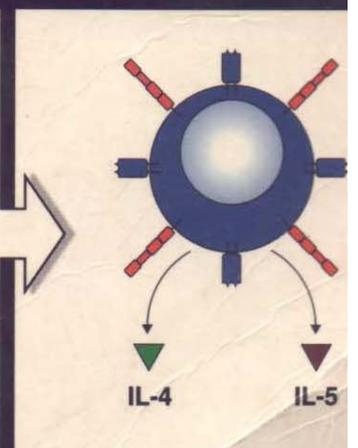
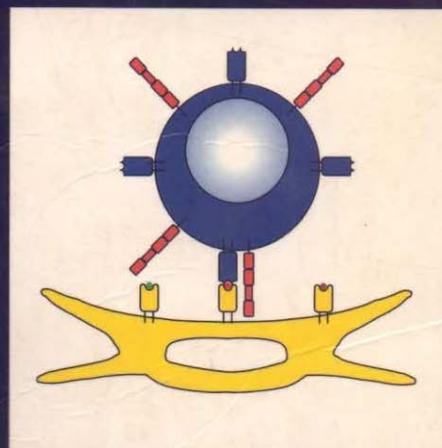
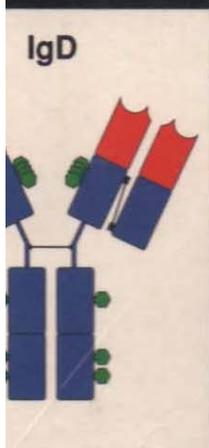


# IMMUNOBIOLOGIE

• JANEWAY • TRAVERS •

Traduction de la deuxième édition américaine par Arthur Depelchin  
Révision scientifique par Paul Fonteneau



# Table des Matières

## 1ère Partie

## INTRODUCTION À L'IMMUNOBIOLOGIE

### Chapitre 1 : Concepts fondamentaux en immunologie

#### Les composants du système immunitaire

- I-1 Les globules blancs sanguins du système immunitaire dérivent de précurseurs dans la moëlle osseuse.
- I-2 Rôle de la moëlle osseuse et du thymus dans la maturation des lymphocytes.
- I-3 Les organes lymphoïdes périphériques assurent la capture des antigènes et la mise en place des réponses immunes adaptatives.
- I-4 Les lymphocytes recirculent entre le sang et la lymphe.

#### Principes de l'immunité naturelle et acquise

- I-5 De nombreuses bactéries activent les phagocytes et stimulent les réponses inflammatoires.
- I-6 L'activation des lymphocytes par l'antigène induit la prolifération de clones de cellules spécifiques de l'antigène qui sont le support de l'immunité adaptative.
- I-7 La sélection clonale des lymphocytes représente le principe central de l'immunité adaptative.
- I-8 La structure des molécules d'anticorps illustre le problème de la diversité des récepteurs pour l'antigène sur les lymphocytes.
- I-9 Au cours de son développement, chaque lymphocyte n'engendre que des récepteurs de même spécificité par réarrangement de ses gènes de récepteurs.
- I-10 Les lymphocytes prolifèrent en réponse à l'antigène dans les organes périphériques.
- I-11 Pour son activation, le lymphocyte doit avoir des interactions avec d'autres cellules aussi bien qu'avec l'antigène.

#### Mécanismes de reconnaissance et d'efficacité de l'immunité adaptative

- I.12 Les pathogènes extracellulaires et les toxines sont éliminés par des anticorps.
- I.13 Les cellules T sont nécessaires pour le contrôle des pathogènes intracellulaires et pour l'activation de la réponse des cellules B à de nombreux antigènes.
- I.14 La spécialité des cellules T est de reconnaître les antigènes étrangers sous forme de peptides liés à des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)
- I.15 Les deux types majeurs de cellules T reconnaissent des peptides liés à deux classes différentes de molécules du CMH.
- I.16 Des maladies infectieuses spécifiques sont la conséquence d'immunodéficiences ou de stratégies particulières des pathogènes.
- I.17 La compréhension des réponses immunes adaptatives est importante pour le contrôle des allergies, des maladies autoimmunes et du rejet des greffes.
- I.18 La stimulation des réponses immunes adaptatives est la manière la plus efficace pour prévenir les maladies infectieuses et peut être envisagée pour le traitement des cancers

## Chapitre 2 : Induction, mesure et manipulation de la réponse immune

### L'induction et la détection des réponses immunes

- 2.1 Des anticorps peuvent être produits contre presque toutes les substances.
- 2.2 L'immunogénicité de la protéine est le reflet de ses propriétés intrinsèques et de facteurs propres à l'hôte.
- 2.3 L'immunogénicité des protéines peut être augmentée par l'adjonction d'adjuvants.
- 2.4 La réponse à un antigène protéique est influencée par la dose, la forme et la voie d'administration.
- 2.5 Les réponses des cellules B sont détectées par leur production d'anticorps.
- 2.6 Les réponses des cellules T sont détectées par leurs effets sur d'autres cellules.

