

**« Antigènes, haptènes : motifs
moléculaires inducteurs d'une
réponse immune »**

F. Bérard

Inserm U851 - Service d'Immunologie Clinique

CHU Lyon-Sud

Jeudi 5 novembre 2009 16h-18h

Antigènes

- = substances capables d'induire une réponse immunitaire spécifique
- immunogénicité : capacité à induire une réponse immunitaire humorale / cellulaire T
- antigénicité : capacité à être reconnu ultérieurement (se combiner) / AC / TCR
- Tous les immunogènes sont antigéniques

Rôle de l'immunogène dans l'immunogénicité

4 caractères qui rendent immunogène :

1- Reconnu comme étranger

2- Taille moléculaire

3- Complexité chimique

4- Capacité à être apprêté et associé à une molécule du CMH

Reconnu comme étranger

- **ex: BSA bovine immunogène chez le lapin et pas chez la vache**
- **exceptions :**
 - a) Conservation de certaines molécules entre les espèces (collagène, cyt C) : peu immunogènes**
 - b) Constituants du soi habituellement séparés du SI : immunogènes dans la même espèce (cornée, sperme : auto-immunité)**

Taille

- entre 5 et 10 kD : peu immunogènes
- optimal : 100 kD

Haptènes

- Petites molécules (< 10kD) trop petites pour être immunogènes, mais sont antigéniques
- Pour devenir immunogènes, doivent se lier à une protéine porteuse (*haptein* = fixé / attaché)

Composition / Hétérogénéité chimique

- **La reconnaissance se fait en 3D**
- **Etude des polymères synthétiques**
 - **homopolymères (1 seul aa) : peu immunogènes**
 - **copolymères (2 ou + aa) : + immunogènes**
 - **copolymère + aa aromatiques : ++ immunogènes**

copolym. ac. glu + lysine = immunogène / 30-40 kD.
idem + tyrosine : immunogène à 10-20 kD

Structure spatiale

- Lys - Ala - His - Gly - Lys - Lys - Val - Leu

Séquence des amino acides
de la chaîne polypeptidique

STRUCTURE PRIMAIRE

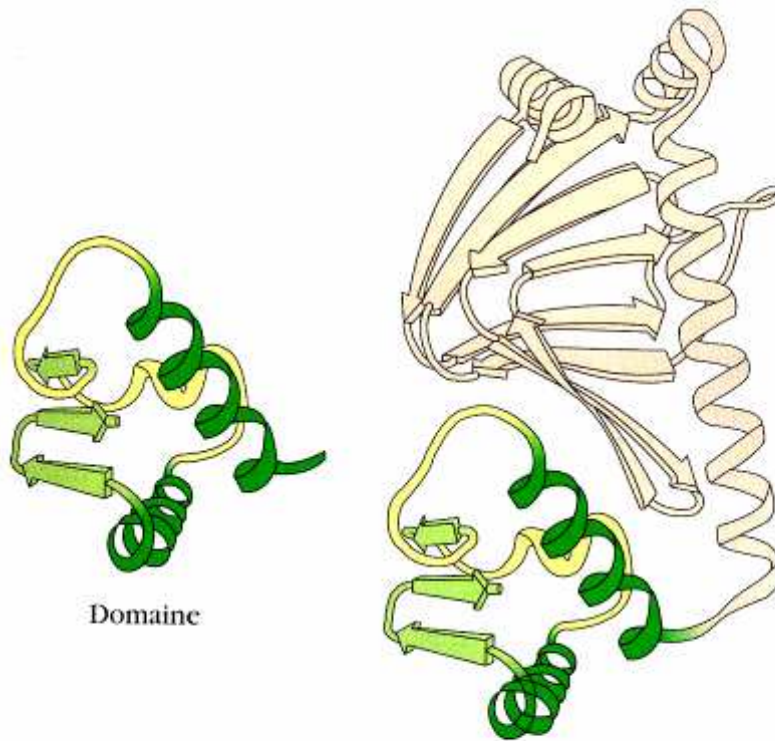


Hélice α



Feuillet plissé β

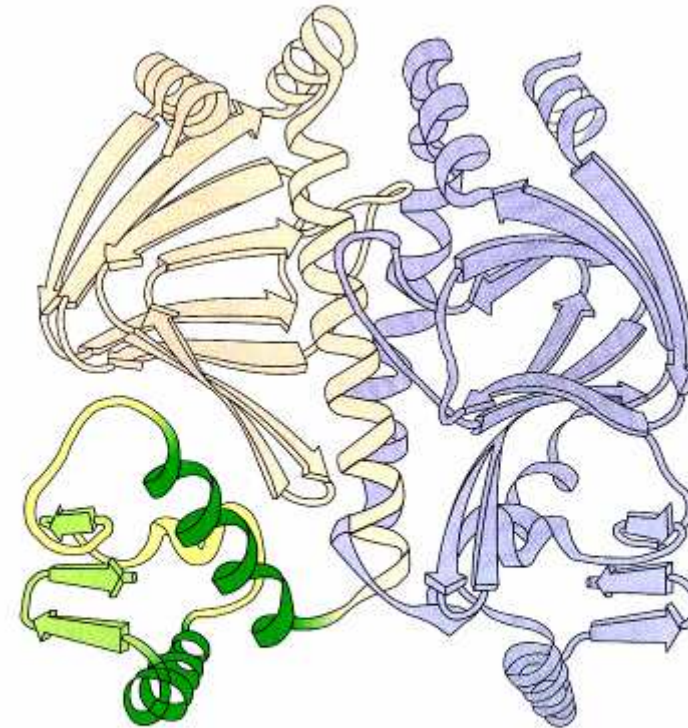
STRUCTURE SECONDAIRE



Domaine

Molécule d'un polypeptide monomérique

STRUCTURE TERTIAIRE



Molécule d'une protéine dimérique

STRUCTURE QUATERNAIRE

Apprêtement / association CMH

- Les molécules résistantes à l'apprêtement sont de mauvais immunogènes
- ex : aa L (Lévogyres) / D (Dextrogyres)
- dans la nature : formes L bien dégradés par les enzymes des APC
- Polymères de formes L d'aa : OK
- Polymères de formes D : non immunogènes
- molécules solubles = peu immunogènes (moins bien phagocytées)

