

V. ANTIGENES(IMMUNOGENES)

1.1. DEFINITION

On appelle antigène toute molécule naturelle ou synthétique capable de se lier spécifiquement à un anticorps ou au TCR (récepteur d'antigène des lymphocytes T ; *T Cell Receptor*). Cette molécule est le plus souvent de nature peptidique ou glucidique ; il peut s'agir aussi de lipides ou d'acides nucléiques.

1.2. NOTION DE DETERMINANTS ANTIGENIQUES OU EPITOPES

La partie de l'antigène reconnue spécifiquement par un récepteur antigénique (anticorps ou TCR) est appelée **épitope** ou **déterminant antigénique**. L'épitope est donc un motif structural de l'antigène capable de se lier de manière stéréospécifique avec le site complémentaire de l'anticorps ou du TCR, appelé **paratope**.

Un épitope correspond à une zone de 1 à 3 nm de diamètre, soit 15 à 18 acides aminés pour une protéine, soit 5 à 6 oses pour un polysaccharide. Les antigènes possèdent habituellement à leur surface un grand nombre de déterminants, qui peuvent être différents les uns des autres, chacun étant capable d'induire la production d'un anticorps spécifique, ou au contraire être des structures répétitives. En réponse à l'introduction de cet antigène dans un organisme on aura donc la production d'une famille d'anticorps, chacun d'eux répondant aux différents épitopes : l'antisérum obtenu est dit polyclonal.

1.3.VALENCE D'UN Ag :

On appelle valence d'un Ag le nombre maximum d'Ac qui se fixent sur cet Ag. Elle représente en fait le nombre d'épitopes pouvant fixer un Ac .La valence d'un Ag croît avec sa taille. La valence théorique peut être supérieure à la valence observée.

Un antigène présentant plusieurs épitopes identiques est dit multivalent.

Les épitopes peuvent être conformationnels ou séquentiels (**Figure 1**). Les **épitopes conformationnels** sont formés par un groupe de résidus éloignés dans la structure primaire mais qui se retrouvent à proximité suite au repliement spatial de la molécule (structure secondaire, tertiaire et quaternaire). Les **épitopes séquentiels** sont formés de l'enchaînement linéaire continu de résidus adjacents. La majorité des épitopes conformationnels est retrouvés chez les protéines du fait de la complexité de leurs structures tertiaires. Cependant, les glucides présentent surtout des épitopes séquentiels.