### Le dosage et l'utilisation des anticorps

- 2-7 La concentration et la spécificité d'un anticorps peut se mesurer par liaison directe à l'antigène.
- 2-8 L'anticorps lié peut être détecté par des changements dans l'état physique de l'antigène.
- 2-9 Des anticorps anti-globulines sont des réactifs utilisés pour la détection des molécules d'anticorps.
- 2-10 Les antisérums contiennent des populations hétérogènes de molécules d'anticorps.
- 2-11 Les anticorps monoclonaux ont une structure homogène et peuvent être produits par fusion
- 2-12 L'affinité d'un anticorps peut se déterminer de manière directe par liaison à de petits ligands.
- 2-13 Des anticorps peuvent servir à identifier un antigène sur des cellules, des tissus et dans des mélanges complexes de substances.
- 2-14 Des anticorps peuvent servir à l'isolement d'antigènes protéiques en vue de leur caractérisation.
- 2-15 Des anticorps peuvent servir à identifier des gènes et leurs produits.

### L'étude des lymphocytes

- 2-16 Des lymphocytes peuvent être isolés à partir du sang, des organes lymphoïdes et des sites d'inflammation.
- 2-17 Des populations lymphocytaires peuvent être purifiées et caractérisées au moyen d'anticorps spécifiques de leurs molécules superficielles.
- 2-18 La croissance des lymphocytes peut être stimulée par des mitogènes polyclonaux ou par un antigène spécifique.
- 2-19 Les fonctions effectrices de cellules T peuvent être mesurées de quatre façons : la mort de cellules-cibles, l'activation de macrophages, l'activation de cellules B ou la production de lymphokines.
- 2-20 Des lymphocytes T homogènes peuvent être obtenus comme cellules tumorales, cellules T hybrides ou lignées de cellules T clonées.
- 2\_21 La culture en dilution limite mesure la fréquence des lymphocytes spécifiques pour un antigène particulier.

## Immunogénétique :

### le Complexe Majeur d'Histocompatibilité

- 2-22 Les tissus greffés entre sujets non apparentés sont rejetés.
- 2-23 Des souches de souris congéniques, mutantes et recombinantes pour le CMH sont des outils essentiels pour analyser la fonction du CMH.
- 2-24 Les lymphocytes T répondent fortement aux polymorphismes du CMH
- 2-25 Des anticorps contre des molécules du CMH inhibent les réponses des cellules T.
- 2-26 Des anticorps contre les molécules du CMH servent à définir le génotype du CMH.
- 2-27 La détermination exacte du génotype du CMH nécessite l'analyse directe de la séquence de son ADN.

### Analyse des réponses immunes dans les organismes normaux

- 2-28 L'immunité protectrice peut être évaluée par une épreuve avec des agents infectieux
- 2-29 L'état d'immunité peut être transmis par des anticorps ou des lymphocytes.
- 2-30 Des réponses locales à l'antigène peuvent signaler la présence d'une immunité active.
- 2-31 L'évaluation des réponses immunes et de la compétence immunologique chez l'Homme.

### La manipulation du système immunitaire

- 2-32 L'irradiation tue les cellules lymphoïdes et permet le transfert adoptif de la fonction immune.
- 2-33 La mutation *scid* chez la souris empêche le développement de tous les lymphocytes et les souris *scid* homozygotes peuvent tolérer le système immunitaire humain.
- 2-34 Les cellules T peuvent être éliminées sélectivement par ablation du thymus ou par la mutation *nude*.
- 2-35 Les cellules B peuvent être éliminées sélectivement par traitement avec un anticorps anti-chaîne  $\mu$  ou par manipulation génétique des gènes d'immunoglobulines.
- 2-36 Le traitement par anticorps *in vivo* peut supprimer des cellules ou inhiber une fonction cellulaire.
- 2-37 Le rôle de gènes individuels peut être étudié dans des cultures cellulaires par mutagenèse et par transfection.
- 2-38 Le rôle de gènes individuels peut être étudié par transgénèse et par invalidation de gène.

## 2ème Partie

# LA RECONNAISSANCE DE L'ANTIGÈNE

### Chapitre 3 : Structure de la molécule d'anticorps et des Gènes d'immunoglobulines

#### La structure d'une molécule typique d'anticorps.

- 3-1 Les anticorps de classe IgG sont formés de quatre chaînes polypeptidiques.
- 3-2 Les chaînes lourdes et légères sont composées de régions constantes et variables.
- 3-3 La structure de la molécule d'anticorps a été déterminée par cristallographie aux rayons X.
- 3-4 Chacun des domaines d'une molécule d'immunoglobuline a une structure similaire.
- 3-5 Des régions localisées de séquence hypervariable forment le site de liaison à l'antigène.  
Résumé.

#### L'interaction de la molécule d'anticorps avec l'antigène.

- 3-6 De petites molécules se lient entre les domaines variables des chaînes lourdes et légères.
- 3-7 Les anticorps se lient à des sites de la surface des antigènes protéiques natifs.
- 3-8 L'interaction de l'anticorps avec des antigènes protéiques met en œuvre une surface impliquant la plupart, sinon tous, les CDRs.
- 3-9 L'interaction antigène : anticorps implique différents types de forces.  
Résumé.

#### L'origine de la diversité dans la réponse immune humorale.

- 3-10 Les gènes d'immunoglobulines sont réarrangés dans les cellules productrices d'anticorps.
- 3-11 Les régions variables complètes sont formées par la recombinaison somatique de segments de gènes séparés.
- 3-12 Les segments de gènes des régions variables sont présents en de multiples copies.
- 3-13 Le réarrangement des segments de gènes V, D et J est dirigé par des séquences d'ADN adjacentes.
- 3-14 Il y a quatre processus principaux participant à la génération de la diversité des anticorps.
- 3-15 Les répertoires de gènes d'immunoglobulines humaines rendent compte d'une certaine part de la diversité.
- 3-16 La jonction des segments de gènes variables est imprécise.
- 3-17 La régulation des gènes d'immunoglobulines réarrangés est telle que chaque cellule B fait un anticorps d'une seule spécificité.
- 3-18 Les gènes V réarrangés sont encore diversifiés par hypermutation somatique.  
Résumé.

