

RÉPONSES AUX QUESTIONS DE FIN DE CHAPITRE

Chapitre 1 Réponses

- 1.1 A.
- 1.2 C.
- 1.3 Faux.
- 1.4 A, myéloïde; B, lymphoïde; C, myéloïde; D, lymphoïde; E, myéloïde; F, myéloïde.
- 1.5 B.
- 1.6 Faux.
- 1.7 A, 2; B, 3; C, 4; D, 1.
- 1.8 C.
- 1.9 A, central; B, périphérique; C, périphérique; D, central; E, périphérique.
- 1.10 A, 3; B, 1; C, 2.
- 1.11 D.
- 1.12 Cytotoxique, auxiliaire.
- 1.13 Faux.
- 1.14 Faux.
- 1.15 A.
- 1.16 B.
- 1.17 Faux.

Chapitre 2 Réponses

- 2.1 B. Même si les β -lactames disloquent la paroi cellulaire par un mécanisme différent, le lysozyme désorganise également la structure de la paroi cellulaire bactérienne par digestion enzymatique, en clivant de la liaison β -(1,4) entre la *N*-acétylglucosamine et l'acide *N*-acétylmuramique.
- 2.2 Un seul domaine de reconnaissance des glucides d'une MBL a une faible affinité pour les résidus de mannose, de fucose et de *N*-acétylglucosamine (GlcNAc). Par conséquent, la capacité de la MBL à oligomériser est importante car elle augmente ainsi sa force de liaison totale, autrement dit, son avidité.
- 2.3 D. Les ficolines ont un domaine de type fibrinogène qui leur confère une spécificité générale pour les oligosaccharides contenant des sucres acétylés. Les ficolines peuvent être synthétisées par le foie, les poumons et les cellules sanguines. En revanche, les lectines de liaison au mannose contiennent des domaines de lectine de type C qui reconnaissent les résidus de mannose, de fucose et de *N*-acétylglucosamine (GlcNAc) et sont synthétisées uniquement dans le foie.
- 2.4 MASP-1; MASP-2; C4; C2; C4b2a; C3.
- 2.5 Malgré le fait que la C3 convertase initiatrice est soluble, le complexe d'attaque membranaire peut se développer car une partie de C3b produite par la C3 convertase de la voie alternative se lie à la membrane, permettant la formation de C3 et C5 convertases liées à la membrane.
- 2.6 CD59; DAF; alternative. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est causée par une mutation somatique dans une enzyme qui synthétise normalement les queues de glyco-phosphatidylinositol nécessaires à l'ancrage et à l'expression de protéines telles que CD59 et DAF à la surface cellulaire. L'absence d'expression de ces protéines régulatrices du complément dans les globules rouges les rend sensibles à la lyse par le système du complément, en particulier par la voie alternative, étant donné le clivage spontané de C3.
- 2.7 A, 2; B, 1; C, 3. La voie classique du complément peut être régulée à plusieurs stades, et un dysfonctionnement des protéines régulatrices peut entraîner des pathologies multiples. Par exemple, l'activation de C1 est contrôlée par la sérine protéase plasmatique C1INH, et une déficience en cette protéine régulatrice conduit à une activation épisodique du système du complément et peut provoquer un angio-œdème héréditaire. L'équilibre critique entre la régulation et l'activation peut également être illustré par des mutations hétérozygotes du facteur H, du facteur I ou du MCP. L'haplo-insuffisance résultante fait pencher la balance vers l'activation du complément et conduit à une prédisposition au syndrome hémolytique et urémique atypique. Le dysfonctionnement des

protéines régulatrices liées à la membrane peut également entraîner une pathologie. Par exemple, des mutations dans l'enzyme impliquée dans la synthèse de la queue de glycosylphosphatidylinositol (GPI) qui ancre le DAF (et CD59) à la membrane provoquent l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

- 2.8 **A.** Les patients atteints de cryoglobulinémie ou de lupus érythémateux disséminé ont un taux de C4 et de C3 bas car ces maladies auto-immunes activent la voie classique. En revanche, dans la maladie de dépôt dense et la glomérulonéphrite, C3 est activé par la voie alternative, qui n'utilise pas C2 et C4 pour former la C3 convertase; par conséquent, les taux de C2 et C4 sont habituellement normaux.
- 2.9 **Faux.** Les mucines empêchent seulement l'adhérence des micro-organismes à la surface de la cellule; elles n'exercent pas directement d'activité microbicide.
- 2.10 *Neisseria meningitidis* produit (1) une protéine liant le facteur H pour recruter le facteur H et inactiver C3b, et (2) PorA pour recruter la protéine liant C4b (C4BP) et inactiver C4b.

Staphylococcus aureus porte (1) la protéine A, qui se lie aux régions Fc des Ig et interfère avec le recrutement de C2; (2) la staphylokinase, qui clive les immunoglobulines liées à la surface; et (3) inhibiteur du complément staphylococcique (SCIN) pour inactiver la C3 convertase.

