

KUBY

Immunologie

KUBY Immunologie

Judith A. Owen

Professeur au Haverford College (États-Unis)

Jenni Punt

Professeur au Haverford College (États-Unis)

Sharon A. Stranford

Maître de conférences au Mount Holyoke College
(États-Unis)

avec la contribution de

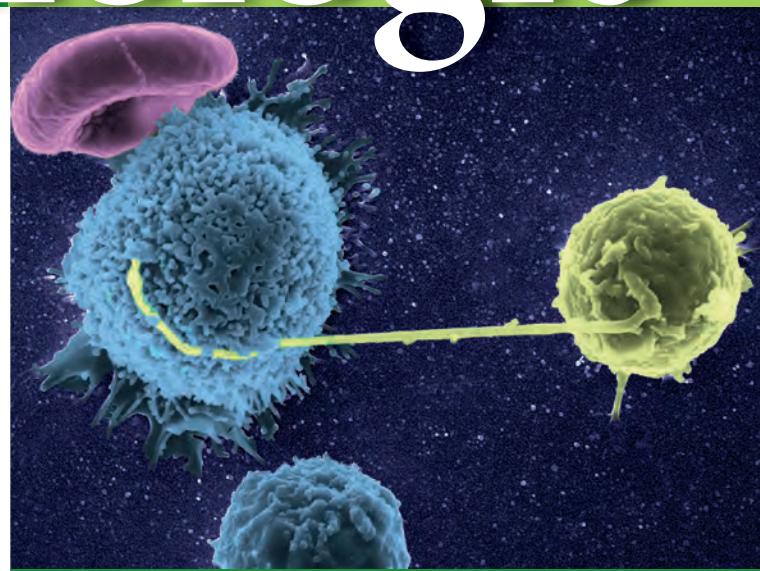
Patricia P. Jones

Professeur à l'Université de Stanford (États-Unis)

Traduit de l'américain sous la direction de

Catherine Fridman

Professeur à l'Université Paris Descartes



7^e édition

DUNOD

First Published in the United States
by
W. H. Freeman and Company, New York
Copyright © 2013 by W. H. Freeman and Company
All rights reserved

L'édition originale de cet ouvrage a été publiée
par
W. H. Freeman and Company, New York
sous le titre *Immunology*, 7th edition
© W. H. Freeman and Company, 2013
Tous droits réservés

Nous avons fait tout ce qui était en notre pouvoir pour obtenir les autorisations de reproduction nécessaires pour cet ouvrage. Toute omission qui nous sera signalée se verra rectifiée dans le prochain tirage.

Illustration de couverture : Un lymphocyte infecté par le VIH (en jaune) entre en contact avec un lymphocyte non infecté (en bleu), en formant une longue extension membranaire. Un globule rouge voisin est coloré en rose.

Image acquise par Microscopie Électronique à Balayage.
© Institut Pasteur/N. Sol-Foulon, O. Schwartz, M-C. Prévost, S. Guadagnini, J-M. Panaud.

Le pictogramme qui figure ci-contre mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du photocopillage. Le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements



d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation de l'auteur, de son éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

© Dunod, Paris, 2001, 2008, 2014 pour l'édition française
5, rue Laromiguière, 75005 Paris
www.dunod.com
ISBN 978-2-10-070543-6

Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5, 2^o et 3^o a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).
Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 3352 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

À nos étudiants, collègues qui ont fait de leur carrière en immunologie une source de joie et d'exaltation, et à nos familles qui nous ont permis de faire ces carrières. Nous espérons que les générations futures d'étudiants en immunologie trouveront ce sujet aussi fascinant et encourageant que nous l'avons trouvé.

À propos des auteures

Les quatre auteures sont des enseignantes en activité dont les projets de recherche ont été soutenus par le National Institute of Health (NIH) et la National Science Foundation (NSF). Elles participent à l'expertise de demandes de bourse pour le NIH, la NSF, l'Howard Hughes Medical Institute (HHMI) et pour d'autres organismes de financement, ainsi qu'à l'évaluation d'articles pour des revues d'immunologie. Elles sont toutes membres actives de l'American Association of Immunologists (AAI).



Judy Owen a effectué son master à l'université de Cambridge, son doctorat à l'université de Pennsylvanie sous la direction du Dr Norman Klinman, et son post-doctorat dans le domaine de l'immunologie antivirale aux côtés du Dr Peter Doherty. En 1981, elle a été recrutée pour enseigner la biochimie et l'immunologie au Haverford College. Son enseignement a été récompensé par de nombreux prix. Elle a participé à la rédaction du programme d'immunologie de 1^{re} année et a été impliquée dans le développement de l'enseignement de cette discipline au sein de la faculté.



Jenni Punt a effectué sa licence au Bryn Mawr College et son master de biologie au Haverford College. Elle a obtenu son doctorat d'immunologie à l'université de Pennsylvanie et a été boursière de la fondation Damon Runyon-Walter Winchell dans l'équipe du Dr Alfred Singer au NIH. En 1996, elle a été recrutée pour enseigner la biologie cellulaire et l'immunologie au Haverford College et y fait de la recherche sur le développement des cellules T et l'hématopoïèse. Elle a reçu plusieurs prix pour son enseignement et a contribué au développement de l'enseignement de la discipline au sein de la faculté. Ensemble, Jenni Punt et Judy Owen ont mis sur pied le premier cours d'introduction à l'immunologie qui est dispensé désormais de manière annuelle.



Sharon Stranford a obtenu sa licence avec mention à l'université d'Arcadie et son doctorat en microbiologie et immunologie à l'université Hahnemann/Drexel où elle a travaillé sur l'autoimmunité grâce au soutien de la Fondation sur la sclérose en plaques. Après un post-doctorat sur l'immunologie des greffes à l'université d'Oxford en Angleterre, elle a travaillé sur le VIH dans l'équipe du Dr Jay Levy à l'université de Californie San Diego. De 1999 à 2001, Sharon a été maître de conférences associée en biologie au Amherst College. Depuis 2001, elle est maître de conférences parrainée par la Clare Boothe Luce fondation à l'université de Mount Holyoke. Elle dispense des cours de biologie, biologie cellulaire, immunologie et maladies infectieuses, ainsi qu'un cours interdisciplinaire sur les controverses en santé publique.



Pat Jones a obtenu son master avec mention à l'Oberlin College de l'Ohio et son doctorat avec mention à l'université John Hopkins. Elle a effectué un premier post-doctorat pendant deux ans dans le département de biochimie et de biophysique de la faculté de médecine de San Francisco grâce au financement de la fondation sur l'arthrite, puis un post-doctorat pendant deux ans au département de génétique et de médecine à la faculté de médecine de l'université Stanford grâce à une subvention de la NSF. En 1978, elle a été nommée maître de conférences en biologie à l'université de Stanford où elle est actuellement professeure. Pat a reçu plusieurs récompenses pour son enseignement en master et doctorat et a fondé le programme doctoral d'immunologie à Stanford. Elle y dirige et coordonne le département d'immunologie depuis 2011.

Icônes utilisées dans ce livre

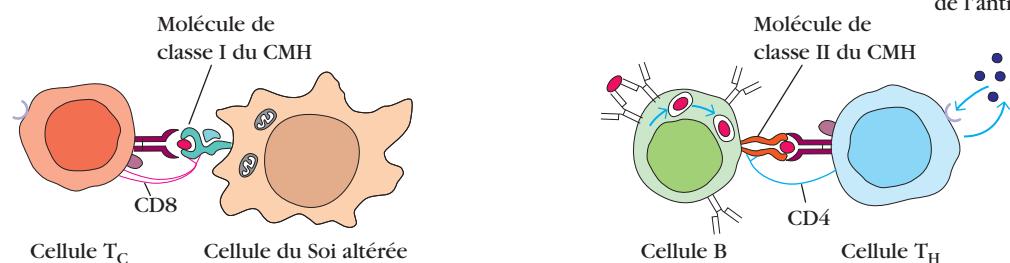
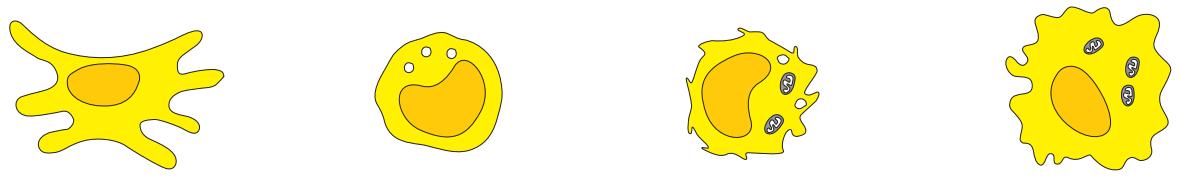
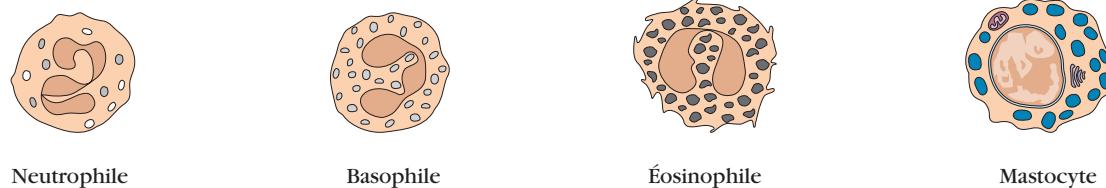
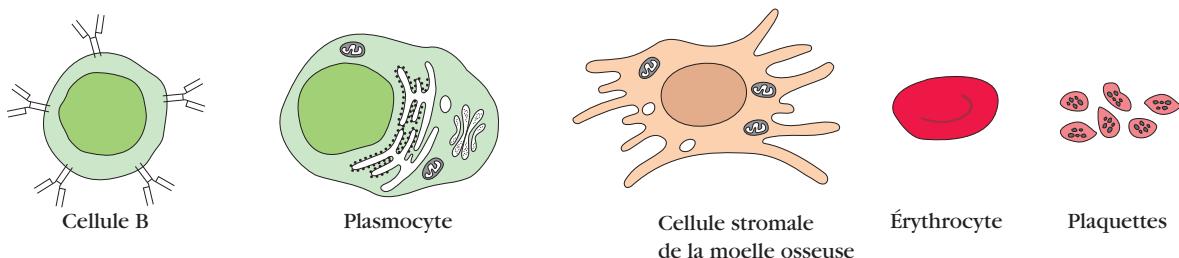
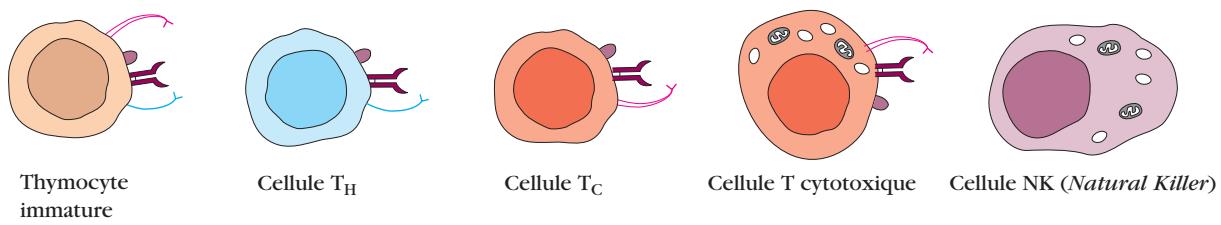
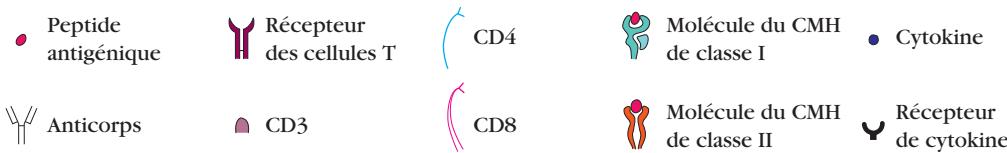