#### Variation structurale des régions constantes des immunoglobulines.

- 3-19 Les régions constantes des immunoglobulines leur confèrent une spécificité fonctionnelle.
- 3-20 On distingue les isotypes d'après la structure des régions constantes de leurs chaînes lourdes.
- 3-21 La même région V<sub>H</sub> peut s'associer à différentes régions C<sub>H</sub>.
- 3-22 Le switch isotypique fait suite à une recombinaison au niveau d'un site spécifique.
- 3-23 L'expression de l'IgD dépend d'un traitement de l'ARN et non d'un réarrangement de l'ADN.
- 3-24 Les IgM et les IgA peuvent former des polymères.
- 3-25 Des anticorps peuvent reconnaître des différences d'acides aminés dans les immunoglobulines.  
Résumé.

#### Le récepteur des cellules B pour l'antigène et l'activation des cellules B.

- 3-26 Les formes transmembranaires et sécrétées de l'immunoglobuline sont engendrées par des messagers de chaînes lourdes alternatifs.
- 3-27 L'immunoglobuline transmembranaire est associée à un complexe de protéines invariante.
- 3-28 L'interconnexion des récepteurs pour l'antigène peut activer les cellules B.
- 3-29 Des cellules T auxiliaires sont nécessaires pour la plupart des réponses des cellules B à l'antigène.  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 3.

## Chapitre 4 : La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T

### La génération des ligands des cellules T.

- 4-1 Des cellules T ayant des fonctions différentes reconnaissent les peptides produits dans deux compartiments intracellulaires distincts.
- 4-2 Les deux classes de molécules CMH sont constituées de sous-unités différentes mais ont une structure tri-dimensionnelle semblable.
- 4-3 Une cellule T reconnaît un complexe formé par un fragment peptidique lié à une molécule du CMH.
- 4-4 Les peptides sont liés de façon stable aux molécules du CMH.
- 4-5 Les deux classes de molécules du CMH sont exprimées sur des cellules différentes.
- 4-6 Les peptides qui se lient aux molécules du CMH de classe I sont transportés de manière active du cytosol vers le réticulum endoplasmique.
- 4-7 Les molécules du CMH de classe I nouvellement synthétisées sont retenues dans le réticulum endoplasmique par liaison au TAP-1 jusqu'à ce qu'elle fixent un peptide.
- 4-8 Les peptides dérivant de protéines cytosoliques sont produits dans le cytosol avant d'être transportés dans le réticulum endoplasmique.
- 4-9 Les peptides présentés par des molécules du CMH de classe II sont produits dans des vésicules acides intracellulaires.
- 4-10 La chaîne invariante dirige les molécules du CMH de classe II néo-synthétisées vers des vésicules acides intracellulaires.
- 4-11 Une molécule spécialisée de type CMH de classe II catalyse le chargement des molécules du CMH de classe II avec des peptides produits de manière endogène.
- 4-12 Les caractéristiques de la liaison de peptides sur les molécules du CMH assurent une présentation effective des antigènes sur la surface cellulaire.  
Résumé.

### Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité : organisation et polymorphisme.

- 4-13 Les protéines impliquées dans le traitement et la présentation de l'antigène sont codées par des gènes situés dans le complexe majeur d'histocompatibilité.
- 4-14 Une variété de gènes ayant des fonctions spécialisées dans l'immunité sont aussi situés dans le CMH.
- 4-15 Les produits protéiques des gènes du CMH de classe I et de classe II sont hautement polymorphes.
- 4-16 Le polymorphisme du CMH influence la reconnaissance de l'antigène de manière indirecte, en contrôlant la liaison peptidique.
- 4-17 Le polymorphisme du CMH affecte d'une manière directe la reconnaissance des antigènes par les cellules T.
- 4-18 Les molécules des CMH hétérologues sont reconnues par 1-10% des cellules T.
- 4-19 Le polymorphisme du CMH élargit la liste des antigènes auxquels le système immunitaire peut répondre.
- 4-20 Le polymorphisme du CMH est créé par des processus génétiques multiples.  
Résumé.

### Le complexe formant le récepteur des cellules T.

- 4-21 Le récepteur des cellules T ressemble à un fragment Fab d'immunoglobuline associé à la membrane.
- 4-22 Les gènes du récepteur des cellules T ressemblent aux gènes d'immunoglobulines.
- 4-23 La diversité des récepteurs des cellules T est concentrée dans le CDR3.
- 4-24 La diversité des récepteurs des cellules T n'est pas amplifiée par hypermutation somatique.
- 4-25 Beaucoup de cellules T répondent à des superantigènes.
- 4-26 Le récepteur des cellules T est associé aux protéines invariantes du complexe CD3.
- 4-27 Les molécules co-récepteur CD4 et CD8 coopèrent avec le récepteur des cellules T pour la reconnaissance de l'antigène.

- 4-28 La reconnaissance de l'antigène active des protéines tyrosine kinases dans la cellule T.
- 4-29 Certaines variantes de peptides antigéniques ne provoquent que des signaux partiels ou peuvent même inhiber les réponses des cellules T.
- 4-30 Certaines cellules T portent une autre forme de récepteur formé par des chaînes  $\gamma$  et  $\delta$ .  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 4.