- 2.11 **Faux.** Les neutrophiles produisent des peptides antimicrobiens de manière constitutive et les stockent dans des granules, mais ne les libèrent qu'après stimulation ou activation. Les cellules de Paneth produisent et sécrètent des peptides antimicrobiens de manière constitutive.
- 2.12 Toutes les voies du complément conduisent à la formation de la C3 convertase, qui clive C3 pour former C3a et C3b. La formation de C3b conduit à l'opsonisation, à la formation de MAC et de son activité lytique ainsi qu'à la potentialisation des réponses à anticorps (lorsque son produit de dégradation C3dg est formé). C3a provoque une inflammation locale (recrutement cellulaire).
- 2.13 **Vrai.**

Chapitre 3 Réponses

- 3.1 **A, iii; B, iv; C, ii; D, v; E, i; F, vi.**
- 3.2 **A, iv; B, ii; C, i; D, vi; E, iii; F, v.**
- 3.3 **D.** Au cours d'une réponse inflammatoire, la perméabilité vasculaire augmente afin de permettre l'afflux de facteurs sériques et l'extravasation des cellules immunitaires dans le tissu enflammé.
- 3.4 Les cellules dendritiques conventionnelles sont des cellules présentatrices d'antigènes qui servent d'intermédiaires entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif en intégrant des signaux de danger via les PRR et en les traduisant en signaux costimulateurs pour sensibiliser de manière adéquate des lymphocytes T, tandis que les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont spécialisées dans une forte production d'interférons de type I.
- 3.5 **A.**
- 3.6 **Faux.** Comme décrit dans ce chapitre, certaines liaisons d'ubiquitine par une lysine (par ex., K63) activent la signalisation cellulaire au lieu de destiner certaines cibles à la dégradation dans un protéasome.
- 3.7 **A, IL-1R; B, JAK, STAT; C, TLR-4.**
- 3.8 **Vrai.**
- 3.9 **D.** L'inflammasome est composé d'oligomères de NLRP3, de ASC et de caspase 1. La caspase 1 est responsable de la transformation du précurseur pro-IL-1 β en IL-1 β . La caspase 8 est impliquée dans le déclenchement de la voie extrinsèque de l'apoptose.
- 3.10 **Faux.** Les cellules NK n'ont pas de récepteurs antigéniques, et bien que les KIR se lient au CMH de classe I, ils ne sont pas de véritables récepteurs antigéniques. Ils réagissent en effet avec divers allèles du CMH de classe I.
- 3.11 **A, ii; B, v; C, iii; D, i; E, iv.**
- 3.12 B7.1 (CD80) et B7.2 (CD86) sont exprimés sur les macrophages et les cellules dendritiques lors de la reconnaissance des pathogènes par des PRR; ils se lient à CD28 sur les cellules T afin de fournir un signal de costimulation.

Chapitre 4 Réponses

- 4.1 **Faux.** Un anticorps clivé par la protéase papaine donne un fragment avec moins d'avidité pour l'antigène spécifique qu'un anticorps clivé avec la pepsine. En effet la papaine produit un fragment Fab monomérique, tandis que la digestion par la pepsine donne un dimère F(ab')₂ qui a une avidité plus élevée.
- 4.2 La liaison des corécepteurs CD4 et CD8 au CMH est importante pour la signalisation du TCR car CD4 et CD8 lient Lck par leur queue cytoplasmique et rapprochent la kinase du complexe récepteur de lymphocyte T et contribuent à l'activation de la cascade de signalisation induite par le récepteur de cellule T lors de sa reconnaissance de l'antigène.
- 4.3 Il est avantageux d'avoir un locus du CMH hétérozygote parce que des allèles différents augmentent la diversité de l'ensemble des peptides pouvant être présentés par chaque allèle pour un pathogène spécifique, augmentant ainsi la

- possibilité de cibler efficacement un épitope dérivé du pathogène.
- 4.4 **A, i; B, iv; C, iii; D, ii.**
- 4.5 lourdes, légères, V (variables), C (constantes), IgG à chaîne lourde unique, IgNAR.
- 4.6 **A.** La recombinaison de la chaîne TCR α élimine le locus de la chaîne TCR δ , supprimant ainsi la possibilité d'une expression conjointe d'un TCR $\alpha\beta$ et d'un TCR $\gamma\delta$ au cours du développement des lymphocytes T.
- 4.7 **D.**
- 4.8 **E.**
- 4.9 **C.** L'affinité est déterminée seulement par le site de reconnaissance de l'antigène.
- 4.10 **F.**

Chapitre 5 Réponses

- 5.1 **Faux.** La recombinaison de la chaîne TCR α supprime le locus de la chaîne TCR δ , éliminant ainsi la possibilité de l'expression conjointe d'un TCR $\alpha\beta$ et d'un TCR $\gamma\delta$ au cours du développement des lymphocytes T.
- 5.2 **B.** La TdT ajoute des N-nucléotides et est nécessaire pour créer l'importante diversité observée dans CDR3, mais n'est pas nécessaire pour la recombinaison. Les recombinaisons RAG-1 et RAG-2 et toutes les enzymes de réparation de l'ADN sont cependant nécessaires pour une recombinaison et une formation appropriées des récepteurs d'antigène.
- 5.3 **Faux.** Les cellules B subissent une hypermutation somatique et une maturation d'affinité même après leur développement et leur maturation; ce qui n'est pas le cas pour les cellules T.
- 5.4 Les quatre processus qui contribuent à la grande diversité des anticorps et des BCR sont la diversité combinatoire à partir des différentes jonctions V(D)J; la diversité jonctionnelle engendrée par les actions d'Artémis, des exonucléases et de la TdT; différents appariements de chaînes lourdes et légères; et l'hypermutation somatique lors d'une réponse immunitaire.
- 5.5 **A, iii; B, ii; C, I; D, iv; E, v.**
- 5.6 La règle 12/23 stipule qu'un RSS qui a un espaceur de 12 pb ne peut se recombiner qu'avec un RSS avec un espaceur de 23 pb. Cela garantit que dans les locus de chaîne lourde et des TCR β et TCR δ , les segments D rejoindront uniquement les segments J et les segments V ne rejoindront que les segments D, tandis que dans les locus de la chaîne légère, des TCR α et TCR γ , les segments V ne rejoindront que les segments J.
- 5.7 **A, ii; B, iii; C, i.**
- 5.8 **A, iii; B, v; C, iv; D, i; E, ii.**
- 5.9 IgA, IgM, chaîne J, IgD, épissage, ZFP318, CstF-64, ELL2, IgI, IgG3, IgE, FcRn.
- 5.10 **E.** Les gènes du CMH de classe I et de classe II sont apparus en même temps que les lymphocytes T et les immunoglobulines chez les poissons cartilagineux.

