



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

*Professeur Philippe Kourilsky*

**Cours 2007 - 2008**

# **Les systèmes immunitaires dans l'évolution des espèces**

*Arbre de la classification des espèces  
conduisant à l'espèce humaine. Haeckel*



# Les systèmes immunitaires dans l'évolution des espèces

## INTRODUCTION / 1<sup>ère</sup> partie : ANALYSE DESCENDANTE

- L'Homme et la souris

- Les mammifères

- Les autres vertébrés avec mâchoires: oiseaux et poissons

- Les vertébrés sans mâchoires et les procordés

- Les invertébrés

- Les plantes

## 2<sup>ème</sup> partie : ANALYSE TRANSVERSALE ET CONCLUSIONS

- Bilan de l'analyse descendante

- L'émergence de l'immunité adaptative

- Quelle frontière entre immunité adaptative, anticipative, innée ?

- Les invariants

- Quelles forces de sélection ?

Date des  
Cours 2008

30 janvier

6 février

13 février

20 février

27 février



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

*Professeur Philippe Kourilsky*

*Année 2008*

## Les Mammifères

- I. Primates, ovins, porcins, canidés, etc.
- II. Les anticorps des camélidés
- III. La génération de la diversité des anticorps chez le mouton
- IV. L'opossum et les marsupiaux



## Points majeurs comparaison homme - souris

- **Beaucoup de convergences fonctionnelles.**
- **Plus de divergences structurelles (et fonctionnelles) que prévu (accroissement de la diversité et de la complexité).**
- **Convergences verticales dans des « noyaux » fonctionnels, Convergences et divergences dans les expansions latérales.**
- **Une dizaine de repères : CMH, BCR, TCR, cytokines et chemokines, AID, récepteurs des NK, peptides anti-bactériens, etc.**



# **I. Primates, bovins, ovins, porcins, canidés, etc.**

## **A. Motivation d'études variées**

- **Animaux de compagnie**
- **Animaux domestiques**
- **Modèles pour l'Homme : transplantation, xénogreffes (porc, singes...)**
- **Pathologie spécifiques (prions)**
- **Autres.**



## B. Conservations et différences

### a) Espèce par espèce.

#### ❖ Chats et grands chats

O'Brien SJ, Johnson WE. Big cat genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005;6:407-29.

#### ❖ Lapins

Mage RG, et al. B cell and antibody repertoire development in rabbits: the requirement of gut-associated lymphoid tissues. *Dev Comp Immunol.* 2006



## ❖ Ovins

Dalrymple BP, et al. Using comparative genomics to reorder the human genome sequence into a virtual sheep genome. *Genome Biol.* 2007;8(7):R152

## ❖ Porcins

Butler JE, et al. Antibody repertoire development in fetal and neonatal piglets: XIX. Undiversified B cells with hydrophobic HCDR3s preferentially proliferate in the porcine reproductive and respiratory syndrome

## b) Analyses transversales.

Snoeck V, et al. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Vet Res.* 2006 May-Jun;37(3):455-67.

Soller JT, et al. Comparison of the human and canine cytokines IL-1(alpha/beta) and TNF-alpha to orthologous other mammals. *Hered.* 2007;98(5):485-90.



## C. Les mammifères « émergents »

### ❖ L'opossum (cf IV)

### ❖ Les chauve-souris

Omatsu T, et al. Biological characters of bats in relation to natural reservoir of emerging viruses. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2007 Sep;30(5-6):357-74.

Calisher CH, et al. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul;19(3):531-45.





## ❖ Les chauve-souris comme réservoirs :

### - De 4 nouveaux paramyxovirus:

- |                  |      |   |
|------------------|------|---|
| ▪ Hendra virus   | 1994 | Australie   |
| ▪ Nipah virus    | 1998 | Malaisie, puis Inde (Bangladesh)<br>Fruit bat: Indonésie, Thaïlande, Cambodge |
| ▪ Menanghe virus | 1998 | Australie   |
| ▪ Tioman virus   | 2001 | Malaisie  |



