

Faculté de médecine d'Alger
Département de médecine
3^{ème} année de médecine

Hypersensibilité de type I

Pr AIT HAMOUDI H., Pr BENYAHIA A.

Année universitaire 2021 - 2022

Introduction

Réactions immunes exagérées

dirigées contre des antigènes de l'environnement:
«Allergène »

Classées par GELL & COOMBS selon la chronologie
d'apparition des symptômes et selon les éléments
effecteurs.

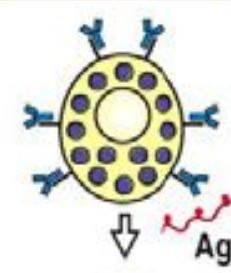
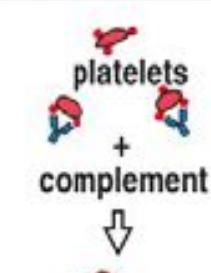
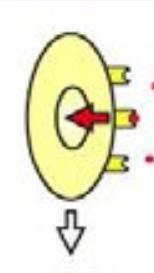
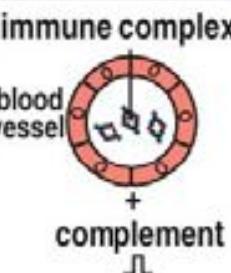
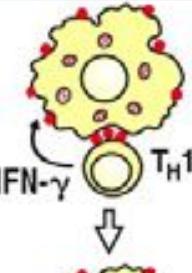
Introduction

Evolution des états d'HS se fait en deux phases :

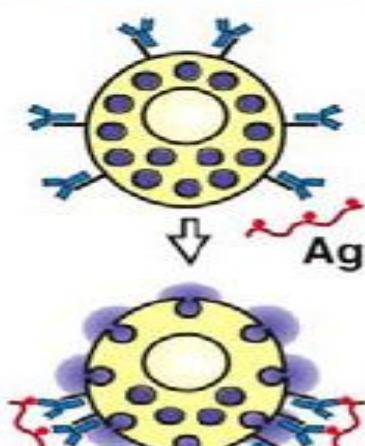
Une phase de sensibilisation silencieuse

Une phase de déclenchement symptomatique
à la réintroduction du même allergène.

Etats d'hypersensibilité (HS): classification de Gell & Coombs

Type I	Type II		Type III	Type IV
IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells
Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen
Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation
				
• Rhinite allergique • Asthme, • Choc anaph. • Anaphylaxie	° Cytopénies médic. ° Réaction transfus. ° Anémie Hémolytique autoimm. ° Pemphigus	° Thyroidite ° Myasthénie.	° Réaction d'Arthus ° Maladie sérique ° Lupus érythémateux ° Vasculites immuno.	° IDR tuberculine ° Rejet de greffes ° Arthrite, Diabète, ° Psoriasis

Hypersensibilité de type I ou Anaphylaxie

Type I	
Anticorps	IgE
Antigène	Antigène soluble
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes  A diagram illustrating the mechanism of mast cell activation. It shows two mast cells. The top mast cell has several blue Y-shaped IgE molecules bound to its surface. A red wavy line labeled 'Ag' (antigen) is also bound to one of these IgE molecules. The bottom mast cell is shown in a more activated state, with many small purple granules visible on its surface, indicating degranulation.

Eléments impliqués:

- IgE
- Allergène
- Mastocytes

Introduction

Réactions liées à la production exagérée IgE,
dirigées contre des antigènes de l'environnement
«Allergène »

Délai d'apparition: immédiatement après un deuxième
contact avec l'Ag,

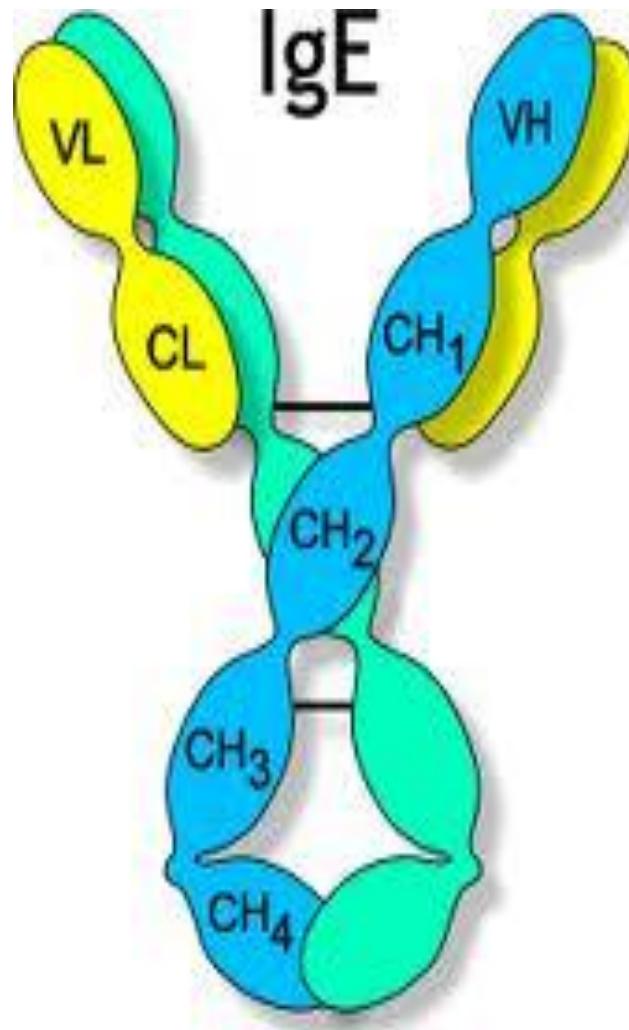
l'HS de type I = HS immédiate.

Eléments impliqués dans l'HS de type I (A)

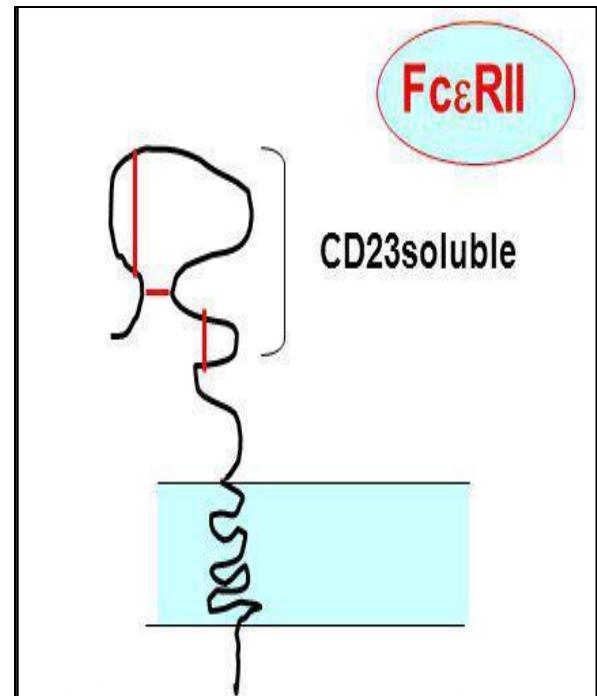
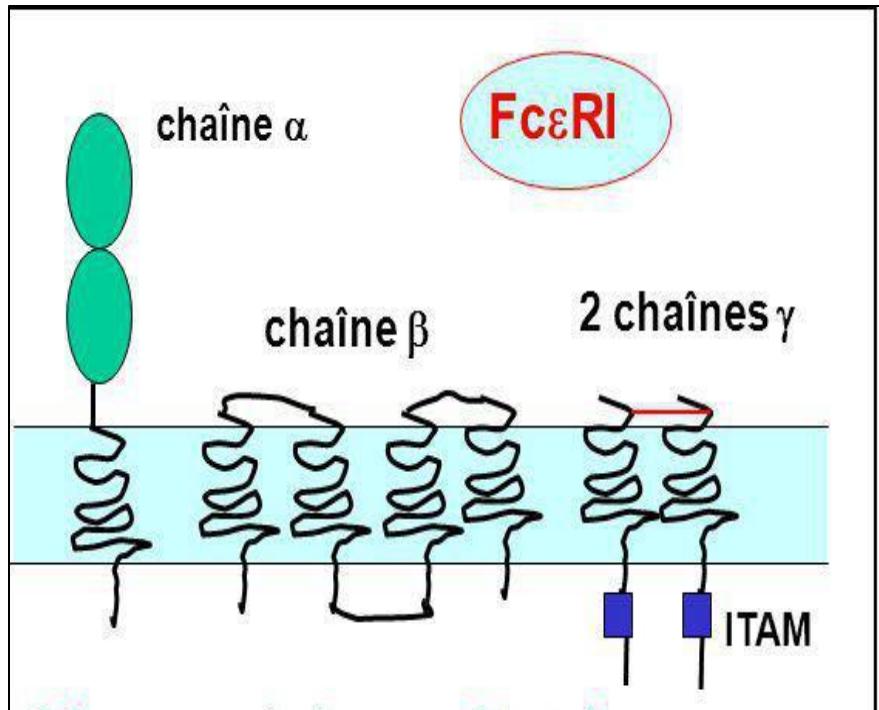
2 chaînes H (ϵ): V ϵ
4 C ϵ

2 chaînes L (κ) ou (λ):
VL
CL

Glycosylation +++
 $\frac{1}{2}$ vie 2,5 jours
Homocytotropie

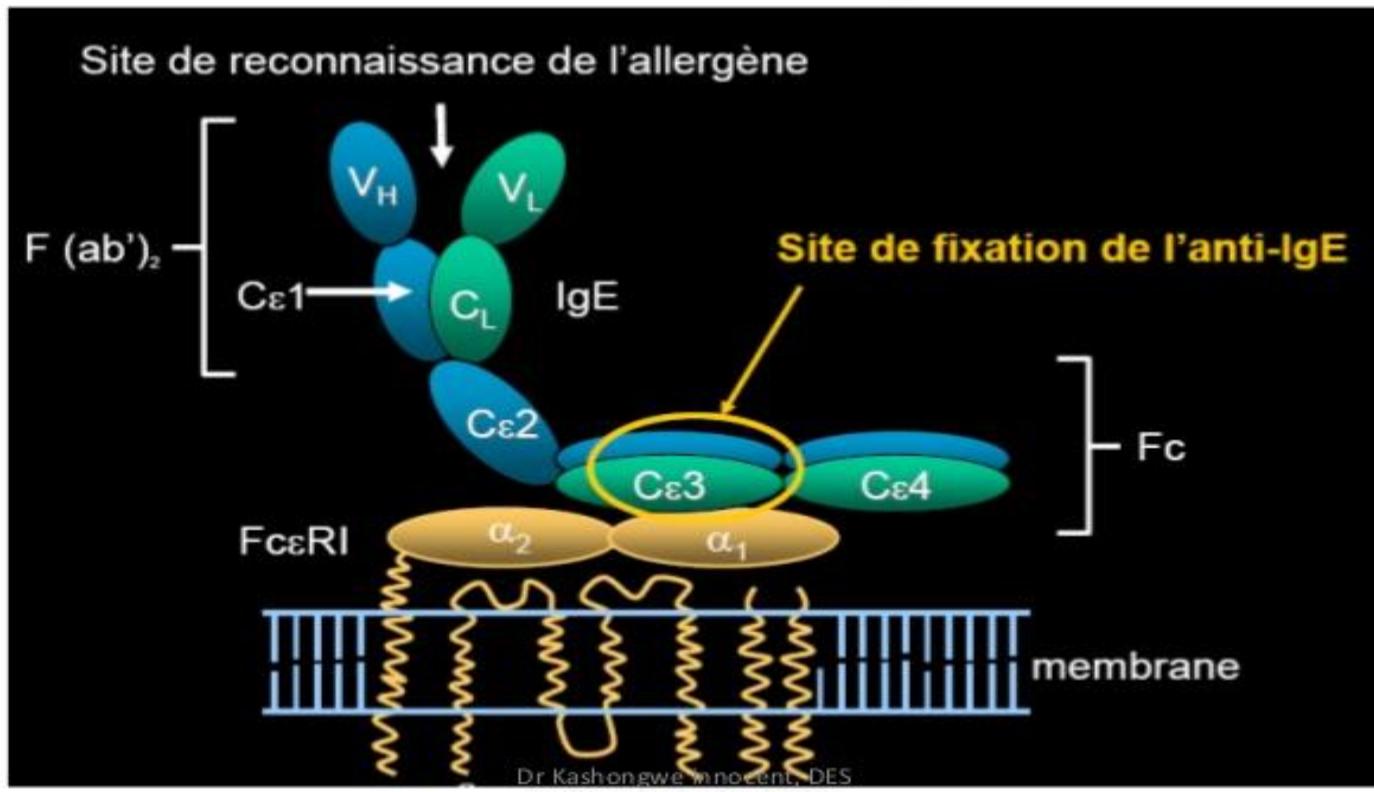


Récepteurs des IgE



Interaction de l'IgE avec son récepteur

IgE: récepteurs:



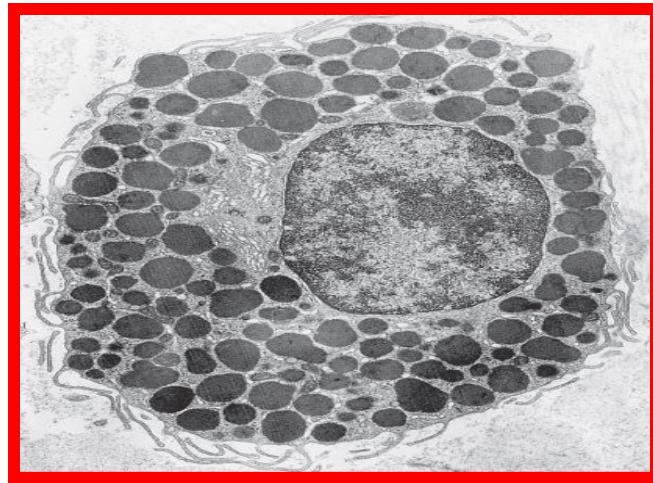
Dr Kashongwe Innocent, DES
pneumologie, UCAD, Dakar

Eléments impliqués dans l'HS de type I (C)

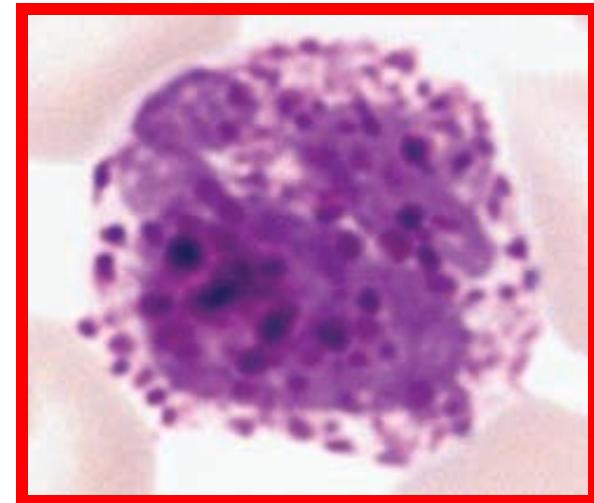
Panel Pneumallergènes		Panel Trophallergènes		Panel Mixte (Pneuma et Tropha)	
t23	cyprès	f25	tomate	f85	céleri
t04	noisetier	f96	avocat	f14	soja
t15	frêne	f92	banane	f13	arachide
t07	chêne	fx29	agrumes	f12	pois
t09	olivier	f84	kiwi	f96	avocat
t03	bouleau	f13	arachide	f26	porc
g12	seigle	f17	noisette	f04	blé
g14	avoine	f12	pois	f24	crevette
g08	paturin	f14	soja	f03	morue
g06	phléole	f85	céleri	f84	kiwi
g15	blé	f27	bœuf	f02	lait
g03	dactyle	f83	poulet	f01	blanc d'œuf
g02	chiendent	f26	porc	t03	bouleau
w09	plantain	f207	palourde	t09	olivier
w10	chénopode	f24	crevette	t07	chêne
w21	pariétaire	f23	crabe	t11	platane
w01	ambroisie	f40	thon	t23	cyprès
w06	pollen d'armoise	f03	morue	g15	blé
e01	chat	f47	ail	g06	phléole
e02/e05	chien	f48	oignon	w01	ambroisie
e03	cheval	f45	levures	w21	pariétaire
m06	alternaria	f10	sésame	w06	pollen d'armoise
m03	aspergillus	f09	riz	e01	chat
m05	candida	f08	maïs	e02/e05	chien
d201	blomia	f04	blé	m03	aspergillus
d01	d.ptero	f76	alpha-lactalbumine	m06	alternaria
d02	d.farinae	f77	beta-lactoglobuline	i06	blatte
k82	latex	f78	caséine	d01	d.ptero
i06	blatte	f01	blanc d'œuf	d02	d.farinae
	CCD	CCD	CCD		CCD

Les allergènes

Eléments impliqués dans l'HS de type I (B)



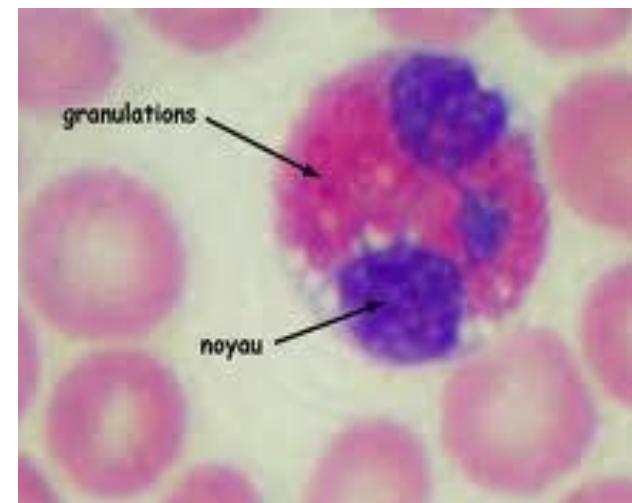
Mastocyte



Polynucléaire basophile

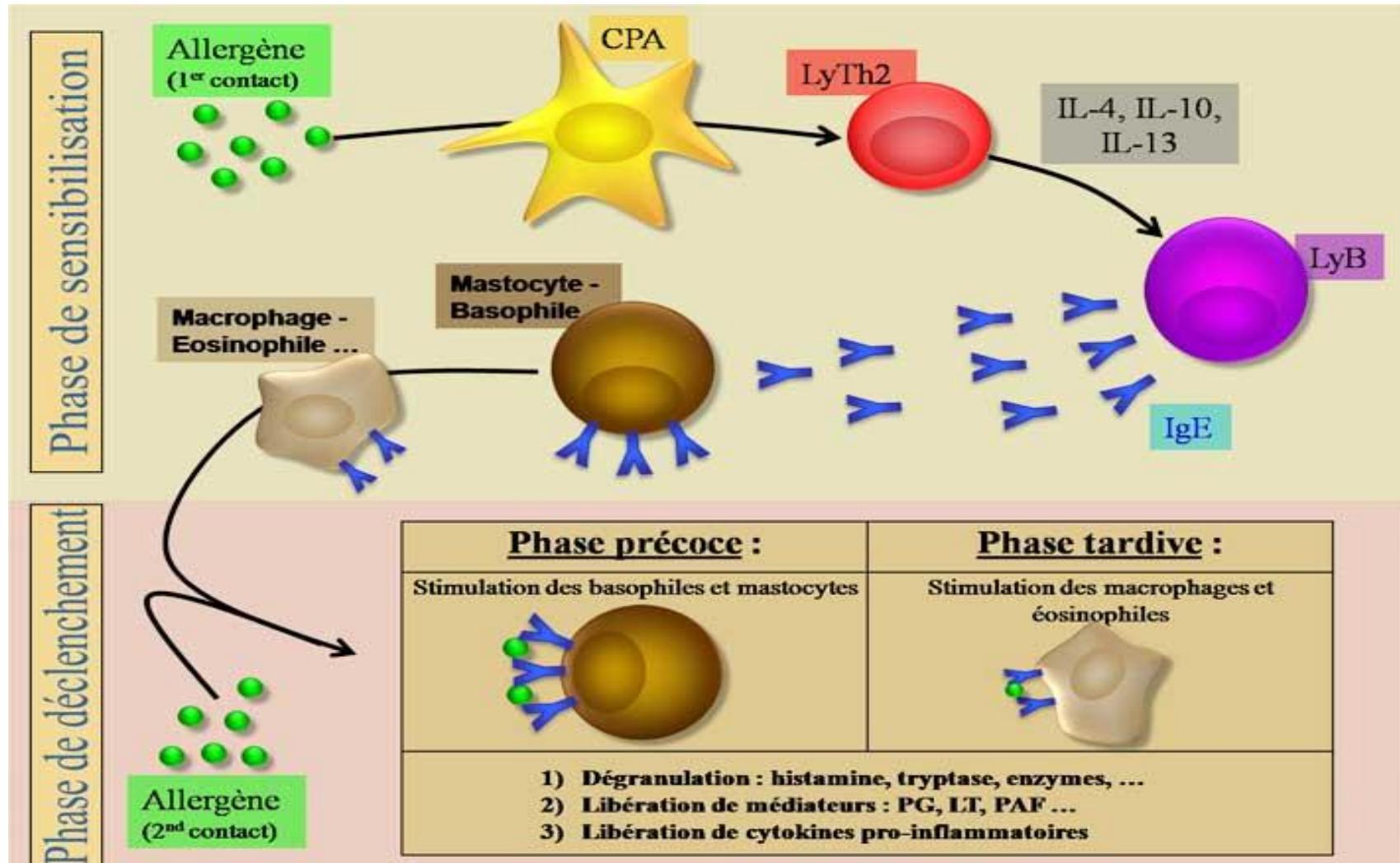


Mastocyte du tissu conjonctif



Polynucléaire Eosinophile

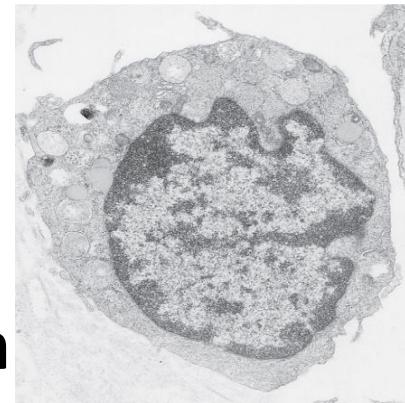
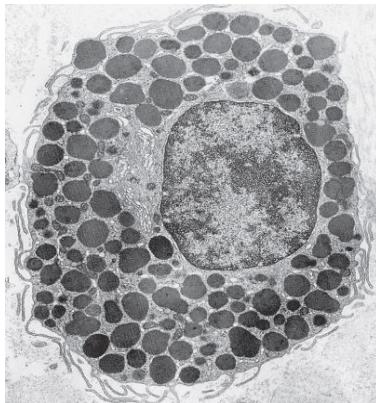
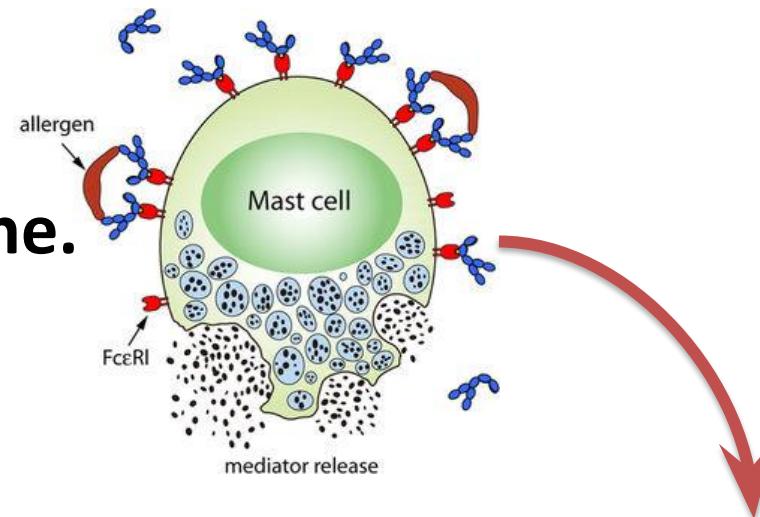
Évolution de l'hypersensibilité de type I



Mécanisme immunopathologique (1)

Pontage de 2 IgE

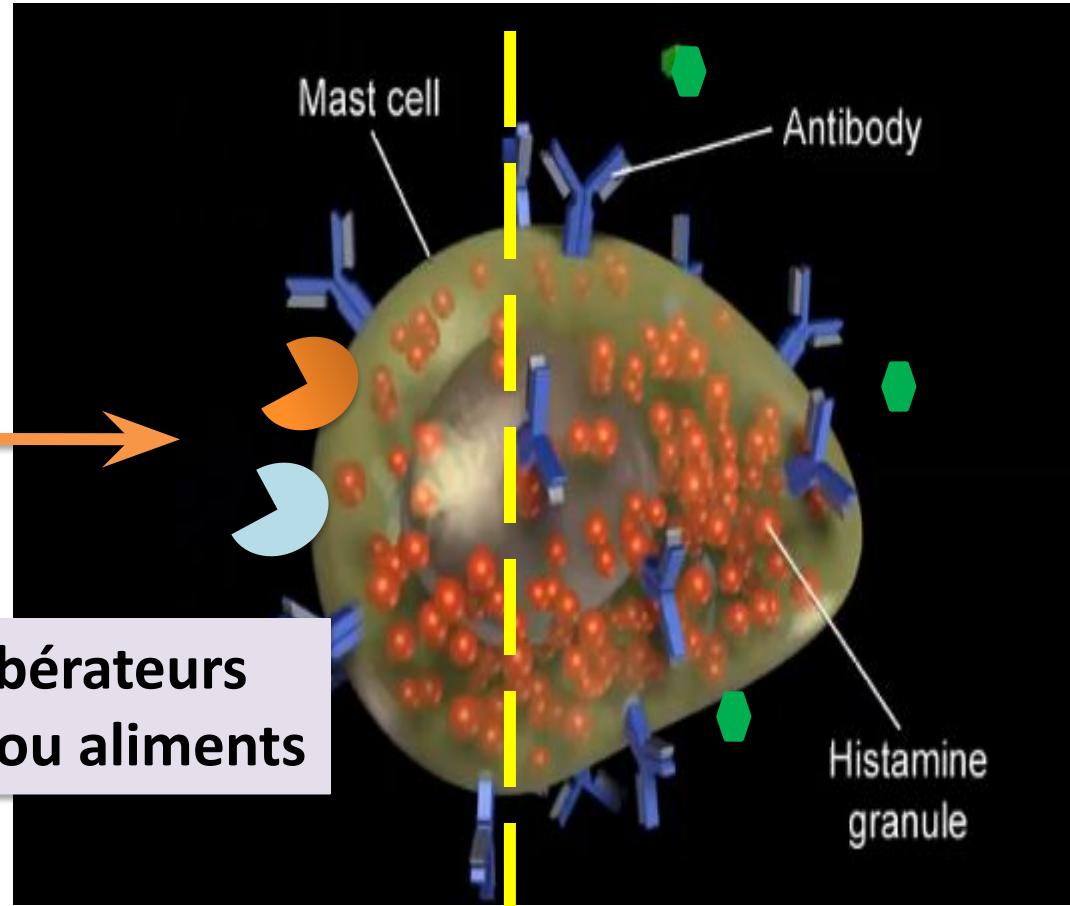
Par le même allergène.



