

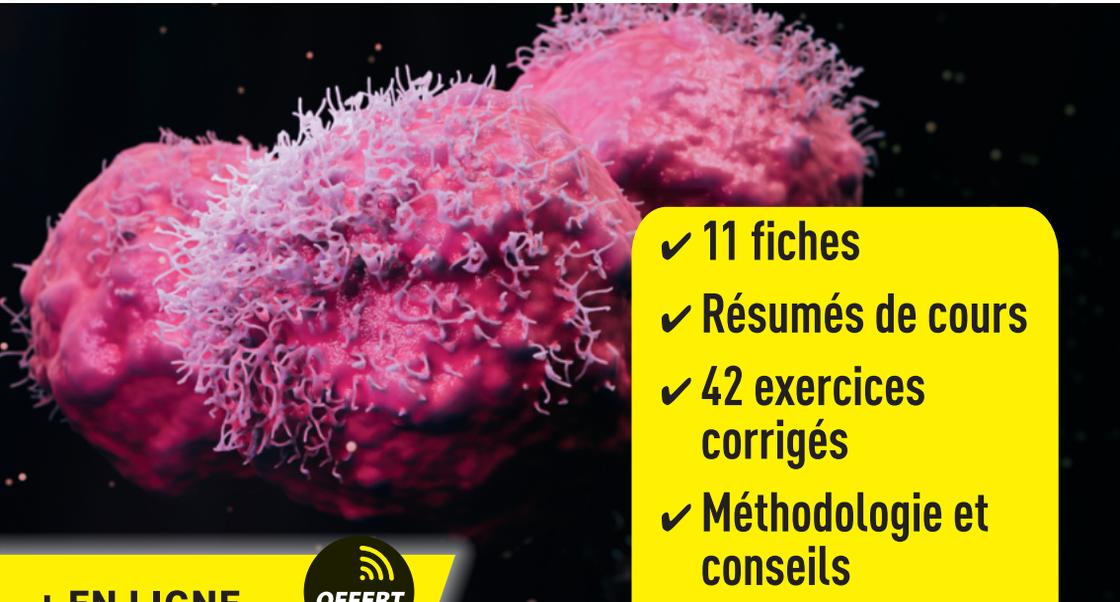
**-SUP-
en poche**

BIOLOGIE

L2/ L3

Toute l'immunologie en 11 fiches

Jean-Luc Aymeric • Gérard Lefranc • Franck Mennechet
Préface de Vittorio Colizzi



- ✓ 11 fiches
- ✓ Résumés de cours
- ✓ 42 exercices corrigés
- ✓ Méthodologie et conseils

+ EN LIGNE



QCM et exercices

deboeck B
SUPÉRIEUR

Toute l'immunologie en 11 fiches

**-SUP-
en poche**

BIOLOGIE

L2 / L3

2^e édition

Toute l'immunologie en 11 fiches

**Jean-Luc Aymeric
Gérard Lefranc
Franck Mennechet**

Préface de Vittorio Colizzi

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

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 : octobre 2023
Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2023/13647/143

ISBN 978-2-8073-4828-8

Sommaire

Préface.....	7
Introduction.....	9
Présentation du système immunitaire.....	11
1 Les différentes cellules du système immunitaire	13
2 Les molécules effectrices de l'immunité.....	35
3 Les tissus et organes du système immunitaire	57
4 La perception du non-Soi	77
5 La réaction inflammatoire	95
6 Prise en charge des antigènes.....	115
7 Reconnaissance des antigènes par les lymphocytes.....	125
8 La réponse adaptative.....	135
9 Spécificité et diversité de la reconnaissance antigénique.....	149
10 Déficiences immunitaires primaires : les mécanismes moléculaires	167
11 La vaccination.....	181

Préface

Immunologie, disciplines du présent et du futur

La Préface de l'édition précédente de cet ouvrage, écrite par le Pr. Michel Fougereau, couvrait l'histoire de l'immunologie depuis ses origines jusqu'aux dernières données obtenues grâce à la biologie moléculaire. Cette nouvelle préface, également à la lumière des mises à jour de cette présente édition du livre « Immunologie en 11 fiches », vise à fournir quelques réflexions sur la nécessité de disposer d'une base solide de connaissances immunologiques, en identifiant quelques points de l'avenir de l'immunologie.