Table des matières

À propos des auteurs	V
Ikônes utilisées dans ce livre	VI
Liste des encarts	XXI
Avant-propos	XXIII
Remerciements	XXVII
Avant-propos de l'édition française	XXXI

Partie I Introduction

Chapitre 1

Vue d'ensemble du système immunitaire

Une perspective historique de l'immunologie

Les premiers essais de vaccination ont tracé la voie de l'immunologie	2
La vaccination constitue un défi mondial permanent	3
L'immunologie, ce n'est pas uniquement des vaccins et des maladies infectieuses	4
L'immunité implique des éléments à la fois cellulaires et humoraux	6
Comment les substances étrangères sont-elles reconnues par le système immunitaire ?	9

Les concepts importants pour comprendre la réponse immunitaire chez les mammifères

Les pathogènes existent sous de nombreuses formes et doivent, en premier lieu, franchir les barrières naturelles	12
La réponse immunitaire est rapidement ajustée pour faire face à l'attaque	12
Les molécules de reconnaissance des pathogènes sont codées par la lignée germinale ou générées au hasard	14
La tolérance empêche que le système immunitaire ne détruisse l'hôte	15
La réponse immunitaire est composée de deux bras interconnectés : l'immunité innée et l'immunité adaptative	16
Les réponses immunitaires adaptatives génèrent une mémoire	17

Le bon, la brute et le truand du système immunitaire

Des réponses immunitaires inappropriées ou dysfonctionnelles peuvent aboutir à tout un éventail de problèmes	19
--	----

La réponse immunitaire rend la greffe de tissus difficile	22
Le cancer représente un défi unique pour la réponse immunitaire	22
RÉSUMÉ	23
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	23
SITES WEB UTILES	24
QUESTIONS DE RÉVISION	24

Chapitre 2

Cellules, organes et microenvironnements du système immunitaire

Les cellules du système immunitaire	27
Les cellules souches hématopoïétiques ont la capacité de se différencier en plusieurs types de cellules sanguines	28
L'hématopoïèse est le processus par lequel les cellules souches hématopoïétiques se différencient en cellules sanguines matures	32
Les cellules de la lignée myéloïde sont les premières à répondre à une infection	33
Les cellules de la lignée lymphoïde régulent la réponse immunitaire adaptative	37

Les organes lymphoïdes primaires – Lieu de maturation des cellules immunitaires

La moelle osseuse fournit des niches pour l'autorenouvellement et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en cellules myéloïdes et en lymphocytes B	41
Le thymus est un organe lymphoïde primaire où les cellules T parviennent à maturité	43

Les organes lymphoïdes secondaires – Lieu d'initiation de la réponse immunitaire

Les organes lymphoïdes secondaires sont répartis à travers le corps et partagent des caractéristiques anatomiques communes	48
--	----

Les organes lymphoïdes sont connectés entre eux et aux autres tissus par deux systèmes circulatoires différents : le sang et la lymphe	48	La phosphorylation des phospholipides membranaires permet de relocaliser sur la membrane plasmique les protéines contenant des domaines PH	75
Le ganglion lymphatique est un organe lymphoïde secondaire très spécialisé	50	Le signal induit par l'hydrolyse de PIP ₂ via la PLC provoque une augmentation de la concentration cytoplasmique en ions calcium	75
La rate orchestre la réponse immunitaire contre les agents pathogènes véhiculés par le sang	53	L'ubiquitination peut inhiber ou favoriser la transduction du signal	76
Les MALT organisent la réponse contre les antigènes qui pénètrent dans les tissus muqueux	54	Voies de signalisation les plus communes	77
La peau est une barrière de l'immunité innée qui contient des tissus lymphoïdes	57	La voie de la PLC induit un relargage calcique et l'activation de la PKC	77
Les tissus lymphoïdes tertiaires organisent et maintiennent la réponse immunitaire	60	La cascade des kinases Ras/Map active la transcription via AP-1	78
RÉSUMÉ	60	La PKC active le facteur de transcription NF-κB	79
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61	La structure des anticorps	80
SITES WEB UTILES	62	Les anticorps sont formés de plusieurs domaines Immunoglobuline	80
QUESTIONS DE RÉVISION	62	Les anticorps partagent une structure commune formée de deux chaînes légères et deux chaînes lourdes	81

Chapitre 3

Récepteurs et signalisation : les récepteurs des cellules B et T

Interaction ligand-récepteur

L'interaction récepteur-ligand a lieu via de multiples liaisons non covalentes	66	Il existe deux principales classes de chaînes légères d'anticorps	85
Comment pouvons-nous quantifier les forces des interactions récepteur-ligand ?	66	Il existe cinq principales classes de chaînes lourdes d'anticorps	85
Les interactions entre le récepteur et son ligand peuvent être multivalentes	67	Les anticorps ou les fragments d'anticorps peuvent servir d'antigènes	86
Les niveaux d'expression des récepteurs et des ligands varient au cours de la réponse immunitaire	68	Chacun des domaines des chaînes lourdes et légères des anticorps a une fonction spécifique	88
Les concentrations des cytokines et d'autres ligands peuvent être localement très élevées	68	La cristallographie à rayons X a permis de définir les bases structurales de la liaison antigène-anticorps	90

Stratégies communément rencontrées dans de nombreuses voies de signalisation

La liaison d'un ligand peut induire des changements conformationnels, et/ou l'agrégation des récepteurs	69	La liaison de l'antigène entraîne le recrutement de molécules adaptatrices et d'enzymes sur le complexe membranaire BCR-Igα/Igβ	92
Certains récepteurs nécessitent des molécules accessoires pour activer la cellule	71	Les lymphocytes B utilisent la plupart des cascades de signalisation précédemment décrites	93
L'agrégation des récepteurs induite par le ligand peut modifier la localisation du récepteur	71	Les lymphocytes B reçoivent également des signaux via leurs corécepteurs	95
La phosphorylation des tyrosines est une étape précoce commune à de nombreuses voies de signalisation	73	Récepteur des lymphocytes T et signalisation	95
Les protéines adaptatrices rassemblent les éléments de la voie de signalisation	74	Le récepteur des lymphocytes T est un hétérodimère possédant des régions variables et constantes	95
La phosphorylation des résidus sérine ou thréonine est également une modalité courante de la signalisation	74	Le complexe de signalisation des lymphocytes T inclut le CD3	98
		Les corécepteurs des lymphocytes T CD4 et CD8 lient également le CMH	99

Lck est la première tyrosine kinase activée dans les cellules T	100	Les antagonistes de cytokines peuvent provenir du clivage d'un récepteur de cytokine	134		
Les lymphocytes T utilisent les mêmes stratégies de signalisation en aval que les cellules B	100	Certains virus ont développé des stratégies pour détourner l'activité des cytokines	134		
RÉSUMÉ	101	Maladies en relation avec les cytokines	134		
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	102	Le choc septique est fréquent et potentiellement létal	134		
SITES WEB UTILES	102	Le choc toxique bactérien est provoqué par les superantigènes qui induisent la production de cytokines par les lymphocytes T	135		
QUESTIONS DE RÉVISION	103	Implication des cytokines dans les cancers d'origine hématoïdique	137		
Chapitre 4					
Récepteurs et signalisation : cytokines et chimiokines	105	Des tempêtes cytokiniques sont probablement à l'origine de nombreuses morts lors de l'épidémie de grippe espagnole en 1918	137		
Les propriétés générales des cytokines et des chimiokines	106	Les utilisations thérapeutiques des cytokines et de leurs récepteurs	137		
Les cytokines régulent l'activation, la prolifération et la différenciation de cellules cibles	107	RÉSUMÉ	138		
Les cytokines ont de nombreuses fonctions biologiques	107	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	138		
Les cytokines peuvent provoquer et maintenir l'activation de sous-populations de lymphocytes T spécifiques	107	SITES WEB UTILES	139		
L'activation des cellules peut modifier l'expression de récepteurs et de molécules d'adhésion	109	QUESTIONS DE RÉVISION	140		
Les cytokines sont concentrées entre la cellule sécrétrice et la cellule cible	110	Partie II			
La signalisation à travers de multiples récepteurs permet d'ajuster finement la réponse cellulaire	111	L'immunité innée			
Les six familles de cytokines et récepteurs associés	111	Chapitre 5			
Les cytokines de la famille de l'IL-1 déclenchent les signaux pro-inflammatoires	113	L'immunité innée	141		
Les hématopoïétines (cytokines de classe I) présentent des motifs de structure tridimensionnelle communs, mais induisent différentes fonctions dans les cellules cibles	116	Les barrières anatomiques contre l'infection	143		
La famille des interférons (cytokines de classe II) a été découverte la première	119	Les barrières épithéliales protègent de l'entrée des pathogènes	143		
Les membres de la famille du TNF peuvent donner des signaux de développement, d'activation, ou de mort	123	Les protéines et les peptides antimicrobiens tuent les envahisseurs	145		
La famille de l'IL-17, découverte récemment, regroupe des cytokines pro-inflammatoires	127	La phagocytose	147		
Les chimiokines dirigent la migration des leucocytes à travers le corps	129	Les microorganismes pathogènes sont reconnus par des récepteurs situés sur les phagocytes	147		
Antagonistes des cytokines	133	Les pathogènes phagocytés sont tués par de multiples mécanismes	151		
L'antagoniste du récepteur de l'IL-1 bloque le récepteur de la cytokine IL-1	133	La phagocytose contribue au recyclage des cellules et à l'élimination des cellules mortes	152		
Induction des réponses cellulaires innées	152	Les récepteurs cellulaires de reconnaissance des motifs moléculaires activent les réponses contre les pathogènes et les cellules endommagées	153		

