{FH}	TCR $\alpha\beta$, CD3, CD4, PD1	IL-21	Bcl-6, STAT3	Aident les cellules B à développer une meilleure réponse anticorps (maturation d'affinité et commutation de classe) dans les centres germinatifs
T_{REG}	TCR $\alpha\beta$, CD3, CD4, CD25, CTLA4, GITR	IL-10, TGF- β , IL-35	FOXP3, STAT5, FOXO1, FOXO3	Inhibent les réponses immunes et favorisent la tolérance par des mécanismes impliquant un contact et par des mécanismes n'impliquant pas de contact ; Elles se différencient à partir de cellules T naïves se trouvant dans la périphérie en présence d'IL-2 et de TGF- β (au moins dans certains cas)

TABLEAU 2.3. Les différents groupes de cellules lymphoïdes innées (CLI) et leurs cytokines signatures.

Groupe	Cytokines produites
ILC1	IFN- γ , TNF
ILC2	IL-4, IL-5, IL-13
ILC3	IL-22, IFN- γ

- **Les macrophages spléniques**, dans la pulpe rouge (rate)
- **Les macrophages péritonéaux**, dans le fluide de la cavité péritonéale
- **Les cellules microgliales**, dans le cerveau et la moelle épinière
- **Les ostéoclastes**, dans les os

Plus récemment, la mise en évidence de l'hétérogénéité fonctionnelle des sous-groupes de macrophages a donné lieu à un nouveau paradigme pour la classification de ces cellules innées. Les macrophages activés peuvent se différencier en **macrophages M1** ou en **macrophages M2**. Cette polarisation vers l'un ou l'autre type est régulée par les conditions de l'environnement dans lequel se trouvent les macrophages, et notamment la présence de certaines cytokines et d'autres molécules. Typiquement, les macrophages se différencient en **macrophages M1** en présence d'IFN- γ ou de lipopolysaccharide, et ils produisent des cytokines pro-inflammatoires. Les macrophages M1 phagocytent les microbes et initient la réponse immune. La différenciation en macrophages M1 améliore considérablement leur capacité à détruire le matériel qu'ils ont ingéré, notamment en augmentant la production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, et la synthèse d'enzymes de dégradation. Ils sont donc beaucoup plus efficaces à détruire les bactéries ou les virus qu'ils ont phagocytés (voir Chapitre 3).

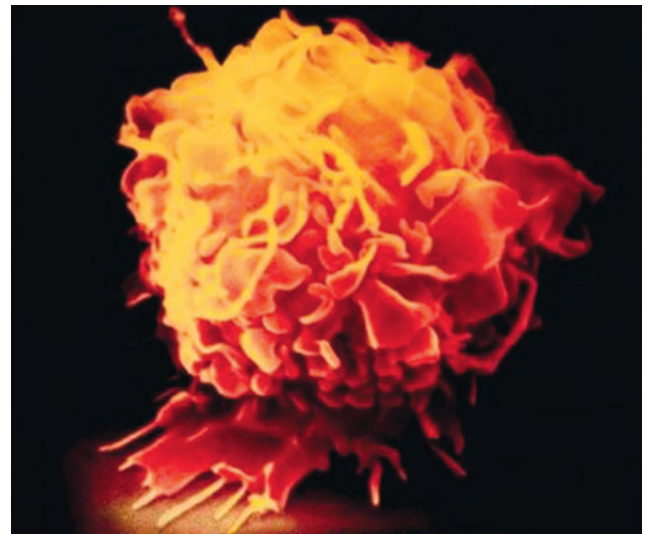


Figure 2.13. Cliché d'un macrophage pris au microscope électronique à balayage ($\times 5200$) montrant les boursofflures de la membrane plasmique et les microvillosités recouvrant sa surface. Source : Avec l'aimable autorisation de *J Clin Invest* 117 [2007].

La différenciation en **macrophages M2** a lieu en présence de cytokines comme l'IL-4, l'IL-10 ou l'IL-13. Ces macrophages produisent soit des polyamines pour induire la prolifération cellulaire, soit de la proline afin d'induire la production de collagène. Les macrophages M2 sont associés à la cicatrisation et à la réparation des tissus.