Chapitre 6 Réponses

- 6.1 La présentation des antigènes exogènes sur les molécules du CMH de classe I est appelée « cross-présentation ». Cette capacité est importante car elle permet aux cellules dendritiques de monter une réponse T CD8 contre des bactéries ou des virus sans avoir été elles-mêmes infectées. Toutes les cellules nucléées peuvent présenter des antigènes via des molécules du CMH de classe I; cependant, toutes les cellules autres que les cellules dendritiques ne peuvent présenter que des antigènes cytosoliques qui ont été transportés dans le réticulum endoplasmique pour le chargement direct du CMH de classe I.
- 6.2 **A, ii; B, iii; C, i; D, v; E, iv.**
- 6.3 **Faux.** Une étude in vitro de cellules mutantes déficientes dans l'apport de peptides au réticulum endoplasmique a révélé que l'expression de surface du CMH de classe I est affectée par cette capacité. Ce défaut pourrait être corrigé en ajoutant des peptides synthétiques au milieu de culture.
- 6.4 **Cytosol, TAP1 / 2, réticulum endoplasmique, 8-16, hydrophobe, proline, trois.**
- 6.5 **D.** Les cellules dendritiques CD8 nécessitent BATF3 pour leur développement et peuvent être identifiées de manière unique en utilisant XCR1.
- 6.6 **A, ii; B, iv; C, I; D, v; E, iii.**
- 6.7 **Faux.** La manière la plus probable de traiter les protéines cytosoliques pour la présentation du CMH de classe II passe par un processus naturel appelé autophagie, dans lequel les organites ou protéines endommagés sont délivrés aux lysosomes.
- 6.8 **4, 1, 5, 2, 6, 3.**
- 6.9 **C. Tap 1/2.**
- 6.10 **A. IRGM3.**
- 6.11 **Vrai.** Les superantigènes favorisent une expansion non contrôlée et non spécifique des cellules T, ce qui entraîne une immunosuppression et une toxicité systémique. L'activité d'un superantigène dépend de sa liaison en tant que protéine intacte, car sa fragmentation l'inactive.

6.12 **C.** Il a été démontré que certains pathogènes exercent une pression évolutive dans la sélection d'allèles spécifiques. Par exemple, dans les populations d'Afrique de l'Ouest, où le paludisme est endémique, l'allèle HLA-B53, qui protège contre une forme potentiellement mortelle du paludisme, est

fréquent. En revanche, dans les régions où le paludisme est rare, la fréquence allélique de HLA-B53 est faible.

6.13 **Vrai.**

6.14 **A, iv; B, iii; C, I; D, ii.**

Chapitre 7 Réponses

7.1 **Faux.** Les récepteurs d'antigène n'ont pas d'activité enzymatique intrinsèque; ils recourent à des corécepteurs ainsi qu'à des protéines adaptatrices qui recrutent et activent les tyrosine kinases cytoplasmiques lors de l'engagement du récepteur avec son antigène..

7.2 **A: RTK; B: null; C: RTK; D: RSTK.**

7.3 Des échafaudages protéiques peuvent eux-mêmes recruter des protéines de signalisation ainsi que leurs substrats protéiques dans un site particulier, comme la membrane cellulaire, ce qui peut modifier l'efficacité et la spécificité des enzymes protéiques, provoquer des changements de conformation altérant l'activité ou exposer certains domaines. Les adaptateurs fonctionnent de manière similaire en liant spécifiquement deux protéines ou plus, ce qui leur permet d'agir les unes sur les autres ou de travailler conjointement.

7.4 **B et E.** Toute altération qui prolonge la liaison de Ras au GTP entraînera une activité accrue. Les GEF renforceront l'activité de Ras en catalysant le remplacement du GDP par le GTP. Cependant, les GAP vont diminuer l'activité de Ras en augmentant son activité GTPasique, ce qui conduit à l'hydrolyse du GTP en GDP.

7.5 **3; 2; 5; 4; 1.**

7.6 **LAT:Gads:SLP-76; PI 3-kinase; SH2; PH/PX; PLC- γ ; Akt; ADAP; Vav.**

7.7 **A: iv; B: i; C: iii; D: ii.**

7.8 **D.** La mono- ou di-ubiquitinylation des récepteurs de surface conduit à la reconnaissance par les protéines liant l'ubiquitine qui envoient alors les récepteurs à leur dégradation dans les lysosomes.

7.9 **A: iii; B: iv; C: i; D: ii.**

7.10 **A: Iga:Ig β ; B: CD4 ou CD8; C: CD40; D: Lck; E: ZAP-70, F: SLP-65 (BLNK).**

7.11 **Faux.** PD-1 contient des ITIM qui recrutent et activent la protéine tyrosine phosphatase SHP et l'inositol phosphatase SHIP lors de la liaison à son ligand, mais CTLA-4 ne porte pas de ITIM ou de motif canonique inhibiteur connu. On pense que CTLA-4 interfère avec les voies de signalisation costimulatrices, à savoir CD28, en liant les ligands de CD28, B7.1 (CD80) et B7.2 (CD86) avec une affinité beaucoup plus élevée et en les séquestrant loin de CD28.

7.12 **B.** CD22 est un récepteur inhibiteur sur les cellules B; il se lie aux glycoprotéines contenant de l'acide sialique, que l'on trouve couramment sur les cellules de mammifères. Les anticorps eux-mêmes sont des glycoprotéines fortement sialylées, et lorsqu'ils sont produits en grande quantité, ils exercent un effet inhibiteur sur les cellules B. Ceci sert de mécanisme de rétroaction négative sur la production d'anticorps, bien qu'une rétroaction négative par l'intermédiaire d'autres récepteurs inhibiteurs (par exemple Fc γ R1IB) puisse également s'exercer dans ce contexte ou d'autres.