Dégranulation
des mastocytes.

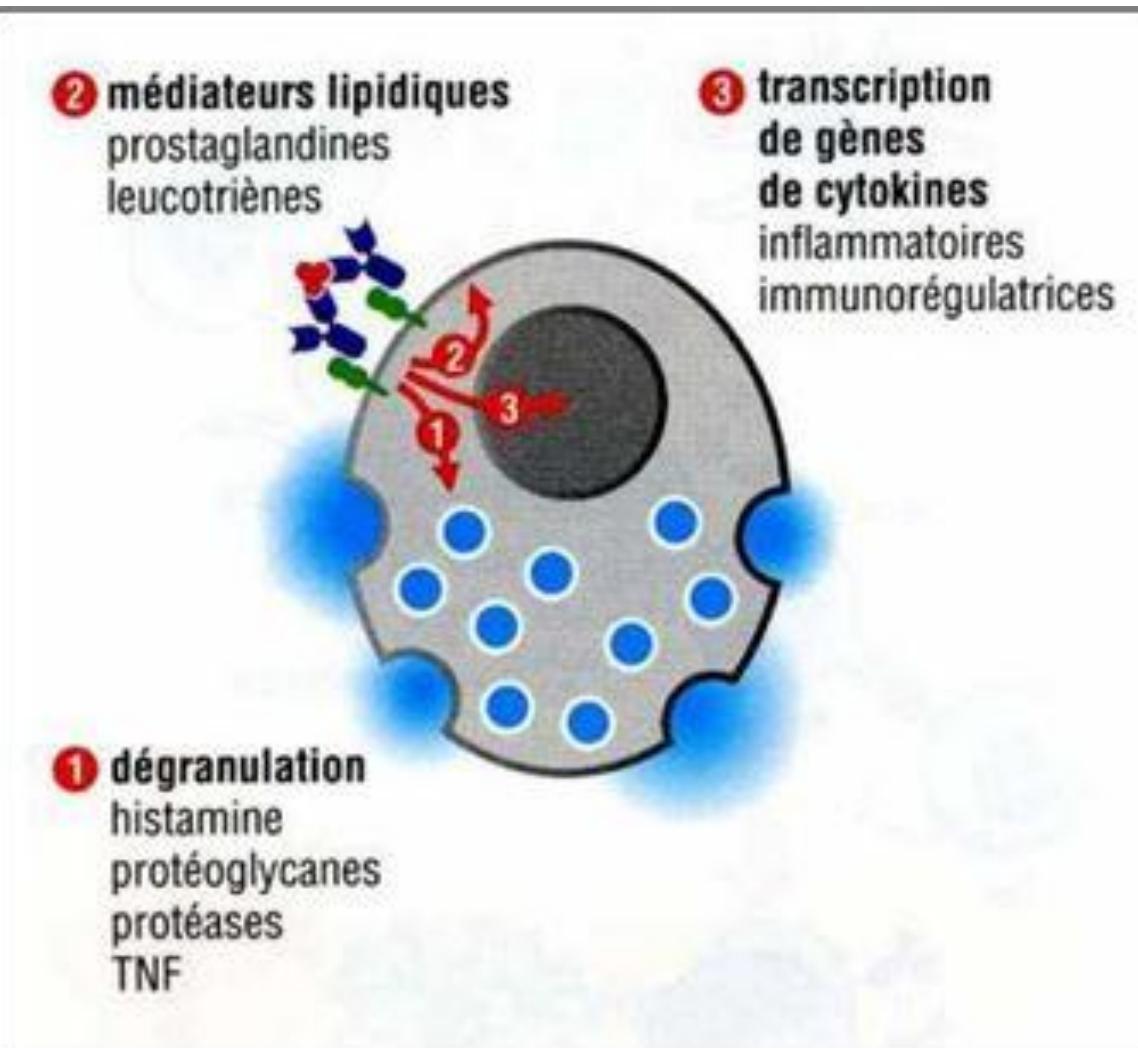
Dégranulation non spécifique de l'allergène

Dégranulation spécifique de l'allergène

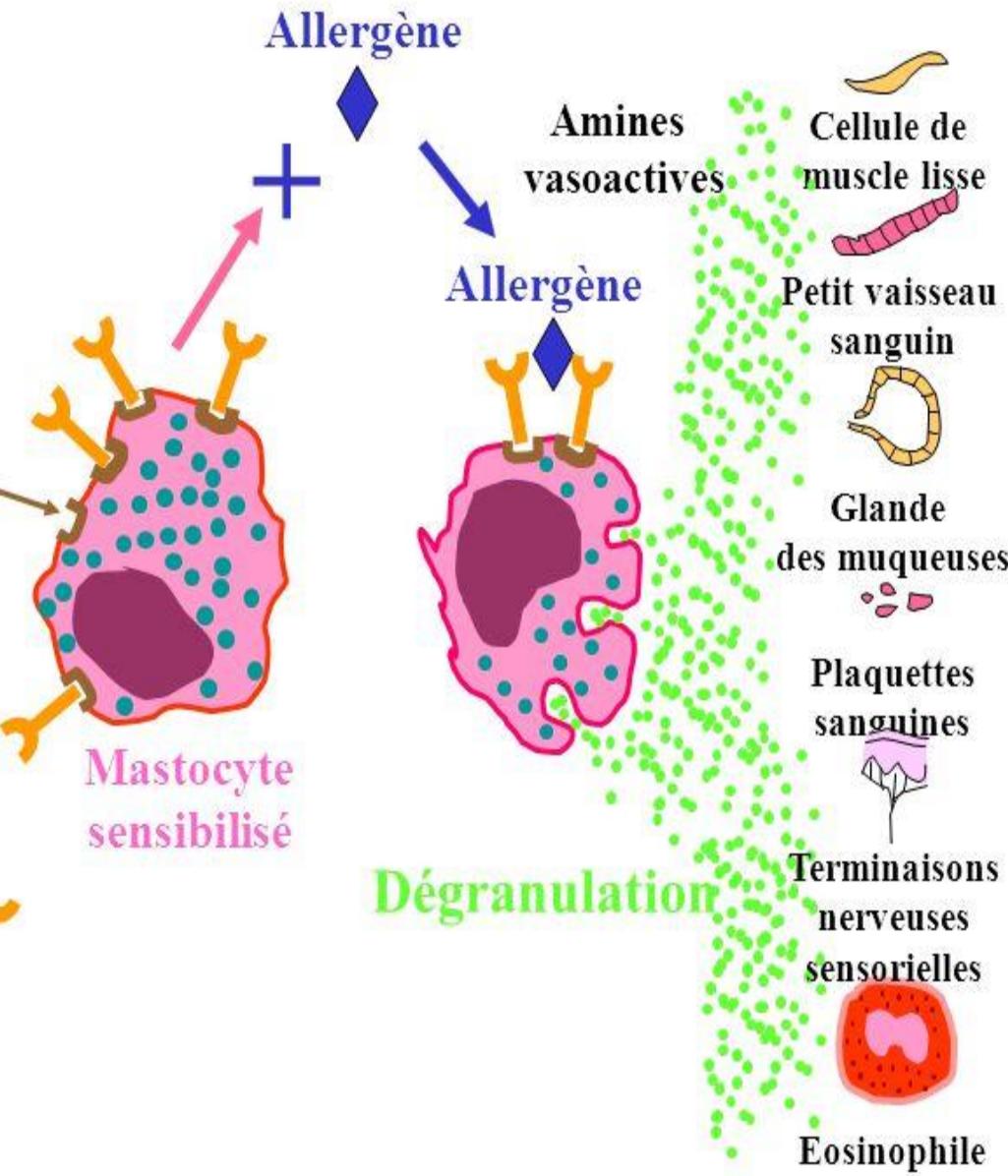


Histamino libérateurs
Médicaments ou aliments

Mécanisme immunopathologique (2)



Mécanisme immunologique de l'hypersensibilité de type I



Broncho-constriction

**Vasoconstriction
vasodilatation**

Sécrétion de mucus

**Activation des plaquettes
Amplification de la réaction
Inflammatoire.**

**Libération de cytokines
proinflammatoires
et de protéases**

Symptomatologie

Réactions bénignes

Sinusites

Allergènes inhalés

Rhinites

Allergènes ingérés

Diarrhées

Réactions modérées

Asthme:

Constriction bronchique avec
obstruction des voies respiratoires,
associée à une hyper-éosinophilie et
une hypersécrétion de mucus

Allergènes respiratoires

Réactions graves

Œdème de Quinck avec risque d'
œdème

de la glotte

Provoquées par un
allergène systémique

Choc anaphylactiques: œdème

Ex: médicamenteux

généralisé avec hypotension artérielle.

Le pronostic vital est mis en jeux

Exploration de l'hypersensibilité de type I

1. Anamnèse



2. Exploration du terrain allergique

3. Identification de l'agent Causal

Exploration de l'hypersensibilité de type I

Exploration du terrain allergique

A. NFS

Eosinophilie sanguine $> 300 \text{ élémt/mm}^3$

B. Recherche des éosinophiles dans les sécrétions nasales et bronchiques.



Hyperéosinophilie, observée aussi dans :

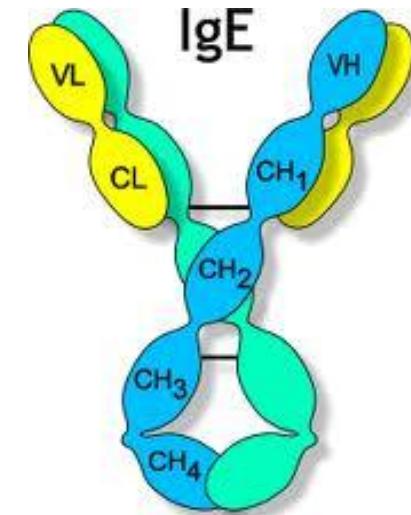
- infections parasitaires
- prise médicamenteuse
- stress

Exploration de l'hypersensibilité de type I

Exploration du terrain allergique

C. Dosage des IgE sériques totales:

Norme (> 8 ans) = 150UI/ml

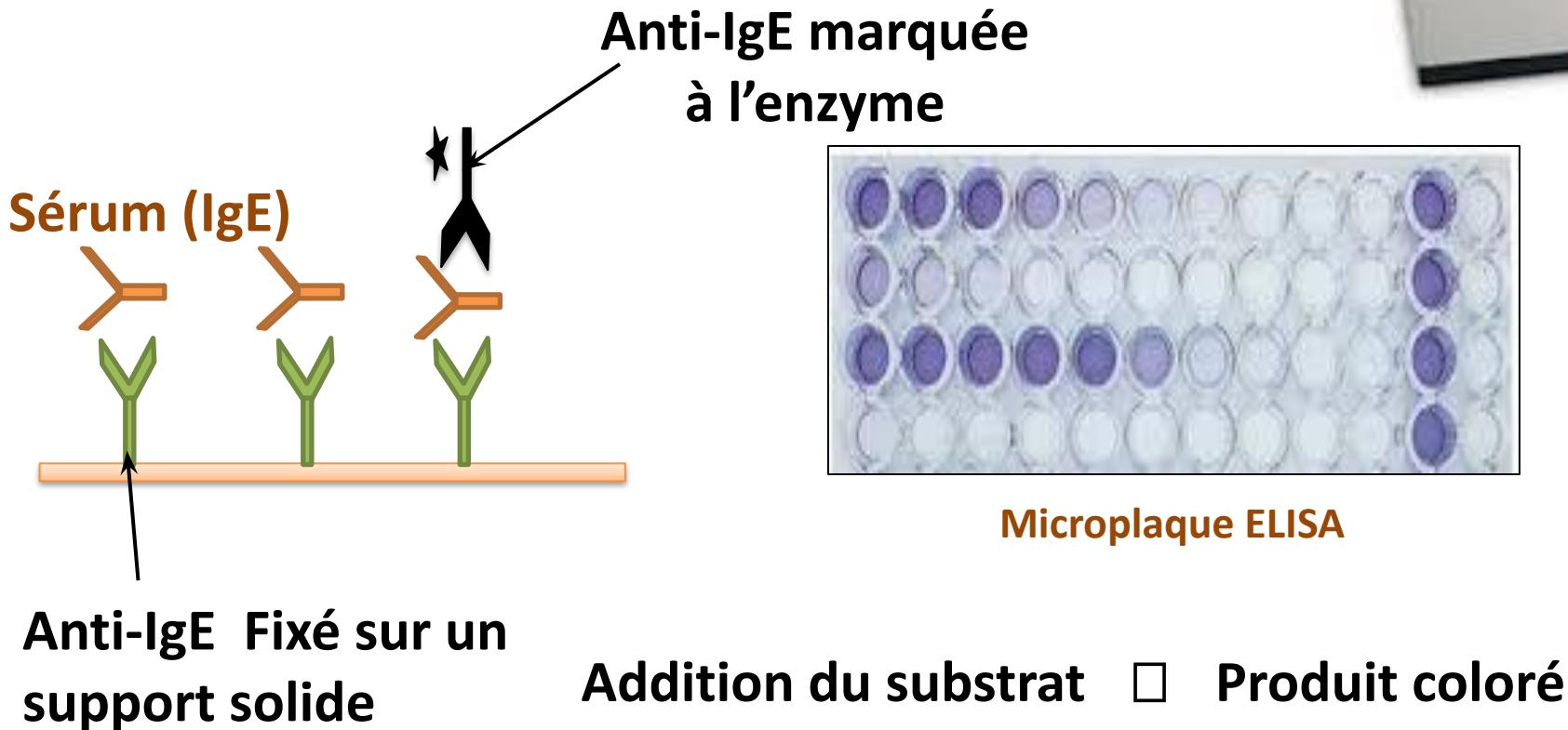


Exploration de l'hypersensibilité de type I

Exploration du terrain allergique

D. Dosage des IgE sériques totales:

ELISA= (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)



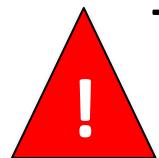
Exploration de l'hypersensibilité de type I

Exploration du terrain allergique

Taux élevé d'IgE totale



maladie atopie



Taux élevés rapportés chez des sujets non allergiques:

Exemples :

- ✓ Infections parasitaires, virales ou bactérienne
- ✓ Maladies tumorales : maladie de Hodgkin.



Taux normaux rencontrés chez des patients allergiques.

Exploration l'hypersensibilité de type I

Identification de l'agent causal

A. Tests cutanés (*in vivo*)

Prick test

Examen de référence



- hypersensibilité immédiate : présence d'IgE spécifiques fixés sur les mastocytes
- faciles, résultats rapides.
- peu coûteux.
- possible à tout âge



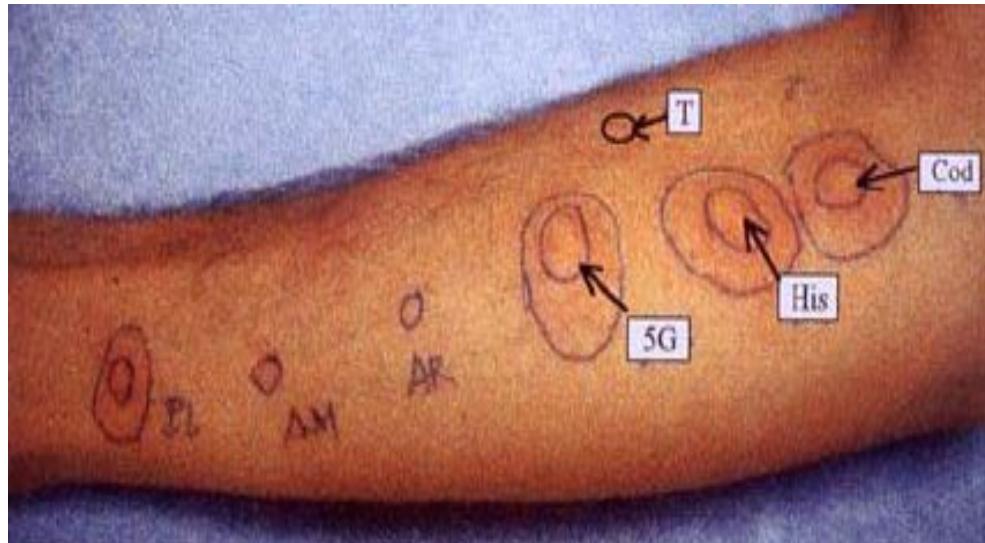
Exploration l'hypersensibilité de type I

Identification de l'agent causal

Prick test (**in vivo**)

Lecture: **15 à 20 mn**

Mesure des papules:
 Φ de l'induration



Témoins:

- positif (codéine, histamine) $\Phi \geq 3\text{mm}$
- négatif (solvant) $\Phi < 3\text{mm}$

Allergènes testés

Exploration l'hypersensibilité de type I

Identification de l'agent causal

A. Tests cutanés (**In vivo**)

Contre indication des Prick test

- Dermographisme
- Dégranulation mastocytaire non spécifique.
- anti-histaminiques
- Eczéma étendu

Exploration de l'hypersensibilité de type I

Identification de l'agent causal **(In vitro)**

B. Rechercher les IgE spécifiques circulantes (a)

- si la pratique des tests cutanés est délicate ou contre indiquée (dermographisme, affections cutanées,...)
- ou en cas de discordance entre les tests cutanés et l'anamnèse.



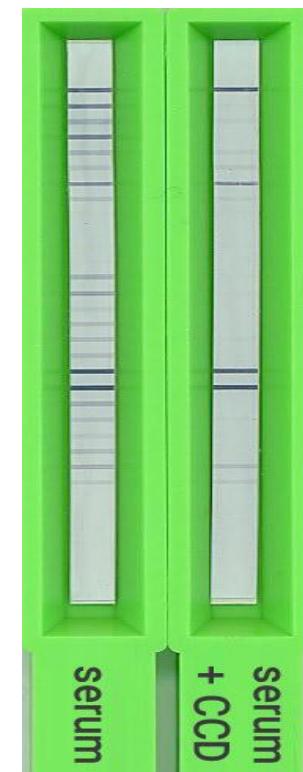
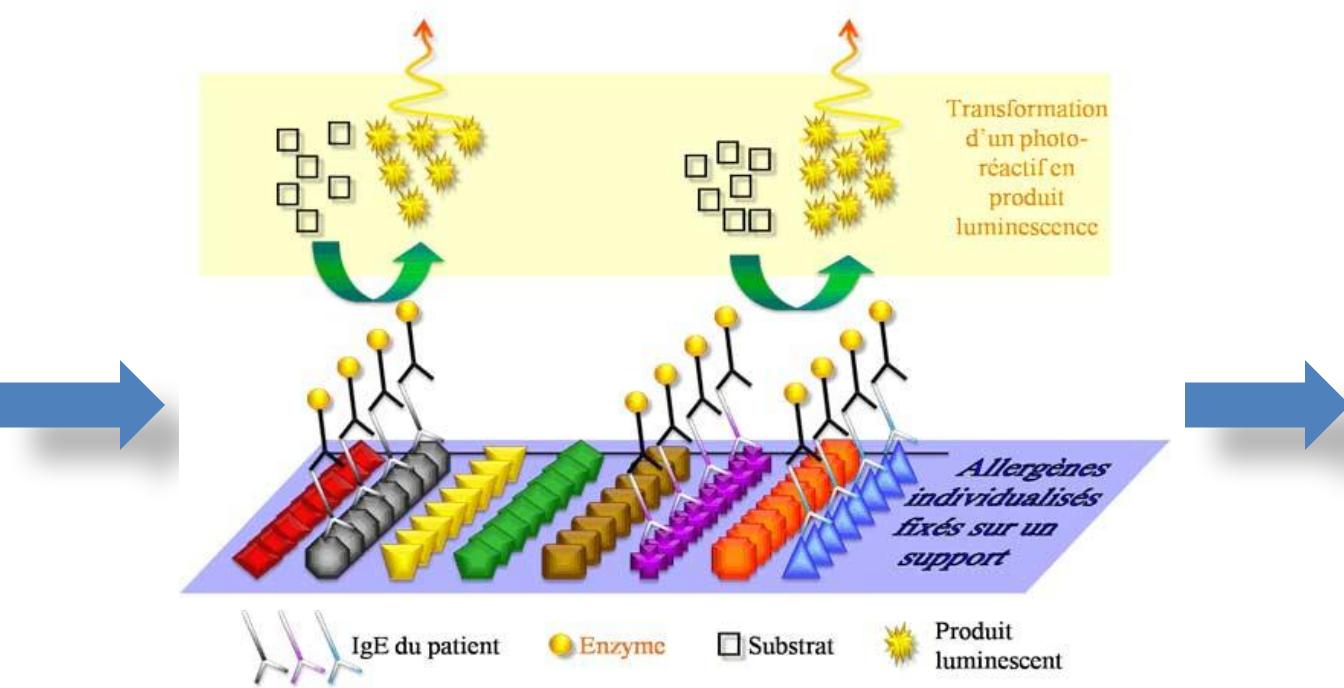
Approche *qualitative*
Approche *quantitative*

Exploration de l'hypersensibilité de type I

Identification de l'agent causal

B. Rechercher les IgE spécifiques circulantes (b)

1. Immuno-enzymologie
2. Chimiluminiscence



Exploration de l'hypersensibilité de type I

B. Rechercher les IgE spécifiques circulantes (c)



Plusieurs panels d'allergènes
sont disponibles

- Panel respiratoire : acariens + blattes + phanères d'animaux domestiques
- Panel méditerranéens : Arbres méditerranéens, ...
- Panel alimentaire : Allergènes alimentaires, ...

Exploration de l'hypersensibilité de type I

Identification de l'agent causal

En cas de

- **La Persistance de la symptomatologie**
- **Une recherche non concluante des IgE spécifiques**
- **Une discordance entre les tests cutanés et le dosages des IgE spécifiques.**

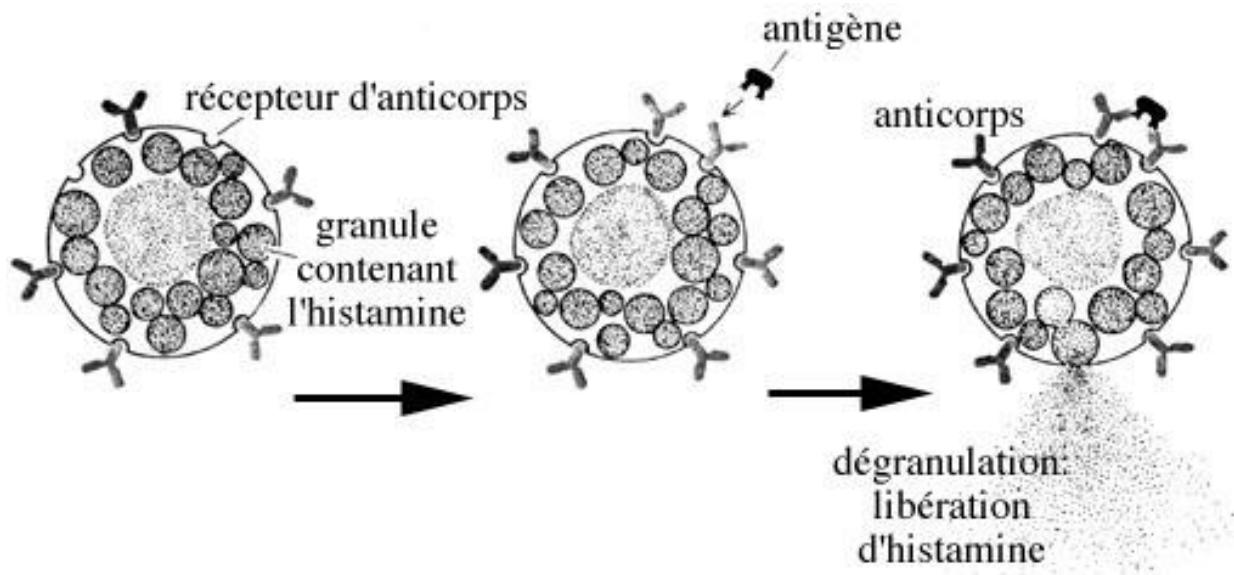
Exploration de l'hypersensibilité de type I

Identification de l'agent causal

C. Rechercher les IgE spécifiques fixées sur les PN.basophiles

1. Test de dégranulation des basophiles humains (TDBH):

En présence de l'allergène spécifique les basophiles dégranulent.
Résultats: (ID.%) par rapport à un essai témoin sans allergène.