Les récepteurs de type Toll reconnaissent de nombreux types de molécules sur les pathogènes	153	Chapitre 6	
Les récepteurs de lectines de type C lient des glucides à la surface des pathogènes extracellulaires	158	Le système du complément	187
Des récepteurs induits par l'acide rétinoïque lient l'ARN viral dans le cytosol des cellules infectées	160	Les principales voies d'activation du complément	189
Les récepteurs de type NOD sont activés par une grande variété de PAMP, DAMP et d'autres substances délétères	160	La voie classique est initiée par la fixation d'anticorps	190
L'expression des protéines de l'immunité innée est induite par la signalisation via les PRR	160	La voie des lectines est initiée quand des protéines solubles reconnaissent des antigènes microbiens	195
La réponse inflammatoire	166	La voie alterne peut être initiée de trois manières différentes	196
L'inflammation résulte de réponses innées provoquées par une infection, une lésion tissulaire ou des substances délétères	167	Les trois voies d'activation du complément convergent vers la formation de C5 convertase	200
Les protéines de la phase aiguë contribuent à l'immunité innée et à l'inflammation	168	C5 initie la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM)	200
Les cellules Natural Killer (NK)	168	Les différentes fonctions du complément	201
Régulation des réponses innées et inflammatoires	169	Les récepteurs du complément connectent les pathogènes « marqués » par le complément aux effecteurs cellulaires	201
Les réponses innées et inflammatoires peuvent être dangereuses	169	Le complément augmente les défenses de l'hôte contre les infections	204
Les réponses innées et inflammatoires sont régulées positivement et négativement	172	Le complément sert d'interface entre l'immunité innée et adaptative	207
Les pathogènes ont développé des mécanismes pour échapper aux réponses innées et inflammatoires	173	Le complément participe à la phase de contraction de la réponse immunitaire	207
Interactions entre immunité innée et adaptative	173	Le complément module l'élimination synaptique du CNS	210
Le système immunitaire inné active et régule les réponses immunitaires adaptatives	174	La régulation de l'activité du complément	210
Les adjuvants activent les réponses immunitaires innées pour augmenter l'efficacité des immunisations	176	L'activité du complément est régulée passivement par des protéines de la surface cellulaire	210
Certains mécanismes d'élimination des pathogènes sont communs aux réponses immunitaires innées et adaptatives	176	Le C1-Inhibiteur, C1 INH, favorise la dissociation du complexe C1	211
Ubiquité de l'immunité innée	177	Les facteurs accélérateurs de la dissociation favorisent la dissociation des C3 convertases	211
Les plantes utilisent les réponses immunitaires innées pour combattre les infections	177	Le facteur I dégrade C3b et C4b	212
Comparaison des réponses immunitaires innées des invertébrés et des vertébrés	177	La protectine inhibe l'attaque du CAM	213
RÉSUMÉ	180	Les carboxypeptidases peuvent activer les anaphylatoxines C3a et C5a	213
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	181	Les déficits en complément	213
SITES WEB UTILES	182	Les stratégies microbiennes d'échappement au complément	214
QUESTIONS DE RÉVISION	182	Certains pathogènes interfèrent avec la première étape de l'activation du complément par les immunoglobulines	215
		Certains pathogènes fixent et inactivent des protéines du complément	215

Des protéases microbien... des protéines du complément	215	Expression du récepteur des cellules B	242
Certains pathogènes imitent ou se lient à des protéines de régulation du complément	215	L'exclusion allélique garantit que chaque cellule B ne synthétise qu'une seule paire de chaîne lourde et de chaîne légère	242
L'évolution du système du complément	216	La révision des récepteurs (<i>editing</i>) potentiellement autoréactifs se produit sur les chaînes légères	243
RÉSUMÉ	219	La transcription des gènes d'Ig est strictement contrôlée	244
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	220	Les cellules B matures expriment à la fois des récepteurs IgM et IgD par un processus d'épissage alternatif	246
SITES WEB UTILES	221		
QUESTIONS DE RÉVISION	221		
Partie III		Les gènes des récepteurs des cellules T	247
L'immunité adaptative : récepteurs de l'antigène et CMH		La compréhension de la structure protéique du TCR a été déterminante pour la découverte des gènes du TCR	247
Chapitre 7		Le gène de chaîne β a été découvert simultanément dans deux laboratoires différents	249
Organisation et expression des gènes codant les récepteurs lymphocytaires	225	La recherche du gène de la chaîne α a conduit à la découverte inopinée du gène de la chaîne γ	250
La structure énigmatique des gènes d'immunoglobuline	226	Les gènes du TCR subissent un processus de réarrangement très similaire à celui des gènes d'Ig	251
Les chercheurs ont proposé au départ deux modèles théoriques pour expliquer la génétique des anticorps	226	L'expression du TCR est contrôlée par exclusion allélique	253
Des percées expérimentales ont révélé que la chaîne légère est codée par de multiples segments de gènes	227	L'expression des gènes de TCR est strictement contrôlée	253
L'organisation multigénique des gènes d'Ig	231	RÉSUMÉ	256
Les gènes de chaîne légère kappa comprennent des segments V, J et C	231	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	256
Les gènes de chaîne légère lambda associent chaque segment J à un segment C particulier	231	SITES WEB UTILES	257
La structure du gène de chaîne lourde comprend des segments V_H , D, J_H et C_H	232	QUESTIONS DE RÉVISION	258
Le mécanisme de la recombinaison V(D)J	232		
La recombinaison est guidée par les séquences signal	233	Chapitre 8	
Les segments de gènes sont réunis par la recombinase RAG1/2	234		
La recombinaison V(D)J aboutit à un gène de région variable d'Ig fonctionnel	235	Complexe majeur d'histocompatibilité et présentation de l'antigène	261
La recombinaison V(D)J peut se produire entre segments transcrits en sens identique ou opposé	239	Structure et fonction des molécules du CMH	262
Cinq mécanismes engendrent la diversité des anticorps au sein des cellules B naïves	239	Les molécules du CMH de classe I sont constituées d'une chaîne lourde α et d'une chaîne légère, la $\beta 2$ -microglobuline	262
		Les molécules du CMH de classe II sont constituées de deux chaînes glycoprotéiques distinctes	262
		Les molécules du CMH de classe I et de classe II sont polymorphes au niveau de la région qui lie les peptides	263

Organisation générale et transmission héréditaire du CMH	267	Mécanismes et fonctions de la présentation croisée	292
Les gènes du CMH codent trois classes majeures de molécules	268		
L'arrangement exon/intron des gènes du CMH de classe I et de classe II est un reflet de la structure en domaine des protéines correspondantes	270		
Les groupes d'allèles des gènes du CMH transmis héréditairement sont appelés haplotypes	271		
Les molécules du CMH sont exprimées de manière codominante	271		
Les molécules du CMH de classe I et de classe II présentent une diversité au niveau des espèces et au niveau individuel	273		
Conséquences fonctionnelles du polymorphisme du CMH	276		
Rôle et expression du CMH	278		
Les molécules du CMH présentent des antigènes intracellulaires et extracellulaires	278		
Les molécules du CMH de classe I sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme	278		
Les molécules du CMH de classe II sont principalement exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes	279		
L'expression des molécules du CMH peut évoluer selon les situations	279		
Les lymphocytes T reconnaissent les peptides présentés par les molécules du CMH du Soi	283		
Preuve de l'existence de deux voies d'apprêttement et de présentation	284		
La voie endogène d'apprêttement et de présentation des antigènes	285		
Les peptides destinés à être présentés par les molécules du CMH de classe I sont générés par le protéasome	285		
Transport des peptides du cytosol vers le réticulum endoplasmique rugueux (RER)	286		
Assemblage des peptides et des molécules du CMH de classe I	287		
La voie exogène d'apprêttement et de présentation des antigènes	288		
Les peptides sont générés à partir des antigènes internalisés et dégradés dans des vésicules endocytaires	288		
La chaîne invariante guide le transport des molécules du CMH de classe II vers les vésicules endocytaires	289		
Les peptides s'assemblent aux molécules du CMH de classe II en déplaçant la protéine CLIP	289		
Présentation croisée d'antigènes exogènes	291		
Les cellules dendritiques sont les principales cellules exerçant la présentation croisée	292		
Présentation des antigènes non protéiques	293		
RÉSUMÉ	294		
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	295		
SITES WEB UTILES	295		
QUESTIONS DE RÉVISION	296		
Partie IV			
L'immunité adaptative : développement			
Chapitre 9			
Le développement des lymphocytes T	299		
Développement précoce des thymocytes	301		
Les thymocytes passent par quatre stades double négatifs	301		
Les thymocytes peuvent exprimer soit un $TCR\alpha\beta$ soit un $TCR\gamma\delta$	302		
Les thymocytes DN subissent la sélection-β aboutissant à leur prolifération et différenciation	303		
Sélections positive et négative	304		
Les thymocytes « apprennent » la restriction au CMH dans le thymus	305		
Les cellules T subissent la sélection positive et négative	305		
La sélection positive assure la restriction au CMH	307		
La sélection négative (tolérance centrale) assure la tolérance au Soi	310		
Le paradoxe de la sélection : pourquoi n'éliminons-nous pas toutes les cellules que nous sélectionnons positivement ?	312		
Un modèle alternatif peut expliquer le paradoxe de la sélection thymique	313		
La sélection positive et la sélection négative ont-elles lieu au même stade de développement, ou de manière séquentielle ?	314		
L'engagement vers une lignée	314		
Un certain nombre de modèles ont été proposés pour expliquer l'engagement vers une lignée	314		
Les lymphocytes double positifs peuvent se développer vers d'autres types de lymphocytes	316		

Sortie du thymus et maturation finale	316	Les cellules B exportées de la moelle osseuse sont encore fonctionnellement immatures	345
Autres mécanismes de maintien de la tolérance au Soi	316	Les cellules B B-2 primaires et matures migrent vers les follicules lymphoïdes	349
Les T _{REG} régulent négativement les réponses immunitaires	317		
Des mécanismes de tolérance périphérique protègent aussi contre les thymocytes autoréactifs	318		
L'apoptose	318	Le développement des cellules B-1 et des cellules B de la zone marginale	350
L'apoptose permet aux cellules de mourir sans déclencher une réponse inflammatoire	318	Les cellules B-1 dérivent du développement d'une lignée différente	351
Différents stimuli peuvent initier l'apoptose, mais tous activent les caspases	318	Les cellules de la zone marginale partagent des caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles avec les cellules B-1 et surviennent au stade T2	352
L'apoptose des cellules T périphériques est liée à la voie extrinsèque (Fas)	320		
La sélection négative dans le thymus induit la voie intrinsèque (<i>via</i> les mitochondries)	321	Comparaison du développement des cellules B et T	352
Les membres de la famille Bcl-2 peuvent inhiber ou induire l'apoptose	321	RÉSUMÉ	354
RÉSUMÉ	324	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	355
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	325	QUESTIONS DE RÉVISION	356
SITES WEB UTILES	326		
QUESTIONS DE RÉVISION	327		

Chapitre 10

Le développement des lymphocytes B

Les sites de l'hématopoïèse

Le site de production des cellules B change pendant la gestation

L'hématopoïèse qui a lieu dans le foie foetal diffère de celle de la moelle osseuse

Le développement des cellules B dans la moelle osseuse

Les stades de l'hématopoïèse sont définis par des marqueurs de surface, l'expression de facteurs de transcription et les réarrangements des gènes des immunoglobulines

Les étapes précoces de la différenciation lymphocytaire aboutissent à la production d'un progéniteur lymphoïde commun

Les étapes ultérieures du développement des cellules B résultent en l'engagement du phénotype B

Les cellules B immatures de la moelle osseuse sont extrêmement sensibles à l'induction de la tolérance

Beaucoup de cellules B autoréactives, mais toutes ne sont pas supprimées dans la moelle osseuse

329

330

330

332

332

334

337

339

344

344

344

Chapitre 11

Activation, différenciation et mémoire des lymphocytes T

357

L'activation des lymphocytes T et l'hypothèse des deux signaux

358

Les signaux de costimulation sont requis pour l'activation et la prolifération optimales des lymphocytes T

359

L'anergie clonale résulte de l'absence d'un signal de costimulation

362

Les cytokines fournissent le signal 3

364

Les cellules présentatrices d'antigène ont des propriétés uniques de costimulation

365

Les superantigènes constituent une classe spéciale d'activateurs des cellules T

366

La différenciation des lymphocytes T

368

Les cellules T auxiliaires sont divisées en sous-populations distinctes

370

La différenciation des sous-populations de cellules T auxiliaires est régulée par des cytokines polarisantes

371

Les sous-populations de cellules T auxiliaires effectrices se distinguent par trois propriétés