Les développements conceptuels et technologiques de la biologie moléculaire ont confirmé toutes les connaissances immunologiques développées par la biochimie et la biologie cellulaire. Le séquençage des protéines, de l'ARNm et de l'ADN, des récepteurs d'antigènes des lymphocytes T et B, des protéines majeures d'histocompatibilité, de diverses cytokines et de nombreux récepteurs cellulaires nous a permis de mieux comprendre comment le système immunitaire est capable de distinguer le soi du non-soi, de tolérer le premier et de combattre le second dans les conditions physiologiques normales, les exceptions à cette règle étant responsables de l'autoimmunité.

La bioinformatique appliquée à l'immunologie utilise de nombreuses bases de données comportant des millions de séquences, permettant aujourd'hui de prédire précisément les séquences antigéniques reconnues (cartographie des épitopes), de caractériser de nombreuses tumeurs (notamment lymphomes et leucémies), d'évaluer l'efficacité des vaccins, et de développer des diagnostics d'une grande précision. L'immunogénétique et l'immunoinformatique rassemblent toutes ces données à l'échelle des génomes pour y déceler le polymorphisme en relation avec les situations observées et les bases moléculaires (délétions, codons Stop...) pouvant expliquer des déficits immunitaires.

Si le siècle dernier a été caractérisé par la compréhension des molécules effectrices du système immunitaire, ce siècle ouvre la voie à la compréhension des mécanismes de régulation moléculaire qui sont à l'origine du contrôle de la réponse immunitaire, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire et de l'apoptose. Moins de 30 % de notre génome code pour des protéines, tandis que plus de 70 % sont non codants, mais jouent un

rôle important, notamment dans la régulation des gènes. Les ARN non codants, en particulier les microARN (de 20 à 22 bases), se lient aux ARNm, bloquant ou améliorant l'expression des gènes et la production de protéines impliquées dans tous les processus immunologiques et inflammatoires. Le système de régulation des microARN est très redondant, et plusieurs microARN ciblent le même ARNm. Les microARN sont hautement conservés dans le monde animal, végétal et microbien, ce qui représente également une clé pour comprendre l'approche « One Health » au niveau moléculaire, où la santé humaine est en étroite corrélation avec la santé animale et environnementale.

De la bioinformatique à l'Intelligence Artificielle (IA), le chemin est court, car l'IA et les supercalculateurs sont capables de résoudre des problématiques auxquelles la bio-informatique seule ne peut pas répondre, notamment lorsque les systèmes étudiés sont complexes et dynamiques, tels que ceux liés à la régulation du système immunitaire, de la réponse inflammatoire, de la coagulation, etc.

C'est pourquoi l'étudiant d'aujourd'hui doit connaître le système immunitaire dans toutes ses phases, de la reconnaissance des antigènes, à la prolifération lymphocytaire et à la construction de la mémoire immunologique, en passant par les molécules et cellules effectrices de la réponse, jusqu'à sa régulation fine cellulaire, moléculaire et génomique.

Vittorio Colizzi, MD, PhD
Professeur d'Immunologie & Pathologie,
Professeur émérite à l'UNESCO Chair in Biotechnology
and Bioethics, Université de Rome Tor Vergata

