

## PARTIE II

### Antigènes

#### 2.1. Définitions

Les **antigènes** sont des molécules de toute nature (organique ou non) pouvant provoquer une réponse immunitaire et réagissent avec les récepteurs T (TCR) et B (BCR) et avec les anticorps. Un antigène est toute structure reconnue par l'immunité adaptative (5).

L'**épitope** (**site antigénique** ou encore **déterminant antigénique**) est une petite région de l'antigène reconnue par les anticorps, les BCR et les TCR par une région appelée **paratope**. Il correspond à une zone d'environ 1 à 3 nm de diamètre et permet la détermination de la spécificité de l'antigène. Un antigène peut comporter plusieurs épitopes différents ou épitopes répétés (6). Les macromolécules sont formées d'une mosaïque d'épitopes différents ou répétitifs.

**Épitope B** est un épitope reconnu par les anticorps ou les BCR. Il a une petite taille et est formé par 6 à 7 résidus (sucres ou acides aminés). L'épitope B se situe généralement au niveau des coudes de la protéine.

**Épitope T** est reconnu par les TCR. Il s'agit d'un petit déterminant antigénique formé uniquement par 8 à 15 acides aminés. Ce type d'épitopes ne nécessite pas d'être localisé au niveau de la surface de l'antigène. Sa reconnaissance par le TCR se précède par une étape de dégradation en peptides. Ces peptides s'associent aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et le complexe peptide-CMH ainsi formé sera reconnu par les TCR (7).

**Épitopes linéaires ou séquentiels** : constituent à une courte séquence d'acides aminés localisés en **continu** sur la chaîne peptidique d'un antigène.

**Épitopes Conformationnels** : sont formés par deux séquences distinctes mais rapprochées dans l'espace (figure 1) (4).

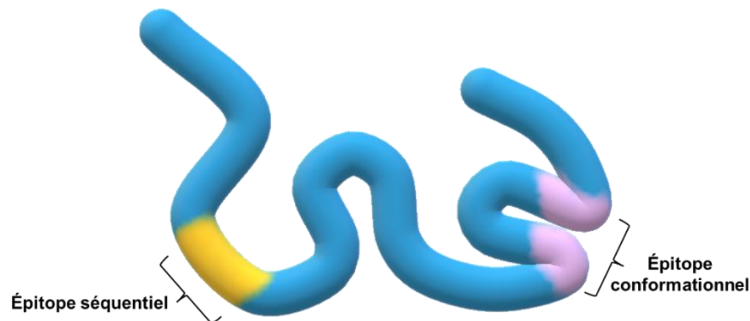


Figure 1. Les différents types d'épitopes d'un antigène protéique (4).

## 2.2. Types d'antigènes

### 2.2.1. En fonction de leur origine

Les antigènes peuvent être également défini par leurs origines (7), on distingue :

- **Exogène** est un antigène étranger à l'individu
- **Endogène** est antigène présent à l'hôte (auto-antigènes) et peut être considéré comme étranger (dans le cadre de maladies auto-immunes).
- **Auto-antigène** est un antigène qui est reconnu par le système immunitaire de l'organisme dans lequel il se trouve. Cet antigène est reconnu par des auto-anticorps et/ou des lymphocytes T autoréactifs.
- **Allo-antigène** est un antigène provenant d'individus de la même espèce, mais génétiquement différents.
- **Xéno-antigène ou hétéro-antigène** est un antigène provenant d'espèces différentes.
- **Antigène hétérophile** est un antigène commun à plusieurs espèces différentes et qui induit, quelle que soit sa provenance la formation d'un anticorps.  
Exemple : l'antigène de Forssman présent dans les globules rouges du mouton, du chien, du cheval, et absent chez l'homme.
- **Néo-antigène** est un antigène normalement non exprimé dans l'organisme comme les antigènes induits par les tumeurs.
- **Antigène natif** est un antigène présent dans l'organisme, mais n'interagit pas avec les lymphocytes T.