## 3ème Partie

## LE DÉVELOPPEMENT DES RÉPERTOIRES DES LYMPHOCYTES

### Chapitre 5 : Le développement des lymphocytes B

#### La génération des cellules B.

- 5-1 La moelle osseuse procure un micro-environnement essentiel pour le développement des cellules B.
- 5-2 Le développement des cellules B dépend du réarrangement séquentiel réussi de leurs gènes de chaînes lourde et légère.
- 5-3 L'expression des enzymes jouant un rôle dans le réarrangement des gènes d'immunoglobulines est inscrite dans le programme de développement.
- 5-4 Le réarrangement des gènes dans les cellules B est contrôlé par des protéines qui régulent l'état de la chromatine.
- 5-5 Le réarrangement des gènes d'immunoglobulines modifie l'activité des promoteurs des immunoglobulines.
- 5-6 Dans les cellules B en cours de développement, des molécules d'immunoglobulines incomplètes se combinent à des chaînes invariables pour orienter le réarrangement génique.
- 5-7 Le programme du réarrangement des gènes d'immunoglobulines explique la monospécificité des récepteurs des cellules B.
- 5-8 Les organes lymphoïdes procurent un second environnement essentiel pour les cellules B.  
Résumé.

#### Sélection des cellules B.

- 5-9 Les cellules B immatures peuvent être éliminées ou inactivées par contact avec des antigènes du Soi.
- 5-10 Certaines cellules B potentiellement autoréactives peuvent être récupérées par un nouveau réarrangement des gènes d'immunoglobulines.
- 5-11 Dans certaines espèces, la diversification des gènes d'immunoglobulines a surtout lieu après le réarrangement génique.
- 5-12 Les cellules B matures autoréactives peuvent être réduites au silence en périphérie.
- 5-13 Il y a une production continue de cellules B, mais seulement certaines participent au pool relativement stable des cellules B périphériques.  
Résumé.

#### L'hétérogénéité des cellules B.

- 5-14 Les cellules B CD5 ont un répertoire différent.
- 5-15 Les cellules B à des stades différents de leur développement se trouvent dans des sites anatomiques différents.
- 5-16 Les cellules B tumorales et leur équivalent normal occupent souvent les mêmes sites.
- 5-17 Les lymphocytes B tumoraux représentent des expansions clonales de cellules B.

5-18 Les cellules B malignes portent fréquemment des translocations chromosomiques qui associent des loci d'immunoglobulines à des gènes qui régulent la croissance cellulaire.  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 5.

## Chapitre 6 : Le thymus et le développement des lymphocytes T

### Le développement des cellules T dans le thymus.

- 6-1 Les cellules T se développent dans le thymus.
- 6-2 Le thymus est nécessaire pour la maturation des cellules T.
- 6-3 Les cellules T en développement prolifèrent dans le thymus mais la plupart y meurent.
- 6-4 Les étapes successives du développement des cellules T sont marquées par des changements dans leurs molécules de surface.
- 6-5 Les thymocytes aux différents stades de leur développement se trouvent dans des compartiments distincts du thymus.  
Résumé.

### Réarrangements des gènes du récepteur des cellules T et expression du récepteur.

- 6-6 Les cellules T ayant des récepteurs  $\alpha$  :  $\beta$  ou  $\gamma$  :  $\delta$  proviennent d'un progéniteur commun.
- 6-7 Les cellules exprimant les gènes particuliers  $\gamma$  :  $\delta$  apparaissent les premières au cours du développement embryonnaire.
- 6-8 Le réarrangement productif du gène de la chaîne  $\beta$  amorce le réarrangement du gène de la chaîne  $\alpha$ .
- 6-9 Les gènes de la chaîne  $\alpha$  du récepteur des cellules T peuvent entreprendre plusieurs réarrangements successifs.  
Résumé.

### Sélection positive et négative des cellules T.

- 6-10 Seules des cellules T spécifiques de peptides liés aux molécules du CMH du Soi se différencient dans le thymus.
- 6-11 Les cellules qui ne réussissent pas la sélection positive meurent dans le thymus.
- 6-12 La sélection positive régule aussi le réarrangement du gène de la chaîne  $\alpha$ .
- 6-13 L'expression de CD4 et de CD8 sur les cellules T matures est déterminée par la sélection positive.
- 6-14 Les cellules épithéliales du cortex thymique sont les agents de la sélection positive.
- 6-15 La sélection du co-récepteur se déroule en deux phases.
- 6-16 Les cellules T spécifiques des antigènes du Soi sont éliminées dans le thymus.
- 6-17 La sélection négative est très efficacement dirigée par des cellules présentatrices de l'antigène.
- 6-18 Les superantigènes sont les médiateurs d'une sélection négative des récepteurs des cellules T codés par des segments de gène V $\beta$  particuliers.
- 6-19 Les signaux pour une sélection positive ou négative doivent être différents.
- 6-20 La double exigence d'une activation des cellules T et d'une sélection dans le thymus expliquent pourquoi le CMH est très polymorphe mais peu polygénique.
- 6-21 Une série de tumeurs des cellules du système immunitaire peuvent s'expliquer par l'étude des différentes étapes du développement des cellules T.  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 6.