Introduction

L'immunologie est un domaine particulièrement fascinant, mais également difficile à intégrer dans son ensemble. Nous savons aujourd'hui que le système immunitaire communique avec le système nerveux central, le système endocrinien ou encore le microbiote, multipliant ainsi les paramètres biologiques, tout en élargissant notre vision du domaine, et, par conséquent, sa complexité. Les nomenclatures sont encore imparfaites et en permanente évolution. Par beaucoup d'aspects, les concepts d'immunologie vont nécessiter corrections et réévaluations dans les prochaines années. Il n'est pas rare, non plus, d'entendre l'immunologie aborder certains concepts scientifiques à la frontière de la philosophie. Par exemple, les notions de « tolérance » ou même d'« antigène » sont difficiles à intégrer, et donc à enseigner également. À la question, « combien de temps dure une mémoire immunitaire ? » la réponse sera : « cela dépend ». Nous sommes tous différents devant la maladie ; c'est ce qui rend ce domaine si passionnant, si l'on considère les réponses immunitaires à l'échelle de l'espèce et non de l'individu. Comme pour beaucoup d'autres domaines scientifiques, notre approche de l'immunologie a considérablement évolué ces dernières décennies. Cet ouvrage se propose d'exposer les bases de l'immunologie classique, mais aborde aussi certaines parties de l'immunologie « non conventionnelle » pour lesquelles nos connaissances et notre compréhension sont aujourd'hui encore insuffisantes. Ce livre est une introduction solide de l'immunologie qui s'adresse principalement aux lecteurs possédant des bases en biologie, tels que les étudiants en Licence universitaire des Sciences de la Vie, les étudiants en PASS/LAS ou en préparation des concours de l'enseignement secondaire (CAPES, CAPET, Agrégation).

Il est amplement établi que le système immunitaire est un « outil » que l'organisme utilise généralement pour interagir avec l'environnement extérieur, principalement les pathogènes, mais pas uniquement. Les pathogènes ont imposé une pression de sélection primordiale à l'évolution chez l'Homme. En ce sens, le système immunitaire a évolué afin de combattre les maladies infectieuses. Pendant longtemps, l'immunologie était considérée comme la science permettant de distinguer le « Soi » du « non-Soi ». Aujourd'hui, l'immunologie est principalement perçue comme la science qui étudie les mécanismes visant à nous protéger des « agressions », ou du « danger » en quelque sorte, que celui-ci provienne d'un pathogène ou non. Comme l'illustrent les cancers, le danger ne provient

pas toujours de l'extérieur. En lien avec notre alimentation, notre façon de vivre et même nos émotions, les réponses immunitaires ont la délicate fonction de protéger nos cellules, tissus et organes contre les multiples dangers pouvant nuire à leur intégrité. Ce sont les « acteurs » et les mécanismes de défense assurant cette protection que nous nous proposons de vous présenter dans cet ouvrage.

Présentation du système immunitaire

Le système immunitaire a pour rôle de maintenir l'intégrité biologique de l'organisme, ce qu'il accomplit en assumant les fonctions suivantes :

- **reconnaissance** et **tolérance** du **Soi** (et du non-Soi « inoffensif »),
- **reconnaissance** et **élimination** du **non-Soi** « dangereux » (et du Soi altéré).

Il participe donc à la défense anti-infectieuse, à l'immunité antitumorale ainsi qu'au rejet de greffe. L'immunologie est aussi définie comme la science qui caractérise les mécanismes biologiques permettant de lutter contre le « danger », quelle qu'en soit son origine (infectieuse ou non).

La défense de l'hôte nécessite différents systèmes de reconnaissance et une grande variété de mécanismes effecteurs pour détecter et détruire le non-Soi et le Soi altéré dans les diverses régions de l'organisme. L'immunité **innée** ou **naturelle**, présente chez tous les métazoaires et les plantes, est constituée par des barrières anatomiques, physiologiques, phagocytaires et inflammatoires. Elle constitue la première ligne de défense de l'organisme. La réponse immunitaire **adaptative** est apparue au cours de l'évolution, il y a 450 millions d'années, et est observée uniquement chez les vertébrés gnathostomes (à mâchoires). Elle est caractérisée par la reconnaissance spécifique d'**antigènes** (Ag) et la création d'une **mémoire** immunitaire ; cette dernière permet de lutter plus efficacement et plus rapidement lors d'une rencontre ultérieure du même antigène. La réponse immunitaire adaptative nécessite une « adaptation » aux Ag ciblés. Les cellules de l'immunité adaptative doivent d'abord être sélectionnées, puis amplifiées, nécessitant plusieurs jours de mise en place (réponse tardive) afin de pouvoir lutter efficacement contre les Ag ciblés.

- ◆ Pour assurer ces fonctions de reconnaissance et d'élimination, l'immunité met en jeu une multitude de **cellules** et de **molécules**, permettant de définir une **immunité cellulaire** et une **immunité humorale** respectivement.
- ◆ Ainsi, les différentes composantes de l'immunité peuvent être caractérisées en fonction de leur nature et de leur type de reconnaissance comme le montre le **tableau 1**.