Rôle de l'individu dans l'immunogénicité

- **Pour une même molécule, les réponses vont varier en fonction :**
 - 1- **du génotype du receveur**
 - 2- **dose et voie d'administration**
 - 3- **association à un adjuvant**

Génotype

- **Les souris de souches différentes : réponses AC ou plutôt cellulaires T pour un même Ag**
- **Croisement des souches : naissance d'individus dont les réponses sont intermédiaires**
- **Contrôle du type de réponse immunitaire par les gènes (du CMH, du BCR, du TCR, des protéines de la régulation immunitaire...)**

Taux et voie d'administration

- Courbe dose/réponse pour chaque Ag
- Insuffisante / optimale / trop importante
- Nécessité de répétition des contacts (« rappel »)
- Administration parentérale (para / enteric) :
IV, IP, scut, ID, IM... : organes lymphoïdes secondaires différents en fonction de la voie

Adjuvants

- *Adjuvare* = aider
- Utilisation en mélange avec des Ag peu immunogènes

4 modes d'action possibles :

- 1- Prolongation présence Ag (sels d'aluminium)**
- 2- Augmentation signaux costim. (via TLR)**
- 3- Induction de granulome (freund complet)**
- 4- Stimulation prolif lymphocytes**

Epitopes

- **régions immunologiquement actives d'un immunogène, qui se lient aux récepteurs membranaires spécifiques d'un antigène (TCR / AC)**
- **les cellules B et les cellules T reconnaissent des épitopes différents d'une même molécule antigénique**

Reconnaissance épitope / B-T

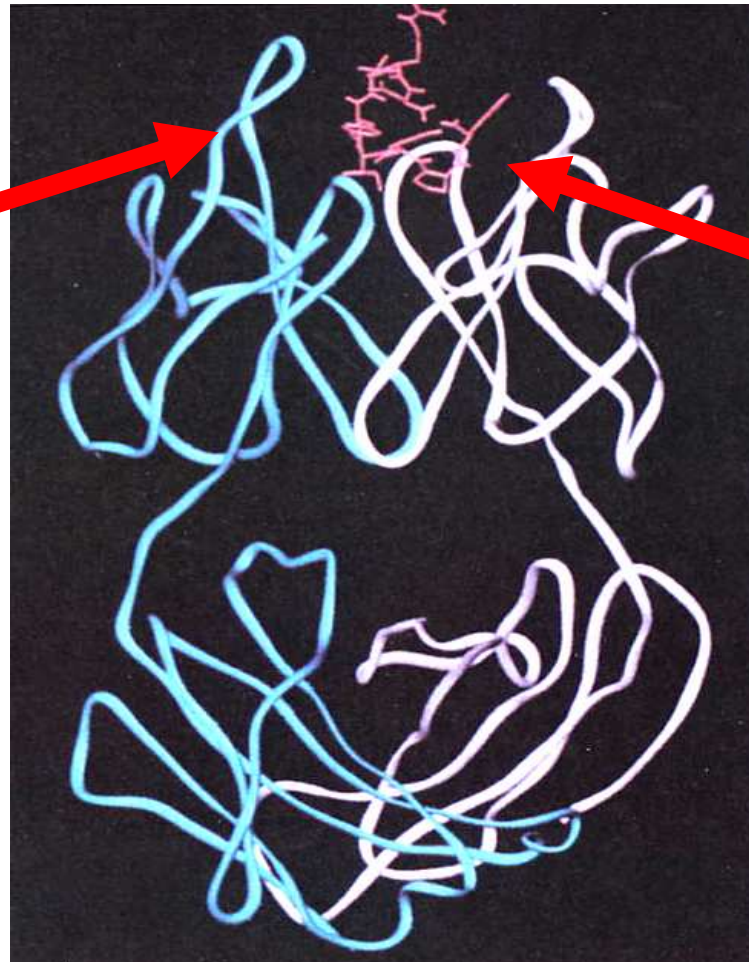
- **Les LB reconnaissent un Ag soluble / BCR**
- **le site épitopique doit donc être accessible (surface libre « exposée » de l'immunogène)**

- **Les LT reconnaissent un complexe épitope/CMH**
- **le site épitopique peut donc être « interne » à la molécule immunogène : les épitopes T sont d'ailleurs plutôt « internes ».**

Reconnaissance épitope B

- **Petits peptides, haptènes, carbohydrates, oligonucléotides : fixation dans une « poche » de l'AC**