### 2.2.2. En fonction de la réponse immunitaire

- **Immunogène** : ce sont des antigènes qui sont capables de provoquer une réponse immunitaire adaptative (8). L'immunogénicité correspond à la capacité d'une substance à induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale, tandis que l'antigénicité est la capacité à être spécifiquement reconnue par les anticorps produits à la suite de la réponse immunitaire à la substance donnée. Toutes les substances immunogènes sont antigéniques, toutes les substances antigéniques ne sont pas immunogènes (9).
- **Haptènes** : ce sont des substances antigéniques, mais ne sont pas immunogènes. Elles ont un poids moléculaires inférieur à 1 kDa. Les haptènes peuvent être des sels de métaux lourds (nickel, chrome), des molécules de synthèse (médicaments, colorants) ou des molécules naturelles (hormones peptidiques). Les haptènes deviennent immunogènes lorsqu'elles sont couplées à une molécule porteuse (qui est immunogène) (1).
- **Super-antigènes** : ce sont des molécules mitogènes, essentiellement des protéines bactériennes (ex. entérotoxines) ou virales qui ont la particularité d'activer certains lymphocytes T *via* leur TCR. Cette activation est indépendante de la spécificité du TCR et de la présentation antigénique par une molécule de CMH.
- **Antigènes thymo-dépendants** : ce type d'antigène nécessite l'aide des lymphocytes T pour la production d'anticorps (ex : antigènes protéiques) (tableau 3) (6).

- **Antigènes thymo-indépendants** : ce sont des antigènes qui stimulent directement les lymphocytes B spécifiques en se liant avec plusieurs récepteurs membranaires (la participation des lymphocytes T n'est pas nécessaire pour qu'il ait production d'anticorps) (ex : endotoxines). Ce type d'antigènes déclenche la production des immunoglobuline (Ig) M et des IgG2 et induit faiblement une mémoire immunitaire (tableau 1) (5).

**Tableau 3. Exemples d'antigènes thymo-dépendants et thymo-indépendants (10).**

Antigènes thymo-dépendants	Antigènes thymo-indépendants
	<b>Type 1</b> : Lipopolysaccharides (LPS)
	Flagelline polymérisée
Protéines sériques xénodépendants	Polyvinylrolidone
Polypeptides synthétiques de L-acides aminés	<b>Type 2</b> : polysaccharides solubles (polysaccharide SIII du pneumocoque)
Hématies xénogéniques	Dextranes
Flagelline polymérisée	Levanes
	TNP-Ficoll
	Plymères synthétiques de D-acides aminés

### 2.3. Déterminants de l'antigénicité

L'immunogénicité d'une molécule dépend de plusieurs facteurs. Ces facteurs sont décrits ci-dessous.

#### 2.3.1. Caractère étranger

A l'état normal, les cellules immunitaires reconnaissent et tolèrent leurs propres constituants, mais s'immunisent contre toute substance (11). Pour être immunogène, une molécule doit être reconnue comme étrangère, non- soi. Une molécule est considérée comme soi ou non soi par le système immunitaire selon que cette molécule a été exposée ou non au système immunitaire au cours du développement fœtal. D'une manière générale, plus deux espèces sont éloignées, plus l'immunogénicité de la molécule d'une espèce sera élevée lorsqu'elle sera exposée à l'autre (7).

Exemple : l'albumine du sérum bovin est plus immunogène chez une poule que chez une chèvre.

#### 2.3.2. Nature chimique

Les protéines sont généralement de très bons immunogènes (protéines pures, glycoprotéines et lipoprotéines). Les polysaccharides sont des structures moléculaires fortement antigéniques. Les acides nucléiques et les lipides ne provoquent pas de bonnes réponses immunitaires (8).

### **2.3.3. Poids moléculaire**

Les molécules avec un poids moléculaire supérieur ou égal à 100 000 Da sont les plus immunogènes, tandis que les molécules ayant un poids moléculaire inférieur à 5000 Da sont des haptènes.

### **2.3.4. Rigidité et complexité moléculaire**

La liaison de l'antigène avec les récepteurs de lymphocytes T exige que sa structure moléculaire ne doive pas être trop fluide. La complexité des molécules telles que les protéines contribue à leur immunogénicité (7).