Bien qu'elles portent différents noms et se trouvent à différents endroits du corps, ces cellules partagent des caractéristiques communes, comme la capacité à ingérer des particules ou des antigènes. Comme ces cellules sont situées le long des capillaires sanguins, ce sont les premières à entrer en contact avec les pathogènes tentant d'envahir l'organisme, et comme

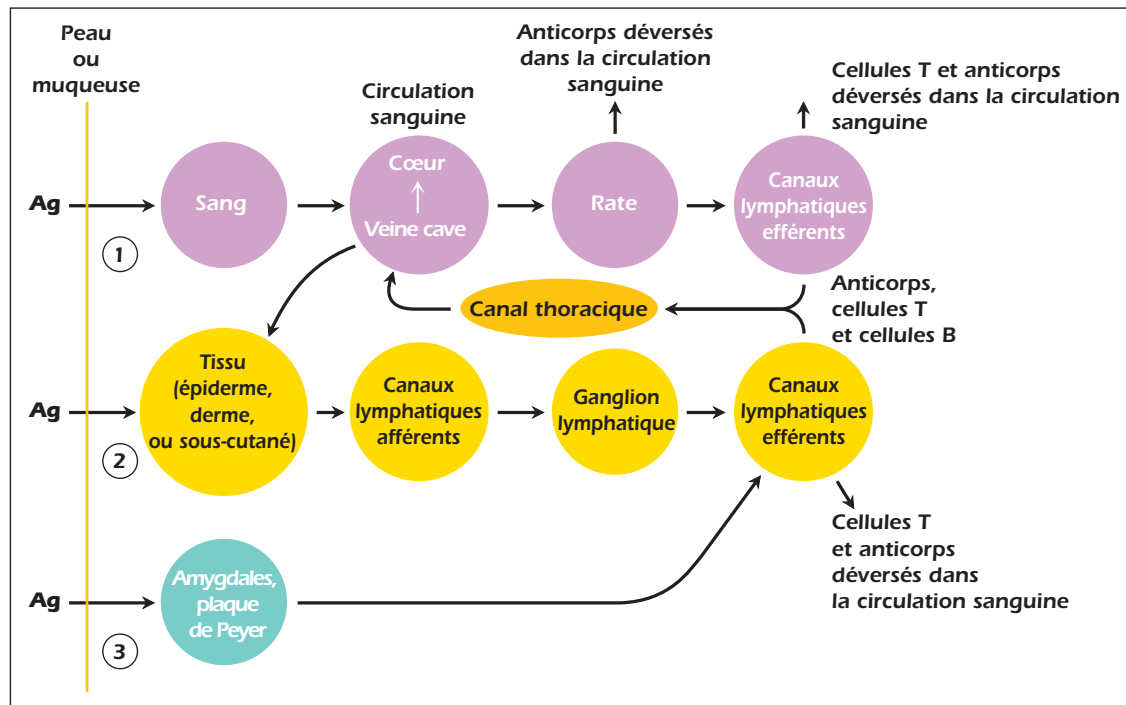


Figure 2.14. La circulation de la lymphe dans le corps humain, et les voies empruntées par les antigènes qui pénètrent dans notre organisme : (1) par la circulation sanguine, (2) par la peau, et (3) par les tractus gastrointestinal ou respiratoire.

nous le verrons plus loin elles jouent un rôle déterminant dans le succès des réponses de l'immunité innée mais aussi de l'immunité adaptative (ou **immunité acquise**). Comme énoncé ci-dessus et comme nous le verrons en détails dans les chapitres suivants, une autre fonction majeure des macrophages est de présenter les antigènes aux cellules T. Ces antigènes sont dénaturés et dégradés en peptides qui sont ensuite exposés à la surface des macrophages de façon à ce qu'ils puissent être reconnus par les cellules T spécifiques de cet antigène (c'est ce qu'on appelle le processus de présentation des antigènes).

