

Notion d'antigène et d'immunorécepteurs

*Marie Christine Béné, Chantal André, Y Lebranchu, Alain Chevaller ,
Cyrille Hoarau, Olivier Garraud*

I-Introduction	2
II-Les antigènes.....	2
II-1.Définitions.....	2
II-1-a. Les antigènes.....	2
II-1-b. Les épitopes.....	2
II-1-c.Antigènes et biodiversité	2
II-2. Critères d'immunogénicité	4
II-2-a.Taille, structure chimique	4
II-2-b. Eléments étrangers ou reconnus comme tels.....	4
II-2-c. Structures complexes.....	4
II-2-d. Des molécules dégradables	4
II-2-e. Forme physique	4
II-2-f.Dose	5
II-2-g.Voies d'administration	5
II-2-h. Adjuvants	5
III-Antigènes T-indépendants ou T-dépendants.....	5
IV-Notion de "haptène-carrier" ou "haptène-porteur"	6
V-Antigènes peptidiques.....	6
VI-Immunorécepteurs.....	7

I-Introduction

Ce chapitre explique par quels moyens le système immunitaire perçoit les éléments de son environnement. Réparties dans les différents territoires de l'organisme, les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, ainsi que les anticorps de l'immunité humorale, peuvent reconnaître le "non soi". Les interactions mises en jeu, plus ou moins raffinées, se font au niveau moléculaire, entre la structure à reconnaître, globalement appelée "antigène" et la structure de reconnaissance qui appartient au grand groupe des "immunorécepteurs".

II-Les antigènes

II-1.Définitions

II-1-a. Les antigènes

Les antigènes sont définis par le fait qu'ils peuvent être "reconnus" de manière spécifique par le système immunitaire adaptatif. Deux autres mots doivent être associés à cette notion, ceux d'**immunogène** et d'**haptène**.

Globalement, tous les **immunogènes** sont des **antigènes**, et tous les **haptènes** sont des **antigènes**. La différence réside dans le fait que les **haptènes** ne sont pas **immunogènes**, c'est-à-dire qu'ils peuvent être **reconnus** par les immunorécepteurs, mais qu'ils ne peuvent pas **induire** la formation des immunorécepteurs solubles que sont les immunoglobulines. A l'inverse, les **immunogènes** peuvent initier une réponse immunitaire spécifique. C'est par exemple le cas des formulations vaccinales.

II-1-b. Les épitopes

Une autre définition importante à connaître est celle d'**épitope**. Le synonyme de ce mot est **déterminant antigénique**. Il s'agit précisément de la structure moléculaire, souvent très petite, reconnue par les récepteurs pour les antigènes de l'immunité adaptative.

Sur des protéines, un épitope peut être constitué seulement de quelques acides aminés, qui seront reconnus spécifiquement par des lymphocytes T, des lymphocytes B ou des anticorps. Les protéines portent souvent plusieurs épitopes différents.

Sur des sucres, un épitope peut être constitué de 2 à 3 résidus glycosyl, reconnaissables par des lymphocytes B ou des anticorps.

II-1-c.Antigènes et biodiversité

Allergènes

Certains antigènes de l'environnement peuvent induire des manifestations cliniques patentes définissant le cadre des allergies. On les appelle des allergènes. Ce terme désigne des

antigènes portés par des éléments étrangers au soi capables d'induire et d'activer ces réponses pathologiques. Le degré de précision dans la définition des allergènes est variable. On peut en effet utiliser pour identifier les sujets à risque des extraits bruts, des allergènes purifiés dits "majeurs" ou des protéines recombinantes encore plus spécifiques. Il existe également une nomenclature très précise de définition des allergènes, qui reprend la taxonomie et identifie les différentes molécules reconnues comme immunogènes. Par exemple Fel d 1 désigne l'antigène majeur de *Felis domesticus*, une protéine de la salive du chat impliquée dans les allergies aux poils de ces animaux.

Xenoantigènes

D'autres antigènes sont reconnus comme tels parce qu'ils sont caractéristiques d'espèces différentes. On parle alors de xenoantigènes. Ces structures sont à l'origine de l'inefficacité des greffes d'organes animaux à l'homme. Ils sont par contre largement utilisés pour la production, par des animaux, d'immunoglobulines utiles en sérothérapie ou à visée diagnostique.

Alloantigènes

Certaines structures moléculaires portées par les cellules de sous-groupes d'individus d'une espèce donnée, peuvent entraîner le rejet de greffes et sont définis comme des **alloantigènes**. Ils dépendent de protéines codées par des allèles différant d'un individu à l'autre. Les plus importants pour la transplantation, sont les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Les antigènes des groupes sanguins portés par les hématies sont aussi des alloantigènes.