## ❖ Les chauve-souris comme réservoirs (suite) :

- **ABLV Australian Bat Lyssavirus**      **1994-1999**
- **Coronavirus de type SRAS**      **2005**
- **Ebola**      **2005**
- **Reovirus**  
(Respiratory Enteric Orphan virus)
- **NBV**      **1968 Australie**
- **Pulau virus**      **1999 Tioman**
- **Melaka virus**      **2006 Malaisie**



## II. Les anticorps des camélidés

- **Une observation inattendue faite chez le chameau**

Hamers-Casterman C, et al. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature*. 1993 Jun 3;363(6428):446-8

- **Cela vaut pour les camélidés en général**

Maass DR, et al. Alpaca (*Lama pacos*) as a convenient source of recombinant camelid heavy chain antibodies (VHHs). *Immunol Methods*. 2007 Jul 31;324(1-2):13-25.



- **Propriétés et singularités**

Desmyter A, et al. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature*. 1993 Jun 3; 363(6428):446-8. Degenerate interfaces in antigen-antibody complexes. *J Mol Biol*. 2001 Oct 26;313(3):473-8.

- **Les anticorps conventionnels tendent à ne pas reconnaître les crevasses, y compris les poches enzymatiques, contrairement aux anticorps des camélidés.**

De Genst E, et al. Molecular basis for the preferential cleft recognition by dromedary heavy-chain antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Mar 21;103(12):4586-91.



■ **Une innovation évolutive**

- **Gènes ; au moins 7 sous-familles V(H)H, et 40 gènes, avec diversification somatique très élevée.**

Nguyen VK, Camel heavy-chain antibodies: diverse germline V(H)H and specific mechanisms enlarge the antigen-binding repertoire. *EMBO J.* 2000 Mar 1;19(5):921-30.

- **Quelle pression de sélection ? Coexistence chez les camélidés des deux types d'anticorps. A comparer aux anticorps homodimériques trouvés chez certains poissons (requins).**

Nguyen VK, et al. Heavy-chain only antibodies derived from dromedary are secreted and displayed by mouse B cells. *Immunology.* 2003 May;109(1):93-101.



- **Un potentiel biotechnologique pour l'ingénierie des anticorps**

Saerens D, et al. Identification of a universal VHH framework to graft non-canonical antigen-binding loops of camel single-domain antibodies. *J Mol Biol.* 2005 Sep 23;352(3):597-607

Omidfar K, et al. Studies of thermostability in *Camelus bactrianus* (Bactrian camel) single-domain antibody specific for the mutant epidermal-growth-factor receptor expressed by *Pichia*. *Biotechnol Appl Biochem.* 2007 Jan;46(Pt 1):41-9.



### III. La génération de la diversité des anticorps chez le mouton.

Reynaud CA, et al. Somatic generation of diversity in a mammalian primary lymphoid organ: the sheep ileal Peyer's patches. *Cell*. 1991 Mar 8;64(5):995-1005

Reynaud CA, et al. Hypermutation generating the sheep immunoglobulin repertoire is an antigen-independent process. *Cell*. 1995 Jan 13;80(1):115-25

- **Chez le mouton, des cellules B se différencient dans les plaques de Peyer le long de l'iléum (intestin grêle) qui comprennent des follicules dans lesquelles les B IgM+ prolifèrent avant d'être exportées à la périphérie.**
- **La flore : signal de prolifération plutôt que stimulus antigénique.**
- **Analyse des réarrangements des chaînes légères : hyper mutations somatiques abondantes, même en conditions stériles (germ-free), et chez des animaux dépourvus de thymus.**



- Chez le mouton, le processus d'hyper mutation est **indépendant de l'antigène.**
  
- L'hyper mutation n'est pas nécessairement associée à la maturation de l'affinité des anticorps Elle peut servir à diversifier le répertoire naïf.





## **IV. L'opossum (*Monodelphis Domestica*) et les marsupiaux.**

Mikkelsen TS, et al.

Genome of the marsupial *Monodelphis domestica* reveals innovation in non-coding sequences.

