

Université De Batna
Faculté des Sciences Médicales
Département de Pharmacie

Module d'Immunologie

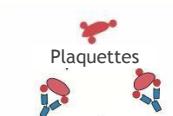
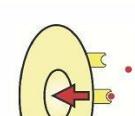
Cours:
Hypersensibilité type II

Introduction

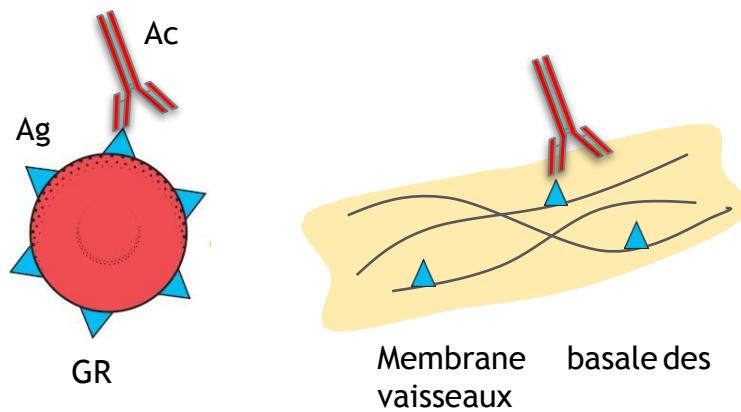
	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Effecteur	IgE	IgG	IgG	T _H 1	T _H 2	CTL
Antigène	allergène	cellulaires ou de la matrice	Récepteurs membranaires	Antigènes solubles (complexes immuns)	Antigènes solubles	Antigènes cellulaires
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Complément et phagocytes	Signal via le récepteur	Complement, 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
Exemple de pathologies	Rhinite et asthme allergique, eczéma atopique, choc anaphylactique	Allergies médicamenteuses (e.g. penicillin)	Chronic urticaria Maladie de (antibody against Fc _ε RI alpha chain)	Maladie Serum sickness, Arthus reaction d'Arthus	Allergic contact dermatitis, tuberculose réaction tuberculinique	Certaines Chronic asthma, chronic allergic rhinitis chronique
						Graft rejection, allergic contact Dermatitis type 1 to poison ivy

Définition des états d'hypersensibilité type II

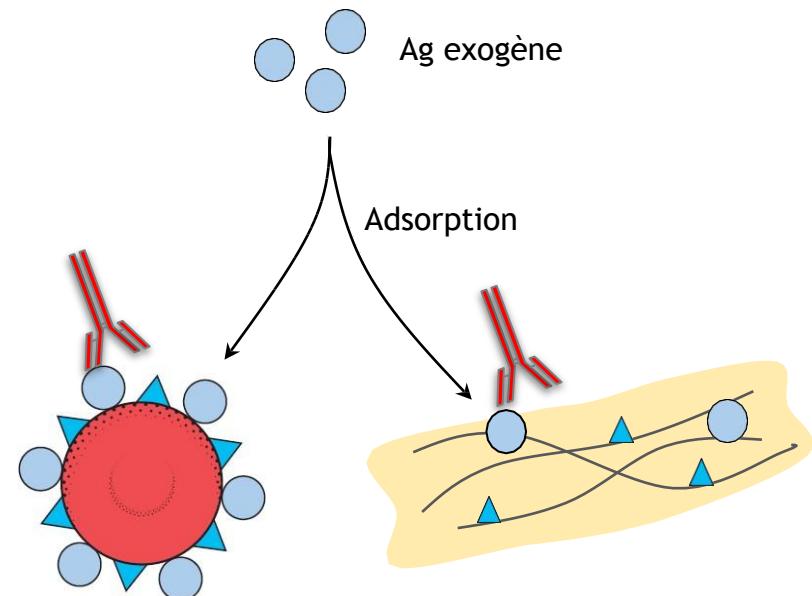
Pathologies secondaires à des **lésions cellulaires ou tissulaires** induites par des anticorps (Ac) **IgM et IgG** après liaison à leurs antigènes (Ag) à la surface d'une cellule ou d'un tissu.

		Type II	
Effecteur	IgG IgM	Antigène	cellulaires ou de la matrice Récepteurs membranaires
Mécanisme effecteur	Complément et phagocytes	Signal via le récepteur	
	 ↓	 ↓	
délai d'apparition des symptômes	Semi retardé 4-8 h	Semi retardé 4-8 h	
Exemple de pathologies	Allergies médicamenteuses (e.g. penicillin) MNHN	Chronic urticaria Maladie de Basedow FceRI α chain	

L'antigène

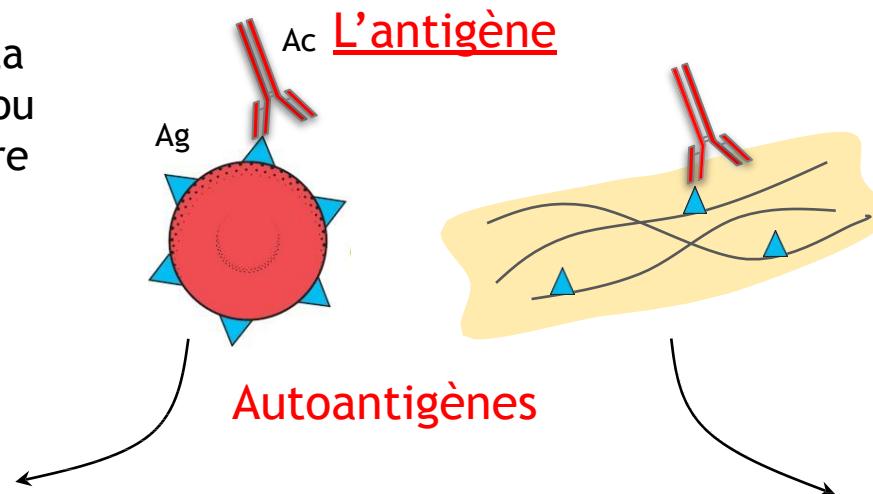


Constituant naturel de la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire



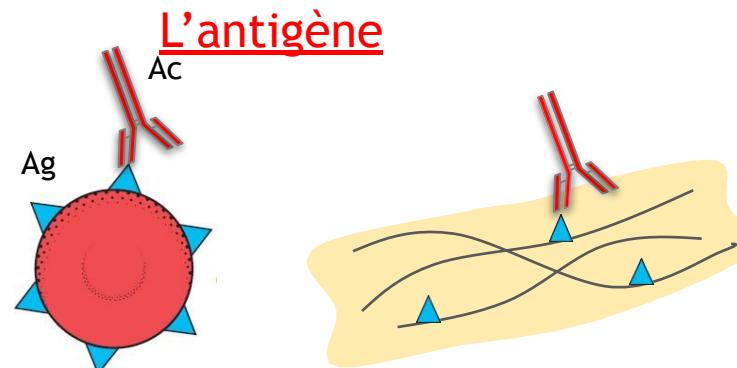
Ag exogène fixé sur la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire

Constituant naturel de la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire



- Intégrine gpllb:IIIa des plaquettes lors de thrombopénies autoimmunes,
- Antigènes des globules rouges lors d'anémies hémolytiques autoimmunes,
- Antigènes du myocarde lors du rhumatisme articulaire aigue
- Des récepteurs cellulaires Récepteurs de l'acétylcholine lors des myasténies,
 - Récepteurs de l'hormone thyréotrope (TSH) lors de maladie de Basedow, intrinsèque des cellules pariétales gastriques lors de l'anémie pernicieuse
- Protéines des jonctions intercellulaires des cellules épidermiques (cadhérine épidermique) lors du Pemphigus vulgaire
- Protéines au niveau des membranes basales des glomérules rénaux et des alvéoles pulmonaires lors du syndrome de Good Pasture

Constituant naturel de la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire

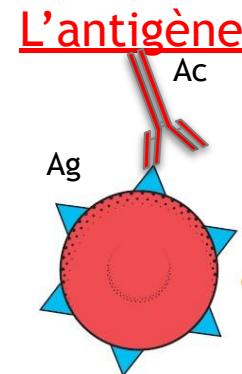


Alloantigènes

- Ag du groupe sanguin lors de
 - Accidents transfusionnels
 - MHNN
 - Rejet de greffe
- Ag HLA lors de
 - Rejet de greffe

Les éléments des réactions d'hypersensibilité type III

Constituant naturel de la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire



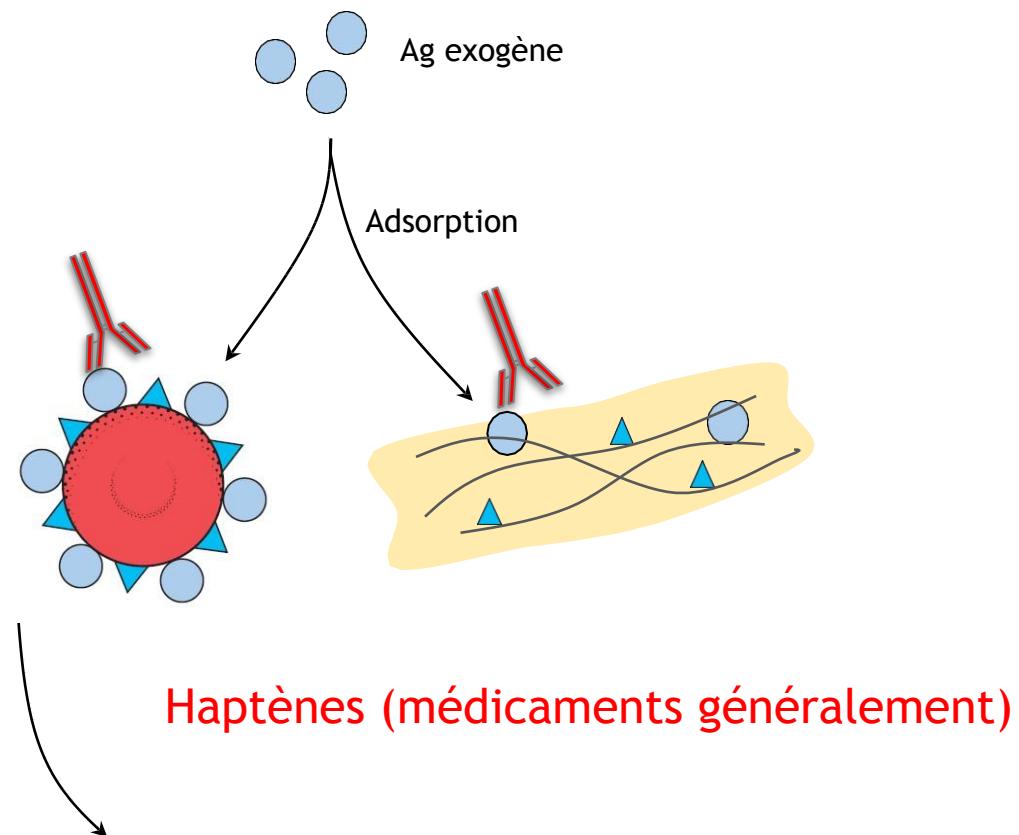
Alloantigènes

Système	Ag	Fréquence des phénotypes (%)
ABO	A, B ou O	A. 42 B. 8 AB 3 O 47
Rhésus	D ou d	RhD+85
	C ou c	RhD- 15
	E ou e	
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

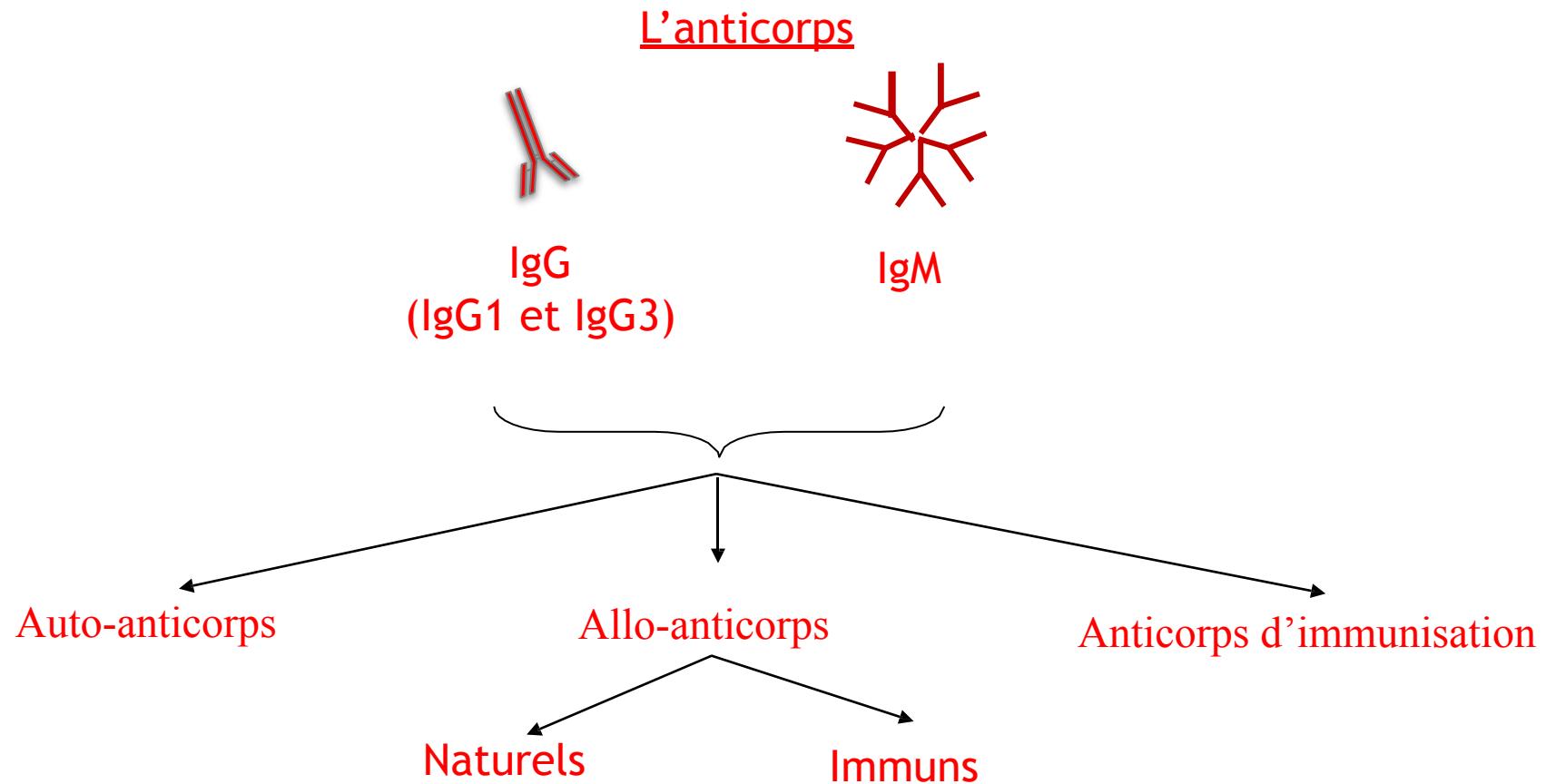
Système	Ag	Nombre allèles
HLA II	DR et DQ DP	DR 1,740 DQ 734 DP 489
HLA I	A, B et C	B 3,760 A 2,995 C 2,553
MIC	MICA et MICB	MICA 100 MICB 40

Ag exogène fixé sur la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire

L'antigène

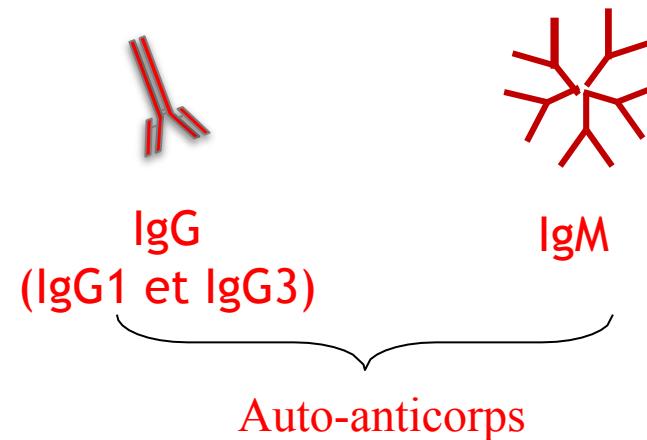


- Sedormid qui se fixe sur les plaquettes lors du purpura thrombopénique
- La pénicilline, la quinine et les sulfamides se fixent sur les globules rouges lors des anémies hémolytiques.



- Anticorps **chauds**, qui réagissent avec l'antigène à 37°C . il s'agit principalement d'Ac d'isotype **IgG**
- Anticorps **froids**, qui ne réagissent avec l'antigène qu'à des températures inférieures à 37°C . il s'agit principalement d'anticorps d'isotype **IgM**.

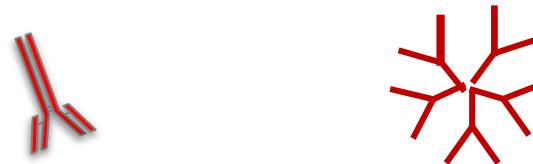
L'anticorps



C'est les anticorps retrouvés dans les maladies auto-immunes :

- non spécifiques d'organes tels que le Lupus érythémateux systémique (LES)
- et certaines maladies spécifiques d'organes (par anticorps anti-récepteurs cellulaires)
 - Anti récepteur de l'Acétylcholine (la myasthénie)
 - Anti récepteur de la TSH (maladie de Basedow)

L'anticorps



IgG
(IgG1 et IgG3)

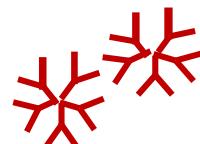
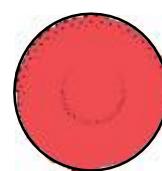
IgM

Allo-anticorps

Naturels

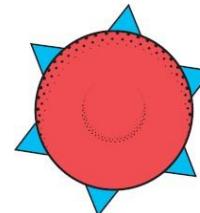
- DéTECTÉS en absence toute immunisation par l'Ag correspondant.
- Ils SONT généralement d'**isotype IgM**.
- C'est l'exemple des anticorps du système ABO.