Chapitre 8 Réponses

8.1 **Faux.** Le récepteur de l'IL-7 se forme à partir de la dimérisation du récepteur α de l'IL-7 et de la chaîne γ commune. En raison de l'importance de l'IL-7 pour le développement des cellules B murines, les souris atteintes d'un déficit génétique en IL-7, en récepteur α de l'IL-7 ou en γ -c présentent toutes un blocage sévère dans le développement des lymphocytes B.

8.2 **Cellule Pro-B- précoce; E2A et EBF; récepteur de cellule pré-B; exclusion allélique.**

8.3 **Faux.** Le récepteur des cellules pré-B contient une protéine appelée VpréB, qui assure l'interconnexion avec les récepteurs adjacents des cellules pré-B et la transition pro-B à pré-B ne dépend pas de la reconnaissance de l'auto-antigène.

8.4 **A: ii; B: iv; CV; D: I; E: iii.** Les cellules pro-B précoces commencent à réarranger leurs segments D-J dans les deux

allèles de la chaîne lourde. Alors que la cellule pro-B précoce passe au stade de pro-B tardive, un seul allèle du locus de chaîne lourde réarrange les segments V-DJ; si un tel réarrangement aboutit à un récepteur pré-B fonctionnel, la signalisation au cours du stade de cellule pré-B de grande taille induit le processus d'exclusion allélique et l'allèle de chaîne lourde qui n'a pas réarrangé V-DJ est inhibé. Après plusieurs cycles de division, la petite cellule pré-B réorganise les segments V-J du locus de la chaîne légère. Le réarrangement réussi de la chaîne légère et de la chaîne lourde permet l'expression de l'IgM, la cellule atteignant ainsi le stade dit immature.

8.5 La signalisation à partir du récepteur pré-B favorise l'exclusion allélique par les mécanismes suivants: (1) elle réduit l'expression de RAG-1 et RAG-2, (2) elle entraîne la dégradation de RAG-2, et (3) elle réduit l'accès au locus de la chaîne lourde

- incomplètement réarrangé au système enzymatique de réarrangement. Ce processus est important car une exclusion allélique réussie empêche une cellule B d'avoir plusieurs récepteurs avec des spécificités antigéniques différentes.
- 8.6** Un progéniteur de cellules B qui a réarrangé avec succès son locus de chaîne lourde peut se multiplier de 30 à 60 fois avant de commencer à réarranger le locus de la chaîne légère. Ce processus permet à chacune des petites cellules pro-B de produire des récepteurs ayant des spécificités antigéniques différentes, en réarrangeant et en exprimant une chaîne légère différente, augmentant ainsi la diversité globale des récepteurs des lymphocytes B.
- 8.7** **A: iv; B: ii; C: i; D: v; E: iii.**
- 8.8** **Faux.** Cette population comprend également les cellules T $\gamma:\delta$ et les cellules iNKT.
- 8.9** **A: ii; B: i; C: iii; D: iv.**
- 8.10** Chaîne β du TCR, DN3, pré-T α , prolifération cellulaire, chaîne β , CD8 et CD4, chaîne α du TCR.
- 8.11** **A: iv; B: iii; C: ii; D: i; E: v.**
- 8.12** **C.** Une différence dans le développement des récepteurs de lymphocyte T et des récepteurs de lymphocyte B est la capacité de supprimer des réarrangements ultérieurs dès que le récepteur antigénique mature est exprimé. Ce processus ne se produit pas dans les cellules T, car les protéines RAG ne sont pas régulées à la baisse lors de la formation réussie d'un récepteur de lymphocyte T, et la signalisation lors de la liaison au complexe peptide:CMH est nécessaire pour supprimer d'autres réarrangements. Cela permet aux cellules T de posséder plusieurs chaînes α de TCR.
- 8.13** **C.** Les cellules T_{reg} appartiennent à la branche CD4⁺ des cellules T, et leur fonction principale est de maintenir l'auto-tolérance. Elles peuvent être identifiées par l'expression de FoxP3. Contrairement aux cellules T conventionnelles, les cellules T_{reg} ont une forte affinité pour les complexes CMH:peptide du soi.
- 8.14** **A.** La cathepsine L est impliquée dans le traitement des peptides à charger sur les molécules du CMH de classe II, et ainsi sa suppression n'affecterait pas le développement des lymphocytes T CD8⁺, qui dépend des molécules du CMH de classe I. Runx3 est un facteur de transcription nécessaire au développement des cellules T CD8⁺, et ThPOK, un facteur de transcription nécessaire au développement des cellules T CD4⁺, réprime son expression. La sous-unité $\beta 5T$ du protéasome dans les cellules épithéliales du thymus cortical est importante pour la présentation des peptides du soi sur les molécules du CMH de classe I qui induisent une sélection positive pour les thymocytes en développement.
- 8.15** **C.** Puisque CD4 et CD8 se lient à la Lck intracellulaire, il est nécessaire que le ligand du récepteur des lymphocytes T soit une protéine CMH, car les protéines CMH se lient également à CD4 ou à CD8 et rapprochent la Lck du complexe du récepteur de lymphocyte T et conduisent à la phosphorylation des queues intracytoplasmiques contenant des ITAM et à la signalisation cellulaire en aval. Ainsi, la restriction du CMH est assurée étant donné que les ligands non-CMH ne recruteront pas les corécepteurs CD4 ou CD8, un événement qui entraînerait une signalisation en aval inefficace et, finalement, la mort par négligence du thymocyte non restreint au CMH.
- 8.16** L'hypothèse d'affinité est la théorie selon laquelle la sélection positive ou négative des thymocytes est déterminée par la force de liaison du complexe CMH:peptide du soi au récepteur des lymphocytes T. Dans cette hypothèse, les interactions de faible affinité aboutissent à une sélection positive des thymocytes qui seraient morts par négligence s'ils n'avaient pas été légèrement stimulés, alors que les interactions de haute affinité conduisent à l'apoptose.