Nature. 2007 May 10;447(7141):167-77



**Belov K, et al. Characterization of the opossum immune genome provides insights into the evolution of the mammalian immune system. *Genome Res.* 2007 Jul;17(7):982-91**

## 1. Pourquoi les marsupiaux ? Pourquoi l'opossum ?

- **Divergences marsupiaux – euthériens : environ 180 millions d'années.**
- **Le nouveau né est sous-développé par rapport aux autres mammifères : il émerge de l'utérus sans organes ni tissus immunitaires.**



- **Son système immunitaire se développe donc en dehors de la sphère stérile de l'utérus et en présence de pathogènes.**
- **L'opossum naît après 15 jours de gestation. La mère n'a pas de poche, le nouveau né passe 16 jours accrochés aux tétons.**
- **Les anticorps maternels ne traversent pas le placenta.**
- **Le nouveau-né ne produit pas d'anticorps avant 7 jours, et dépend donc des anticorps du lait maternel.**
- **L'opossum dépend probablement de son immunité innée pendant les premières semaines de son existence.**



## 2. L'immunome de l'opossum

- **Base de données IRIS de l'immunome humain :**

Kelley J, et al. IRIS: a database surveying known human immune system genes. *Genomics* 2005 Apr;85(4):503-11

→ **sur 1 528 protéines humaines,**  
**1 405 environ trouvent un homologue**  
**1 111 orthologues putatifs sont identifiés chez l'opossum.**  
**75 ne s'alignent pas du tout.**

- **L'immunome de l'opossum est comparable en complexité à celui de l'homme ou de la souris, et plus diversifié que celui du poulet.**
- **Identification d'autres gènes à évolution rapide, par analyse de synténie, et recherche d'homologies de structure.**



- **L'organisation génétique est, comme pour d'autres mammifères, caractérisée par une distribution apparemment aléatoire des gènes immuns, hormis quelques groupes significatifs.**
  - ❖ **LRI (Leukocyte receptor complex).**
  - ❖ **NKC (Natural Killer complex).**
  - ❖ **MHC (Major Histocompatibility complex).**
  - ❖ **IgG et TcR.**
  - ❖ **TLR.**
  - ❖ **Peptides antimicrobiens.**



### 3. Les caractéristiques les plus marquantes

#### a) Les peptides antimicrobiens :

- Ils jouent un rôle essentiel chez l'opossum nouveau-né.
- Cathelicidines en nombre élevé (12) (1 chez l'homme et la souris).

#### b) Les récepteurs NK :

- Les cellules NK fonctionnent grâce à :
  - ❖ des récepteurs IgSF (superfamille des Ig).
  - ❖ des récepteurs CLSF (superfamille des lectines de type C).



- **Les deux 'familles' de récepteurs sont utilisées pour les fonctions analogues (reconnaissance CMH-I).**
  
- **Le catalogue des récepteurs NK est très variable selon les espèces, et les deux 'familles' de gènes évoluent très rapidement.**
  
- **L'opossum contient :**
  - ❖ **9 récepteurs CLSF (superfamille des lectines de type C).**
  
  - ❖ **154 domaines de type Ig dans le LRC. Ils sont dénommés MAIR (Marsupial Immunoglobulin like receptors).**



## Conclusions

- **Sur 310 millions d'années, l'évolution des récepteurs de type Ig a été très dynamique, sans orthologie caractérisable à ce jour entre les euthériens, les marsupiaux et les oiseaux.**
- **Les LRC de l'opossum contient une expansion de récepteurs de type Ig plus importante que l'homme. Cette diversification, comme celle des défensines, pourrait être liée à l'exposition au pathogènes du nouveau-né.**
- **L'opossum pourrait constituer un nouvel organisme modèle pour les immunologistes. Il est petit, prolifique et aisément manipulable.**





# Les systèmes immunitaires dans l'évolution des espèces

## INTRODUCTION / 1<sup>ère</sup> partie : ANALYSE DESCENDANTE

- L'Homme et la souris

- Les mammifères

- Les autres vertébrés avec mâchoires: oiseaux et poissons

- Les vertébrés sans mâchoires et les procordés

- Les invertébrés

- Les plantes

## 2<sup>ème</sup> partie : ANALYSE TRANSVERSALE ET CONCLUSIONS

- Bilan de l'analyse descendante

- L'émergence de l'immunité adaptative

- Quelle frontière entre immunité adaptative, anticipative, innée ?