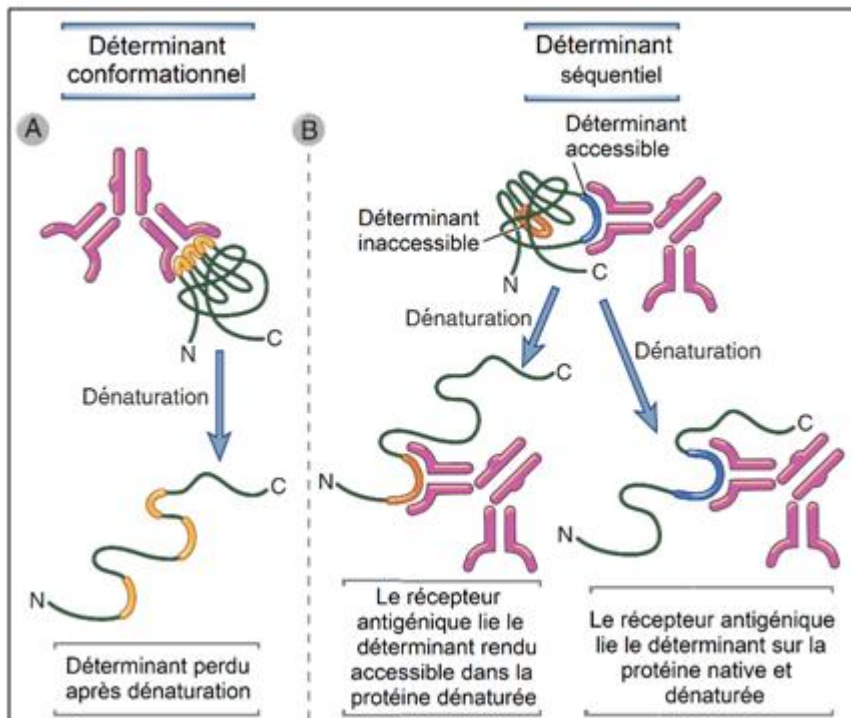


Figure1 : Nature des déterminants antigéniques

1.4. NOTION D'IMMUNOGÈNES : Ce terme désigne les substances antigéniques capables d'induire *in vivo* une réponse immunitaire et de réagir spécifiquement, *in vivo* et *in vitro* avec les molécules de reconnaissance ainsi induites. Par contre au sens strict du terme, l'antigène désigne cette même substance mais étudiée *in vitro*, du point de vue du laboratoire. Donc, bien que tous les immunogènes soient des antigènes, tous les antigènes ne sont pas des immunogènes. En d'autres termes l'antigénicité est la propriété d'un épitope de se lier au paratope de l'anticorps ou du TCR.

1.5. NOTION D'HAPTÈNE : Du grec "haptèin" (attacher) la notion d'haptène a été introduite en 1921 par LANDSTEINER pour qualifier des substances non antigéniques par elles-mêmes, mais pouvant le devenir lorsqu'elles sont couplées à des macromolécules porteuses ("carrier").

1.6. NOTION DE PROANTIGÈNE :

Les proantigènes n'induisent une réponse immunitaire (RI) que combinés à des protéines, à la différence des haptènes ils ne réagissent pas avec le produit de la réaction immunitaire sauf s'ils sont associés à des protéines. Cette RI est habituellement du type RI cellulaire. Les principaux proantigènes sont des métaux (Nickel, Mercure, iode).

1.7. Notion de Tolérogène :

Lorsque la RI obtenue induit une tolérance immunitaire (TI) il est possible de remplacer le terme immunogène par celui de **tolérogène**.

1.8. LA NOTION D'IMMUNOGENICITE EST RELATIVE : il faut toujours la définir par rapport à un hôte déterminé et des conditions expérimentales choisies. On voit donc que le pouvoir immunogénique dépend: de facteurs intrinsèques ou paramètres

structuraux liés à la molécule d'antigène, de facteurs liés à l'organisme (**l'hôte**) dans lequel on l'introduit, conditions liées à l'Ag/hôte à la fois et enfin de facteurs liés aux **conditions expérimentales** de l'immunisation.

1.9. PARAMETRES DU POUVOIR IMMUNOGENE OU LES CONDITIONS DE L'IMMUNOGENICITE

1.9.1. CONDITIONS LIEES A L'IMMUNOGENE :

En pratique nous remplacerons immunogène par antigène qui est le terme consacré par l'usage.

1.9.1.1. LA NATURE ALLOCHTONE (DISTANCE TAXONOMIQUE OU LE CARACTERE ETRANGER DE L'Ag) :

Dans le cas d'immunogènes provenant d'espèces vivantes, l'intensité de la RI sera meilleure si la distance phylogénique est grande entre le donneur d'immunogène et l'immunisé. Il y a des exceptions, par exemple si l'albumine du sérum de cheval est pour le lapin un meilleur immunogène que l'albumine du lièvre, par contre l'hémoglobine de cheval est un mauvais immunogène pour le lapin.

1.9.1.2-LA TAILLE, LE POIDS MOLECULAIRE(PM) :

Plus le PM d'une substance est élevé, est meilleure son immunogénicité. Pour les protéines il a été démontré que leur PM doit être au moins égal à 10 KD.

L'immunogénicité d'une protéine s'accroît avec sa taille car conjointement augmente le nombre des épitopes. En somme plus l'Ag est volumineux moins il passera inaperçu aux moyens de détection du système immunitaire. **A PM égal** les polysaccharides sont moins immunogènes que les protéines. La grande taille d'une substance n'est pas forcément synonyme d'immunogénicité comme le prouve la non immunogénicité de la gélatine.

1.9.1.3-LES AUTRES PROPRIETES PHYSIQUES :

Rigidité, configuration optique, charge électrique, conformation.