Autoantigènes

Enfin, le système immunitaire est parfois tellement désorienté qu'il monte des réponses immunitaires contre l'organisme auquel il appartient. Dans ce contexte pathologique de l'autoimmunité, on parle d'**autoantigènes**.

Antigènes vaccinaux

La capacité des microorganismes à induire des réponses immunitaires spécifiques a été mise à profit depuis les travaux de Edward Jenner et Louis Pasteur pour générer des vaccins. L'idée est de conduire le système immunitaire à monter une réponse spécifique en l'absence de pathologie, de manière à éviter cette dernière si l'individu vacciné vient à être au contact du pathogène. C'est une attitude de prévention active. Les antigènes utilisés doivent cependant induire une réponse qui sera efficace en cas de contagion. Il existe ainsi des antigènes vaccinaux inertes, totalement sans danger, et des antigènes vaccinaux atténués, potentiellement capables de reproduire le cycle de réplication du pathogène, plus efficaces mais plus dangereux chez les individus immunodéprimés.

II-2. Critères d'immunogénicité

II-2-a. Taille, structure chimique

D'une manière générale, les molécules (ou les structures) les plus grosses sont mieux identifiées par les cellules chargées d'informer le système immunitaire de la présence d'éléments à considérer comme du "non soi" que les petites molécules telles que les haptènes. La structure chimique de ces molécules est également un critère important et on peut décrire une hiérarchie dans l'immunogénicité plaçant en premier plan les protéines, puis les carbohydrates, suivis des lipides eux-mêmes mieux identifiés que les acides nucléiques.

II-2-b. Eléments étrangers ou reconnus comme tels

Les notions de soi et de non-soi sont majeures dans la reconnaissance en tant que tels d'immunogènes potentiels. Dans la majorité des cas, le système immunitaire est capable d'émettre des **signaux de danger** en présence d'éléments exogènes potentiellement délétères. Dans les maladies auto-immunes, cette reconnaissance est en défaut et la réponse immunitaire se met en place contre des éléments de l'organisme lui-même. A l'inverse, des mécanismes de tolérance peuvent permettre une cohabitation entre des éléments du non-soi et l'individu. C'est le cas par exemple avec les flores saprophytes des muqueuses. Toute la subtilité de cet équilibre tient dans la mise en place de réponses immunitaires agressives ou non.

II-2-c. Structures complexes

D'une manière générale, les structures moléculaires répétitives sont de mauvais antigènes. C'est probablement pour cette raison que de nombreux microorganismes présentent à leur surface des motifs identiques répétés, qui ne favorisent pas la mise en place de réponses immunitaires.

II-2-d. Des molécules dégradables

Il est important pour un bon immunogène de pouvoir être dégradé dans les cellules de l'immunité innée qui l'identifient. En effet ces cellules isolent de l'antigène entier les épitopes capables de stimuler le système immunitaire. C'est probablement une des raisons de la supériorité des antigènes protéiques à présenter des propriétés immunogènes.

II-2-e. Forme physique

Les antigènes particuliers sont bien supérieurs aux antigènes solubles pour induire des réponses immunitaires. Là encore, le rôle crucial des cellules de l'immunité innée en amont des réponses adaptatives est mis en cause. Cette problématique rejoint celle de la taille mentionnée plus haut. C'est aussi un élément important à prendre en considération pour vacciner contre des haptènes ou pour comprendre l'immunogénicité de certains haptènes qui se fixent à des éléments figurés du sang. Par exemple la pénicilline n'engendre la production d'anticorps que

lorsqu'elle se fixe sur des hématies, ce qui peut par la suite conduire à des phénomènes d'hémolyse immunologique.

II-2-f.Dose

Lorsqu'on cherche à générer une réponse immunitaire, par exemple dans un contexte de vaccination, il est important de considérer la dose d'immunogène à administrer. En effet, de fortes doses entraînent une anergie/sidération du système immunitaire et on obtient donc un effet inverse à celui attendu.

Par contre, l'utilisation répétée de petites doses, sous forme de ce qu'on appelle des rappels induit un renforcement des réponses par la génération de cellules mémoire et la maturation d'affinité de la réponse humorale (voir chapitre 7).

