

Sommaire

Avant-propos à la 6^e édition	XV
Avant-propos à la 5^e édition	XVI
Avant-propos à la 4^e édition	XVII
Paul EHRLICH (1854-1915) : Précurseur visionnaire de l'immunologie moderne J.-F. BACH	1
Le prix Nobel de Physiologie et de Médecine de 1908	1
Le contexte scientifique à la fin du XIX ^e siècle. Les débuts de l'immunologie	1
Les recherches de Paul Ehrlich sur les anticorps antitoxine	2
La théorie des chaînes latérales	2
L'évolution des connaissances sur la structure et la spécificité des anticorps	4
L'évolution du concept de diversité	4
L'évolution du concept de sélection	4
Paul Ehrlich, scientifique d'exception	5
Chapitre 1. De l'immunité à l'immunopathologie J.-F. BACH	6
Définitions : immunité et immunologie	6
Survol historique	8
Définition moléculaire des structures de reconnaissance	8
Diversité des réactions immunitaires adaptatives normales et pathologiques	8
Classification de Gell et Coombs	9
Chapitre 2. Les organes lymphoïdes J.-F. BACH	11
Introduction	11
Organes lymphoïdes centraux : sites de maturation et de différenciation	11
Organes lymphoïdes périphériques : sites des réactions immunitaires	13
Chapitre 3. Immunité innée et immunité adaptative	17
Définition et caractéristiques L. CHATENOUD	17
Les différentes composantes de la réponse immunitaire innée	17
Les cellules de l'immunité innée	19
Les cellules phagocytaires V. WITKO-SARSAT	19
Lymphocytes natural killer ou NK E. VIVIER	34
Autres cellules lymphocytaires participant à l'immunité innée	36
Les lymphocytes NK T M. LEITE DE MORAES	38
Les récepteurs de l'immunité innée L. CHATENOUD	40
Les récepteurs d'endocytose	40
Les récepteurs pour les peptides formylés	40
Les récepteurs solubles opsonisants	41
Les récepteurs qui assurent des fonctions de signalisation	41
Le système du complément M.-A. DRAGON-DUREY, V. FREMEAUX-BACCHI	46
Activation du complément	47
Régulation du complément	49
Chapitre 4. Reconnaissance des antigènes	55
Antigènes J.-F. BACH	55
Haptènes, antigènes et immunogènes	55