La gélatine combinée à des molécules de tyrosine devient immunogène en même temps que rigide.

L'utilisation de polypeptides de synthèse a permis d'observer que les polypeptides composés de D-amino-acides n'étaient que faiblement immunogènes.

La conformation des protéines n'influence pas l'immunogénicité mais la spécificité.

1.9.1.4.NATURE ET LA COMPLEXITE CHIMIQUE :

Il est constaté que les protéines sont de meilleurs immunogènes que les polysaccharides lesquels en sont de meilleurs que les lipides. Quant aux acides nucléiques .

Les polypeptides de synthèse formés d'acides aminés artificiellement combinés ne sont pratiquement jamais des immunogènes lorsque sont constitués d'un seul acide aminé(homopolymère).

L'absence de complexité chimique dans la structure de polymères organiques comme le polystyrène, polyacrylamide expliquerait leur non immunogénicité.

1.9.1.5-Notion d'immunodominance :

Cette notion a été mise en valeur à propos d'Ag polysaccharidique. Lorsque de tels polymères de sucre sont utilisés comme immunogènes, ils provoquent la formation d'Ac réagissant avec des épitopes constitués de certains types d'oses et non d'autres. Ce sont les sucres **immunodominants**.

1.9.2. LES CONDITIONS LIEES AU MODE D'ADMINISTRATION :

1.9.2.1. VOIE D'INTRODUCTION :

La voie parentérale (intramusculaire, intradermique et sous-cutanée) est habituellement la meilleure pour obtenir une bonne immunisation car elle permet un contact efficace entre l'immunogène et les cellules de l'immunité. Ce contact s'effectue le plus souvent dans les organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions lymphatiques,...) Il est également possible d'immuniser un individu par voie digestive, aérienne ou percutanée).

1.9.2.2. DOSE D'AG (LA QUANTITE D'IMMUNOGENE)-LES ASSOCIATIONS D'IMMUNOGENE.

- trop peu d'immunogène n'entraîne pas de réponse immunitaire (tolérance immunitaire), trop d'immunogène peut entraîner une paralysie.
- La réponse immunitaire est habituellement obtenue pour des doses moyennes d'immunogène qui en terme pondéral peut varier d'un immunogène à l'autre.
- L'association d'immunogènes lors d'une même inoculation provoque une immunisation meilleure vis-à-vis de chacun des immunogènes.

1.9.2.3. LES ADJUVANTS :

Ce sont des composés qui augmentent l'immunogénicité de l'Ag.

- Ils agissent en formant des dépôts à partir de l'Ag est progressivement libéré, ils stimulent ainsi une réponse inflammatoire locale qui attire les phagocytes et les lymphocytes.

Ainsi le contact de l'Ag avec les cellules compétentes est ainsi prolongé.

1.9.3. LES CONDITIONS LIEES A L'HOTE :

1.9.3.1. LES PREDISPOSITIONS GENETIQUES :

- Selon l'espèce à laquelle on s'adresse la RI peut varier, ainsi il est beaucoup plus facile d'obtenir une réponse immunitaire cellulaire chez le cobaye que chez la souris.

Selon les individus d'une même espèce la RI peut également varier.

- On décrit aussi de bons répondeurs et des mauvais répondeurs vis-à-vis d'un même immunogène.

1.9.3.2. L'AGE :

Le contact entre un immunogène et le système immunitaire immature d'un individu jeune peut entraîner une tolérance immunitaire. La réaction des sujets âgés est souvent déficiente.

1.9.3.3. LA PATHOLOGIE :

Les maladies affectant directement ou indirectement le système immunitaire affectent aussi la réponse immunitaire.

1.9.3. CONDITIONS LIEES A L'HOTE ET L'AG (SELON LA REACTION IMMUNOLOGIQUE) :

1.9.3.1.Ag THYMODEPENDANTS : Ces antigènes impliquent les lymphocytes T. La réponse immunitaire humorale est de type IgG de forte affinité, avec cellule mémoires.