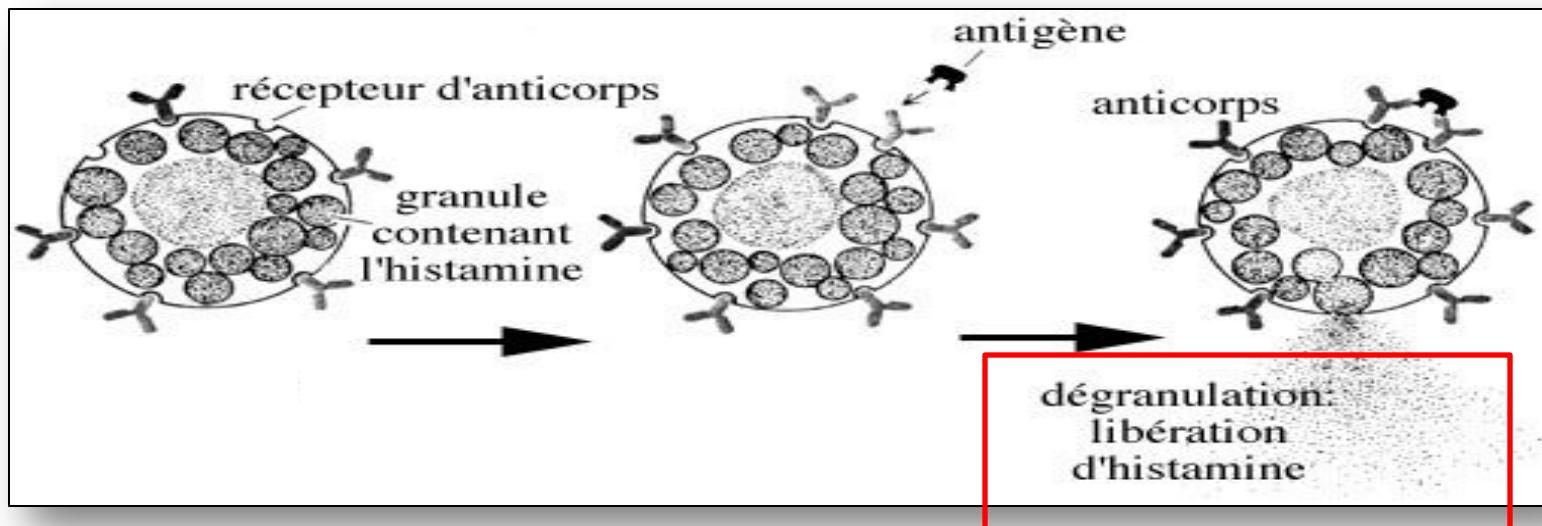
Exploration de l'hypersensibilité de type I

Identification de l'agent causal

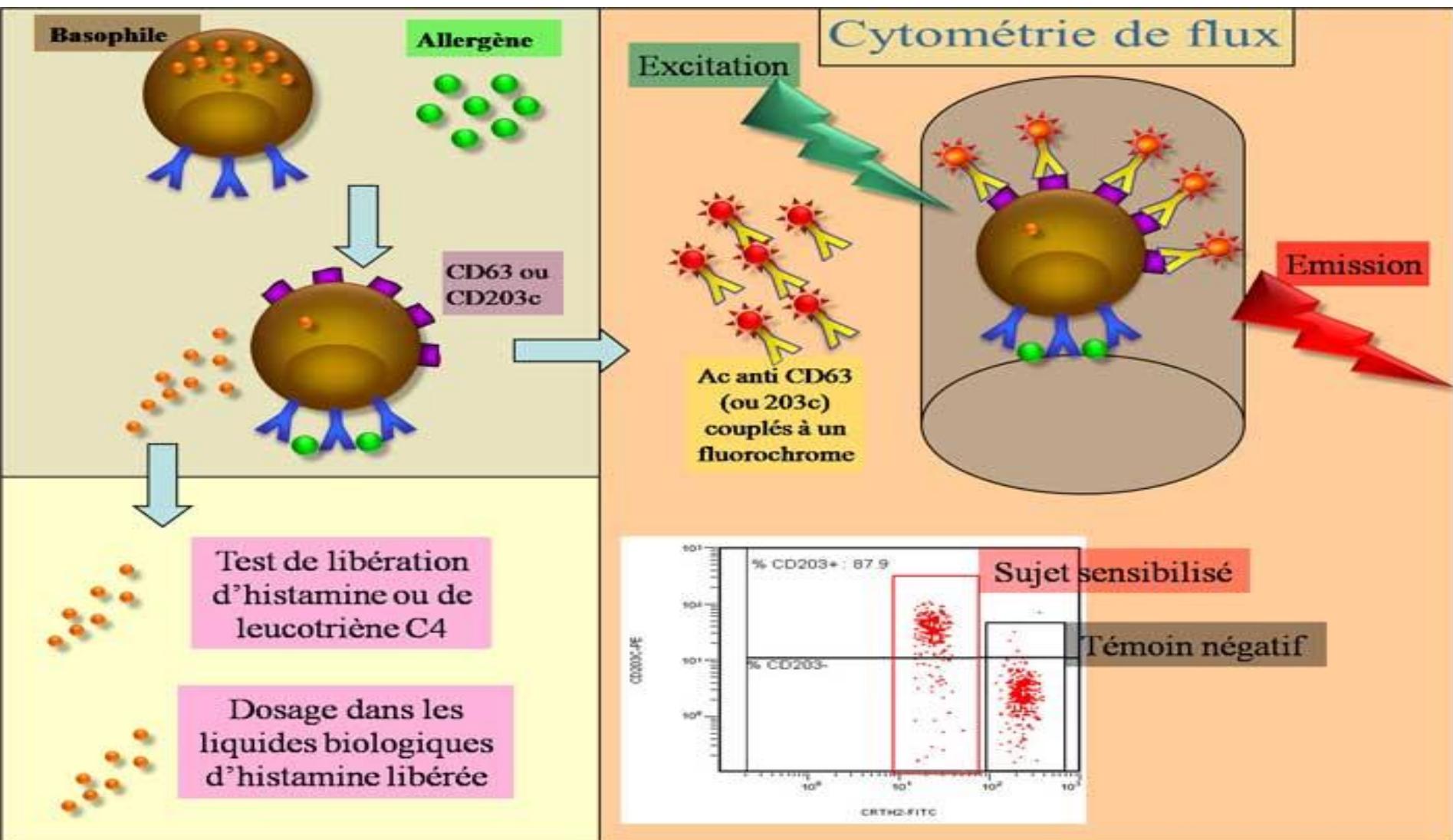
2. Test de libération de l'histamine (TLH):

mesure de l'histamine libérée après dégranulation des basophiles.

Le dosage se fait par : Fluorométrie ou ELISA.



3. Test d'activation des basophiles



Permet l'Identification des basophiles activés



FACULTÉ DE MÉDECINE D'ALGER
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE
Module d'Immunologie

L'Hypersensibilité de Type II

Dr. Mounira BENIDIR

Maître Assistante en Immunologie
Chef du Laboratoire d'Auto-Immunité
Institut Pasteur d'Algérie

Email : mbenidir@pasteur.dz

Dr. Sihem TAGUEMOUNT

Maître Assistante en Immunologie
Laboratoire Central de Biologie
EPH Rouiba

Email : sizekri@hotmail.fr

3^{ème} Année de Médecine
Année Universitaire
2022 - 2023

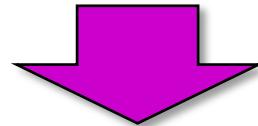
PLAN

- I. Introduction**
- II. États d'Hypersensibilité de type II**
- III. Éléments des réactions d'HS II**
- IV. Mécanismes effecteurs**
- V. Pathologies associées aux états d'HS II**
- VI. Exploration des états d'HS II**

I. Introduction

I. Introduction

**Mode de réponse inapproprié
de l'Immunité Adaptative
face à un antigène du Soi ou du Non Soi
qui se manifeste par des effets néfastes pour l'hôte**



Classification de Gell et Coombs

I. Introduction

Classification de Gell et Coombs

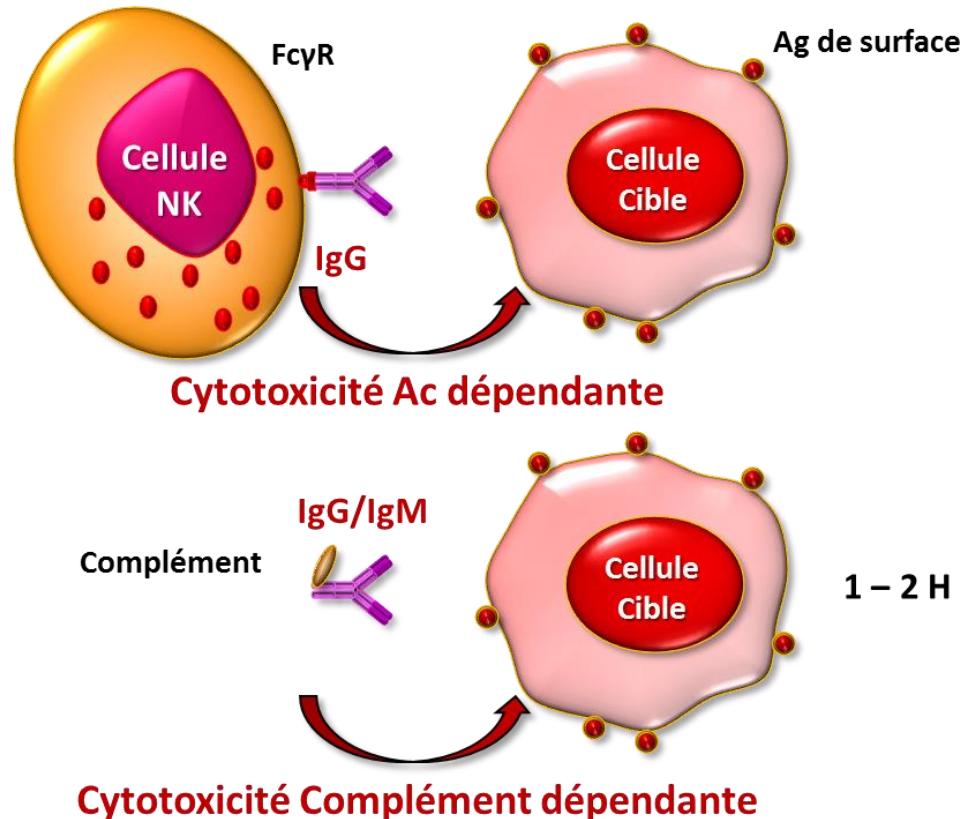
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Effecteur	IgE	IgG		IgG	T _H 1	T _H 2	CTL
Antigène	allergène	cellulaires ou de la matrice	Récepteurs membranaires	Antigènes solubles (complexes immuns)	Antigènes solubles	Antigènes solubles	Antigènes cellulaires
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Complément et phagocytes	Signal via le récepteur	Complément, phagocytes	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles, et mastocytes	cytotoxicité
délai d'apparition des symptômes	Immédiat 5-15 mn	Semi retardé 4-8 h	Semi retardé 4-8 h	Semi retardé 4-8 h	Retardé 1-3 j	Retardé 1-3 j	Retardé Quelques j
Exemple de pathologies	Rhinite et asthme allergique, eczéma atopique, choc anaphylactique	Allergies médicamenteuses, MHNN	Maladie de Basedow	Maladie sérique, Phénomène d'Arthus	Dermatite de contact; réaction tuberculinique	Certaines maladie parasitaires, asthme chronique	Diabète type 1

II. États d'Hypersensibilité de type II

II. États d'Hypersensibilité de type II (HS II)

Définition

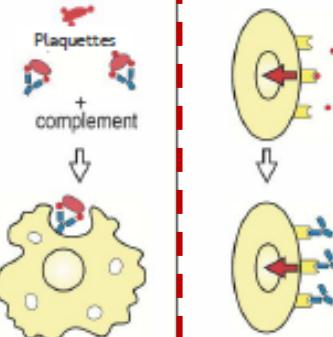
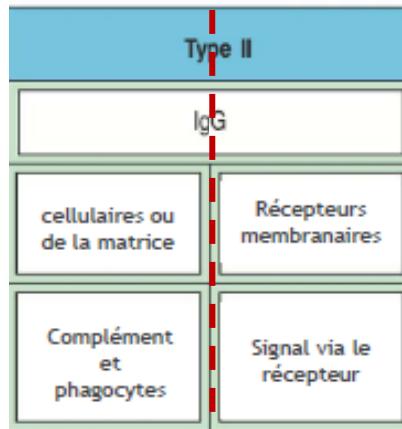
- Pathologies secondaires à des lésions Cellulaires ou Tissulaires induites par des anticorps IgM et IgG après liaison (fixation) à leurs antigènes à la surface d'une cellule ou d'un tissu.
- Les signes cliniques apparaissent entre 4 à 8 heures.



II. États d'Hypersensibilité de type II (HS II)

Hypersensibilité type IIa

Antigène : Ag associé à la cellule ou à la matrice



Semi retardé
4-8 h Semi retardé
4-8 h

Allergies
médicamenteuses,
MHNN Maladie de
Basedow

Hypersensibilité type IIb

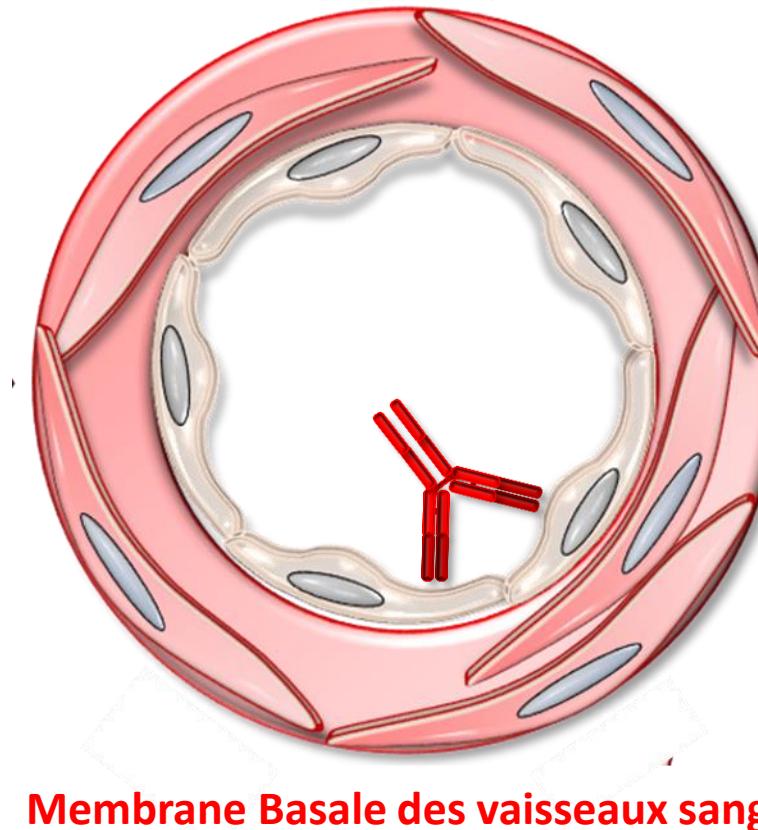
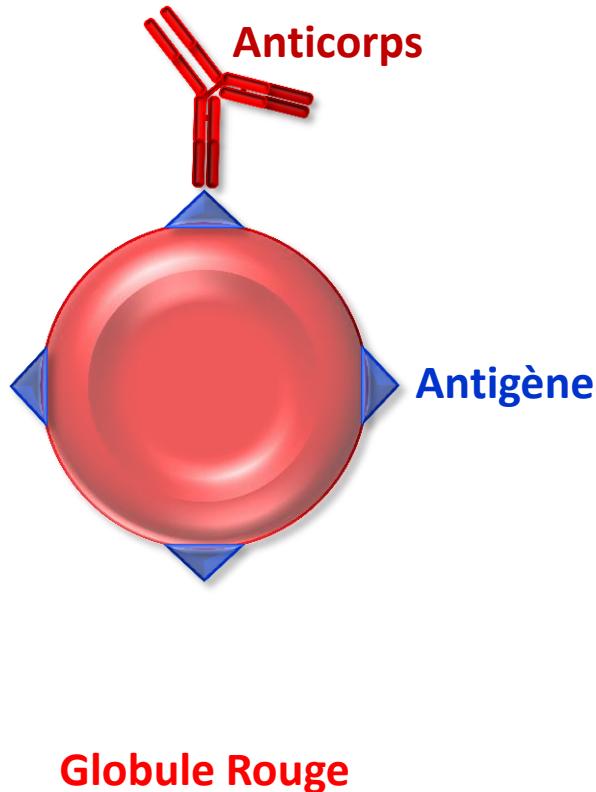
Antigène : récepteur cellulaire de surface

III. Éléments des Réactions d'HS II

III. Éléments des Réactions d'HS II

1. Antigènes

a. Ag naturels exprimés à la surface d'une cellule ou de la matrice extracellulaire



III. Éléments des Réactions d'HS II

1. Antigènes

a. Ag naturels exprimés à la surface d'une cellule ou de la matrice extracellulaire

Auto-antigènes

- Antigènes des Globules Rouges (GR) lors des Anémies Hémolytiques Auto-Immunes (AHL).
- Protéines au niveau de la Membrane Basale des glomérules rénaux (MBG) et des alvéoles pulmonaires lors du syndrome de Goodpasture.....

Allo-antigènes

- Antigènes du Groupe sanguin.
- Antigènes HLA.

III. Éléments des Réactions d'HS II

1. Antigènes

a. Ag naturels exprimés à la surface d'une cellule ou de la matrice extracellulaire

Allo-antigènes

Système	Ag	Fréquence des phénotypes (%)
ABO	A, B ou O	A 42 B 8 AB 3 O 47
Rhésus	D ou d C ou c E ou e	RhD+ 85 RhD- 15
Kell	K ou k	k 9 K 91
Duffy	Fy ^a , Fy ^b ou Fy	Fy ^a , Fy ^b 46 Fy ^a 20 Fy ^b 34 Fy 0.1
MN	M ou N	MM 28 MN 50 NN 22

Système	Ag	Nombre allèles
HLA II	DR et DQ et DP	DR 1,740 DQ 734 DP 489
HLA I	A, B et C	B 3,760 A 2,995 C 2,553
MIC	MICA et MICB	MICA 100 MICB 40

III. Éléments des Réactions d'HS II

1. Antigènes

b. Ag exogènes fixés à la surface d'une cellule ou de la matrice extracellulaire

- Généralement : **Médicaments** (haptènes).

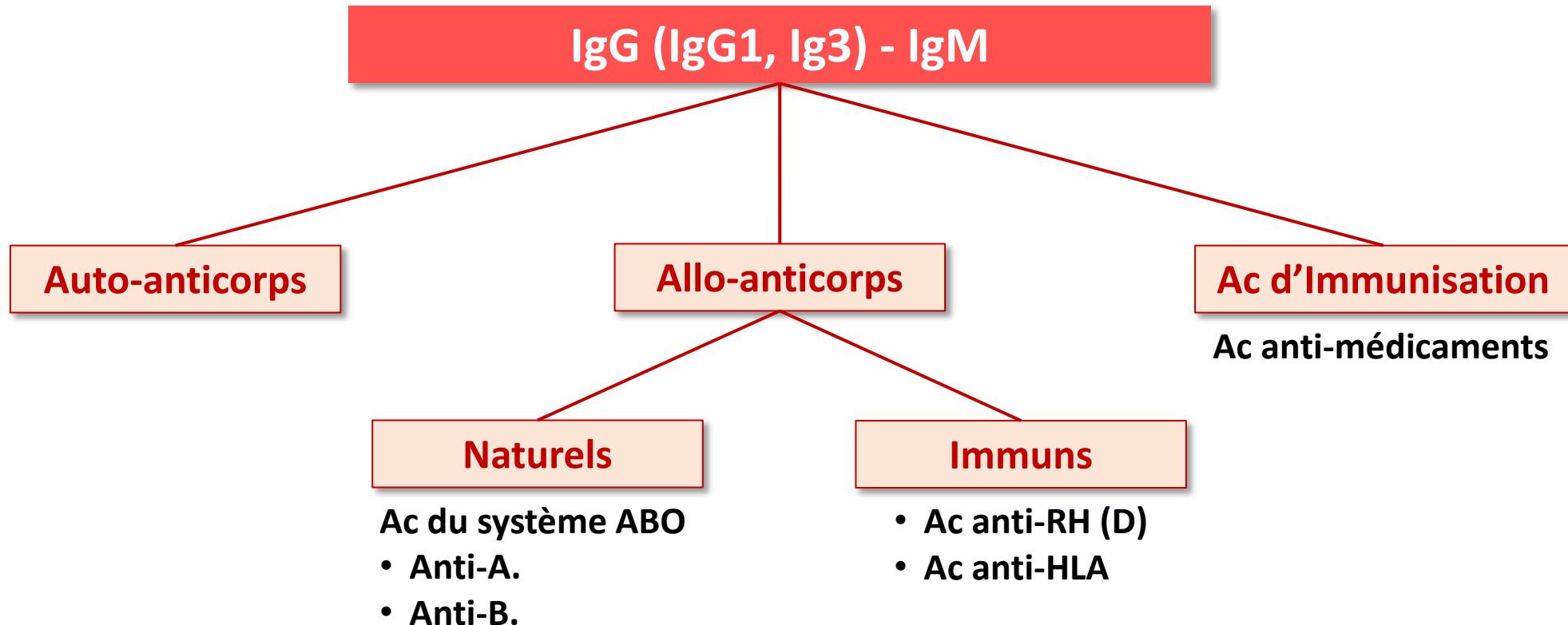
- Quelques exemples :

Purpura thrombopénique après TRT par Apronalide (Sédormid).

Anémie hémolytique médicamenteuses après TRT par Pénicilline, Quinine, Sulfamides...

III. Éléments des Réactions d'HS II

2. Anticorps



IV. Mécanismes effecteurs

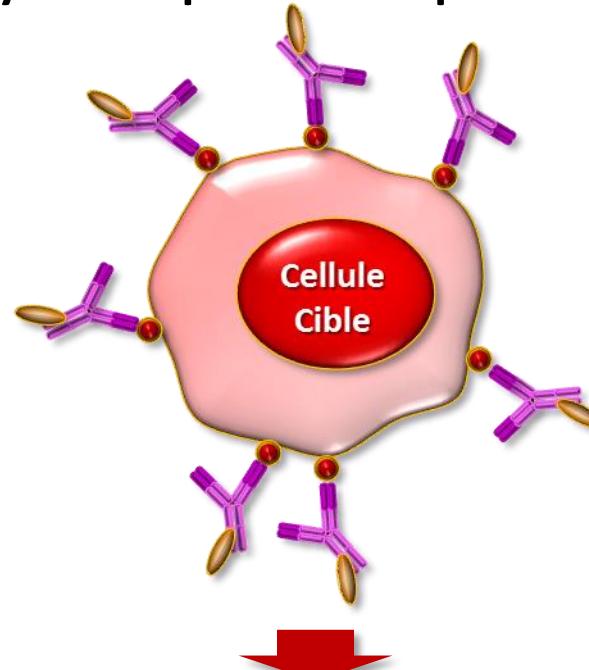
IV. Mécanismes effecteurs

1. Lyse par le Complément

Activation de la voie classique

- Les érythrocytes sont les plus sensibles à la lyse Complément dépendante.

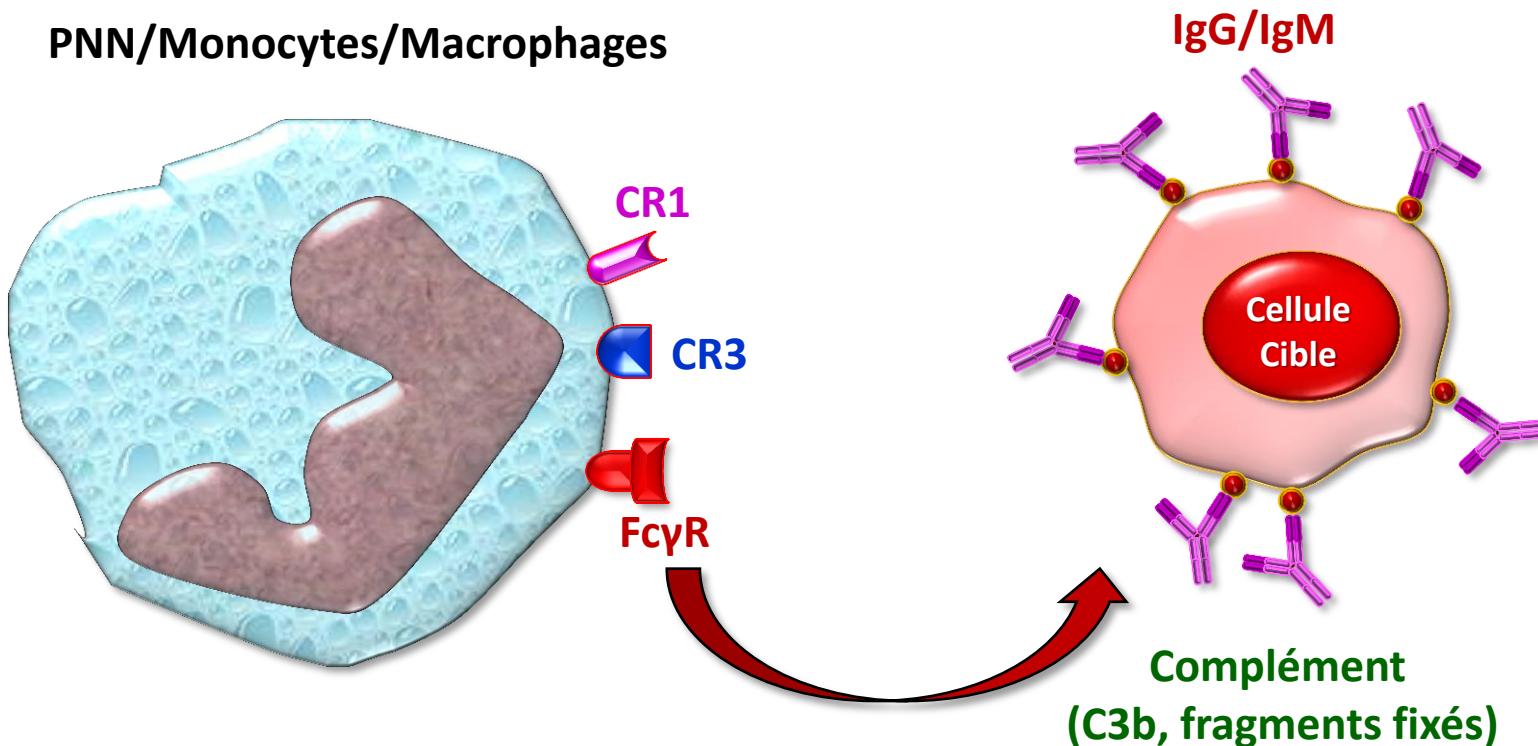
- Ag de surface
- IgG/IgM
- Complexe d'attaque membranaire « MAC »
Membrane Attack Complex