Bases moléculaires de l'antigénicité	55
Relations entre la structure des antigènes et la nature des réponses immunitaires qu'ils induisent	59
Principaux antigènes	62
Réactions croisées. Absorptions	63
Immunoglobulines et fonction anticorps P. AUCOUTURIER, M.-A. ALYNAKIAN	63
Gènes des immunoglobulines H.-J. GARCHON	72
L'expérience de Tonegawa : l'organisation des gènes d'immunoglobulines en segments variables et constants et leur réarrangement lors de la différenciation lymphocytaire B	72
Les gènes des chaînes lourdes et de chacune des deux chaînes légères sont situés sur des chromosomes distincts	73
Organisation et réarrangement de la chaîne légère κ	73
Locus de la chaîne λ	74
Locus de la chaîne lourde	75
Les réarrangements des segments VDJ sont guidés par des séquences caractéristiques et par la règle « 12/23 »	75
Régulation des réarrangements des gènes d'immunoglobulines et génération de la diversité des anticorps	75
Répertoire des segments géniques V, D et J et leur combinatoire	77
Diversité jonctionnelle	77
Hypermutation somatique	77
Commutation isotypique	78
L'expression des IgD résulte d'un épissage alternatif	80
Formes membranaires et sécrétées des immunoglobulines	80
Le réarrangement des gènes d'immunoglobulines est un processus ordonné et régulé	81
Mécanismes moléculaires de régulation	82
Récepteur pour l'antigène des lymphocytes T H.-J. GARCHON	84
Note historique	84
Identification du TCR	84
Récepteur $\alpha\beta$	85
Superantigènes	86
Récepteur $\gamma\delta$	87
Organisation et réarrangement des gènes du récepteur T	87
Génération de la diversité	89
Le complexe CD3/ $\alpha\beta$	89
Les corécepteurs CD4 et CD8	90
L'activation du TCR et la formation de la synapse immunologique	90
Chapitre 5. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T	93
Les gènes et les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité D. CHARRON	93
Cartographie génétique de la région HLA	93
Molécules et gènes HLA classe I (ou HLA de classe I)	94
Molécules et gènes HLA classe II (ou HLA de classe II)	96
Particularités génétiques du système HLA	98
Nomenclature HLA	98
HLA et médecine	99
La présentation de l'antigène P. VAN ENDERT	99
Présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe I	99
Présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe II	102
Les cellules dendritiques R. JOSIEN	103
Des cellules accessoires aux cellules dendritiques : travaux initiaux	104
Les cellules dendritiques sont des « adjuvants naturels »	104
Classification, distribution et marqueurs des cellules dendritiques	104
Ontogenèse des cellules dendritiques	107
La cellule dendritique immature : une sentinelle dans les tissus périphériques spécialisée dans la capture de l'antigène	108
La maturation des cellules dendritiques : une étape clé de l'initiation et du contrôle de la réponse immunitaire	110
La migration des cellules dendritiques est sous la dépendance de chémokines	112
La cellule dendritique mature : une cellule présentatrice d'antigène capable d'activer les lymphocytes T naïfs	113
Les cellules dendritiques plasmacytoïdes	113
Autres fonctions des cellules dendritiques	114
Les cellules dendritiques dans la tolérance des lymphocytes T	114
Cellules dendritiques et immunopathologie : quelques exemples	115
Chapitre 6. Cellules de l'immunité adaptative	117
Lymphocytes, vecteurs de la spécificité immunologique L. CHATENOUD	117
Identification des cellules lymphocytaires	117
Lymphocytes T L. CHATENOUD	123
Physiologie	123
Principaux marqueurs des lymphocytes T	124
Ontogenèse des lymphocytes T S. EZINE, I. ANDRÉ-SCHMUTZ	126
Sélection positive et sélection négative	132
Lymphocytes B C.-A. REYNAUD, L. CHATENOUD	135
Physiologie	135

Marqueurs des lymphocytes B	135
Ontogenèse des cellules B	136
Différenciation des sous-populations lymphocytaires	137
Auto-immunité et sélection négative des lymphocytes B	140
Populations lymphocytaires B chez l'homme et chez la souris	141
Activation des lymphocytes B et T L. CHATENOUD	141
Récepteurs impliqués dans la transduction des signaux d'activation	142
Activation lymphocytaire impliquant le récepteur pour l'antigène	142
Chapitre 7. Fonctions des lymphocytes B et T	148
Lymphocytes B J.-F. BACH	148
Synthèse des anticorps	148
Réactions antigène-anticorps	155
Lymphocytes T	168
Lymphocytes T auxiliaires M. DY, L. CHATENOUD	168
Lymphocytes T régulateurs J. -F. BACH, L. CHATENOUD	171
Lymphocytes T cytotoxiques L. CHATENOUD	182
Coopération des lymphocytes B et des lymphocytes T dans la production des anticorps L. CHATENOUD	189
Antigènes thymo-indépendants	189
Antigènes thymodépendants	189
Régulation de la production des anticorps J.-F. BACH	192
Effet rétroactif des anticorps	192
Régulation allotypique	193
Régulation idiotypique. Théorie du réseau	194
Intervention des macrophages. Les souris de Biozzi	196
Cytokines M. Dy	197
Caractéristiques moléculaires communes aux principales cytokines	197
Cellules productrices de cytokines au cours de la réponse immunitaire	198
Récepteurs des cytokines	198
« Lexique » des principales cytokines impliquées dans la réponse immunitaire	203
Régulation des cytokines	226
Chémokines F. ZAVALA	227
Structure et classification	228
Fonctions biologiques	231
Applications thérapeutiques	233
Chapitre 8. Le système immunitaire en action	240
Immunité antibactérienne J.M. CAVALLON	240
La réponse immunitaire innée	240
Participation des autres cellules du système immunitaire	245
Anticorps	246
Immunité antivirale L. CHATENOUD	246
La séquence des événements	248
Le rôle de l'immunité innée	248
Le rôle de l'immunité adaptative	249
Mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire antivirale	250
L'immunité antivirale comme source de pathologie	250
Immunité antiparasitaire M. CAPRON, G. MILON, A. CAPRON	251
Systèmes immunitaires des organismes que les parasites eucaryotes détournent comme hôtes	251
Mécanismes immunitaires contrastés retrouvés dans les tissus où s'établissent des parasites protozoaires	251
Dommages tissulaires engendrés par les parasites protozoaires	253
Mécanismes immunitaires contrastés retrouvés dans les tissus où s'établissent des parasites métazoaires	253
Dommages tissulaires engendrés par les parasites métazoaires	253
Influence de l'infection parasitaire sur le système immunitaire	254
Infections parasitaires et allergies : rôle de l'immunorégulation	254
Mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire	254
Vaccination antiparasitaire	255
Conclusion	256
Immunité de greffe S. CANDON, L. CHATENOUD	256
Nature des alloantigènes du greffon	257
Reconnaissance des alloantigènes et répertoire alloréactif	258
Importance de la compatibilité en clinique de transplantation	260
Réaction lymphocytaire mixte : un modèle in vitro de rejet aigu d'allogreffe	261
Mécanisme du rejet des greffes : séquence présumée des événements	262
Prévention et modulation du rejet des greffes	266
Greffe de moelle osseuse allogénique M.T. RUBIO, O. HERMINE	266
Xénotransplantation G. BLANCHO	269
Le fœtus considéré comme une allogreffe	271