## 4ème Partie

# LA RÉPONSE IMMUNE ADAPTATIVE

## Chapitre 7 : Immunité à médiation cellulaire T

### La production des cellules T effectrices.

- 7-1 L'interaction initiale des cellules T naïves avec l'antigène a lieu dans les organes lymphoïdes périphériques.
- 7-2 La migration, l'activation et la fonction effectrice du lymphocyte reposent sur des molécules d'adhésion cellulaire.
- 7-3 L'interaction initiale des cellules T avec des cellules présentatrices d'antigène bénéficie aussi de l'intervention de molécules d'adhésion cellulaire.
- 7-4 Le ligand spécifique, mais aussi des signaux co-stimulateurs provenant d'une cellule spécialisée dans la présentation de l'antigène sont ensemble nécessaires pour l'expansion clonale des cellules T naïves.
- 7-5 Les macrophages sont des cellules "éboueuses" chez lesquelles la présentation d'antigènes étrangers aux cellules T naïves peut être induite par des pathogènes.
- 7-6 Les cellules dendritiques sont des inducteurs très efficaces de l'activation des cellules T.
- 7-7 Les cellules B sont très efficaces pour la présentation des antigènes qui se lient à leurs immunoglobulines de surface.
- 7-8 Les cellules T activées synthétisent le facteur de croissance "interleukine-2" et son récepteur.
- 7-9 Le signal co-stimulateur est nécessaire pour la synthèse et la sécrétion d'IL-2.
- 7-10 La reconnaissance de l'antigène en absence de co-stimulation conduit à la tolérance des cellules T.
- 7-11 Les cellules T qui prolifèrent se différencient en cellules T armées effectrices dont les propriétés de surface sont modifiées de telle manière qu'elles ne nécessitent plus l'intervention d'une co-stimulation.
- 7-12 La différenciation des cellules T CD4 en cellules T auxiliaires (TH2) ou T inflammatoires (TH1) est l'événement crucial qui détermine l'orientation prédominante de l'immunité, qui sera humorale ou à médiation cellulaire.
- 7-13 Les cellules T CD8 naïves peuvent être activées de différentes manières pour devenir des cellules T cytotoxiques.  
Résumé.

### Propriétés générales des cellules T effectrices.

- 7-14 Les interactions des cellules T effectrices avec les cellules cibles cellulaires sont initiées par des molécules d'adhésion cellulaire sans spécificité pour l'antigène.
- 7-15 Le complexe du récepteur de la cellule T commande la libération des molécules effectrices et les concentre sur la cible cellulaire.
- 7-16 Les fonctions effectrices des cellules T sont médiées par l'expression de molécules membranaires et sécrétées.
- 7-17 Les cytokines peuvent agir localement ou à distance.  
Résumé.

### La cytotoxicité exercée par des cellules T.

- 7-18 Les cellules T cytotoxiques peuvent induire un processus de mort programmée dans les cellules cibles.
- 7-19 Les cellules T cytotoxiques stockent des protéines cytotoxiques dans des granules préformés qu'elles libèrent par exocytose dirigée lors de la reconnaissance de l'antigène sur la cellule cible.
- 7-20 Des protéines de la membrane des cellules T CD8 peuvent aussi activer l'apoptose.
- 7-21 Les cellules T cytotoxiques tuent les cibles qui expriment un antigène spécifique.

- 7-22 Les cellules T cytotoxiques agissent aussi en libérant des cytokines.  
Résumé.

### L'activation des macrophages par les cellules T CD4 inflammatoires.

- 7-23 Les cellules T CD4 inflammatoires armées jouent un rôle central dans l'activation des macrophages.  
7-24 L'expression de cytokines et de molécules associées à la membrane sur des cellules T CD4 inflammatoires armées exige une néo-synthèse d'ARN et de protéines.  
7-25 L'activation des macrophages par des cellules T inflammatoires conduit à la mort bactérienne et doit être finement régulée pour éviter d'endommager les tissus de l'hôte.  
7-26 Des cellules T CD4 inflammatoires coordonnent la réponse de l'hôte contre les bactéries et les parasites intra-cellulaires.  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 7.

## Chapitre 8 : La réponse immune humorale

### La production d'anticorps par les lymphocytes B.

- 8-1 La réponse anticorps débute lorsque les cellules B fixent l'antigène et reçoivent un signal de la part de cellules T auxiliaires ou de certains antigènes microbiens.  
8-2 Les cellules T auxiliaires armées activent les cellules B qui reconnaissent le même antigène qu'elles.  
8-3 Des complexes " peptide : CMH de classe II " sur une cellule B peuvent engager des cellules T auxiliaires armées à produire des molécules, tant membranaires que sécrétées, qui activent la cellule B.  
8-4 La commutation isotypique (" switch ") nécessite l'expression du ligand du CD40 par la cellule T auxiliaire et est dirigée par des cytokines.  
8-5 Les cellules B activées prolifèrent de manière extensive dans le microenvironnement spécialisé du centre germinatif.  
8-6 L'hypermutation somatique survient dans les centroblastes qui se divisent rapidement dans le centre germinatif.  
8-7 Les centrocytes qui ne se divisent plus et qui portent les récepteurs les plus avides pour l'antigène, sont sélectionnés par leur liaison à l'antigène présent sur une cellule dendritique folliculaire.  
8-8 Les cellules B qui quittent le centre germinatif se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps ou en cellules B à mémoire.  
8-9 Les réponses des cellules B aux antigènes bactériens dotés de la capacité intrinsèque d'activer les cellules B ne nécessitent pas la coopération de cellules T.  
8-10 Les réponses des cellules B aux polysaccharides bactériens ne nécessitent pas la coopération de cellules T spécifiques  
Résumé.