Les cellules dendritiques (DC). Les cellules dendritiques sont un des membres les plus importants de l'immunité innée parce qu'elles sont particulièrement efficaces à présenter les antigènes aux cellules T (voir Chapitre 3) ; ce sont les cellules présentatrices d'antigène (CPA) les plus efficaces que nous possédons. Comme d'autres cellules de l'immunité innée, elles reconnaissent et phagocytent les pathogènes et d'autres antigènes, mais elles se distinguent par le fait que leur capacité à présenter les antigènes aux cellules T dépasse de loin celle des autres cellules. On les retrouve sous forme de cellules dendritiques (DC pour *dendritic cell*) dans le sang (d'où elles migrent dans les tissus), de **cellules dendritiques folliculaires** (fDC) dans les follicules primaires et secondaires des zones des cellules B dans les ganglions lymphatiques et la rate, de **cellules dendritiques interdigitées** dans le thymus, ou de **cellules de Langerhans** dans la peau. Les **cellules dendritiques plasmacytoïdes** (pDC) constituent encore un autre type de cellules dendritiques. Contrairement aux autres cellules dendritiques qui proviennent d'un précurseur myéloïde, les pDC sont issues d'un précurseur lymphoïde. Comme toutes les

cellules dendritiques, elles sont spécialisées dans la présentation des antigènes, mais les pDC ont la particularité de sécréter de grandes quantités d'interféron α et β (IFN- α et IFN- β) en réponse à divers stimuli viraux ou bactériens.

LA MIGRATION ET LA RECIRCULATION DES LYMPHOCYTES

Les ganglions lymphatiques sont des organes qui piègent les antigènes présents dans la lymphe de manière très efficace. Les ganglions lymphatiques sont donc des structures dans lesquelles les antigènes répartis dans tout le corps sont rassemblés et concentrés, ce qui permet d'augmenter considérablement la probabilité de rencontre avec les lymphocytes B et T capables de reconnaître ces antigènes. La lymphe entre dans les ganglions par les **canaux lymphatiques afférents** (Figure 2.5A). Au sein de ces ganglions, les antigènes interagissent avec des macrophages, des cellules B et des cellules T, ce qui aboutit au développement d'une réponse immune par le biais de la production d'anticorps et de cellules T effectrices spécifiques de l'antigène. La lymphe, les anticorps et les cellules quittent les ganglions par les canaux lymphatiques efférents, qui se trouvent juste sous la médulla. Les lymphocytes B et T entrent dans les ganglions depuis la circulation sanguine par des **veinules post-capillaires** spécialisées, y rencontrent leur antigène ou non, puis ressortent avec la lymphe par les **canaux lymphatiques efférents**. Ces canaux convergent en des canaux de plus en plus gros jusqu'au **canal thoracique**, qui déverse la lymphe dans la circulation sanguine au niveau de

la **veine cave**, la veine qui injecte le sang dans le **cœur**, d'où il est redistribué dans tout le corps. Les lymphocytes circulent donc constamment : depuis la circulation sanguine, ils passent dans les ganglions lymphatiques, en ressortent avec la lymphe, et retournent dans la circulation sanguine. Cette circulation constante des lymphocytes permet de maximiser leur chance de rencontrer leur antigène dans les ganglions lymphatiques.

La rate fonctionne de manière similaire. Le sang y est amené par l'artère splénique au niveau du hile, qui se divise en artères trabéculaires et en vaisseaux progressivement de plus en plus petits, qui mènent à des nodules lymphoïdes (voir Figure 2.4A). Contrairement aux ganglions lymphatiques, la rate n'est pas irriguée par le système lymphatique et ne contient donc pas de vaisseaux lymphatiques afférents et efférents. Les lymphocytes qui y sont amenés par la circulation sanguine ressortent donc également de la rate par la circulation sanguine, par un réseau de petites veinules qui convergent en veines trabéculaires, qui se rejoignent finalement en une veine splénique.