Chapitre 9 Réponses

- 9.1** **D.**
- 9.2** Cellules stromales, HEV, CCL19, CXCL13, cellules dendritiques folliculaires, follicules, CXCR5.
- 9.3** **C.**
- 9.4** Les cellules présentatrices d'antigènes infectées en périphérie qui migrent vers le ganglion lymphatique peuvent mourir en raison de l'infection. Les cellules dendritiques résidentes, en particulier CD8⁺ ou BDCA-3⁺, peuvent ingérer les cellules dendritiques mourantes et présenter les antigènes viraux par présentation croisée.
- 9.5** **Faux.** L'induction du CCR7 favorise la migration de la cellule dendritique à travers le système lymphatique.
- 9.6** **cDC, pDC, cDC, cDC, pDC.** L'activation d'une cDC provoque des changements physiologiques importants qui améliorent ses capacités de sensibilisation des cellules T. Par exemple, les cDC produisent CCL18 pour attirer les lymphocytes T, exprimer les molécules costimulatrices CD80 et CD86, et augmenter l'expression des molécules d'adhérence telles que DC-SIGN. En revanche, lors de leur activation, les pDC continuent à recycler les molécules du CMH et à exprimer le CD40L sous l'effet de la stimulation du TLR-9, ce qui peut aider les cDC à exprimer davantage d'IL-12.
- 9.7** Les cellules dendritiques surveillent en permanence les tissus pour détecter les pathogènes envahisseurs et peuvent activer les lymphocytes T naifs dans la mesure où leur capacité migratoire, l'expression de leurs molécules costimulatrices et leur position anatomique le leur permettent. En revanche, les macrophages ne peuvent pas migrer vers les ganglions lymphatiques et présenter les antigènes rencontrés en périphérie, et ceux qui résident dans le ganglion lymphatique sont pratiquement exclus de la zone des lymphocytes T, ce qui diminue leur capacité d'activation des cellules T naives. Néanmoins, la présentation de l'antigène et la costimulation en périphérie sont probablement importantes pour amplifier localement les réponses des lymphocytes T. D'autre part, la

présentation des antigènes par les cellules B recrute l'aide des lymphocytes T qui stimulent alors la production d'anticorps et le changement de classe.

- 9.8 **A.** La signalisation par CCR7 et par le TCR induit l'activation de LFA-1, qui stabilise la cellule présentatrice d'antigène et la cellule T spécifique de l'antigène et dans le contexte de la migration favorise la diapédèse en augmentant la force de l'interaction.
- 9.9 **A.** La signalisation CD28 induit l'expression de protéines qui bloquent l'activité de la séquence d'instabilité AUUUUUUUU dans la région 3' non traduite de l'ARNm de l'IL-2.
- 9.10 **Vrai.** Les cellules T CD4 activées induisent l'expression de CD40L et ainsi l'augmentation de l'expression de B7 et 4-1BBL sur la cellule présentatrice d'antigène, qui à son tour renforce la costimulation de la cellule T CD8 naïve.
- 9.11 **A, ii; B, iii; C, i; D, iv.**
- 9.12 **A, iii; B, iv; C, i; D, ii.**
- 9.13 **A.** La signalisation du récepteur de lymphocyte T (TCR) est la plus faible au niveau du cSMAC car les TCR sont endocytés et activement dégradés.
- 9.14 Apoptotique, FasL, TNF- α , LT- α , extrinsèque, perforines, caspase 3, ICAD, CAD, BID, cytochrome c, apoptosome.

Chapitre 10 Réponses

- 10.1 **D.** La reconnaissance liée est la propriété par laquelle les lymphocytes B et les lymphocytes T reconnaissent le même antigène même s'ils reconnaissent des épitopes différents.
- 10.2 Le vaccin Hib actuel exploite le phénomène immunologique de la reconnaissance liée. Il consiste en un polysaccharide dérivé de la capsule de Hib conjugué à une anatoxine. Les cellules B spécifiques du polysaccharide Hib ingèrent et appréhendent l'anatoxine et présentent des peptides dérivés de l'anatoxine sur des molécules du CMH de classe II, qui seront reconnues par des lymphocytes T auxiliaires spécifiques à l'anatoxine; ceux-ci stimuleront alors une réponse TD efficace.
- 10.3 **A, T; B, B; C, T; D, T; E, B; F, N; G, TB.**
- 10.4 **A, iii; B, iv; C, i; D, ii.**
- 10.5 **A, IgM; B, IgG, IgD, IgE; C, IgA; D, IgM; E, IgA, IgM; F, IgM, IgG; G, IgA; H, IgM; I, IgE; J, IgA, IgM; K, IgG.**
- 10.6 TRIM21 est un récepteur de Fc cytosolique qui est également une ubiquitine ligase E3. Quand il reconnaît des virus couverts d'anticorps dans le cytosol, il ubiquitinye des protéines du virus pour entraîner sa dégradation dans un protéasome.
- 10.7 **C.** La dégranulation des mastocytes dépend de la liaison des IgE au Fc ϵ R1 de haute affinité.
- 10.8 **D.** Les plasmocytes n'expriment que faiblement les molécules du CMH de classe II, B7 et les récepteurs B, car ils sont spécialisés dans la sécrétion à long terme des anticorps et non dans la sensibilisation des lymphocytes T, contrairement aux plasmablastes.
- 10.9 **Faux.** Les descriptions d'une zone claire et d'une zone sombre sont inversées.
- 10.10 **C.** On pense que les boucles R induisent un blocage de la polymérase à travers la région de commutation, mais qu'elles ne favorisent pas directement l'accessibilité de la région V à l'AID. C'est l'enzyme UNG, et non l'APE1, qui élimine la base cytosine désamidée pour créer un résidu abasique. L'APE1 excise ce résidu abasique et crée ainsi une rupture monocaténaire dans l'ADN. C'est correct, dans la mesure où une recombinaison de commutation de classe se déroule dans les régions de commutation, qui sont des introns, de sorte qu'aucune mutation par décalage de phase n'est produite.
- 10.11 Faible, élevée, Fc ϵ R1, prostaglandine D₂, leucotriène C₄, histamine, perméabilité vasculaire.