### La distribution et les fonctions des isotypes.

- 8-11 Les anticorps des différents isotypes agissent en des endroits distincts et ont des fonctions effectrices distinctes.  
8-12 Des protéines de transport qui se lient au domaine Fc des anticorps, véhiculent les isotypes spécifiques au-delà des barrières épithéliales.  
8-13 Des IgG et des IgA de haute affinité peuvent neutraliser les toxines bactériennes.  
8-14 Des IgG et des IgA de haute affinité peuvent inhiber le pouvoir infectieux des virus.  
8-15 Des anticorps peuvent empêcher l'adhérence des bactéries aux cellules de l'hôte.  
Résumé.

### Rôle des cellules accessoires portant des récepteurs Fc dans l'immunité humorale.

- 8-16 Les récepteurs pour Fc des cellules accessoires servent de signal moléculaire spécifique pour les immunoglobulines des différents isotypes.  
8-17 Les récepteurs Fc des phagocytes sont activés par les anticorps fixés sur la surface des pathogènes.  
8-18 Les récepteurs Fc des phagocytes leur permettent d'ingérer et de détruire les pathogènes extracellulaires opsonisés.  
8-19 Les récepteurs Fc activent les cellules tueuses naturelles (NK) pour détruire des cibles recouvertes d'anticorps.  
8-20 Les mastocytes fixent les IgE avec une grande affinité.  
8-21 L'activation des mastocytes par des antigènes qui se lient aux IgE déclenche une réponse inflammatoire locale.  
Résumé.

### Rôle du système du complément dans l'immunité humorale.

- 8-22 Le complément est un système de protéines plasmatiques, qui interagit avec des anticorps liés et permet l'élimination des pathogènes.  
8-23 La molécule C1q se lie aux molécules d'anticorps pour enclencher l'activation de la voie classique du complément.  
8-24 La voie classique d'activation du complément génère une C3 convertase liée à la surface du pathogène.  
8-25 La C3 convertase liée à la surface du pathogène y dépose de grandes quantités de molécules de C3b.  
8-26 Le C3b lié engage une boucle d'activation de la voie alterne du complément qui amplifie les effets de la voie classique.  
8-27 Certains composants du complément se lient à des récepteurs spécifiques sur les phagocytes et interviennent pour stimuler leur activation.  
8-28 Les récepteurs pour le complément sont importants pour l'élimination des complexes immuns de la circulation.  
8-29 De petits fragments peptidiques libérés au cours de l'activation du complément déclenchent une réaction locale contre l'infection.  
8-30 Les protéines terminales du complément se polymérisent pour former des pores dans les membranes qui peuvent tuer les pathogènes.  
8-31 Des protéines régulatrices du complément servent à protéger les cellules de l'hôte contre les effets de l'activation du complément.  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 8.

## 5ème Partie

# LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DE L'ORGANISME SAIN OU MALADE

## Chapitre 9 : La défense de l'hôte contre l'infection

### Infection et immunité naturelle.

- 9-1 Le processus infectieux peut être divisé en plusieurs phases distinctes.  
9-2 Les maladies infectieuses sont causées par divers agents vivants qui se répliquent dans leurs hôtes.  
9-3 Les surfaces épithéliales opposent une barrière naturelle à l'infection.  
9-4 La voie alterne d'activation du complément assure une première ligne de défense non-adaptative contre de nombreux micro-organismes.  
9-5 Les macrophages assurent une immunité cellulaire naturelle dans les tissus et initient les réponses de défense de l'hôte.  
Résumé.

### Les réponses non-adaptatives de l'hôte contre l'infection.

- 9-6 La réponse immune innée produit des médiateurs inflammatoires qui recrutent de nouvelles cellules phagocytaires dans les foyers d'infection.
- 9-7 De petites protéines appelées chimiokines recrutent de nouvelles cellules phagocytaires dans les foyers d'infection.
- 9-8 Les neutrophiles prédominent au début de l'infiltration cellulaire dans les sites inflammatoires.
- 9-9 Des cytokines libérées par les macrophages activent aussi la réponse de phase aiguë.
- 9-10 Les interférons inhibent la réplication des virus et activent certaines réponses de la défense de l'hôte.
- 9-11 Des cellules cytotoxiques naturelles (cellules NK) sont impliquées dans la défense précoce contre certaines infections intracellulaires.
- 9-12 Des cellules T ayant des récepteurs  $\gamma:\delta$  sont présentes dans la plupart des épithéliums et peuvent contribuer à la défense des frontières de l'hôte.
- 9-13 Les cellules B CD5 forment une population de cellules B à part, produisant des anticorps contre des polysaccharides bactériens communs.  
Résumé.