Sujets O



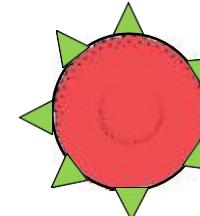
IgM anti-A
IgM anti-B

Sujets A



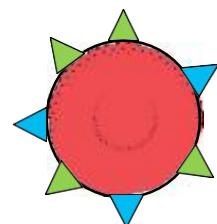
IgM anti-B

Sujets B



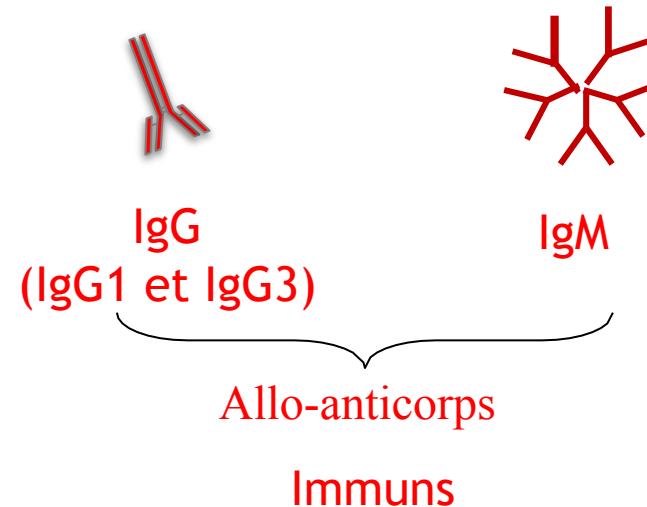
IgM anti-A

Sujets AB



Pas d'Ac

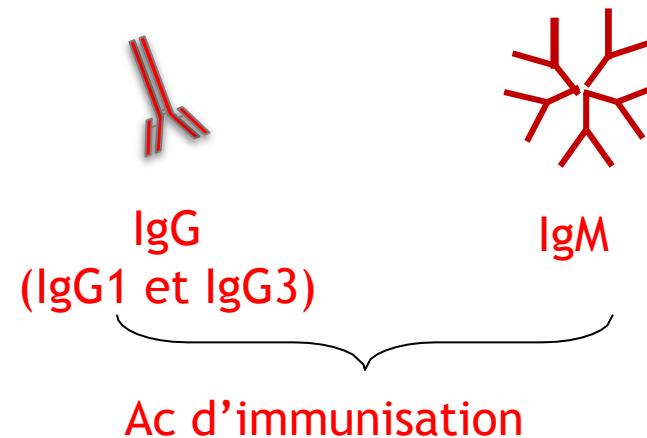
L'anticorps



- Généralement d'isotype IgG,
- Sont générés lors d'immunisations avec des alloantigènes (les groupes sanguins et le HLA) suite à des
 - grossesses,
 - transfusions et
 - transplantions d'organes.

- Le nombre d'immunisation augmente le risque d'apparition de ces anticorps.
- l'immunogénicité et l'antigénicité des différents alloantigènes est différente, les plus puissants étant les molécules HLA et l'antigène RhD.

L'anticorps

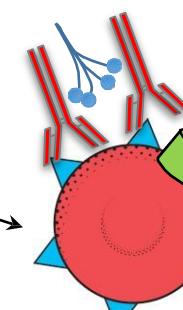
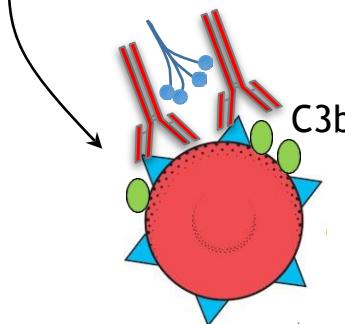
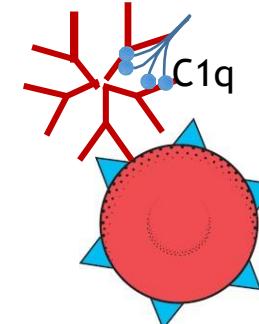
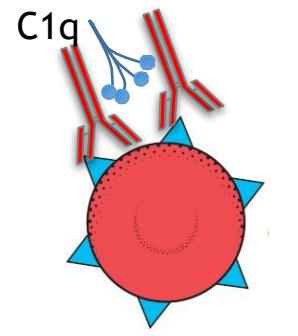


Des anticorps immuns : lors de générés immunitaires normales tels réponses que les Ac

- Dirigés contre le streptocoque et qui risque d'interagir avec des Ag du myocarde qui ont un mimétisme moléculaire avec les Ag du streptocoque.
- Dirigés contre les médicaments, qui sont générés que si les médicaments se lient aux protéines porteuses du soi.

Lyse par le complément

Activation du complément par voie classique

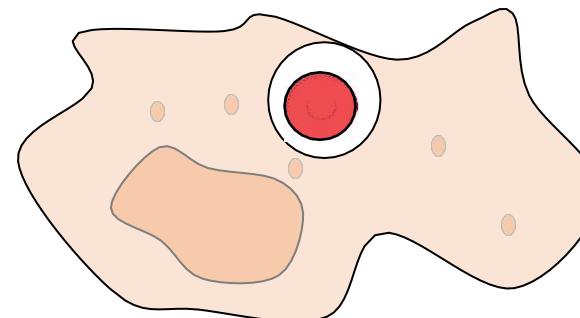
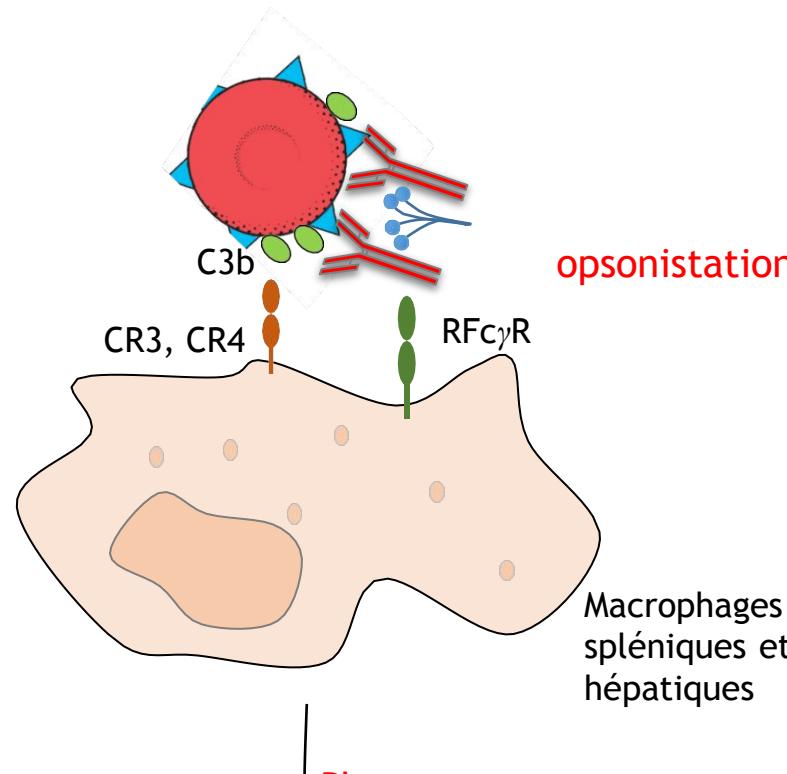


Opsonisation et phagocytose

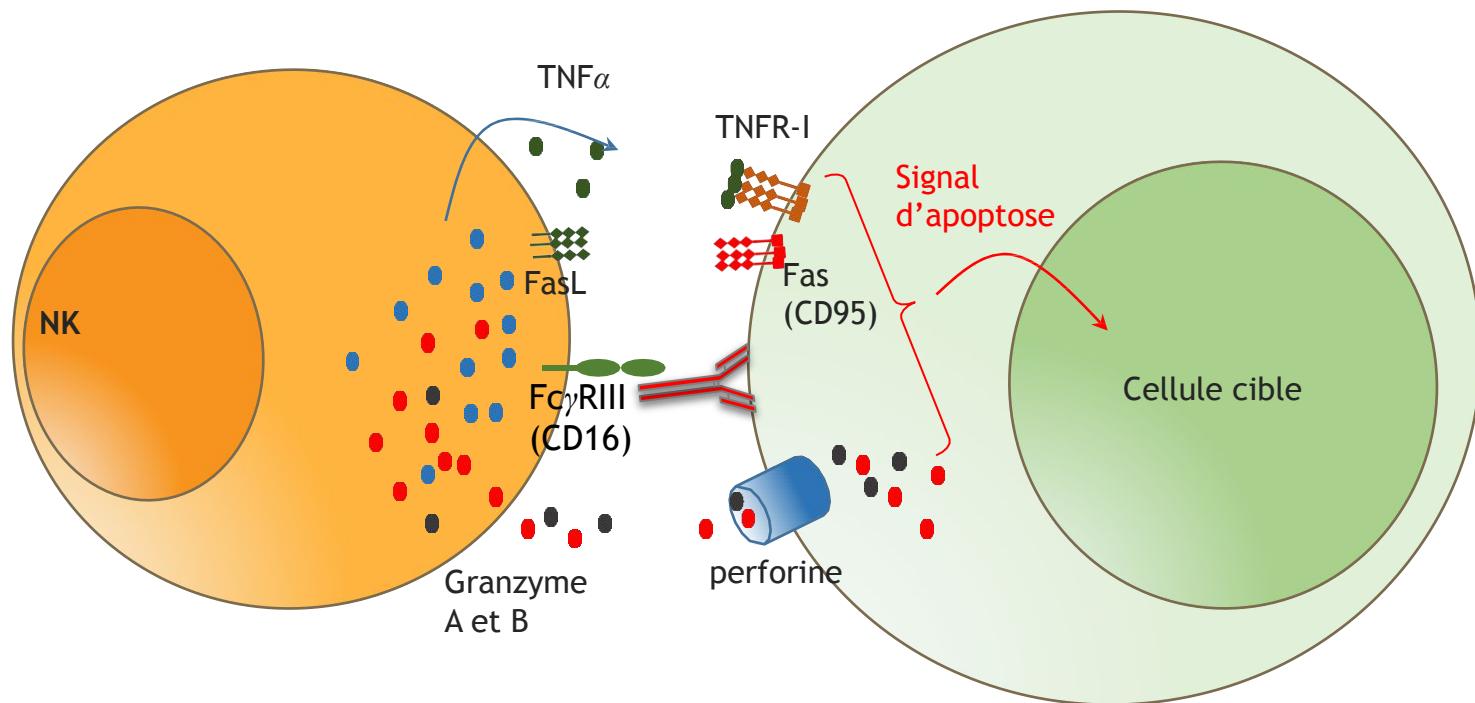
Lyse et nécrose cellulaire

- Les érythrocytes sont les plus sensibles à la lyse complément dépendante.
- Il faut plusieurs CAMs sur une cellule nucléée pour déclencher la lyse,
- La lyse par le complément est principalement déclenché dans le compartiment intravasculaire.
- Dans le cas des érythrocytes, il est responsable d'hémolyse intravasculaire.