372

Les cellules T auxiliaires pourraient ne pas être irrévocablement engagées vers une lignée	378	Les plasmocytes se forment au sein des foyers primaires	395
Les cellules T auxiliaires jouent des rôles clés dans l'homéostasie immunitaire et en pathologie	378	D'autres cellules B activées gagnent les follicules et fondent un centre germinatif	396
La mémoire des lymphocytes T	379	L'hypermutation somatique et la sélection par l'antigène se produisent dans le centre germinatif	398
Les lymphocytes T naïfs, effecteurs et mémoires présentent une grande différence phénotypique	379	La commutation isotypique se produit dans le centre germinatif, après contact avec l'antigène	401
TCM et TEM se distinguent par leur localisation et leur engagement vers des fonctions effectrices	380	La plupart des cellules B nouvellement formées sont éliminées à la fin de la réponse humorale primaire	402
Quand et comment les cellules mémoires apparaissent-elles ?	380	Certaines cellules du centre germinatif poursuivent leur maturation jusqu'au stade plasmocytaire	403
Quel signal induit la génération de cellules mémoires ?	381	La mémoire cellulaire B procure une réponse rapide et intense en cas de réinfection	404
Les cellules mémoires reflètent-elles l'hétérogénéité des cellules effectrices générées au cours de la réponse primaire ?	381	Les réponses cellulaires B thymo-indépendantes	406
Existe-t-il des différences entre les cellules mémoires T CD4 et T CD8 ?	381	Les antigènes T-indépendants stimulent la production d'anticorps sans nécessiter l'aide des cellules T	406
Comment les cellules mémoires peuvent-elles survivre plusieurs années ?	381	Deux nouvelles sous-populations de cellules B prennent en charge la réponse aux antigènes T-indépendants	407
RÉSUMÉ	381	La régulation négative des cellules B	411
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	382	Le signal négatif émis par le CD22 éteint la signalisation superflue du BCR	411
SITES WEB UTILES	383	La signalisation négative transmise par le récepteur FcγRIB inhibe l'activation des cellules B	411
QUESTIONS DE RÉVISION	383	Les cellules B-10 exercent un rôle de régulateur négatif en sécrétant de l'IL-10	411
Chapitre 12		RÉSUMÉ	412
Activation, différenciation et mémoire des lymphocytes B	385	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	413
Les réponses cellulaires B thymo-dépendantes	388	SITES WEB UTILES	413
Les antigènes thymo-dépendants requièrent l'aide de cellules T _H pour engendrer une réponse humorale	388	QUESTIONS DE RÉVISION	414
La reconnaissance de l'antigène procure un signal de survie aux cellules B matures	389	Chapitre 13	
Les cellules B rencontrent l'antigène dans les ganglions lymphatiques et dans la rate	390	Réponses effectrices : l'immunité effectuée par les cellules et les anticorps	415
La reconnaissance de l'antigène provoque un étalement de la membrane de la cellule B	391	Les fonctions effectrices des anticorps	416
Pourquoi les BCR s'agrègent-ils consécutivement à la liaison à l'antigène ?	391	Les anticorps induisent la clairance et la destruction des pathogènes de différentes manières	416
L'agrégation des BCR induit l'internalisation puis la présentation de l'antigène par la cellule B	392	Les fonctions effectrices des anticorps	419
Les cellules B activées migrent pour trouver les cellules T spécifiques de l'antigène	392	Les récepteurs Fc participent aux fonctions effectrices des anticorps	423
Les cellules B activées rejoignent les follicules pour former des centres germinatifs, ou migrent vers les espaces extrafolliculaires	395	Les réponses effectrices cellulaires	427
		Les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent et éliminent les cellules infectées ou tumorales via l'activation de leurs récepteurs	428

Les cellules Natural Killer reconnaissent et tuent les cellules infectées et les cellules tumorales par leur absence de CMH de classe I	436	La contraction de la réponse immunitaire entre les 10 ^e et 14 ^e jours	474
Les cellules NKT font le lien entre le système immunitaire inné et adaptatif	441	Le comportement des cellules immunitaires dans les tissus périphériques	474
Techniques de mesures de la cytotoxicité cellulaire	444	Les intégrines et les récepteurs de chimiokines régulent la migration des lymphocytes effecteurs vers les tissus périphériques	474
La co-culture de cellules T avec des cellules étrangères stimule la réaction mixte lymphocytaire	444	Les lymphocytes effecteurs réagissent à la présence de l'antigène dans de nombreux tissus	475
L'activité des CTL peut être démontrée par la lyse à médiation cellulaire	445	RÉSUMÉ	480
La réaction du greffon <i>versus</i> l'hôte est une indication, <i>in vivo</i> , d'une cytotoxicité à médiation cellulaire	446	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	481
RÉSUMÉ	446	SITES WEB UTILES	482
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	447	LIENS VERS LES VIDÉOS	482
SITES WEB UTILES	448	QUESTIONS DE RÉVISION	483
QUESTIONS DE RÉVISION	448		

Chapitre 14

La réponse immunitaire dans l'espace et le temps	451
Avant l'introduction de l'antigène	455

La circulation des lymphocytes naïfs entre les organes lymphoïdes secondaires et tertiaires	455
Le scan des cellules stromales ganglionnaires par les lymphocytes	461
La recherche de l'antigène le long des réseaux réticulaires	461

Pendant la réponse innée	463
---------------------------------	------------

Le parcours des cellules présentatrices d'antigènes à travers les ganglions drainants pour présenter l'antigène aux cellules T	464
Le transport des antigènes entiers non apprétés aux zones B des ganglions	465

Pendant la réponse adaptative	467
--------------------------------------	------------

Les lymphocytes T CD4 naïfs s'immobilisent après l'engagement de leur TCR	467
Les lymphocytes B viennent chercher l'aide des lymphocytes T CD4 à la frontière entre le follicule et le paracortex du ganglion	468
L'imagerie dynamique et la controverse sur le comportement des lymphocytes B dans les centres germinatifs	470
Les interactions multicellulaires favorisent l'activation des lymphocytes T CD8 dans les ganglions	471
Les lymphocytes activés quittent le ganglion et recirculent	472
Une synthèse de nos connaissances actuelles	473

Partie VI

Le système immunitaire chez l'Homme sain et l'Homme malade

Chapitre 15

Allergies, hypersensibilités et inflammation chronique	485
---	------------

L'allergie : une réaction d'hypersensibilité de type I	486
---	------------

Les anticorps IgE sont responsables des hypersensibilités de type I	487
De nombreuses allergies peuvent entraîner une réponse de type I	487
Les anticorps IgE agissent en créant des ponts, en présence des allergènes, entre les récepteurs Fcε à la surface des cellules immunitaires innées	487
La signalisation <i>via</i> les récepteurs d'IgE est finement régulée	491

Les cellules immunitaires innées produisent des molécules responsables des symptômes de l'hypersensibilité de type I	491
Les hypersensibilités de type I sont caractérisées par des réponses précoces et tardives	494
Il existe différentes catégories de réactions d'hypersensibilité de type I	494
L'hypersensibilité de type I a une base génétique	497
Diagnostic et traitements des réactions d'hypersensibilité de type I	498

L'hypothèse hygiéniste a été émise pour expliquer l'augmentation de l'incidence des allergies	501	La tolérance centrale limite le développement de cellules T et B autoréactives	520
Les réactions d'hypersensibilité induites par des anticorps (type II)	501	La tolérance périphérique contrôle les cellules autoréactives circulantes	520
Des réactions de transfusion sont un exemple d'hypersensibilité de type II	501	Autoimmunité	526
La maladie hémolytique du nouveau-né est provoquée par des réactions de type II	503	Maladies autoimmunes spécifiques d'organes	526
L'anémie hémolytique peut être induite par des médicaments	504	Maladies autoimmunes systémiques	529
L'hypersensibilité induite par des complexes immuns (type III)	504	Des facteurs intrinsèques et extrinsèques augmentent la susceptibilité aux maladies autoimmunes	531
Les complexes immuns peuvent altérer les tissus	505	Un certain nombre de mécanismes ont été proposés pour l'induction de l'autoimmunité	533
L'hypersensibilité liée aux complexes immuns peut guérir spontanément	505	Des maladies autoimmunes peuvent être traitées par immunosuppression générale ou spécifique	534
Des autoantigènes peuvent être impliqués dans les réactions dues aux complexes immuns	505	Immunologie des greffes	536
Les réactions d'Arthus sont des réactions d'hypersensibilité de type III localisées	506	Bases immunologiques du rejet de greffe	537
L'hypersensibilité retardée (DTH de type IV)	506	La cinétique des différentes étapes du rejet de greffe est prédictible	542
Le démarrage d'une réponse DTH de type IV implique la sensibilisation par un antigène	507	Un traitement immunosupresseur peut être soit général, soit spécifique d'une cible	543
La phase effectrice d'une réponse DTH classique est induite par une seconde exposition à un antigène sensibilisant	507	La tolérance immunitaire aux allogreffes est favorisée dans certaines circonstances	545
Détection de la réaction DTH par un test cutané	508	Certains organes sont plus faciles à transplanter que d'autres	547
La dermatite de contact est un type de réponse DTH	508	RÉSUMÉ	549
L'inflammation chronique	509	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	550
Des infections persistantes peuvent induire une inflammation chronique	509	SITES WEB UTILES	551
Il existe des causes non infectieuses à l'inflammation chronique	510	QUESTIONS DE RÉVISION	551
L'obésité est associée à une inflammation chronique	510	Chapitre 17	
L'inflammation chronique peut provoquer des maladies systémiques	510		
RÉSUMÉ	513	Maladies infectieuses et vaccination	553
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	515	Réponse innée anti-infectieuse et rôle des barrières physiologiques	554
SITES WEB UTILES	515	Infections virales	555
QUESTIONS DE RÉVISION	516	De nombreux virus sont neutralisés par les anticorps	556
Chapitre 16		Les réponses cellulaires sont importantes pour le contrôle et l'élimination du virus	556
Tolérance, autoimmunité et greffe	517	Les virus peuvent échapper aux mécanismes de défense de l'hôte	556
Établissement et maintien de la tolérance	518	La grippe a été responsable de pandémies parmi les plus importantes de l'Histoire	557
La séquestration de l'antigène est un moyen de protéger les antigènes du Soi contre une attaque par le système immunitaire	519	Infections bactériennes	561
		Des réponses immunitaires différentes contre les bactéries extracellulaires et les bactéries intracellulaires	561

