

Chez le même éditeur

Immunologie, par L. Chatenoud et J.-F. Bach

Immunologie, par N. Genetet

Traité d'immunologie, par J.-F. Bach

Atlas de poche d'immunologie, par G.-R. Burmester et A. Pezzutto

Immunologie animale, par P.-P. Pastoret, A. Govaerts et H. Bazin

Le monde du vivant, par W.K. Purves, G.H. Orians, H.C. Heller et D. Sadava

Biologie moléculaire de la cellule, par B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts et P. Walter

Biologie moléculaire de la cellule – Livre d'exercices, par B. Alberts, J. Wilson et T. Hunt

L'essentiel de la biologie cellulaire, par B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts et P. Walter

Biochimie, par L. Stryer, J. Berg et J. Tymoczko

Biochimie et biologie cellulaire, par P. Kamoun, A. Lavoinne et H. de Verneuil

Aide-mémoire de biochimie et biologie moléculaire, par A. Lavoinne et S. Bekri

Jean CLOS

L'immunité chez les animaux et les végétaux

*Aspects fondamentaux
et physiopathologiques*

Médecine Sciences

Publications

<http://www.medecine.lavoisier.fr>

Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc
Édition : Élodie Lecoquerre
Fabrication : Estelle Perez
Couverture : Isabelle Godenèche
Composition : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq
Impression : Sepec, Péronnas

ISBN : 978-2-257-20522-3

© 2012 Lavoisier SAS

11 rue Lavoisier
75008 Paris

Avant-propos

Cet ouvrage présente une **vision intégrée** et **moderne** de l'immunologie à travers ses **aspects fondamentaux** et **physiopathologiques** ; il s'adresse aux étudiants en **Sciences de la Vie** (licence, master, doctorat, concours), ainsi qu'aux étudiants en **médecine, pharmacie** et **agronomie**.

La prise en compte des **données** les plus **récentes** de la **recherche**, associée à des **innovations** nombreuses et variées dans sa **présentation** en font un ouvrage **attractif** et **didactique** dans un domaine particulièrement complexe et en constante évolution.

Sur la forme, le texte principal se veut concis, faisant apparaître les **idées essentielles**, souvent révélées dans le titre même des chapitres et des paragraphes. Les **mots-clés** sont en gras dans les introductions et les résumés. Chaque chapitre est agrémenté de plusieurs **encadrés** et complété par quelques **annexes**. L'ouvrage est par ailleurs **abondamment illustré** et la légende des figures particulièrement détaillée, en évitant ainsi d'encombrer le texte lui-même.

Sur le fond, plusieurs points concernant la **première partie** consacrée à la défense immunitaire chez les **animaux** sont particulièrement remarquables :

— dans le domaine « classique » de l'immunité animale, le texte est bâti autour d'un **fil conducteur** correspondant au changement de statut de la cellule la plus importante du système immunitaire, la **cellule dendritique**, une variété de phagocyte qui **initie, régule, amplifie** et met un **terme** à la réponse immune ; ce changement de fonction va de pair avec sa maturation qui commence dans les tissus périphériques (immunité innée immédiate) et se termine dans les ganglions (immunité adaptative mémoire). Cette cellule joue par ailleurs un rôle majeur dans les **relations** entre le **système nerveux** et le **système immunitaire** *via* le glutamate et elle est la **plaque tournante** entre l'inflammation aiguë et chronique ; enfin, son rôle initiateur de la réponse immune et à l'interface des réponses innée et adaptative en fait une cellule majeure en **immunothérapie cellulaire** et dans la mise au point de nouveaux **adjuvants** vaccinaux.

Rappelons que le prix Nobel de Physiologie et Médecine 2011 a été attribué à l'américain Bruce Beutler, le canadien Ralph Steimann et le français Jules Hoffmann pour leur découverte des mécanismes de la réponse innée initiée par la voie *Toll* de la cellule dendritique présente de la drosophile à l'homme. Trois ans après le Nobel reçu par Françoise Barre-Sinoussi et Luc Montagné pour leur recherche sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ce nouveau prix montre l'excellence de la recherche française dans ce domaine de l'immunologie et ce, malgré des moyens financiers bien inférieurs à ceux de nombreux pays ;

— dans sa **première partie**, cet ouvrage aborde aussi **deux thèmes majeurs**, largement ignorés dans les ouvrages de référence : l'**apoptose** qui joue un rôle primordial dans l'ontogenèse, le fonctionnement et la sénescence du système immunitaire, et les **relations réciproques** entre les **systèmes nerveux, endocrinien** et **immunitaire** qui permettent d'aborder un domaine de recherche en plein essor, la **psycho-neuro-endocrinologie** où les effets du stress tiennent une place de choix.

La **deuxième partie** consacrée à la défense des **végétaux** contre les agressions biotiques est **doublement innovante** sur le fond et la forme. D'abord **peu** ou **pas d'ouvrages** récents sont consacrés à ce domaine en plein essor ; par ailleurs, les mécanismes de défense y sont présentés de **manière comparative** car si, à l'échelle de l'organisme, tout sépare animaux et végétaux, à l'échelle moléculaire, bien des **données fondamentales rapprochent** la **cellule immunocompétente** de la **cellule végétale** : reconnaissance des antigènes et voies de signalisation conduisant à l'expression d'une multitude de gènes défensifs. Ainsi, à l'instar de cellule dendritique animale, la **cellule végétale** dispose de **deux systèmes de défense** ayant de fortes ressemblances avec les réponses innée et adaptative observées chez les animaux : une **réponse immédiate** induite par des éliciteurs extracellulaires, communs aux deux règnes, et une **réponse différée**, appelée « gène pour gène » induite par des éliciteurs intracellulaires, essentiellement des facteurs de virulence.