### **2.3.5. Stabilité**

Les substances très stables et non dégradables ne sont pas immunogènes du fait que leur présentation par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) est impossible. Les substances instables se décomposent avant être internalisées par les CPA, ce qui les rend immunogéniques. De plus, les gros complexes insolubles sont plus immunogènes que les petits complexes solubles (7).

### **2.3.6. Caractère dégradable**

Les antigènes facilement phagocytés sont généralement les plus immunogènes. Le développement de la réponse immunitaire nécessite que l'antigène soit phagocyté, dégradé et présenté aux lymphocytes T par une CPA.

### **2.3.7. Dose**

L'immunogénicité d'un antigène est influencée par sa dose et sa voie d'administration dans l'organisme. Une concentration optimale de l'antigène est requise pour une bonne immunogénicité. L'apport d'antigènes en faibles doses ne permet pas la stimulation des réponses immunitaires, alors que des fortes doses d'antigènes induisent une tolérance immunitaire (12).

### **2.3.8. Voie d'administration**

La localisation anatomique de rencontre avec l'antigène est également un facteur intéressant. Selon la porte d'entrée de l'antigène, il interagira avec les cellules immunocompétentes en induisant des réponses immunitaires d'intensités différentes. L'antigène peut être administré dans l'organisme selon plusieurs voies : intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intradermique ou même muqueuse.

L'injection intramusculaire ou sous-cutanée de l'antigène favorise l'immunogénicité et induit une bonne production d'anticorps, alors que son administration par voie orale ou intraveineuse induit une tolérance (13).

### **2.3.9. Adjuvants**

Les adjuvants (du latin *adjuvare*, aider) sont des substances ajoutées à l'antigène dans le but d'augmenter son immunogénicité. Ces substances utilisées dans les vaccins permettent d'augmenter l'amplitude de la réponse immunitaire de plusieurs manières :

- Augmentation de la durée de vie de l'antigène et le prolongement de sa persistance en formant des dépôts au niveau de la porte d'entrée : l'adjuvant de Freund et sulfate de potassium et d'aluminium ;
- Diminution de la dégradation de l'antigène par les macrophages : hydroxyde d'alumine (7);
- Et maturation des cellules dendritiques (DC) et activation directe des lymphocytes T et B : agonistes des récepteurs de type Toll (TLR, *Toll* Toll-like receptor) (1).

### 2.3.10. Système biologique

Certaines substances sont immunogènes chez une espèce, et non immunogènes chez une autre. De plus, l'immunogénicité d'une substance n'est pas la même chez des individus de la même espèce. Ceci est due à la différence dans les molécules de CMH chez les individus et aussi au manque ou l'altération des gènes codants les immunorécepteurs.

L'âge de l'organisme répondeur constitue également un facteur important déterminant l'immunogénicité d'un antigène. Chez l'animal, il est facile d'obtenir une tolérance chez les nouveaux nés (7).

### 2.4. Présentation antigénique

Les protéines antigéniques, pour être reconnues par les lymphocytes T, doivent être préalablement présentées (rendues accessibles) sous forme de courts peptides, au récepteur TCR. Ce sont les molécules du CMH qui assure cette fonction de présentation des peptides antigéniques.

Les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> répondent aux antigènes présentés par les molécules de CMH de classe I, tandis que les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules de CMH classe II à la surface des CPA « professionnelles ».

#### 2.4.1. Molécule du CMH de classe I

Les molécules du CMH de classe I présentent des peptides dérivés de protéines endogènes dégradées dans le cytosol par le protéasome (figure 2). Le complexe peptide/molécules de CMH de classe I est ensuite reconnue par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>.

