

À LA CLINIQUE

DE LA BIOLOGIE

4^e édition

IMMUNOLOGIE

Jean-François Bach
Lucienne Chatenoud



Médecine-Sciences
Flammarion

Sommaire

Chapitre 1. De l'immunité à l'immunopathologie J.-F. BACH	1
Définitions : immunité et immunologie	1
Survol historique	1
Définition moléculaire des structures de reconnaissance	3
Diversité des réactions immunitaires normales et pathologiques	3
Classification de Gell et Coombs	3
Chapitre 2. Molécules de reconnaissance	7
Structure des molécules de reconnaissance	7
Immunoglobulines et fonction anticorps P. AUCOUTURIER	7
Le complément M. FONTAINE	16
Récepteur pour l'antigène des lymphocytes T H.-J. GARCHON	23
Gènes des immunoglobulines H.-J. GARCHON	29
L'expérience de Tonegawa : l'organisation des gènes d'immunoglobulines en segments variables et constants et leur réarrangement lors de la différenciation lymphocytaire B	30
Les gènes des chaînes lourdes et de chacune des deux chaînes légères sont situés sur des chromosomes distincts	30
Organisation et réarrangement de la chaîne légère k	30
Locus de la chaîne λ	31
Locus de la chaîne lourde	31
Les réarrangements des segments VDJ sont guidés par des séquences caractéristiques et par la règle « 12/23 »	31
Régulation des réarrangements des gènes d'immunoglobulines et génération de la diversité des anticorps	33
Répertoire des segments géniques V, D et J et leur combinatoire	34
Diversité jonctionnelle	34
Hypermutation somatique	36
Commutation isotypique	36
L'expression des IgD résulte d'un épissage alternatif	38
Formes membranaires et sécrétées des immunoglobulines	38
Le réarrangement des gènes d'immunoglobulines est un processus ordonné et régulé	39
Mécanismes moléculaires de régulation	39
Antigènes J.-F. BACH	41
Haptènes, antigènes et immunogènes	41
Bases moléculaires de l'antigénicité	41
Relations entre la structure des antigènes et la nature des réponses immunitaires qu'ils induisent	44
Principaux antigènes	48
Réactions croisées. Absorptions	48
HLA-présentation de l'antigène S. CAILLAT-ZUCMAN	49
Caractéristiques générales du complexe majeur d'histocompatibilité	49
Molécules et gènes HLA de classe I	51
Molécules et gènes HLA de classe II	52
Fonction des molécules HLA	54
Polymorphisme HLA et génétique des populations	56
Système H-2 murin	57
HLA et maladies	57
Méthodes d'étude du polymorphisme HLA et des interactions HLA/TCR	57
Chapitre 3. Cellules de l'immunité	61
Cellules T L. CHATENAUD	61
Lymphocytes, vecteurs de la spécificité immunologique	61
Identification des cellules lymphocytaires	61
Répartition ubiquitaire mais compartimentée : les organes lymphoïdes	67
Organes lymphoïdes centraux : sites de maturation et de différenciation	68
Organes lymphoïdes périphériques : sites des réactions immunitaires	70
Lymphocytes T	71