Enfin, les données les plus récentes sur l'**immunothérapie** et sur les **méthodes de lutte** contre les **phytopathogènes** et les **phytophages** complètent cet ouvrage dans les domaines de la **médecine** et de l'**agronomie**. Au-delà de l'immunologie clinique anti-infectieuse, il intègre les **maladies auto-immunes**, les **réactions d'hypersensibilité**, les **transplantations** et les **cancers**. Par ailleurs, la **protection des cultures** étant une composante essentielle de l'agriculture et de l'avenir de l'homme, cet ouvrage présente aussi une **grande variété de stratégies** permettant de stabiliser les productions et d'en améliorer la rentabilité par la **prévention** et la **gestion de l'infestation des cultures** par les maladies et les ravageurs.

Sommaire

Avant-propos	V
Introduction générale	1
Partie 1. Les défenses des animaux contre les agressions biotiques	
Chapitre 1. Les phagocytes « conventionnels »	7
1. Les pathogènes ou la notion d'antigène extra- et intracellulaire.....	7
1.1. Les virus	7
1.2. Les bactéries	10
1.3. Les parasites : protozoaires, vers et champignons	15
2. Les différents types de phagocytes : origine, localisation et maturation.....	16
2.1. La lignée monocytaire	16
2.2. Les « sentinelles » du système immunitaire.....	18
2.3. La « carte d'identité » des phagocytes.....	18
2.4. La maturation extramédullaire des cellules dendritiques : des acteurs majeurs de la défense immunitaire.....	28
3. Reconnaissance et phagocytose des pathogènes : les mécanismes fondamentaux de l'intervention des phagocytes dans la réponse innée à médiation cellulaire.....	31
3.1. La phagocytose : un processus d'élimination de la plupart des bactéries, de nombreux protozoaires et levures, et de certains virus.....	31
3.2. Les cellules dendritiques peuvent interrompre le cycle de réplication des rétrovirus	36
3.3. Les phagocytes peuvent aussi éliminer les pathogènes non ingérés.....	39
4. Les bactéries et les virus détournent la machinerie cellulaire à leur profit : l'histoire d'une co-évolution.....	43
4.1. Le cycle de réplication des rétrovirus : le « <i>hijacking</i> » viral.....	43
4.2. Les protéines effectrices bactériennes interfèrent sur la dynamique du cytosquelette de la cellule hôte : le « <i>hijacking</i> » bactérien.....	46
4.3. Les protéines effectrices bactériennes induisent des lésions tissulaires et perturbent le système de défense innée de la cellule hôte : la toxicité sans invasion et l'invasion sans toxicité.....	51
4.4. Les protéines effectrices bactériennes face à l'activité autophagique de la cellule hôte : la stratégie du « camouflage »	56
4.5. Autres stratégies développées par les pathogènes pour contrer les défenses de l'hôte	58
Annexe 1-1. Le système du complément.....	63
1. Son rôle spontané dans la réponse innée : la voie alterne et la voie de la MLB.....	64
2. Son activité induite par les anticorps dans la réponse adaptative : la voie classique	65
3. Ses origines.....	66
Annexe 1-2. La voie « <i>Toll</i> » : une très ancienne voie de signalisation utilisée dans la défense innée de nombreux organismes pluricellulaires, animaux et végétaux.....	67
Annexe 1-3. Les antibiotiques : des molécules bactéricides et bactériostatiques.....	72
1. Mode d'action.....	72
1.1. Les molécules bactéricides ou bactériolytiques.....	72
1.2. Les molécules bactériostatiques	73
2. La résistance : l'exemple des β -lactamines.....	74

2.1. La résistance naturelle.....	74
2.2. La résistance acquise.....	77
2.3. L'utilisation des sidérophores pour faciliter l'entrée des antibiotiques dans le pathogène : la technique du « cheval de Troie »	77
Annexe 1-4. Action synergique et coopérative des défenses dans la lutte pluricellulaire contre les bactéries	78
Chapitre 2. Interactions des phagocytes « régulateurs » avec les autres types de cellules immunocompétentes.....	80
1. La carte d'identité des partenaires des phagocytes au cours de la réponse innée	81
1.1. Les polynucléaires neutrophiles (PN) : les « urgentistes ».....	81
1.2. Les cellules « naturellement tueuses » NK (<i>Natural Killer</i>) : des cellules bipotentielles	82
1.3. Les lymphocytes atypiques T $\gamma\delta$ ou lymphocytes tueurs non conventionnels.....	85
2. Rôle intrinsèque des cellules innées : le phénotype « phagocytaire » et « cytotoxique »	87
2.1. Les polynucléaires neutrophiles (PN).....	87
2.2. Les cellules « naturellement tueuses » (NK à phénotype CD56 ^{dim}).....	87
2.3. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont des « sentinelles » circulantes, cytotoxiques, régulatrices et douées de « mémoire »	90
3. Interactions entre les cellules innées : le phénotype « régulateur ».....	94
3.1. Interaction CD-PN et CD-NK.....	94
3.2. Les T $\gamma\delta$ interagissent avec les CD et acquièrent une capacité de CPA.....	100
Annexe 2-1. La différenciation des lignées lymphoïde et myéloïde : le rôle clé des facteurs de transcription morphogènes et du récepteur membranaire Notch.....	105
1. L'hématopoïèse précoce : <i>terra incognita</i> ?.....	105
2. Le rôle des facteurs de transcription morphogènes.....	105
2.1. Caractéristiques des facteurs de transcription morphogènes : expression séquentielle, liaison à l'ADN, dimérisation (combinatoire) et permissivité.....	105
2.2. Les facteurs Ikaros et PU-1 dans la spéciation de la lignée lymphoïde	106
2.3. Les facteurs E2A et PAX5 dans la différenciation des lymphocytes B	109
3. Le facteur Notch : un récepteur membranaire déterminant dans la spéciation de la lignée T dans le thymus.....	110
Annexe 2-2. Retour sur une vision traditionnelle des polynucléaires neutrophiles (PN).....	111
1. Expression génique spatio-temporelle	111
2. Hétérogénéité des granules ou <i>continuum</i> ?.....	111
3. L'entrée en jeu de nouvelles protéines... dont certaines étaient déjà connues par ailleurs !	112
4. Les PN contribuent aussi à la réponse adaptative	112
Annexe 2-3. Tolérance et auto-immunité : le <i>Yin</i> et le <i>Yan</i> des récepteurs des cellules dendritiques (TLR et CLR).....	116
Chapitre 3. Interactions des phagocytes présentateurs d'antigènes (CPA) avec les autres types de cellules immunocompétentes.....	118
1. Les étapes de la différenciation des lymphocytes TCD4 ⁺ /8 ⁺ et B.....	118
1.1. Une première étape dite « centrale » dans le thymus et la moelle osseuse	119
1.2. Une deuxième étape dite « périphérique » dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, tissus lymphoïdes des muqueuses).....	123
2. La genèse des lymphocytes T et B « mémoire » : une question de survie !.....	128
2.1. Les lymphocytes « mémoire » se divisent en deux groupes.....	129
2.2. Le contrôle de la détermination et du devenir des lymphocytes « mémoire »	129
3. Les fonctions des lymphocytes B : la production d'anticorps.....	131
3.1. La voie de signalisation du BCR (<i>B Cell Receptor</i>).....	131
3.2. Genèse des plasmocytes et production d'anticorps	132
4. Les fonctions des lymphocytes T : des cellules effectrices et régulatrices	135