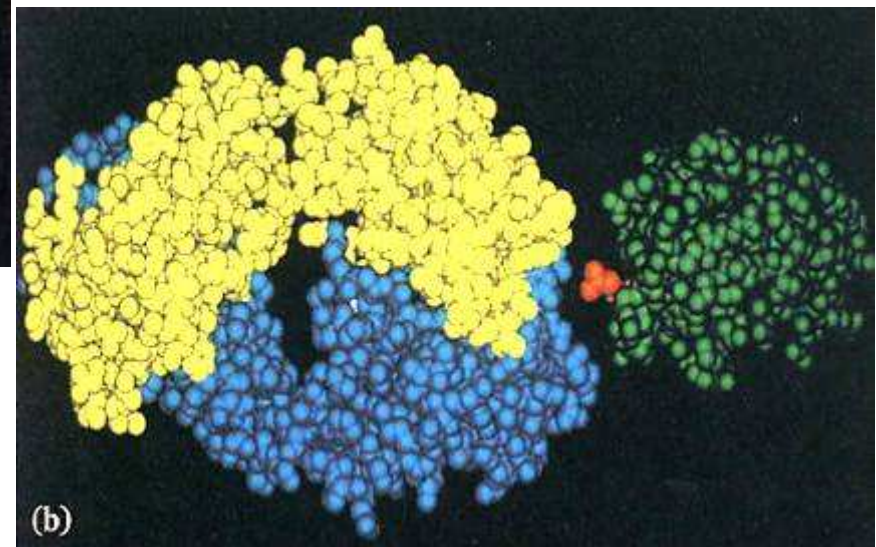
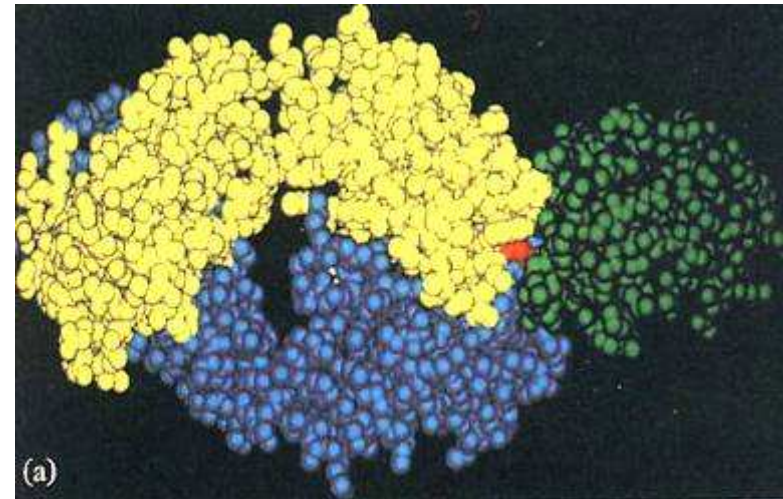
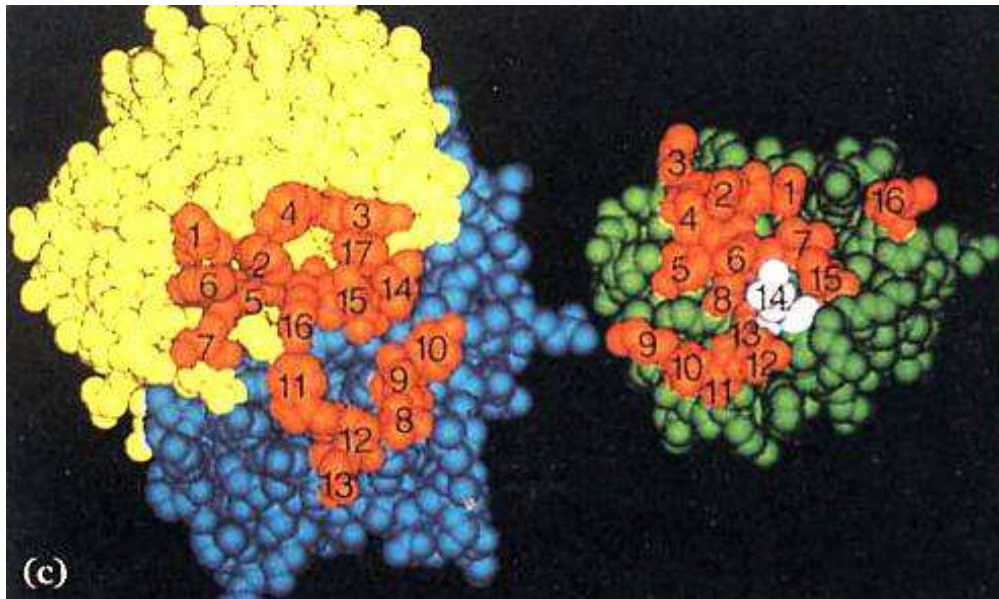
VH
(partie
variable
de la
chaîne
lourde)



VL
(partie
variable
de la
chaîne
légère)

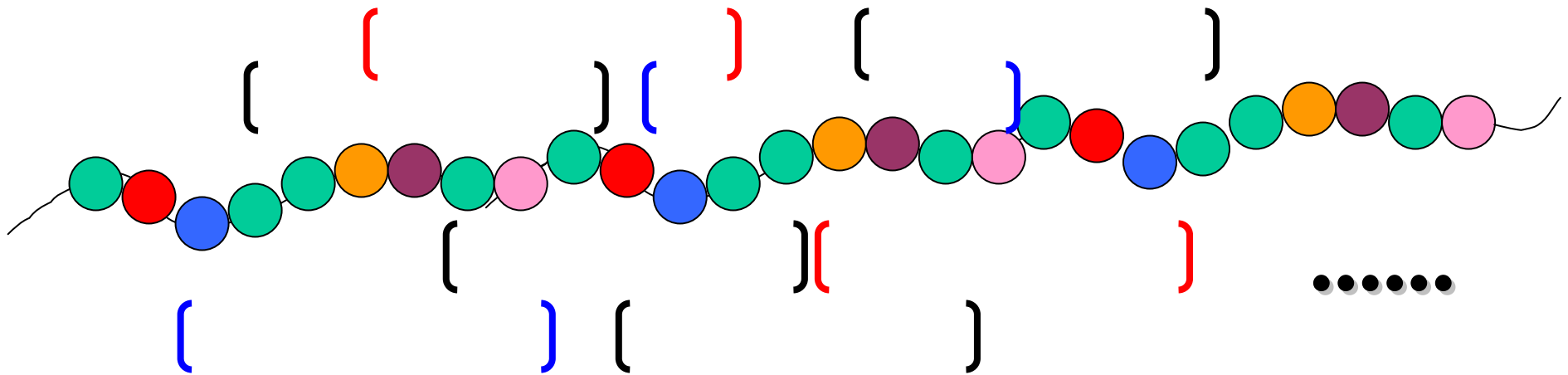
Reconnaissance épitope B

- **Grosses molécules : contact avec l'AC sur une large surface « plate »**



Reconnaissance épitope B

- Les protéines complexes contiennent de nombreux épitopes B qui se recouvrent : certains sont immunodominants (et différents selon espèces)



