LA REGULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES

Dr Hatem MASMOUDI

I) Introduction

Le système immunitaire est un système finement régulé, la réponse immunitaire doit être contrôlée et bien adaptée :

- En amplitude : pour augmenter les réponses peu intenses et diminuer les réponses inappropriées.
- En durée : afin de limiter l'emballement excessif des effecteurs de l'immunité.
- En nature : en orientant la réponse immune vers la réponse appropriée, cellulaire ou humorale...

Caractéristique constante et essentielle du fonctionnement normal du système immunitaire, la redondance est retrouvée aussi au niveau de sa régulation. En effet, les mécanismes qui permettent de contrôler et d'adapter l'activité du système immunitaire sont divers et complexes et non encore parfaitement élucidés. Pourtant leur connaissance est fondamentale pour une nouvelle et meilleure approche thérapeutique des divers états pathologiques en rapport avec un emballement incontrôlé du système immunitaire notamment les maladies allergiques (15 à 20% de la population générale) et les maladies auto-immunes (3ème grand processus pathologique après les cancers et les maladies cardio-vasculaires).

L'objectif de ce cours est d'expliquer les principaux mécanismes actuellement connus pour la régulation de l'activité du système immunitaire et, plus particulièrement, ceux concernant la production des anticorps (Ac).

II) Régulation par l'antigène

La nature de l'antigène (Ag), sa dose ainsi que sa voie d'administration sont autant de paramètres qui peuvent influencer la réponse immunitaire. Une réponse immunitaire efficace aboutit à l'élimination de l'Ag, les lymphocytes T et B reviennent

alors à un état de repos puisque leur maintien en phase d'expansion clonale nécessite la présence de l'Ag. Certains Ag ne sont pas éliminés de façon aussi efficace et peuvent induire une réponse immunitaire prolongée ayant parfois des conséquences pathologiques.

III) Contrôle génétique de la production des anticorps

On peut schématiquement reconnaître 3 niveaux de régulation génétique de la réponse Ac.

1) Gènes de structure des régions variables et constantes des chaînes légères et des chaînes lourdes des immunoglobulines (Ig)

L'ensemble de toutes les combinaisons VL-JL/VH-D-JH qu'il est théoriquement possible d'obtenir chez un individu à partir des segments génétiques V, D et J inscrits dans son génome constitue son répertoire potentiel.

L'ensemble des combinaisons VL-JL/VH-D-JH exprimées au niveau des lymphocytes B matures d'un individu à un moment donné constitue son répertoire disponible ("*available repertoir*") à ce moment-là. Le répertoire disponible représente moins de 1 % du répertoire potentiel. Il est sujet à une évolution qualitative continue tout au long de la vie.

Cette évolution est déterminée d'une part par l'expansion ou la rétraction des clones existants et les mutations somatiques qui les affectent, d'autre part, par l'arrivée à partir de la moelle osseuse de lymphocytes B matures nouvellement formés (25 % du pool total de lymphocytes B sont quotidiennement renouvelés). L'expansion et la rétraction des clones existants sont conditionnées par les stimulations antigéniques extérieures mais aussi par les interconnexions idiotypiques des clones B entre eux et avec les lymphocytes T.

Un sujet qui n'a pas dans son répertoire potentiel la ou les bonnes combinaisons VJ et VDJ correspondant à un Ag donné ne pourra pas produire d'Ac contre cet Ag.

Évolution du répertoire disponible de lymphocytes B

- Expansion ↗
- Rétraction ↘
- Mutations somatiques

} clones existants

- Renouvellement du pool de LB : 25%/j

****

Stimulations antigéniques Interconnections idiotypiques

Expansion et rétraction des clones Ǝ^{nt} de LB

D'un autre côté, les gènes codant pour la région constante des chaînes lourdes et légères des Ig sont associés dans certains cas au niveau des réponses Ac qui varient ainsi en fonction de l'allotype.

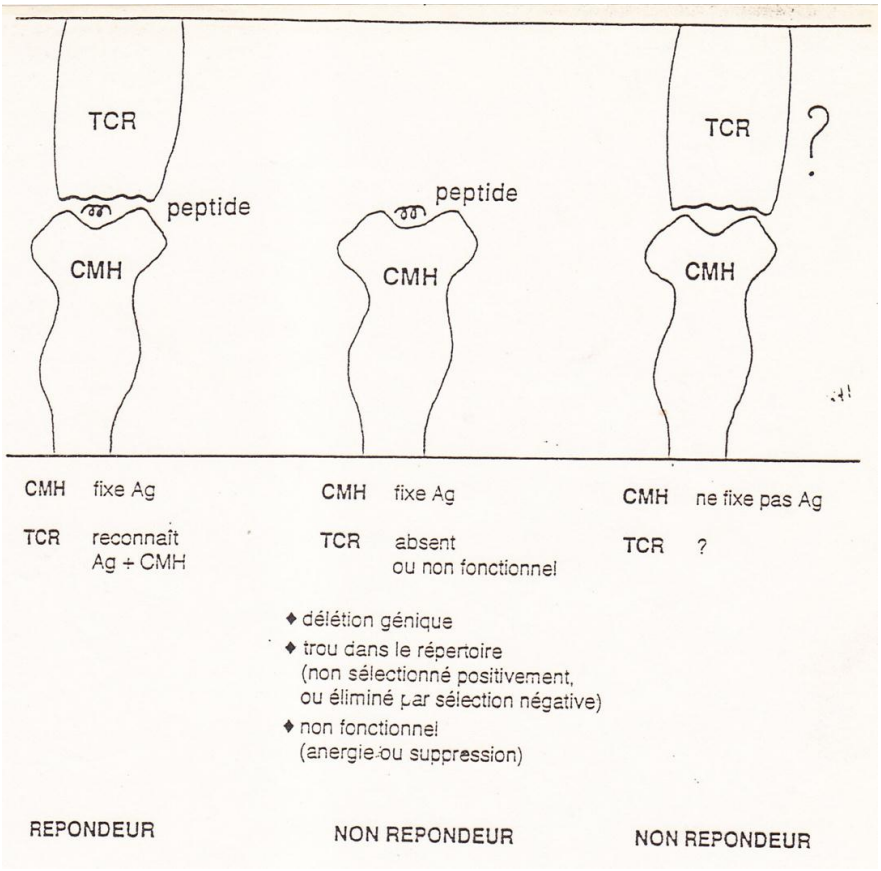
2) <u>Gènes de structure des régions variables du TCR</u>