Lyse cellulaire directe
MAC

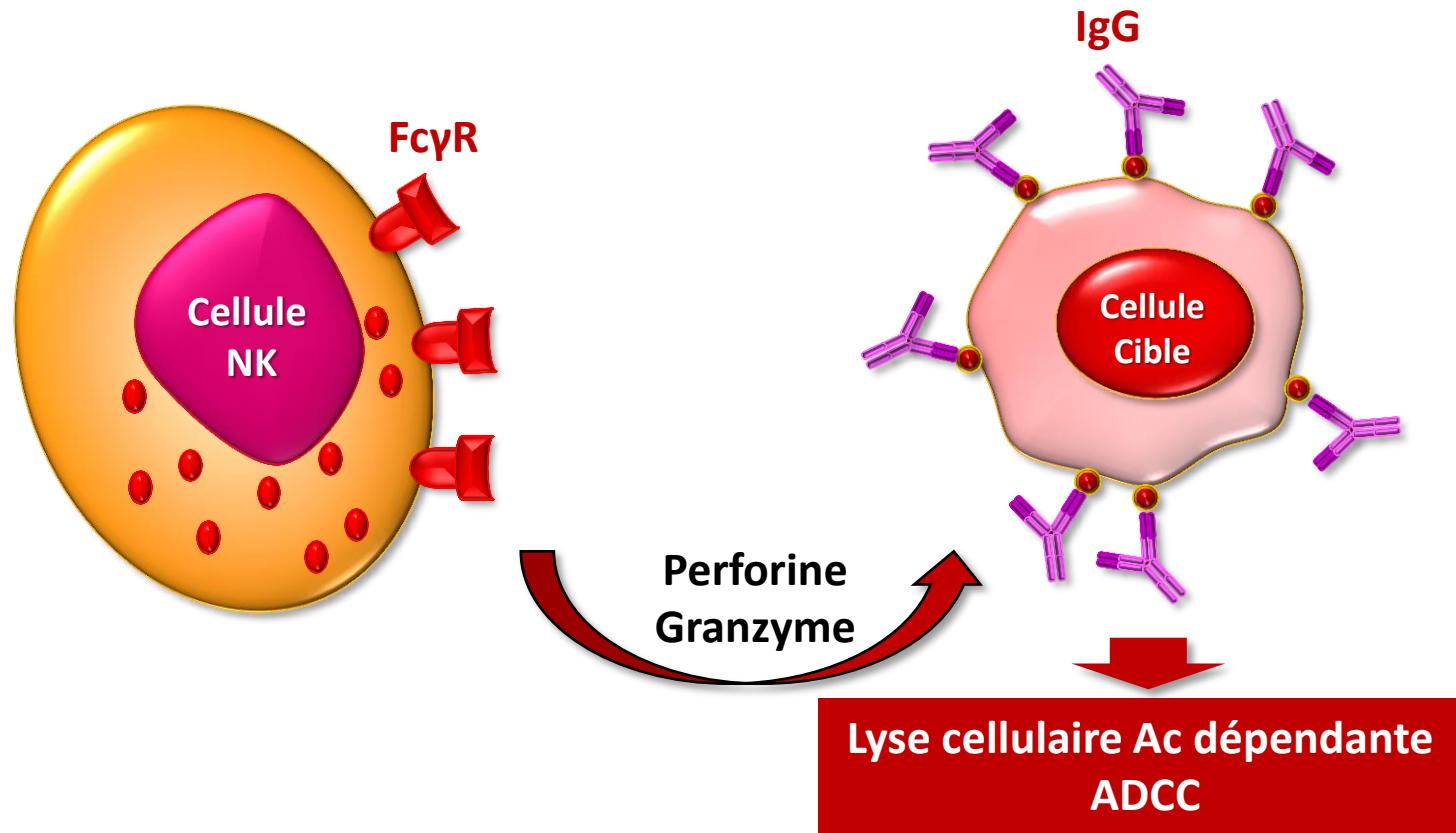
IV. Mécanismes effecteurs

2. Opsonisation - Phagocytose



IV. Mécanismes effecteurs

3. Cytotoxicité cellulaire

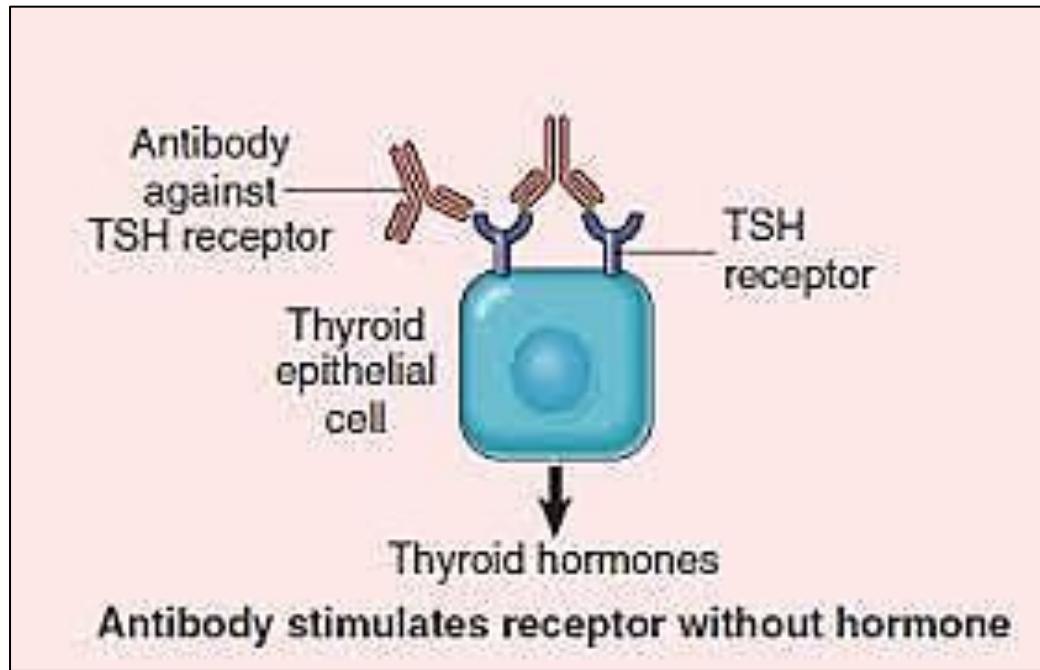


[ADCC: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity](#)

IV. Mécanismes effecteurs

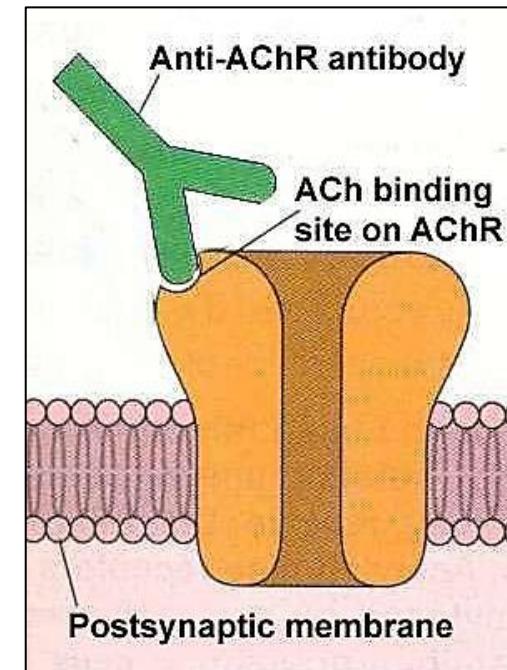
4. Modifications de la fonction des cellules cibles

Stimulation ou Blocage des récepteurs



Effet agoniste

Maladie de Basedow



Effet antagoniste

Myasthenia Gravis

V. Pathologies associées aux états d'HS II

V. Pathologies associées aux états d'HS II

- 1. Allo-immunisation**
- 2. Maladies Auto-Immunes**
- 3. Cytopénies médicamenteuses**

V. Pathologies associées aux états d'HS II

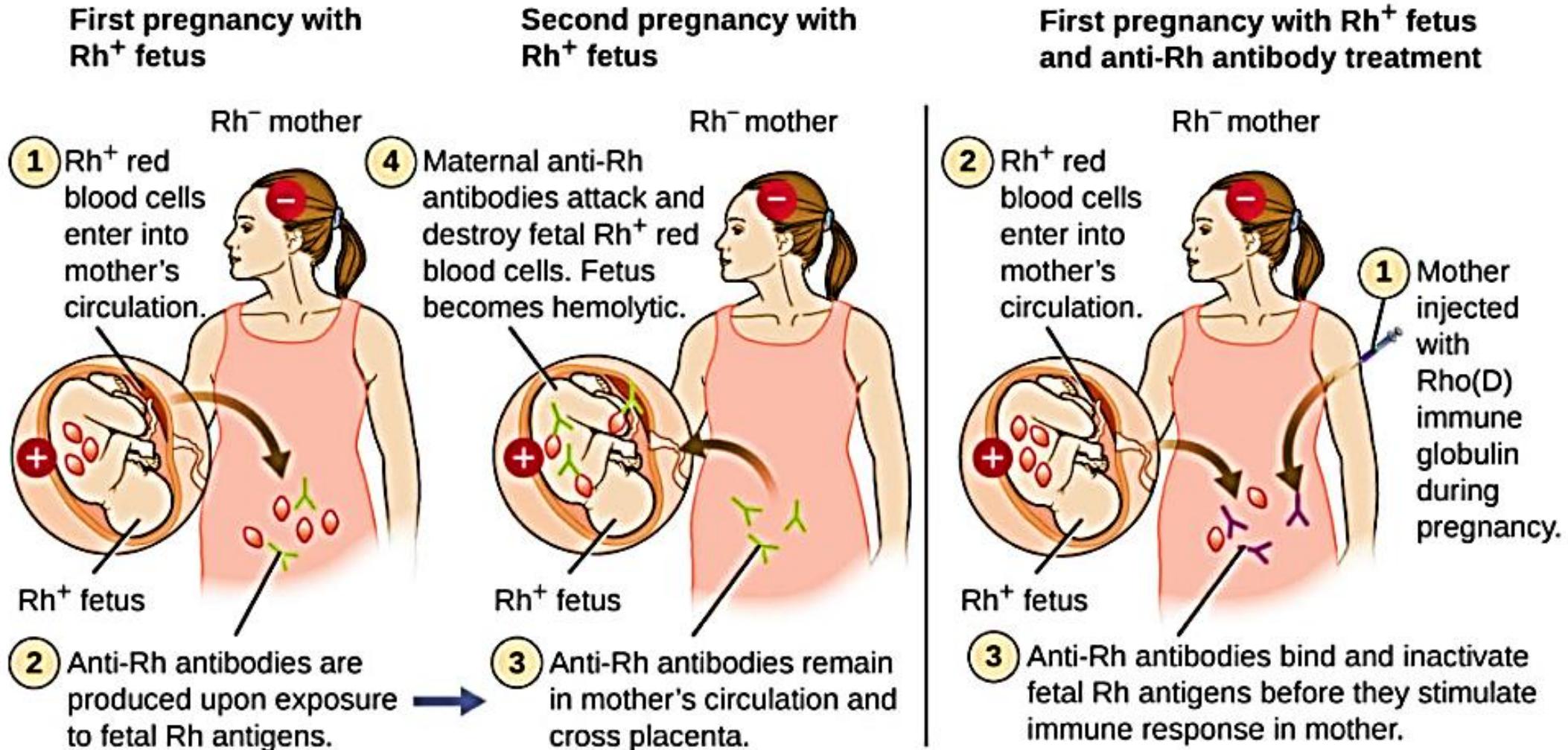
1. Allo-immunisation

- Conséquence de l'introduction dans l'organisme d'un allo-antigène érythrocytaire, leucocytaire ou sériques.
- Elle peut survenir dans trois (03) circonstances :
 1. Allo-immunisation foeto-maternelle « rhésus ».
 2. Accidents transfusionnels.
 3. Rejets de greffe dans les transplantations d'organes.

V. Pathologies associées aux états d'HS II

1. Allo-immunisation

a. Allo-immunisation fœto-maternelle



V. Pathologies associées aux états d'HS II

1. Allo-immunisation

b. Accidents transfusionnels

- La présence d'allo-Ac anti groupes sanguins (Anti-A et anti-B naturels IgM) entraînent, lors d'une transfusion sanguine incompatible, une activation du système du complément par la voie classique, responsable d'une hémolyse intravasculaire rapide des hématies transfusées.
- Cliniquement: fièvre, hypotension artérielle, douleurs lombaires, nausées, vomissements, gène respiratoire.

V. Pathologies associées aux états d'HS II

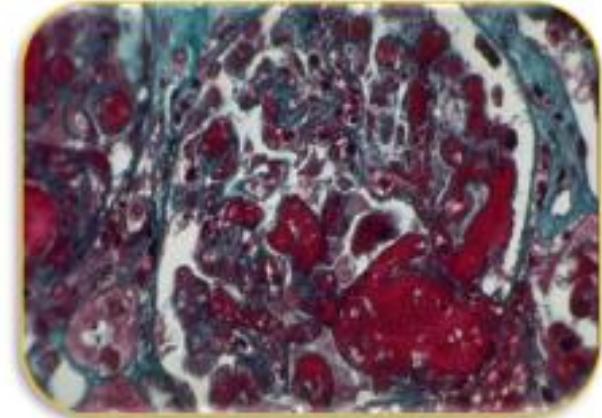
1. Allo-immunisation

c. Rejet de greffe

- Due à la présence d'allo-Ac préformés (anti-ABO, anti-HLA) contre les Ag du greffon:
 - Cible : cellule endothéliale des vaisseaux sanguins du greffon (transplant).
 - On parle d'un rejet humoral qui est un état HS II.
- On distingue :
 - Rejet hyper-aigu → Thromboses artérielles et mort du greffon (transplant) par ischémie.
 - Rejets aigu et chronique → atteinte vasculaire :
 - Thromboses capillaires ;
 - Capillarite avec infiltration par les PNN et les cellules NK.



Rejet hyperaigüe : aspect du rein



Rejet hyperaigüe : nécrose et hémorragie interstitielle

V. Pathologies associées aux états d'HS II

2. Maladies auto-immunes

1. AHAI (Anémie Hémolytique Auto-Immune).
2. SAPL (Syndrome des auto-Anticorps anti-Phospholipides).
3. Syndrome de Goodpasture.
4. Pemphigus Vulgaire.
5. Myasthénie (Myasthenia Gravis).
6. Purpura Thrombopénique Idiopathique

V. Pathologies associées aux états d'HS II

2. Maladies auto-immunes

a. Anémies Hémolytiques Auto-Immunes (AHAIs)

AHAI à Anticorps chauds

- 70% de l'ensemble des AHAIs.
- Dans 50% des cas, l'AHAI est secondaire à une maladie sous-jacente :
 - LES ;
 - Hémopathies Lymphoïdes (Lymphome non Hodjkinien, LLC).

Dans les AHAI à Ac chauds → Tableau d'hémolyse chronique.



Lupus Érythémateux Systémique (LES)

V. Pathologies associées aux états d'HS II

2. Maladies auto-immunes

a. Anémies Hémolytiques Auto-Immunes (AHLI)

AHLI à Anticorps froids

- Hémolyse au niveau des extrémités avec, dans les formes sévères, une nécrose périphérique (**Gangrène**).
- Les AHLI à Ac froids peuvent être d'évolution soit :
 - Aiguë et subaiguë → ex : AHLI post-infectieuse (Infection à Mycoplasmes, Mononucléose Infectieuse « MNI »).
 - Chronique :
 - Maladie chronique des agglutinines froides (MAF) ;
 - Secondaire à une gammopathie monoclonale.



V. Pathologies associées aux états d'HS II

2. Maladies auto-immunes

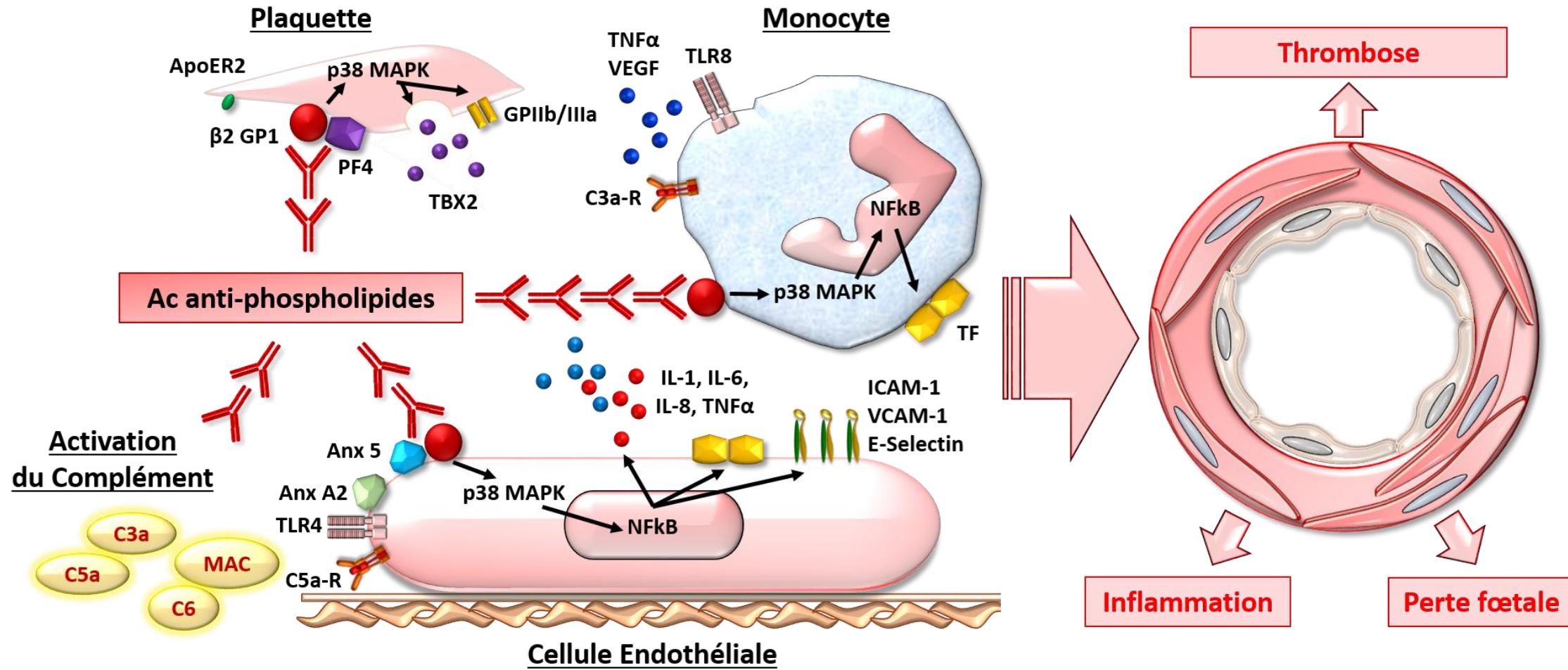
b. Syndrome des Anticorps anti-Phospholipides (SAPL)

- Auto-Ac anti-cardiolipines et/ou anti-β2GPI (IgG/IgM).
- Cible : Cellule endothéliale.
- Formation de thromboses responsables de thromboses artérielles et/ou veineuses et d'avortements précoces voire même des cas de « Mort In Utero (MIU) ».

V. Pathologies associées aux états d'HS II

2. Maladies auto-immunes

b. Syndrome des Anticorps anti-Phospholipides (SAPL)



V. Pathologies associées aux états d'HS II

2. Maladies auto-immunes

b. Syndrome des Anticorps anti-Phospholipides (SAPL)



Lupus Érythémateux Systémique (LES)



Thrombose veineuse profonde



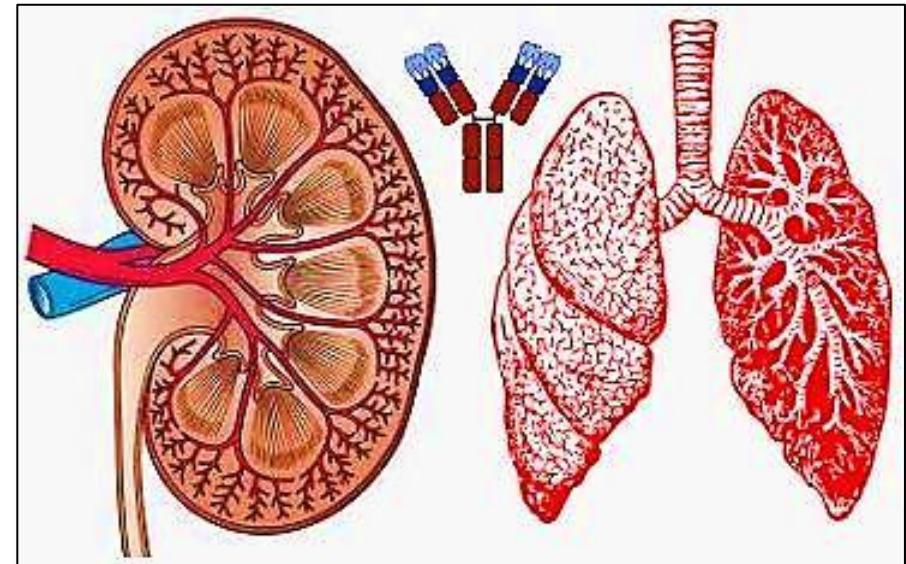
MIU

V. Pathologies associées aux états d'HS II

2. Maladies auto-immunes

c. Syndrome de Goodpasture

- Auto-Ac dirigés contre une glycoprotéine de la **MBG**
(Auto-Ac dirigés contre le collagène de type IV).
- IgG fixant le complément chez 50% des patients
 - ➔ Nécrose grave du glomérule.
- Le complément et les PNN sont les principaux effecteurs.
- Manifestations cliniques :
 - Hématurie massive +++
 - Hémorragie alvéolaire +++



➔ Antigénicité croisée entre MBG et MBP.

V. Pathologies associées aux états d'HS II

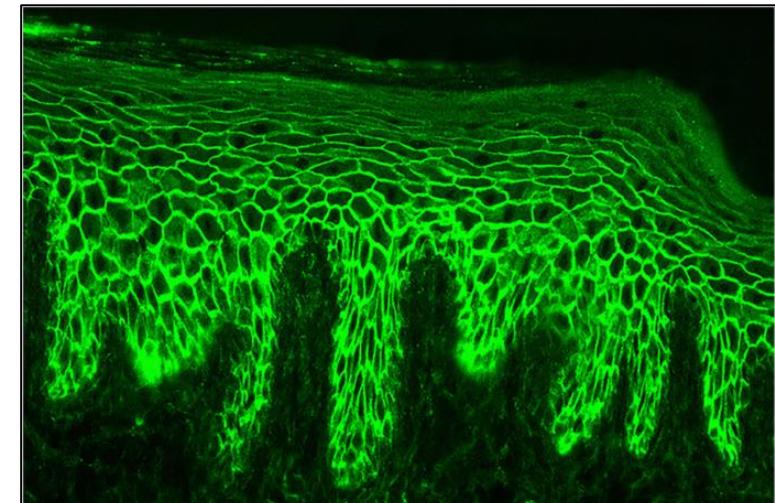
2. Maladies auto-immunes

d. Pemphigus Vulgaire

- Maladie bulleuse grave atteignant la peau et les muqueuses, faisant partie des dermatoses bulleuses auto-immunes.

- Auto-Ac anti-desmogleine-1 (DSG-1) et desmogleine-3 (DSG-3) : constituant des desmosomes qui forment les jonctions entre les kératinocytes.

→ Rupture des adhérences intercellulaires.
→ Décollement du derme.



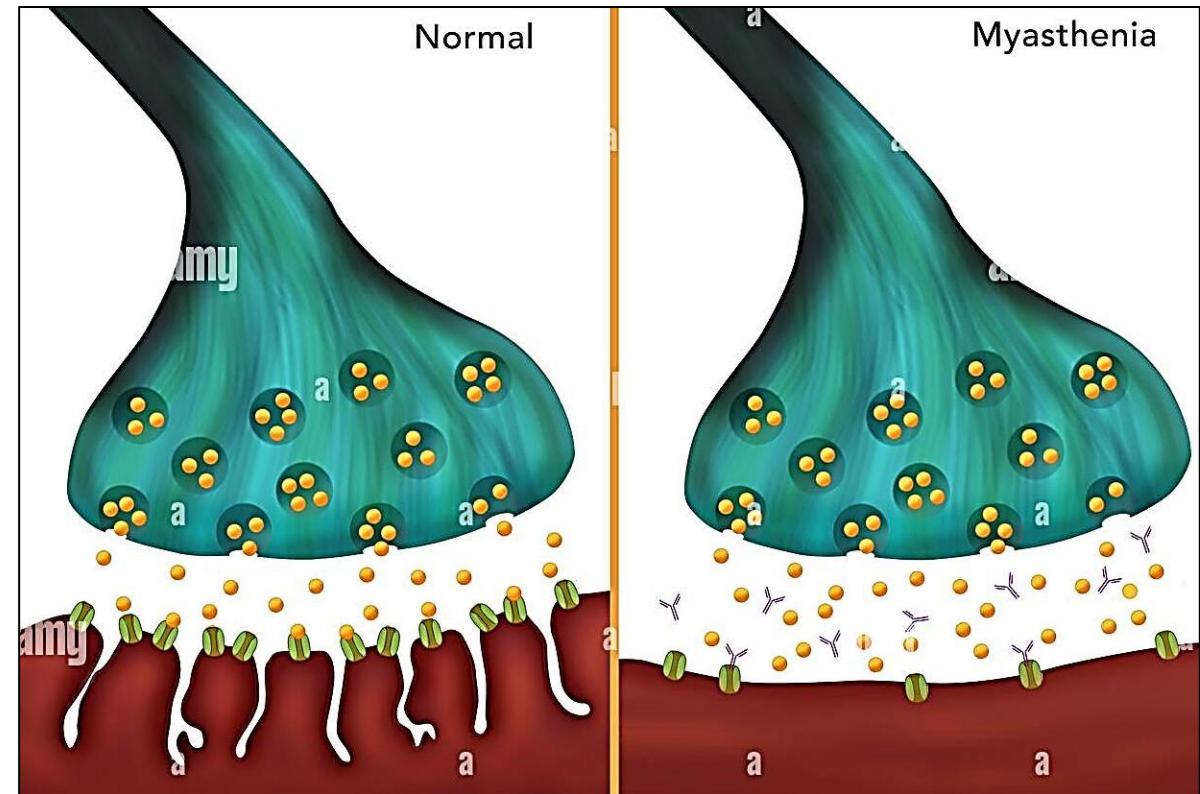
V. Pathologies associées aux états d'HS II

2. Maladies auto-immunes

e. Myasthénie (Myasthenia Gravis)

- Auto-Ac anti-Récepteur d'Acétylcholine (anti-Ach R).

Myasthenia Gravis



V. Pathologies associées aux états d'HS II

2. Maladies auto-immunes

f. Purpura Thrombopénique Auto-Immun

- Auto-Ac anti-Plaquettes.
- Cible antigénique : gp2b3a.
- Manifestations → hémorragie cutanée à type de purpura.
- Dit également : Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI).



V. Pathologies associées aux états d'HS II

3. Cytopénies médicamenteuses

- Il s'agit d'un accident d'immunisation provoqué et déclenché par un médicament.
- Mécanismes :
 - Haptène → Absorption du médicament sur la membrane cellulaire + Fixation Ac et Complément → Lyse cellulaire.
 - Complexe immun → Formation du Cl Ac-médicament puis adsorption sur la membrane cellulaire (via le C3b ou le Fc des IgG) puis activation du complément → Lyse cellulaire.
 - Auto-anticorps → Adsorption du médicament sur la membrane cellulaire → Rupture de tolérance avec production d'Ac dirigés contre l'Ag membranaire.
- Ex:
 - Purpura thrombopénique après traitement par apronalide (sédormid)
 - Anémie hémolytique après traitement par pénicilline, quinine, sulfamides...