Tableau 1 Caractérisation de quelques composantes immunitaires en fonction de leur nature biologique et de leur type de reconnaissance

Reconnaissance \ Nature	Immunité innée	Immunité adaptative
Cellules	Granulocytes Lymphocytes NK	Lymphocytes T Lymphocytes B
Molécules	Lectines Complément Interleukines Protéines MH1-like	Immunoglobulines (IG) Récepteurs T (TR) Protéines majeures d'histocompatibilité (MH)*

* Les protéines MH sont couramment désignées par HLA ou CMH (MH1 = HLA-I = CMH-I ; MH2 = HLA-II = CMH-II)

En l'absence de réponse immunitaire, les cellules de l'immunité innée sont présentes au sein des différents tissus de l'organisme tandis que celles relevant de l'immunité adaptative sont localisées dans les tissus et organes lymphoïdes.

Au cours d'une réponse immunitaire, les composantes cellulaires et humorales des immunités naturelle et adaptative interagissent au niveau du site concerné afin de coordonner et de renforcer mutuellement leurs actions.

1

COURS

Les différentes cellules du système immunitaire

[MOTS-CLÉS : polynucléaires, phagocytes, lymphocytes, *reactive oxygen species*, NETose, présentation antigénique, granzyme/perforine, apoptose]

La quasi-totalité des cellules immunitaires dérive de **cellules souches hématopoïétiques (CSH)** pluripotentes localisées dans la moelle osseuse ; ces cellules souches sont les seules capables d'auto-renouvellement.

Sous l'effet des différents médiateurs synthétisés par les cellules du micro-environnement ainsi que de ceux libérés par les cellules matures activées (macrophages et lymphocytes T essentiellement), les cellules souches se différencient soit en cellules progénitrices lymphoïdes (CLP), soit en cellules progénitrices myéloïdes. À leur tour, ces cellules progénitrices se différencient pour donner les différentes cellules matures. À l'exception des lymphocytes T, les étapes de prolifération et de différenciation se déroulent dans la moelle osseuse. Un modèle schématisant ces événements de l'**hématopoïèse** est proposé dans la figure 1.1.

À l'issue de l'hématopoïèse, les cellules quittent la moelle osseuse par la circulation sanguine.

1 Les cellules myéloïdes

Au cours de l'hématopoïèse, la lignée myéloïde génère les polynucléaires et les phagocytes mononucléés ainsi que les érythrocytes et les plaquettes sanguines. Elles relèvent toutes de l'immunité naturelle.

1.1 Les polynucléaires ou granulocytes

Ces cellules contiennent un noyau polylobé et de nombreux granules dont le comportement à différents colorants est à l'origine de leur nom.

Les polynucléaires neutrophiles (PNN ; figure 1.2)

Ce sont les plus abondants (90 % des polynucléaires) ; leur nombre est compris entre 1 500 et 8 000 par mm^3 de sang, mais peut croître jusqu'à 20 000 en cas d'infection. Leur demi-vie est brève, de l'ordre de 4 à 10 h après avoir quitté la moelle osseuse. Ce sont les premières cellules recrutées au site d'une infection. Ils contiennent plusieurs types de granules qui sont synthétisés chronologiquement au cours de leur différenciation ; chacun de ces granules renferme des médiateurs spécifiques impliqués dans la migration des neutrophiles et l'élimination du non-Soi.

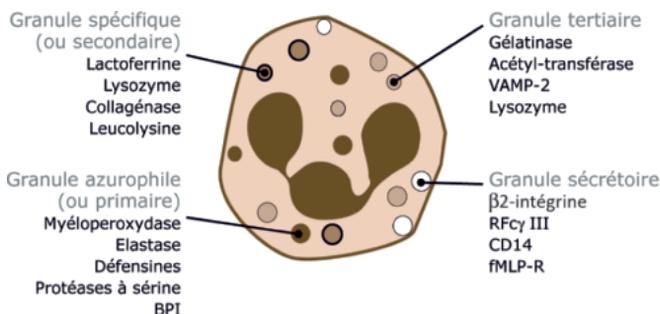


Figure 1.2 Le polynucléaire neutrophile et ses granules

fMLP-R : récepteur des peptides formylés ; BPI : Bactericidal/permeability-increasing protein

Les polynucléaires éosinophiles (Eo)

Leur nombre avoisine les 350 éléments par mm^3 de sang. Leur taille varie de 12 à 14 μm ; ils présentent un noyau bilobé ainsi que de nombreux granules. Ils se localisent dans les tissus où ils survivent une dizaine de jours. Ils interviennent dans la défense antiparasitaire, notamment à l'encontre des helminthes, en libérant de nombreux médiateurs dont la **protéine basique majeure (MBP)**.