II-2-g.Voies d'administration

Dans la nature, les antigènes entrent le plus souvent en contact avec le système immunitaire par voie muqueuse. Les stratégies de vaccination, dans l'optique d'assurer la pénétration de l'immunogène; utilisent les voies sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse. On sait maintenant pourquoi la voie sous-cutanée, interpellant directement les cellules de l'immunité innée en charge de la veille des "signaux de danger", est supérieure aux deux autres. Les données scientifiques sont encore insuffisantes pour démontrer l'avantage potentiel d'une immunisation muqueuse (par voie nasale ou sublinguale).

II-2-h. Adjuvants

Dans les modèles d'immunisation animale, on mélange depuis longtemps l'antigène à administrer à des huiles minérales, additionnées ou non de mycobactéries tuées. Ces substances sont appelées adjuvant incomplet ou complet de Freund, du nom de leur inventeur. Elles génèrent au point d'injection une réaction inflammatoire et une activation des cellules de l'immunité innée qui améliore la reconnaissance de l'antigène, sa présentation et l'expression des signaux de costimulation, à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, nécessaires à l'activation des lymphocytes T. Elles limitent également la diffusion de l'antigène, permettant une meilleure réponse coordonnée focale des différentes populations cellulaires du système immunitaire.

Pour l'immunisation humaine, et selon le même principe, les vaccins contiennent en plus de l'antigène de l'hydroxyde d'alumine ou des squalanes.

III-Antigènes T-indépendants ou T-dépendants

Pour générer une réponse immunitaire, les antigènes peuvent mettre en jeu ou non l'ensemble des types lymphocytaires. Ainsi on parle d'antigènes T-indépendants lorsque les lymphocytes B

produisent des anticorps sans l'aide de lymphocytes T. C'est le cas pour des antigènes tels que certains polysaccharides ou polymères répétitifs ou des antigènes résistant à la dégradation. Pour les antigènes T-dépendants, les lymphocytes B ont besoin de l'aide des cellules T pour produire des anticorps, et ces immunogènes induisent également une réponse cellulaire. C'est le cas des protéines, dont les peptides épitopiques doivent être isolés et présentés aux lymphocytes T.

IV-Notion de "haptén-carrier" ou "haptène-porteur"

C'est un moyen de rendre les haptènes immunogènes, en associant une molécule immunogène (porteur) et un haptène lié de façon covalente à cette molécule, le plus souvent une protéine. Cette structure portera des déterminants antigéniques issus de la molécule porteuse, de l'haptène et parfois de la région de liaison entre les deux, aussi appelée linker. C'est la molécule porteuse qui détermine le type de réponse et notamment sa dépendance aux lymphocytes T.

V-Antigènes peptidiques

Le comportement des lymphocytes vis-à-vis des antigènes peptidiques est différent selon qu'il s'agit de lymphocytes T ou B.

Les lymphocytes T ne reconnaissent que des séquences peptidiques linéaires, d'une taille de 8 à 20 acides aminés. Mais ces peptides sont impérativement "présentés" par des molécules du système majeur d'histocompatibilité dont c'est le rôle essentiel (voir chapitre 4). Dans la mesure où ces molécules varient d'un individu à l'autre certains peptides seront toujours présentés, on parle d'épitopes **dominants**. D'autres ne le seront que par certains individus, on parle d'épitopes **privés**.

Les lymphocytes B reconnaissent les antigènes directement, en liant des structures très petites de 4 à 8 acides aminés. Il existe beaucoup moins d'épitopes potentiels sur un peptide donné que ce qu'on pourrait calculer en fonction de sa taille en acides aminés. Les épitopes ont des structures particulières.

Les épitopes des antigènes peptidiques peuvent également être reconnus directement par les anticorps. Leur reconnaissance dépend toutefois de leur accessibilité dans l'espace et certains épitopes peuvent être "cachés", si la protéine est de grande taille et repliée, ou si elle est fortement glycosylée.

Par ailleurs, la structure elle-même de la protéine peut générer deux types d'épitopes:

- des épitopes **linéaires** correspondant à une séquence d'acides aminés consécutifs sur la protéine
- des épitopes **conformationnels** correspondant au rapprochement dans l'espace d'acides aminés localisés à des endroits différents de la protéine mais dépendant du repliement de celle-ci pour être accessibles. (Figure 4)

Enfin, dans la mesure où les épitopes peptidiques peuvent ne représenter que quelques acides aminés, certains épitopes sont partagés par des molécules différentes. On parle alors de **réactivité croisée**. C'est aussi souvent le cas pour les glycosylations qui sont le produit de mécanismes épigénétiques et très redondants dans le monde vivant ce qui permet d'expliquer des réactions croisées entre des bactéries et des cellules ou tissus humains.