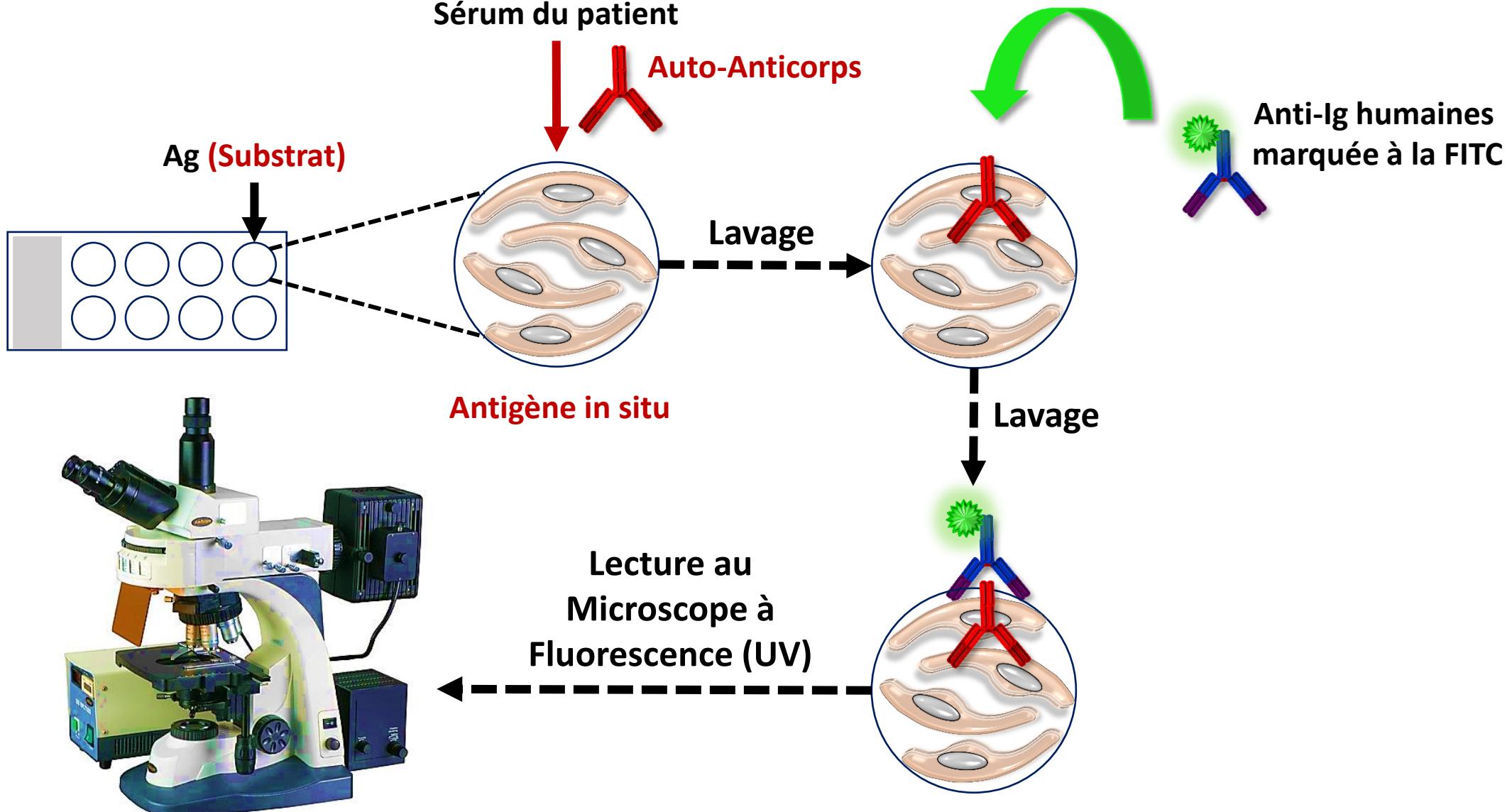
VI. Exploration des états d'HS II

VI. Exploration des états d'HS II

- Démontrer la fixation de l'anticorps et /ou de facteurs du complément à la surface de la cellule ou tissu cible soit par :
 - Une technique d'immunofluorescence (ajout d'un anticorps anti-Ig humain couplé à une molécule fluorescente).
 - Un test fonctionnel:
 - Test de Coombs direct ou indirect.
 - Cross match.

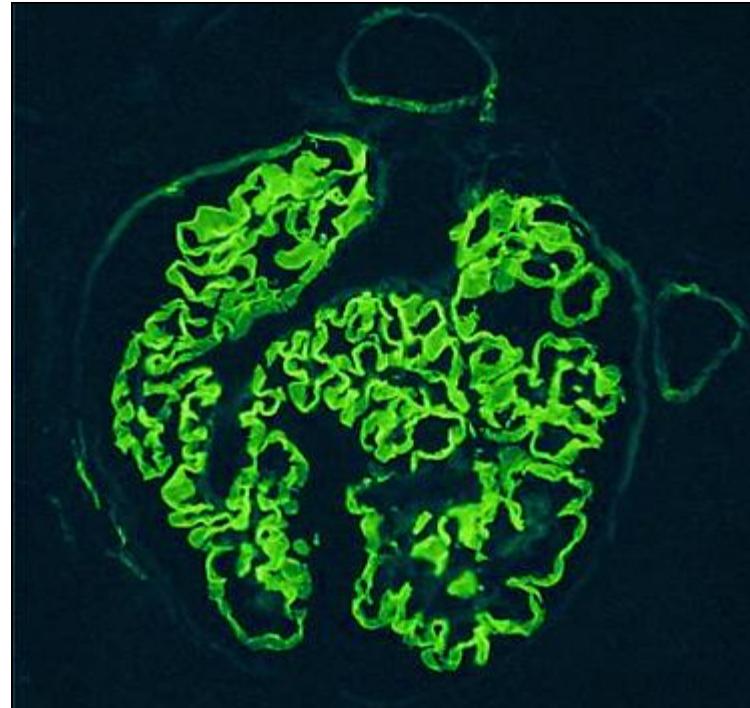
VI. Exploration des états d'HS II

Immunofluorescence Indirecte



VI. Exploration des états d'HS II

Immunofluorescence Indirecte



Anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG)

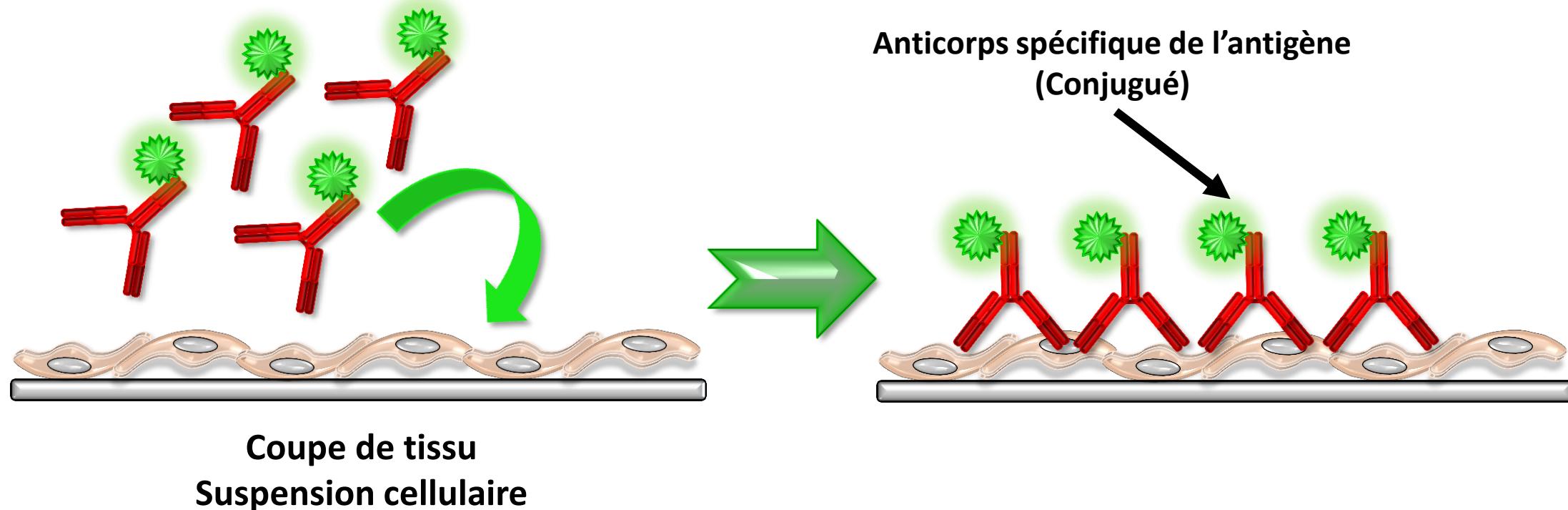
Syndrome de Goodpasture

VI. Exploration des états d'HS II

Immunofluorescence Directe

Mise en évidence directe de la fixation des Ac ou de fractions du complément sur les biopsies d'organes atteints

Immunohistochimie (Histopathologie)

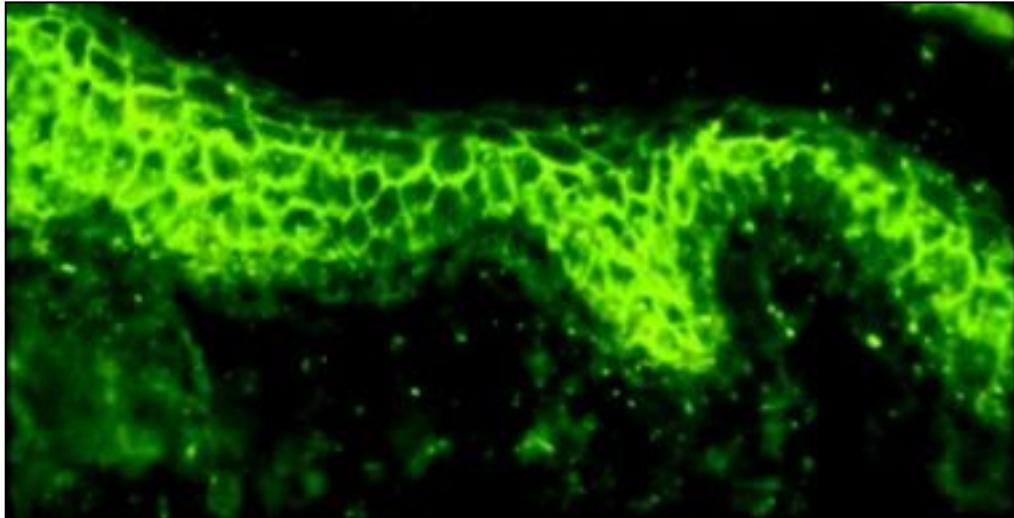


VI. Exploration des états d'HS II

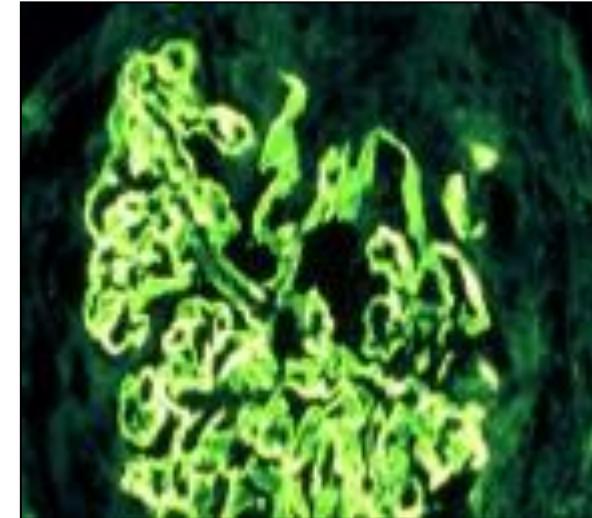
Immunofluorescence Directe

Mise en évidence directe de la fixation des Ac ou de fractions du complément sur les biopsies d'organes atteints

Immunohistochimie (Histopathologie)



IFD de biopsie de peau
Pemphigus



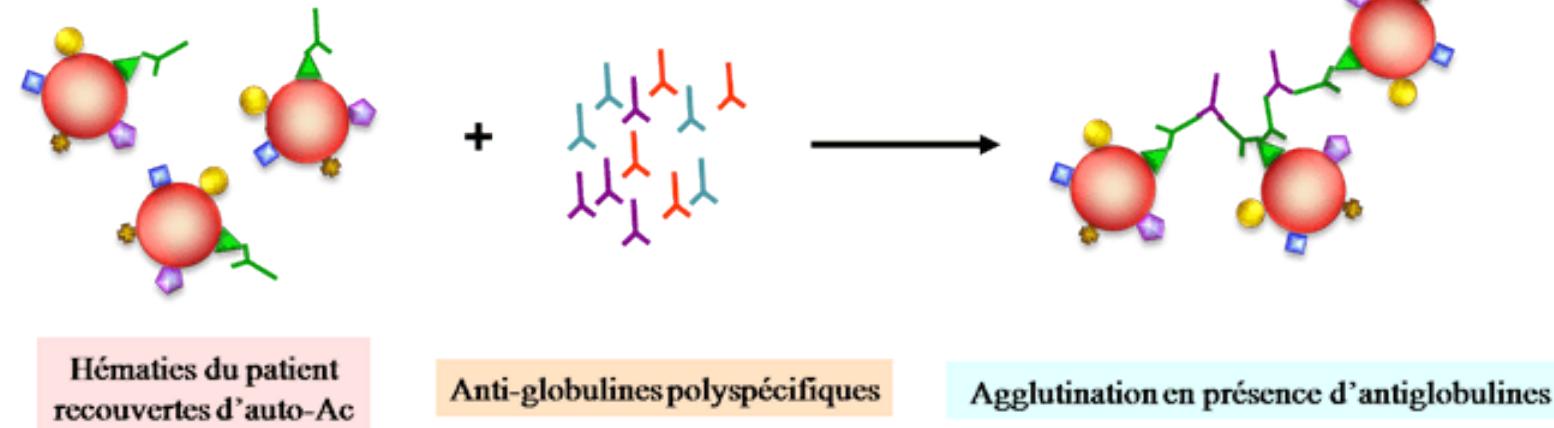
IFD de biopsie de rein
Syndrome de Goodpasture

VI. Exploration des états d'HS II

Test de Coombs

Test de Coombs Direct

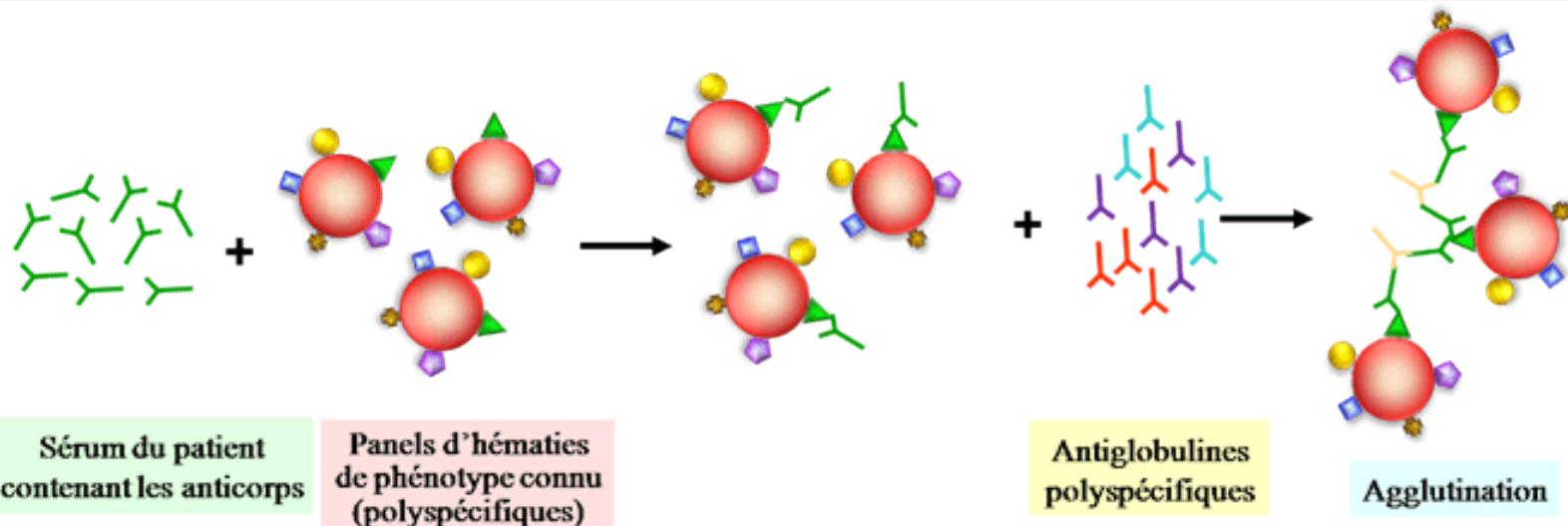
Détection d'auto-anticorps



- Maladie hémolytique du Nné.
- Accident transfusionnel.
- AHAI.
- AH médicamenteuse.

Test de Coombs Indirect

Détermination d'un groupe sanguin



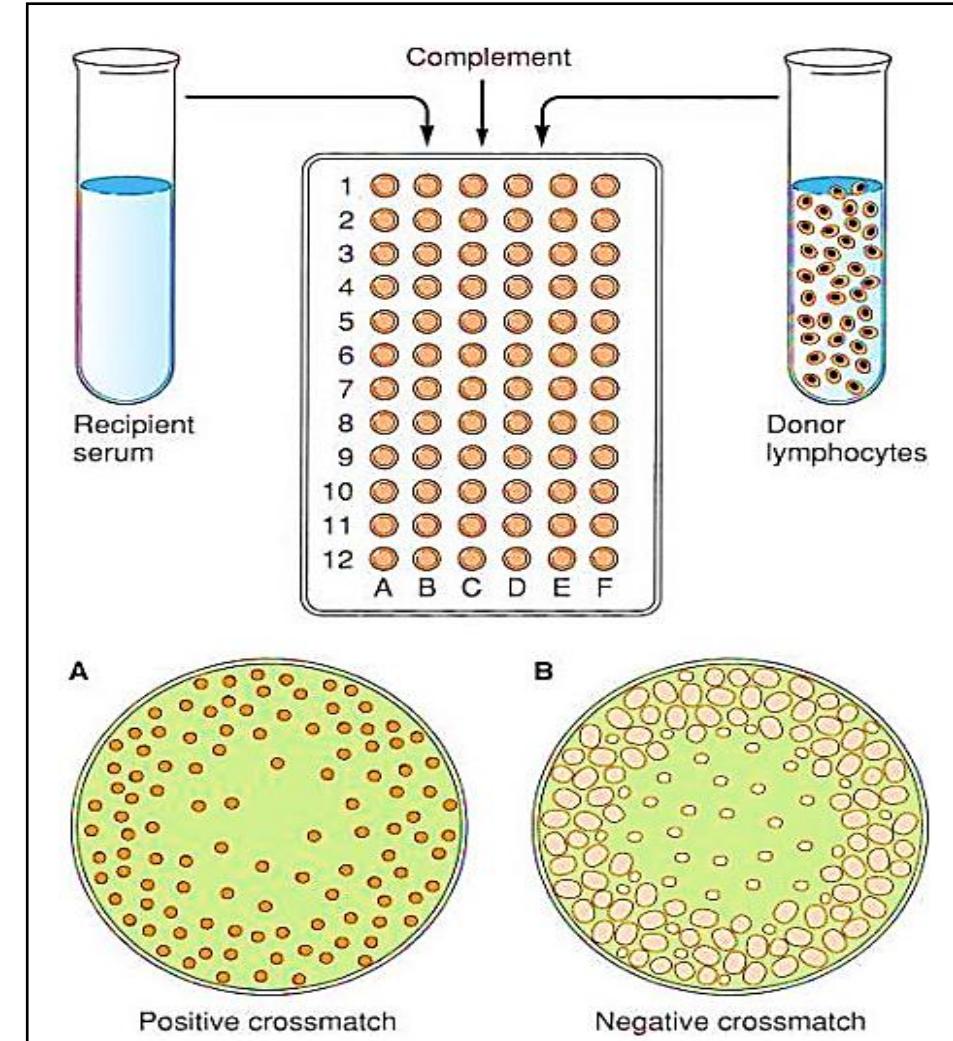
- Ac irréguliers de la mère contre les GR du fœtus.
- Détermination d'un groupe sanguin.

VI. Exploration des états d'HS II

Cross Match

- Test de compatibilité entre « Donneur » et Receveur ».

- Déetecter chez les patients en attente de greffe, des Ac spécifiques du Donneur « Donor Specific Antibodies » (DSA), le plus souvent dirigés contre les Ag HLA du greffon.



Faculté de médecine d'Alger
Département de médecine
3^{ème} année de médecine

LES ETATS D'HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE III

Année universitaire 2022 - 2023

INTRODUCTION

- Réponse immunitaire spécifique et excessive, dirigée contre **un antigène soluble**.
- Production d'**IgM** et d'**IgG** qui sont responsables de lésions tissulaires.
- Les complexes immuns formés circulent et se déposent dans les petits vaisseaux ou dans les tissus ce qui provoque les lésions.

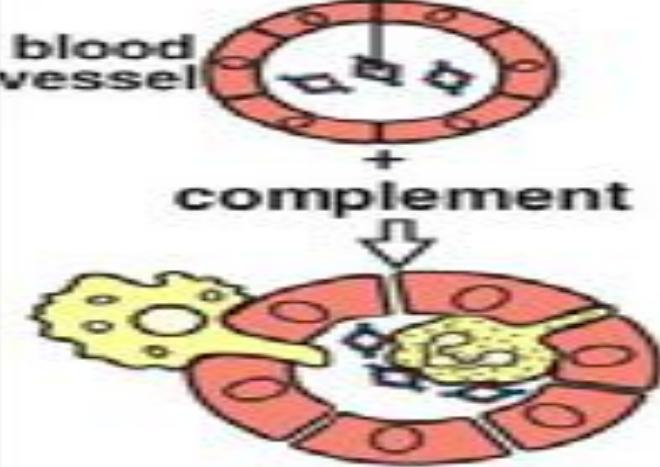
Type III

IgG

Soluble antigen

Complement,
Phagocytes

immune complex



- Réaction d'Arthus
- Maladie sérique
- Lupus érythémateux
- Vasculites immuno-

Hypersensibilité (Type III)

- Ac = IgG (précipitation)
- Ag = Xéno-Ag ou auto-Ag
- Système du complément (VC)
- Monocytes/Macrophages
- PNN

Dépôt de CIC

- Activation du complément (VC)
- Opsonisation/Phagocytose

Réaction inflammatoire

Lésions localisées ou généralisées au niveau des sites de dépôt des CI

ELEMENTS IMPLIQUES DANS L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE III

1) L'ANTIGÈNE

Ag **multivalent** qui induit la production d'Ac **précipitants**

Nature protéique ou polysaccharidique

Hétérologue ou endogène

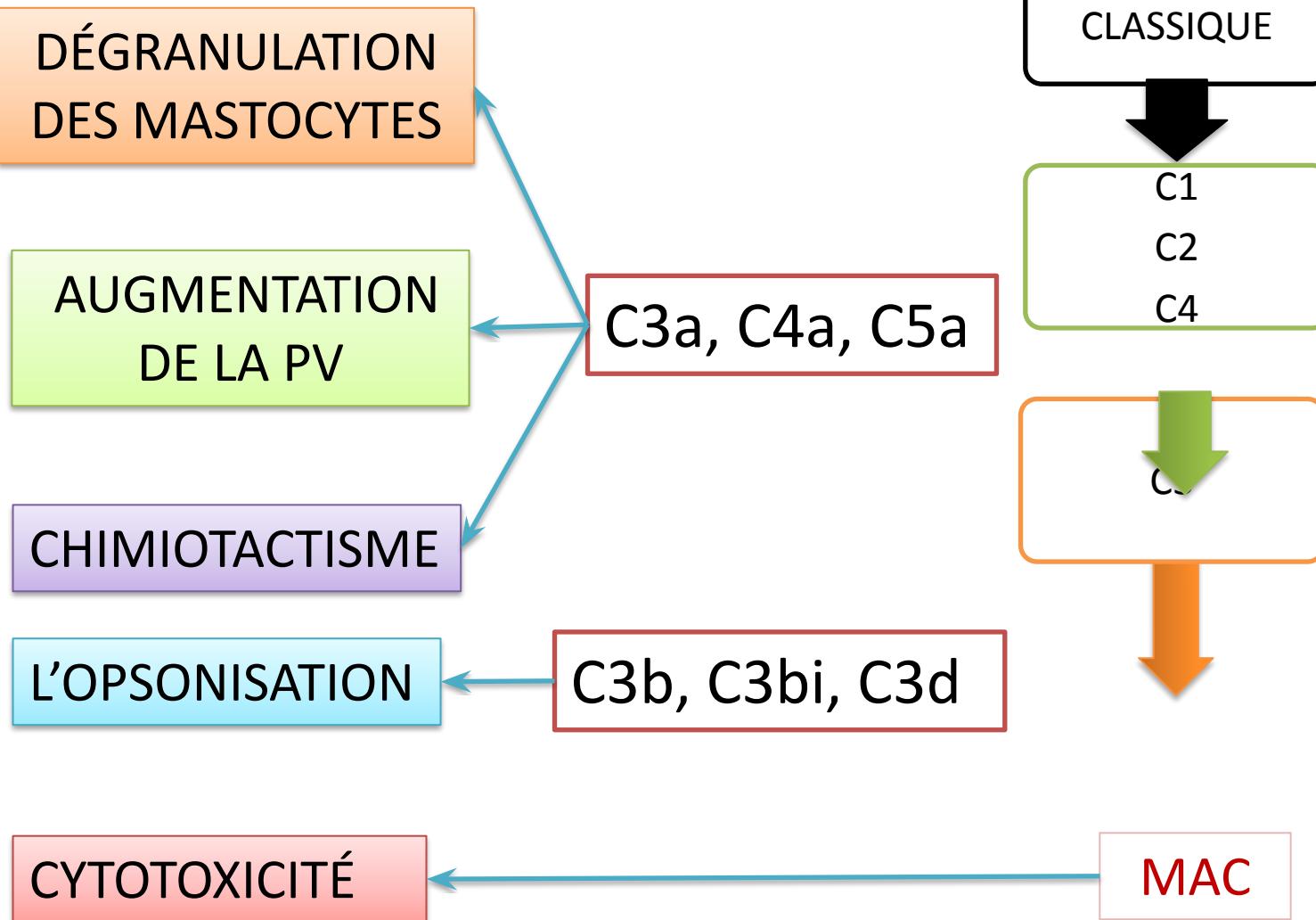
2) L' ANTICORPS:

IgG



- Ac précipitant
- Forte affinité pour l'Ag
- L'activation du complément
- L'opsonisation ($Fc_{\gamma}R$)

3) Le Système du complément



3) Les cellules phagocytaires

- Monocytes et Macrophages
- Polynucléaires neutrophiles (**obligatoires**)
- Les cellules phagocytaires expriment :
 - Fc_γR I (CD64)
 - Fc_γR II (CD32)
 - Fc_γR III (CD16)
- Les cellules phagocytaires expriment les récepteurs pour les C3b, C3bi et C3d:

**CD18/CD11b (CR3),
CD18/CD11c (CR4),
CD35 (CR1)**



OPSONISATION

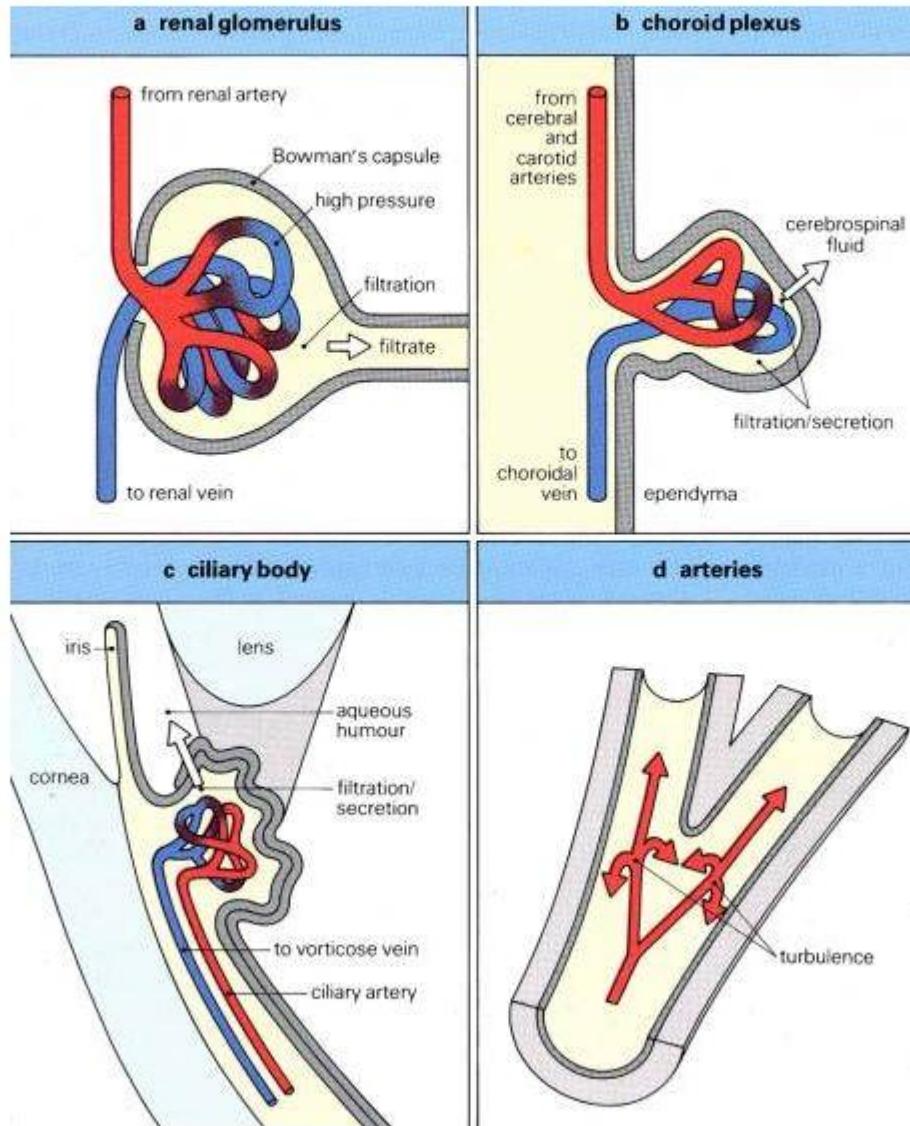
LES MÉCANISMES LÉSIONELS

LE DÉPÔT DES COMPLEXES IMMUNS

Facteurs favorisants le dépôt des CIC

- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Augmentation de la pression sanguine
- Zones de turbulences
- Affinité de l'Ag pour les tissus
- Taille des CIC
- Isotype de l'Ac: IgG

Facteurs hémodynamiques qui facilitent les dépôts de complexes immuns



LES MÉCANISMES LÉSIONELS:

LE DÉPÔT DES COMPLEXES IMMUNS

Dépôt endovasculaire des CIC

- Activation du système du complément
- Augmentation de la PV
- Agrégation/dégranulation des plaquettes sanguines
- Activation /dégranulation des baso
- Activation des PN (phagocytose frustrée)

AUGMENTATION
DE LA PV

Libération
d'Histamine/
Sérotonine

CHIMIOTACTISME

Libération des
protéases
Production de
radicaux libres

Phagocytose
frustrée

Dégranulation
des Plaquettes

Dégranulation
des PBaso

Activation des
PN

Réaction inflammatoire

LES MÉCANISMES LÉSIONELS

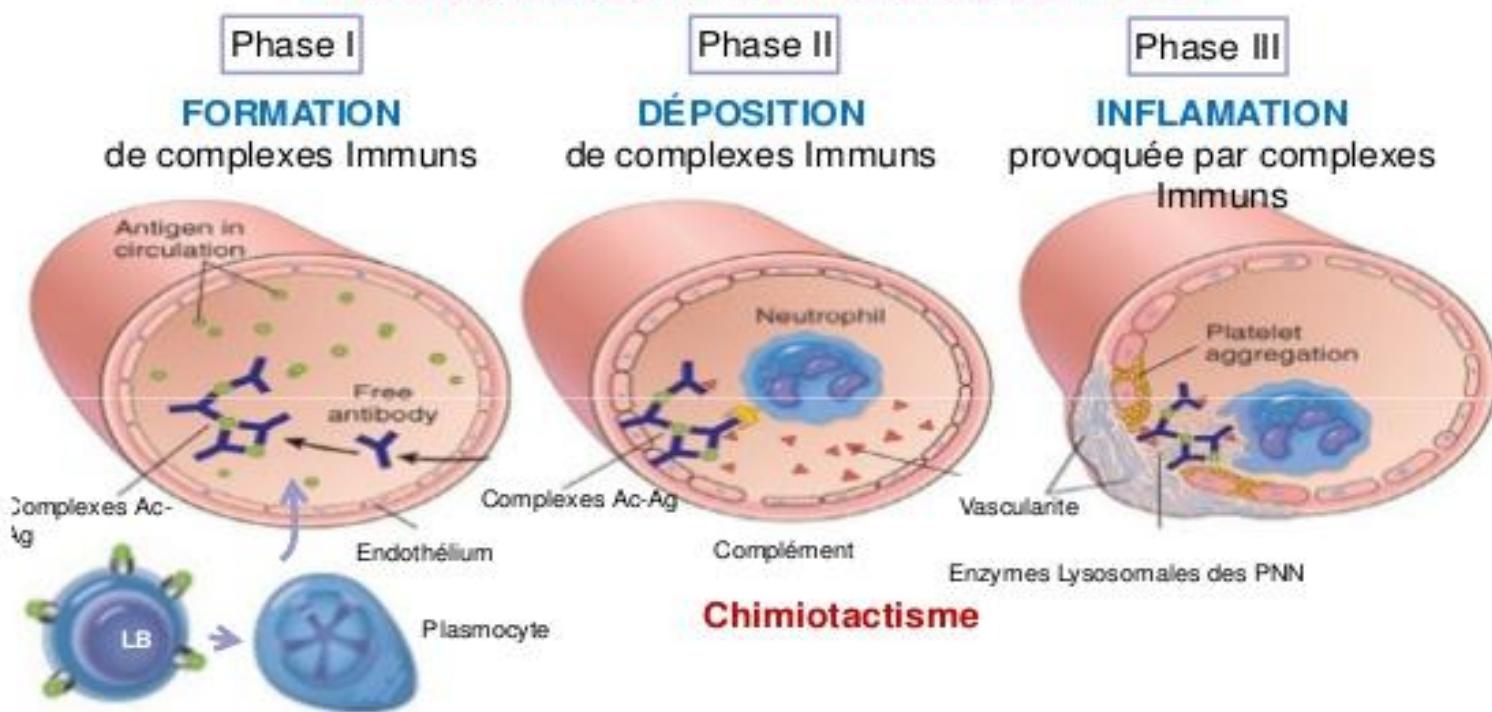
LE DÉPÔT DES COMPLEXES IMMUNS

LA CYTOTOXICITE COMPLÉMENT DÉPENDANTE

L'OPSONISATION

LA PHAGOCYTOSE FRUSTRÉE

II. MECHANISMES de l'HYPERSENSIBILITE TYPE III



INFLAMMATION

Agrégation des plaquettes

Libération de facteurs de coagulation

Formation de Microthrombi

Nécrose

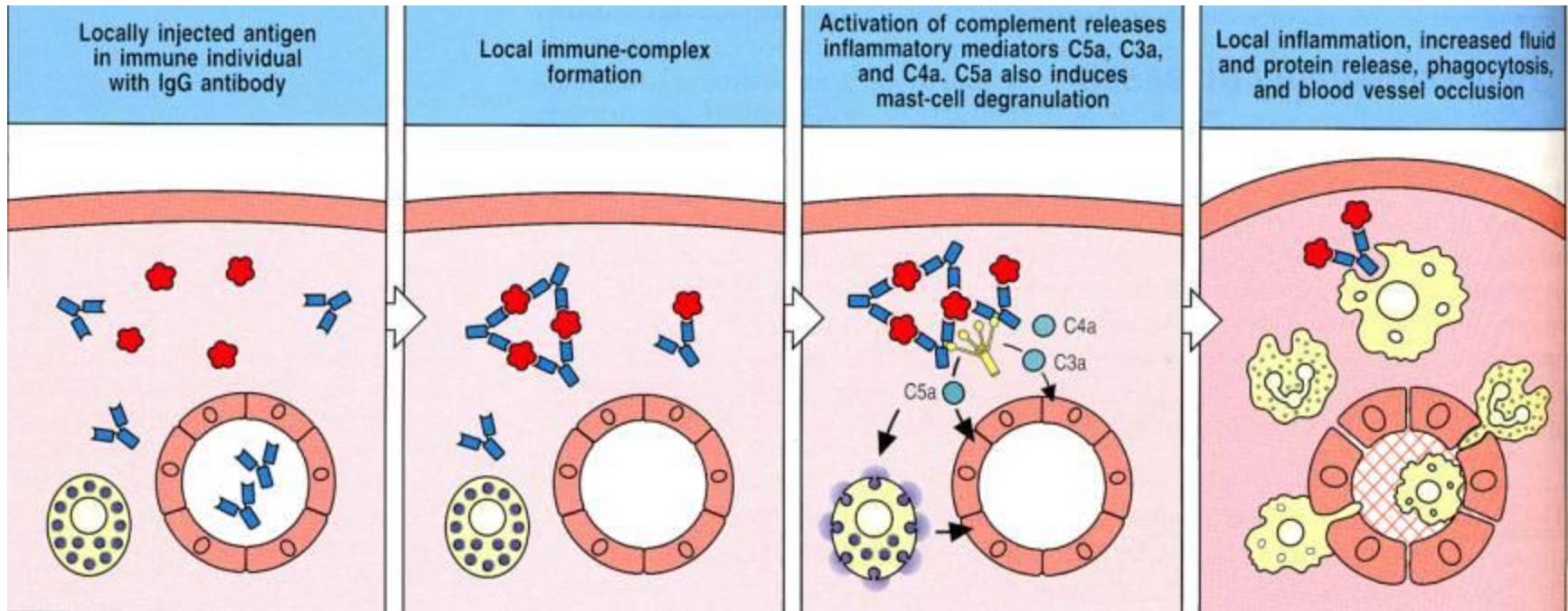
LES MÉCANISMES LÉSIONELS

LE DÉPÔT DES COMPLEXES IMMUNS

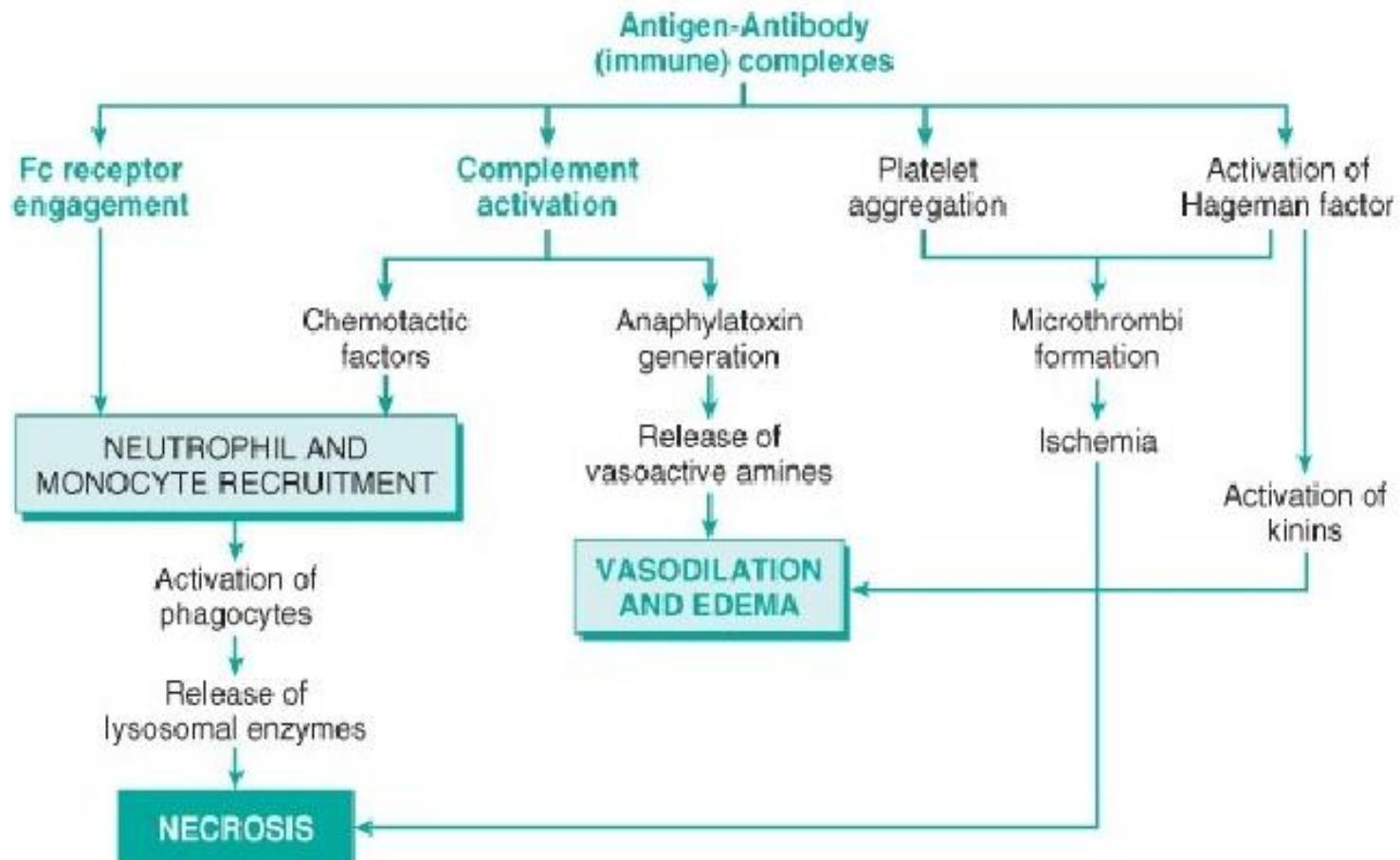
Dépôt tissulaire des CIC

- Opsonisation phagocytose par les macrophages tissulaires
- Activation des macrophages
- Sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF α)
- Activation de l'endothélium vasculaire
- Chimiotactisme des PN (phagocytose)

LES MÉCANISMES LÉSIONELS



Hypersensibilité de type 3: Complexes immuns



MODÈLES EXPÉRIMENTAUX D'HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE III

RÉACTION
D'ARTHUS

MALADIE
SÉRIQUE



HS DE TYPE III
LOCALISÉE



HS DE TYPE III
GÉNÉRALISÉE

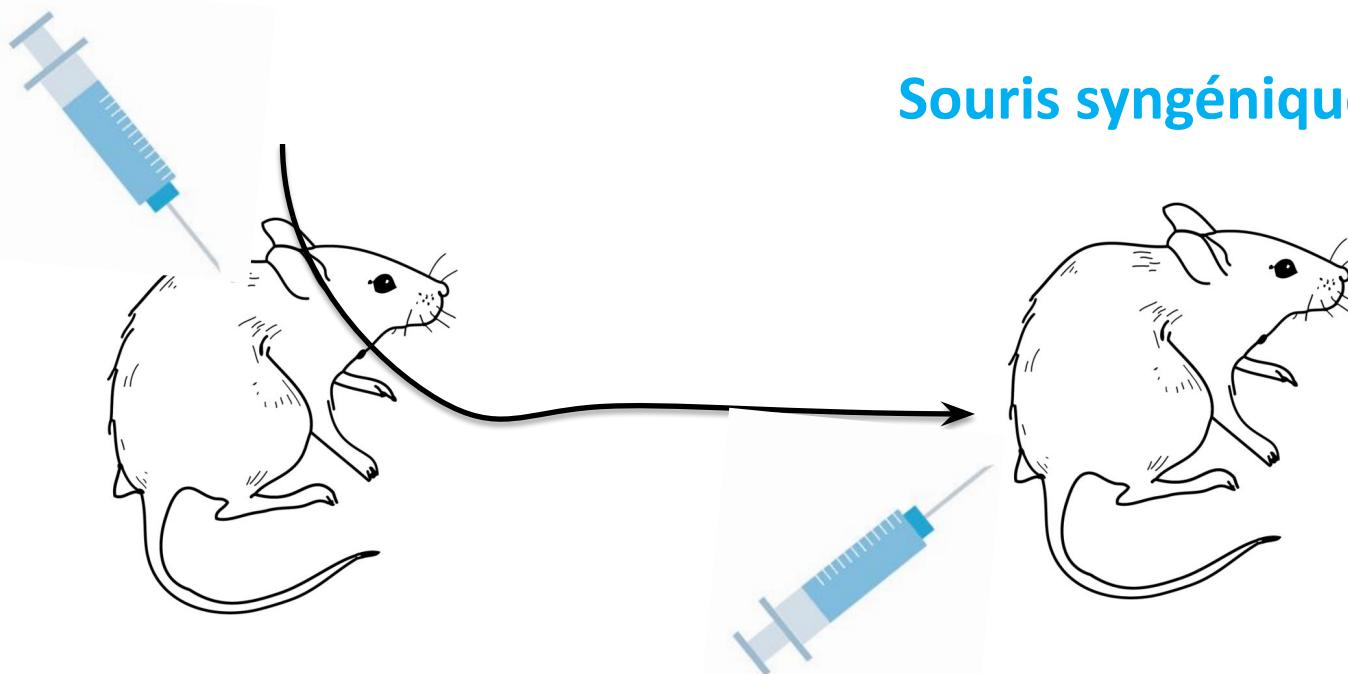
LA RÉACTION D'ARTHUS

Arthus direct

- Hyperimmunisation d'un animal
- But: production d'une grande quantité d'Ac circulants
- Voie d'immunisation: intradermique (**ID**) ou **S/C**
- Lésions cutanées aux points d'injection
- Réaction spécifique : Ag déclenchant identique à l'Ag sensibilisant



Arthus passif



Souris sensibilisée (A)

Prélèvement sanguin

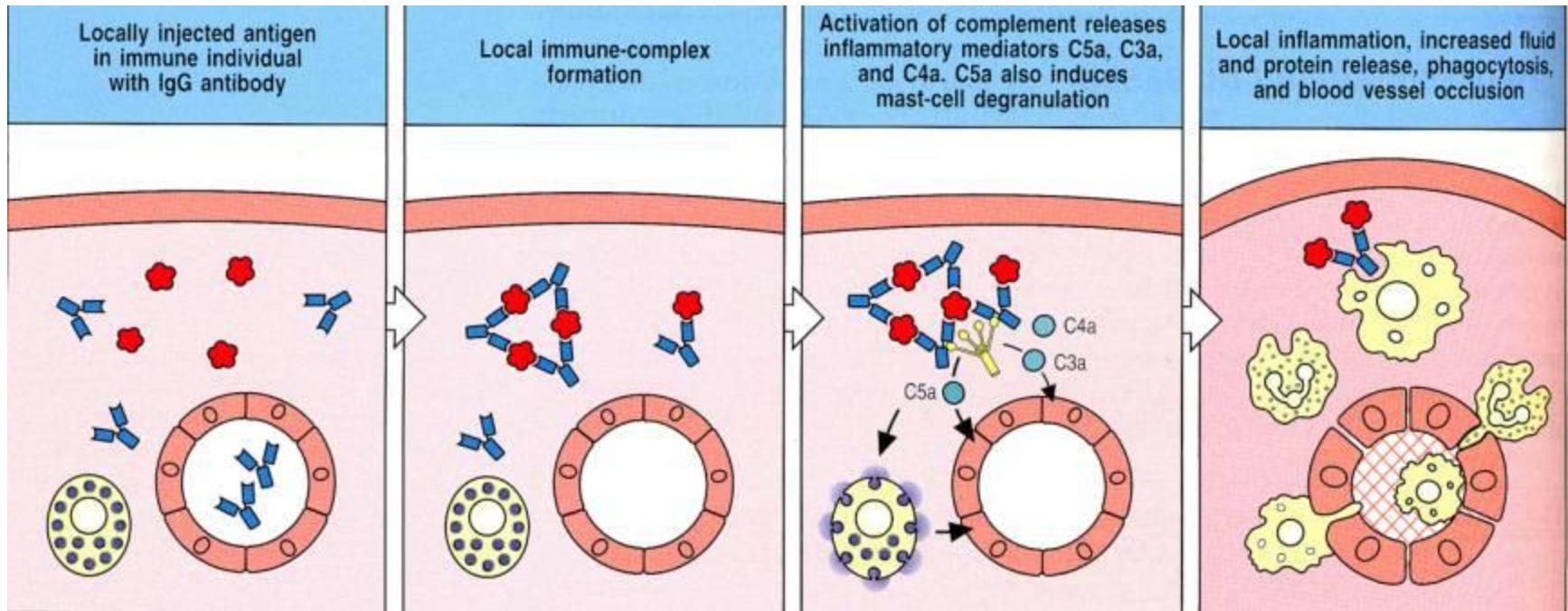
Centrifugation pour

la préparation

du **sérum de la souris « A »**.

Sérum (Ac) de la souris « A » en IV
+ Ag sensibilisant en ID

LES MÉCANISMES LÉSIONELS



HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE III LOCALISÉE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Pneumopathies allergiques extrinsèques

Maladie du poumon des fermiers

- Agent en cause: Actinomycète thermophile (*M.faeni*).
 - La réaction est déclenchée par l'inhalation de foin.
 - Symptômes: dyspnée, toux, fièvre.
 - Présence dans le sérum des patients d'Ac précipitants.
-
- **Diagnostic :**
recherche des précipitines contre un extrait de spores d'actinomycètes par Immunodiffusion double ou **Ouchterlony ou électrocynérose.**

Hypersensibilité de type III localisée

Maladie des éleveurs d'oiseaux

- Agent en cause: Protéines dans les fientes d'oiseaux.
- Inhalé dans la poussière.
- Ag déclenche une pneumopathie

Exploration de l'HS DE TYPE III localisée

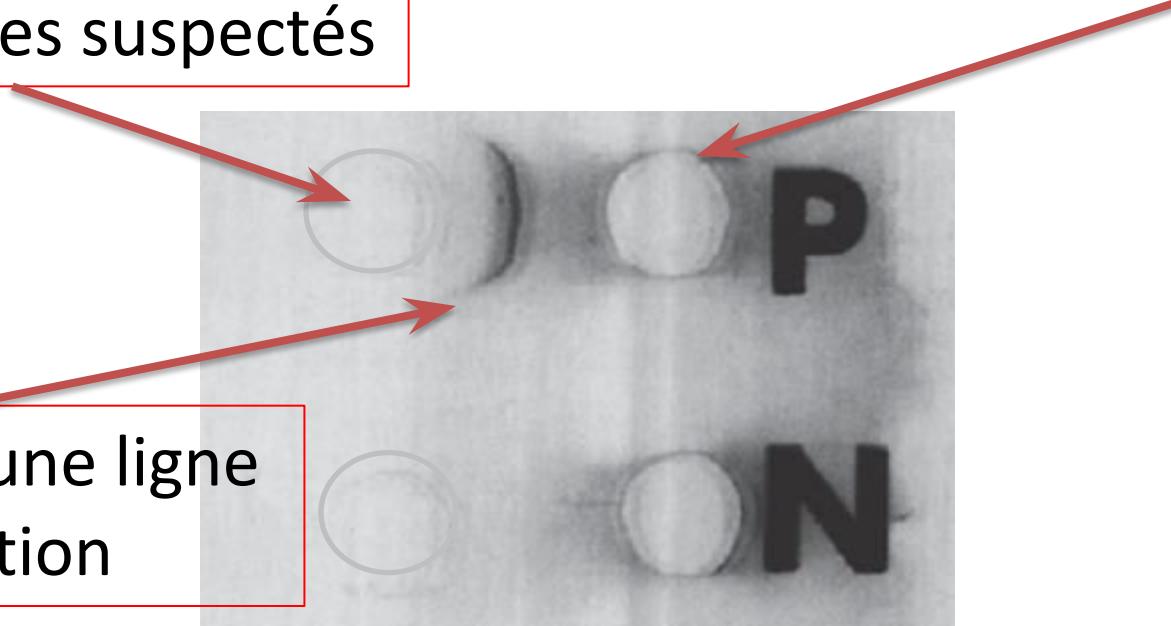
Recherche des précipitines

Révélés par des réactions de d'immunoprecipitation en gel (réaction d'Ouchterlony, électrosynthèse)

un extrait aqueux
des antigènes suspectés

sérum du patient

Présence d'une ligne
de précipitation



HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE III GENERALISÉE

LA MALADIE SÉRIQUE =MALADIE À CIC

- Administration d'une forte et unique dose de l'Ag
- Voie d'injection: IV
- Lésions cutanées
- Atteintes multiples: articulaires, cardiaques, rénales

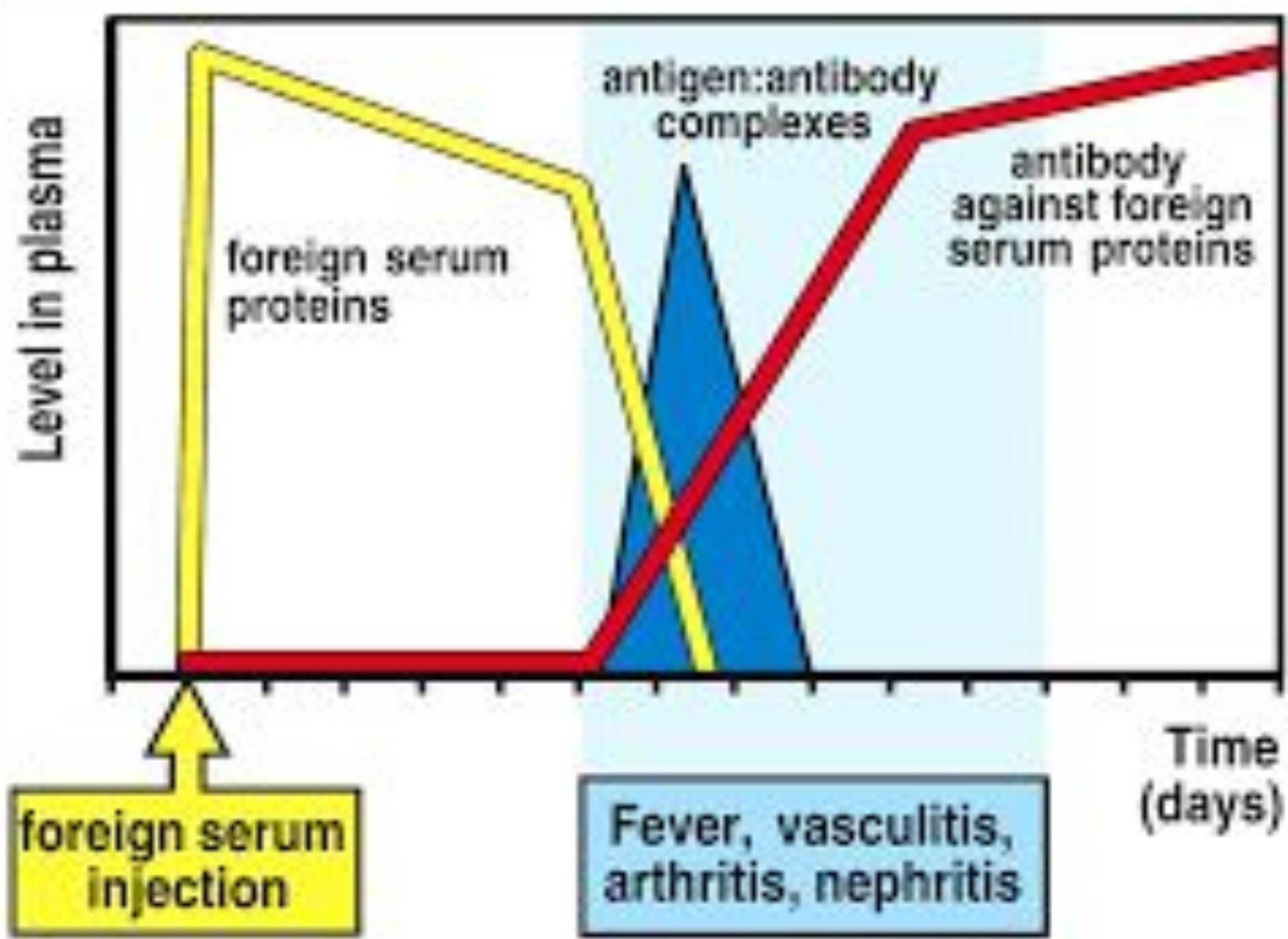


Figure 12-13 Immunobiology 4/e. © Garland Science 2008

HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE III GENERALISÉE EN PATHOLOGIE HUMAINE

LA MALADIE SÉRIQUE =MALADIE À CIC

ANTIGÈNES IMPLIQUÉS DANS LA PATHOGÉNIE DES CI

1) Extrinsèques

- Protéines sériques hétérologues
- Antigènes bactériens, viraux, parasitaires et fongiques
- Haptènes : pénicilline, procaïnamide, sulfamides, ...