Échappement des bactéries aux mécanismes de défense de l'hôte	563	Les déficits en complément sont relativement fréquents	603
La tuberculose est principalement contrôlée par les lymphocytes T CD4	564	Un déficit immunitaire qui perturbe les mécanismes régulateurs peut se manifester par de l'autoimmunité	603
La diphtérie (<i>Corynebacterium diphtheriae</i>) peut être contrôlée par immunisation avec un toxoïde inactivé	565	Les déficits immunitaires sont traités par thérapie de remplacement	604
Maladies parasitaires	565	Les modèles animaux de déficit immunitaire ont été utilisés en immunologie fondamentale	604
Les parasites protozoaires sont à l'origine de nombreuses maladies dans le monde	565	Les déficits immunitaires secondaires	606
Diverses maladies sont dues à des vers parasites (helminthes)	569	L'épidémie de SIDA est responsable de millions de morts à travers le monde	607
Les maladies fongiques	569	Le rétrovirus VIH est l'agent causal du SIDA	608
L'immunité innée contrôle la plupart des infections fongiques	571	Le VIH-1 se transmet par contact intime avec des fluides corporels	610
L'immunité adaptative contre les infections fongiques peut être acquise	571	Les études <i>in vitro</i> ont révélé la structure et le cycle de vie du VIH-1	612
Maladies infectieuses émergentes et réémergentes	572	L'infection par le VIH-1 provoque une dégradation progressive de la fonction immunitaire	615
De nouvelles maladies infectieuses sont réapparues récemment	572	Les recherches actuelles portent sur les mécanismes de progression vers le SIDA	616
Des maladies peuvent réémerger pour des raisons variées	574	Des médicaments qui inhibent la réplication rétrovirale	619
Vaccins	574	Seul un vaccin permettrait d'arrêter l'épidémie de SIDA	621
L'immunité protectrice peut être obtenue par immunisation active ou immunisation passive	574	RÉSUMÉ	623
Il existe différentes stratégies de vaccination avec leurs avantages et leurs inconvénients	578	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	623
Les vaccins conjugués ou multivalents améliorent l'immunogénicité et les réponses	584	SITES WEB UTILES	624
Des adjuvants sont ajoutés aux vaccins afin d'améliorer la réponse immunitaire	585	QUESTIONS DE RÉVISION	624
RÉSUMÉ	587		
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	587		
SITES WEB UTILES	588		
QUESTIONS DE RÉVISION	588		
Chapitre 19			
Cancer et système immunitaire 627			
Cancer : origine et terminologie			
La transformation maligne			
Des altérations de l'ADN peuvent induire une transformation maligne	628		
La découverte des oncogènes, une clef dans la compréhension du développement des cancers	629		
Les gènes associés au cancer sont impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire	629		
La progression cancéreuse : un processus en plusieurs étapes	633		
Les antigènes de tumeur 633			
Les antigènes spécifiques de tumeurs ont une expression restreinte aux cellules tumorales	634		
Les antigènes associés aux tumeurs sont des protéines normales avec un profil d'expression particulier	636		
Chapitre 18			
Les déficits immunitaires 593			
Les déficits immunitaires primitifs			
Les déficits immunitaires combinés perturbent l'immunité adaptative	593		
Les déficits immunitaires des lymphocytes B sont associés à une diminution de la production d'un ou plusieurs isotypes d'anticorps	596		
Des anomalies des composants de l'immunité innée peuvent aussi perturber les réponses adaptatives	601		

La réponse immunitaire antitumorale	638	L'immunoédition peut à la fois protéger et favoriser la croissance tumorale	638	L'immunoprécipitation permet la caractérisation de molécules exprimées par des cellules	657
Les principaux mécanismes immunologiques permettant l'élimination du cancer ont été identifiés	639	Certaines réponses inflammatoires sont protumorales	642	Les réactions d'hémagglutination permettent de détecter n'importe quel antigène lié à la surface des globules rouges	658
Les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire	643	Les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire	643	Les réactions d'inhibition de l'hémagglutination permettent de doser des virus et des anticorps antiviraux	658
L'immunothérapie des cancers	644	L'immunothérapie des cancers	644	Les agglutinations bactériennes permettent de doser des anticorps antibactériens	658
Les anticorps monoclonaux permettent de cibler les cellules tumorales	644	Les anticorps monoclonaux permettent de cibler les cellules tumorales	644	Les dosages radio-immunologiques permettent de mesurer les concentrations en protéines des fluides corporels	659
Utilisation des cytokines pour augmenter la réponse immunitaire antitumorale	646	Utilisation des cytokines pour augmenter la réponse immunitaire antitumorale	646	Les dosages ELISA utilisent des anticorps ou des antigènes liés de manière covalente à des enzymes	660
Utilisation des lymphocytes T spécifiques de tumeurs amplifiés <i>in vitro</i> et réinjectés aux patients	647	Utilisation des lymphocytes T spécifiques de tumeurs amplifiés <i>in vitro</i> et réinjectés aux patients	647	La conception d'un ELISA doit tenir compte de diverses options méthodologiques	661
Les nouveaux vaccins thérapeutiques peuvent augmenter les réponses immunitaires antitumorales	647	Les nouveaux vaccins thérapeutiques peuvent augmenter les réponses immunitaires antitumorales	647	Des tests ELISA, appelés ELISPOT, quantifient les molécules sécrétées par des cellules	662
La manipulation des molécules de costimulation peut améliorer l'immunité antitumorale	647	La manipulation des molécules de costimulation peut améliorer l'immunité antitumorale	647	Le Western blot permet d'identifier une protéine spécifique dans un mélange complexe de protéines	663
L'association de plusieurs thérapies donne des résultats encourageants	648	L'association de plusieurs thérapies donne des résultats encourageants	648	Les méthodes pour déterminer l'affinité des interactions antigène-anticorps	664
RÉSUMÉ	649	RÉSUMÉ	649	La dialyse à l'équilibre permet de mesurer l'affinité d'un anticorps pour un antigène	665
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	650	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	650	La résonance plasmonique de surface est maintenant communément utilisée pour les mesures de l'affinité d'un anticorps	666
SITES WEB UTILES	650	SITES WEB UTILES	650	Visualisation microscopique des cellules et des structures subcellulaires	668
QUESTIONS DE RÉVISION	651	QUESTIONS DE RÉVISION	651	La microscopie électronique utilise des particules d'or pour visualiser des antigènes	668
Partie VII		Partie VII		L'immunocytochimie et l'immunohistochimie utilisent des anticorps couplés à une enzyme sur des tissus fixés	668
Méthodes expérimentales		Méthodes expérimentales		Les techniques d'imagerie basées sur l'immunofluorescence	668
Chapitre 20		Chapitre 20		La fluorescence permet de visualiser des cellules et des molécules	668
Systèmes expérimentaux et méthodes	653	Systèmes expérimentaux et méthodes	653	L'immunofluorescence utilise des anticorps couplés à des sondes fluorescentes	669
La production d'anticorps	654	La production d'anticorps	654	La microscopie confocale à fluorescence fournit des images en trois dimensions d'une précision extraordinaire	669
Les anticorps polyclonaux sont sécrétés par des clones multiples de cellules B spécifiques d'antigènes	654	Les anticorps polyclonaux sont sécrétés par des clones multiples de cellules B spécifiques d'antigènes	654	La microscopie multiphotonique est une variante de la microscopie confocale	669
Un anticorps monoclonal est le produit d'une seule cellule B stimulée	654	Un anticorps monoclonal est le produit d'une seule cellule B stimulée	654	L'imagerie intravitaire permet l'observation de réponses immunitaires <i>in vivo</i>	670
Les anticorps monoclonaux modifiés pour l'utilisation en laboratoire ou en clinique	655	Les anticorps monoclonaux modifiés pour l'utilisation en laboratoire ou en clinique	655		
Les techniques basées sur l'immunoprécipitation	656	Les techniques basées sur l'immunoprécipitation	656		
L'immunoprécipitation en solution	656	L'immunoprécipitation en solution	656		
L'immunoprécipitation d'antigènes solubles en gel	656	L'immunoprécipitation d'antigènes solubles en gel	656		

La cytométrie en flux	670	Les lignées de souris recombinantes peuvent réduire les variations expérimentales	682
Le tri magnétique de cellules	673	Les lignées congéniques résistantes sont utilisées pour étudier les effets des gènes sur les réponses immunitaires	683
Analyse du cycle cellulaire	673	Des expériences de transfert adoptif permettent l'étude <i>in vivo</i> de populations de cellules isolées	684
L'incorporation de thymidine tritiée (H^3) a été l'une des premières méthodes pour évaluer la division cellulaire	676	Les animaux transgéniques portent des gènes qui ont été introduits artificiellement	684
Les tests colorimétriques de mesure de la division cellulaire sont rapides et permettent de ne plus utiliser d'isotopes radioactifs	677	Les technologies de knock-in et de knock-out permettent de remplacer un gène endogène par sa copie non fonctionnelle ou artificielle	684
Les analyses de division cellulaire basées sur le bromodéoxyuridine utilisent des anticorps pour détecter l'ADN nouvellement synthétisé	678	Le système Cre/lox permet la délétion de gènes inductibles dans des tissus sélectionnés	687
L'iodure de propidium permet d'analyser le cycle cellulaire	678	RÉSUMÉ	689
Le carboxy-fluorescéine succinimidyl ester permet de suivre la division cellulaire	678	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	690
Les tests de mort cellulaire	679	QUESTIONS DE RÉVISION	691
Le test de libération du Cr^{51} a été le premier test utilisé pour mesurer la mort cellulaire	679		
L'annexine V couplée à de la fluorescence mesure la phosphatidylsérine dans l'enveloppe lipidique externe des cellules apoptotiques	679		
Le test TUNEL mesure la fragmentation de l'ADN générée lors de l'apoptose	679		
Les tests utilisant les caspases mesurent l'activité des enzymes impliquées dans l'apoptose	680		
Les approches biochimiques permettant l'analyse des voies de transduction du signal	680		
Des inhibiteurs biochimiques sont souvent utilisés pour identifier les intermédiaires de voies de signalisation	681		
Plusieurs méthodes sont utilisées pour identifier les protéines qui interagissent avec des molécules d'intérêt	681		
Les systèmes expérimentaux sur animal entier	682		
La recherche sur l'animal est sujette à des directives qui protègent les sujets de recherche non humains	682		
		Annexe I	
		Antigènes CD	693
		Annexe II	
		Cytokines	723
		Annexe III	
		Chimiokines et récepteurs de chimiokines	729
		Glossaire	731
		Réponses aux questions de révision	751
		Index	779

Liste des encarts

Focus clinique

Encart 1-1	Controverses sur la vaccination : qu'est-ce qui est vrai, qu'est-ce qui relève du mythe ?	5
Encart 1-2	Anticorps passifs et Iditarod	8
Encart 1-3	L'hypothèse hygiéniste	20
Encart 2-2	L'utilisation clinique des cellules souches	42
Encart 3-2	Des anomalies de la protéine de signalisation Btk entraînent une agammaglobulinémie liée à l'X	93
Encart 4-2	Les traitements par les interférons	120
Encart 4-4	Cytokines et obésité	136
Encart 5-2	Déficits génétiques dans les composants des réponses innées et inflammatoires associés à des maladies	170
Encart 6-2	Le système du complément comme cible thérapeutique	208
Encart 7-3	Certains déficits immunitaires résultent d'un défaut de recombinaison des gènes des récepteurs	255
Encart 8-2	Allèles du CMH et susceptibilité aux maladies	277
Encart 8-4	Les déficits en transporteurs associés à l'appréttement de l'antigène (TAP) peuvent conduire au syndrome des lymphocytes nus	287
Encart 9-2	Comment les lymphocytes T responsables du diabète échappent-ils à la sélection négative ?	311
Encart 9-3	Des dysfonctionnements de l'apoptose entraînent des anomalies de l'homéostasie lymphocytaire	322
Encart 10-1	Le développement des cellules B chez le sujet âgé	333
Encart 11-2	Blocage des voies de costimulation	364
Encart 11-4	Ce que la maladie révèle à propos du rôle physiologique des cellules T _H 17	376
Encart 13-1	Les anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer	420
Encart 15-2	La génétique de l'asthme et de l'allergie	498
Encart 15-3	Diabète de type 2, obésité et inflammation	511
Encart 16-1	Il nous faut l'intestin pour être tolérant	523
Encart 16-2	Pourquoi les femmes sont-elles plus sensibles que les hommes à l'autoimmunité ?	528
Encart 16-4	Y a-t-il un futur clinique pour la xénogreffe ?	548
Encart 17-1	La pandémie de grippe de 1918 : publier ou oublier ?	557
Encart 18-1	Prévention de l'infection infantile par traitement antirétroviral	610
Encart 19-1	Un vaccin pour prévenir le cancer du col de l'utérus et plus	637

