

JACQUES THÈZE

LA FORCE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

VERS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS
DES PLUS GRANDES MALADIES



Odile
Jacob
sciences

TABLE

Présentation générale

Chapitre I

Les stratégies de nos défenses immunitaires.....	13
--	----

Chapitre II

L'évolution du système immunitaire.....	19
---	----

<i>Des microbes et des hommes.....</i>	<i>20</i>
--	-----------

L'origine de la vie (p. 20) – Invertébrés et vertébrés (p. 22) –
L'homme, un prématuré plein d'avenir (p. 22)

<i>Immunité et évolution.....</i>	<i>23</i>
-----------------------------------	-----------

Apparition des premiers moyens de défense (p. 23) – L'immunité
ancestrale des invertébrés (p. 24) – Le Big Bang immunologique
chez les vertébrés supérieurs (p. 25)

<i>L'ontogénie du système immunitaire.....</i>	<i>26</i>
--	-----------

Maturation complémentaire (p. 26) – Mise en place de la coopé-
ration entre défenses innées et système adaptatif (p. 27)

<i>La modification des cibles du système immunitaire.....</i>	<i>28</i>
---	-----------

Le paléolithique, un « temps calme » immunologique (p. 28) – La
révolution du néolithique, naissance des épidémies et des zoo-
noses (p. 29) – Le grand basculement des temps modernes : des
maladies infectieuses aux cancers (p. 30)

<i>Nouvelles règles dans l'évolution humaine.....</i>	<i>31</i>
---	-----------

Chapitre III

De l'histoire de l'immunologie à ses cinq principes.....	33
--	----

<i>De Mithridate à Jenner : les premières immunisations.....</i>	<i>34</i>
--	-----------

Mithridatisation (p. 34) – Épidémies : les survivants résistent à de nouvelles infections (p. 34) – La variolisation, une pratique chinoise (p. 35) – De l'observation des fermières anglaises à la vaccination (p. 35)	
<i>L'immunologie et les progrès de la microbiologie</i>	36
Quand la microbiologie s'impose comme une science exacte (p. 37) – Le triomphe de la microbiologie médicale (p. 37) – La rage et l'émergence de l'immunologie (p. 38)	
<i>Vers l'immunologie moderne</i>	39
L'influence de l'école pasteurienne (p. 39) – Qui protège ? Des molécules ou des cellules ? (p. 40) – L'immunologie moderne (p. 41)	
<i>L'immunologie en cinq principes</i>	42
1. L'inné et l'acquis (p. 43) – 2. Immunité cellulaire et défense humorale (p. 44) – 3. Soi et non-soi (p. 44) – 4. Effecteurs et régulateurs (p. 46) – 5. Un système immunitaire collectif (p. 47)	
<i>Immunologie et avancées de la médecine</i>	47

PREMIÈRE PARTIE

Mécanismes de fonctionnement

Chapitre IV

Une société de cellules.....	50
<i>Le sang et la lymphe</i>	51
Une question de circulation (p. 54) – Les cellules immunitaires du sang (p. 54) – Les acteurs moléculaires : anticorps et cytokines (p. 56)	
<i>Les organes de production</i>	57
La moelle osseuse (p. 57) – Le thymus, couveuse des lymphocytes T (p. 58)	
<i>Les organes effecteurs</i>	59
Les ganglions lymphoïdes (p. 59) – La rate (p. 60)	
<i>Les organes associés</i>	61
La peau, première barrière de protection (p. 61) – Les muqueuses (p. 62) – Les fluides protecteurs (p. 63) – Peau et muqueuses : des acteurs de surveillance immunitaire (p. 64) – Les tissus lymphoïdes de l'intestin (p. 64)	
<i>De multiples structures opérationnelles</i>	65