2) Intrinsèques

- ADN
- IgG

MALADIES A C.I.C.

Maladies aiguës

- Réactions survenant après injection de sérums xénogéniques (antidiphérique, antitétanique, anti rabique)
- Formation de CIC pathogènes responsables des manifestations cliniques.
- Hypocomplémentémie (\square CH50, \square C3, \square C4, \square C3d)

Maladies chroniques

- **Maladies auto-immunes:**
 - LED, Sjögren, PR, thyroïdite, cirrhose biliaire
- **Autres:**
 - Maladie de Crohn
 - Certains cancers

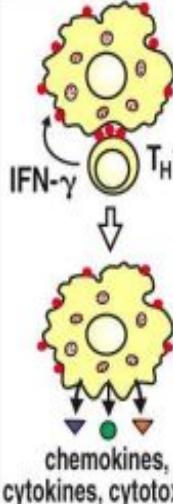
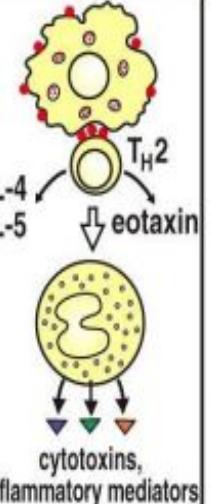
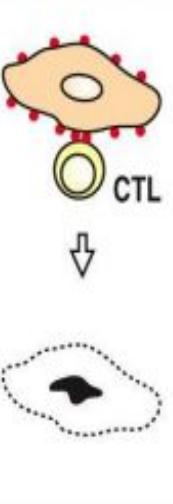
Faculté de médecine d'Alger
Département de médecine
Cours de 3^{ème} année médecine

HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV

Classification des états d'hypersensibilité Selon Gell et Coombs

	Type I	Type II	Type III	Type IV			
Effecteur	IgE	IgG	IgG	T _H 1	T _H 2	CTL	
Antigène	allergène	cellulaires ou de la matrice	Récepteurs membranaires	Antigènes solubles (complexes immuns)	Antigènes solubles	Antigènes cellulaires	
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Complément et phagocytes	Signal via le récepteur	Complément, phagocytes	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles, et mastocytes	
délai d'apparition des symptômes	Immédiat 5-15 mn	Semi retardé 4-8 h	Semi retardé 4-8 h	Semi retardé 4-8 h	Retardé 1-3 j	Retardé 1-3 j	Retardé Quelques j
Exemple de pathologies	Rhinite et asthme allergique, eczéma atopique, choc anaphylactique	Allergies médicamenteuses, MHNN	Maladie de Basedow	Maladie sérique, Phénomène d'Arthus	Dermatite de contact; réaction tuberculinaire	Certaines maladie parasitaires, asthme chronique	Diabète type 1

Classification d'hypersensibilité de type IV Selon Gell et Coombs à médiation cellulaire

Type IV			
Immune reactant	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
			
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

- Hypersensibilité de type IV :

1^{er} critère de classification : délai d'apparition de la réaction (24 – 48 h) ⇒ Hypersensibilité retardée (HSR).

2^{ème} critère de classification : Transférée par les lymphocytes et non le sérum ⇒ HS à médiation cellulaire.

- Remarques :

- Apparition d'un état D'HSR après un 2^{ème} contact avec l'Ag.
- implication des lymphocytes T mémoires
- Nature de l'Ag : protéique.

- Exemples :

IDR à la tuberculine
Eczéma de contact

Les états d'hypersensibilité type IV

- Désigne un ensemble de réactions qui prennent **plus de 12h** pour se développer : **hypersensibilité retardée**
- Les effecteurs sont cellulaires (lymphocytes T, monocytes, macrophages etc.) : **hypersensibilité à médiation cellulaire**
- Cette réponse cellulaire effectrice est :
 - Un composant normal de l'immunité adaptative (réponse cytotoxique et réponse Th1)
 - Est essentiel au contrôle des pathogènes intracellulaires et cellules tumorales
- Dans **certaines circonstances**, Si cette réponse est exacerbée, mal contrôlée et non régulée, elle entraîne des **dégâts tissulaires**,

Les différents types d'hypersensibilité type IV

Hypersensibilité de	Délai maximal d'apparition	L'antigène inducteur	Exemple de pathologie
Contact	48 à 72 h	haptènes	Dermatite de contact
tuberculinique	48 à 72 h	Ag solubles de divers organismes	Tests diagnostic
Granulomateuse	21 à 28 j	Microorganismes vivant ou particules inertes	<ul style="list-style-type: none">• tuberculose• lèpre

Hypersensibilité de contact

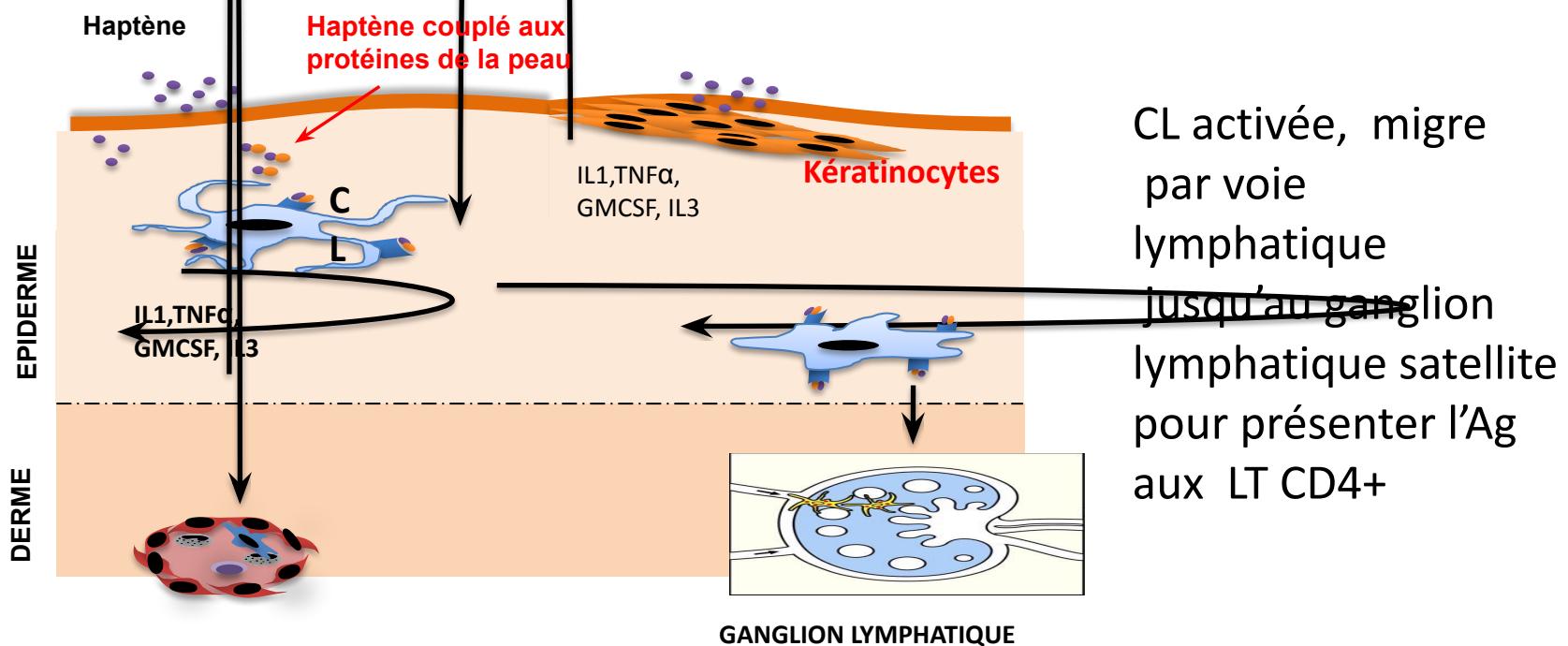
- Définit cliniquement par une réaction eczémateuse au site de contact avec l'allergène.
- Elle est due le plus souvent à des haptènes ($PM < 1\text{kDa}$).

	Allergène responsable de HS de contact
Métaux	Sels de chrome (ciment), nickel, cobalt, mercure
Matières plastiques	Résine époxy, résine acryliques et phénoliques
Solvant organiques	Colles, térébenthine, pesticides, teintures et produits cosmétiques
Médicaments	pénicillines, les sulfamides, l'allopurinol et les antiépileptiques
Produits végétaux	Poison ivy, poison aok, bulbe du tulipe, caoutchouc



Phase de sensibilisation (1)

- L'haptène lipophile pénètre dans l'épiderme.
- Il se conjugue, le plus souvent de manière covalente à des protéines du soi pour former des néoantigènes.
- Les néoantigènes sont pris en charge par les cellules de Langerhans de l'épiderme.



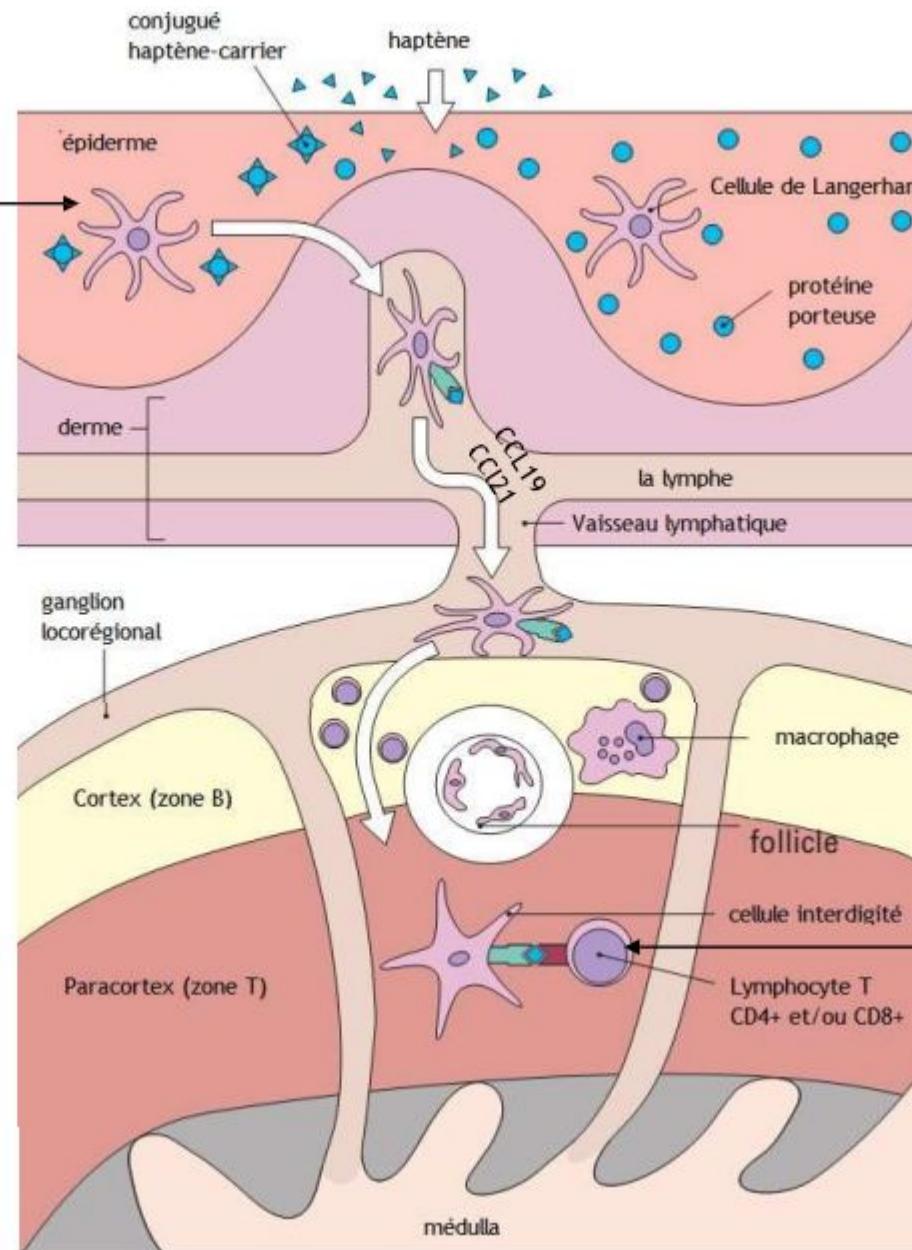
Phase de sensibilisation (2)

- Les cellules de Langerhans immatures captent les néoantigènes par micropinocytose.
- Elles deviennent matures sous l'effet des cytokines proinflammatoires (IL-1 et TNF- α) produits par les kératinocytes et d'autres cellules.
- La maturation des cellules de Langerhans s'accompagne de changements morphologiques et fonctionnels
 - Diminue la fonction de phagocytose
 - Augmente la fonction de présentation de l'antigène (augmentation de l'expression des molécules HLA classe II et des molécules de costimulation)
 - Expressent le récepteur de chimiokine CCR7 et migrent sous forme de cellule voilée vers les ganglions lymphatiques de drainage.

Phase de sensibilisation (10 à 14 jours)

Cellule de Langerhans

- Présentation des haptènes par :
 - Voie exogène : HLAII
 - Voie endogène : HLAI
 - Fixation directe de l'haptène sur les complexes HLA/peptide
- ↓ CCR6 et ↑ CCR7 et répond au CCL19 et CCL21
- Migre vers le gg sous forme de cellule voilée



Lymphocytes mémoires et effecteurs :

- CD4 ou CD8 effecteurs
- CD4 régulateurs (induits)
- Exprimant :
 - LFA-1 et VLA-4
 - CXCR4 et CCR5
- Circulent entre le sang et les tissus inflammés

Phase de provocation et HSR (48 à 72 jours)

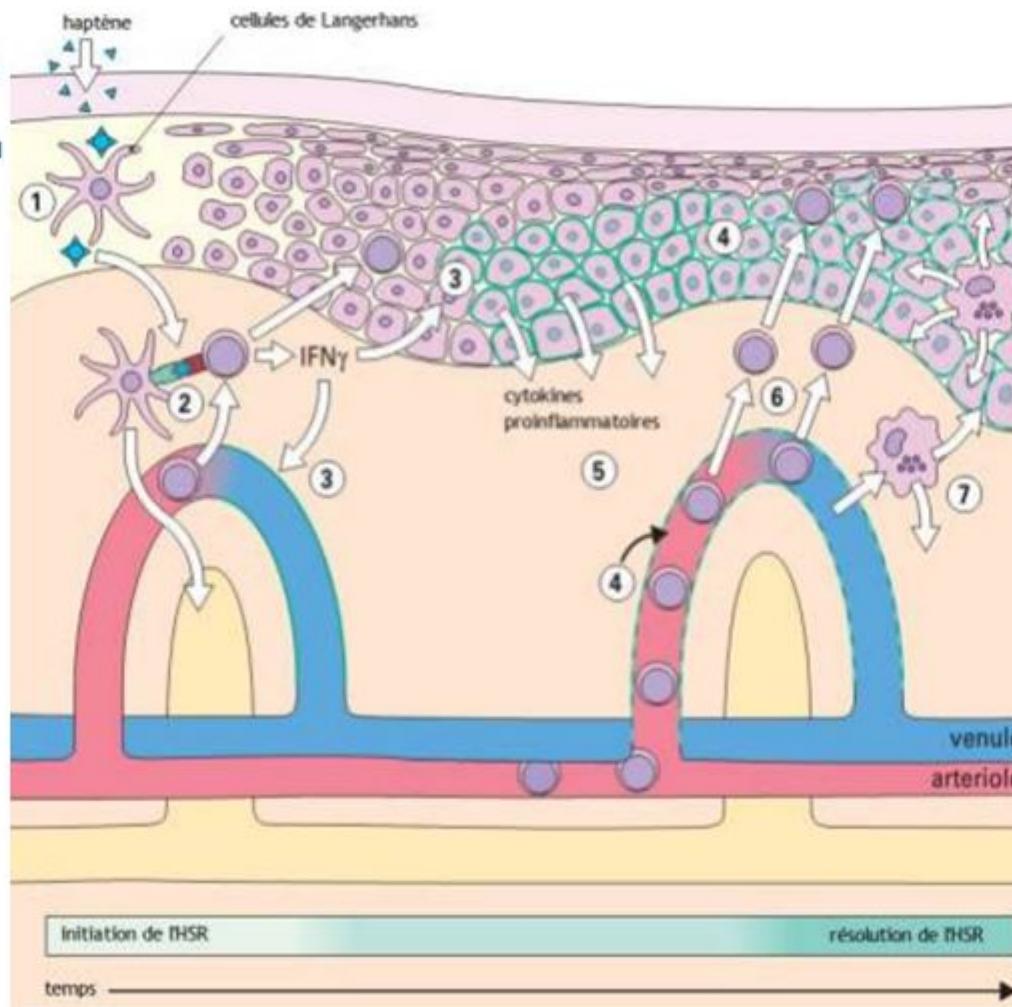
1: Cellule de Langerhans (30 min après application)

- Transcription des gènes du TNF, IL-1 β et GM-CSF
- Induction des molécules VCAM-1 et ICAM-1 et E selectines sur l'endothélium

2: envahissement par les lymphocytes mémoires spécifiques de l'allergène

- Interaction avec les cellules de Langerhans
- Production de cytokines par les lymphocytes mémoires (IFN et TNF)

3, 4: activation des kératinocytes et production de cytokines proinflammatoires et chimiokines tels que CXCL2 et CXCL10

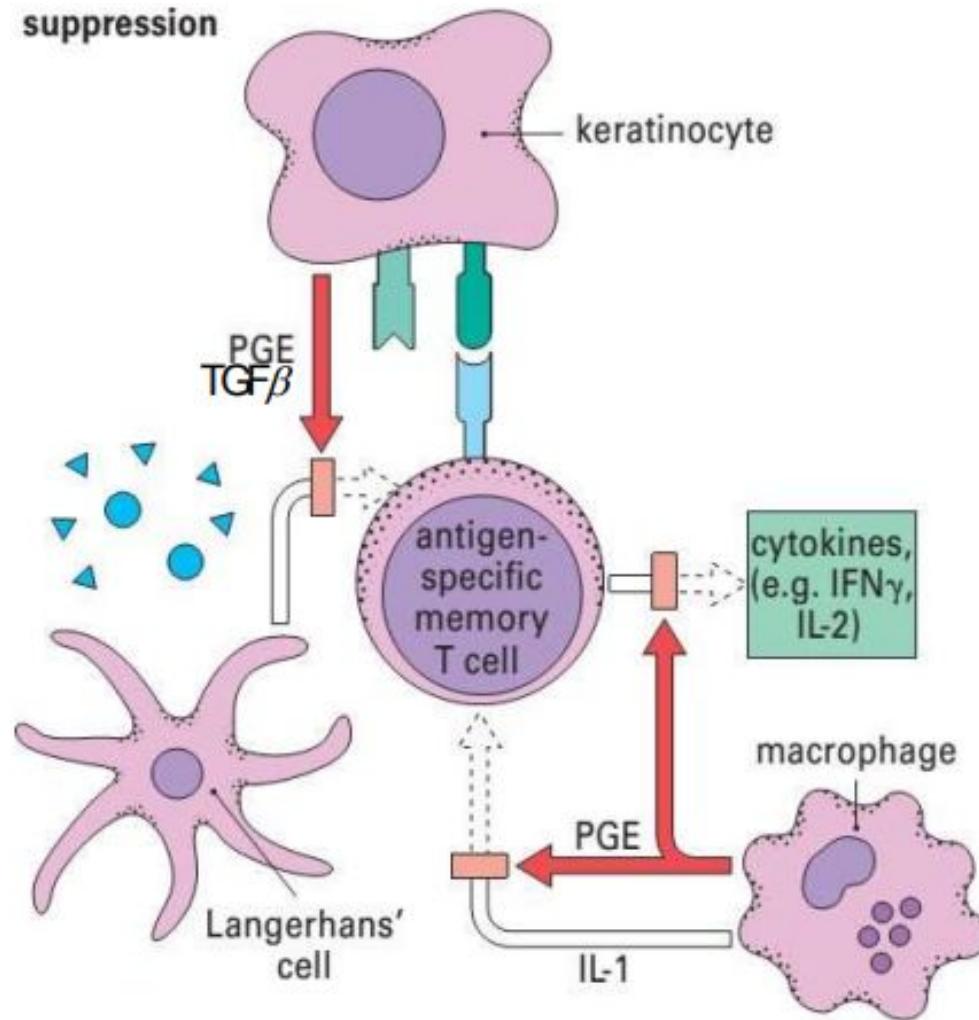


5-6: envahissement du derme et épiderme par des cellules mononucléées (d'autres lymphocytes et monocytes) avec un pic entre 48 et 72h.

7 : activation des macrophages et interaction avec les kératinocytes

- Amplification de la réaction inflammatoire si l'allergène est présent
- Résolution de l'inflammation et l'HSR si l'allergène est éliminé

Suppression de l'HSR (rôle des macrophages et kératinocytes)



- Le TGF β produits par les mastocytes dermiques, les kératinocytes et les T reg, inhibe l'inflammation et bloque la prolifération induite par l'IL-2

Exemples de pathologies

Dermite de contact

- Dans sa phase aigüe, elle associe érythème, œdème suivi par l'apparition de papules, de nombreuses vésicules, d'un suintement puis de croutes.
- Dans sa phase chronique, la peau devient lichénifiée, fissurée et pigmentée mais de nouveaux épisodes vésiculation, et suintements croutes peuvent survenir en raison de nouvelles expositions avec l'haptène.



Exemples de pathologies

Formes généralisées

Le syndrome DRESS (« Drug réaction with eosinophilia and systemic symptoms »)

- Due à des médicament (pris par voie parentérale) caractérisé par :
- Une éruption cutanée : un exanthème cutané maculeux très inflammatoire impliquant >50% de la surface corporelle.
- Atteinte systémique :
 - un état fébrile,
 - des lymphadénopathies
 - Hépatite (+++) , néphrite interstitielle, pneumopathie interstitielle, myocardite, sérosite, colite, pancréatite, méningite aseptique, encéphalite). Dans des cas sévères, des hépatites fulminantes peuvent survenir.



Autres pathologies

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes

- Le diabète insulino dépendant (diabète type I) avec infiltration et destruction des îlots de Langerhans par des lymphocytes T auto réactifs (CD8 principalement et faiblement des CD4+).
- Thyroïdite d'Hashimoto : infiltration de la glande thyroïde par des lymphocytes auto réactifs entraînant des lésions tissulaires responsable de l'hypothyroïdie.
- La sclérose en plaque : infiltration du SNC par des lymphocytes T auto réactifs entraînant la destruction de la gaine de myéline par une destruction des oligodendrocytes.