Opsonisation et phagocytose

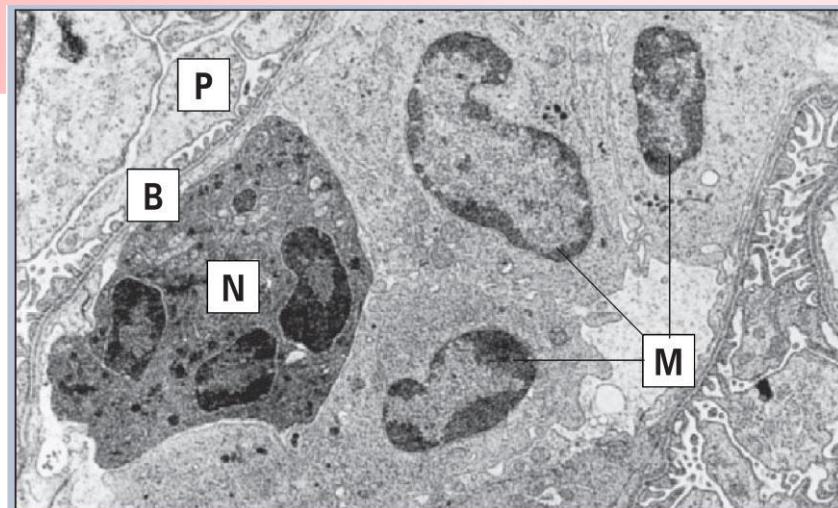
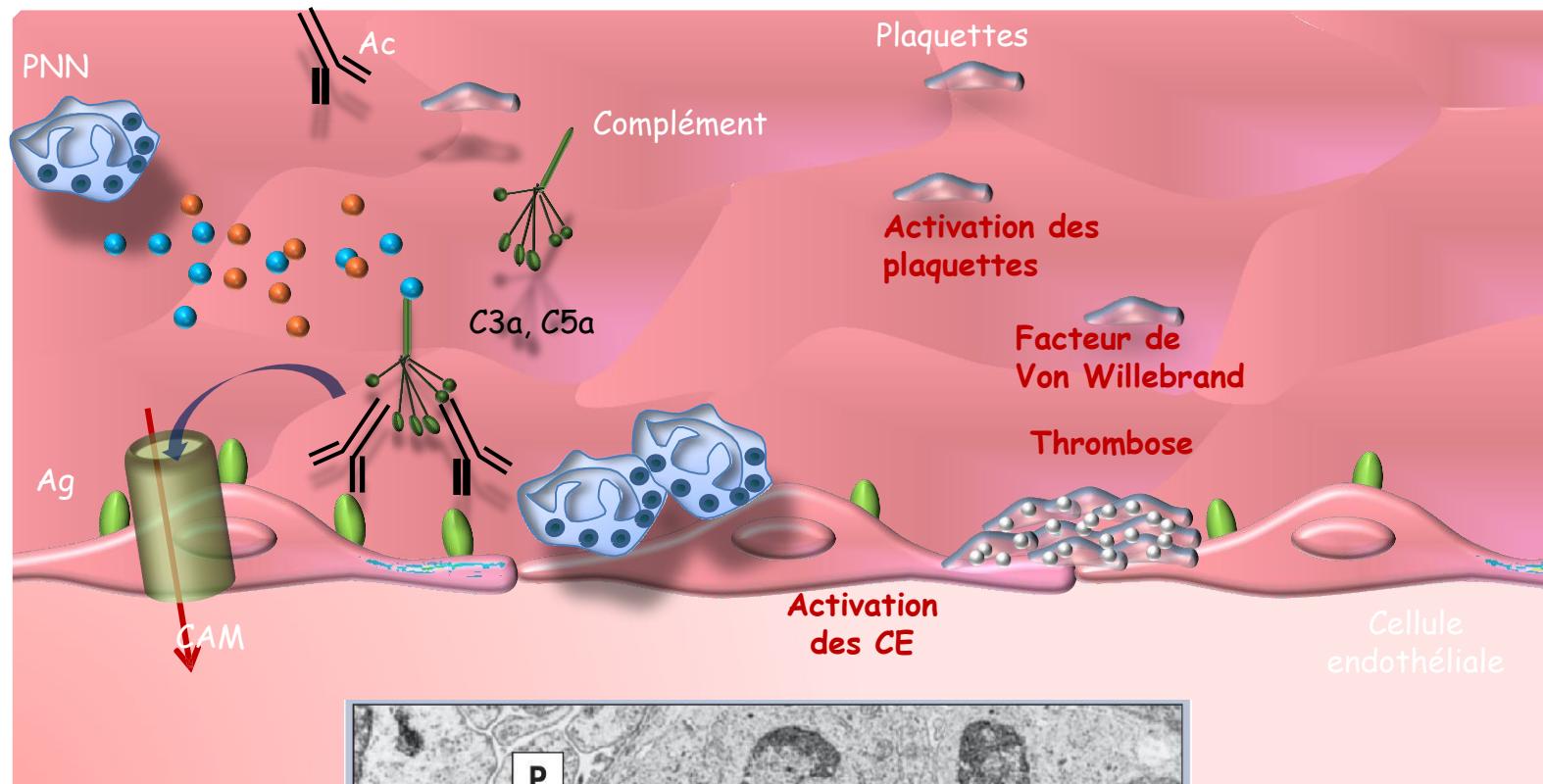


Dans le cas des érythrocytes, ce mécanisme d'opsonisation et de phagocytose est responsable d'hémolyse par destruction intra splénique.

Cytotoxicité cellulaire

ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps)

Recrutement et activation des cellules inflammatoires

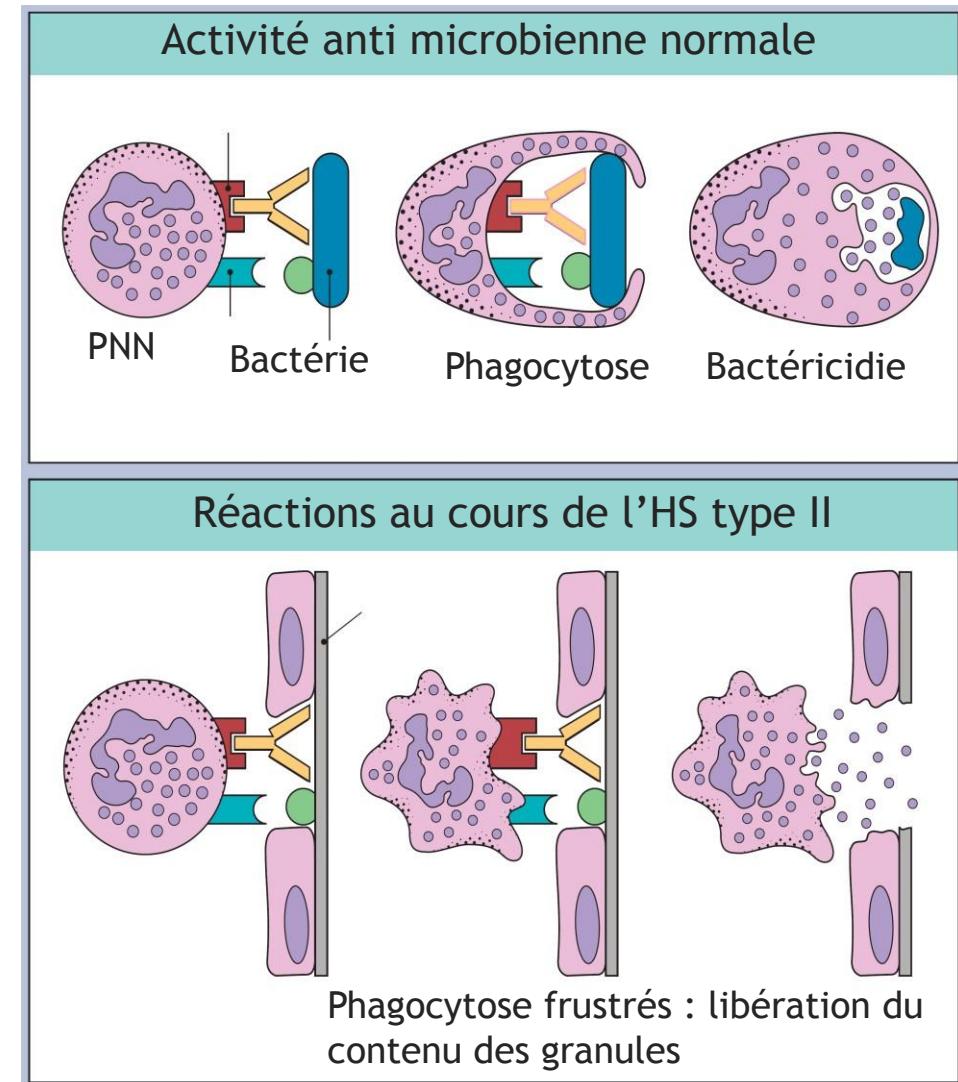


M: Monocytes
N : PNN
B : membrane basale
P : Podocyte

Recrutement et activation des cellules inflammatoires

Rôle des PNN et monocytes / macrophages

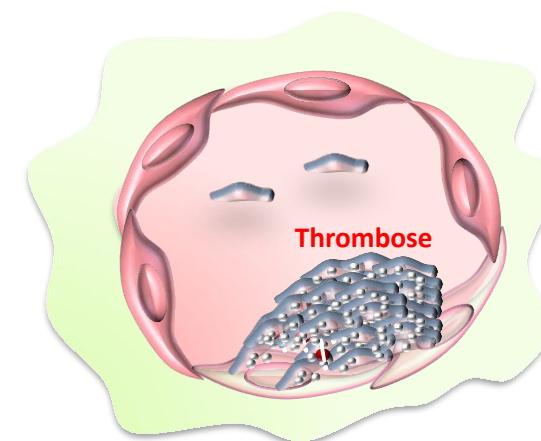
- les PNN s'activent par le biais :
 - Le CR1, CR3 et CR4 qui interagit avec le C3b après activation du C
 - les FcR (Fc γ RIIa, Fc γ RIII)
- L'activation des PNN entraîne ;
 - L'induction de l'explosion respiratoire et la génération des dérivés oxygénés
 - L'activation de la phospholipase A2 et production des prostaglandines et des leucotriènes
 - La libération des granules des lysosomes : contenant des protéases qui détruisent les protéines de la matrice extracellulaire
 - Entretien de l'inflammation synthétisé par de cytokines inflammatoires proIL1, IL6, TNF