Exception faite des rares antigènes dits thymo-indépendants, la production d'Ac par les lymphocytes B est en règle générale sous la dépendance de l'aide fournie par les lymphocytes T helper. Or, les lymphocytes T ne peuvent coopérer avec les lymphocytes B que s'ils ont été eux aussi activés par le même Ag. Pour cela, les lymphocytes T doivent exprimer le(s) TCR correspondant(s) à l'Ag immunisant ce qui suppose que l'individu dispose, dans son répertoire de TCR, de(s) bonne(s) combinaisons V.J-V.D.J.

3) <u>Gènes du système HLA</u>

Les gènes Ir ("I*mmune response*") correspondent aux gènes classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui décident de la réponse ou de la non réponse à un déterminant antigénique donné (loi du tout ou rien). Les gènes Ir exercent ainsi un contrôle spécifique de l'Ag. Leur action se situe au niveau de la coopération

entre macrophage, lymphocyte T et lymphocyte B et plus particulièrement au niveau de la présentation de l'Ag au lymphocyte T par le macrophage et le lymphocyte B.



4) <u>Contrôle multigénique non spécifique (BIOZZI)</u>

Contrairement au contrôle par les gènes des régions variables des Ig et du TCR et surtout par les gènes classe II du système HLA qui est un contrôle qualitatif répondant à la loi du tout ou rien, ici c'est un contrôle quantitatif de l'amplitude de la réponse immunitaire (bon ou un mauvais répondeur).

Ce contrôle est non spécifique de l'Ag. Il est lié au pouvoir de catabolisme plus ou moins élevé de l'Ag par les macrophages et donc à la persistance plus ou moins prolongée de la stimulation antigénique.

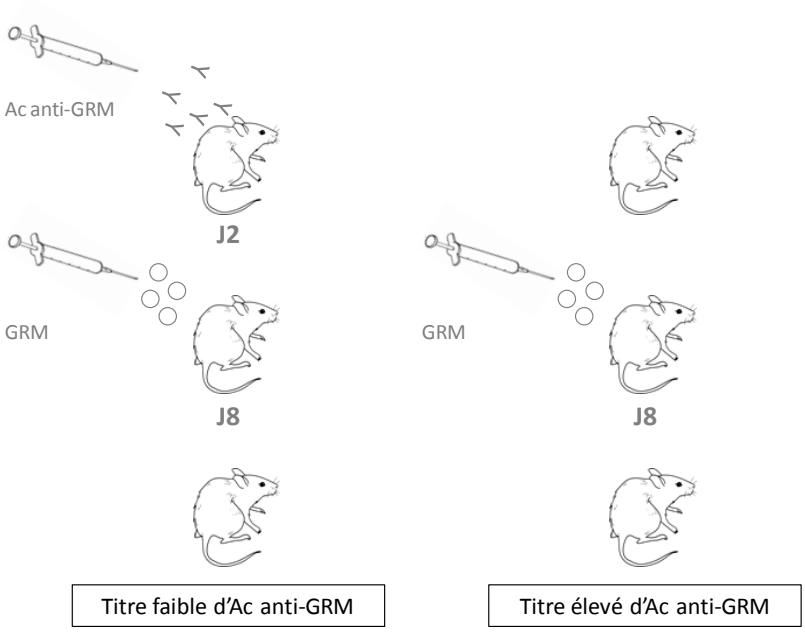
Ce contrôle mis en évidence par BIOZZI chez la souris est sous la dépendance d'une dizaine de gènes qui pour la plupart ne sont pas liés aux gènes du CMH.

IV) Régulation par les anticorps

Les anticorps interviennent dans la régulation de leur propre production.

1) Régulation isotypique

Les anticorps peuvent inhiber leur propre production. L'administration d'Ac spécifiques juste avant l'immunisation diminue drastiquement l'amplitude de la réponse Ac obtenue :



Cet effet rétroactif des Ac peut être expliqué par le rôle des complexes immuns Ag/Ac formés qui vont piéger l'Ag et entrer en compétition avec le BCR (B Cell Receptor) empêchant ainsi l'activation des lymphocytes B. Par ailleurs, la coligation du BCR et du récepteur du fragment Fc des Ig (Fc-R) exprimés à la surface du lymphocyte B va délivrer un signal négatif à ce dernier limitant son activation et par conséquent la production d'Ac.

Les Fc-R solubles ou IBF ("Ig Binding Factors") interviennent eux aussi dans la régulation de la production d'Ac du même isotype. Ainsi, les IgG-BF inhibent la production d'IgG. La majorité des IgG-BF du sérum humain proviennent du clivage du FcγRIII ou CD16 des PNN. Tandis que, les IgE-BF stimulent la production d'IgE

(rétrocontrôle positif), les IgE-BF proviennent du clivage du FcεRII (CD23) des lymphocytes et des monocytes.

Plusieurs applications cliniques découlent de l'effet rétroactif des anticorps :

- L'administration de certains vaccins (rougeole, rubéole) ne se fait pas avant l'âge de 1 an puisque les IgG d'origine maternelle peuvent induire un effet rétroactif sur la production des Ac vaccinaux chez le nourrisson diminuant ainsi l'intensité de la réponse immune.