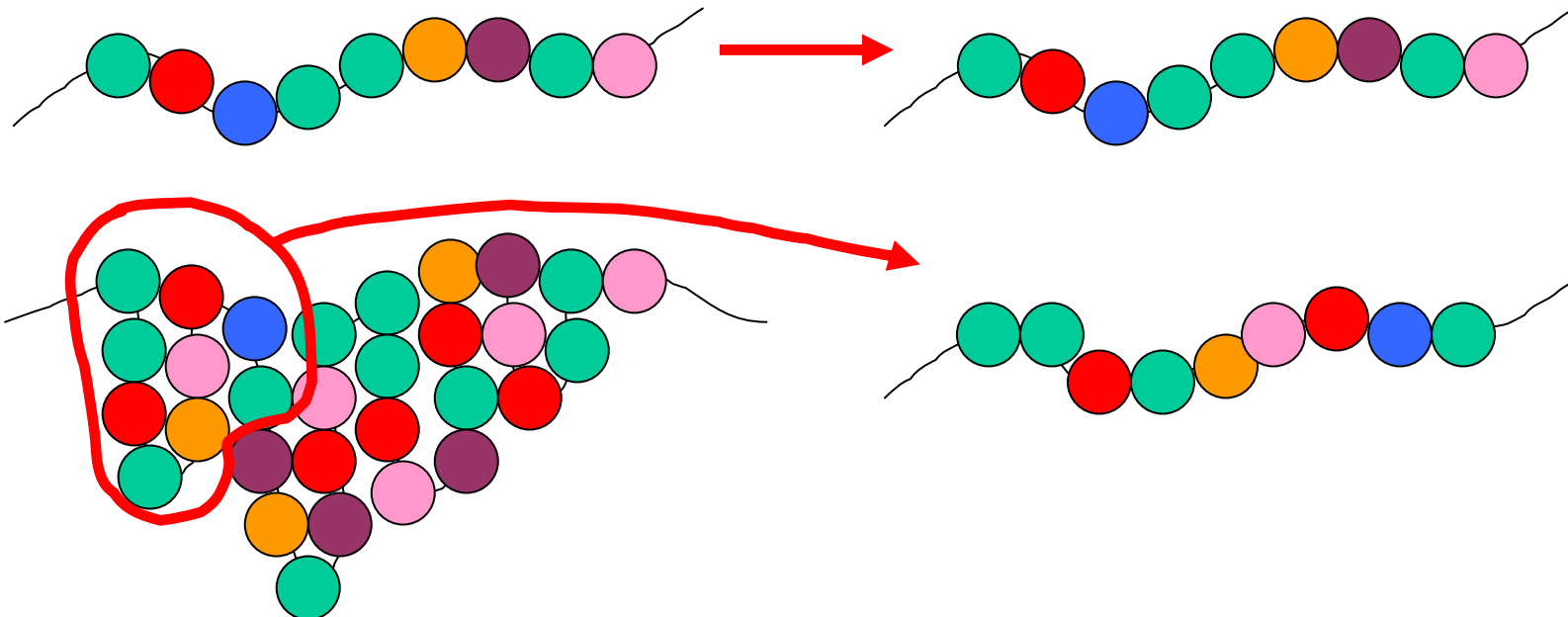
- Notion du « pêché originel »

Reconnaissance épitope B

- Complexe binaire Ig/Ag
- Fixation d'un Ag soluble sans problème
- Pas d'implication nécessaire des moléc. CMH
- Ag = Protéines, Polysaccharides, lipides
- Peptides « accessibles » hydrophiles, mobiles
avec séquences aa séquentiels / conformationels

Reconnaissance épitope B

- **Epitopes séquentiels : conservés lors de la dénaturation de la protéine**



- **Epitopes conformationnels : disparaissent lors de la dénaturation de la protéine**

Reconnaissance épitope B

- **Conséquence : en cas de dénaturation de la molécule (protéine) les épitopes « internes » sont démasqués**
- **Dans ce cas, les AC dirigés contre les épitopes « externes » peuvent ne plus reconnaître la molécule dénaturée par la suite**

Reconnaissance épitope B

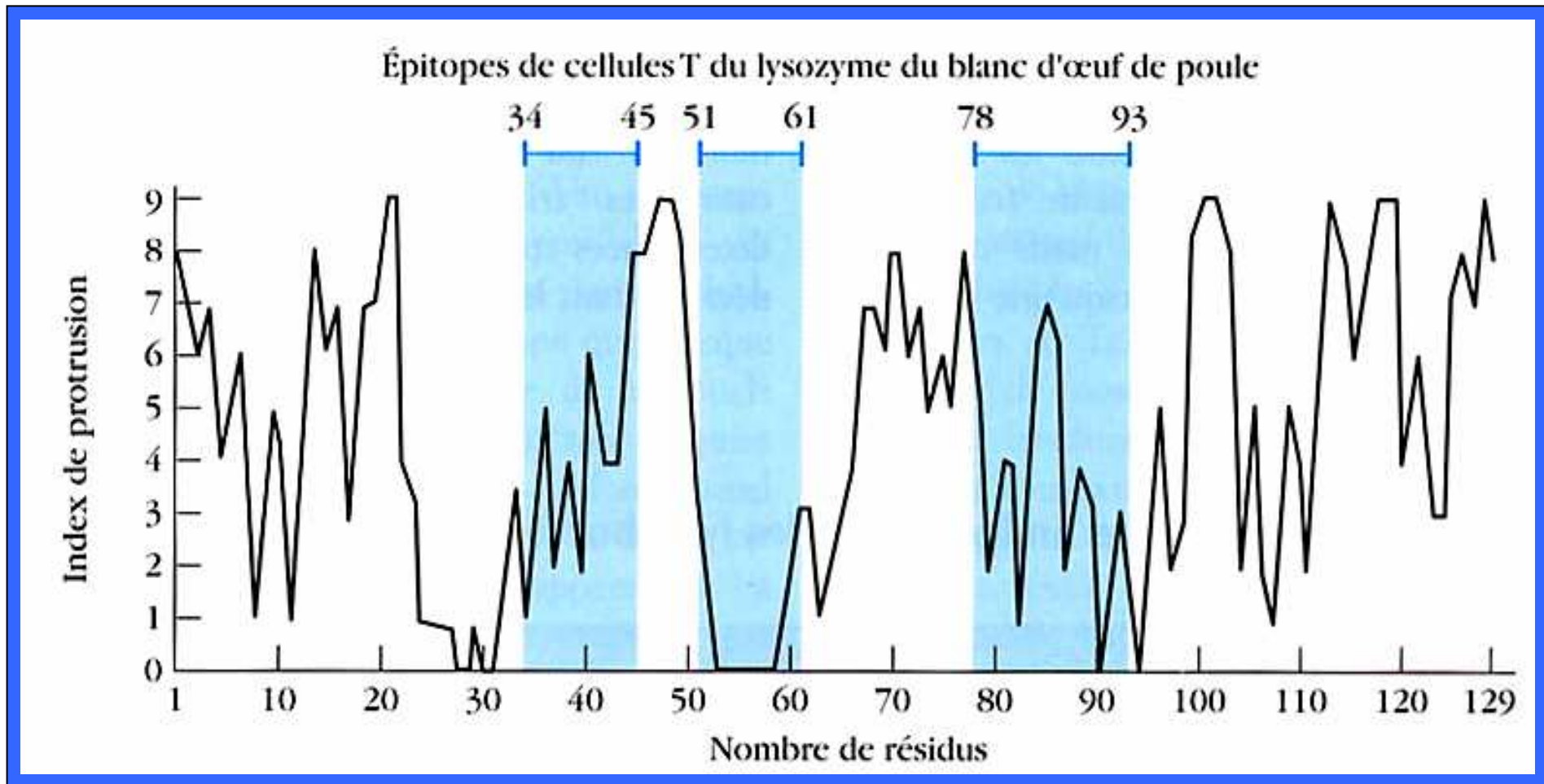
- **Les épitopes B se localisent plutôt dans les régions « flexibles », « mobiles » des protéines**
- **L'affinité des AC dirigés contre des épitopes fixes est néanmoins plus forte**