Chapitre 11 Réponses

- 11.1 **Faux.** Le système immunitaire développe des modules innés et adaptatifs intégrés qui sont spécifiques du type de pathogène, et aucune réponse unique ne peut contrôler efficacement tous les types de pathogènes.
- 11.2 **B.** La TSLP agit sur les cellules ILC2 pour induire la production d'IL-13; celle-ci stimule la production de mucus par les cellules calciformes et la contraction des muscles lisses des muqueuses.
- 11.3 **A, ii; B, I; C, iv; D, iii.**
- 11.4 $\alpha_4\beta_7$, MAdCAM-1, CCR9, CCL25, CLA, sélectine E.
- 11.5 **C.** En raison de l'activation des macrophages par les cellules T_H1, les macrophages produisent du TNF- α , qui maintient la viabilité de ces cellules en interagissant avec le TNFR-1.
- 11.6 Les macrophages M1 et M2 métabolisent l'arginine différemment. Par exemple, les macrophages M1 expriment iNOS, qui produit du NO, par opposition aux macrophages M2, qui expriment l'arginase-1, utilisée pour produire l'ornithine et la proline. La proline peut alors stimuler la production de collagène, dont la formation nécessite cet acide aminé.
- 11.7 **E.** L'IL-23 n'induit pas l'engagement de cellules T CD4⁺ naïves en cellules T_H17, mais stimule plutôt leur expansion et leur maintenance. Le TGF- β en combinaison avec l'IL-6 et/ou l'IL-1 est responsable de l'induction des cellules T_H17.
- 11.8 **C.** Bien que les lymphocytes T CD4⁺ soient essentiels pour permettre aux cellules dendritiques d'induire des réponses T CD8⁺, certains pathogènes, en particulier *Listeria monocytogenes* et *Burkholderia pseudomallei*, peuvent agir

directement sur les cellules dendritiques et leur permettre d'induire des réponses primaires T CD8⁺.

- 11.9 CD25, CD127, CD45, Intégrines β I et β 2, CCR7, IL-7, IL-15.
- 11.10 **Faux.** CD27, un membre de la famille des récepteurs du TNF qui se lie à CD70 exprimé sur les cellules dendritiques, est exprimé sur les cellules B mémoire ainsi que sur les cellules T naïves.

Chapitre 12 Réponses

- 12.1 **A.** Les cellules à microplis sont couvertes de peu de mucus, ce qui leur permet une meilleure interaction avec les pathogènes.
- 12.2 **Faux.** Les lymphocytes intra-épithéliaux sont pour la plupart des lymphocytes T CD8 et peuvent exprimer soit un CD8 α : β soit un α : α , alors que dans la lamina propria, les lymphocytes T CD4 prédominent.
- 12.3 **A, iv; B, ii; C, i; D, iii.**
- 12.4 **B.**
- 12.5 Les récepteurs de type lectine tels que Dectin-1 et DC-SIGN exprimés sur les cellules dendritiques et les cellules à microplis facilitent la capture d'un antigène en liant des résidus glucidiques sur les IgA. L'ingestion de cet antigène permet aux cellules dendritiques d'apprêter et de présenter tout peptide de pathogène aux cellules T pour le développement d'une réponse immunitaire adaptative.
- 12.6 Un déficit d'IgA chez l'homme n'entraîne généralement pas de susceptibilité aux infections car les IgM peuvent compenser l'absence des IgA et protéger la muqueuse contre les commensaux et les pathogènes après avoir été transférées dans la lumière intestinale par le plgR.
- 12.7 **G.** Les IEL sont uniques dans leur composition, étant pour la plupart des cellules T qui expriment CD8 soit comme un homodimère α : α ou un hétérodimère α : β . Ces cellules T expriment le TCR $\gamma\delta$ ou $\alpha\beta$ et expriment les récepteurs CCR9 et l'intégrine $\alpha_E\beta_7$ (CD103), qui se lient à la cadhérine E exprimée sur les cellules épithéliales.
- 12.8 **A.** Les lymphocytes intraépithéliaux de type b (IEL), appelés également IEL « naturels », ainsi que les cellules ILC3, requièrent le récepteur d'hydrocarbure aryle pour un développement adéquat.
- 12.9 **A, ii; B, iv; C, i; D, iii.**
- 12.10 **Faux.** Les lymphocytes T CD4⁺ de la lamina propria sécrètent de grandes quantités de cytokines. Cette réaction qui assure l'homéostasie est parfois appelée « inflammation physiologique » et est considérée comme une réponse physiologique normale à la flore commensale.
- 12.11 **Vrai.** La plupart des T_{reg} de l'intestin grêle n'expriment pas FoxP3, contrairement à la plupart des T_{reg} du côlon.