1.9.3.2.AG THYMOINDEPENDANTS : ce sont des Ag qui provoquent la production d'Ac en l'absence des lymphocytes T. La réaction immunologique est de type IgM de faible affinité ,sans mémoire.

1.10. LES PRINCIPAUX IMMUNOGENES :

Les immunogènes sont classés suivant de nombreux critères tels que :

1.10.1. SELON LA NATURE CHIMIQUE :

A)-LES PROTEINES : sont les immunogènes les plus puissants, elles sont des molécules très antigéniques du fait du polymorphisme de leur structure et des différences espèces et entre les individus au de la même espèce. La très grande majorité des protéines sont des Ag thymodépendants.

B)-LES POLYSACCHARIDES :

Comparativement aux protéines, les polysaccharides ont une structure chimique relativement simple qui rend plus aisée l'étude des épitopes.

Les polysaccharides ne sont immunogènes chez l'Homme que si leur poids moléculaire atteint 100 KD. En raison de leur faible catabolisme et de leur persistance dans l'organisme ils provoquent une production prolongée d'Ac.

Les Ag polysaccharidiques possèdent souvent des sucres dits immunodominants car ils inhibent mieux les Ac que d'autres sucres. Ces sucres appartiennent habituellement à la partie terminale.

C)-LES LIPIDES :

Ils ne sont pratiquement pas immunogéniques sauf combinés à des protéines ou des glucides comme le cardiolipide, Ag utilisé pour le diagnostic sérologique de la syphilis lors de la réaction Bordet-Wasserman.

D)-LES ACIDES NUCLEIQUES :

Ils sont faiblement immunogéniques, combinés à des protéines comme le sérum albumine méthylée, il est possible d'obtenir des Ac antiacides nucléiques (ADN, ARN , polynucléotides de synthèse).

E)-LES METAUX :

Certains peuvent se comporter comme des proantigènes.

1.10.2.SELON LA NATURE ALLOCHTONE :

A)-LES Ag HETEROPHILES :

Ce sont des Ag que l'on trouve chez différentes espèces vivantes, y compris les espèces fort éloignées dans la phylogénèse (par exemple : animaux et végétaux). Le plus connu des Ag hétérophiles est l'Ag de Forssmann.

B)-LES XENO-Ag :

Ils furent appelés hétéro-Ag, Ils désignent des Ag qui proviennent d'une espèce différente de l'individu immunisé. En médecine humaine les xéno-Ag les plus rencontrés sont ceux des micro-organismes (Bactérie virus, parasites).

C)-LES ALLO-Ag :

Ils furent appelés Iso-Ag. Ils désignent des Ag portés par des individus différents au sein d'une espèce. Ce sont par exemple les Ag de groupes sanguins.

D)-LES AUTO-Ag :

De nombreux cas pathologiques montrent qu'un individu peut s'immuniser contre ses propres constituants qui alors des autoAg.

E)-LES Ag D'ORGANES :

Ce sont des Ag identiques présents sur le même organe dans la même espèce ou dans des espèces différentes.

1.10.3. LES IMMUNOGENES ARTIFICIELS :

Nous avons vu comment les haptènes deviennent immunogéniques après fixation sur un porteur. La combinaison protéine(p) plus haptène(H) donne un immunogène nouveau.

1.10.4. LES IMMUNOGENES DE SYNTHESE :

La polymérisation d'acides aminés permet d'obtenir des peptides totalement artificiels. La composition des ces polypeptides est variables suivant les types d'acides aminés utilisés pour la synthèse.

L'utilisation d'un seul acide aminé permet d'obtenir un homopolymère celle de plusieurs acides aminés donne des copolymères.

Les homopolymères sont peu ou pas immunogènes.

-Les copolymères des deux acides aminés sont faiblement immunogènes, ceux de trois acides aminés et plus le sont toujours, ceci est vrai pour les copolymères de l-aminoacides, mais ceux produits à partir de D aminoacides, non métabolisés sont peu ou pas immunogènes.

L'étude de l'immunogénicité et de la spécificité (antigénicité)de ces protéines de synthèse à confirmer le rôle joué par divers facteurs(complexité chimique ,conformation spatiale , charge électrique etc..)