Les polynucléaires basophiles (Ba)

Ce sont des leucocytes sanguins dont le diamètre varie de 8 à 10 μm et dont le nombre est compris entre 20 et 60 par mm^3 de sang. Ils possèdent de nombreux granules pouvant masquer l'observation du noyau. Leur durée de vie est brève, de 3 à 4 jours.

Les mastocytes (Ma)

Ils représenteraient l'équivalent tissulaire des basophiles. Ils sont particulièrement abondants dans les tissus en contact avec l'environnement (peau, muqueuses) où ils se localisent à proximité des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses ; leur durée de vie s'étend sur plusieurs dizaines de jours. Comme les basophiles, ils contiennent de nombreux granules et expriment sur leur membrane les récepteurs aux IgE de haute affinité (RFc ϵ 1).

Lorsqu'ils sont activés, les **mastocytes** et les **basophiles** libèrent de nombreux médiateurs chimiques (dont l'histamine) à l'origine – entre autres – de la réponse inflammatoire. Ces cellules sont également impliquées dans les réactions d'hypersensibilité de type I (asthme, rhinite allergique, eczéma...)

1.2 Les phagocytes mononucléés

Il s'agit de l'ensemble des cellules issues de la lignée des monocytes ; elles sont parfois désignées sous le terme de **système réticulo-histiocytaire**.

Les monocytes (Mo)

Ils sont exclusivement sanguins et leur nombre est compris entre 500 et 1000 par mm^3 de sang. Leur diamètre varie entre 9 et 15 μm ; ils présentent un noyau réniforme et homogène. Les monocytes circulent dans le sang pendant 8 h environ, puis ils migrent dans les tissus où ils se différencient en cellules dendritiques ou macrophages résidents (figure 1.1) à longue durée de vie qui participent à la surveillance de ces tissus.

Les macrophages (M Φ)

Ils présentent des morphologies variées en fonction de leur tissu de résidence, à tel point qu'ils sont désignés par des termes divers (cellules microgliales du tissu nerveux, cellules de Küppfer du foie, ostéoclastes de l'os, macrophages alvéolaires du poumon ...). D'un diamètre habituellement compris entre 20 et 25 μm (parfois jusqu'à 70 μm), ils présentent un plus grand nombre d'organites par rapport aux monocytes.

Les cellules dendritiques myéloïdes (mDC)

Elles se retrouvent dans tous les compartiments de l'organisme où elles jouent un rôle de sentinelle à l'instar des macrophages. Elles sont caractérisées par la présence de multiples extensions membranaires rappelant les dendrites des neurones. Les mDc sont représentés par des sous-populations qui diffèrent dans l'expression de leurs récepteurs et leur localisation. La plupart de ces cellules peuvent migrer dans les vaisseaux lymphatiques et de gagner les organes lymphoïdes secondaires pour présenter les antigènes aux lymphocytes T.

2 Les cellules lymphoïdes

Appelées lymphocytes quand elles sont matures, leur nombre est compris entre 1 500 et 4 000 par mm^3 de sang ; elles relèvent de l'immunité naturelle ou adaptative selon le cas. À l'exception des lymphocytes NK (Ly NK) et des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), ce sont de petites cellules (6 à 9 μm de diamètre) présentant un rapport nucléo-cytoplasmique élevé (~ 90 %).

2.1 Les lymphocytes T (Ly T)

Ils représentent 75 % des cellules lymphoïdes circulantes. Ce sont les seules cellules immunitaires qui se différencient dans le **thymus**, d'où leur nom (T).