- Les invariants

- Quelles forces de sélection ?

Date des  
Cours 2008

30 janvier

6 février

13 février

20 février

27 février



# I. Le Poulet

**Le poulet : « représentant » des oiseaux, peu étudiés par ailleurs (intérêt économique et sanitaire).**

## A. Génération des anticorps

Reynaud CA, et al. A hyperconversion mechanism generates the chicken light chain preimmune repertoire. *Cell*. 1987 Feb 13;48(3):379-88

- Les cellules B sont engendrées dans la bourse de Fabricius.
- Le répertoire des chaînes légères dérive d'une seule combinaison génique.
- Le locus comprend 25 pseudogènes V localisés dans 19 kb d'ADN.
- La diversification se fait par conversion génique à haute fréquence.



- **L'hyper mutation somatique existe (étude fine dans la lignée de poulet DT40) .**

Yang SY, et al. Control of gene conversion and somatic hypermutation by immunoglobulin promoter and enhancer sequences. *J Exp Med.* 2006 Dec 25;203(13):2919-28.

- **On a trouvé ultérieurement une diversification par conversion génique chez le lapin.**

Becker RS, Knight KL. Somatic diversification of immunoglobulin heavy chain VDJ genes: Evidence for somatic gene conversion in rabbits. *Cell.* 1990 Nov 30;63(5):987-97.



## B. La continuité avec les mammifères et l'homme

Weill JC, et al. A bird's eye view on human B cells. *Semin Immunol.* 2004 Aug;16(4):277-81.

- L'étude du poulet a introduit plusieurs notions :
  - Sites différents (GALT) de génération de la diversité.
  - Mécanisme distinct de la « roulette des réarrangements » .
  - Le répertoire est constitué une fois pour toutes.



- L'équivalent d'une bourse de Fabricius chez les mammifères ?
  - Plaques de Peyer iliaques du mouton, appendice du lapin.
- Proposition : Production T-indépendante de cellules B avec diversification par mutation somatique indépendante de l'antigène (cellules B humaines de la zone marginale).



## C. Génomique du poulet et des oiseaux

- **Convergence fonctionnelle avec les mammifères, mais différences importantes dans les répertoires d'organes immunitaires, de cellules et de molécules :**
  - **Bourse de Fabricius mais pas de ganglions.**
  - **Hétérophiles = granulocytes polymorphonucléaires au lieu de neutrophiles et d'éosinophiles).**
  - **Molécules (cytokines, chémokines, TLR, défensines, intégrines, etc).**

Kaiser P. The avian immune genome--a glass half-full or half-empty? *Cytogenet Genome Res.* 2007;117(1-4):221-30.



- **CMH très compact, avec seulement deux gènes CMH-I. Dans la plupart des haplotypes, une seule molécule de classe I est exprimée (réponse très différenciée au virus du sarcome de Rous).**

Kaufman J, et al. The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex. *Nature*. 1999 Oct 28;401(6756):923-5

Shaw I, et al. Different evolutionary histories of the two classical class I genes BF1 and BF2 illustrate drift and selection within the stable MHC haplotypes of chickens. *J Immunol*. 2007 May 1;178(9):5744-52

Wallny HJ, et al. Peptide motifs of the single dominantly expressed class I molecule explain the striking MHC-determined response to Rous sarcoma virus in chickens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jan 31;103(5):1434-9.

- **La diversité chez la caille est plus élevée.**

Hosomichi K, et al. The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex. *Nature*. 1999 Oct 28;401(6756):923-5



- **D'autres familles de molécules, dont le complexe LRC**  
(*Leukocyte receptor complex*)

Laun K, et al. The leukocyte receptor complex in chicken is characterized by massive expansion and diversification of immunoglobulin-like Loci. *PLoS Genet.* 2006 May;2(5):e73

- **LRC : Récepteurs exprimés pour beaucoup par les cellules NK, mais aussi, dans différentes combinaisons par des classes de lymphocytes sur un mini chromosome de 550 kb.**
- **103 loci codant pour des récepteurs de type immunoglobuline**
  - 22 inhibiteurs (ITIM, ITSM),**
  - 25 activateurs (ITAM),**
  - 15 bi fonctionnels,**
  - 41 pseudogènes.**






- **Epissage très complexe.**
  - 7 régions « hypervariables » dans les domaines externes des récepteurs.
  - Complémentation du système adaptatif ?
  - Compensation de la faible variabilité du CMH?