La migration des lymphocytes depuis la circulation sanguine vers les tissus lymphoïdes (à la recherche de leur antigène) ou vers les tissus non lymphoïdes (pour y combattre leur antigène une fois qu'ils sont activés) est contrôlée par une série de **molécules d'adhérence cellulaire** (CAM pour *cell(-surface) adhesion molecules*) et de récepteurs reconnaissant ces molécules. Pour atteindre les tissus, les lymphocytes se trouvant dans le sang doivent généralement traverser la couche de cellules endothéliales recouvrant la paroi des vaisseaux sanguins, à l'exception de la rate où les petites artéioles se terminent dans le parenchyme et donnent ainsi directement accès aux tissus. Ce processus, appelé **extravasation** ou **diapédèse**, a lieu au niveau de sites particuliers des vaisseaux post-capillaires appelés **veinules à endothélium épais** (HEV pour *high endothelium venules*). Les lymphocytes se trouvant dans la circulation se fixent ainsi à certains récepteurs spécifiquement exprimés par les HEV au niveau des tissus lymphoïdes (ganglions par exemple) et des tissus où une réaction inflammatoire a lieu (c'est-à-dire généralement là où un antigène a été localisé et où l'action des lymphocytes est requise), et ignorent donc complètement le reste de l'endothélium vasculaire. En plus de cela, il existe des fixations de sélectivité encore plus fine entre les HEV et différents sous-groupes de lymphocytes, ce qui permet une régulation très fine de la migration des différents lymphocytes dans les tissus lymphoïdes et non lymphoïdes. Les monocytes et les granulocytes, qui se trouvent également dans la circulation sanguine, expriment eux aussi des récepteurs de CAM et migrent dans les tissus par des mécanismes similaires.

La recirculation constante des lymphocytes et leur migration régulière dans les organes lymphoïdes, où les antigènes sont concentrés, assurent que lorsque le corps est exposé à un antigène, cet antigène et les lymphocytes exprimant un récepteur spécifique de cet antigène soient séquestrés au même endroit. Cela augmente ainsi considérablement leurs chances de se rencontrer et donc d'induire la prolifération et la différenciation des bons clones. Cette expansion des populations de cellules spécifiques de l'antigène aboutit à la production de plasmocytes producteurs d'anticorps qui retournent dans la circulation sanguine, ainsi que de cellules B mémoire à longue durée de vie. Ces cellules mémoire sont disséminées un peu

partout dans le corps dans les organes lymphoïdes, et assurent une immunité à long terme contre l'antigène rencontré.

LE SORT DE L'ANTIGÈNE UNE FOIS QU'IL A PÉNÉTRÉ DANS L'ORGANISME

Le **système réticulo-endothélial** est un système conçu pour piéger les antigènes étrangers ayant pénétré dans l'organisme et pour les faire ingérer et digérer par des cellules phagocytaires. Rappelons que les lymphocytes sont constamment en circulation dans tout le corps, et que cette circulation prévoit leur passage par des endroits stratégiques le long des vaisseaux lymphatiques, à savoir les endroits où sont piégés et rassemblés les antigènes (voir ci-dessus : la migration et la recirculation des lymphocytes). Ce système ne se contente donc pas de piéger les antigènes, il fournit aussi des lieux de rencontre (les organes lymphoïdes secondaires), c'est-à-dire des endroits où antigènes, macrophages, cellules B et cellules T sont concentrés et peuvent ainsi interagir afin d'initier la réponse immune.

Le sort d'un antigène qui est parvenu à traverser les barrières physiques de l'organisme est schématisé à la Figure 2.14. Un antigène ayant pénétré dans l'organisme peut suivre trois voies majeures.