Principaux marqueurs des lymphocytes T	73
Ontogenèse des cellules T	74
Sélection positive et sélection négative	79
Cellules B L. CHATENOUD	81
Lymphocytes B	81
Marqueurs des lymphocytes B	82
Ontogenèse des cellules B	83
Activation des lymphocytes B et T	86
Cellules dendritiques R. JOSIEN	91
Des cellules accessoires aux cellules dendritiques : travaux initiaux	91
Les cellules dendritiques sont des « adjuvants naturels »	91
Distribution dans les tissus lymphoïdes et non lymphoïdes	92
Marqueurs membranaires des cellules dendritiques	93
Ontogenèse des cellules dendritiques	93
La cellule dendritique immature : une sentinelle dans les tissus périphériques spécialisée dans la capture antigénique	95
La maturation des cellules dendritiques : une étape clé de l'initiation et du contrôle de la réponse immunitaire	96
Les migrations des cellules dendritiques sont sous la dépendance de chimiokines	97
La cellule dendritique mature : une cellule présentatrice d'antigène capable d'activer les lymphocytes T naïfs	98
Autres fonctions des cellules dendritiques	98
Les cellules dendritiques dans la tolérance des lymphocytes T	99
Cellules phagocytaires V. WITKO-SARSAT	99
Origine commune mais un devenir distinct	99
Rôle privilégié des polynucléaires neutrophiles dans la défense anti-infectieuse	100
Rôle privilégié des monocytes/macrophages dans la réponse immune et la lutte antitumorale	106
Conclusion	107
Chapitre 4. Fonctions des cellules B et T	109
Cellules B J.-F. BACH	109
Synthèse des anticorps	109
Réactions antigène-anticorps	116
Cellules T	130
Lymphocytes cytotoxiques L. CHATENOUD	130
Cytokines L. CHATENOUD, M. DY	142
Chémokines F. ZAVALA	155
Structure et classification	156
Fonctions biologiques	158
Applications thérapeutiques	162
Chapitre 5. Interactions cellulaires	169
Coopération des lymphocytes B et des lymphocytes T dans la production des anticorps L. CHATENOUD	169
Antigènes thymo-indépendants	169
Antigènes thymodépendants	170
Phénomènes de suppression J.-F. BACH	173
Introduction	173
L'émergence du concept de cellules T suppressives et ses tribulations	173
Données expérimentales suggérant l'existence d'une suppression T	174
Recherche des mécanismes	175
Régulation de la production des anticorps J.-F. BACH	176
Effet rétroactif des anticorps	176
Régulation allotypique	178
Régulation idiotypique. Théorie du réseau	178
Intervention des macrophages. Les souris de Biozzi	180
Tolérance immunitaire L. CHATENOUD	181
La tolérance immunitaire n'est pas innée	181
Tolérance par délétion	182
Tolérance par « indifférence » immunitaire	184
Tolérance par « paralysie » ou inactivation fonctionnelle	185
Induction de tolérance immunitaire chez l'individu adulte comme démarche thérapeutique	191
Chapitre 6. Le système immunitaire en action : défenses anti-infectieuses, rejet de greffe et immunité antitumorale	195
Immunité antibactérienne J.-F. BACH, J.-L. CASANOVA	195
Immunité non spécifique	195
Action des anticorps	196
Action des cellules T	197