défenses innées : en première ligne.....	69
défenses cellulaires.....	70
macrophages (p. 70) – Polynucléaires et <i>Natural Killer</i> (p. 71)	
cellules de l'inflammation (p. 72)	
défenses moléculaires.....	72
système du complément (p. 72) – Les défensines, des antibiotiques naturels (p. 73) – Les molécules antivirales (p. 73)	
réaction de base.....	74
comment les défenses innées reconnaissent l'agresseur (p. 74) – Mécanismes de la première ligne de défense (p. 75)	
formation et activation des défenses innées.....	76
manifestations cliniques (p. 76) – Manifestations biologiques (p. 77) – Mécanismes et régulations (p. 77)	
signaux de danger.....	79
immunité adaptative : spécificité et mémoire.....	83
acteurs : des lymphocytes spécifiques.....	84
trois types de lymphocytes (p. 84) – Lymphocyte T CD4 : le chef d'orchestre (p. 85) – Lymphocyte T CD8 : le tueur (p. 85) – Lymphocytes B : les producteurs d'anticorps (p. 86)	
reflexe immunitaire.....	87
voies afférentes (p. 88) – Les centres intégrateurs, lieux de rassemblement des CD4 (p. 88) – Les voies efférentes (p. 89) – Les réponses immunologiques (p. 89)	
réponses immunitaires.....	91
expansion/contraction (p. 91) – Régulation quantitative (p. 92) – Régulation qualitative (p. 92)	
interleukines, médiateurs multifonctions.....	93
comment la différenciation des CD4 (p. 93) – Comment des interleukines non spécifiques agissent de manière spécifique (p. 94) – Les interleukines 2 et 7 (p. 94)	
mémoire immunitaire.....	95
défenses primaires et secondaires (p. 95) – La mémoire immunitaire : cellules ou circuits ? (p. 96)	
interactions entre défenses innées et immunité adaptative.....	97
impact des défenses innées sur l'immunité adaptative (p. 97) – Impact de l'immunité adaptative sur les défenses innées (p. 98)	

Chapitre VII

Le contrôle génétique des réponses spécifiques.....	101
<i>Déficit génétique de l'immunité adaptative.....</i>	<i>102</i>
Anomalies de la production des lymphocytes T (p. 103) – Anomalies de la production des anticorps (p. 103)	
<i>La reconnaissance des fragments d'antigènes.....</i>	<i>104</i>
Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (p. 104) – Pièges à antigènes (p. 105) – L'aiguilleur des réponses immunes (p. 106)	
<i>La reconnaissance spécifique de haute affinité.....</i>	<i>107</i>
Réarrangements génétiques (p. 107) – Diversité des anticorps contre le « non-soi » (p. 108) – Les lymphocytes T en avions renifleurs (p. 109) – Dynamique des répertoires (p. 110)	
<i>Coopérations cellulaires et marche des arcs réflexes.....</i>	<i>111</i>
Deux types de reconnaissance communs (p. 111) – TH1 et TH2, exemples de reconnaissances différenciées (p. 112) – Avantages des reconnaissances multiples (p. 113)	
<i>Bons et mauvais répondeurs.....</i>	<i>114</i>

Chapitre VIII

Le système immunitaire, sa biographie, son langage.....	117
<i>L'embryologie du système immunitaire.....</i>	<i>118</i>
Le conflit mère-fœtus (p. 118) – Le système immunitaire de la mère: réactif mais diminué (p. 119) – Le développement embryonnaire du système immunitaire (p. 121)	
<i>Petite enfance : rencontre avec le microbiote.....</i>	<i>122</i>
Le microbiote, un partenaire bien singulier (p. 122) – Le microbiote intestinal, un nouvel organe ? (p. 123) – Microbiote intestinal et développement du système immunitaire (p. 123) – La tolérance immunitaire de l'intestin (p. 124)	
<i>De l'état adulte à l'immunosénescence.....</i>	<i>125</i>
Augmentation des pathologies avec l'âge (p. 126) – Altération des barrières naturelles (p. 126) – Baisse de l'activité des défenses innées (p. 127) – Dysfonctionnements de l'immunité adaptative (p. 128)	
<i>Le langage immunitaire.....</i>	<i>129</i>

DEUXIÈME PARTIE

Système immunitaire et pathologie

Chapitre IX

La lutte contre les maladies infectieuses, encore et pour toujours	135
<i>L'origine des maladies infectieuses</i>	135
<i>Le monde des microbes</i>	138
Les microbes vivants, pathogènes pour l'homme (p. 138) – Virus et prions, inertes mais infectieux (p. 139) – La relation hôte-agents pathogènes : virulence contre défenses (p. 140)	
<i>Le développement des infections et le cinquième principe</i>	142
Les réservoirs de maladies infectieuses (p. 142) – Développement individuel d'une infection (p. 143) – Le système immunitaire collectif (p. 144)	
<i>Les trois issues : victoire, cohabitation ou défaite rampante</i>	146
Guérison spontanée de quelques maladies infectieuses (p. 146) – Infection chronique : équilibre entre le microbe et le système immunitaire (p. 147) – Infections évolutives : échecs du système immunitaire (p. 148)	
<i>La révolution antibiotique</i>	149
Les antibiotiques, branche armée de la thérapeutique (p. 149) – Comment rationaliser l'utilisation des antibiotiques ? (p. 151)	