Kurtz J, et al. Major histocompatibility complex diversity influences parasite resistance and innate immunity in sticklebacks. *Proc Biol Sci.* 2004 Jan 22;271(1535):197-204.



## II. Les poissons avec mâchoire

- 
- à arêtes.
  - cartilagineux.
  - **Sans mâchoire** (lamproie, myxine = vertébré aquatique parasite des poissons).



## Les modèles

- **Modèles d'observation**
  - **poissons avec arêtes.**
  - **poissons cartilagineux.**
  - **cœlacanthe, truite, carpe, saumon, médaka, épinoche, fugu, poisson chat, requin, raie, etc.**
  
- **Modèle d'observation et d'expérimentation : poisson-zèbre.**

Langenau DM, Zon LI.. The zebrafish: a new model of T-cell and thymic development. *Nat Rev Immunol.* 2005 Apr;5(4):307-17.



## A. Le poisson zèbre (*Danio rerio*)

- **Un modèle du développement des vertébrés, plus manipulable, par beaucoup d'aspects, que la souris et plus informatif que les deux « modèles » majeurs d'invertébrés (*D. mélanogaster* et *C.Elegans*).**
  - **Petit.**
  - **Prolifique (progénie de 100 à 200 / semaine).**
  - **Translucide (transgénèse avec GFP).**
  - **Propre au criblage génétique direct (diploïdes dotés de 2 génomes maternels).**
  - **Adapté à la génétique reverse (Transgénèse, KO, KI, morpholinos anti-sens, etc.).**
  - **Sensible aux agents chimiques présents dans l'eau (toxicologie).**



- Le poisson zèbre possède des cellules B et des cellules T.
  - TCR alpha et beta.
  - Le développement thymique ressemble à celui de l'homme.
  - Mais : pas de système lymphatique, de plaques de Peyer, etc.
- 
- Le poisson zèbre possède une classe supplémentaire (Z) de chaîne lourde. La machinerie de recombinaison existe, mais produit une quantité d'extrémités de recombinaison libres, suggérant une efficacité non optimisés.

Li Z, Chang Y. al. V(D)J recombination in zebrafish: Normal joining products with accumulation of unresolved coding ends and deleted signal ends. *Mol Immunol.* 2007 Mar;44(7):1793-802.



- **Les mécanismes de commutation, d'hypermutation somatique et de conversion génique sont assez bien conservés. L' Activation-Induced (Cytidine) Deaminase (AID) du poisson zèbre fonctionne des cellules des mammifères.**

Barreto VM, al. AID from bony fish catalyzes class switch recombination. *J Exp Med.* 2005 Sep 19;202(6):733-8.

Dooley H, et al. First molecular and biochemical analysis of in vivo affinity maturation in an ectothermic vertebrate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Feb 7;103(6):1846-51.

## B. La génération de la diversité des anticorps chez le requin

- Les TcR et les molécules du CMH sont mieux conservés que les BcR.

Bartl, S., Weissman IL. Isolation and Characterization of Major Histocompatibility Complex Class IIB Genes from the Nurse Shark. PNAS 1994 91: 262-266.

- Les BCR du requin sont codés par des centaines de loci indépendants. Une partie est pré-assemblée dans la lignée germinale. L'autre est formée par recombinaison.

Kokubu F, et al. Diverse organization of immunoglobulin VH gene loci in a primitive vertebrate. EMBO J. 1988 Nov;7(11):3413-22



- **L'exclusion allélique est générale (elle existe aussi pour les récepteurs de l'olfaction et les photocathédrides).**

Eason DD, et al. Expression of individual immunoglobulin genes occurs in an unusual system consisting of multiple independent loci. *Eur J Immunol.* 2004 Sep;34(9):2551-8.