- Les antigènes peuvent pénétrer dans l'organisme par la circulation sanguine. Dans ce cas, ils suivent le système circulatoire et arrivent dans la rate, où se trouvent des CPA comme des cellules dendritiques et des macrophages. Comme nous l'avons déjà vu, la principale fonction de ces cellules est de capturer, de digérer et de présenter les produits de dégradation des antigènes aux cellules T. L'interaction entre un peptide antigénique exposé à la surface d'une CPA et le TCR d'une cellule T reconnaissant ce peptide, ainsi que d'autres signaux costimulateurs fournis par l'APC, aboutit à l'activation de la cellule T. Les cellules B de la rate qui expriment un BCR reconnaissant l'antigène sont également activées lorsqu'elles rencontrent l'antigène (sous forme libre), et cette activation est facilitée par les cytokines produites par les cellules T activées.
- Les antigènes peuvent se loger dans l'épiderme, le derme ou les tissus sous-cutanés (et y stimuler une réponse inflammatoire). Ces antigènes, qu'ils soient sous forme libre ou dégradés en peptides présentés par des CPA, se trouvent dans le liquide extracellulaire des tissus qui est drainé par le système lymphatique. Ils seront donc transportés avec la lymphe dans le réseau de vaisseaux lymphatiques et vont se retrouver piégés dans les ganglions lymphatiques locaux où antigènes, macrophages, cellules dendritiques, cellules B et cellules T interagissent pour générer une réponse immune. Lors de cette réponse immune, de grandes quantités de cellules T et B spécifiques de l'antigène et des anticorps sont produits dans les ganglions lymphatiques, et sont ensuite relargués dans la circulation sanguine au niveau du canal thoracique. Une fois dans la circulation ils peuvent rejoindre divers tissus (principalement ceux où se trouve l'antigène qui a initié la réponse).

- Un antigène peut également pénétrer dans l'organisme au niveau du tractus digestif ou respiratoire, où il se retrouve alors piégé dans les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses de ces tractus, respectivement le GALT ou le BALT. Là, il interagit avec des CPA et des lymphocytes, comme dans les ganglions lymphatiques, ce qui aboutit à la production d'anticorps et de lymphocytes T effecteurs spécifiques de l'antigène. Les anticorps synthétisés dans ces organes sont directement libérés dans les tissus locaux, alors que les lymphocytes sortent par les canaux lymphatiques efférents et rejoignent la circulation sanguine via le canal thoracique, d'où ils sont redistribués dans tout le corps.

La fréquence de rencontre entre antigènes et lymphocytes naïfs spécifiques de l'antigène

On estime que dans un animal non immunisé, un lymphocyte sur 10^3 - 10^5 est capable de reconnaître un antigène donné. La probabilité que l'antigène rencontre une de ces cellules est donc très faible. En plus de cela, pour que la synthèse d'anticorps ait

lieu, les cellules B et T spécifiques du même antigène doivent elles aussi se rencontrer afin que les cellules T puissent aider les cellules B à produire ces anticorps. La probabilité que ces deux lymphocytes, dispersés parmi toute une population de lymphocytes, se rencontrent est elle aussi extrêmement faible.

Statistiquement, il n'y a donc quasiment aucune chance que les lymphocytes T spécifiques d'un antigène rencontrent cet antigène, puis les lymphocytes B spécifiques du même antigène. Cependant, la nature a conçu un système ingénieux pour mettre ces cellules en contact avec l'antigène : l'antigène est transporté par le réseau de vaisseaux lymphatiques jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires où il est piégé, notamment par des cellules spécialisées résidant dans ces organes qui le capturent et le maintiennent exposé à leur surface. Les lymphocytes B et T étant eux en constante recirculation, ils repassent continuellement par les organes lymphoïdes secondaires. Comme ils circulent à un rythme relativement élevé, faisant le tour plusieurs fois par jour, il faut en général peu de temps pour que des lymphocytes spécifiques de l'antigène croisent l'antigène et le reconnaissent. Cette rencontre avec leur antigène active ces lymphocytes, ce qui enclenche la réponse immune dirigée contre cet antigène.