Focus évolution

Encart 2-4	Variations sur des thèmes anatomiques	57
Encart 5-3	Réponse immunitaire chez les plantes	178
Encart 7-2	Évolution des récepteurs lymphocytaires	240
Encart 8-1	La douce odeur de la diversité	275

Focus historique

Encart 1-2	Isolation des cellules souches hématopoïétiques	29
Encart 2-3	La découverte du thymus - et de deux	46
Encart 3-1	Détermination de la structure des anticorps	82
Encart 3-3	La découverte du récepteur des lymphocytes T $\alpha\beta$	96
Encart 6-1	La découverte de la properdine	198
Encart 7-1	L'expérience de Hozumi et Tonegawa : les gènes d'immunoglobuline se recombinent dans les cellules somatiques	227
Encart 8-3	Démonstration de la restriction des lymphocytes T CD8 par les molécules du CMH de classe I du Soi	282
Encart 9-1	Les premières déductions issues des études sur les souris transgéniques ont résisté à l'épreuve du temps	308
Encart 10-3	Les stades du développement des cellules B : caractérisation des fractions Hardy	341
Encart 11-1	Découverte du premier récepteur de costimulation : CD28	362
Encart 12-1	Preuve expérimentale du fait que l'hypermutation somatique et la sélection par l'antigène se produisent au sein des centres germinatifs	399
Encart 13-2	Revisiter la mémoire immunitaire : les cellules NK, comme les lymphocytes, sont douées de mémoire	442
Encart 15-1	La découverte et l'identification des IgE comme les responsables de l'hypersensibilité allergique	488
Encart 16-3	Une exposition aux antigènes au début de la vie favorise l'induction de la tolérance	546

Focus recherche

Encart 4-1	Méthodes utilisées pour analyser le sécrétome	111
Encart 4-3	Comment la liaison d'une chimiokine à un récepteur à la surface d'une cellule provoque-t-elle le mouvement de la cellule le long du gradient de chimiokine ?	130
Encart 5-1	Les inflammasomes	162
Encart 6-3	<i>Staphylococcus aureus</i> utilise différentes stratégies pour échapper à la destruction par le système du complément	216
Encart 10-2	Le rôle des micro-ARN dans le contrôle du développement des cellules B	336
Encart 11-3	Combien de complexes TCR doivent être engagés pour déclencher une activation des cellules T ?	368
Encart 12-2	Nouvelles hypothèses sur l'aide aux cellules B : les cellules T ne seraient pas les seules à aider les cellules B à produire des anticorps	408
Encart 14-1	Techniques d'imagerie dynamique	452
Encart 14-2	Régulation de la migration cellulaire entre les organes au sein des tissus	456
Encart 17-2	Stratégie vaccinale Prime and Pull dans la prévention des MST	586
Encart 20-1	Les coulisses de la cytométrie en flux	674

Avant-propos

Comme tous les précédents auteurs de cet ouvrage, nous pensons que l'immunologie doit être enseignée à partir de l'expérimentation et nous avons continué à suivre cette ligne directrice dans cette nouvelle édition. Notre but est que les étudiants trouvent non seulement matière à apprendre mais aussi qu'ils comprennent comment l'immunologie est née, quelles sont les questions en suspens et comment elles pourraient être résolues. Nous espérons que cette approche permettra aux étudiants de maîtriser les concepts fondamentaux et d'acquérir une vision active et dynamique de l'immunologie. Cette édition a été mise à jour pour témoigner des progrès de notre discipline.

Nouveaux auteurs

Nous apportons l'expérience de l'enseignement universitaire à tous les niveaux, depuis la licence jusqu'au doctorat, dans la ligne droite de l'excellence pédagogique de la fondatrice Janis Kuby. Nous lui témoignons notre profond respect et espérons que cette nouvelle édition fera partie intégrante de son héritage.

Comprendre l'immunologie comme un tout

Le système immunitaire est un réseau intégré de cellules, de molécules et d'organes interdépendants. Il représente un défi pour les enseignants puisque, pour comprendre l'ensemble, il faut connaître les différentes pièces du puzzle qui ne s'enchaînent pas forcément de manière linéaire. Cette édition présente une vision d'ensemble à deux reprises : une première fois, en introduction et treize chapitres plus tard, en intégrant les données de chacun des chapitres.

Le chapitre 1 a été rendu plus accessible pour les étudiants qui débutent en immunologie. Après une courte introduction historique, il décrit les acteurs majeurs du système immunitaire en gardant un œil rivé sur les concepts fondamentaux (figure 1.9). Une nouvelle section présente les principales problématiques, en laissant les détails cellulaires et moléculaires de côté. Ces derniers seront abordés dans les chapitres suivants.

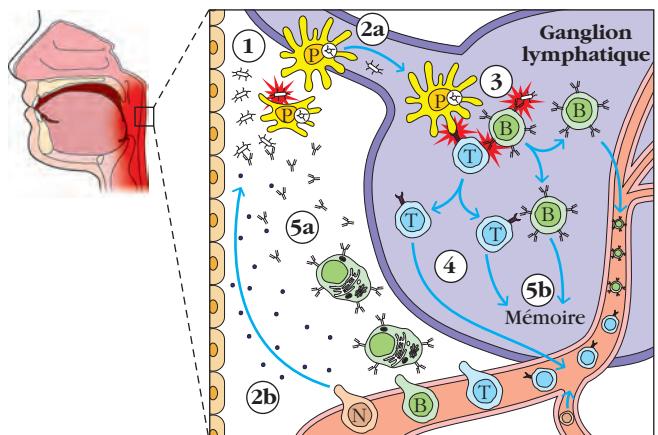


FIGURE 1-9 Coopération entre les réponses immunitaires innée et adaptative pour combattre une infection.

Un nouveau chapitre 14 rassemble les différents éléments de la réponse immunitaire en utilisant les apports des techniques récentes d'imagerie *in vivo*. De cette façon, les composants cellulaires et moléculaires des chapitres 2 à 13 sont intégrés dans le temps et dans l'espace (figure 14-5).

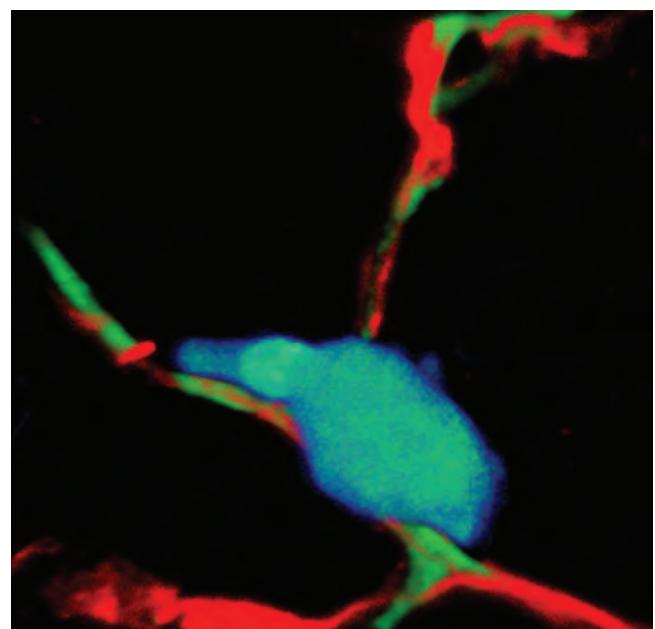


FIGURE 14-5 Lymphocyte T interagissant avec le réseau réticulaire fibroblastique.

Focus sur les concepts fondamentaux

L'ordre des chapitres a été modifié pour mieux refléter la séquence des événements qui se produisent lors d'une réponse immunitaire *in vivo*, ce qui permet une progression logique de l'enseignement, une fois que les notions essentielles concernant les tissus, cellules, molécules, interactions ligand-récepteurs et voies de signalisation ont été acquises. Traiter de l'immunité innée en début d'ouvrage permet de la situer à sa juste place, comme la première et souvent le seul aspect de l'immunité qu'un organisme déploie. De même, le chapitre sur le complément a été positionné de manière à illustrer sa fonction de pont entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Cependant, la façon d'enseigner variant d'un enseignant à l'autre, chaque chapitre pourra être abordé indépendamment par ceux qui le souhaitent.

S'adresser à tous les niveaux

Ce livre a été écrit pour les étudiants qui découvrent l'immunologie. Cependant, notre but est d'inciter les étudiants à se plonger en profondeur dans les concepts et à établir des interconnexions avec les autres aspects de la biologie. De cette façon, ils pourront s'appuyer sur un socle solide pour leurs travaux futurs. Cette analyse détaillée des mécanismes en jeu permettra aux étudiants de niveau supérieur de décoder les controverses abordées dans les articles de recherche. Des encarts ajoutent des nuances ou des détails sans dévier le flux de l'information. Ils présentent des approches expérimentales, cliniques, historiques ou liées à l'évolution qui permettent aux enseignants de faire leur choix et constituent des bases pour des discussions plus élaborées.

Les changements majeurs comprennent :

- un chapitre entièrement réécrit sur les cellules et les organes du système immunitaire (chapitre 2). Ce chapitre est illustré par des images récentes qui présentent les microenvironnements tissulaires où s'exerce la réponse immunitaire ;
- une consolidation des voies de signalisation en deux chapitres. Le chapitre 3 comprend une introduction aux principes des interactions ligand-récepteur et des voies de signalisation *via* les récepteurs d'antigène. Le chapitre 4 détaille les cytokines et chimiokines et leurs voies de signalisation ;

- un chapitre sur l'immunité innée plus détaillé et mis à jour (chapitre 5) qui décrit les défenses physiques, chimiques et cellulaires ainsi que leurs voies d'activation ;
- une révision du texte et des figures des chapitres sur le complément (chapitre 6), le réarrangement des gènes codant les récepteurs d'antigène (chapitre 7). Le chapitre complément a été modifié pour aborder son rôle dans le système immunitaire inné et dans l'adaptatif ;
- une restructuration de la présentation du CMH, en ajoutant la présentation croisée (chapitre 8) (figure 8-22b).

(b) Présentation croisée de l'antigène par la cellule dendritique aux CTL

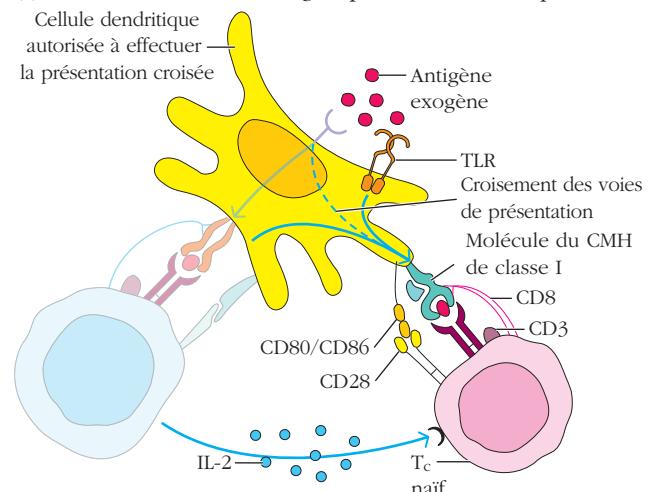


FIGURE 8-22b L'activation des lymphocytes T cytotoxiques (T_c) naïfs spécifiques d'un antigène exogène nécessite l'autorisation des cellules dendritiques et la présentation croisée.