- Dans le cas des incompatibilités rhésus, l'administration d'Ac anti-Rh à la mère Rh^- prévient la réponse immune contre les cellules sanguines fœtales Rh^+.

2) Régulation idiotypique

Niels JERNE a proposé en 1974 une théorie, qui sans contre dire fondamentalement la théorie de la sélection clonale, permet une nouvelle approche théorique et conceptuelle de l'organisation et de la dynamique fonctionnelle du système immunitaire.

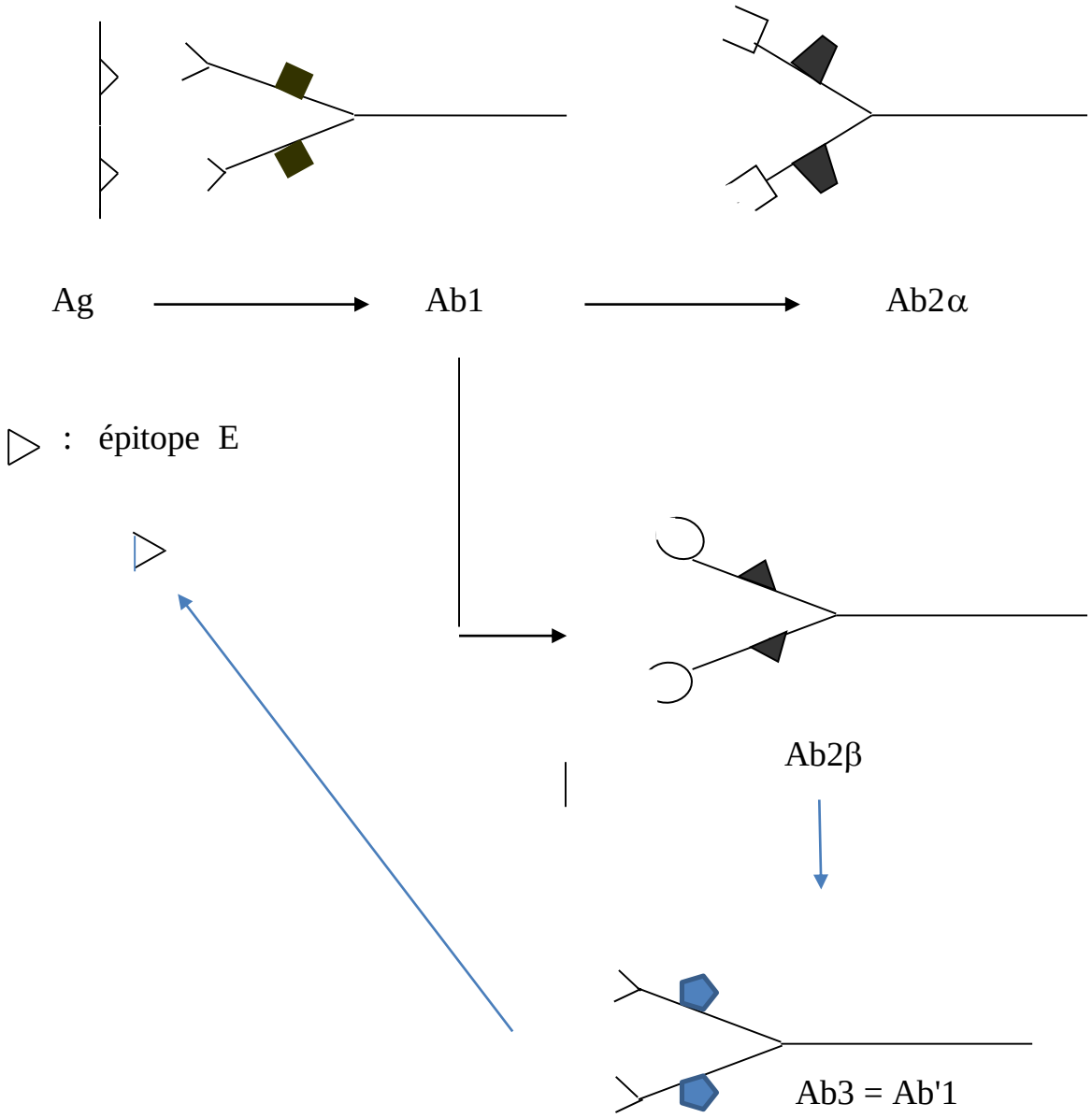
L'idée centrale de cette théorie du réseau idiotypique est qu'à chaque déterminant antigénique ou épitope correspond un déterminant idiotypique ou idiotope qui représente son image interne. En d'autres termes, l'univers des idiotypes constitue, du point de vue conformationnel, la réflexion de l'univers des antigènes.

Pour JERNE, le système immunitaire, même en l'absence de toute stimulation antigénique extérieure, doit entretenir une activité interne résultant essentiellement des interactions paratope-idiotope à l'intérieur du système.