Immunité antivirale J.-F. BACH	198
Immunité non spécifique : monocytes et interférons	198
Rôle des anticorps	198
Rôle des cellules T	199
Immunité antiparasitaire M. CAPRON, A. CAPRON	199
Antigénicité parasitaire	199
Mécanismes effecteurs : protection ou pathologie	199
Influence de l'infection parasitaire sur le système immunitaire	201
Mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire	202
Vaccination antiparasitaire	202
Conclusion	203
Immunité de greffe L. CHATENOU	203
Antigènes reconnus sur le greffon	204
Répertoire alloréactif	204
Importance de la compatibilité en clinique de transplantation	206
Réaction lymphocytaire mixte : un modèle in vitro de rejet aigu d'allogreffe	206
Mécanisme du rejet des greffes : séquence présumée des événements	207
Prévention et modulation du rejet des greffes	210
Greffe de moelle osseuse	212
Xénotransplantation	212
Le fœtus considéré comme une allogreffe	213
Immunité antitumorale L. CHATENOU	214
Antigènes tumoraux	215
Réaction immunitaire antitumorale : mécanismes d'échappement	219
Immunothérapie des tumeurs	221
Chapitre 7. Hypersensibilité liée aux immunoglobulines E G. DELESPESE	225
Phase de sensibilisation	225
Réponse immunitaire aux pneumallergènes	226
Récepteurs pour l'IgE	227
Phase effectrice de la réponse allergique	228
Activation des mastocytes et des basophiles	229
Médiateurs produits par les mastocytes et les basophiles	230
Maladies allergiques	231
Asthme	231
Rhinite allergique	232
Dermatite atopique	232
Anaphylaxie	233
Allergie alimentaire	233
Chapitre 8. Hypersensibilités non liées aux immunoglobulines E J.-F. BACH	235
Allo-immunisation	235
Allo-immunisation fœtomaternelle : la maladie hémolytique du nouveau-né	235
Allo-immunisation post-transfusionnelle	236
Pathologie des complexes immuns formés in situ	236
Réaction d'Arthus	236
Pneumonies allergiques extrinsèques	237
Pathologie des complexes immuns circulants	238
Modèles expérimentaux	238
Mécanismes de l'action pathogène des complexes immuns	240
Détection des complexes immuns	241
Critères permettant d'affirmer le rôle pathogène de complexes immuns	243
Maladie sérique chez l'homme	244
Glomérulonéphrite par complexes immuns	244
Vascularites allergiques	247
Hypersensibilité retardée	248
Aspects expérimentaux	248
Dermatites de contact	249
Hypersensibilité aux médicaments	250
Immunogénicité des médicaments	250
Réactions médicamenteuses anaphylactiques	250
Cytopenies allergiques médicamenteuses	251
Réactions médicamenteuses impliquant la formation de complexes immuns (type III)	252
Réactions médicamenteuses par hypersensibilité retardée (type IV)	252

Chapitre 9. Auto-immunité et maladies auto-immunes	253
Maladies auto-immunes. Mécanismes généraux C. BOITARD, J.-F. BACH	253
Introduction	253
Critères d'auto-immunité et classification des maladies auto-immunes	253
Auto-immunité physiologique	255
Mécanisme de la rupture de la tolérance au soi	255
Étiologie des MAI	258
Mécanismes effecteurs	258
Lupus érythémateux disséminé C. BOITARD	262
Modèles murins de lupus	262
Autoanticorps au cours du lupus	263
Autres anomalies biologiques	267
Mécanismes de l'auto-immunité au cours du lupus : les hypothèses	267
Maladies rhumatismales auto-immunes C. BOITARD	268
Polyarthrite rhumatoïde	268
Autres maladies articulaires	270
Maladies auto-immunes endocriniennes C. BOITARD	271
Caractères communs des endocrinopathies auto-immunes	271
Maladies auto-immunes thyroïdiennes	273
Diabète	274
Autres maladies endocriniennes auto-immunes	275
Maladies auto-immunes de la peau C. BOITARD	275
Pemphigus vulgaris	275
Pemphigoïde bulleuse	276
Syndromes paranéoplasiques	276
Vitiligo	276
Pelade	276
Psoriasis	276
Maladies auto-immunes du système nerveux C. BOITARD	277
Sclérose en plaques	277
Encéphalomyélite allergique expérimentale	277
Syndrome de Guillain-Barré	278
Gammapathies monoclonales	278
Myasthénie	278
Syndromes neurologiques paranéoplasiques auto-immuns	279
Maladies auto-immunes du rein C. BOITARD	279
Modèles expérimentaux	280
Maladies glomérulaires auto-immunes humaines	280
Néphropathies interstitielles auto-immunes	281
Maladies auto-immunes du tube digestif C. BOITARD	281
Gastrites auto-immunes	281
Maladie cœliaque	283
Maladies inflammatoires de l'intestin	284
Maladies auto-immunes des cellules du sang J.-F. BACH	285
Anémie pernicieuse (anémie de Biermer)	285
Anémies hémolytiques auto-immunes	286
Autres cytopénies auto-immunes	289
Autres maladies auto-immunes du sang	289
Maladies auto-immunes du foie J.-F. BACH, A.-M. YAMAMOTO	290
Hépatites	290
Cirrhose biliaire	292
Autres maladies auto-immunes C. BOITARD	293
Sclérodermie	293
Maladies musculaires inflammatoires	293
Maladie de Wegener et maladies apparentées	294
Maladies auto-immunes oculaires	294
Maladies auto-immunes cardiaques	295
Rhumatisme articulaire aigu	295
Syndrome de Dressler	295
Maladie de Gougerot-Sjögren	296
Maladies auto-immunes induites par les médicaments J.-F. BACH	296
Chapitre 10. Maladies immunoprolifératives	301
Introduction P. AUCOUTURIER	301
Caractère monoclonal des maladies immunoprolifératives P. AUCOUTURIER	301