Immunité antitumorale E. TARTOUR, H. W. FRIDMAN	271
Arguments en faveur d'un rôle du système immunitaire dans le contrôle de la prolifération des tumeurs	272
Antigènes tumoraux	272
Mécanismes effecteurs antitumoraux	277
Mécanismes d'échappement antitumoral	278
Immunothérapie des tumeurs	278
Tolérance immunitaire L. CHATENOUD	280
La tolérance immunitaire n'est pas innée	281
Tolérance centrale	282
Tolérance périphérique	283
Chapitre 9. Hypersensibilité liée aux immunoglobulines E G. DELESPESE	290
Phase de sensibilisation	290
Réponse immunitaire aux pneumallergènes	291
Récepteurs pour l'IgE	293
Phase effectrice de la réponse allergique	294
Activation des mastocytes et des basophiles	295
Médiateurs produits par les mastocytes et les basophiles	296
Maladies allergiques	297
Asthme	297
Rhinite allergique	298
Dermatite atopique	299
Anaphylaxie	299
Allergie alimentaire	300
Chapitre 10. Hypersensibilités non liées aux immunoglobulines E J.-F. BACH	301
Allo-immunisation	301
Allo-immunisation fœtomaternelle : la maladie hémolytique du nouveau-né	301
Allo-immunisation post-transfusionnelle	302
Pathologie des complexes immuns formés in situ	302
Réaction d'Arthus	302
Pneumonies allergiques extrinsèques	303
Pathologie des complexes immuns circulants	304
Modèles expérimentaux	304
Mécanismes de l'action pathogène des complexes immuns	306
Détection des complexes immuns	308
Critères permettant d'affirmer le rôle pathogène de complexes immuns	309
Maladie sérique chez l'homme	310
Glomérulonéphrite par complexes immuns	310
Vascularites allergiques	313
Hypersensibilité retardée	314
Aspects expérimentaux	314
Dermatites de contact	315
Hypersensibilité aux médicaments	316
Immunogénicité des médicaments	316
Réactions médicamenteuses anaphylactiques	316
Cytopénies allergiques médicamenteuses	316
Réactions médicamenteuses impliquant la formation de complexes immuns (type III)	317
Réactions médicamenteuses par hypersensibilité retardée (type IV)	317
Chapitre 11. Auto-immunité et maladies auto-immunes	319
Maladies auto-immunes. Mécanismes généraux J.-F. BACH	319
Introduction	319
Critères d'auto-immunité et classification des maladies auto-immunes	320
Auto-immunité physiologique	321
Mécanismes de la rupture de la tolérance au soi	322
Étiologie des maladies auto-immunes	324
Mécanismes effecteurs	325
Lupus érythémateux disséminé M.-A. ALYANAKIAN, J.-F. BACH	327
Autoanticorps et lupus	327
Autres anomalies immunobiologiques	331
Modèles murins de lupus	332
Hypothèses étiologiques	332
Polyarthrite rhumatoïde M.-C. BOISSIER	334
Susceptibilité génétique de la polyarthrite rhumatoïde	335
La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune	336
De l'auto-immunité à la synovite	336