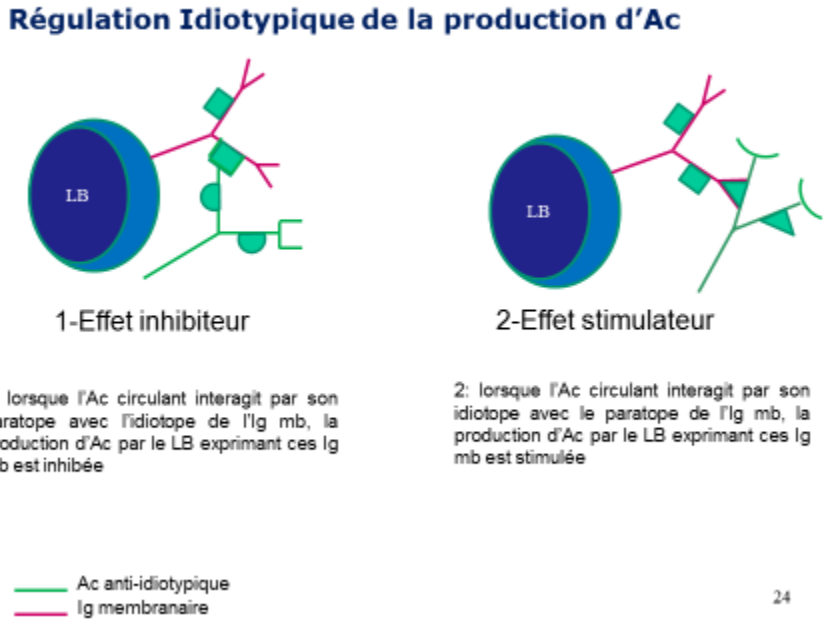
L'introduction d'un antigène étranger portant un épitope E induit la production de différents types d'Ac appelés Ab1 et dont le paratope (site Ac) reconnaît spécifiquement l'épitope E. Les anticorps Ab1 portent à leur surface différents idiotopes qui induisent la production de différents Ac anti-idiotypiques appelés Ab2α qui à leur tour induisent la production d'Ac anti-anti-idiotypiques Ab3, etc.

D’un autre côté, ces anticorps Ab1 dirigés contre l’épitope E induisent la production d’un autre type d’Ac anti-idiotypiques appelés Ab2β et caractérisés par un idiotope image interne de l’épitope E. Ces anticorps Ab2β induisent à leur tour la production d’un type particulier d’Ac anti-anti-idiotypiques Ab3 exprimant une combinaison VH-VL et un idiotype différents de ceux portés par les Ac spécifiques Ab1 mais capables tout comme eux de reconnaître l’épitope E ; d’où leur appellation d’Ab’1.

Régulation idiotypique de la production des anticorps
(théorie du réseau idiotypique de Jerne)



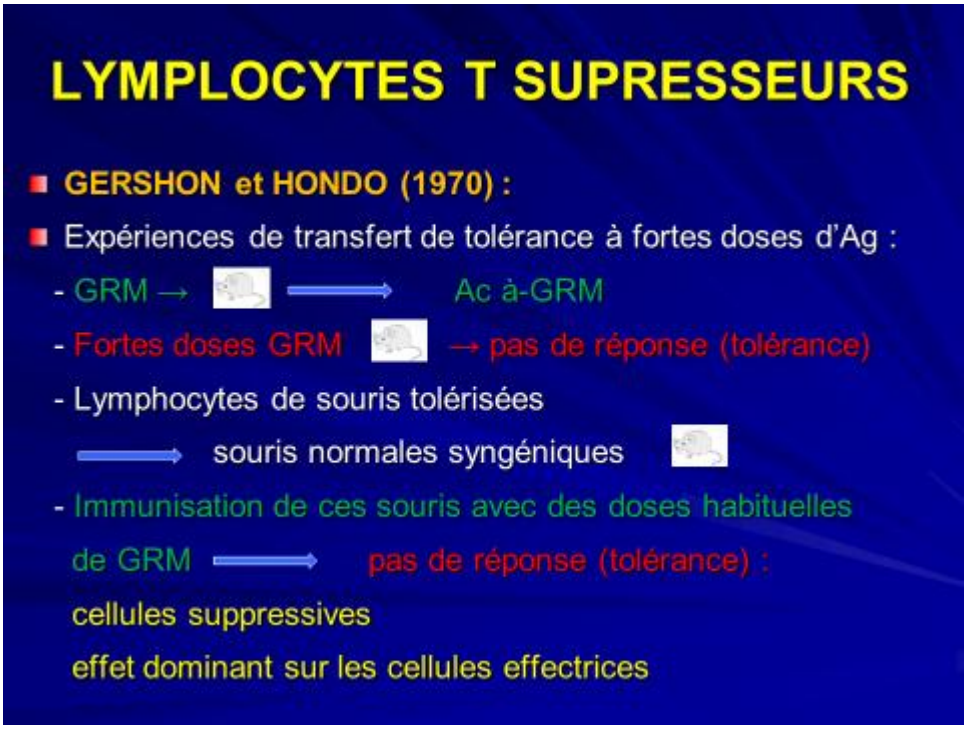
Le déterminant antigénique ou épitope E (△) induit la synthèse d'anticorps spécifiques Ab1 dont le site anticorps ou paratope P_1 est dirigé contre l'épitope E.
De son côté, le déterminant idiotypique ou idiotope I_1 (■) des anticorps Ab1 induit la synthèse d'anticorps anti-idiotypiques Ab2α dont le paratope P_2 (⊤) reconnaît l'idiotope I_1. Parallèlement, les anticorps Ab1 induisent la synthèse d'autres anticorps anti-idiotypiques appelés Ab2β dont l'idiotope (◢) est l'image interne de l'épitope E. Ces anticorps Ab2β à leur tour, induisent la synthèse d'Ac anti-anti-idiotypiques Ab3 ou Ab'1 exprimant une combinaison VH-VL et un idiotype différents de ceux portés par les anticorps spécifiques Ab1 mais capables tous comme eux de reconnaître l'épitope E. La régulation de la production des anticorps est ainsi assurée par les interactions paratope-idiotope (effet inhibiteur) et idiotope-paratope (effet stimulateur) entre les anticorps circulants et les immunoglobulines membranaires à la surface des lymphocytes B.



Dans ce réseau, du reste valable pour les Ac circulants et pour les Ig membranaires à la surface des lymphocytes B, les paratopes jouent un rôle inhibiteur sur la production des Ac dont ils reconnaissent les idiotopes à la surface des lymphocytes B, tandis que les idiotopes exercent un effet stimulateur. La régulation de la réponse Ac est ainsi le résultat de la balance entre ces 2 effets opposés.