- un traitement séparé du développement des cellules T et de leur activation (chapitre 9 et chapitre 11 respectivement). Le chapitre 11 traite désormais des différentes populations de lymphocytes T auxiliaires qui régulent la réponse immunitaire adaptative ;
- une réécriture des chapitres sur le développement (chapitre 10) et l'activation (chapitre 12) des cellules B qui présentent leur localisation et la nature des interactions impliquées ;

- une mise à jour du rôle des cellules effectrices et des molécules anti-infectieuses (chapitre 13), notamment celui des cellules NK et NKT ;
- un nouveau chapitre qui décrit les avancées récentes sur la compréhension des fonctions et la visualisation des cellules immunitaires dans les organes lymphoïdes et dans les tissus (chapitre 14) ;
- une révision et une mise à jour importantes des chapitres cliniques (chapitres 15-19) incluant l'addition d'encarts spécifiques ;
- une révision et une mise à jour du chapitre final sur les méthodes expérimentales (chapitre 20), des annexes sur les CD, les chimiokines, les cytokines et leurs récepteurs.

Avancées récentes et autres ajouts

L'immunologie est en pleine expansion, avec des découvertes et des progrès techniques quotidiens. Cette 7^e édition a été entièrement mise à jour et intègre désormais les nouveautés suivantes :

- les nouveaux types cellulaires et la plasticité des phénotypes ;
- les mécanismes responsables de l'immunité innée, la nature et les rôles des réponses aux signaux de danger, induisant l'inflammation et orientant la réponse immunitaire (figure 5-18) ;

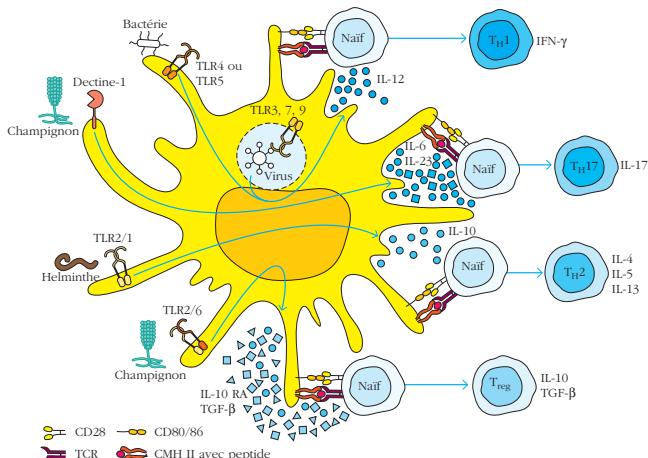


FIGURE 5-18 Les différentes voies de signalisation activées via les PRR dans les cellules dendritiques influencent les fonctions des lymphocytes T auxiliaires.

- la régulation de l'immunité, incluant les nouveaux types de T_{REG}, les messagers chimiques immuno-suppressifs et leur rôle dans la tolérance et dans la nature des réponses aux différents antigènes (figure 9-10) ;

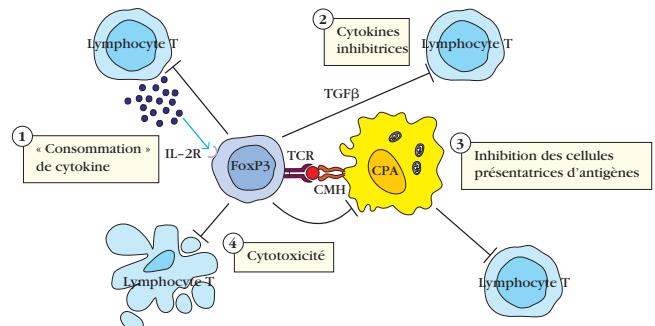


FIGURE 9-10 Comment les lymphocytes T régulateurs inactivent les lymphocytes T conventionnels.

- les rôles du microbiome et des organismes commensaux sur le développement et la fonction de l'immunité, ainsi que leurs connexions avec de nombreuses maladies chroniques ;
- un regard nouveau sur les structures du microenvironnement qui guident les interactions cellulaires avec l'antigène et entre elles (figure 14-11a) ;

Le parcours de l'antigène jusqu'aux lymphocytes T

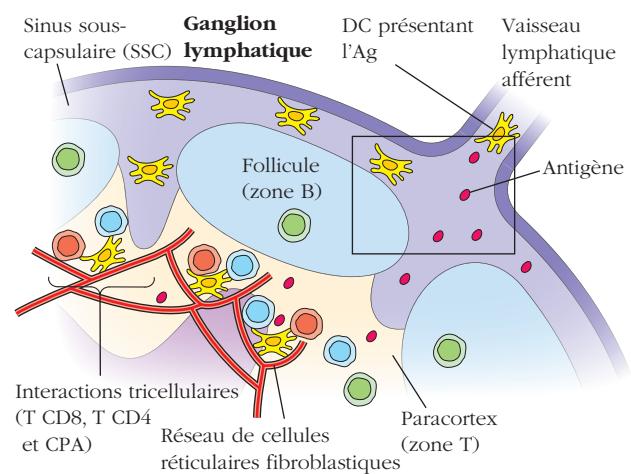


FIGURE 14-11a Le parcours de l'antigène dans les ganglions drainants.

- de nombreuses techniques nouvelles qui ont grandement amélioré notre connaissance du système immunitaire et des interactions cellulaires, et qui nous permettent de conceptualiser la réponse immunitaire dans l'espace et dans le temps.

De la paillasse au lit du patient et vice versa

Nous avons fait un effort particulier pour intégrer les aspects expérimentaux et cliniques de l'immunologie. Dans le chapitre 2, les illustrations des cellules du système immunitaire

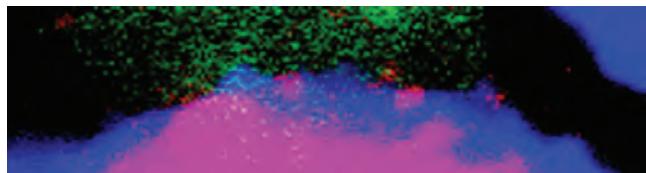


FIGURE 3-4b Sécrétion polarisée de cytokines (rose).

au sein des tissus ont été ajoutées, ainsi que des photos en microscopie électronique pour que les étudiants voient comment cela se passe. Tout au long du texte, des résultats expérimentaux ont été ajoutés pour que les étudiants comprennent les bases de notre raisonnement (figure 3-4b) et les chapitres cliniques à la fin du livre décrivent les avancées, les nouveaux challenges et les connexions récemment découvertes entre le système immunitaire et les maladies.

Encarts

À chaque chapitre sont associés des encarts qui détaillent des points historiques (Focus historique) qui ont changé la vision du système immunitaire, les avancées (Focus recherche) réalisées depuis la dernière édition, l'aspect clinique de certains points (Focus clinique) et le recul sur l'évolution

(Focus évolution). Voici des exemples d'encarts : « Déficits génétiques de l'immunité innée et de l'inflammation associés à des maladies », « Le rôle des miRNA dans le contrôle du développement B », et une version à jour de « Cellules souches, utilisation en clinique et potentiel ». Nos étudiants en master nous ont aidés à rédiger certains encarts afin de mieux adapter l'ouvrage à ses lecteurs.

Regard critique et analyse des données

L'intégration des résultats d'expériences tout au long de l'ouvrage permet aux étudiants de comprendre le pourquoi du comment. Des descriptions détaillées et claires de l'état actuel des connaissances permettent aux étudiants d'aborder les nouvelles données de la littérature de manière critique. Les questions de révision mises à jour à la fin de chaque chapitre vont de simples rappels du chapitre à l'analyse de résultats ou la proposition d'hypothèses nouvelles. Les encarts « Focus historique » aident les étudiants à apprécier les expériences fondatrices de la discipline, à comprendre comment elles ont été menées, et fournissent un pont entre les articles originaux et l'analyse des résultats.

Media et suppléments

ImmunoPortal (courses.bfwpub.com/immunology7e) est un outil (en anglais) d'enseignement et d'apprentissage en ligne détaillé et fiable qui comprend des ressources numériques facilement accessibles et utilisables.

Remerciements

Nous remercions tous ceux qui nous ont aidés à améliorer grandement cet ouvrage et qui ont rendu possible sa réalisation. Les contributions importantes sont celles de Dr Stephen Emerson, Dr David Allman, Dr Susan Saidman, Dr Nan Wang, Dr Nicole Cunningham et de nombreux étudiants qui ont apporté leur point de vue critique. Nous espérons que le fruit de ce travail est à la hauteur de la qualité de notre investissement.

Nous remercions aussi les auteurs des éditions précédentes de cet ouvrage, dont nous apprécions pleinement les efforts. Leur travail constitue la base fondatrice de ce texte.

Ce livre représente non seulement le travail des auteurs et des éditeurs mais aussi de ceux qui ont élaboré les expériences et apporté les idées, l'inspiration et l'information. Nous insistons sur le fait que toute erreur d'interprétation est de notre côté et non du leur.

Nous remercions les relecteurs suivants pour leurs commentaires et leurs suggestions sur le manuscrit pendant la préparation de cette 7^e édition. Leur expertise et leur implication ont grandement contribué à ce livre.