4.1. La voie de signalisation du TCR (<i>T Cell Receptor</i>).....	135
4.2. La fonction effectrice : la cytotoxicité adaptative des lymphocytes TCD8 ⁺ α/β.....	135
4.3. Les fonctions régulatrices.....	136
5. Le rôle des lymphocytes « mémoire » : une réponse secondaire rapide et efficace face aux pathogènes « récidivistes »	142
5.1. Les lymphocytes B « mémoire » produisent une plus grande quantité d'anticorps de haute affinité pour l'antigène	143
5.2. L'expression d'un phénotype membranaire différent de celui des cellules naïves confère aux lymphocytes T « mémoire » une plus forte réactivité.....	143
Annexe 3-1. La synthèse des immunoglobulines de classe A (IgA) dans l'intestin	150
1. Dans les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes associés.....	150
2. Dans les follicules lymphoïdes isolés	150
3. Dans la <i>lamina propria</i>	150
Annexe 3-2. L'utilisation des anticorps en recherche fondamentale et en médecine.....	152
1. Les anticorps en recherche fondamentale.....	152
1.1. L'immunodétection	152
1.2. Les immunodosages.....	154
2. Les anticorps thérapeutiques	154
2.1. La sérothérapie à l'aide d'anticorps « nus ».....	154
2.2. La sérothérapie à l'aide d'anticorps « armés ».....	155
2.3. Les anticorps monoclonaux, « nus » ou « armés ».....	155
2.4. La préparation des sérums antivenins.....	159
Annexe 3-3. Les vaccins.....	160
1. Les vaccins traditionnels.....	160
1.1. Sur la base de l'immunité cellulaire	160
1.2. Sur la base de l'immunité humorale : les anatoxines	160
2. Les vaccins du futur	161
2.1. Vaccins vivants « atténués » et toxines détoxifiées par modifications génétiques	161
2.2. Vaccins vivants « recombinants »	161
2.3. Vaccins « sous-unités » recombinants.....	161
2.4. Vaccins « sous-unités » synthétiques.....	161
2.5. Vaccins « anti-idiotypiques ».....	162
2.6. Vaccins « à ADN ».....	163
2.7. Autres vaccins prophylaxiques.....	164
2.8. Les adjuvants	166
3. Les vaccins thérapeutiques (et non plus préventifs).....	166
3.1. Les vaccins anti-tumoraux.....	166
3.2. Les vaccins contre les maladies auto-immunes	166
4. Conclusion.....	166
Chapitre 4. La mort cellulaire programmée (MCP)	167
1. Apoptose et autophagie : deux processus de MCP universels	168
1.1. Apoptose et nécrose : des modifications ultrastructurales et fonctionnelles différentes.....	168
1.2. La mitochondrie : chef d'orchestre des mécanismes moléculaires de l'apoptose	171
1.3. Les « arbitres » intracellulaires de l'apoptose : les protéines anti-apoptotiques et pro-apoptotiques de la famille Bcl-2.....	174
1.4. Une autre forme de mort cellulaire programmée : l'autophagie dégénérative.....	181
2. L'apoptose des cellules souches hématopoïétiques : un processus régulateur de la taille d'une population de progéniteurs totipotents immédiatement disponibles	186
2.1. Les lignées hématopoïétiques issues des cellules souches hématopoïétiques (CSH)	186
2.2. Apoptose et stress oxydatif dans les CSH	186
2.3. La sénescence répllicative des CSH	190
3. L'apoptose des cellules infectées ou cancéreuses : un processus d'élimination sélective des cellules inutiles et/ou dangereuses	192
3.1. Le rôle de la perforine et des granzymes.....	192
3.2. Le rôle du TNF (<i>Tumor Necrosis Factor</i>) et de son récepteur (TNFR).....	194
3.3. Le rôle du récepteur Fas et de son ligand (FasL)	196