V) Régulation par les cellules T suppressives (suppression Ag-spécifique)

L'existence de cellules T suppressives de la production d'Ac a été démontrée en 1970 avec des expériences de transfert de tolérance à haute dose d'Ag (GERSHON et HONDO). Par la suite, l'implication de lymphocytes T suppresseurs Ag-spécifiques a été confirmée non seulement dans les phénomènes d'induction de tolérance à hautes doses, mais aussi dans l'induction de la tolérance à basses doses d'Ag et dans la non-réponse aux polypeptides synthétiques (TADA, BAKER, BENACERAF).



Pendant plus de 30 ans, toutes les tentatives cherchant à identifier un marqueur membranaire caractéristique des lymphocytes T suppresseurs, isoler ou cloner une sous-population de lymphocytes T spécialisée dans la suppression ont été vaines, et tout laisse penser que plusieurs sous-populations de lymphocytes T peuvent exercer une fonction suppressive au même titre que d'autres activités.

Si la réalité du phénomène de suppression et l'existence de cellules T exerçant des fonctions suppressives ne font plus de doute à personne, le mécanisme intime de la suppression et la nature des cellules impliquées commencent à peine à être élucidés. Une avancée majeure dans l'identification des cellules T suppressives a été

l'observation rapportée par Sakagushi et al. en 1995 : la déplétion chez la souris d'une sous-population minoritaire de lymphocytes T $CD4^+$ exprimant le CD25 (IL2R-α) de façon constitutive favorise le développement de maladies auto-immunes tandis que le co-transfert de ces cellules en prévient le développement. Ces cellules T suppressives ont pu être isolées et sont maintenant bien caractérisées ; pour éviter toute polémique, Sakagushi les a appelées lymphocytes T régulateurs ou Treg.

Pour ce qui est de leur mode d'action, les lymphocytes T régulateurs inhibent *in vivo* l'activation et l'expansion des lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ effecteurs. Les Treg sont également capables d'inhiber les lymphocytes B à plusieurs niveaux : prolifération, production d'Ac, commutation isotypique…

L'action suppressive des Treg peut se faire sur des cellules T naïves, effectrices ou mémoires par contact cellulaire (impliquant CTLA-4 ou même Fas-L) ou par la sécrétion de cytokines inhibitrices telles que l'IL10 et le TGFβ.

On distingue actuellement 2 principaux types de lymphocytes T régulateurs :

Les lymphocytes T régulateurs "naturels" ou nTreg

Il s'agit des lymphocytes T régulateurs produits dans le thymus. En effet, un faible contingent de lymphocytes T $CD4^+$ auto-réactifs, exprimant un TCR qui reconnait avec une forte affinité un des Ag du soi exprimés dans le thymus, échappent au filtre thymique et la délétion clonale en se convertissant en lymphocytes T suppresseurs.

Ces lymphocytes T ont la particularité de freiner la réponse immune après avoir reconnu par leurs TCR divers auto-antigènes lors de leur migration dans les ganglions et les tissus périphériques. En induisant la prolifération des Treg dès l'initiation de la réponse immunitaire, l'IL2 favorise la mise en place d'une réponse suppressive effective dans les plus brefs délais (avec pour but de contrôler la réponse effectrice et éviter l'apparition de lésions immunopathologiques).

Ces lymphocytes T régulateurs expriment en grandes quantités la molécule CD25 ($TCD4^+CD25^{+high}$) et le facteur de transcription FOX-P3.

Les lymphocytes T régulateurs inductibles

Il s'agit de sous-populations de lymphocytes Treg éduqués en périphérie (Th3, Tr1) et souvent inductibles par des antigènes exogènes (alimentaires...). Ces cellules agissent surtout par sécrétion de cytokines (TGFβ, IL-10).

VI) Régulation par la mort cellulaire programmée

La mort cellulaire programmée encore appelée apoptose est très importante dans la régulation de la réponse immunitaire et l'homéostasie lymphocytaire. En effet, la prolifération lymphocytaire induite par un pathogène lors de la réponse immunitaire adaptative constitue un risque sérieux pour l'organisme hôte à cause d'une part, des mécanismes effecteurs non spécifiques mis en jeu lors de la réponse immune qui pourraient endommager des cellules saines, d'autre part de la cross-réactivité entre les peptides antigéniques des pathogènes et ceux des antigènes du soi et enfin à cause du risque de transformation maligne des lymphocytes activés de façon chronique avec un taux de prolifération très élevé.

Pour toutes ces raisons, les lymphocytes activés ont « une fenêtre étroite de survie » et la réponse immune est, à cet effet, finement contrôlée et ce de deux manières :

- par apoptose passive suite à la clairance de l'antigène et à la diminution des cytokines. Ce mécanisme intervient surtout lors d'une infection aigue.
- par apoptose active lors du phénomène de contraction clonale ou AICD ("Activation-Induced Cell Death"). En effet et lorsque la réponse immunitaire (activation et prolifération clonales de lymphocytes T et B) se prolonge beaucoup trop et inutilement (ne parvient pas à éliminer l'Ag), la mort cellulaire (impliquant la voie Fas-Fas Ligand) des cellules activées est enclenchée et le système revient à son état de repos (stand by).

VII) Régulation par les cytokines, balance TH1-TH2

Il est maintenant bien établi qu'il existe chez l'homme comme chez la souris, une dichotomie au niveau des lymphocytes T auxiliaires ou ″helper″ : les lymphocytes TH1 produisent l'INFγ, l'IL2 et le TNFβ (ou lymphotoxine) et sont surtout impliqués dans

la coopération avec les CTL (cxytotoxicité à médiation cellulaire) et les macrophages (hypersensibilité retardée), tandis que les lymphocytes TH2 produisent l'IL4, l'IL5, l'IL6, L'IL10 et l'IL13 et sont surtout impliqués dans la coopération avec les lymphocytes B (réponse Ac).