Diagnostic des immunoglobulines monoclonales dans les liquides biologiques	302
Caractères et conséquences des immunoglobulines monoclonales	304
Méthodes moléculaires d'étude de la clonalité	305
Syndromes prolifératifs de la lignée B P. AUCOUTURIER	307
Myélome et maladies apparentées	307
Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B	309
Maladie de Waldenström	309
Maladies des chaînes lourdes	309
Lymphomes B	310
Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)	311
Syndromes lymphoprolifératifs T E. MACINTYRE	311
Introduction	311
Proliférations des cellules de la lignée lymphocytaire T	316
Chapitre 11. Déficits immunitaires	321
Déficits lymphocytaires primitifs J.-F. BACH, F. LE DEIST	321
Anomalies de la cellule souche lymphocytaire	321
Déficit isolé des cellules T	324
Mutation du gène Fas	324
Déficit isolé des cellules B	324
Anomalies partielles des cellules B et T	325
Déficits des cellules phagocytaires J.-F. BACH, F. LE DEIST	326
Neutropénies et agranulocytoses	326
Anomalies qualitatives des granulocytes	326
Déficits génétiques du complément J.-F. BACH	327
Déficit en C1inh (œdème angioneurotique)	327
Déficit en C2	328
Déficit en complément et auto-immunité	328
Déficit en complément et infections	328
Déficits immunitaires secondaires J.-F. BACH	328
Déficits associés aux hémopathies malignes et aux cancers	328
Déficits transitoires associés aux maladies infectieuses	329
Déficits des cellules T associés aux troubles métaboliques	329
Autres déficits immunitaires secondaires des cellules T	330
Infection par le VIH et SIDA J.-P. VIARD	330
Historique et épidémiologie	330
Histoire naturelle de l'infection par le VIH. Aspects cliniques	331
Particularités du VIH : un rétrovirus « à tropisme immunologique »	332
Anomalies immunologiques	335
Mécanismes de la déplétion des lymphocytes T CD4+	336
Réponse immunitaire anti-VIH et approches vaccinales	337
Perspectives thérapeutiques	337
Chapitre 12. Thérapeutique immunologique J.-F. BACH	339
Vaccinations et sérothérapie	339
Sérothérapie	339
Vaccinations	339
Immunosuppresseurs	341
Thiopurines (6-mercaptopurine, azathioprine)	342
Agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil)	343
Corticostéroïdes	343
Améthoptérine (méthotrexate, MTX)	344
Ligands des immunophilines : cyclosporine, FK506 et rapamycine	344
Acide mycophénolique	346
Autres immunosuppresseurs chimiques	347
Sérums antilymphocytes	347
Anticorps antilymphocytes monoclonaux	348
Adjuvants et immunostimulants	349
Substances huileuses, adjuvants de Freund	349
Sels minéraux et substances tensioactives	350
Extraits microbiens	350
Cytokines	351
Autres immunostimulants	351
Autres voies thérapeutiques	351
Plasmaphérèses	351

Immunoglobulines intraveineuses 352

Autres idées pour l'avenir 352

Conclusion : une nouvelle conception de la thérapeutique immunologique 352

Glossaire 355

Principales abréviations utilisées dans le texte 363

Index 365