

Cours d'immunologie

Hypersensibilité de type II

Dr BOUDJELLA M.L

ANNEE 2011-2012

I- CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS:

Type		Délai	Mécanisme	Clinique
Type I	Hypersensibilité médiée par les IgE	2-30 min	Pontage des IgE par l'allergène entraînant une activation des mastocytes	<ul style="list-style-type: none"> Anaphylaxie systémique Réaction clinique immédiate locale
Type II	Hypersensibilité médiée par les IgG	5-8 h	Ac cytotoxique (C, ADCC) ou Ac anti-récepteurs cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> Réactions transfusionnelles Anémies hémolytiques auto-immunes
Type III	Hypersensibilité due aux IC	2-8 h	Dépôt d'immuns complexes	<ul style="list-style-type: none"> Maladie sérique...
Type IV	Hypersensibilité retardée	24-72 h	Immunité cellulaire liée à des LT CD4 (Th1, Th2) et des LT CD8 (cytotoxiques)	<ul style="list-style-type: none"> Dermatite de contact Rejet de greffe

I- CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS:

Les réactions d'hypersensibilité ont été réparties en quatre catégories par Gell et Coombs (1963) en fonction de la vitesse de survenue de la réaction et du mécanisme immunologique principal à l'origine des lésions tissulaires et de la maladie:

- **HS type I : « Immédiate »** Elles sont induites par les **IgE**, via l'activation des mastocytes et des basophiles.

- **HS type II : « Cytotoxique »** Elles sont induites par la liaison d'**IgG** à des antigènes de la surface cellulaire ou de la matrice extra-cellulaire et d'entraîner la destruction de la cellule cible portant ces antigènes de surface par activation du complément ou de cellules NK.

- **HS type III : « Semi-tardive »** Elles sont causées par le dépôt tissulaire ou vasculaire de **complexes immuns** (antigène-anticorps) capables d'activer le complément et de recruter les cellules sanguines polynucléaires et les macrophages, contribuant à des lésions tissulaires locales.