Certaines cytokines sont secrétées par les 2 types de cellules helper TH1 et TH2 notamment, l'IL3 et le GM-CSF qui interviennent dans la régulation de l'hématopoïèse dont elles stimulent les premières étapes et le TNFα doté de nombreux effets pro-inflammatoires et qui amorce la cascade cytokinique de la réaction inflammatoire .

En fait, les cellules TH1 peuvent elles aussi coopérer avec les lymphocytes B. Les Ac produits sont alors surtout de classe IgM, IgG2 et IgG3 (chez l'homme). Les cellules TH2 induisent en plus et surtout la production d'Ac de classes IgE, IgG1, IgG4 et IgA.

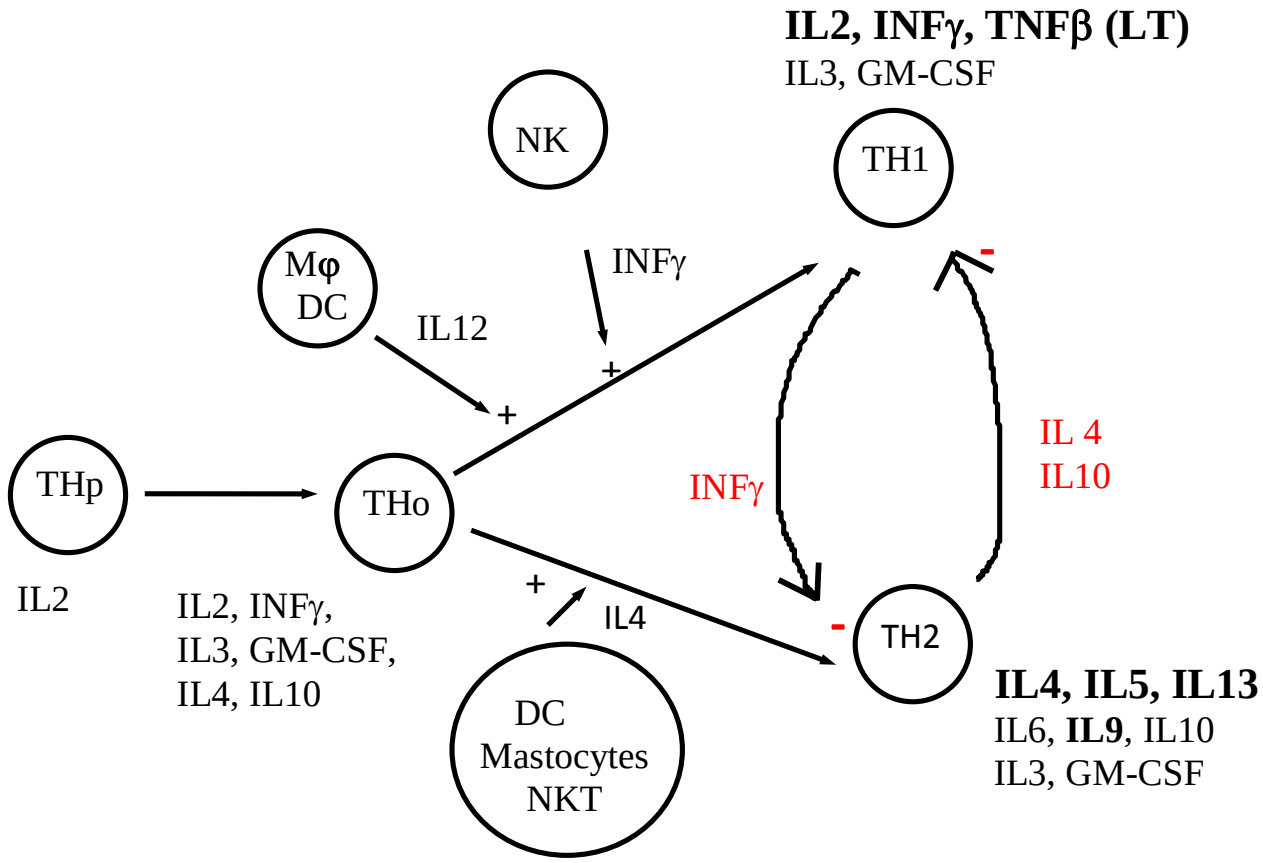
Les celllules TH1 et TH2 représentent vraisemblablement le stade ultime de différenciation des lymphocytes T helper. Elles dériveraient d'un précurseur commun THp (*"helper precursor"*) qui ne produit quasiment que l'IL2 et qui donnerait naissance à un lymphocyte T helper intermédiaire appelé THo secrétant l'IL2, l'INFγ, l'IL4, l'IL10, l'IL3 et le GM-CSF.

En fonction de la nature et de la dose de l'Ag, de la nature de la cellule présentatrice de l'Ag et surtout des cytokines présentes dans leur microenvironnement, les cellules THo se différencient en TH1 ou en TH2.

Dans cette différenciation terminale et spécialisation en TH1 ou TH2, 4 cytokines semblent jouer un rôle primordial : l'INFγ et l'IL12 d'une part et l'IL4 et l'IL10 d'autre part.

L'IL12 produite par les macrophages et l'INFγ produit par les cellules NK induisent la différenciation des THo en TH1, tandis que l'IL4 produite par les mastocytes et les cellules NKT induit la différenciation des THo en TH2.

De plus, l'IL4 et l'IL10 produites par les cellules TH2 inhibent la différenciation des THo en TH1, alors que l'INFγ produit par les cellules TH1 inhibe la différenciation des THo en TH2. Les caractères TH1 et TH2 sont stables et ne peuvent être modifiés par les cytokines.