Destruction articulaire	338
Altération des fonctions du chondrocyte	338
Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde	338
Maladies auto-immunes de la thyroïde L. CHATENOUD	339
Thyroïdites auto-immunes	339
Maladie de Basedow	340
Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 L. CHATENOUD, J.-F. BACH	341
Manifestations cliniques et épidémiologie	341
Le prédiabète	342
L'origine auto-immune du diabète de type 1 et les mécanismes effecteurs de la lésion des cellules β	342
Étiologie du diabète de type 1	343
Les modèles expérimentaux	344
Autres maladies auto-immunes des glandes endocrines L. CHATENOUD	345
Maladies auto-immunes de la peau F. SKOWRON, J.-F. NICOLAS	345
Pemphigus vulgaire	346
Pemphigoïde bulleuse	347
Syndrome paranéoplasique auto-immun multiviscéral (<i>Paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome</i>)	348
Urticaire chronique	348
Vitiligo	348
Pelade	348
Psoriasis	349
Maladies auto-immunes du système nerveux R. LIBLAU, J.-F. BACH	349
Sclérose en plaques R. LIBLAU	349
Syndrome de Guillain-Barré J.-F. BACH	352
Gammopathies monoclonales J.-F. BACH	353
Myasthénie J.-F. BACH	353
Narcolepsie J.-F. BACH	354
Syndromes neurologiques paranéoplasiques auto-immuns J.-F. BACH	354
Maladies auto-immunes du rein H. DEBIEC, P. RONCO	354
Néphropathies glomérulaires	354
Néphropathies tubulo-interstitielles auto-immunes	357
Gastrite auto-immune L. CHATENOUD	358
Marqueurs immunologiques	358
Histopathologie	358
Les modèles animaux	358
Maladie cœliaque J.-P. HUGOT	359
Épidémiologie	359
Diagnostic	359
Génétique	359
Le gluten	360
Physiopathologie	360
Maladies inflammatoires de l'intestin J.-P. HUGOT	360
Présentation clinique	360
Génétique	361
Facteurs environnementaux	361
Rôle de l'épithélium intestinal	361
Stress du réticulum, autophagie et immunité innée	362
Maladies auto-immunes des cellules du sang J.-F. BACH	363
Anémie pernicieuse (anémie de Biermer)	363
Anémies hémolytiques auto-immunes	364
Autres cytopénies auto-immunes	366
Autres maladies auto-immunes du sang	367
Maladies auto-immunes du foie E. BALLOT, C. JOHANET, J.-C. DUCLOS-VALLÉE	367
La cirrhose biliaire primitive	367
L'hépatite auto-immune	371
Vascularites L. MOUTHON, V. WITKO-SARSAT	377
Vascularites à complexes immuns circulants	378
Autres types de vascularites impliquant d'autres mécanismes	382
Maladies auto-immunes oculaires A. BREZIN	383
Uvéïtes	383
Modèles expérimentaux d'uvéïte	386
Sclérites et kératites auto-immunes	386
Maladies auto-immunes cardiaques J.-F. BACH	386
Myocardite auto-immune expérimentale	386
Auto-immunité cardiaque en pathologie humaine	387
Rhumatisme articulaire aigu	387
Syndrome de Dressler	387
Maladies auto-immunes induites par les médicaments J.-F. BACH	387