Chapitre X

Le cancer : constat et nouvelles perspectives	153
<i>Multiplicité des causes, diversité des manifestations</i>	154
Incidence et prévalence (p. 155) – Exposition à des produits toxiques (p. 156) – Cancers d'origine infectieuse (p. 157) – Cancers héréditaires (p. 157) – Les cancers des deux extrémités de la vie (p. 158) – Des manifestations d'une grande diversité (p. 159)	
<i>Le cancer, maladie de la cellule</i>	160
Les cellules cancéreuses (p. 160) – L'origine génétique des cellules cancéreuses (p. 161) – Progression et développement tumoral (p. 163) – Hétérogénéité génétique (p. 164)	
<i>Cancers et systèmes de défense</i>	165
La théorie de l'immunosurveillance (p. 165) – Le microenvironnement de la tumeur (p. 166) – Tumeur et réponses antitumorales (p. 167) – Immunosélection et variations génétiques (p. 168)	
<i>La malignité des tumeurs : une histoire de relativité</i>	170

<i>Traitements: des progrès constants dans l'attente d'innovations majeures.....</i>	172
Perspectives de personnalisation du traitement des tumeurs (p. 172) – Traitements immunologiques: vaccination et immunostimulation (p. 174)	

Chapitre XI

Les dérèglements: inflammation chronique, auto-immunité, allergies.....	175
<i>Les dérèglements des défenses innées: les maladies inflammatoires.....</i>	
	176
Arthroses et arthrites (p. 177) – Maladies immunologiques de l'intestin (p. 178) – Les maladies cardio-vasculaires (p. 178) – Défauts de régulation (p. 179)	
<i>Les maladies auto-immunes.....</i>	180
La tolérance au soi (p. 181) – L'auto-immunité (p. 182) – Les maladies auto-immunes spécifiques (p. 183) – Les maladies auto-immunes systémiques (p. 184) – Mécanismes de l'intolérance au soi (p. 185)	
<i>Les allergies.....</i>	186
Les différentes manifestations de l'allergie (p. 186) – Signification des réactions allergiques (p. 187) – Les mécanismes de la réaction allergique (p. 187) – L'allergie, déviance immunologique (p. 189)	
<i>Les chocs d'origine immunologique.....</i>	189
Le choc septique, une tempête de réactions inflammatoires (p. 190) – Le choc anaphylactique, une réaction allergique extrême (p. 191) – Pourquoi des excès immunitaires? (p. 192)	
<i>Principes thérapeutiques et traitements futurs.....</i>	192
Médicaments immunosuppresseurs et anti-inflammatoires (p. 193) – Médicaments antiallergiques (p. 193)	
<i>L'origine des dérèglements immunologiques.....</i>	194

Chapitre XII

La neutralisation du système immunitaire par le VIH.....	197
<i>Des virus qui descendent du singe.....</i>	
	198
Origine du VIH-1 et du VIH-2 (p. 198) – Les réservoirs du VIH (p. 198)	
<i>L'attaque du chef d'orchestre du système immunitaire.....</i>	199
La multiplication du VIH (p. 199) – Tropisme (p. 200) – Virulence (p. 201)	

<i>Table</i>	315
<i>Contaminations par le VIH</i>	202
Contaminations artificielles (p. 202) – Contaminations naturelles (p. 202)	
<i>La primo-infection, cette période où tout se décide</i>	203
Manifestations cliniques (p. 203) – Les réactions immunologiques (p. 204)	
<i>L'évolution de la maladie immunologique</i>	205
L'infection chronique à VIH (p. 205) – Pourquoi l'immunodéficience ? (p. 206)	
<i>Le contrôle naturel du VIH : rare mais instructif</i>	207
Résistance génétique (p. 207) – Sujets exposés non infectés (p. 208) – Les sujets contrôleurs du VIH (p. 208)	
<i>Les traitements actuels : tous contre le virus</i>	209
<i>Vers de nouvelles mises en jeu du système immunitaire</i>	210
Chapitre XIII	
Le cerveau et le système immunitaire	213
<i>La neuro-immunologie</i>	214
<i>Stress et stressseurs</i>	215
Stress aigu (p. 215) – Stress chronique (p. 215) – L'inégalité devant le stress (p. 216)	
<i>Stress et maladies</i>	216
Corrélations statistiques (p. 216) – Stress et maladies infectieuses (p. 217) – Stress et cancer (p. 217) – Stress et maladies du système immunitaire (p. 218) – Stress et sida (p. 218)	
<i>La communication entre le cerveau et le système immunitaire</i>	219
L'axe du stress (p. 219) – Le rôle du système nerveux autonome (p. 220) – Effets sur le cerveau (p. 221) – La réponse au danger : une symphonie neuro-immunologique (p. 221)	
<i>La boucle psycho-neuro-immunologique</i>	222
TROISIÈME PARTIE	
Les grands défis thérapeutiques	
Chapitre XIV	
La greffe d'organe	225
<i>Bases médicales de la greffe</i>	226
Les donneurs d'organes (p. 226) – La répartition des greffons (p. 227) – Une double problématique (p. 228)	