Recrutement et activation des cellules inflammatoires

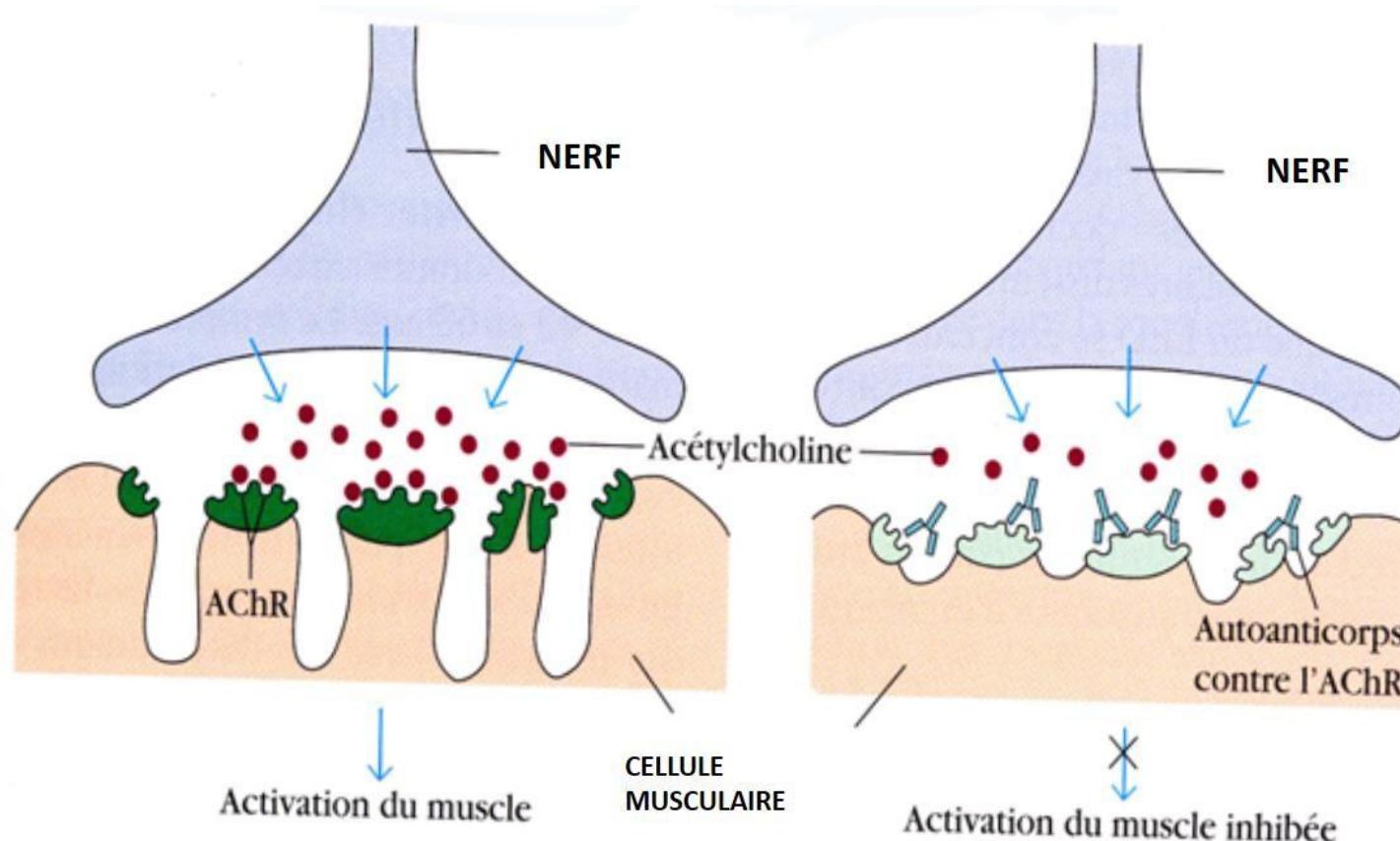
Rôle des plaquettes

- Les IgG fixés sur les cellules endothéliales sont capables d'activer les plaquettes par le biais du récepteur Fc γ RIIa
- L'activation plaquettaire peut également être secondaire à des lésions endothéliales
- L'activation plaquettaire induit la formation de microthrombus
- L'activation des plaquettes entraîne la libération de nombreuses molécules biologiquement actives :
 - Amines vasoactifs
 - Enzymes protéolytiques (élastase, cathepsine, collagénase)
 - Prostaglandines, thromboxane
 - Des facteurs de croissance (PDGF pour platelet derived growth factor)



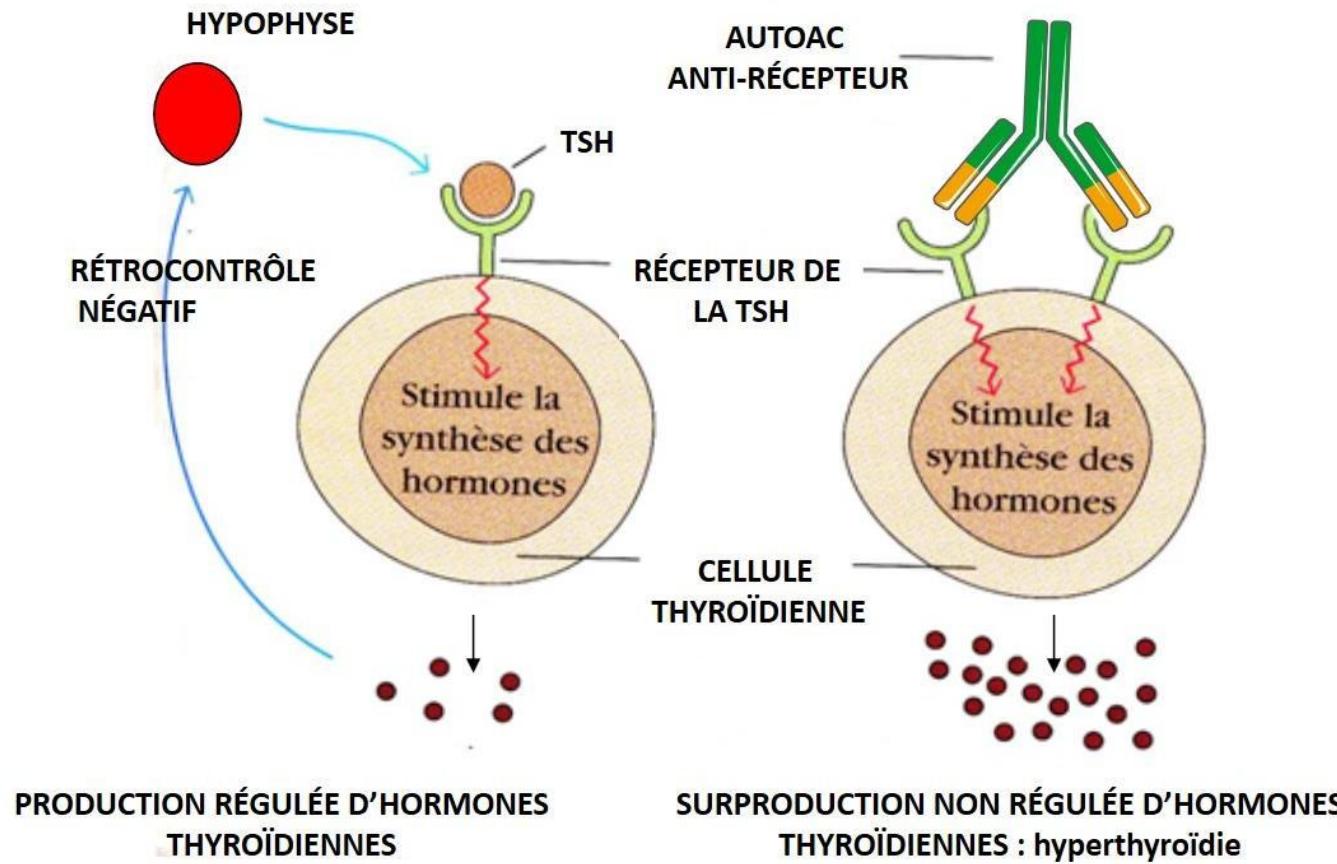
Interférence avec les fonctions physiologiques des cellules

Rôle antagoniste des Ac anti récepteurs
(Exemple Ac anti récepteur de l'acétylcholine)



Interférence avec les fonctions physiologiques des cellules

Rôle agoniste des Ac anti récepteurs
(Exemple Ac anti récepteur de la TSH)



Les accidents transfusionnels

La présence d'allo-Ac anti groupes sanguins lors d'une transfusion sanguine induit une hémolyse intravasculaire si les Ac fixent le complément par la voie classique.