Chapitre 13 Réponses

- 13.1 **A, iii; B, i; C, vi; D, ii; E, v; F, iv.**
- 13.2 **Vrai.** La sous-unité p40 est commune à l'IL-12 et à l'IL-23, cette dernière étant une cytokine clé dans la différenciation des cellules T_H17 et l'activation des cellules ILC3.
- 13.3 Un déficit en ZAP-70 et un déficit en CMH de classe I entraînent une absence de lymphocytes T CD8⁺ tout en épargnant les lymphocytes T CD4⁺ et le déficit en CMH de classe II entraîne l'absence de lymphocytes T CD4⁺ tout en épargnant les lymphocytes T CD8⁺. On ne comprend pas bien pourquoi la carence en ZAP-70 épargne le développement des lymphocytes T CD4⁺. Une déficience en CMH de classe I entraîne un manque de développement des lymphocytes T CD8⁺ dans le thymus, tandis qu'un déficit en CMH de classe II entraîne un manque de développement des lymphocytes T CD4⁺ dans le thymus.
- 13.4 Les interactions CD40L-CD40 sont nécessaires non seulement pour les interactions entre les lymphocytes T et les lymphocytes B, mais aussi pour les interactions lymphocytaires T avec les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques; ainsi, dans le déficit en CD40L, il existe également des défauts associés aux réponses des lymphocytes T et au contrôle des pathogènes intracellulaires. L'AID est une cytidine désaminase impliquée dans l'hypermutation somatique et la commutation de classe dans les cellules B du centre germinatif, mais elle ne joue pas un rôle important dans d'autres fonctions immunitaires, faisant ainsi de la déficience AID un défaut isolé de commutation isotypique des cellules B.
- 13.5 **Faux.** Le déficit immunitaire commun variable (DICV) altère les réponses à anticorps et est caractérisée par une hypogammaglobulinémie et la présence de lymphocytes B non fonctionnels. Les réponses des lymphocytes T sont conservées. Ce trouble comprend un groupe hétérogène de défauts génétiques aboutissant à des résultats similaires, mais les causes génétiques d'une minorité seulement de cas sont actuellement connues.
- 13.6 **F.** La granulomatose septique chronique est une déficience de l'activité destructrice des cellules phagocytaires, ce qui

rend ces patients vulnérables aux infections bactériennes. Il n'y a pas de phénotype auto-immun ou auto-inflammatoire associé.

- 13.7 **D.** L'activation du composant du complément C3 conduit à sa liaison covalente aux surfaces des pathogènes, où il agit comme opsonine. Des défauts dans l'activation de C3 affecteront directement la capacité de l'organisme à prévenir les infections pyogènes.
- 13.8 **A.** Les mutations de *GFI1* peuvent causer de graves neutropénies congénitales. *GFI1* est un répresseur transcriptionnel, dont une déficience conduit à une expression plus faible de *ELA2*, entraînant une apoptose des myélocytes en développement.
- 13.9 **A, ii; B, i; C, iv; D, iii.** Un déficit de kindlin-3 entraîne une déficience d'adhérence leucocytaire de type 3 (LAD-3). Un déficit des neutrophiles en élastase entraîne l'apoptose des myélocytes en développement et perturbe ainsi la production des cellules myéloïdes. La myéloperoxydase est impliquée

dans la production des dérivés réactifs de l'oxygène et dans la destruction microbienne. MyD88 est un adaptateur en aval des TLR et des membres de la famille des récepteurs de l'IL-1 ; il est donc essentiel à la reconnaissance des pathogènes et à la réponse aux cytokines inflammatoires.

- 13.10 **A, D, E.** Pour le virus de la grippe A, on distingue la dérive antigénique et la permutation antigénique. Quant à *Trypanosoma brucei*, il produit des glycoprotéines de surface variables (VSG) qu'il est capable d'échanger. Les parasites du paludisme varient également leurs antigènes de surface et leur cycle vital passe par différentes phases.
- 13.11 **A.** Vpr est responsable de l'inhibition du facteur de restriction SAMHD1.
- 13.12 Transcriptase inverse ; CD4 ; CCR5 ; CXCR4 ; séroconversion ; des mutations.
- 13.13 **B.** Aucun polymorphisme connu de CXCR4 influençant l'infection par le VIH n'a été trouvé.

Chapitre 14 Réponses

- 14.1 **Faux.** En plus des cellules T_H2 , les mastocytes et les basophiles peuvent exprimer le ligand de CD40 et sécréter l'IL-4 lors de l'interconnexion de l'IgE, ce qui entraîne également la production d'IgE par les lymphocytes B.
- 14.2 **E.** L'IFN- γ est une cytokine T_H1 non impliquée dans la susceptibilité génétique à l'asthme allergique et à l'eczéma atopique, qui est associée aux réponses T_H2 .
- 14.3 **A.** La génétique et l'environnement interviennent respectivement pour environ 50 % dans le risque de développement de l'atopie.
- 14.4 **Faux.** La plupart des IgE du corps humain sont attachées à des cellules porteuses de Fc ϵ RI, plus précisément les mastocytes et les basophiles.
- 14.5 **A, iii; B, i; C, iv; D, v; E, ii.**
- 14.6 **D.** Les allergies à la pénicilline résultent d'une réponse immunitaire T_H2 prédominante à la pénicilline qui se lie à une protéine du soi et altère sa structure.
- 14.7 **A, C et D.** Les complexes immuns peuvent être pathogènes car ils peuvent activer les leucocytes par les récepteurs de Fc, activer le complément avec la production de l'anaphylatoxine C5a ; ils peuvent aussi se déposer dans les parois des vaisseaux sanguins et même dans les alvéoles pulmonaires.
- 14.8 sensibilisation ; déclenchement ; cellules de Langerhans ; lymphocytes T mémoire.
- 14.9 **A, i; B, iii; C, ii; D, iv.**
- 14.10 **B.** Les lymphocytes T_H1 et CD8 peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité. Par exemple, le test tuberculinique induit une hypersensibilité retardée dépendante des T_H1 . Après exposition à l'antigène, chez les patients infectés par *M. tuberculosis* ou vaccinés par le BCG, les cellules T_H1 reconnaissent les complexes peptide:CMH et libèrent des cytokines inflammatoires telles que l'IFN- γ et le TNF- α .
- 14.11 La classification endotypique de l'asthme semble nécessaire parce que cette affection ne se comporte pas comme une maladie unique. Les phénotypes de l'asthme varient considérablement en fonction de la réactivité des patients aux thérapies, de la nature des cellules et des médiateurs inflammatoires présents dans les voies respiratoires. Bien qu'il existe certains endotypes plus communs que d'autres, comme l'asthme allergique ou l'asthme induit par l'exercice, la réponse immunitaire est différente pour chaque type.
- 14.12 **Vrai.** Les asthmatiques peuvent souffrir d'une inflammation chronique même en l'absence d'une exposition continue à l'allergène déclencheur.