Reconnaissance épitope T

- 1959 : Gell et Benacerraf

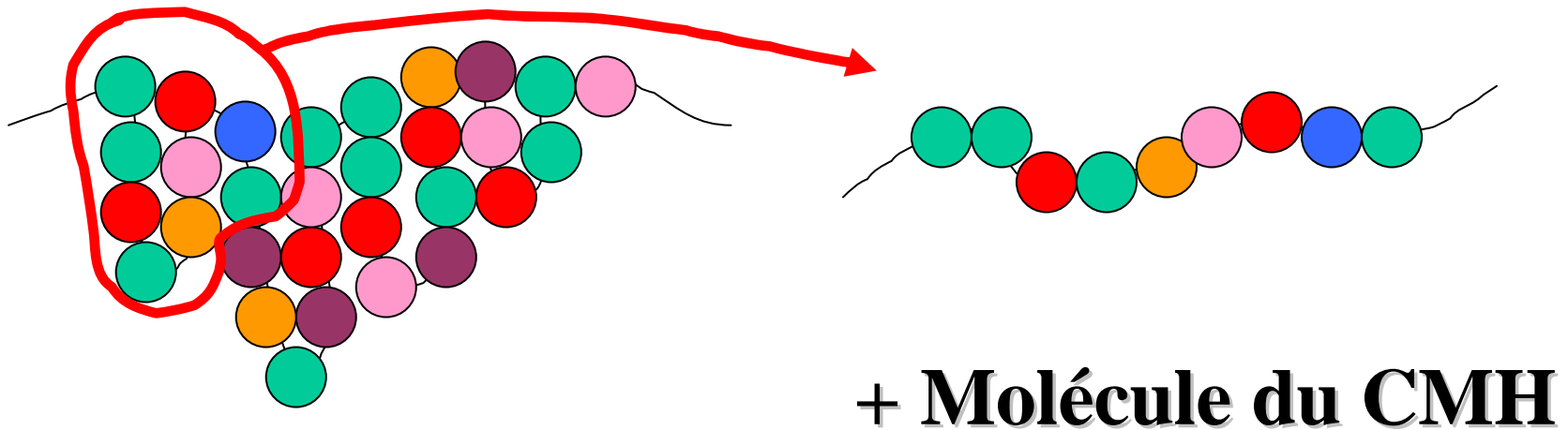
| Immunisation Primaire | Immunisation Secondaire | Mesure Réponse B secondaire (AC) | Mesure Réponse T secondaire (DTH) |
|----------------------------------|------------------------------------|---|--|
| Protéine Native | Protéine Native | + | + |
| Protéine Dénaturée | Protéine Native | - | + |