Autres pathologies

Le rejet cellulaire lors de la greffe d'organes

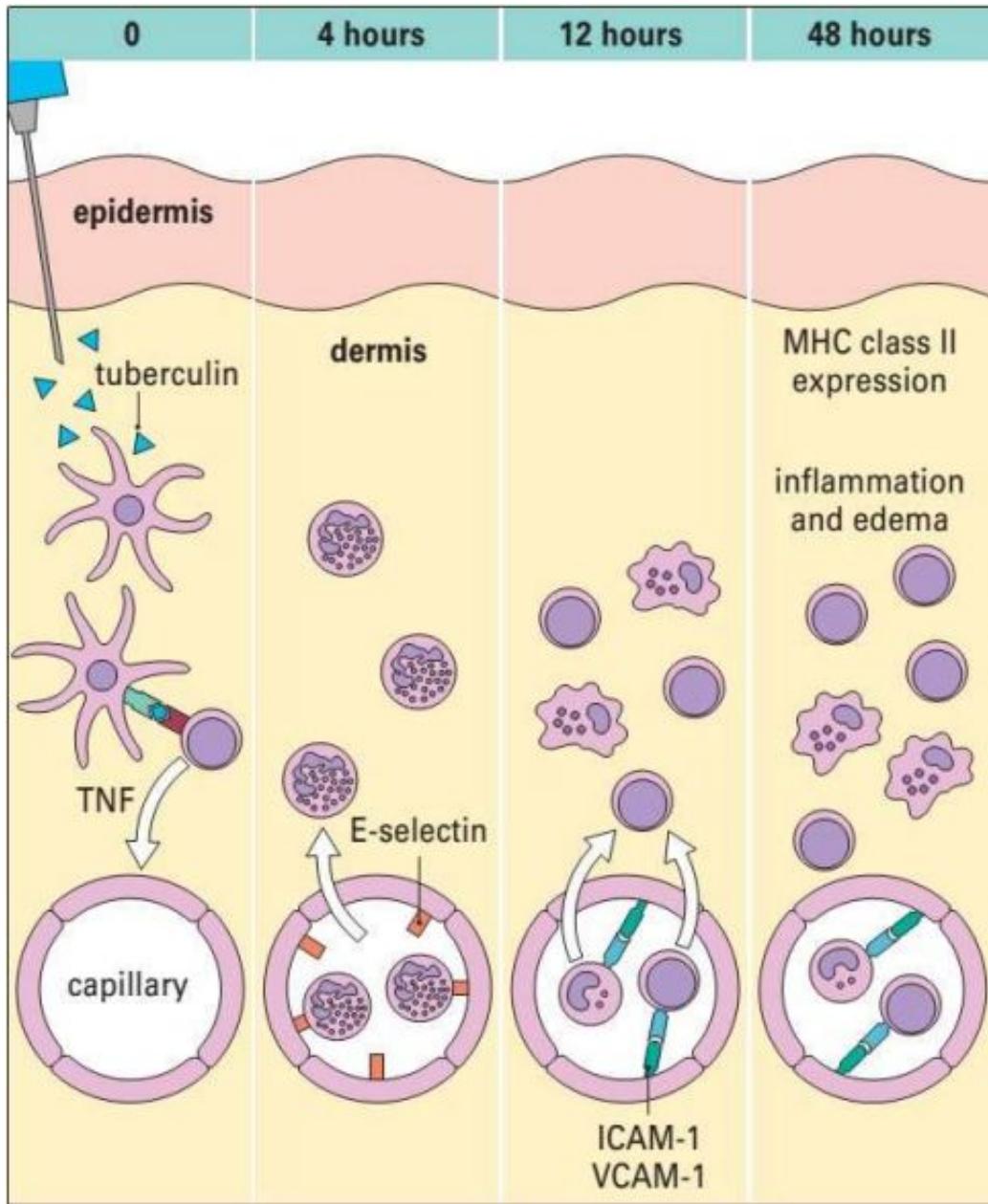
- Dues à des lymphocytes T spécifiques des **allo-antigène du greffon** (le HLA principalement et les antigènes mineurs d'histocompatibilité)
- Ils infiltrent le greffon et entraîne le recrutement d'autres cellules mononucléées,
- Une réaction inflammatoire : ex tubulite (greffe rénale) et nécrose du parenchyme
- Entraine une dysfonction du greffon

Hypersensibilité de type tuberculinique

- Décrise à l'origine par Koch : Injection sous cutanée de tuberculine, provoque chez les patients tuberculeux :
 - Une réaction fébrile et un malaise général
 - Tuméfaction et induration au site de l'injection
- Induite par des **Ag solubles**
(protéines le plus souvent) appartenant à plusieurs microorganismes.



Hypersensibilité de type tuberculinique



Hypersensibilité de type tuberculinique

- Les lymphocytes mémoires recrutés s'orientent vers le profil Th1 (produisent l'IFN- γ et TNF- α)
- Les monocytes représentent 80-90% des cellules de l'infiltrat
- Les monocytes et les macrophages s'activent par les cytokines Th1 et produisent des cytokines inflammatoires (TNF et IL-1)
- L'infiltrat augmente d'intensité jusqu'à la 48 heure
- L'infiltrat est localisé principalement dans le derme
- Les cellules de Langerhans ne semble pas intervenir dans ce type d'HSR
- La lésion tuberculinique disparaît normalement en 5 à 7 jours

Hypersensibilité de type tuberculinique en pratique

Les réactions de types tuberculinique sont utilisés en pratique :

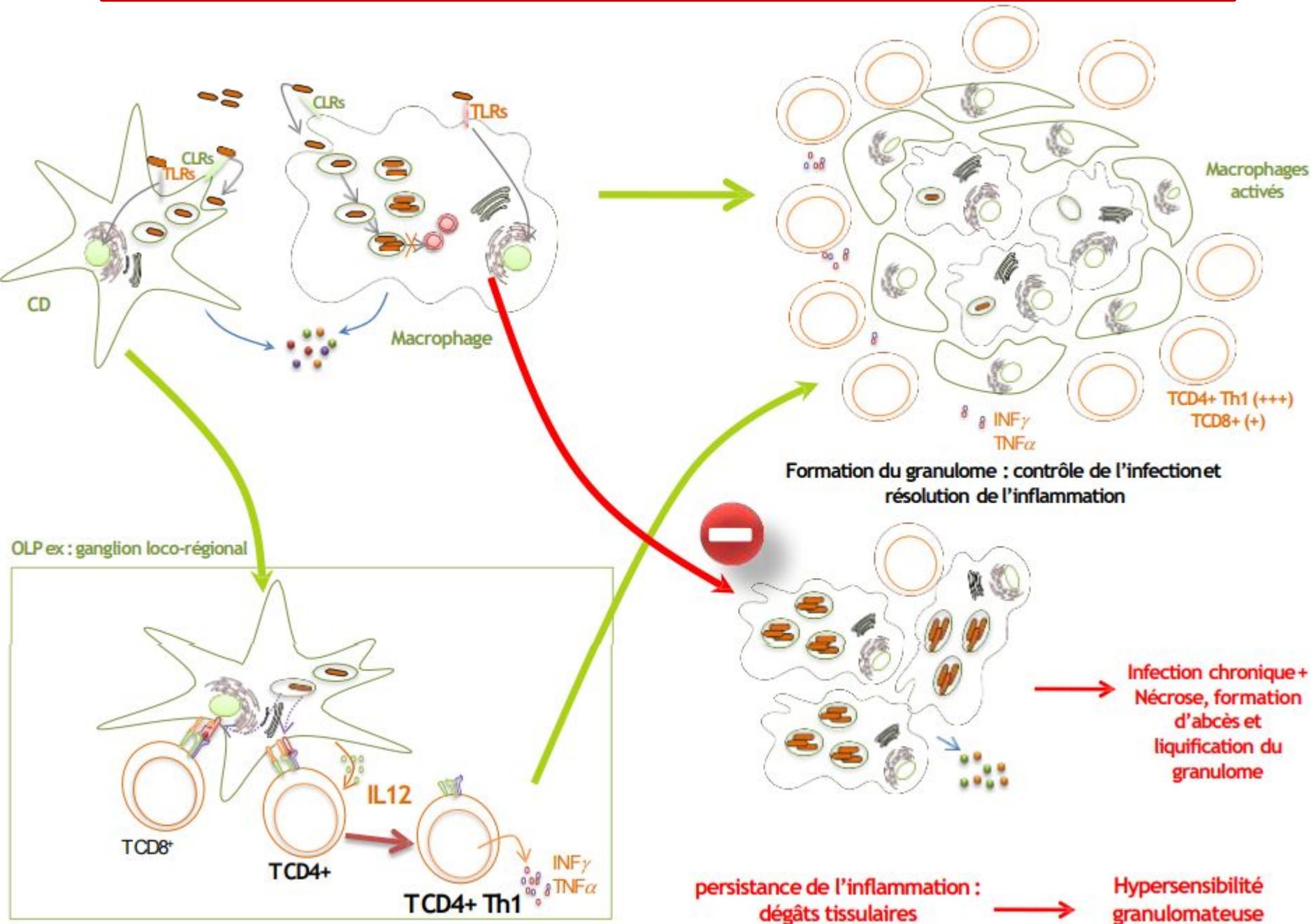
- Dépistage d'infection : injection d'Ag solubles d'un pathogène
 - Primo infection ou infection latente
 - Mémoire immunologique (en cas de vaccination)
 - **Une réaction positive ne témoigne pas obligatoirement d'une maladie active**
- Évaluation de l'immunité cellulaire (diagnostiquer un déficit immunitaire): étude de l'HSR à des
 - Microbes fréquemment rencontrés : *candida albicans*
 - Antigènes vaccinaux : anaphylatoxine tétanique



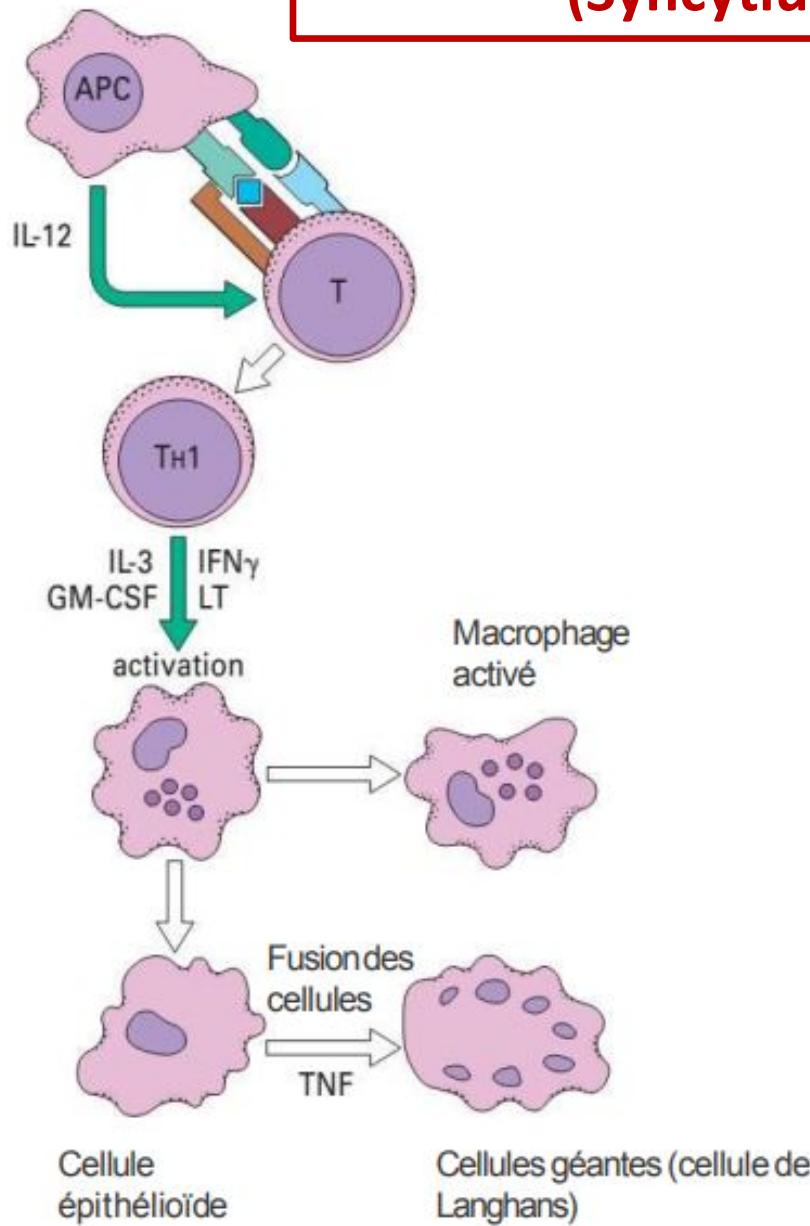
Hypersensibilité retardée granulomateuse

- Résulte en général de la persistance dans les macrophages de :
 - Microorganismes à multiplication intracellulaire capable de résister à la bactrécidie des macrophages (*M.tb* et *M.leprae*)
 - Des particules inertes que la cellule est incapable de détruire (talc, silice, zirconium et béryllium)
- Stimulation chronique des lymphocytes T qui activent les macrophages : formation d'un **granulome à cellules épithélioïdes**.
- Le délai de la réaction est de **21 à 28 jours**

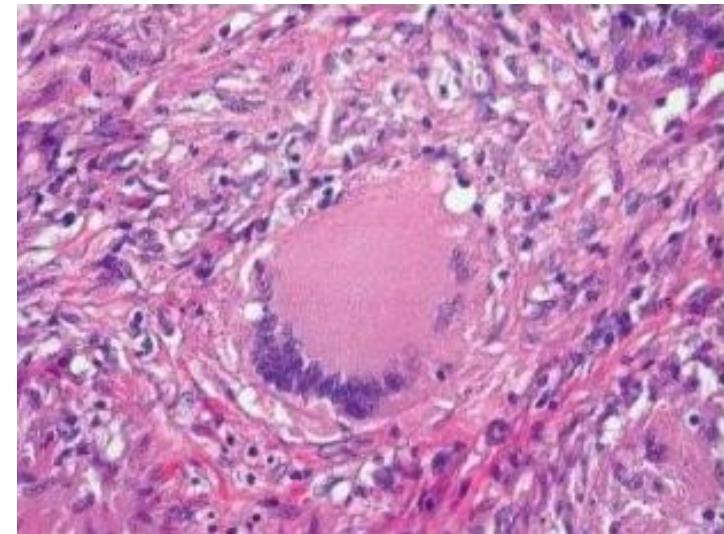
Le développement de l'hypersensibilité granulomateuse



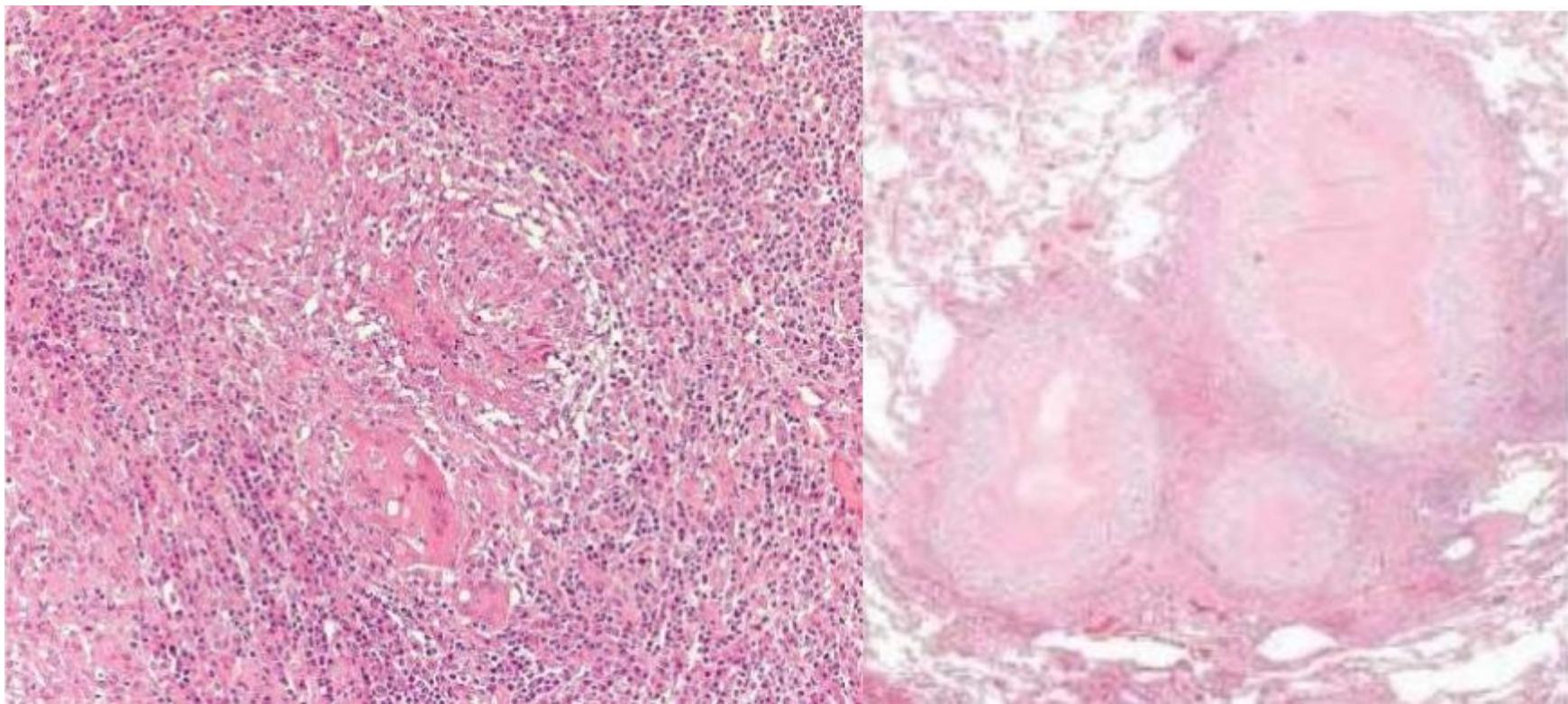
Les cellules épithélioïdes et cellules géantes (Syncytium ou cellule syncytiale)



Cellule géante



Le granulome



Granulome non caséux
(Non pathologique)

Granulome caséux
(pathologique: la tuberculose)

Hypersensibilité retardée granulomateuse en pathologie humaine

- Un nombre considérable de maladies chroniques s'accompagnent d'une HSR granulomateuse, les plus importantes étant :
 - La lèpre;
 - La tuberculose
 - La schistosomiase
 - Leishmaniose cutanée
 - Listérioses
 - La sarcoïdose
 - La maladie de Crohn

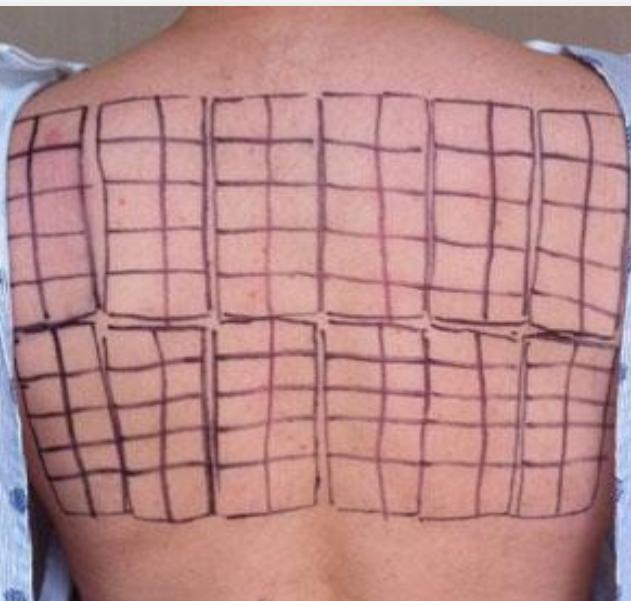
Exploration des états d'hypersensibilité de type IV

☐ Tests *in vivo*

Patch test :

Ag appliqué sur la peau sans effraction

La lecture se fait à 48h après l'application des patches
(30mn après avoir enlevé le patch).



Exploration des états d'hypersensibilité de type IV

☐ Tests *in vivo*

Intradermoréaction (IDR)

Ag injecté dans le derme

La lecture se fait entre 48 et 72h.

On mesure le diamètre de l'induration et de l'érythème.

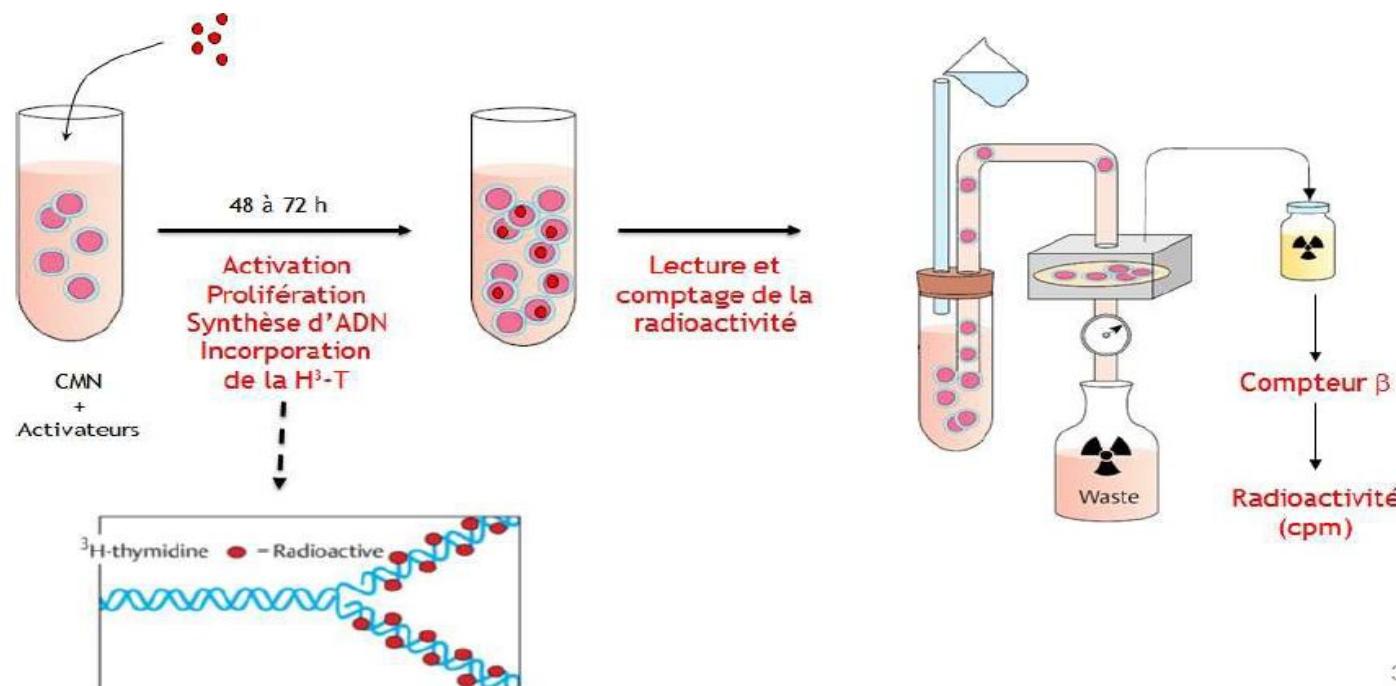


Exploration d'état d'hypersensibilité de type IV

Tests *in vitro*

Test de transformation lymphoblastique (TTL) en présence de l'antigène

- Mesure de la réponse proliférative des lymphocytes T du patient en présence de l'**Ag suspecté** par détermination du taux d'incorporation de thymidine tritiée comparativement à un sujet sain.



Exploration d'état d'hypersensibilité de type IV

□ Tests *in vitro*

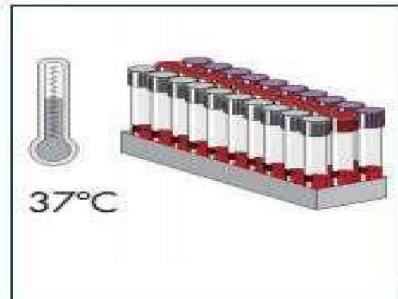
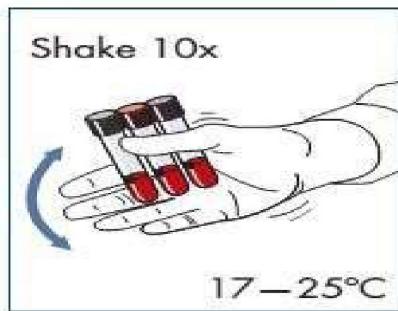
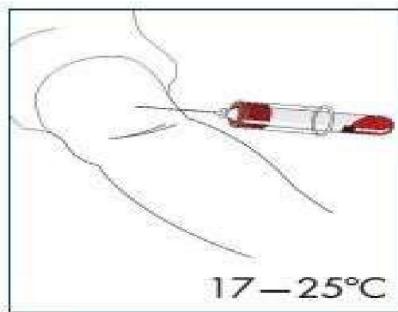
□ Test d'inhibition de la migration des macrophages

- Capacité des LyT à produire, en présence de l'**Ag suspecté**, de cytokines actives sur le MΦ comme par ex le **MIF** (facteur d'inhibition de la migration des MΦ).

Exploration d'état d'hypersensibilité de type IV

2-Tests in vitro

Quantiféron

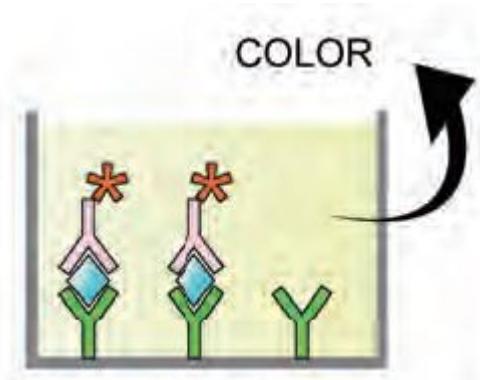


Prélèvement sur 3 tubes

Tube nul (contrôle négatif)

Tube AgTB

Tube mitogène (contrôle positif)



Principe : dosage de l'IFNy par Elisa dans les 3 tubes

Une réaction positive se traduit par une production significative de l'IFNy dans le tube AgTB

Résumé

Hypersensibilité retardée

- **Anticorps**

NON!

- **Cellules**

- CPA
- LT
- Mo/Macrophages

- **Mécanisme**

- Présentation d'antigènes
- Prolifération lymphocytaire
- Production de cytokines
- Activation des macrophages

- **Conséquences**

- Lésions indurées riches en cellules mononucléées
- Inflammation chronique

- **Conditions**

- Reconnaissance d'un antigène
- Parfois contact très ancien : auto-entretien

- **Exploration**

- Tests cutanés in vivo
- Tests d'activation lymphocytaire in vitro

Conclusion d'état d'hypersensibilité de type IV

L'HSR est le mécanisme fondamental de l'immunité vis à vis des micro-organismes à développement intracellulaire.

Si la réaction d'HSR initiée par le lymphocyte T est spécifique de l'antigène, le rôle majeur est joué par le macrophage et ce de façon non spécifique

Sa régulation est encore l'objet de nombreux travaux.

Le dosage des cytokines doit pouvoir s'associer aux tests cutanés pour constituer les meilleurs moyens d'exploration de l'H.S.R.