Chapitre 15 Réponses

- 15.1 **Faux.** Dans les maladies inflammatoires de l'intestin, l'antigène cible provient du microbiote intestinal plutôt que du soi.
- 15.2 **A, iii; B, ii; C, i.**
- 15.3 **C.** Le syndrome de Blau semble résulter d'une mutation gain de fonction de *NOD2*, contrairement à la maladie de Crohn.
- 15.4 **C.** Le chromosome Y code un ensemble de protéines qui peuvent être reconnues comme des antigènes mineurs d'histocompatibilité. Par conséquent, une greffe provenant d'une souris mâle peut être rejetée par un hôte femelle en raison des réactions aux antigènes H-Y.

- 15.5** Les patients atteints de leucémie receveurs d'une greffe de CSH peuvent bénéficier de la GVHD. En effet, les cellules T du donneur peuvent tuer les cellules leucémiques. On parle alors de l'effet « greffon contre leucémie ».
- 15.6** **C.** Le trophoblaste exprime en faible densité les molécules du CMH de classe I. Il est donc vulnérable à l'attaque des cellules NK. Pour compenser, le trophoblaste exprime HLA-G, dont on a montré l'effet inhibiteur sur la fonction destructrice des cellules NK.
- 15.7** **A.** En cas d'infection, les sites privilégiés permettent l'afflux de cellules T effectrices.
- 15.8** **B.** La sélection négative est un mécanisme de tolérance centrale qui se produit dans le thymus pour les cellules T ou dans la moelle osseuse ou la périphérie pour les cellules B.
- 15.9** Les lymphocytes B autoréactifs spécifiques de l'ADN captent les complexes ADN:histones (chromatine) et présentent des peptides dérivés des histones sur les molécules du CMH. Ils recrutent ainsi des lymphocytes T autoréactifs spécifiques des histones. Ces cellules T autoréactives qui reconnaissent les histones aideront les cellules B spécifiques de l'ADN, mais aideront également les autres cellules B spécifiques des histones, ce qui entraînera la production d'anticorps anti-ADN et anti-histones.
- 15.10** L'apparition tardive et variable de la maladie APECED reflète l'importance de la tolérance périphérique, qui est capable de ralentir ou de prévenir dans certains cas l'attaque auto-immune des organes endocriniens. La nature sporadique reflète l'intersection de la génétique d'une maladie auto-immune avec la rupture des mécanismes de tolérance naturelle par des déclencheurs environnementaux.
- 15.11** Myasthénie; acétylcholine; maladie de Graves; thyroïdostimuline (TSH).
- 15.12** **A, iii; B, vi; C, ii; D, viii; E, v; F, iv; G, vii; H, i.**

Chapitre 16 Réponses

- 16.1** **A.** Les modes d'action du mycophénolate et de l'azathioprine sont semblables; ils bloquent la synthèse de novo de la guanosine monophosphate.
- 16.2** **A, iii; B, iv; C, i; D, ii.**
- 16.3** **Faux.** Au lieu d'un récepteur de lymphocyte T, les cellules T CAR utilisent un récepteur chimérique transduit qui lie un type d'antigène autre que les complexes peptide:CMH.
- 16.4** **C.** Les vaccins anticancéreux à base de cellules peuvent utiliser la tumeur du patient comme source d'antigène. Cependant, lorsque des oligonucléotides CpG sont utilisés comme adjuvant, ils interagissent avec le TLR-9 et non avec le TLR-7.
- 16.5** **A et D.** CTLA-4 est fortement exprimé sur les T_{reg}; il est reconnu par l'ipilimumab, ce qui permet à cet anticorps de réduire le nombre des cellules régulatrices. PD-1 est un récepteur inhibiteur qui contrôle l'activation des cellules T, et lorsque sa fonction est bloquée, les cellules T retrouvent des fonctions effectrices.
- 16.6** **Vrai.** Les cellules T CAR sont des cellules T manipulées génétiquement pour exprimer un récepteur antigénique chimérique qui est une protéine de fusion contenant des domaines intracellulaires de la chaîne CD3ζ du récepteur de lymphocyte T, des chaînes des corécepteurs 4-1BB/CD137 ainsi qu'un domaine extracellulaire constitué par le site de liaison d'un anticorps à un antigène, par exemple CD19. Ainsi, il n'y a pas de restriction au CMH.
- 16.7** **A, T; B, P; C, A; D, A; E, K; F, A.**
- 16.8** reconnaissance liée; hétéro sous-typique; de groupe.
- 16.9** Premièrement, un seul peptide peut ne pas se lier à tous les allèles du CMH dans une population donnée. Deuxièmement, étant donné que l'apprêtement n'est pas nécessaire, le peptide peut être chargé sur de nombreux types de cellules et peut conduire à une tolérance. Troisièmement, le chargement du peptide sur le CMH de classe I nécessite une présentation croisée, dont seules des cellules dendritiques spécialisées sont capables.
- 16.10** **Faux.** Alors que la vaccination intramusculaire couramment utilisée induit une immunité puissante, la vaccination par voie muqueuse entraîne une immunité locale plus robuste, tandis que l'immunisation orale peut être tolérogène.
- 16.11** **A, iii; B, iv; C, ii; D, i; E, v**