Cytokines et sous-populations TH1 et TH2

Une troisième sous-population de lymphocytes T helper récemment identifiée est représentée par les cellules dites TH17 induites en présence de TGFβ, d'IL6 et d'IL23 et caractérisées par la production de l'IL17 et de l'IL22 : deux cytokines éminemment pro-inflammatoires (l'IL17 induit la production par les fibroblastes et les cellules épithéliales et endothéliales de chimiokines et de cytokines qui attirent et activent les PNN, tandis que l'IL22 induit la production de protéines de la phase aigüe de

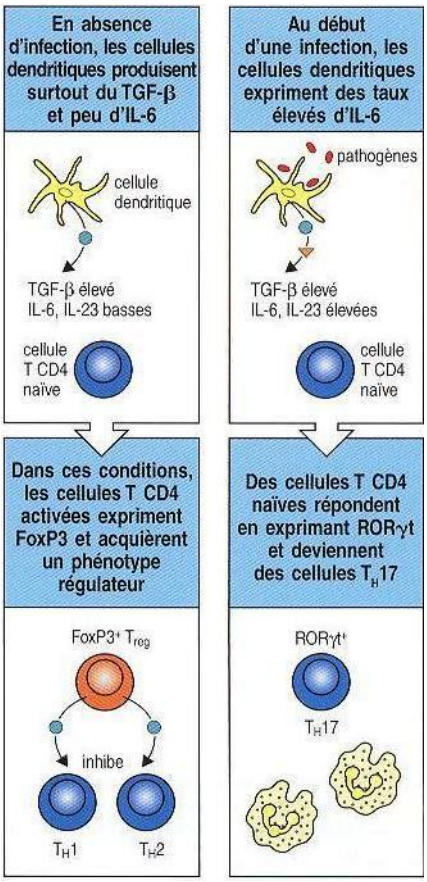
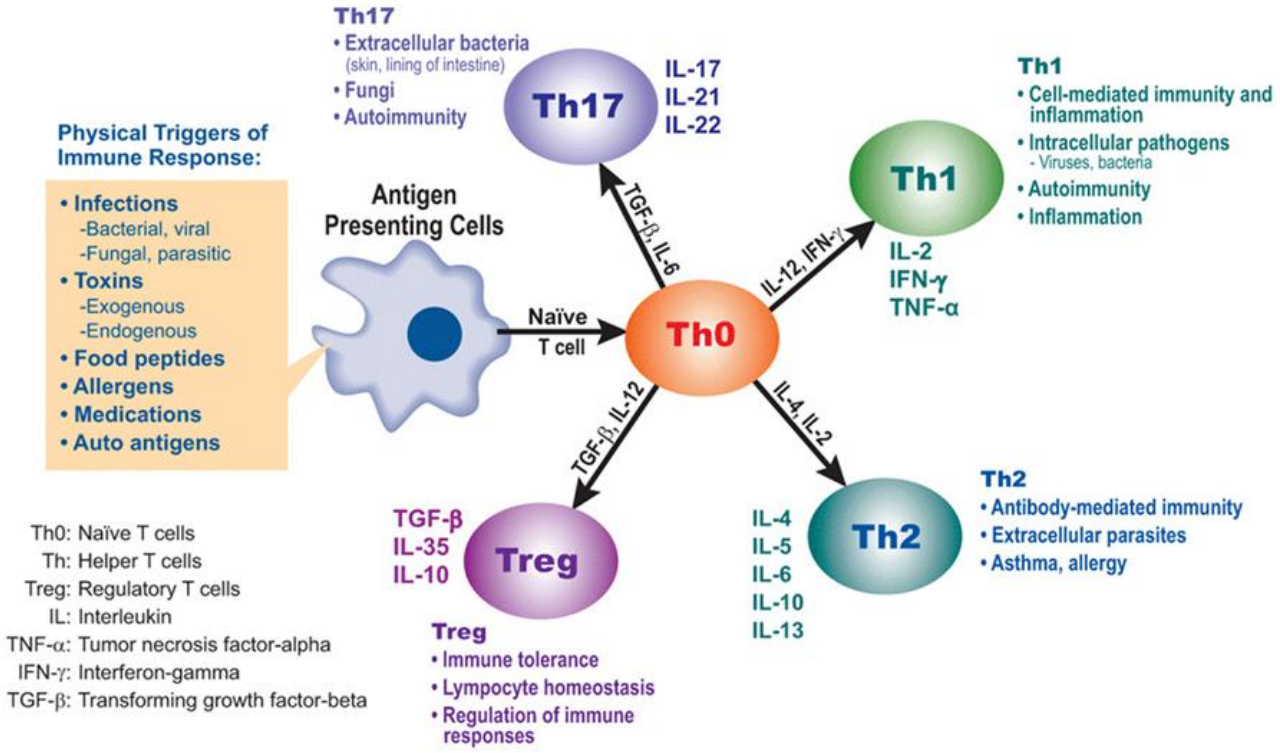


Fig. 10.4 Au début d'une infection, la différenciation des cellules T CD4 naïves passe d'un programme de régulateur à celui de T_H17. L'équilibre entre la production du TGF-β et de l'IL-6 intervient pour induire soit le facteur de transcription FoxP3, qui est caractéristique des cellules T régulatrices, ou RORγt (un membre « orphelin » de la famille des récepteurs nucléaires), qui est caractéristique des cellules T_H17. En absence d'infection, la production de TGF-β par les cellules dendritiques domine, alors que la production d'IL-6 est basse. Dans ces conditions, les cellules T qui rencontrent leur antigène se mettent à exprimer FoxP3 et acquièrent un phénotype essentiellement régulateur, tandis que celles qui ne rencontrent pas d'antigène restent naïves. Au début de l'infection, les cellules dendritiques produisent rapidement de l'IL-6, avant la production d'autres cytokines comme l'IL-12 ; dans ces conditions, les cellules T naïves commencent à exprimer RORγt et deviennent des cellules T_H17. Les cytokines produites par cette sous-population de cellules T, l'IL-17 et l'IL-17F, agissent sur des cellules, par exemple un épithélium, et leur font sécréter des chimiokines qui attirent des cellules inflammatoires comme les neutrophiles.



l'inflammation par le foie). Les TH17 sont généralement les premières cellules T effectrices générées au cours d'une infection avant même les TH1 et les TH2 ; les cellules dendritiques produisant des taux élevés de TGFβ, d'IL6 et d'IL23 au début de l'infection.