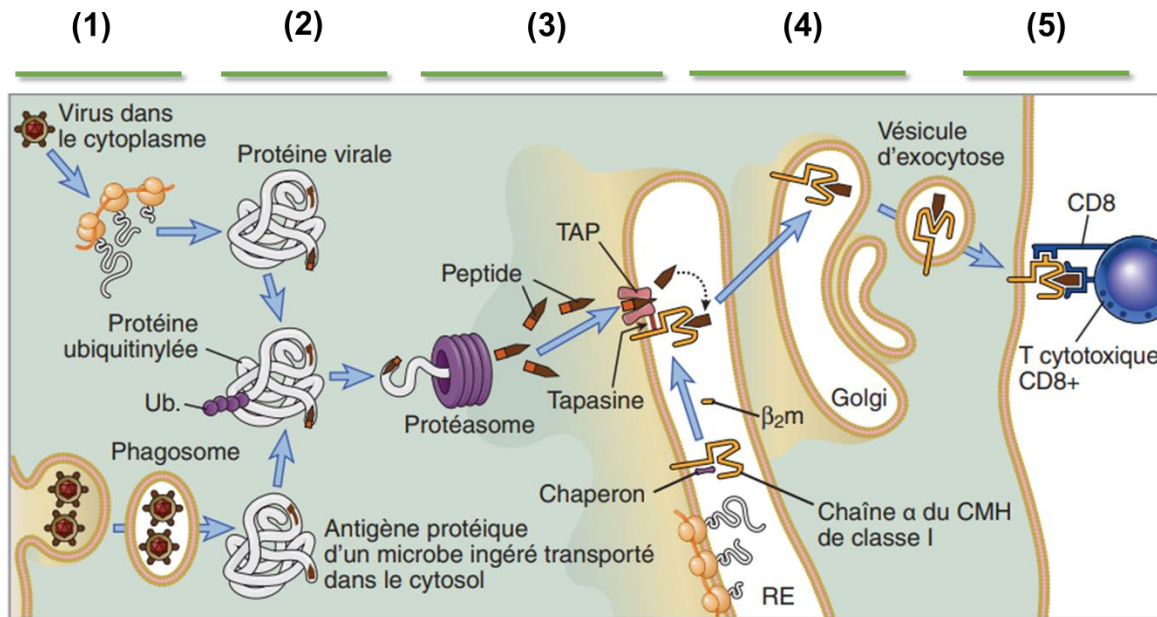
Les protéines peuvent être de différentes origines :

- Protéines du « soi » ;
- Protéines en fin de vie ;
- Protéines défectueuses ;
- Ou protéines virales (1).

Les étapes principales de présentation antigénique par les molécules de CMH de classe I sont :

- La production de la protéine antigénique dans le cytosol ou le noyau ;
- La protéolyse : les protéines cytoplasmiques ainsi produites sont dépliées, conjuguées à l'ubiquitine, et enfilées dans des protéasomes, où elles sont dégradées par des enzymes protéolytiques en peptides ;

- Transport des peptides cytosoliques au réticulum endoplasmique (RE) par le transporteur TAP (*transporter associated with antigen processing*). Une protéine de pontage appelée tapasine permet de lier les molécules du CMH de classe I nouvellement synthétisées à TAP ce qui permet aux molécules du CMH de se placer pour recevoir des peptides qui sont transportés dans RE par TAP et de former des complexes peptide/molécule de CMH de classe I ;
- Expression du complexe à la surface de la cellule et sa reconnaissance par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> (11).



**Figure 2. Présentation de l'antigène par les molécules du CMH-I (2).** Les étapes de l'apprêtement des peptides par les molécules du CMH-I sont les suivantes : (1) production des protéines dans le cytosol soit à partir des microbes phagocytés, ou à partir d'une synthèse endogène. (2) Déplétion, conjugaison à ubiquitine et dégradation des protéines cytoplasmiques pour donner des peptides. (3) Transport de ces peptides par le transporteur TAP dans le réticulum endoplasmique. (4) Assemblage des complexes peptides/molécules du CMH de classe I dans le réticulum endoplasmique. (5) expression des complexes peptide-CMH de classe I à la surface de la cellule et leur reconnaissance sont par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. RE, réticulum endoplasmique ; TAP, transporter associated with antigen processing.