Particularités des épitopes T

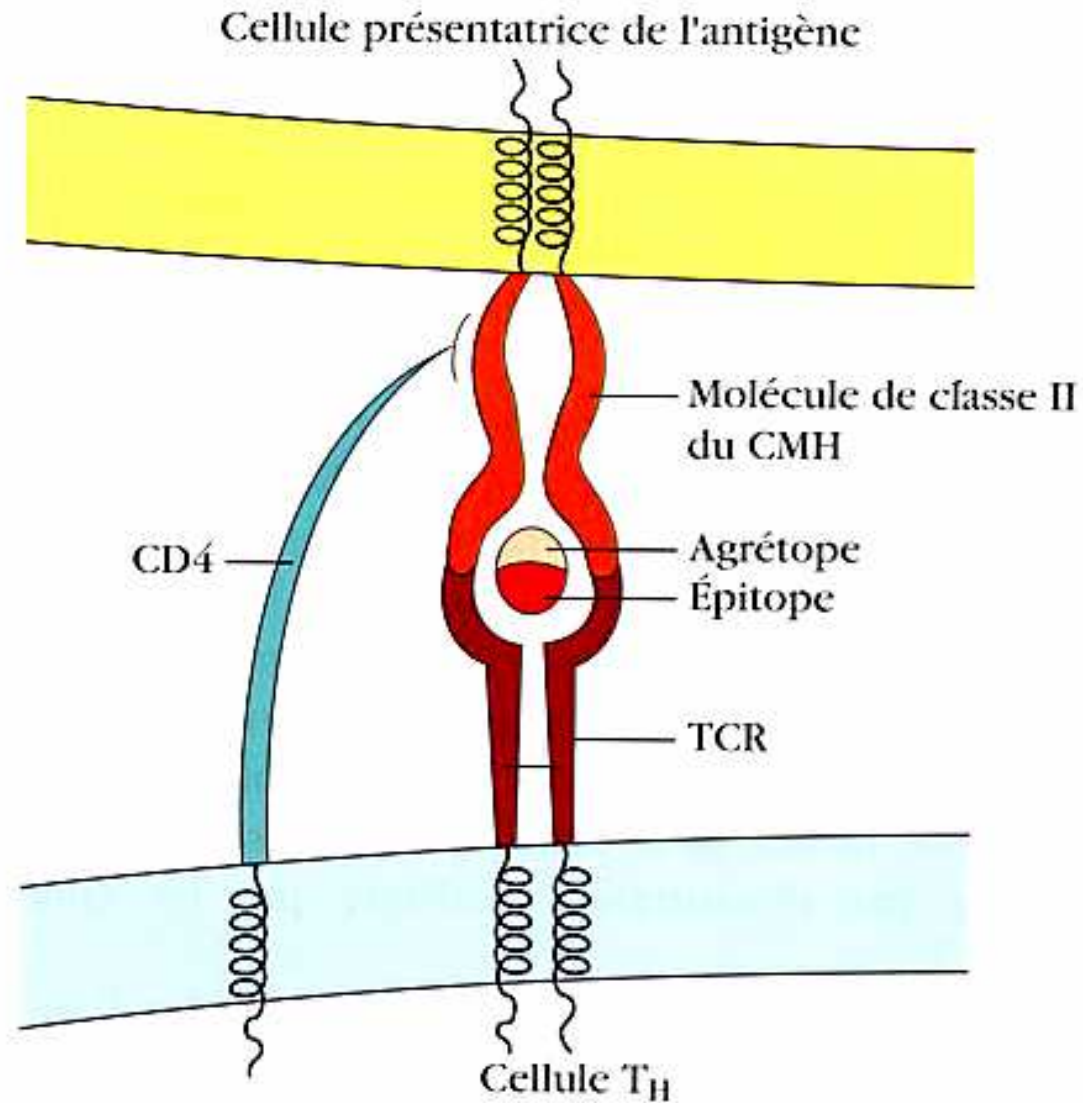


Reconnaissance épitope T

- **Epitopes linéaires issus d'un apprêtement de l'antigène**



Reconnaissance épitope T



Reconnaissance épitope T

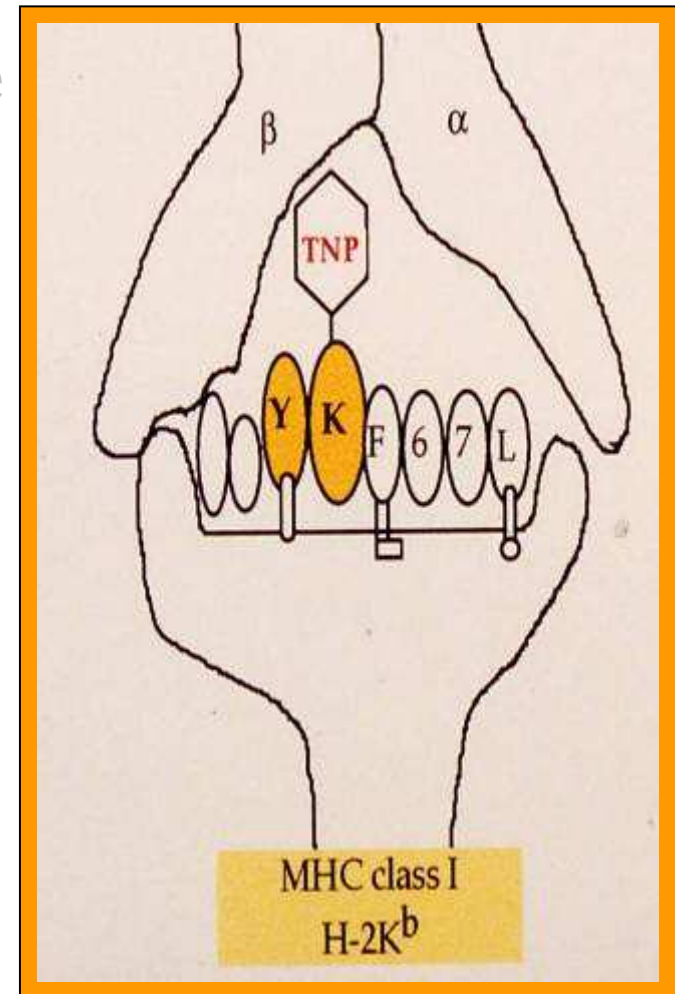
- Complexe tertiaire TCR/Ag/CMH
- Pas de fixation d'un Ag soluble
- Implication nécessaire des moléc. CMH
- Ag = Protéines +++, certains lip. & glycolip.
- Peptides linéaires produits par apprêtement de l'antigène et association aux molécules du CMH

HAPTENES

Antigéniques mais non immunogéniques

= chimiques non protéiques de PM < 10 kD capables d'interagir avec des acides aminés

(DNP, TNP... : lysine, Ni : histidine)



Haptènes

- **Karl Landsteiner : Protéine hapténisée injectée au lapin**
 - 1- Ac contre l'haptène**
 - 2- Ac contre la protéine**
 - 3- Ac contre des épitopes haptène + protéine**

Haptènes

- **Les Haptènes peuvent induire une rupture de tolérance**
- **Lansteiner : Lapin / BSA**
- **Weigle : Lapin / Thyroglobuline + TNP
(pas de rupture / thyroéo + adjuvant)**