- **Chez le requin :**
  - **3 + 3 isotypes de chaînes H et L chez les poissons cartilagineux.**
  - **IgM : jusqu'à 200 gènes germinaux, grande diversité CDR3.**
  - **Maturation d'affinité in vivo.**

Dooley H, et al. First molecular and biochemical analysis of in vivo affinity maturation in an ectothermic vertebrate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Feb 7;103(6):1846-51





- **IgNAR : peu de gènes germinaux, grande diversité CDR3, hypermutation prononcée.**
  
- **IgNAR : homodimères, l'antigène est reconnu par un seul domaine (analogie avec le chameau).**
  - Stanfield RL, et al. Crystal structure of a shark single-domain antibody V region in complex with lysozyme. *Science*. 2004 Sep 17;305(5691):1770-3.
  - Dooley H, Flajnik MF. Antibody repertoire development in cartilaginous fish. *Dev Comp Immunol*. 2006;30(1-2):43-56.
  
- **Structures analogues retrouvées chez la souris dans des conditions particulières.**
  - Zou X, et al. Heavy chain-only antibodies are spontaneously produced in light chain-deficient mice. *J Exp Med*. 2007 Dec 24;204(13):3271-83. .



## C. L'immunité innée chez les poissons

### a) Les cytokines et les chemokines.

Bird S, et al. Advances in fish cytokine biology give clues to the evolution of a complex network. *Curr Pharm Des.* 2006;12(24):3051-69.

→ Hypothèse que les cytokines nécessaires pour une réponse de type Th1 (mammifères) et pas Th2 sont exprimées par les téléostes.

Peatman E, Liu Z. Evolution of CC chemokines in teleost fish: a case study in gene duplication and implications for immune diversity. *Immunogenetics.* 2007 Aug;59(8):613-23.

### b) La question de la flore intestinale.

Gómez GD, Balcázar JL. A review on the interactions between gut microbiota and innate immunity of fish. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Dec 14



## c) Les protéines réceptrices des peptidoglycanes (PGRP)

- Les PGRP sont des récepteurs importants de l'immunité innée. Des familles de diversité importante et variable sont trouvées chez différents poissons.

Chang MX, et al. Short and long peptidoglycan recognition proteins (PGRPs) in zebrafish, with findings of multiple PGRP homologs in teleost fish. *Mol Immunol.* 2007 Apr;44(11):3005-23.

- Domaine PGRP conservé entre les mammifères, les poissons et les arthropodes.
- Epissages alternatifs et profils d'expression variables selon les tissus.
- Poisson- zèbre : certaines formes sont exprimées constitutivement, d'autres sont inductibles par exposition à une flavibactérie.



## d) Les récepteurs de la famille Ig:

- MDIR de la raie (modular immune type receptors).
- Représentants probables d'une famille IgSF étendue de divergence ancienne, avant ou juste après l'évolution des vertébrés.
- Relation avec LRC (Leukocyte regulatory receptors) des mammifères.

Cannon JP, et al. Ancient divergence of a complex family of immune-type receptor genes. *Immunogenetics*. 2006 Jun;58(5-6):362-73.

- Les MDIR ont été identifiés « par défaut » dans une approche expérimentale visant à isoler des NITR (Novel Immune Type Receptors) chez la raie.



- **NTIR du poisson-zèbre et du poisson-chat.**

Yoder JA, et al. Resolution of the novel immune-type receptor gene cluster in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Nov 2;101(44):15706-11.

Stafford JL, et al. A novel family of diversified immunoregulatory receptors in teleosts is homologous to both mammalian Fc receptors and molecules encoded within the leukocyte receptor complex. *Immunogenetics.* 2006 Sep;58(9):758-73.

Stafford JL, et al. Channel catfish leukocyte immune-type receptors contain a putative MHC class I binding site. *Immunogenetics.* 2007 Jan;59(1):77-91.



## CONCLUSIONS

### **1. Multiplicité des solutions**

**Ex : Immunité adaptative : peu importe le lieu de stockage de la diversité (gènes actifs ou pseudogènes)**

### **2. Compensation inné – acquis**

**Multiplication des récepteurs (probablement) immuns à mesure que l'immunité adaptative est moins sophistiquée.**

### **3. Inné – acquis : Mixage ou brouillage ?**

### **4. Continuité ?**