RÉSUMÉ

1. Les précurseurs lymphoïdes communs, qui proviennent des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse, donnent naissance à toutes les populations de lymphocytes.
2. Les organes dans lesquels la maturation, la différenciation et la prolifération des lymphocytes ont lieu sont divisés en deux catégories : les organes lymphoïdes primaires et secondaires.
3. Les organes lymphoïdes primaires sont les organes dans lesquels les réarrangements génétiques donnant naissance aux récepteurs d'antigène des cellules B et des cellules T ont lieu.
4. Tout le processus de différenciation des cellules B jusqu'à la cellule B immature a lieu dans la moelle osseuse.
5. Les cellules T débutent leur différenciation dans la moelle osseuse, mais elles migrent ensuite rapidement dans le thymus, où la majeure partie de leur développement a lieu (notamment les réarrangements génétiques et la tolérance centrale).
6. Les macrophages activés peuvent se différencier en macrophages M1 ou en macrophages M2. Cette polarisation vers l'un ou l'autre type est déterminée par l'environnement dans lequel se trouvent les macrophages, notamment la présence de certaines cytokines et d'autres molécules.
7. Les organes lymphoïdes secondaires comprennent la rate, les ganglions lymphatiques, les plaques de Peyer (intestin grêle), le MALT, le GALT et le BALT
8. Les organes et tissus lymphoïdes secondaires sont particulièrement efficaces pour piéger et concentrer les antigènes ; ils servent de lieu de rencontre entre antigène et cellules spécifiques de l'antigène (cellules T et B). C'est donc là qu'a lieu l'induction de la réponse des cellules B (production d'anticorps) et des cellules T.
9. Le système lymphatique est un réseau de vaisseaux qui collectent le liquide extracellulaire produit par les tissus, appelé lymphe, et les antigènes qui s'y trouvent. Ce réseau converge en vaisseaux de plus en plus gros et finit par ramener la lymphe dans le sang. Des ganglions lymphatiques sont répartis sur l'ensemble de ce réseau, aux intersections entre plusieurs vaisseaux lymphatiques, où ils filtrent la lymphe et peuvent donc piéger et concentrer les antigènes étrangers qui s'y trouvent. Les cellules présentatrices d'antigène, les cellules B et les cellules T se trouvant dans les ganglions peuvent alors initier la réponse immune.
10. L'interaction entre un antigène et les cellules T capables de le reconnaître aboutit à la formation du répertoire de cellules T qui vont combattre cet antigène. Selon le type d'antigène, les cellules T activées vont se différencier en différents sous-groupes fonctionnels, notamment en cellules T_H1 , T_H2 , T_H17 , T_{REG} et T_{FH} . Chacun de ces sous-groupes exprime des facteurs de transcription et produit des cytokines bien spécifiques.
11. Les lymphocytes se trouvant dans le sang entrent dans les ganglions lymphatiques par des veinules post-capillaires. Ils en ressortent avec la lymphe par les canaux lymphatiques efférents, qui convergent en des canaux de plus en plus gros (et passent par d'autres ganglions)

jusqu'au canal thoracique, qui déverse la lymphe dans le sang au niveau de la veine cave. Cette veine injecte le sang dans le **cœur**, d'où il est redistribué dans tout le

corps. Les lymphocytes sont donc en constante recirculation dans tout le corps.

QUESTIONS DE RÉVISION

Pour chaque question, choisissez LA meilleure réponse parmi celles qui sont proposées

- Parmi les cellules proposées, lesquelles ne proviennent pas d'un précurseur lymphoïde commun ?
 - Les cellules NKT
 - Les cellules B
 - Les cellules T
 - Les neutrophiles
- Laquelle des propositions suivantes s'applique uniquement aux cellules B présentes dans les organes lymphoïdes secondaires ?
 - Elles sont présentes en tant que précurseurs de cellules B
 - Elles expriment uniquement des IgM
 - Elles terminent leur différenciation et deviennent des plasmocytes
 - Elles prolifèrent
- Les centres germinatifs qui se trouvent dans la région corticale des ganglions lymphatiques et dans la région périphérique des tissus lymphoïdes périartériolaires de la rate :
 - Aident au développement des cellules B et T immatures
 - Participent au retrait des érythrocytes sénescents ou endommagés de la circulation sanguine
 - Sont la source principale de cellules souches et participent donc au maintien de l'hématopoïèse
 - Sont des infrastructures qui, après une stimulation par un antigène, contiennent de grandes quantités de lymphocytes B et de plasmocytes
 - Sont les sites de différenciation des cellules T tueuses naturelles (NKT)
- Laquelle des séquences suivantes décrit correctement les étapes de la circulation des lymphocytes depuis les ganglions lymphatiques jusque dans le sang ?
 - Veinules post-capillaires, canaux lymphatiques efférents, canal thoracique, veine cave, cœur
 - Veinules post-capillaires, canaux lymphatiques afférents, canal thoracique, veine cave, cœur
 - Veinules post-capillaires, canaux lymphatiques efférents, veine cave, canal thoracique, cœur
 - Veinules post-capillaires, canaux lymphatiques afférents, veine cave, canal thoracique, cœur

RÉPONSES AUX QUESTIONS

1. E. Les neutrophiles sont les seules cellules proposées qui ne proviennent pas d'un précurseur lymphoïde commun, elles sont issues d'un précurseur myéloïde commun.

