

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



Atlas d'immunologie

De la détection du danger à l'immunothérapie

DUNOD

Crédits iconographiques :

- Page 1 : © Designcells-Fotolia.com
- Page 17 : © Kateryna_Kon-Fotolia.com
- Page 55 : © jarun011-Fotolia.com
- Page 111 : © Kateryna_Kon-Fotolia.com
- Page 143 : © vshivkova-iStockphoto.com

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

© Dunod, 2018, 2023 pour la nouvelle présentation
11 rue Paul Bert, 92240 Malakoff
www.dunod.com

EAN : 9782100862450

Préface

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

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

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

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

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

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

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

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

Jules Hoffman

Table des matières

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

Les réponses contre les Eucaryotes unicellulaires

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

3. L'induction des mécanismes effecteurs

L'immunité innée

La reconnaissance du danger par l'immunité innée

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

Cellules de l'immunité innée

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

Les mécanismes effecteurs de l'immunité innée

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

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

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

L'immunité adaptative

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

Développement des cellules de l'immunité adaptative

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

La spécificité de reconnaissance de l'immunité adaptative

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

L'induction des mécanismes effecteurs de l'immunité adaptative

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

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

4. Pathologies du système immunitaire

Immunodéficiences

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

Les hypersensibilités contre le non-soi ou allergies

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

L'auto-immunité et l'auto-inflammation

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

Immunité et cancer

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

5. Contrôle du système immunitaire et immunothérapie

Thérapies ciblant le système immunitaire

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

Les greffes

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

La vaccination

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

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

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

Avant-propos

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

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

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

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

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

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

Liste des abréviations

A

Ac: Anticorps

ADA: Adénosine désaminase

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

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

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

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

AINS: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

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

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

ARN: Acide Ribonucléique

ATG: Immunoglobuline anti-thymocyte/*AntiThymocyte Globulin*

B

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

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

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

C

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

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

cDC: Cellule dendritique conventionnelle/*Conventional Dendritic cell*

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

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

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

CLP: Progéniteur lymphoïde commun/*Common Lymphoid Progenitor*

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

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV: Cytomégalovirus

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

COX: Cyclo-OXygénase

CPA: Cellule Présentatrice d'Antigène

CR: Récepteur du complément/*Complement receptor*

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

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

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

CSH: Cellule Souche Hématopoïétique

CTL: Lymphocyte T cytotoxique/*Cytotoxic T lymphocyte*

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

D

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

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

DC: Cellule dendritique/*Dendritic cell*

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