4. L'apoptose au cours de la prolifération, la différenciation et l'activation des lignées myéloïde et lymphoïde : un processus régulateur de la réponse immunitaire adaptative	196
4.1. L'apoptose au cours de la myélopoïèse et la lymphopoïèse.....	196
4.2. Comment les lymphocytes T échappent à la MCP pour devenir des lymphocytes T « mémoire »	200
4.3. Comment les lymphocytes B échappent à la MCP pour devenir des lymphocytes B « mémoire » : le rôle des cellules dendritiques folliculaires matures des ganglions.....	202
4.4. L'apoptose des cellules dendritiques : un exemple de MCP contrôlée par les lymphocytes T lors de leur activation..	202
5. L'apoptose lors de la sélection des lymphocytes T autoréactifs : l'apprentissage du soi chez le fœtus.....	204
5.1. Les étapes de la différenciation des lymphocytes T.....	204
5.2. Apoptose et délétion des lymphocytes.....	206
6. Reconnaissance et phagocytose des cellules apoptotiques par les macrophages et les cellules dendritiques : un processus « ménager », immunosuppresseur, anti-inflammatoire et réparateur tissulaire	209
6.1. Les mécanismes de reconnaissance intercellulaire	209
6.2. L'importance biologique du processus	211
7. L'apoptose des lymphocytes T : une stratégie subversive des pathogènes ou une MCP au détriment de l'organisme..	214
7.1. Les effets délétères des bactéries : l'exemple de la <i>Listeria monocytogenes</i>	214
7.2. Les effets délétères des protozoaires : l'exemple de <i>Trypanosoma cruzi</i>	214
7.3. Les effets délétères des virus : l'exemple du VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine-1)	217
8. Plasticité apoptotique et sénescence : une « balance » développementale de l'AI CD (<i>Activation-Induced Cell Death</i>) vers la DICD (<i>Damage-Induced Cell Death</i>).....	220
8.1. Mécanismes de l'AI CD et de la DICD.....	220
8.2. Plasticité de l'apoptose au cours de la sénescence	221
8.3. AI CD et DICD contribuent aux changements immunologiques liés à l'âge	221
Annexe 4-1. Développement, nutrition, longévité, défense innée et apoptose sont liés chez le nématode <i>Caenorhabditis elegans</i>	225
1. Un exemple de régulation de la longévité <i>via</i> la transduction d'un signal hormonal impliqué dans le développement : le gène <i>pit1</i> chez la souris naine Snell.....	225
2. Les mécanismes régulateurs de la défense innée et de la longévité interfèrent chez le nématode <i>C. elegans</i>	226
2.1. Voie d'un homologue du TGF- β (<i>Transforming Growth Factor-β</i>)	226
2.2. Voie de DAF-2 (<i>Abdormal Dauer Formation-2</i>)	226
2.3. Voie des MAPK	226
Annexe 4-2. L'origine de la mort cellulaire programmée	229
1. Le couple toxine/antidote et l'établissement d'endosymbioses plasmide/bactérie.....	229
2. Le couple toxine/antidote et l'établissement d'endosymbioses bactérie pré-mitochondriale/cellule eucaryote	230
Chapitre 5. Les relations entre le système nerveux, le système neuroendocrinien et le système immunitaire	231
1. Des ancêtres communs	232
1.1. L'unité dans la diversité	232
1.2. Les bases moléculaires de l'évolution	233
2. Relations entre le système neuroendocrinien et le système immunitaire.....	235
2.1. Le thymus est un véritable organe endocrinien qui autorégule son développement et son fonctionnement	235
2.2. Modulation de l'activité du système immunitaire par le système neuroendocrinien.....	245
2.3. Modulation de l'activité du système neuroendocrinien par le système immunitaire	248
3. Relations entre le système nerveux et le système immunitaire.....	251
3.1. Le rôle immunomodulateur des astrocytes et des microglies.....	252
3.2. Les astrocytes et les microglies sont des acteurs de l'immunité innée et adaptative	257
3.3. Le rôle immunomodulateur des neurones dans le tissu nerveux	262
3.4. Le rôle immunomodulateur des neurones dans les tissus périphériques.....	266
Annexe 5-1. Cellules immunocompétentes et maladies neurodégénératives : amies ou ennemies ?	280
1. La maladie d'Alzheimer	280
2. La sclérose en plaques.....	281
Chapitre 6. L'inflammation : un « mal nécessaire »	283
1. Les facteurs déclenchants, les signes cliniques et les différents types d'inflammation	283

2. Les étapes de l'inflammation : les lipides membranaires font la loi !	284
2.1. La phase vasculaire	284
2.2. La phase cellulaire.....	286
2.3. Des lipides anti-inflammatoires diminuent l'amplitude et réduisent la durée de l'inflammation	287
2.4. Formation et persistance des lésions	291
2.5. La déterision	291
2.6. La réparation.....	291
3. Les formes cliniques de l'inflammation : processus aigu et chronique.....	291
3.1. L'inflammation aiguë.....	291
3.2. L'inflammation chronique	294

Annexe 6-1. L'interface entre le système immunitaire et la physiologie osseuse a conduit à un nouveau champ de recherche : l'ostéo-immunologie

1. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune inflammatoire qui rompt l'équilibre « résorption/accrétion »	299
2. Les ostéoclastes sont issus de la lignée myéloïde	299
3. Les voies de signalisation conduisant à la différenciation ostéoclastique sont analogues à celles survenant dans les cellules immunocompétentes	300
3.1. Le couple RANK/RANKL.....	300
3.2. Les co-stimulateurs à domaine ITAM.....	301
3.3. Les tyrosines kinases Btk et Tec intègrent les signaux RANK et ITAM	301

Annexe 6-2. L'athérosclérose : un processus à la fois métabolique et inflammatoire

1. Les lipoprotéines de faible densité (ou LDL = <i>Low Density Lipoproteins</i> , aussi appelées « mauvais cholestérol ») induisent la formation de la plaque d'athérome.....	303
2. Les lipoprotéines de haute densité (ou HDL = <i>High Density Lipoproteins</i> , aussi appelées « bon cholestérol ») et leurs récepteurs ABCA1 et ABCG1 régulent l'immunité innée des macrophages et préviennent l'athérosclérose.....	303

Annexe 6-3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens	306
2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	306
3. De nouveaux médicaments anti-inflammatoires : les statines.....	307

Partie 2. Les défenses des végétaux contre les agressions biotiques

Chapitre 7. Les phytopathogènes et les maladies induites

1. Les virus.....	313
2. Les bactéries	315
3. Les champignons.....	317
4. Les angiospermes parasites.....	319
5. Les protozoaires.....	320