2. C. La phase terminale de la différenciation des cellules B en plasmocytes a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires comme les ganglions lymphatiques et la rate. Il y a bien prolifération cellulaire dans les organes lymphoïdes secondaires, mais elle a également lieu dans les organes lymphoïdes primaires comme la moelle osseuse et le thymus. C'est dans la moelle osseuse que les cellules souches pluripotentes se différencient en précurseurs des cellules B et T.

3. D. Suite à une stimulation par un antigène, les centres germinatifs contiennent de grandes quantités de lymphocytes en prolifération et de plasmocytes sécrétant des anticorps. Le développement des lymphocytes immatures a lieu dans les organes lymphoïdes primaires, et non dans les organes lymphoïdes secondaires comme les ganglions lymphatiques et la rate. Les centres germinatifs ne contribuent pas

à l'élimination des érythrocytes sénescents ou endommagés de la circulation sanguine, et ne constituent pas une source de cellules souches (elles se trouvent dans la moelle osseuse).

4. A. Les lymphocytes se trouvant dans le sang entrent dans les ganglions lymphatiques par les veinules post-capillaires. Ils quittent les ganglions avec la lymphe par les canaux lymphatiques efférents, qui convergent en des canaux de plus en plus gros pour terminer par le canal thoracique, qui déverse la lymphe dans la veine cave. Cette veine réinjecte le sang dans le cœur, qui le redistribue alors le sang (avec les lymphocytes qu'il contient) dans tout le corps.

Immunologie

Un guide accessible et complet des concepts de base et des approches cliniques de la discipline !

Une vue d'ensemble des connaissances

Immunologie offre une vue d'ensemble de la physiologie du système immunitaire et de la physiopathologie d'un large éventail de maladies liées au système immunitaire, ce qui en fait un guide accessible et complet des concepts de base et des approches cliniques de la discipline.

Un livre au plus près des dernières connaissances sur le développement et le fonctionnement du système immunitaire, ainsi que sur la façon dont ces phénomènes physiologiques peuvent être déréglés. Des chapitres sont consacrés aux cellules et aux organes du système immunitaire, à l'organisation et l'expression des gènes des récepteurs d'antigène des lymphocytes, aux méthodes et systèmes expérimentaux, ainsi qu'à l'activation et au développement des cellules B et T.

Une compréhension globale de l'immunologie

Cet ouvrage permet d'aider les étudiants à acquérir une compréhension de l'immunologie dans son ensemble.

- L'ouvrage est écrit de manière pédagogique, son contenu apporte une quantité considérable de nouveaux éléments, couvre l'aspect clinique de manière approfondie, et propose des figures, tableaux et références.

- Il présente les avancées récentes de la recherche et les succès thérapeutiques dans le domaine de l'immunologie.

Des compléments en ligne disponibles sur notre site web :

- des questions à choix multiples
- des exemples de cas cliniques
- des flashcards
- les figures

C'est un support idéal pour les étudiants en sciences de la vie et de la santé, en médecine dentaire et en soins infirmiers à la recherche d'un texte concis, ainsi que pour les scientifiques et les chercheurs cliniques désirant rafraîchir leurs connaissances en la matière.

Traduction de la 8^e édition

Adelin Gustot, ingénieur chimiste et des bio-industries, docteur en Sciences Agronomiques et Ingénierie Biologique, diplômé d'immunologie (Harvard Medical School, Office of Online Learning, External Education).

- Richement illustré par des schémas et tableaux
- Des résumés
- Des questions d'évaluation
- Les réponses aux questions

Chez le même éditeur



59,90 €

ISBN : 978-2-8073-3156-3