### L'immunité adaptative contre l'infection.

- 9-14 L'activation des cellules T est engagée lorsque des cellules T en recirculation rencontrent l'antigène spécifique dans les tissus lymphoïdes qui l'ont drainé.
- 9-15 Les cytokines produites au cours des phases précoces d'une infection influencent la différenciation fonctionnelle des cellules T CD4.
- 9-16 La nature et la quantité de peptide antigénique peuvent aussi influencer la différenciation des cellules T CD4.
- 9-17 Les cellules T effectrices activées sont guidées vers les foyers infectieux par des molécules de leur surface nouvellement exprimées.
- 9-18 Les réponses anticorps se développent dans les tissus lymphoïdes sous le contrôle de cellules T auxiliaires armées.
- 9-19 Les réponses anticorps sont prolongées dans les cordons médullaires et dans la moelle osseuse.
- 9-20 Les mécanismes utilisés pour éliminer une infection dépendent de l'agent infectieux.  
Résumé

### La mémoire immunologique.

- 9-21 La mémoire immunologique persiste longtemps après l'infection.
- 9-22 L'expansion clonale et la différenciation clonale contribuent toutes les deux à la mémoire immunologique des cellules B.
- 9-23 Des cycles répétés d'immunisation conduisent à un accroissement de l'affinité des anticorps, résultant de l'hypermutation somatique et de la sélection par l'antigène dans les centres germinatifs.
- 9-24 Les cellules T à mémoire sont plus nombreuses et ont des exigences d'activation et des protéines membranaires distinctes de celles des cellules T effectrices armées.
- 9-25 L'antigène retenu peut jouer un rôle dans la mémoire immunologique.  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 9.

## Chapitre 10 : Les défaillances des mécanismes de défense de l'hôte

### Persistence de l'infection chez les individus normaux.

- 10-1 La variation antigénique peut permettre au pathogène d'échapper à l'immunité.
- 10-2 Certains virus persistent *in vivo* en cessant de se répliquer jusqu'à ce que l'immunité se dissipe.
- 10-3 Certains pathogènes résistent à la destruction par les mécanismes de défense de l'hôte ou les exploitent à leur profit.

- 10-4 Une immunosuppression ou des réponses immunes inappropriées peuvent contribuer à la persistance de la maladie.
- 10-5 Des réponses immunes peuvent contribuer directement à la pathogenèse.  
Résumé.

### Maladies dues à des immunodéficiences héréditaires.

- 10-6 Des déficits immunitaires héréditaires sont dus à des défauts dans des gènes récessifs.
- 10-7 L'effet principal des faibles taux d'anticorps se traduit par une incapacité d'éliminer les bactéries extra-cellulaires.
- 10-8 Les défauts des cellules T peuvent avoir pour résultat de faibles taux d'anticorps.
- 10-9 Les défauts affectant des composants du complément entraînent un fonctionnement défectueux de l'immunité humorale et une persistance des complexes immuns.
- 10-10 Les défauts des cellules phagocytaires permettent la dissémination des infections bactériennes.
- 10-11 Les déficits fonctionnels des cellules T entraînent des immunodéficiences combinées sévères.
- 10-12 Des défauts dans la production ou dans l'activité des cytokines peuvent être la cause d'immunodéficiences.
- 10-13 La transplantation de moelle osseuse et la thérapie génique peuvent être utilisées pour corriger des défauts génétiques.  
Résumé.

### Le syndrome d'immunodéficience acquise.

- 10-14 La plupart des sujets infectés par VIH progressent avec le temps vers un SIDA.
- 10-15 Le VIH est un rétrovirus qui infecte les cellules T CD4 et les macrophages.
- 10-16 La transcription du provirus VIH dépend de facteurs de transcription induits par l'activation de la cellule hôte infectée.
- 10-17 Le VIH accumule des mutations au cours de l'infection chez un même individu.
- 10-18 La réponse immune contrôle mais n'élimine pas le VIH.
- 10-19 Des substances qui bloquent la réplication du VIH entraînent une chute rapide du taux de virus infectieux et une augmentation des cellules T CD4, suivie par l'apparition de variants du virus doués de résistance à cette substance.
- 10-20 L'infection par le VIH conduit à un affaiblissement du taux des cellules T CD4, à une sensibilité accrue aux infections opportunistes et éventuellement à la mort.
- 10-21 La vaccination contre le VIH est une solution attractive au problème du SIDA mais pose beaucoup de difficultés.
- 10-22 La prévention et l'éducation demeurent les moyens qui permettront un contrôle de la dissémination du VIH et du SIDA.  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 10.

## Chapitre 11 : Les réponses immunes en absence d'infection

### L'allergie : réponses à des substances inoffensives.

- 11-1 Les réactions allergiques apparaissent quand des antigènes extrinsèques sont reconnus par un individu pré-sensibilisé.
- 11-2 La nature de la réaction allergique dépend de la nature de la réponse immune.
- 11-3 Les allergènes qui déclenchent des réponses IgE sont souvent transportés à faible dose à travers les muqueuses.
- 11-4 Des facteurs génétiques contribuent à la stimulation préférentielle des cellules T auxiliaires (" helper ") et à la prédisposition à l'allergie par IgE.
- 11-5 Les réponses dues aux IgE ont des conséquences différentes selon la dose d'allergène et sa voie d'entrée.
- 11-6 Le traitement par des anti-histaminiques n'a un effet que sur la première phase de la réponse engagée par les IgE.

- 11-7 Certaines réactions d'hypersensibilité immédiate reposent sur des IgG.
- 11-8 Les réactions d'hypersensibilité retardée sont sous la dépendance de cellules T CD4 inflammatoires et de cellules T CD8 cytotoxiques.  
Résumé.