Il s'agit d'une réaction aiguë avec fièvre, gêne respiratoire, nausées et ~~douleurs abdominaires~~,



L'hémolyse peut être massive avec libération de l'hémoglobine et insuffisance rénale aigue.

Les réactions transfusionnelles dues aux groupes sanguins mineurs sont relativement rares sauf chez les sujets qui reçoivent de multiples transfusions sanguines.

Les accidents transfusionnels

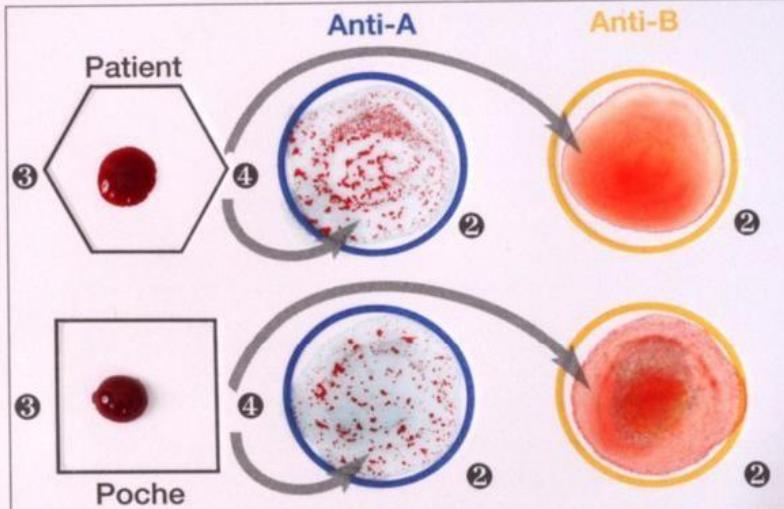
PATIENT ① Nom marital : BAH
 ① Prénom : Nichel

- Contrôler obligatoirement l'identité du patient et confronter ses résultats immunohématologiques aux caractéristiques de la poche à transfuser.
- ① Incrire la totalité des informations relatives au patient dans la partie haute de la carte et coller les codes à barres dans les zones prévues à cet effet
 - ② Couper une extrémité de la tubulure de réactif bleu (anti-A), et déposer une goutte dans chacun des cercles bleus. Ne pas étaler le réactif. Essuyer l'instrument coupant et procéder de la même façon avec le réactif jaune (anti-B).
 - ③ Déposer immédiatement une goutte de sang du patient dans l'hexagone et une goutte de sang de la poche à transfuser dans le carré.
 - ④ Transférer à l'aide du tube propre une petite goutte de sang du patient à côté de la goutte de réactif dans le cercle bleu de la même ligne et mélanger. Essuyer ou changer le tube et recommencer l'opération en transférant le sang du patient dans le cercle jaune à côté de la goutte de réactif et mélanger.
 - Procéder de la même façon avec le sang de la poche à transfuser.
 - ⑤ Prendre la carte en main. Imprimer des mouvements basculants de rotation pendant une minute, puis lire immédiatement les réactions d'agglutination sans dépasser 30 secondes.
 - ⑥ Indiquer dans les ronds de la partie INTERPRÉTATION la présence ou l'absence d'agglutination dans chacun des cercles réactionnels, puis noter la concordance ou non pour chaque réactif dans les rectangles prévus à cet effet.
 - ⑦ Noter la décision transfusionnelle puis renseigner les cadres ci-dessous.



Contrôle ultime réalisé par : V. BETBEZE
 Date 30/03/04 Signature : V. BETBEZE ⑦⁷
 Heure 16h00

① Nom : BAH
 ① Date de naissance 22/05/54



INTERPRÉTATION

	Patient	Anti-A	Poche	Anti-B
⑥ NOTER + Agglutination	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O Pas d'agglutination	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

⑥ CONCORDANCE (= résultats identiques)

oui	<input type="checkbox"/>	oui	<input type="checkbox"/>
non	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

Pour un même réactif (même couleur), toute réaction positive avec la poche à transfuser et négative avec le patient (receveur) INTERDIT la transfusion.

En cas de non concordance, contacter le médecin responsable de la transfusion.

⑦ Autorisation de transfuser oui non

Date de la transfusion 30/03/04 Heure 16h00 ⑦

Les règles de sécurité transfusionnelle ont rendu les accidents très rares dans le cas d'incompatibilité ABO et rhésus.

Les anémies hémolytiques

Elles peuvent être d'origine médicamenteuse (pénicilline, la quinine et les sulfamides), ou autoimmune.

Anémies hémolytiques autoimmunes à Ac chauds

- Représentent environ 70 % de l'ensemble des AHAI,
- Sont dans la moitié des cas, des anémies associées (ou AHAI « secondaires ») à une maladie sous-jacente :
 - lupus systémique, le plus souvent chez les sujets jeunes,
 - hémopathies lymphoïdes souvent de bas grade chez les sujets plus âgés non hodgkiniens, lymphoïde chronique, leucémie

Dans les AHAI à anticorps chauds on retrouve plutôt des tableaux d'hémolyse chronique.



Lupus érythémateux systémique

Les anémies hémolytiques

Anémies hémolytiques autoimmunes à Ac froids

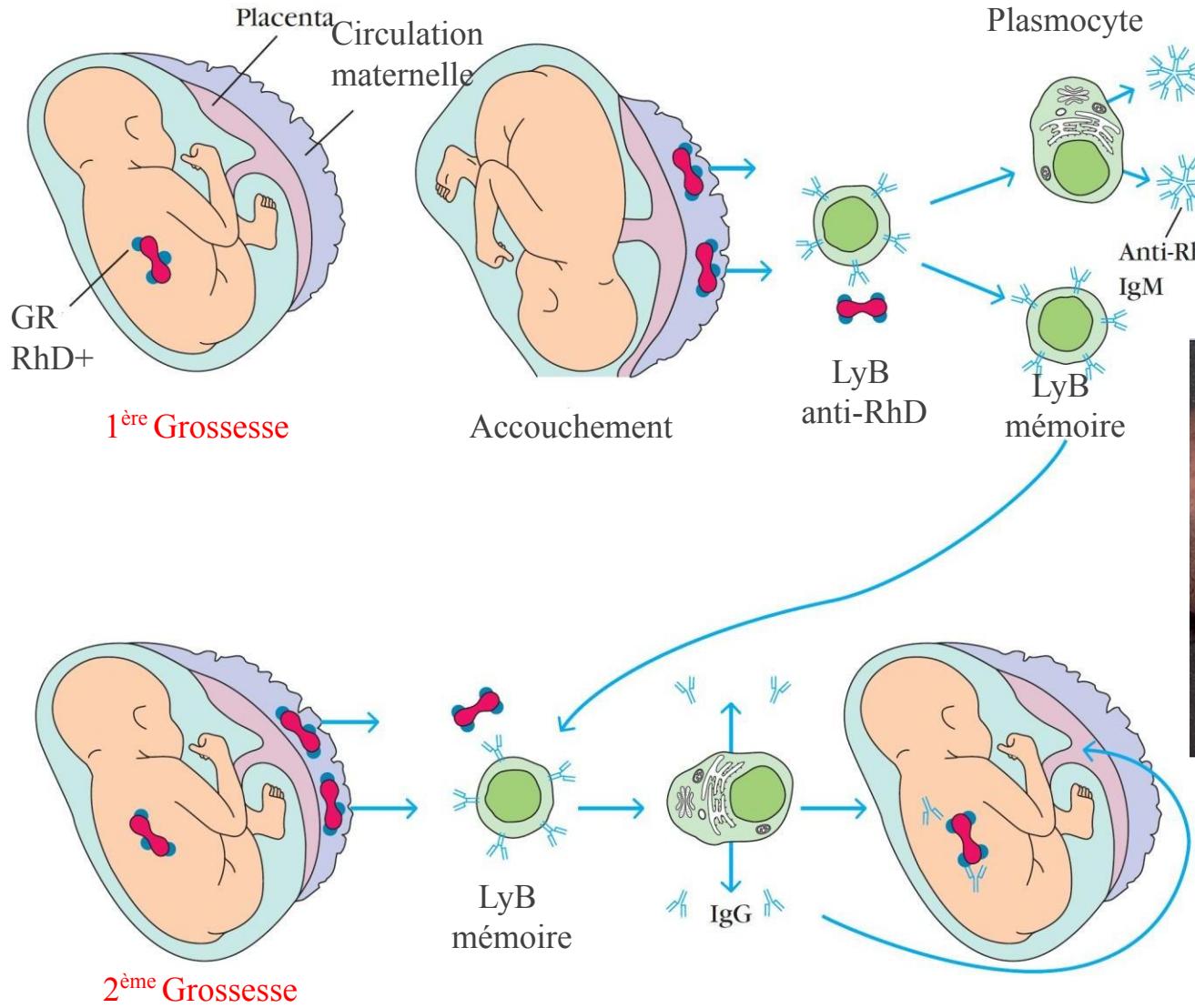
- l'hémolyse à lieu au niveau des extrémités avec, dans les formes sévères, une nécrose périphérique (des doigts et des oreilles par exemple) due à l'agrégation plaquettaire et aux micro-thromboses dans les petits vaisseaux.
- Les AHAI froids peuvent être soit

- d'évolution aiguë et transitoire, notamment lorsqu'elles d'origine postinfectieuse (~~son~~ infection à mycoplasme, mononucléose infectieuse),
 - soit d'évolution chronique correspondant alors à la « maladie chronique des agglutinines froides » (MAF). associée, dans la majorité des cas, à une gammapathie monoclonale de kappa ayant une IgM anticorps