Lawrence R. Aaronson, *Utica College*

Jeffrey K. Actor, *University of Texas Medical School at Houston*

Richard Adler, *University of Michigan-Dearborn*

Emily Agard, *York University, North York*

Karthik Aghoram, *Meredith College*

Rita Warren Alisauskas, *Rutgers University*

John Allsteadt, *Virginia Intermont College*

Gaylene Altman, *University of Washington*

Angelika Antoni, *Kutztown University*

Jorge N. Artaza, *Charles R. Drew University of Medicine and Science*

Patricia S. Astry, *SUNY Fredonia*

Roberta Attanasio, *Georgia State University*

Elizabeth Auger, *Saint Joseph's College of Maine*

Avery August, *Penn State University*

Rajeev Aurora, *Saint Louis University Hospital*

Christine A. Bacon, *Bay Path College*

Jason C. Baker, *Missouri Western State College*

Kenneth Balazovich, *University of Michigan-Dearborn*

Jennifer L. Bankers-Fulbright, *Augsburg College*

Amorette Barber, *Longwood University*

Brianne Barker, *Hamilton College*

Scott R. Barnum, *University of Alabama at Birmingham*

Laura Baugh, *University of Dallas*

Marlee B. Marsh, *Columbia College*

Rachel Venn Beecham, *Mississippi Valley State University*

Fabian Benencia, *Ohio University Main Campus*

Charlie Garnett Benson, *Georgia State University*

Daniel Bergey, *Black Hills State University*

Carolyn A. Bergman, *Georgian Court College*

Elke Bergmann-Leitner, *WRAIR/Uniformed Services University of Health Services*

Brian P. Bergstrom, *Muskingum College*

Susan Bjerke, *Washburn University of Topeka*

Earl F. Bloch, *Howard University*

Elliott J. Blumenthal, *Indiana University-Purdue University Fort Wayne*

Kathleen Bode, *Flint Hills Technical College*

Dennis Bogyo, *Valdosta State University*

Mark Bolyard, *Union University*

Lisa Borghesi, *University of Pittsburgh*

Phyllis C. Braun, *Fairfield University*

Jay H. Bream, *Johns Hopkins University School of Medicine*

Heather A. Bruns, *Ball State University*

Walter J. Bruyninckx, *Hanover College*

Eric L. Buckles, *Dillard University*

Sandra H. Burnett, *Brigham Young University*

Peter Burrows, *University of Alabama at Birmingham*

Ralph Butkowski, *Augsburg College*

Jean A. Cardinale, *Alfred University*

Edward A. Chaperon, *Creighton University*

Stephen K. Chapes, *Kansas State University*

Christopher Chase, *South Dakota State University*

Thomas Chiles, *Boston College*

Harold Chittum, *Pikeville College*

Peter A. Chung, *Pittsburg State University*

Felicia L. Cianciarulo, *Carlow University*

Bret A. Clark, *Newberry College*

Patricia A. Compagnone-Post, *Albertus Magnus College*

Yasemin Kaya Congleton, *Bluegrass Community and Technical College*

Vincent A. Connors, *University of South Carolina-Spartanburg*

Conway-Klaassen, *University of Minnesota*

Lisa Cuchara, *Quinnipiac University*

Tanya R. Da Sylva, *York University, North York*

Kelley L. Davis, *Nova Southeastern University*

Jeffrey Dawson, *Duke University*

Joseph DeMasi, *Massachusetts College of Pharmacy & Allied Health*

Stephanie E. Dew, *Centre College*

Joyce E. S. Doan, *Bethel University*

Diane Dorsett, *Georgia Gwinnett College*

James R. Drake, *Albany Medical College*

Erastus C. Dudley, *Huntingdon College*

Jeannine M. Durdik, *University of Arkansas Fayetteville*

Karen M. Duus, *Albany Medical College*

Christina K. Eddy, *North Greenville University*

Anthony Ejiofor, *Tennessee State University*
Jennifer Ellington, *Belmont Abbey College*
Samantha L. Elliott, *Saint Mary's College of Maryland*
Lehman L. Ellis, *Our Lady of Holy Cross College*
Sherine F. Elsawa, *Northern Illinois University*
Uthayashanker Ezekiel, *Saint Louis University Medical Center*
Diana L. Fagan, *Youngstown State University*
Rebecca V. Ferrell, *Metropolitan State College of Denver*
Ken Field, *Bucknell University*
Krista Fischer-Stenger, *University of Richmond*
Howard B. Fleit, *SUNY at Stony Brook*
Sherry D. Fleming, *Kansas State University*
Marie-dominique Franco, *Regis University*
Joel Gaikwad, *Oral Roberts University*
D. L. Gibson, *University of British Columbia-Okanagan*
Laura Glasscock, *Winthrop University*
David Glick, *Kings College*
Elizabeth Godrick, *Boston University*
Karen Golemboski, *Bellarmine University*
Sandra O. Gollnick, *SUNY Buffalo*
James F. Graves, *University of Detroit-Mercy*
Demetrius Peter Gravis, *Beloit College*
Anjali D. Gray, *Lourdes University*
Valery Z. Grdzelishvili, *University of North Carolina-Charlotte*
Carla Guthridge, *Cameron University*
David J. Hall, *Lawrence University*
Sandra K. Halonen, *Montana State University*
Michael C. Hanna, *Texas A & M-Commerce*
Kristian M. Hargadon, *Hampden-Sydney College*
JL Henriksen, *Bellevue University*
Michelle L. Herdman, *University of Charleston*
Jennifer L. Hess, *Aquinas College*
Edward M. Hoffmann, *University of Florida*
Kristin Hogquist, *University of Minnesota*
Jane E. Huffman, *East Stroudsburg University of Pennsylvania*
Lisa A. Humphries, *University of California, Los Angeles*
Judith Humphries, *Lawrence University*
Mo Hunsen, *Kenyon College*
Vijaya Iragavarapu-Charyulu, *Florida Atlantic University*
Vida R. Irani, *Indiana University of Pennsylvania*
Christopher D. Jarvis, *Hampshire College*
Eleanor Jator, *Austin Peay State University*
Stephen R. Jennings, *Drexel University College of Medicine*
Robert Jonas, *Texas Lutheran University*
Vandana Kalia, *Penn State University- Main Campus*
Azad K. Kaushik, *University of Guelph*
George Keller, *Samford University*
Kevin S. Kinney, *De Pauw University*
Edward C. Kisailus, *Canisius College*
David J. Kittlesen, *University of Virginia*
Dennis J. Kitz, *Southern Illinois University-Edwardsville*
Janet Kluftinger, *University of British Columbia -Okanagan*
Rolf König, *University of Texas Medical Branch at Galveston*
Kristine Krafts, *University of Minnesota-Duluth*
Ruhul Kuddus, *Utah Valley University*
Narendra Kumar, *Texas A&M Health Science Center*
N. M. Kumbaraci, *Stevens Institute of Technology*
Jesse J. Kwiek, *The Ohio State University Main Camp*
John M. Lammert, *Gustavus Adolphus College*
Courtney Lappas, *Lebanon Valley College*
Christopher S. Lassiter, *Roanoke College*
Jennifer Kraft Leavay, *Georgia Institute of Technology*
Melanie J. Lee-Brown, *Guilford College*
Vicky M. Lentz, *SUNY College at Oneonta*
Joseph Lin, *Sonoma State University*
Joshua Loomis, *Nova Southeastern University*
Jennifer Louten, *Southern Polytechnic State University*
Jon H. Lowrance, *Lipscomb University*
Milson J. Luce, *West Virginia University Institute of Technology*
Phillip J. Lucido, *Northwest Missouri State University*
M.E. MacKay, *Thompson Rivers University*
Andrew P. Makrigiannis, *University of Ottawa*
Greg Maniero, *Stonehill College*
David Markwardt, *Ohio Wesleyan University*
John Martinko, *Southern Illinois University*
Andrea M. Mastro, *Penn State University-Main Campus*
Ann H. McDonald, *Concordia University*
Lisa N. McKernan, *Chestnut Hill College*
Catherine S. McVay, *Auburn University*
Daniel Meer, *Cardinal Stritch University*
JoAnn Meerschaert, *Saint Cloud State University*
Brian J. Merkel, *University Wisconsin-Green Bay*
Jiri Mestecky, *University of Alabama at Birmingham*
Dennis W. Metzger, *Albany Medical College*
Jennifer A. Metzler, *Ball State University*
John A. Meyers, *Boston University Medical School*
Yuko J. Miyamoto, *Elon College*
Jody M. Modarelli, *Hiram College*
Devonna Sue Morra, *Saint Francis University*
Rita B. Moyes, *Texas A&M*
Annette Muckerheide, *College of Mount Saint Joseph*
Sue Mungre, *Northeastern Illinois University*
Kari L. Murad, *College of Saint Rose*
Karen Grandel Nakaoka, *Weber State University*
Rajkumar Nathaniel, *Nicholls State University*
David Nemazee, *University of California, San Diego*
Hamida Rahim Nusrat, *San Francisco State University*
Tracy O'Connor, *Mount Royal College*
Marcos Oliveira, *University of the Incarnate Word*
Donald Ourth, *University of Memphis*
Deborah Palliser, *Albert Einstein College of Medicine*
Shawn Phippen, *Valdosta State University*
Melinda J. Pomeroy-Black, *La Grange College*
Edith Porter, *California State University, Los Angeles*
Michael F. Princiotta, *SUNY Upstate Medical University*
Gerry A Prody, *Western Washington University*
Robyn A. Puffenbarger, *Bridgewater College*
Aimee Pugh-Bernard, *University of Colorado at Denver*

- Pattle Pun, *Wheaton College*
Sheila Reilly, *Belmont Abbey College*
Karen A. Reiner, *Andrews University*
Margaret Reinhart, *University of the Sciences in Philadelphia*
Stephanie Richards, *Bates College*
Sarah M. Richart, *Azusa Pacific University*
James E. Riggs, *Rider University*
Vanessa Rivera-Amill, *Ponce School of Medicine*
Katherine Robertson, *Westminster College*
James L. Rooney, *Lincoln University*
Robin S. Salter, *Oberlin College*
Sophia Sarafova, *Davidson College*
Surojit Sarkar, *Penn State University-Main Campus*
Perry M. Scanlan, *Austin Peay State University*
Ralph Seelke, *University Wisconsin-Superior*
Diane L. Sewell, *University Wisconsin-La Crosse*
Anding Shen, *Calvin College*
Penny Shockett, *Southeastern Louisiana University*
Michael Sikes, *North Carolina State University*
Maryanne C. Simurda, *Washington and Lee University*
Paul K. Small, *Eureka College*
Jonathan Snow, *Williams College*
Ralph A. Sorensen, *Gettysburg College*
Andrew W. Stadnyk, *Dalhousie University Faculty of Medicine*
Douglas A. Steeber, *University Wisconsin-Milwaukee*
Viktor Steimle, *University of Sherbrooke, Sherbrooke*
Douglas J. Stemke, *University of Indianapolis*
Carolyn R. Stenbak, *Seattle University*
Jennifer Ripley Stueckle, *West Virginia University*
Kathleen Sullivan, *Louisiana Technical College Alexandria*
Susmit Suvas, *Oakland University*
Gabor Szalai, *University of South Carolina*
Seetha M Tamma, *Long Island University-C.W. Post*
Matthew J. Temple, *Nazareth College*
Kent R. Thomas, *Wichita State University*
Diane G. Tice, *SUNY Morrisville*
Sara Sybesma Tolsma, *Northwestern College*
Clara Tóth, *Saint Thomas Aquinas College*
Bebhinn Treanor, *University of Toronto Scarborough*
Allen W. Tsang, *Bowman Gray Medical School*
Amar S. Tung, *Lincoln University*
Lloyd Turtinen, *University Wisconsin-Eau Claire*
Timothy M VanWagoner, *Oklahoma Christian/ University of Oklahoma HSC*
Evros Vassiliou, *Kean University*
Vishwanath Venketaraman, *Western University of Health Sciences*
Kathleen Verville, *Washington College*
Katherine A. Wall, *University of Toledo*
Helen Walter, *Mills College*
Christopher Ward, *University of Alberta*
Benjamin S. Weeks, *Adelphi University*
Ben B. Whitlock, *University of Saint Francis*
Robert Winn, *Northern Michigan University*
Candace R. Winstead, *California Polytechnic State University-San Luis Obispo*
Dorothy M. Wrigley, *Minnesota State University*
Jodi L. Yorty, *Elizabethtown College*
Sheryl Zajdowicz, *Metropolitan State University of Denver*
Mary Katherine Zanin, *The Citadel The Military College of South Carolina*
Gary Zieve, *SUNY at Stony Brook*
Michael I. Zimmer, *Purdue Calumet*
Gilbert L. Zink, *University of the Sciences in Philadelphia*
Patty Zwollo, *College of William & Mary*

Nous remercions nos collègues talentueux de W.H. Freeman et compagnie. En particulier nous remercions l'équipe de production : Philip McCaffrey, Sherrill Redd, Heath Lynn Silberfeld, Diana Blume, Lawrence Guerra, Janice Donnola, Christine Buese, et Elyse Reider. Nous remercions aussi l'équipe éditoriale de Lauren Schultz, Susan Winslow, Allison Michael, Yassamine Ebadat, et Irene Pech.

Enfin, nous adressons un grand remerciement à l'éditrice Erica Champion et à la coordinatrice Sara Ruth Blake. Erica nous a guidés dès le début par sa vision rigoureuse, sa patience infinie et son sens narratif clair et précis. Sara a coordonné notre travail en maintenant les échéances avec une détermination héroïque. La participation de ces deux membres de l'équipe extraordinairement talentueux a permis à cette nouvelle édition d'être à la hauteur de ses ambitions.