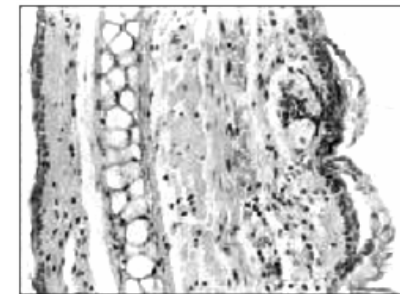
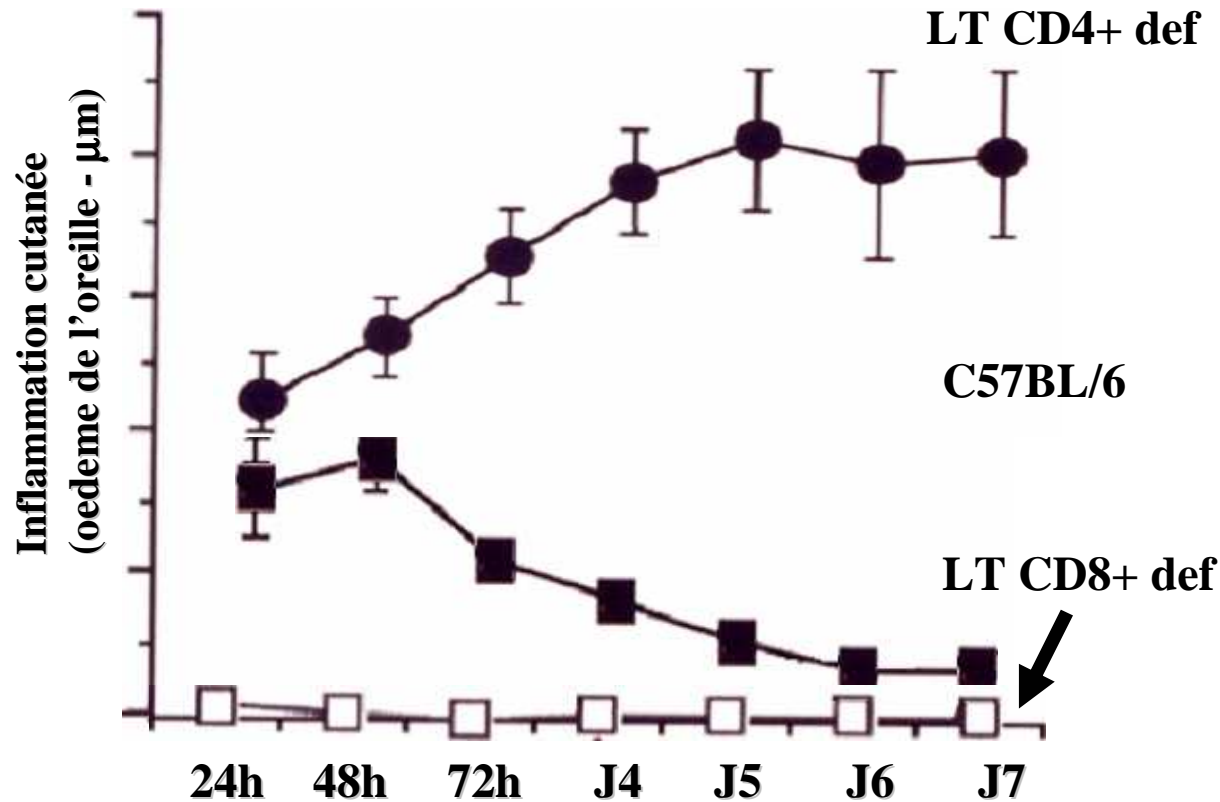
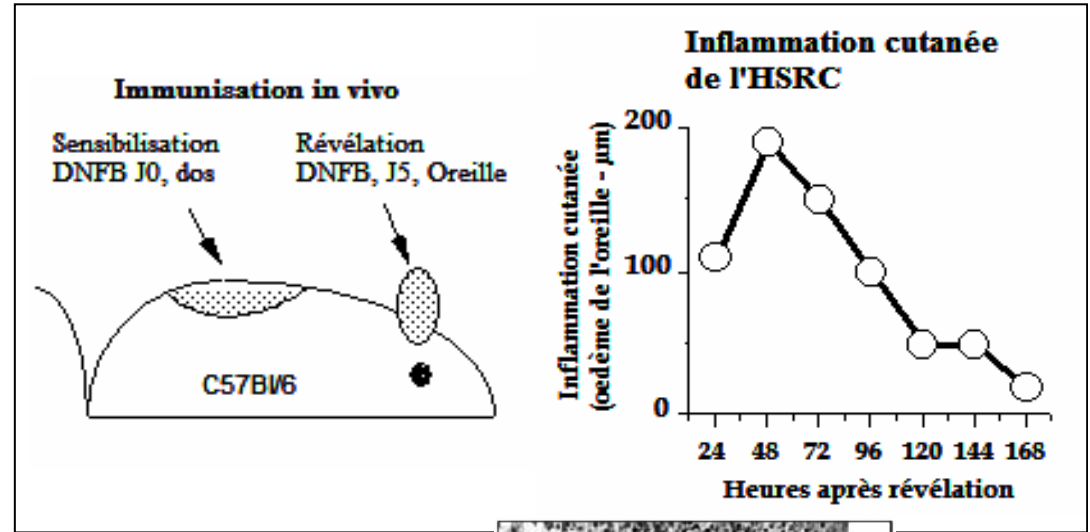
HSR de contact

Modèle de souris :