Chapitre 8. Les modalités d'intrusion des phytopathogènes

1. Les principaux modes d'infection.....	321
2. L'intrusion et la réplication des virus.....	321
2.1. Les différents modes de réplication des virus à ADN.....	321
2.2. Les différents modes de réplication des virus à ARN	322
3. L'intrusion des facteurs de virulence d'origine bactérienne	324
3.1. L'intrusion des facteurs de virulence synthétisés par les bactéries Gram- via le système de type III (ou TTSS).....	324
3.2. L'injection du plasmide Ti par le système d'injection de type IV (ou TFSS) et le processus de tumorigénèse induit par <i>Agrobacterium tumefaciens</i>	328
4. L'intrusion des hyphes des spores fongiques	328

Chapitre 9. Les facteurs de virulence sécrétés par les virus, bactéries et champignons interfèrent dans toutes les fonctions de la cellule végétale	332
1. Le chloroplaste	332
2. Le noyau.....	332
3. Le protéasome.....	332
4. Le trafic vésiculaire	333
5. Le trafic intercellulaire.....	333
6. Le métabolisme des ARN : le mécanisme du <i>RNA silencing</i>	334
7. Les voies de signalisation	334
8. Le système de défense « gène pour gène ».....	334
Annexe 9-1. Le fonctionnement de l'UPS (ou Ubiquitin Proteasome System) et son rôle modulateur de l'activité biologique des phytohormones.....	335
1. L'équipement enzymatique de l'UPS.....	335
2. La modulation de la réponse hormonale par l'UPS.....	335
2.1. Les auxines.....	335
2.2. Les gibbérellines.....	336
2.3. L'acide abscissique.....	336
2.4. L'éthylène.....	337
3. L'UPS contrôle la synthèse des hormones.....	337
Chapitre 10. Les systèmes de défense de la cellule végétale : de nombreuses analogies avec les animaux ...	338
1. Des stratégies de reconnaissance des pathogènes communes aux eucaryotes supérieurs (animaux et plantes).....	338
1.1. Les PAMP (<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>) ou MAMP (<i>Microbe-Associated Molecular Patterns</i>) ou éliciteurs	338
1.2. Les PPR : des analogies entre cellule animale et végétale.....	340
2. Les deux volets de la défense immunitaire de la cellule végétale.....	340
2.1. La réponse innée induite par les PAMP : la PTI (ou <i>PAMP-Triggered Immunity</i> des Anglo-Saxons).....	342
2.2. La réponse induite par les facteurs de virulence : système « gène pour gène » ou ETI (<i>Effector-Triggered Immunity</i> des Anglo-Saxons).....	348
Chapitre 11. La défense des plantes contre les insectes phytophages	353
1. La défense directe et indirecte.....	353
1.1. Les moyens de défense de la plante contre les herbivores.....	353
1.2. Les herbivores favorisent la résistance de la plante aux phytopathogènes : rôle primordial de l'éthylène (ET) et de l'acide salicylique (SA).....	354
1.3. Les phytophages peuvent inhiber le système défensif de la plante.....	355
2. La tolérance.....	357
2.1. Diminution de la photosynthèse, modification du métabolisme des COV et réallocation des ressources.....	357
2.2. Activation des méristèmes, croissance compensatoire et fructification.....	359
Chapitre 12. Défense des plantes et biodiversité	360
1. Les plantes régissent les relations trophiques de la chaîne alimentaire.....	360
2. Les plantes régissent les populations d'herbivores.....	361
3. Les plantes développent un processus de résistance différée, appelé immunisation ou vaccination.....	363
4. Coût et bénéfice pour la plante des alcaloïdes défensifs présents dans le nectar.....	364
Chapitre 13. Les méthodes de lutte contre les phytopathogènes et les phytophages	368
1. La lutte chimique : les pesticides (ou produits phytosanitaires).....	368
1.1. Les méthodes directes	369
1.2. Les méthodes indirectes.....	377
2. La lutte biologique : l'utilisation des biopesticides et la manipulation des prédateurs naturels (et de leurs parasitoïdes).....	377
2.1. Les biopesticides	377
2.2. La manipulation des prédateurs naturels et de leurs parasitoïdes.....	378
2.3. Épandage d'organismes phytophages contre les plantes indésirables.....	384

3. La lutte variétale.....	385
3.1. Le croisement.....	385
3.2. Les traitements mutagènes.....	385
3.3. Le génie génétique.....	386
4. La lutte intégrée : une combinaison de mesures biologiques, chimiques, physiques et culturelles.....	388
Annexe 13-1. Sidérophores et pathogénèse.....	392
1. Nature chimique et structure moléculaire.....	392
2. Biosynthèse et régulation.....	392
3. Le transport des sidérophores et le stockage du fer.....	392
4. Défense et anti-défense : une histoire de co-évolution.....	393
5. Applications médicales.....	393
Bibliographie.....	399
Liste des abréviations.....	401
Glossaire.....	405
Index.....	413

Introduction générale

Les animaux et les végétaux subissent en permanence l'agression d'organismes **pathogènes** habituellement regroupés dans deux grands ensembles :

- les **micro-organismes** (ou microbes : « organismes trop petits pour être vus l'œil nu ») regroupant virus et bactéries susceptibles d'engendrer des épidémies et des pandémies ;
- les **parasites**, au sens commun du terme, associant protozoaires, champignons et vers, même si bactéries et virus sont aussi des parasites *stricto sensu*.

La première partie de l'ouvrage est consacrée à la défense des animaux contre les pathogènes.

Phylogénétiquement **anciens** et véritables **sentinelles résidentes** positionnées aux endroits stratégiques de l'organisme et susceptibles de **réagir immédiatement** à l'arrivée des pathogènes, quel que soit leur mode d'intrusion (peau, muqueuse, sang, lymph) grâce à leur **activité phagocytaire** et **cytotoxique innée**, les **phagocytes** (ou **macrophages**) dits **conventionnels**, constituent un **dispositif de veille sanitaire** particulièrement efficace au sein duquel la **cellule dendritique** joue un rôle central ; cette cellule est d'ailleurs considérée comme la plus importante du « système phagocytaire mononucléaire » (**figures 1 et 2**).