### **Auto-immunité : réponses aux antigènes du Soi.**

- 11-9 Les réponses immunes adaptatives contre des antigènes du Soi peuvent être la cause d'une maladie auto-immune.
- 11-10 La sensibilité aux maladies auto-immunes dépend de facteurs environnementaux et génétiques, en particulier des gènes du CMH.
- 11-11 Au cours des maladies auto-immunes, les lésions tissulaires peuvent être provoquées soit par les anticorps soit par les cellules T.
- 11-12 Des autoanticorps contre des récepteurs entraînent des maladies en stimulant ou en bloquant la fonction du récepteur.
- 11-13 La formation chronique de complexes immuns est la cause de lésions tissulaires au cours des maladies auto-immunes systémiques.
- 11-14 Le mécanisme des lésions tissulaires d'origine auto-immune peut souvent être déterminé par le transfert adoptif.
- 11-15 Des autoanticorps peuvent servir à identifier la cible du processus auto-immun.
- 11-16 La cible d'une auto-immunité dépendante des cellules T est malaisée à identifier eu égard à la nature des ligands des cellules T.  
Résumé.

### **Le rejet de greffe : réponses contre des alloantigènes.**

- 11-17 Le rejet des greffes est une réponse immunologique reposant en majeure partie sur les cellules T.
- 11-18 La compatibilité entre donneur et receveur au niveau du CMH améliore le résultat des greffes.
- 11-19 Lors de greffes entre individus identiques au niveau du CMH, le rejet est provoqué par des peptides du non-Soi liés à des molécules du CMH du greffon.
- 11-20 Des anticorps qui réagissent avec l'endothélium entraînent un rejet de greffe hyperaigu.
- 11-21 Il y a toute une variété d'organes qui sont transplantés en routine en médecine clinique
- 11-22 Le fœtus représente une allogreffe bien tolérée, même à répétition.  
Résumé.

### **Tolérance et réponse aux tissus du Soi et du non-Soi.**

- 11-23 Des autoantigènes peuvent être trop peu abondants pour induire une délétion clonale ou une anergie, mais trop abondants pour échapper totalement à la reconnaissance.
- 11-24 L'induction d'une réponse spécifique contre un tissu nécessite l'expression d'une activité co-stimulatrice sur les cellules présentant l'antigène.
- 11-25 En absence de co-stimulation, il y a induction de tolérance.
- 11-26 La dominance de la suppression immune peut être démontrée dans des modèles de tolérance et peut affecter le cours d'une maladie auto-immune.
- 11-27 Les antigènes des sites immunologiquement privilégiés ne peuvent pas induire une attaque immune mais peuvent servir de cibles.
- 11-28 L'autoimmunité peut être provoquée par une infection de différentes manières.  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 11.

## **Chapitre 12 : Contrôle et manipulation de la réponse immune**

### **Régulation intrinsèque de l'immunité.**

- 12-1 Chez les sujets immunisés, les réponses secondaires et les suivantes reposent uniquement sur des lymphocytes à mémoire.
- 12-2 Des interactions entre les récepteurs des lymphocytes peuvent réguler le répertoire.
- 12-3 Les sous-groupes de cellules T CD4 peuvent réguler mutuellement leur croissance.
- 12-4 Les sous-groupes de cellules T CD4 peuvent réguler mutuellement leurs fonctions effectrices.
- 12-5 Les cytokines libérées par les cellules T CD8 peuvent agir sur les cellules T CD4, les cellules B et les macrophages.  
Résumé.

### **Régulation extrinsèque des réponses immunes indésirables.**

- 12-6 Les médicaments cytotoxiques et les stéroïdes provoquent une immunosuppression en tuant les cellules en division mais provoquent des effets secondaires importants.
- 12-7 La cyclosporine A, le FK506 et la rapamycine sont de puissants agents immunosuppresseurs qui interfèrent dans le signal activateur des cellules T.
- 12-8 Des anticorps contre des molécules de la surface cellulaire ont été utilisés pour éliminer des sous-groupes spécifiques de lymphocytes ou pour inhiber leur fonction.
- 12-9 On peut agir sur l'activation du sous-groupe de lymphocytes CD4 au moyen de cytokines, d'anticorps anti-cytokines, en jouant sur la dose et la voie d'administration de l'antigène ou sur la structure de l'antigène.  
Résumé.

### **Utilisation de la réponse immune pour lutter contre les tumeurs.**

- 12-10 Certaines tumeurs peuvent être détectées et rejetées par le système immunitaire.
- 12-11 Les tumeurs peuvent échapper à l'immunosurveillance de différentes manières.
- 12-12 Des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes tumoraux, seuls ou liés à des toxines, peuvent contrôler la croissance tumorale.
- 12-13 L'augmentation de l'immunogénicité des tumeurs est prometteuse dans la thérapie anti-cancéreuse.  
Résumé.

### **Manipulation de la réponse immune pour combattre l'infection.**

- 12-14 Certaines conditions doivent être réunies pour qu'un vaccin soit efficace.
- 12-15 La technologie de l'ADN recombinant peut être utilisée pour réduire la virulence des virus ou pour introduire dans des souches vaccinales des gènes codant des antigènes protecteurs.
- 12-16 Des peptides synthétiques issus d'antigènes protecteurs peuvent engager une immunité protectrice.
- 12-17 De nouveaux adjuvants et de nouveaux systèmes d'administration sont nécessaires pour les vaccins faits de peptides, de protéines et d'hydrates de carbone.
- 12-18 Une immunité protectrice peut être induite par l'injection intramusculaire d'ADN codant pour des antigènes microbiens et des cytokines humaines.  
Résumé.  
Résumé du Chapitre 12.