VI-Immunorécepteurs

Les cellules du système immunitaire disposent, le plus souvent à leur surface, de structures moléculaires leur permettant de reconnaître les antigènes. Cette reconnaissance est relativement grossière pour les cellules de l'immunité innée, capables de sentir rapidement les signaux de danger, sans grande spécificité. Ces structures de reconnaissance de motifs moléculaires propres aux pathogènes sont appelées PRR pour Pattern Recognition Receptor. Ils se fixent à des domaines moléculaires présents sur les agents pathogènes eux-mêmes appelés PAMPs pour **Pathogen Associated Molecular Pattern** ou parfois DAMPs pour **Danger Associated Molecular Pattern**. Les mieux connus sont les récepteurs Toll-like ou TLR (**Toll Like Receptors**) qui présentent une structure proche de la molécule Toll initialement décrite chez la drosophile. On peut citer également les CLR (**C-type Lectin Receptors**) et les NLR (**NOD-Like Receptors**). Ces récepteurs sont notamment présents sur les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires.

Sur les lymphocytes, les immunorécepteurs sont à l'inverse extrêmement spécifiques d'un épitope précis. Ils sont tous identiques à la surface d'une cellule donnée. Sur les lymphocytes B, une immunoglobuline de membrane, identique aux anticorps que ce lymphocyte pourra produire après avoir été activé, constitue le récepteur B pour l'antigène ou BCR (**B-Cell Receptor**). Sur les lymphocytes T, on trouve le TCR (**T-Cell Receptor**), plus petit, et ne présentant pas d'équivalent soluble. Le TCR ne reconnaît que les épitopes peptidiques présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

Dans un organisme ayant déjà rencontré des antigènes, une coopération s'instaure entre immunité innée et immunité adaptative. Ainsi, les cellules de l'immunité innée possèdent des récepteurs reconnaissant la partie constante (Fc) d'un anticorps complexé à un antigène

appelés FcR. Les cellules NK possèdent aussi des FcR, ainsi que toute une famille de récepteurs contrôlant leur activité cytotoxique et leur permettant de reconnaître des cellules infectées.

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

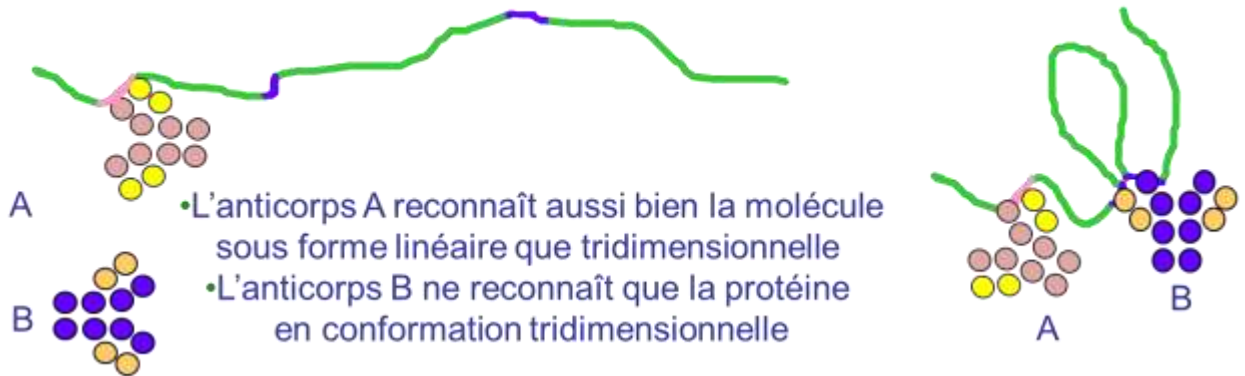
A retenir

- Les antigènes sont reconnus par des récepteurs spécifiques du système immunitaire adaptatif
- Les antigènes portent des épitopes ou déterminants antigéniques
- L'immunogénicité peut être augmentée par l'addition d'adjuvants, comme pour les vaccins
- Les antigènes peptidiques doivent être dégradés pour être présentés aux lymphocytes T
- Les lymphocytes B et les anticorps reconnaissent directement les antigènes
- De nombreux types d'immunorécepteurs participent à la reconnaissance des antigènes par le système immunitaire

Figure 4. Reconnaissance des antigènes par les anticorps.

Ce schéma fait apparaître, en haut, comment certains anticorps ne peuvent reconnaître les antigènes protéiques que dans leur conformation tridimensionnelle (épitopes conformationnels). En bas, il illustre le fait qu'un même anticorps peut reconnaître deux protéines différentes partageant une séquence peptidique commune.

Epitopes linéaires (A) et conformationnels (B)



Réactivité croisée