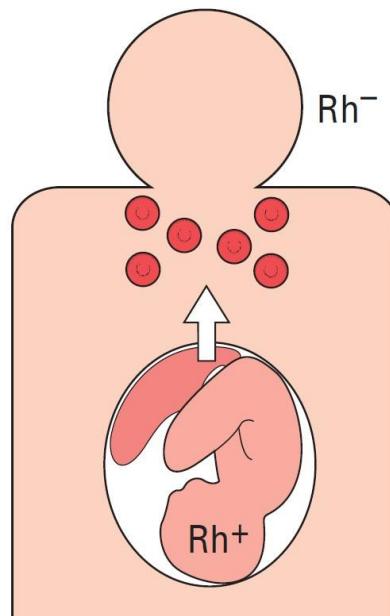
classe

Anémie hémolytique du nouveau-né

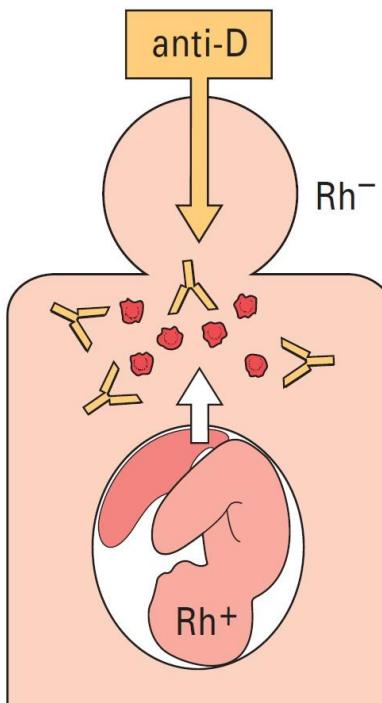


Anémie hémolytique du nouveau-né

1. Immunisation

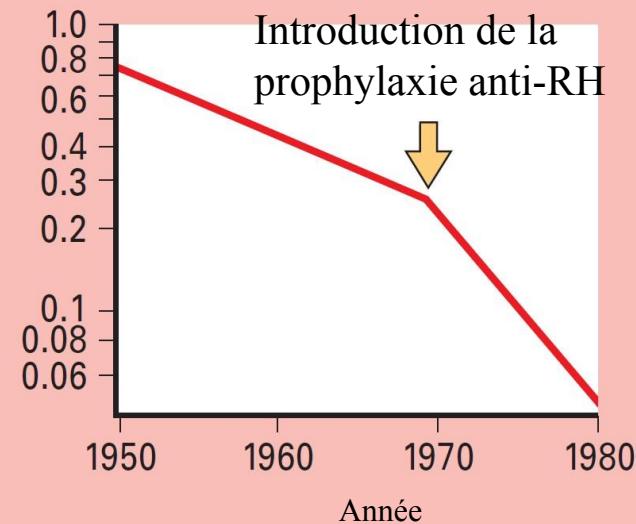


2. Pas d'immunisation



MHNN

Nombre de décès par
1000 naissance
vivante



Thrompopénies et neutropénies

- Des autoanticorps contre les plaquettes s'observent dans 70% des cas de purpura thrombopénique ;
- Ces Ac sont responsables de l'élimination des plaquettes de la circulation de façon accélérée, par opsonisation, séquestration et destruction splénique.
- Cette pathologie s'accompagne d'hémorragies et du purpura.
- De même, il existe des neutropénies relevant de mécanismes d'hypersensibilité de type II (neutropénie néonatale par allo-Ac, certains cas de neutropénies cycliques...ect).

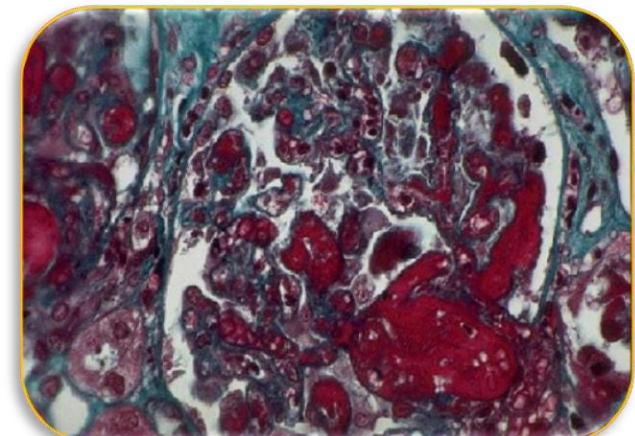


Le rejet de greffe

- Dues à la présence, au préalable, chez le receveur, d'alloanticorps dirigés contre les Ag ABO (en cas d'incompatibilité ABO) ou les Ag HLA du donneur différents de ceux du receveur,
- Cible : la cellule endothéliale des vaisseaux du greffon.
- Le rejet humoral est une RHS type II
 - Rejet hyperaigue
 - Rejet aigu et chronique
- Rejet hyperaigue, thromboses artérielles et mort du greffon par ischémie
- Rejet aigu et chronique : Caractérisé par une atteinte vasculaire
 - Thromboses des capillaires
 - Capillarite avec infiltration par les PNN et les cellules NK



Rejet hyperaigue : aspect du rein

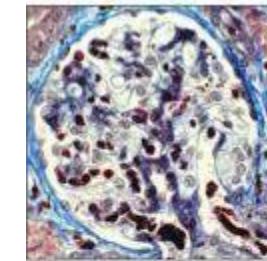


Rejet hyperaigue : nécrose et hémorragie interstitielle

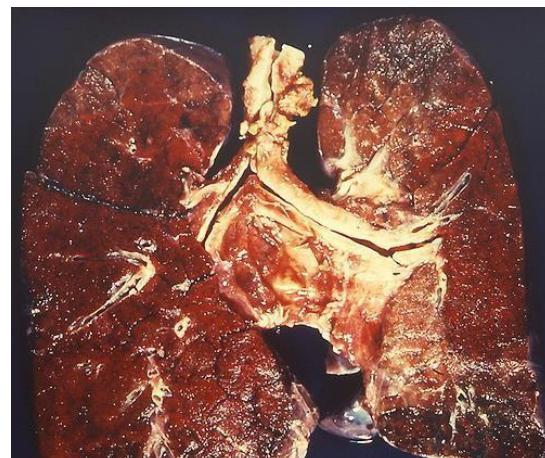
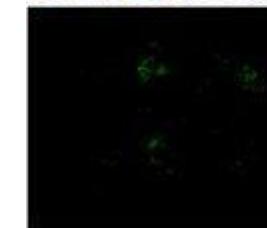
Syndrome de Goodpasture

- Due à des Ac d'isotype IgG dirigés contre le collagène de type IV, composant majeur des membranes basales.
- Le syndrome de Goodpasture entraîne habituellement une nécrose glomérulaire grave (inflammation importante niveau des rénaux) avec glomérules de fibrine, signe d'une coagulation in situ.
- Dans certains cas, l'atteinte rénale s'associe à des manifestations hémorragiques pulmonaires dues à la présence d'autoantigènes à réactivité croisée dans les membranes basales des deux tissus.

Glomérule normal



Glomérule atteint



Le pemphigus

- Le pemphigus est une maladie bulleuse (formation de bulles) grave atteignant la peau et les muqueuses.
- Les patients ont des auto-Ac dirigés contre la desmoglyine-1 et la desmoglyine-3, constituants des desmosomes qui forment les jonctions entre les cellules épidermiques.
- Ces anticorps provoquent la rupture des adhérences intercellulaires ce qui entraîne la destruction de l'épiderme.



La myasthénie

- La myasthénie est caractérisée par une diminution extrême de la force musculaire.
- Due à des autoanticorps IgG anti-récepteurs de l'acétylcholine, de la surface des cellules musculaires au niveau de la plaque motrice
- Dans la myasthénie, les Ac pathogènes bloquent l'action de l'acétylcholine sur son récepteur.
- La diminution transitoire de la force musculaire, observée chez les nouveau-nés de mères myasthéniques, constitue un argument supplémentaire en faveur du rôle des Ac de classe IgG, qui peuvent traverser le placenta.
- Les formes graves sont représentées par l'atteinte de la musculature respiratoire