<i>Quelle greffe pour quel organe ?</i>	228
Types de greffes (p. 228) – Organes et tissus transplantés (p. 229)	
– Greffes de cellules souches hématopoïétiques (p. 230)	
<i>Les mécanismes impliqués dans le rejet</i>	230
Le rejet hyperaigu (p. 230) – Le rejet aigu (p. 231) – Le rejet chronique (p. 232) – La maladie du greffon contre l'hôte (p. 233)	
<i>La prévention du rejet</i>	234
Recherche d'anticorps chez le receveur (p. 234) – La compatibilité des groupes sanguins (p. 234) – La compatibilité tissulaire du système HLA (p. 235)	
<i>Les traitements immunosuppresseurs</i>	236
Principales familles médicamenteuses (p. 236) – Complications de l'immunosuppression (p. 237)	
<i>L'émergence de la médecine régénérative</i>	238
Chapitre XV	
La vaccination	241
<i>Les mécanismes immunitaires</i>	242
<i>Les grands types de vaccins</i>	244
Les vaccins sous-unitaires ou moléculaires (p. 244) – Les vaccins inactivés (p. 245) – Les vaccins vivants atténués (p. 245)	
<i>Une vie avec les vaccins</i>	246
Chez l'enfant (p. 246) – Chez l'adulte (p. 247) – Personnes fragilisées ou malades (p. 248)	
<i>Un bilan</i>	249
La variole éradiquée (p. 249) – La poliomyélite, en bonne voie ? (p. 249) – Dans les pays en développement (p. 250) – Dans les pays industrialisés (p. 251)	
<i>Vers une vaccination contre certains cancers ?</i>	251
Un vaccin contre l'hépatite B (p. 252) – Papillomes et cancers du col de l'utérus (p. 252) – La recherche vaccinale en cancérologie (p. 253)	
<i>L'importance du système immunitaire collectif</i>	253
Chapitre XVI	
Nouveaux médicaments et développement du génie immunologique	257
<i>Nouveaux médicaments d'origine immunitaire</i>	258
Les anticorps monoclonaux thérapeutiques (p. 258) – Interleukines et inhibiteurs d'interleukines d'intérêt thérapeutique (p. 260)	

<i>L'immunothérapie.....</i>	261
Immunothérapie passive par anticorps (p. 261) – Immunothérapie active par manipulation des réseaux cellulaires (p. 262) – Corrections de défauts de l'immunité par thérapie génique (p. 262)	
<i>L'immunothérapie des maladies infectieuses.....</i>	263
Prévention de la bronchiolite des nourrissons (p. 263) – Traitement d'infections aiguës (p. 263) – Traitement des infections chroniques, hépatites et VIH (p. 264) – Infections liées à une immunodéficience génétique (p. 265)	
<i>L'immunothérapie des cancers.....</i>	265
Anticorps monoclonaux, des missiles contre le cancer (p. 266) – L'immunothérapie active, non spécifique de tumeurs (p. 267) – Vers une immunothérapie spécifique des cancers (p. 268) – Pourrait-on tirer avantage des destructions induites par la chimiothérapie ? (p. 269)	
<i>Traitement des dérèglements de nos défenses.....</i>	269
Thérapie complémentaire des maladies auto-immunes (p. 270) – Traitements de l'inflammation chronique par des anti-TNF (p. 270) – Un traitement original: la désensibilisation des patients allergiques (p. 271)	
<i>Le génie immunologique.....</i>	271
Nouvelles approches dans l'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux (p. 272) – Le mariage du clonage thérapeutique et du génie immunologique sera-t-il possible ? (p. 273) – Codéveloppement des biotechnologies et du génie immunologique (p. 274)	

Conclusion

Chapitre XVII

<i>L'avenir de l'immunologie.....</i>	279
<i>De nouveaux horizons.....</i>	280
Circuits, réseaux et centres intégrateurs immunitaires (p. 280) – Dépasser les concepts du « soi » et du « non-soi » (p. 282) – L'homéostasie dans l'appareil de défense et le rôle du système nerveux autonome (p. 284)	
<i>De nouvelles stratégies vaccinales.....</i>	287
Pour quelles ambitions (p. 287) – Les grands défis (p. 288) – Les prochaines étapes (p. 289) –	

GLOSSAIRE.....	293
<i>Tableau 1 : Principales cellules immunitaires.....</i>	<i>303</i>
<i>Tableau 2 : Principales molécules immunitaires.....</i>	<i>305</i>
REMERCIEMENTS.....	307