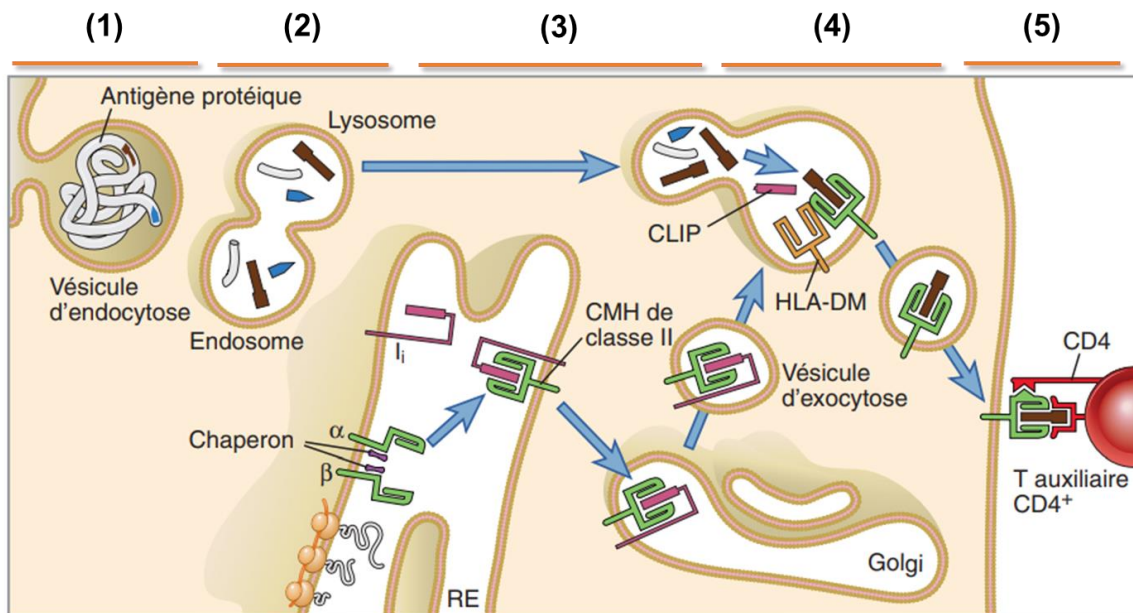
#### 2.4.2. Molécule du CMH de classe II

Les molécules du CMH de classe II se lient aux peptides dérivés de protéines extracellulaires qui ont été endocytosées et traitées *via* la machinerie du CMH de classe II (figure 3).

La présentation des peptides par les molécules du CMH de classe II passe par les étapes suivantes :

- Ingestion : les CPA internalisent les protéines extracellulaires dans des vésicules par différents mécanismes, notamment la phagocytose, la pinocytose et l'endocytose dépendant de récepteurs ;
- La protéolyse des protéines internalisées dans des vésicules intracellulaires endosomiales/lysosomiales en peptides ;
- Association des peptides aux molécules de classe II qui hébergent les mêmes vésicules ;

- Expression des complexes peptide-CMH à la surface cellulaire et leur reconnaissance par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (5).



**Figure 3. Présentation de l'antigène par les molécules du CMH-II (2).** Les étapes de l'apprêtement des peptides par les molécules du CMH-I sont les suivantes : (1) Capture des protéines extracellulaires dans des compartiments vésiculaires des CPA et leur dégradation en peptide. (2) Apprêtement des protéines internalisées dans les vésicules endosomiales/ lysosomiales et élimination de la molécule CLIP (3) Transport des molécules du CMH de classe II dans les endosomes. (4) Association des peptides apprêtés avec des molécules du CMH de classe II dans les vésicules. (5) Expression des complexes peptide-CMH à la surface des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>.

Certaines CPA peuvent phagocyter et traiter des antigènes extracellulaires avec des molécules du CMH de classe I, puis présenter ces complexes antigène-CMH I aux cellules T CD8<sup>+</sup>. Ce processus est connu sous le nom de **présentation croisée**. Ce processus est impliqué dans le développement de l'immunité antitumorale parce que les tumeurs sont une source d'antigènes extracellulaires (14).