Les LT CD8+ sont effecteurs
 Les LT CD4+ sont régulateurs

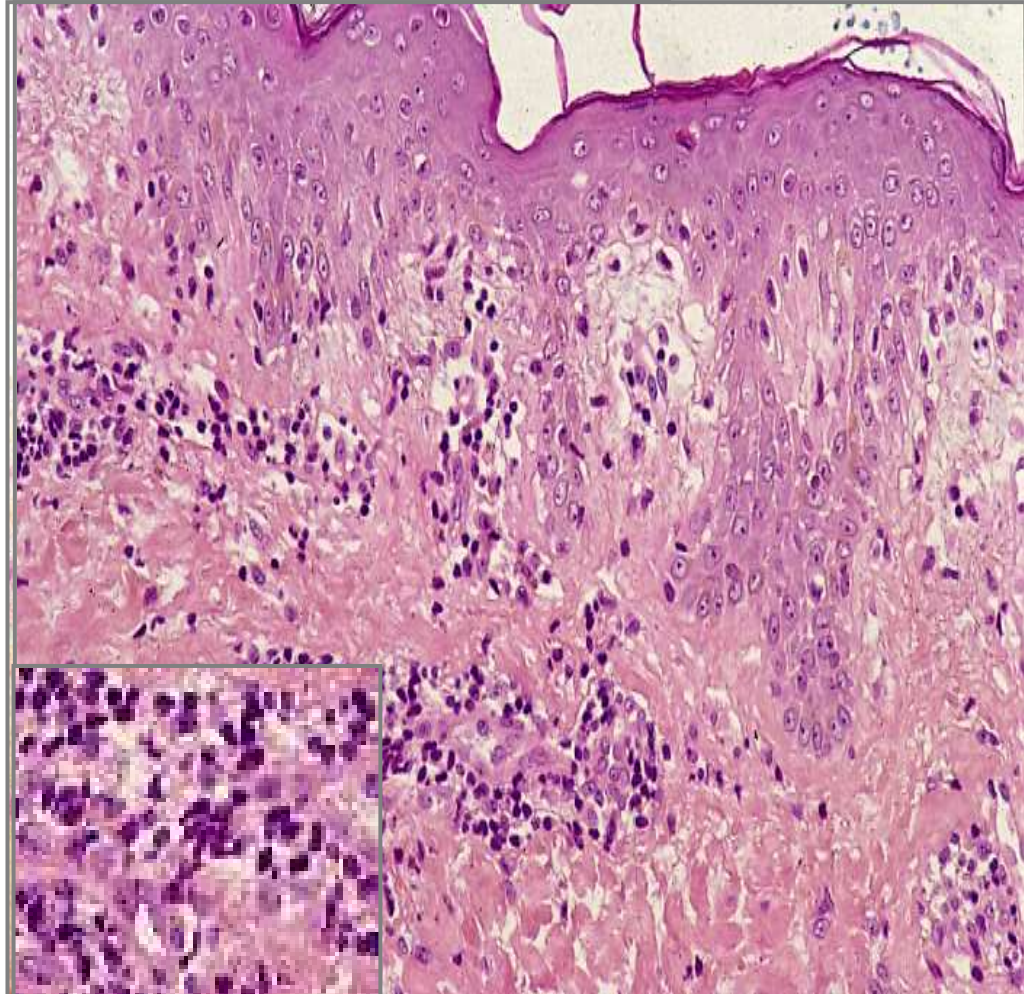
Bour et al, Eur J Immunol, 95

Krasteva et al, J Immunol, 98



Allergie aux médicaments

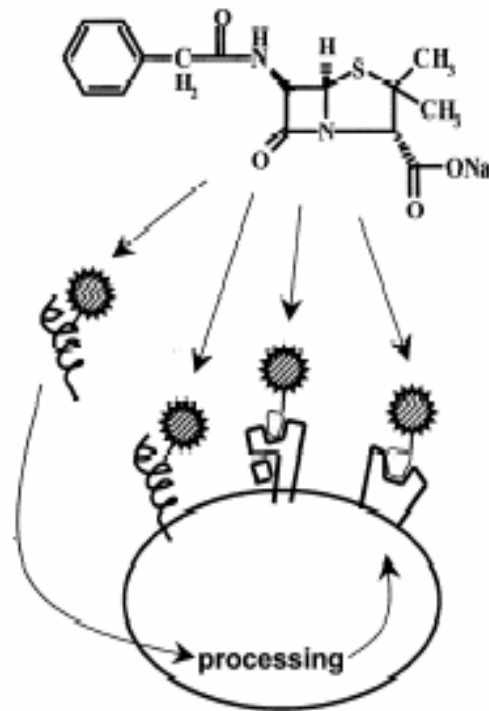
Maladies inflammatoires (HSR) dues à des LT spécifiques



Haptènes Médicamenteux chez l'Homme

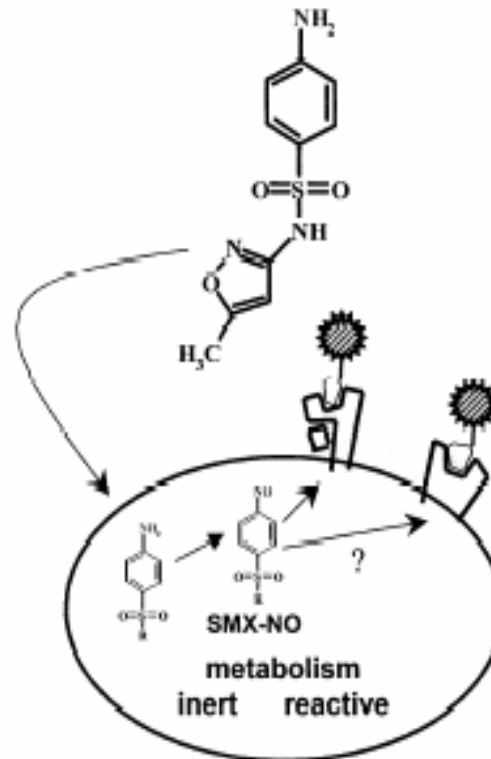
Drug presentation to T cells

hapten
(penicillin)



direct modification of
proteins (soluble, cell bound,
MHC/peptide complexes)

prohapten
(sulfamethoxazole (SMX))



metabolism is required to
generate reactive compounds

Conclusion

- **Reconnaissance de l'antigène / haptène libre par les AC (libre ou en surface des LB)**
- **Notion d'épitope séquentiel (T) / conformationel (B)**
- **Nécessité d'apprêtement de l'antigène pour reconnaissance par les LT**
- **Un haptène est antigénique, mais non immunogène : nécessité d'une protéine porteuse**