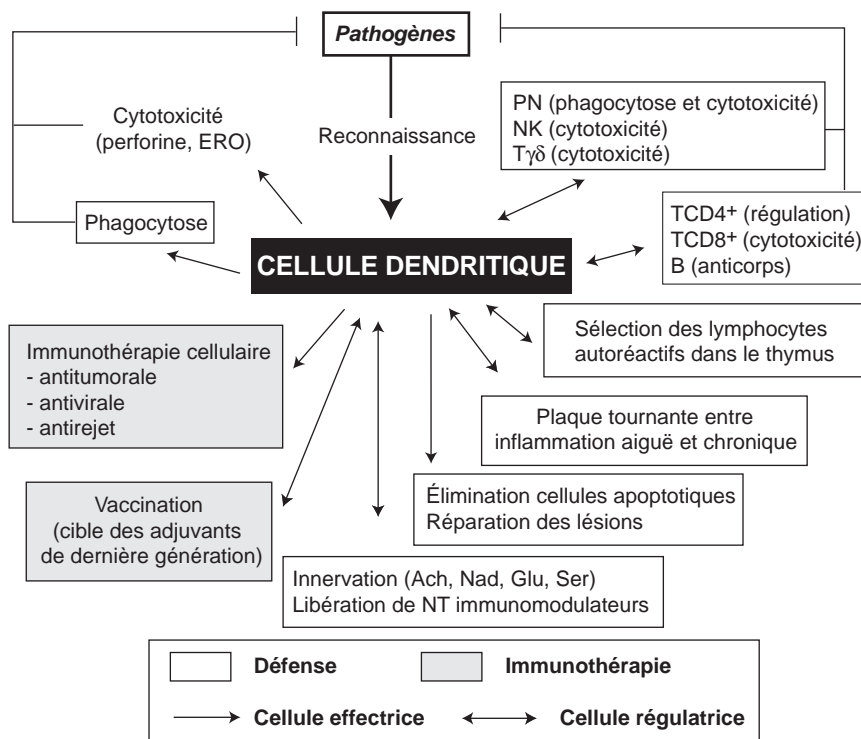


Figure 1 La cellule dendritique : une cellule-clé dans la défense immunitaire et la mise au point de nouveaux médicaments.
 NT : neurotransmetteur ; Ach : acétylcholine ; Nad : noradrénaline ; Glu : glutamate ; Ser : sérine ; ERO : espèces réactives de l'oxygène moléculaire ; PN : polynucléaires neutrophiles ; NK : cellules naturellement tueuses (ou *Natural Killer*) ; T γ δ : lymphocyte $\gamma\delta$; TCD4⁺ : lymphocyte T *helper* ou auxiliaire ou intermédiaire ; TCD8⁺ : lymphocyte T cytotoxique ; B : lymphocyte B.

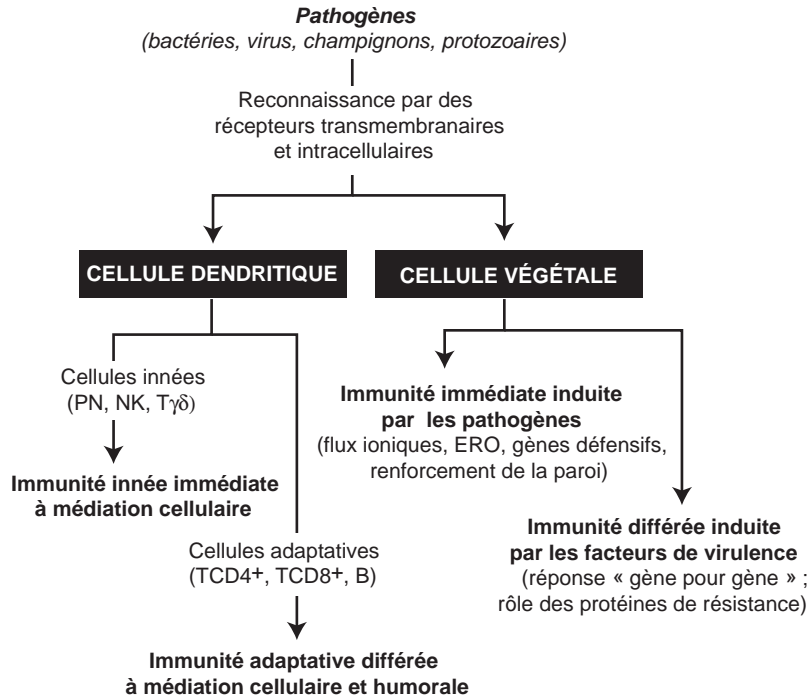


Figure 2 Les analogies dans les systèmes de défense développés par les animaux et les végétaux.

PN : polynucléaires neutrophiles ; NK : cellules naturellement tueuses (ou *Natural Killer*) ; T γ δ : lymphocyte $\gamma\delta$; TCD4⁺ : lymphocyte T *helper* ou auxiliaire ou intermédiaire ; TCD8⁺ : lymphocyte T cytotoxique ; B : lymphocyte B ; ERO : espèces réactives de l'oxygène moléculaire.

Afin de renforcer localement la réponse innée immédiate (**aspect quantitatif**) et, si nécessaire, l'adapter dans l'espace et le temps (**aspect qualitatif**) aux contraintes de l'infection, la **cellule dendritique**, sous sa forme **immature** dans tous les **tissus extraganglionnaires**, va d'abord **mobiliser** (*via* des chimiokines), puis **activer** (*via* des cytokines) un plus grand nombre de phagocytes, mais aussi d'autres cellules innées, les **polynucléaires neutrophiles**, les cellules **naturellement tueuses** (cellules NK) et les **lymphocytes T γ δ** qui vont affluer en masse sur le site infectieux au sein duquel ces cellules expriment leur propre activité phagocytaire et cytotoxique, mais aussi interagissent (*voir figures 1 et 2*).

Présente de manière permanente chez tous les individus, la **défense innée** est une stratégie très bien **conservée** au cours de l'**évolution**, mais son efficacité n'augmente pas en fonction de la durée de l'exposition au pathogène, ni si l'infection est répétitive. La mise en place d'un autre système de défense est donc nécessaire : l'**immunité adaptative** qui, comme son nom l'indique, permet à l'organisme de « s'adapter » à ces deux paramètres de variabilité pathogénique : l'**infection chronique** et la **réinfection**.