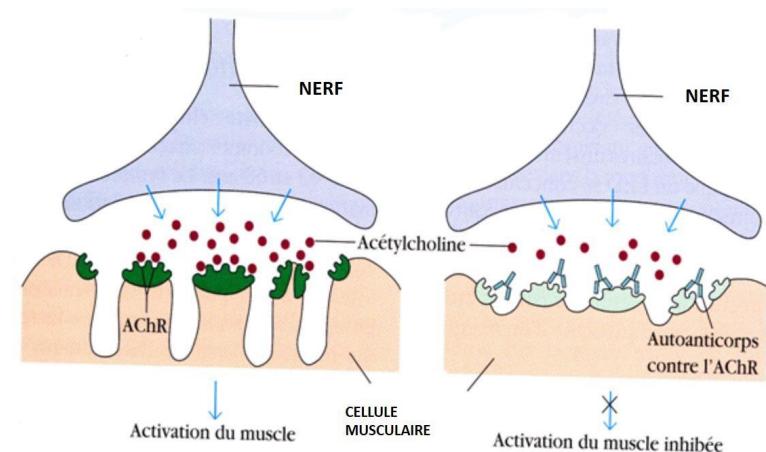


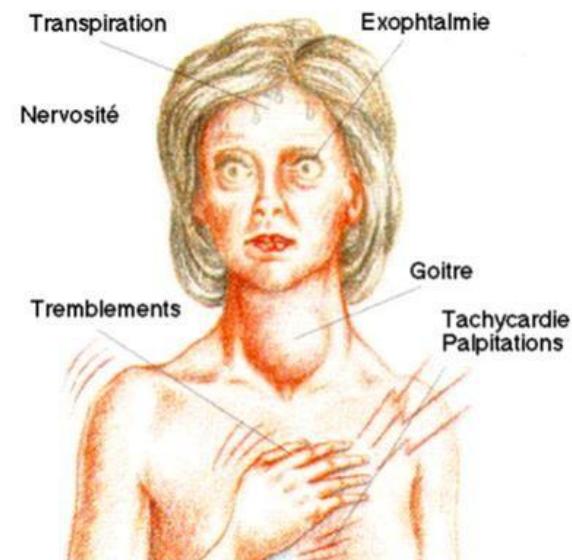
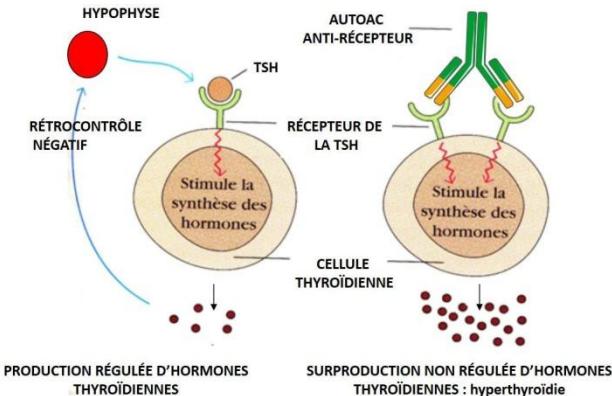
FIG. 1



FIG. 2

La maladie de Basedow (hyperthyroïdie)

- La maladie de Basedow est une hyperthyroïdie,
- faisant intervenir des mécanismes d'hypersensibilité de type IIb avec autoanticorps d'isotype IgG anti récepteur de la TSH (hormone thyroïde stimulante).
- Dans ce cas les anticorps pathogènes sont stimulants en reproduisant l'action de l'hormone naturelle entraînant une stimulation permanente des thyrocytes.



Exploration des états d'HS type

II

La mise en évidence directe de la fixation des produits anticorps du ou les sur les cellules et ~~complémentables~~.

Une recherche indirecte des pathogène dans le sérum du patient.

Immunofluorescence directe

Test de Coombs direct

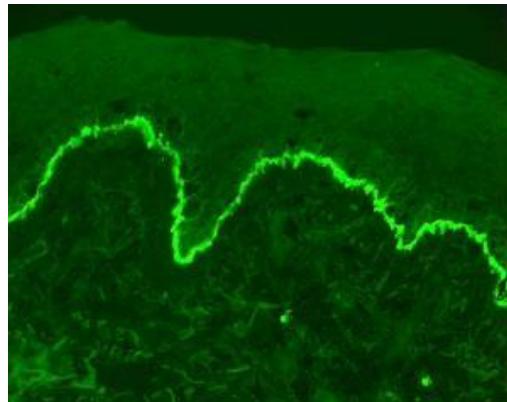
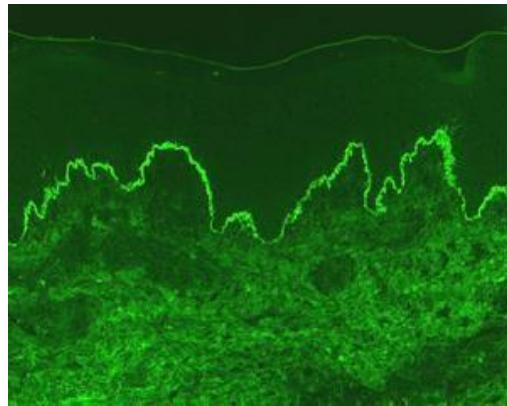
Immunofluorescence indirecte

Test de Coombs indirect

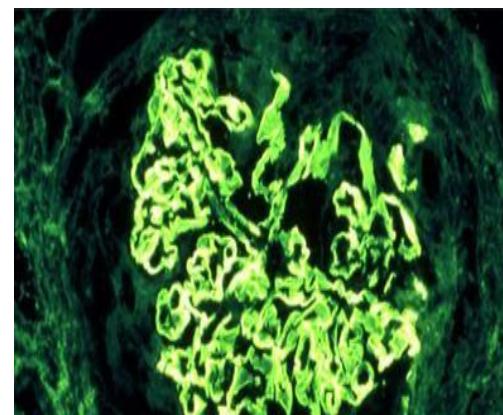
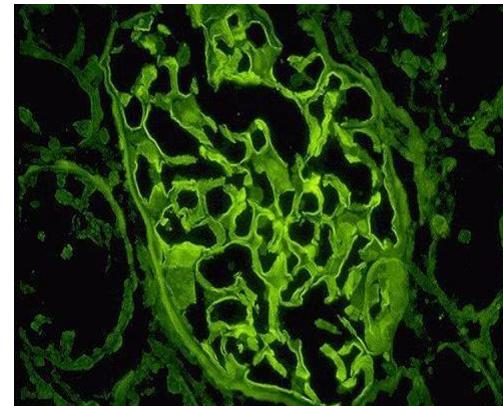
Techniques en phase solide :
ELISA
Immunodot
Westernblot
etc.

Immunofluorescence directe

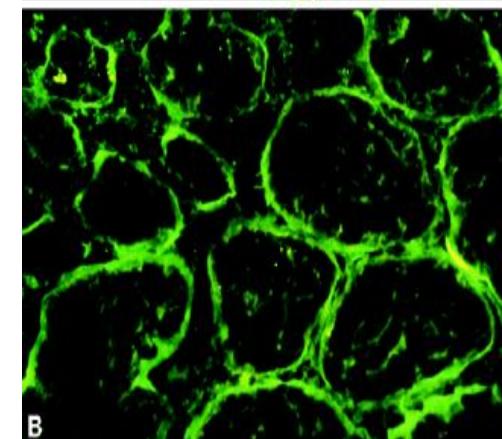
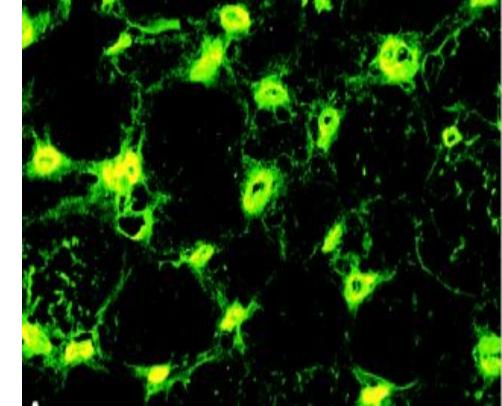
Elle est basée sur la mise en évidence directe, par des anticorps fluorescents, de la fixation des anticorps ou du complément **dans des biopsies d'organes atteints**



IFD sur biopsie de peau
(pemphigus)

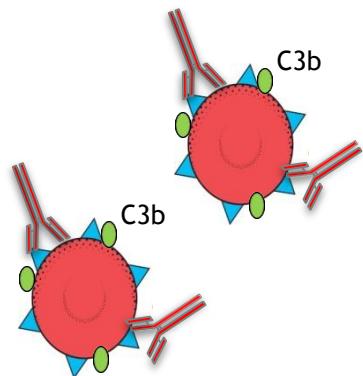


IFD sur biopsie rénale
(glomérule) (Synd Goodpasture)



IFD sur biopsie rénale
(rejet humoral)

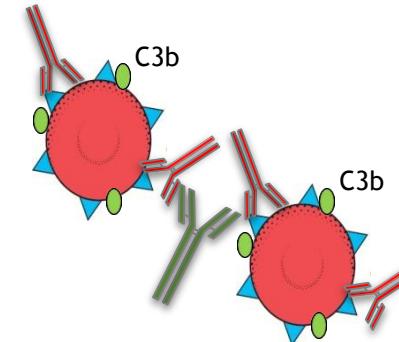
Test de Coombs directe



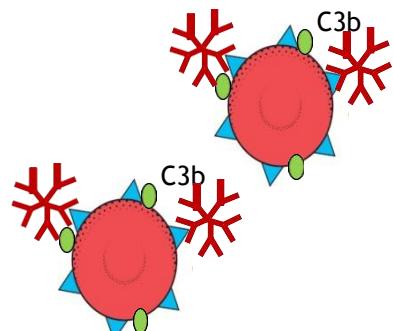
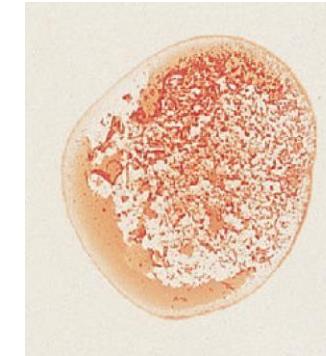
Hématies du patient



Antiglobuline humaine
(déetecte les Ac chauds)



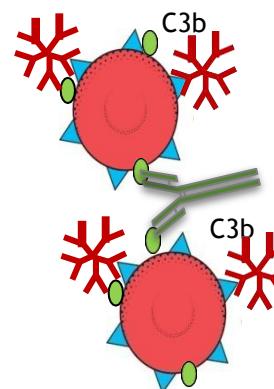
hémagglutination



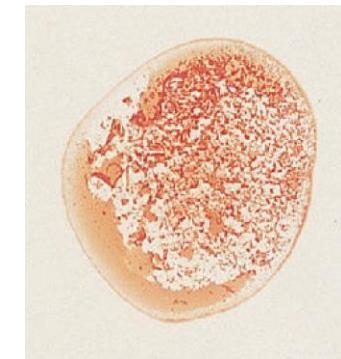
Hématies du patient



Anti-C3d
(déetecte les Ac chauds et froids)



hémagglutination



Test de Coombs indirecte