## 2.5. Reconnaissance de l'antigène

Les déterminants antigéniques sont reconnus par des structures moléculaires présents sur les cellules immunitaires. Le tableau 4 résume les récepteurs PRRs et leurs ligands. Les PRRs ne présentent pas une spécificité comme les récepteurs de l'immunité adaptative parce qu'ils reconnaissent des motifs partagés par de nombreux pathogènes.

**Tableau 4. Principaux PRR, leurs ligands et leur localisation cellulaire (2).**

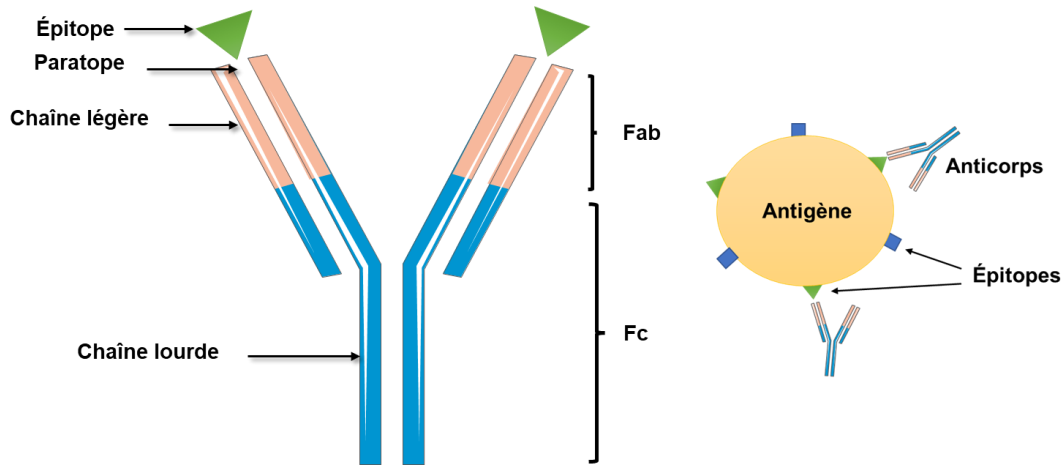
<b>PRR</b>	<b>PAMP</b>	<b>Localisation</b>
Complément	Composant de la paroi des microbes	Plasmatique
Mannose binding-protein	Sucres contenant du mannose (levures, bactéries)	Membrane plasmique
Récepteur scavenger	Lipopolysaccharides (LPS) (bactéries)	Membrane plasmique ou plasmatique
Toll like receptor 2 (TLR2)	Peptidoglycanes (Gram+)	Membrane plasmique
TLR3	ARN double brin (virus)	Endosome
TLR4	Lipopolysaccharides (Gram-)	Membrane plasmique
TLR5	Flagelline	Membrane plasmique
TLR7, 8	ARN simple brin (virus)	Endosome
TLR9	ADN contenant des motifs CpG	Endosome
RIG-1 like receptor (RLR)	ARN double brin (virus)	Cytosol
Nod-like receptor (NLR)	Paroi bactérienne ou motifs bactériens (flagelline, toxine), signaux de danger endogènes	Cytosol

LPS, lipopolysaccharides; NLR, Nod-like receptor; PRR, Pattern Recognition Receptor; PAMP, Pathogen Associated Molecular Patterns; RLR, Rig-1 like receptor; TLR, Toll like receptor.

Les immunorécepteurs de l'immunité adaptative, le TCR et le BCR, se caractérisent par une grande spécificité vis-à-vis d'un épitope précis. Le TCR ne reconnaît que des épitopes peptidiques présentés par une molécule de CMH, alors que le BCR qui est une immunoglobuline membranaire similaire à l'anticorps produit par le lymphocyte B activé peut reconnaître directement l'antigène (figure 4).

La liaison des immunorécepteurs à leurs ligands conduit à l'induction d'une cascade d'événements aboutissant à l'activation des cellules et l'internalisation du complexe récepteur-antigène.