L'immunité adaptative présente elle aussi **deux volets**, souvent concomitants :

- un mode de défense de type **cytotoxique à médiation cellulaire** mobilisant les lymphocytes TCD8⁺, lesquels viennent renforcer une défense innée quelque peu débordée ;
- une **défense spécifique à médiation humorale**, mobilisant *via* les lymphocytes TCD4⁺ (dits *helper* ou auxiliaires ou intermédiaires), les lymphocytes B producteurs d'anticorps.

La **cellule dendritique** continue à diriger les opérations en tant que **cellule présentatrice d'antigènes** dans les ganglions où elle atteint son degré de maturité optimal (*voir figures 1 et 2*).

Enfin, la cellule dendritique **met un terme** à la réponse immune, joue le rôle d'**éboueur** et de **réparateur de lésions**.

Nous verrons que la **cellule dendritique** joue aussi un rôle de premier plan dans les relations entre le **système immunitaire**, le **système nerveux** et le **système neuroendocrinien** *via* le glutamate, et qu'elle est la **plaque tournante** lors du passage de l'inflammation aiguë à l'inflammation chronique.

Lorsque la lutte devient inégale, l'**immunothérapie** apparaît comme un ensemble de stratégies thérapeutiques, **passives** ou **actives**, permettant d'aider l'organisme à se défendre contre les agressions externes, **biotiques**

(bactéries, virus, parasites, venins, pollens, déjections d'acariens...), ou **abiotiques** (traumatisme, cristaux dans les articulations...); elle englobe aussi les moyens de défense contre les **cancers** et les **maladies auto-immunes**. Deux volets caractérisent l'immunothérapie : un **volet curatif** (traitement symptomatique de la maladie) et un **volet préventif** (anticipation de la maladie) :

– sur le plan curatif, on peut aussi distinguer les molécules qui s'attaquent aux **causes**, directement (antibiotiques bactéricides ou bactériostatiques) ou indirectement (sérothérapie utilisant les anticorps « nus »), et aux **conséquences** (anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, antihistaminiques) ;

– le traitement préventif présente lui aussi deux aspects : la **désensibilisation**, une thérapie active qui consiste à induire les commutations Th2 → Th1 (lymphocytes) et IgE → IgG (anticorps) en injectant des allergènes, et la **vaccination**, une thérapie active qui consiste à injecter des antigènes pour « préparer » le système immunitaire à une réinfection par ces mêmes antigènes.

La **lutte antitumorale** met en jeu plusieurs stratégies complémentaires visant à inhiber la prolifération des cellules cancéreuses et/ou à les détruire ; elles sont **passives** (radiothérapie, chimiothérapie, sérothérapie utilisant des anticorps « armés » par des toxines, des radio-isotopes ou des antimétabolites), ou **actives** (thérapie cellulaire dans laquelle la cellule dendritique tient une place importante).

La deuxième partie est consacrée à la défense des plantes contre les pathogènes et les phytophages.

À l'échelle de l'organisme, les végétaux **diffèrent** totalement des animaux. En effet, les végétaux ne possèdent pas de système immunitaire organisé dans lequel différents types de cellules immunocompétentes spécialisées coopèrent dans l'espace et le temps pour assurer la défense de l'individu dans son entier. En l'absence d'un tel système, et à l'instar des défenses de type physico-chimique présentes chez les animaux (barrière cutanée, sécrétions acides...), les cellules végétales se protègent d'abord et avant tout grâce à leur **paroi pecto-cellulosique**. Toute altération de cette paroi (traumatisme, piqûre d'insecte...) favorise l'intrusion du pathogène (ou de molécules dérivées de celui-ci) ; la cellule végétale est alors seule à pouvoir **reconnaître** et **détruire** l'agresseur.

À l'instar d'une cellule dendritique animale ultraspécialisée, la **cellule végétale** dispose de **deux systèmes de défense** ayant de fortes ressemblances avec les réponses innée et adaptative observées chez les animaux (*voir figure 2*) :

– une **réponse immédiate** à large spectre d'action, induite par des **éliciteurs extracellulaires**, présents aussi dans le règne animal (le LPS ou lipopolysaccharide et la flagelline des bactéries, par exemple) ;

– une **réponse différée**, spécifiquement induite par des **éliciteurs intracellulaires**, les facteurs de virulence, introduits dans la cellule cible par le pathogène (qui code ainsi sa propre perte !) grâce à des dispositifs d'injection particuliers ; dans ce système défensif appelé « **gène pour gène** », à chaque facteur de virulence correspondant une **protéine de résistance**. Les **voies de signalisation** induites par ces éliciteurs et qui aboutissent à l'induction transcriptionnelle d'une multitude de gènes défensifs sont souvent communes au règne animal et végétal ; la **voie des MAPKinases** en est un exemple.

Outre le fait qu'ils facilitent la pénétration des micro-organismes pathogènes dans la plante en la piquant, les insectes phytophages sont des **agresseurs directs** contre lesquels la plante se défend. **Trois types de comportement** permettent aux plantes de réduire l'impact négatif des insectes herbivores (ou phytophages) :

– l'**évitement** : il réduit la probabilité pour la plante d'être découverte, par dispersion des graines, plutôt que leur concentration, une taille réduite et sa phénologie ;

– la **défense** : ce comportement consiste à combattre l'herbivore, soit directement par une diminution de la qualité de la plante comme nourriture (production de métabolites secondaires inappétents ou toxiques et d'inhibiteurs d'enzymes digestifs), soit indirectement par une diminution de la qualité de la plante comme abri pour les herbivores, en facilitant par exemple la recherche et l'attaque de l'herbivore par des prédateurs ou des parasites grâce à l'émission de composés attractifs, les COV (composés organiques volatils) ;

– la **tolérance** : c'est un ensemble de caractères qui réduisent l'impact négatif de l'herbivore sur la vigueur de la plante (photosynthèse réduite, réallocation des ressources, activation des méristèmes et croissance compensatoire induites par l'attaque de l'herbivore).