Il est à noter qu'en absence d'infection, les cellules dendritiques produisent surtout du TGFβ, ce qui induit l'expression de Foxp3 par les lymphocytes T $CD4^+$ activés et leur transformation en lymphocytes T régulateurs.

VIII) Modulation neuroendocrine de la réponse immune

Il est de plus en plus évident que les systèmes neuro-endocrine et immunitaire sont étroitement intriqués. Le système nerveux central intervient via 2 voies de modulation de la réponse immune :

* Innervation sympathique des tissus lymphatiques
* Contrôle de la sécrétion d'hormones corticostéroïdes

Le système immunitaire (S.I.) est interconnecté avec les systèmes nerveux (S.N.) et endocrinien (S.E.) : les lymphocytes possèdent des récepteurs neuro-peptidiques et des récepteurs d'hormones /corticostéroïdes qui jouent un rôle majeur de rétrocontrôle négatif sur la réponse immune.

Les relations interactives des trois systèmes :

- L'immunité est modulée par des liaisons hypothalamiques (S.I. ⇔ S.N.)
- Des modifications bioélectriques ont été enregistrées lors de la synthèse d'anticorps par les lymphocytes (S.N. ⇔ S.I.)
- Une injection d'adrénaline augmente le taux de cellules NK (S.N. ⇔ S.I.)
- L'anxiété et la dépression affaiblissent les défenses immunitaires suite à la diminution des cellules T, alors que le soutien psycho-comportemental les stimule (S.N. ⇔ S.I.)
- Les substances pyrogènes endogènes (interleukines) induisent l'état fébrile

en stimulant l'hypothalamus et ainsi, favorisent le fonctionnement des cellules actives de la réponse immunitaire (S.I. ⇔ S.N.)

- Le stress émotionnel et certaines interleukines stimulent l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico surrénalien ; il s'en suit une sécrétion inappropriée de cortisol conduisant à un état dépressif chez certains sujets (S.E ⇔ S.N.)
- La réduction du stress par un soutien psychologique améliore bel et bien la réponse immunitaire des malades atteints du cancer du sein (S.N. ⇔ S.I.)

IX) Conclusion

Le système immunitaire est un système redondant et finement régulé. Les capacités intégratives et de régulation du système immunitaire peuvent être expliquées par la théorie du réseau idiotypique mais aussi et de plus en plus par l'effet paracrine des cytokines. En effet et si le déclenchement de la réponse immunitaire et sa spécificité sont dus aux divers mécanismes qui contrôlent la reconnaissance de l'Ag, il est de plus en plus évident que la nature de la réponse et son évolution dépendent du réseau des cytokines.

Références

1- Immunology IV : Clinical Applications in Health and Diseases. Joseph A. Bellanti. I Care Press, 2012.
2- Immunobiologie. Charles A. *Janeway, Kenneth Murphy, Paul Travers, Marc Walport, 3ème édition française, traduction de la 7ème édition anglaise par Pierre L. Masson.* De Boeck, 2009.
3- Fondements de l'Immunologie. Peter J. *Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, Ivan M. Roitt, traduction de la 7ème édition anglaise par Pierre Masson*. De Boeck, 2008.
4- Atlas de Poche d'Immunologie. *G. Burmester, A. Pezzutto*. Traduction française par P. V. Endert, 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2005.
5- Immunologie. Collection de la biologie à la clinique. Jean François Bach et

L. Chatenoud, 4ème édition. Flammarion Médecine Sciences, 2005.

6- Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. *Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman*. Traduction de la 2ème édition anglaise. Elsevier, 2005.

7- Immunologie. Aide-mémoire illustré. David Male. Traduction de la 4ème édition anglaise par *Paul Fonteneau*. De Boeck, 2002.

8- Immunologie. Jean Pierre *Revillard avec la collaboration de l'Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française (ASSIM).* De Boeck, 2001.

9- Immunologie. Le cours de Janis Kuby. Avec questions de révision. *Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne. Traduction de la 4ème édition anglaise par Serge Weinman.* Dunod, 2001.

10- Immunologie Fondamentale. *Hatem Masmoudi et Amel Ben Ammar El-Gaaied.* Centre de Publication Universitaire, Tunis. 2000.

11- Immunologie. *I.M Roitt, J. Brostoff, D.K Male*. De Boek Université, 1994.

10- Immunologie clinique. J. *Brostoff, G.K Scadding, D. Male, I.M Roitt*. De Boek Université, 1993.

11- Les cytokines. *Jean Marc Cavaillon*. Masson, 1996.

12- HLA, Fonctions immunitaires et applications médicales. *Jacques Colombani*. John Libbey Eurotext, 1993.

13- Traité d'Immunologie. *Jean François Bach*. Flammarion Médecine Sciences, 1993.

14- Cours annuel de la Société Française d'Immunologie (SFI) 1991-1996, 2003.

15- Immunologie clinique ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990.

16- Immunologie générale ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990.

17- Méthodes en Immunologie. ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990

18- Cours d'Immunologie générale de l'Institut Pasteur de Paris. 1989, 1993.

19- Cours d'Immunopathologie de l'Institut Pasteur de Paris. 1988, 1992.