Autres maladies auto-immunes J.-F. BACH	388
Sclérodémie	388
Syndrome de Gougerot-Sjögren	388
Chapitre 12. Maladies immunoprolifératives	393
Introduction P. AUCOUTURIER	393
Caractère monoclonal des maladies immunoprolifératives P. AUCOUTURIER	394
Diagnostic des immunoglobulines monoclonales dans les liquides biologiques	394
Caractères et conséquences des immunoglobulines monoclonales	396
Myélome et maladies des chaînes lourdes P. AUCOUTURIER	398
Myélome	398
Maladies des chaînes lourdes	400
Maladie de Waldenström P. AUCOUTURIER	400
Leucémies lymphoïdes B P. AUCOUTURIER	401
Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B	401
Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)	401
Lymphomes B F. SUAREZ, O. HERMINE	401
Introduction	401
Oncogénétique des lymphomes B	402
Voies de signalisation activées dans les lymphomes non hodgkiniens B	403
Anomalies de l'apoptose dans les lymphomes B	404
Altérations oncogénétiques dans les lymphomes B	404
Principaux lymphomes	404
Conclusion	407
Syndromes lymphoprolifératifs T L. LHERMITTE, E. MACINTYRE	407
Introduction	407
Méthodes d'exploration des lymphocytes T	408
Hémopathies à précurseurs lymphoïdes T	411
Hémopathies lymphoïdes T/NK matures	412
Chapitre 13. Déficiences immunitaires	418
Déficiences lymphocytaires C. PICARD, F. LE DEIST	418
Déficiences immunitaires combinés (T et B)	418
Déficiences immunitaires isolés des cellules T	421
Anomalies partielles des cellules B et T	422
Déficiences immunitaires lymphocytaires B	422
Déficiences immunitaires par défaut d'homéostasie lymphocytaire	423
Déficiences des cellules phagocytaires C. PICARD, F. LE DEIST	423
Neutropénies et agranulocytoses	423
Anomalies qualitatives des granulocytes	424
Les nouveaux déficiences immunitaires héréditaires C. PICARD	424
Déficiences génétiques du complément J.-F. BACH	425
Déficit en C1inh (œdème angioneurotique)	425
Déficit en C2	425
Déficit en complément et auto-immunité	425
Déficit en complément et infections	426
Déficiences immunitaires secondaires J.-F. BACH	426
Déficiences associées aux hémopathies malignes et aux cancers	426
Déficiences transitoires associées aux maladies infectieuses	426
Déficiences des cellules T associées aux troubles métaboliques	427
Autres déficiences immunitaires secondaires des cellules T	427
Infection par le VIH et Sida J.-P. VIARD	428
Historique et épidémiologie	428
Histoire naturelle de l'infection par le VIH. Aspects cliniques	428
Particularités du VIH : un rétrovirus « à tropisme immunologique »	430
Anomalies immunologiques	432
Mécanismes de la déplétion des lymphocytes T CD4 ⁺	433
Réponse immunitaire anti-VIH et approches vaccinales	433
Perspectives thérapeutiques	435
Chapitre 14. Thérapeutique immunologique J.-F. BACH	437
Vaccinations et sérothérapie	437
Sérothérapie	437
Vaccinations E. TARTOUR	437

Immunosuppresseurs E. THERVET, L. CHATENOUD.....	440
Thiopurines (6-mercaptopurine, azathioprine)	442
Agents alkylants (cyclophosphamide)	442
Corticostéroïdes	443
Améthoptérine (méthotrexate, MTX).....	443
Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus	444
Inhibiteurs de la cible de la rapamycine (<i>Target Of Rapamycin</i> ou TOR) : sirolimus et éverolimus	446
Acide mycophénolique	448
Autres immunosuppresseurs chimiques.....	448
Sérums antilymphocytes.....	448
Anticorps antilymphocytes monoclonaux	449
Adjuvants et immunostimulants E. TARTOUR.....	453
Adjuvants	453
Immunostimulants	456
Autres voies thérapeutiques.....	456
Plasmaphérèses	456
Immunoglobulines intraveineuses.....	456
Conclusion : une nouvelle conception de la thérapeutique immunologique	456

Glossaire	459
------------------------	-----

Principales abréviations utilisées dans le texte	465
---	-----

Index	467
--------------------	-----