A contrario, nous verrons que les **phytophages** contribuent à la **résistance** de la plante face aux micro-organismes en induisant la libération de molécules défensives, l'**éthylène** et l'**acide salicylique** en particulier.

Les adaptations aux contraintes environnementales abiotiques (froid, sécheresse, sols pauvres...) impliquent une (re)distribution conjoncturelle des ressources pour les besoins de la croissance, de la défense, de la reproduction et du stockage. Ces processus interactifs sont affectés par l'**environnement biotique** aérien et souterrain : plantes compétitives, herbivores, pathogènes et micro-organismes du sol (*figure 3*). Au sein de ce véritable **écosystème**, la plante crée un **espace défensif** qui affecte la faune et la flore et participe ainsi à la **biodiversité** en exerçant des effets en cascade sur les différents niveaux trophiques de la **chaîne alimentaire**.

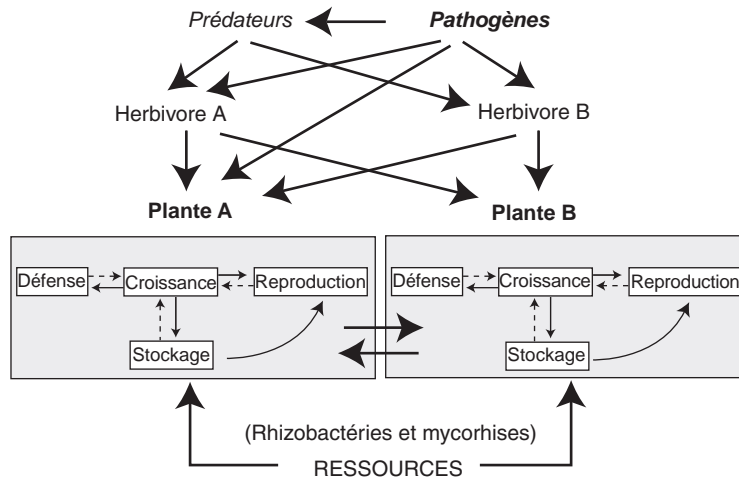
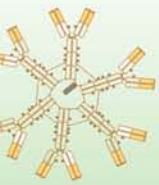


Figure 3 Une multitude de facteurs intrinsèques et extrinsèques influencent le développement de la plante.

La **protection des cultures** est une composante essentielle de l'agriculture... et de l'avenir de l'homme ! Il est indispensable de prévenir et de gérer l'infestation des cultures par les maladies et/ou les ravageurs de manière à stabiliser les productions et en améliorer la rentabilité. Pour se faire, **plusieurs stratégies** sont mises en jeu, ou s'inscrivent dans une prospective d'avenir :

- la **lutte chimique** est une stratégie qui consiste à utiliser des traitements chimiques (pesticides) contre les phytopathogènes (bactéries, virus, champignons) et les phytophages (insectes ravageurs) ;
- la **lutte biologique** vise à gérer la population de ravageurs par la manipulation d'un auxiliaire (prédateur ou parasite naturel de l'organisme à éliminer), ou l'emploi de biopesticides contre les phytopathogènes et les phytophages ;
- la **lutte variétale** sélectionne les plantes par croisement, induit des mutations, ou utilise le génie génétique (OGM : organismes génétiquement modifiés) pour obtenir des variétés résistantes ou tolérantes aux maladies et/ou aux ravageurs ;
- la **lutte prophylactique** applique des mesures préventives contre les organismes nuisibles par une meilleure pratique culturale dans le cadre d'un développement durable (agriculture « raisonnée »).



Professeur honoraire à l'université de Montpellier II, **Jean Clos** fut responsable de la préparation au CAPES de Biologie-Géologie et à l'agrégation des Sciences de la Vie et de la Terre pendant plusieurs années. Il a notamment enseigné la physiologie animale, la biologie cellulaire et la neurobiologie du développement en licence, master et doctorat, mais aussi à l'École doctorale regroupant les universités de Montpellier I (Médecine/Pharmacie), Montpellier II (Sciences et Techniques) et l'ENSA (École nationale supérieure d'agronomie).



L'immunité chez les animaux et les végétaux présente une vision intégrée et moderne de l'immunologie dans ses aspects fondamentaux et physiopathologiques. Cet ouvrage étudie en détail, de manière claire et concise, les différents mécanismes de défense immunitaire qui interviennent chez les animaux et les végétaux.

La première partie, consacrée au règne animal, aborde différents thèmes majeurs centrés sur l'immunité innée et adaptative :

- les phagocytes conventionnels, qui constituent un dispositif de veille sanitaire particulièrement efficace et dont la cellule dendritique est un acteur essentiel ;
- l'apoptose, qui joue un rôle primordial dans l'ontogenèse, le fonctionnement et la sénescence du système immunitaire ;
- les relations réciproques entre les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire.

La deuxième partie est dédiée à la défense des végétaux contre les pathogènes et les phytophages. Les mécanismes de défense (réponse immédiate et réponse différée) sont présentés de manière comparative avec les animaux car de fortes analogies rapprochent la cellule immunocompétente de la cellule végétale : reconnaissance des antigènes et voies de signalisation conduisant à l'expression d'une multitude de gènes défensifs...

Enfin, des données récentes sur l'immunothérapie et les méthodes de lutte contre les phytopathogènes et les phytophages complètent cet ouvrage dans les domaines de la médecine et de l'agronomie.

Synthétique, complet et abondamment illustré, **L'immunité chez les animaux et les végétaux** constitue un ouvrage unique, attractif et didactique, dans un domaine particulièrement complexe et en constante évolution.

Il s'adresse aux étudiants en Sciences de la Vie et de la Terre (licence, master, doctorat, CAPES, agrégation) ainsi qu'aux étudiants en pharmacie, médecine et agronomie.