Les Ly T expriment tous un récepteur membranaire, le récepteur **T** ou **TR** (*T-Receptor*) constitué par un hétérodimère de chaînes glycoprotéiques $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$, reconnaissant les antigènes spécifiques présentés à la surface d'une cellule présentatrice d'antigènes (CPA). Le TR est associé aux protéines du corécepteur CD3 qui assure la transduction du signal à l'intérieur du Ly T. TR et CD3 forme le **TcR** (figure 1.3). En fonction de la nature des chaînes composant le TR ($\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$) et des Ag reconnus, plusieurs **sous-populations de lymphocytes T** sont discriminées.

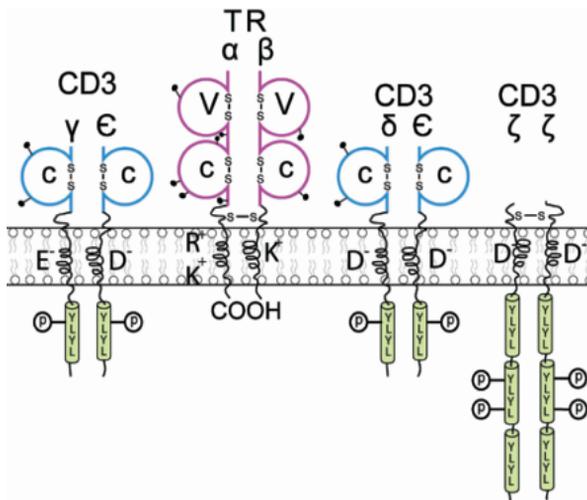


Figure 1.3 Le récepteur des lymphocytes T $\alpha\beta$

Le récepteur T, ici TR $\alpha\beta$, associé au corécepteur CD3 forme le TcR $\alpha\beta$ (TCR dans la littérature).

Les acides aminés chargés positivement dans la région transmembranaire des chaînes α et β du TR interagissent avec les acides aminés chargés négativement de la région transmembranaire des protéines CD3. Les motifs ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*), de séquence Y...L.....Y...L (Y : tyrosine, L leucine), représentés par les cylindres verts, assurent la transmission du signal suite à la reconnaissance du peptide antigénique.

V : domaine variable (V-domaine du TR); C : domaine constant (C-domaine du TR, C-like du CD3);

● — : site de N-glycosylation.

(avec la permission de M-P. Lefranc and G. Lefranc, LIGM, Fondateurs et Auteurs d'IMGT[®], the international ImMunoGeneTics information system[®], <https://www.imgt.org>).

Cet ouvrage est une Introduction solide à l'immunologie, il s'adresse principalement aux étudiants en Sciences de la Vie, en prépa PASS-LAS ou en préparation des concours de l'enseignement secondaire (CAPES, CAPET, Agrégation).

Jean-Luc Aymeric

retraité, était Maître de Conférences à l'Université de Montpellier (Immunologie et Microbiologie), responsable de la Licence « Sciences de la Vie » et membre de l'UMR 1333.

Gérard Lefranc

est Professeur émérite à l'Université de Montpellier (Immunologie et Génétique) et membre de l'Institut de Génétique humaine, UMR 9002 CNRS-Université de Montpellier.

Franck Mennechet

est Maître de Conférences à l'Université de Montpellier (Immunologie) et membre du laboratoire de « Pathogenèse et contrôle des infections chroniques et émergentes » Unité INSERM UMR1058, Montpellier.

Ce livre expose les bases de l'immunologie classique, il aborde également l'état des connaissances actuelles et de la compréhension que nous pouvons en avoir.

Chaque fiche contient :

- > **L'essentiel à savoir**, les **notions théoriques fondamentales** illustrées d'exemples
- > Des **coups de pouces** et des **conseils méthodologiques**
- > Des **mises en pratique**, avec **exercices et corrigés**
- > Des **QCM corrigés**

RESSOURCES NUMÉRIQUES OFFERTES

Pour mieux comprendre et testez vos connaissances grâce aux QR codes :

- **QCM interactifs**
- **Exercices**
- **Corrigés**

17,95 €

ISBN : 978-2-8073-4828-8



9 782807 348288

deboeck **B**
SUPÉRIEUR

www.deboecksuperieur.com