Il est à noter que les cellules de l'immunité innée présentent des récepteurs qui reconnaissent le fragment cristallisable (Fc) de l'anticorps appelés FcR ce qui signifie la coopération cellulaire entre l'immunité innée et adaptative.



**Figure 4. Liaison antigène-anticorps (15).** Fab, fragment de liaison de l'antigène ; Fc, fragment cristallisable.

Le répertoire des récepteurs des cellules B et T est extrêmement diversifié, ce qui permet à notre système immunitaire de reconnaître une grande variété de pathogènes. La diversité du répertoire des BCR et des TCR est rendue possible par le réarrangement V(D)J qui s'effectue dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B et dans le thymus pour les lymphocytes T au cours des premiers stades de leur maturation (16).

La diversité des TCR, générée par la combinaison V(D)J, implique la fusion aléatoire de segment de gènes V (variable), D (diversité) et J (jonction) pour les chaînes qui codent pour les régions variables des chaînes alpha et bêta ou gamma et delta des TCRs (réarrangement de type VJ pour les chaînes  $\alpha$  et  $\gamma$  ou de type DJ puis VDJ pour les chaînes  $\beta$  et  $\delta$ ).

Ce processus est catalysé par des enzymes recombinases RAG (*Recombination Activating Gene*) : RAG1 et RAG2, qui coupent l'ADN à des sites spécifiques et permettent la réorganisation de ces segments de gènes (5). Les différentes combinaisons de ces segments de gènes, ainsi que les modifications des bases nucléotidiques qui peuvent survenir lors de la réorganisation, produisent une grande variété de séquences de récepteurs TCR, chacune ayant une région variable unique qui peut reconnaître un antigène spécifique. On estime qu'il y a environ  $10^{15}$  récepteurs TCR différents dans l'organisme humain (17).

Le répertoire des BCR est généré de manière similaire, par la recombinaison des gènes V, D et J au niveau des régions génomiques qui codent pour les régions variables des chaînes légères et lourdes des anticorps. La diversité du BCR est assurée par deux mécanismes différents : le premier est **la diversité combinatoire** qui est gouvernée par le hasard du choix des segments constituant les régions variables et le second est **la diversité jonctionnelle**. La **diversité jonctionnelle** permet d'augmenter la diversité par les mécanismes de recombinaison (12).

L'hypermutation somatique est un processus qui se produit après activation des cellules B par un antigène spécifique. Ce processus implique l'activation d'une enzyme appelée AID (Activation-induced cytidine deaminase), qui induit des changements aléatoires dans les séquences de l'ADN qui codent pour les régions variables des chaînes lourdes et légères des anticorps (18).

Enfin, la diversité des BCR se produit également en dehors du domaine variable, où la commutation de classe d'immunoglobulines modifie la région constante de la chaîne lourde. Il existe cinq principales régions constantes lourdes (isotypes) : IgG ou  $\gamma$  (gamma), IgA ou  $\alpha$  (alpha), IgM ou  $\mu$  (mu), IgD ou  $\delta$  (delta) et IgE ou  $\epsilon$  (epsilon), subdivisées en neuf sous-classes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD et IgE. Les chaînes légères sont soit  $\kappa$  (kappa) soit  $\lambda$  (lambda) (19). Chez l'homme, environ  $10^{11}$  combinaisons possibles de récepteurs de cellules B peuvent être générées.

### **POINTS CLES**

- Les antigènes sont des molécules reconnues par les immunorécepteurs (TCR, BCR, anticorps)
- Les immunogènes sont des antigènes capables d'induire une réponse immunitaire
- L'épitope B est un épitope reconnu par les anticorps ou les BCR, tandis que l'épitope T est reconnu par les TCR
- Plusieurs paramètres influencent l'immunogénicité d'un antigène. Parmi ces facteurs, on note le poids moléculaire et la nature de l'antigène, sa dose et sa voie d'administration, l'utilisation de l'adjuvants et aussi le système biologique de l'organisme répondeur.
- Les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> répondent aux antigènes présentés par les molécules CMH-I
- Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules CMH-II à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) « professionnelles »