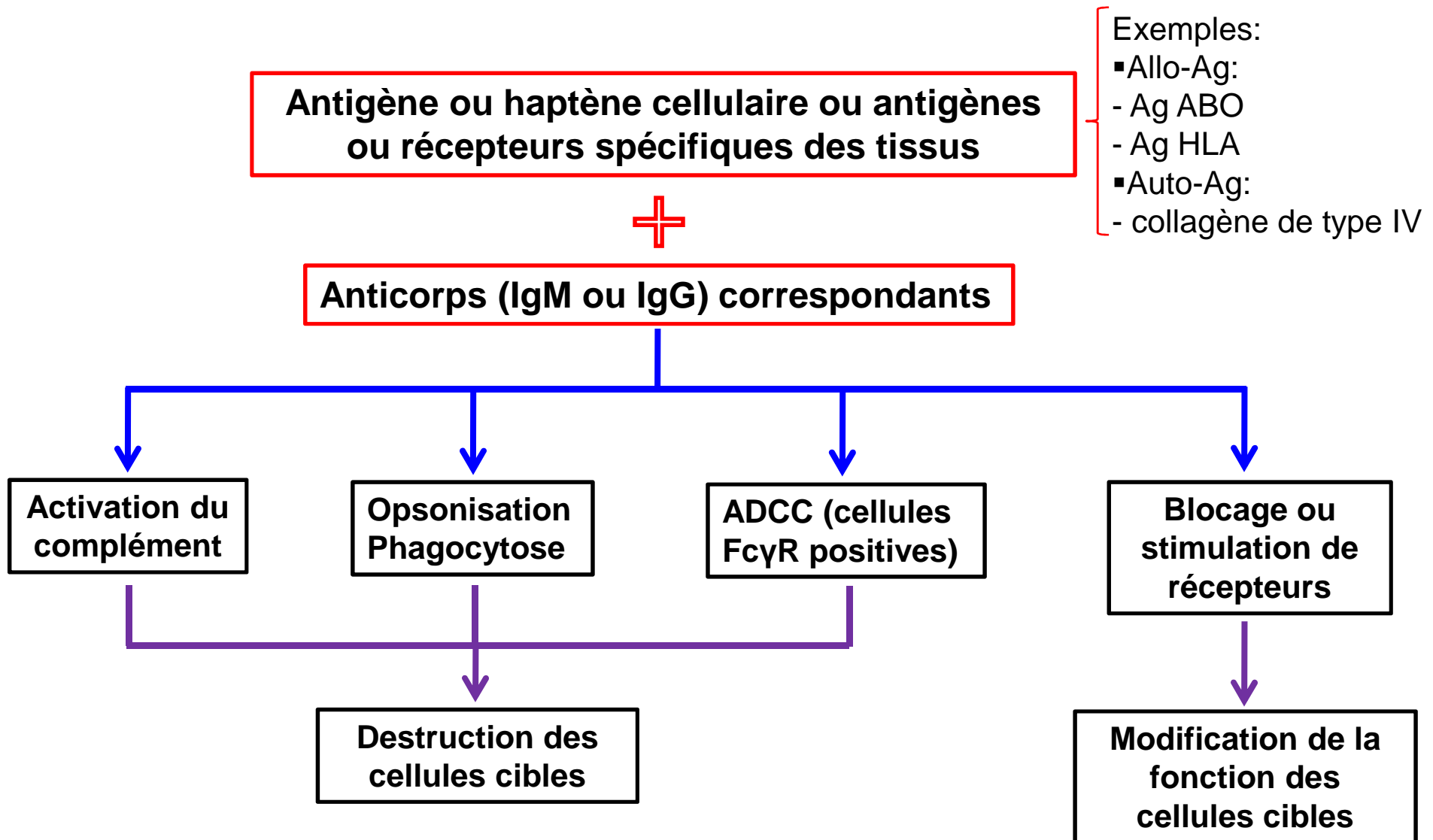
- **HS type IV : « Retardée ou à médiation cellulaire »** Elles sont liées à l'activation des **macrophages** par les **cellules T auxiliaire de type 1 (Th1)**

II- LES ACTEURS DE L'HS Type II:

- **L'antigène** est « **membranaire** » ou « **intra cellulaire** » contrairement à « **circulant** » dans le type III.

- **L'effecteur** est un anticorps de type **IgG** capable de:
 - a) Oponiser la cellule cible d'où activation des cellules exprimant un FcγR (**Macrophages, cellules NK, polynucléaires**) → Cytotoxicité cellulaire « **ADCC** ».
 - b) Activer le **complément** par la voie classique d'où opsonisation (récepteurs au complément) ou lyse directe.
 - c) Stimuler simplement un récepteur de la cellule cible (récepteurs hormonaux, neurotransmetteurs,...)

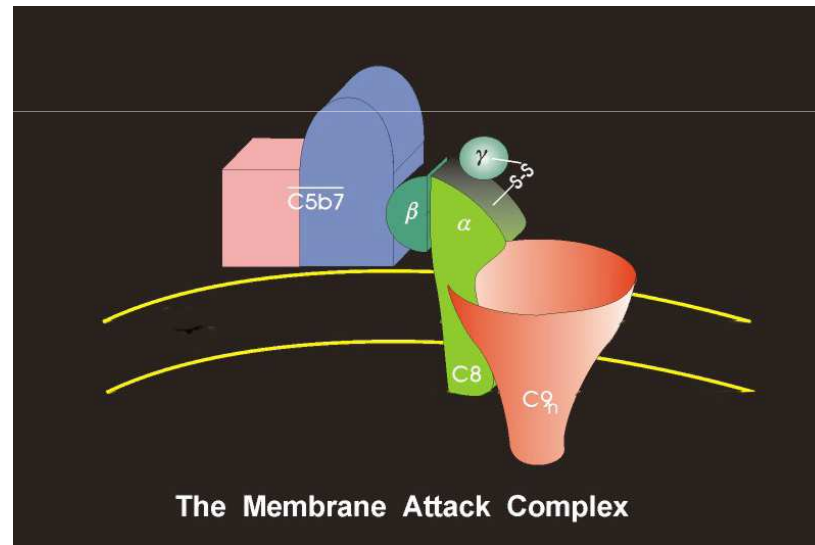
III- MECANISMES LESIONELS:



III- MECANISMES LESIONELS:

A- LYSE PAR LE COMPLEMENT (MAC):

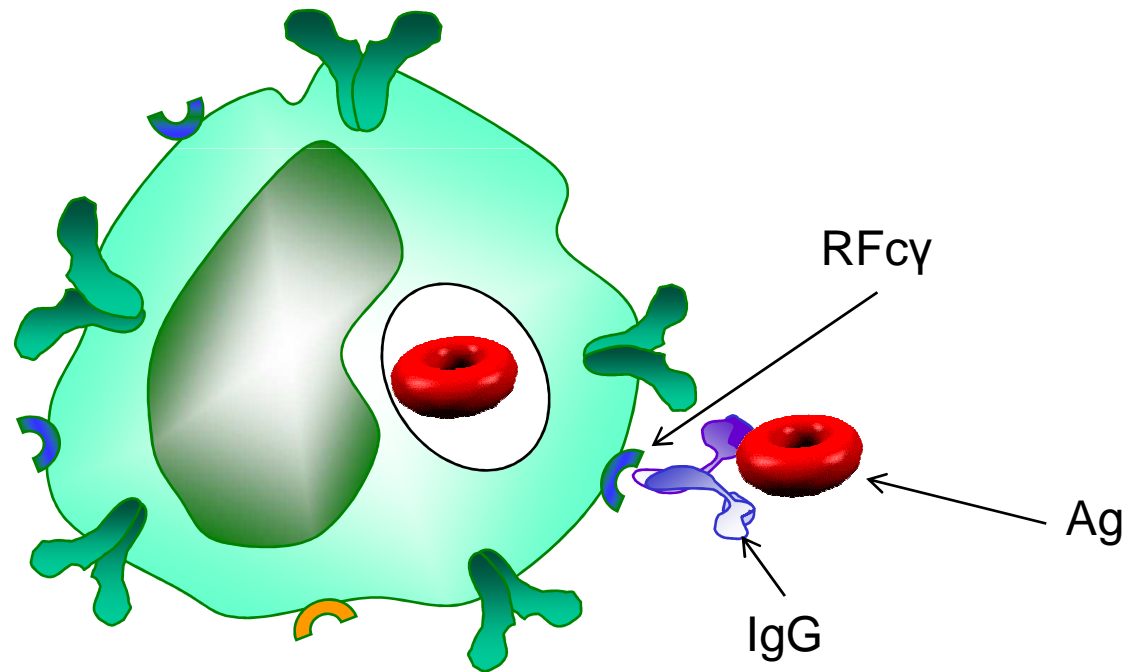
Après activation par la voie classique → Destruction des membranes grâce au complexe lytique C5b6789



III- MECANISMES LESIONELS:

B- PHAGOCYTOSE ET OPSONISATION:

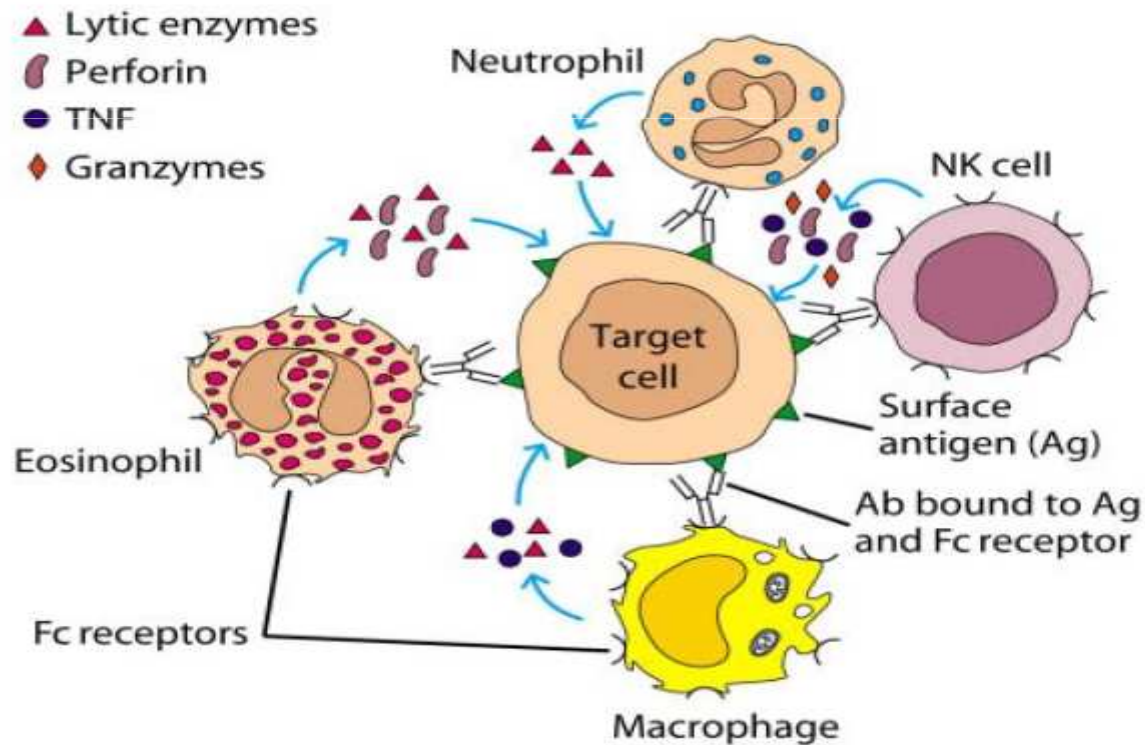
RFcy	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Macrophage	+	-	+	-
Poly. Neutro	+	+	+	±



III- MECANISMES LESIONELS:

C-ADCC: Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

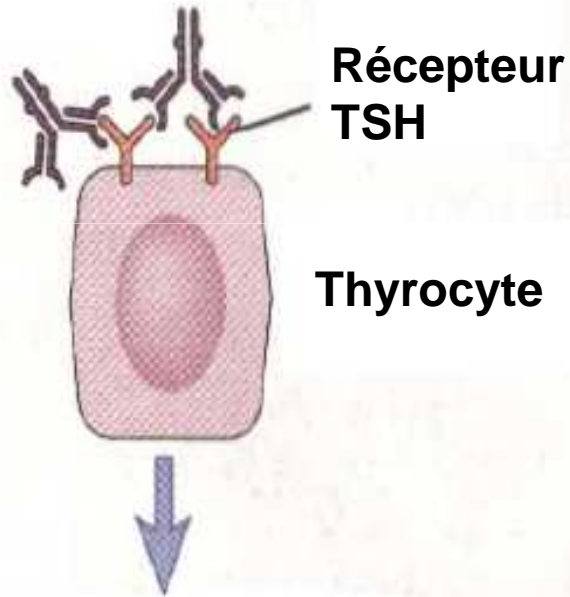
	RFcy	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Cellules effectrices	Macrophage	+	-	+	-
	Poly. Neutro	+	+	+	±
	Cellules K	+	+	+	±



III- MECANISMES LESIONELS:

D-MODIFICATION DE LA FONCTION PHYSIOLOGIQUE DES CELLULES CIBLES:

Maladie de Basedow:
Hyperthyroïdisme

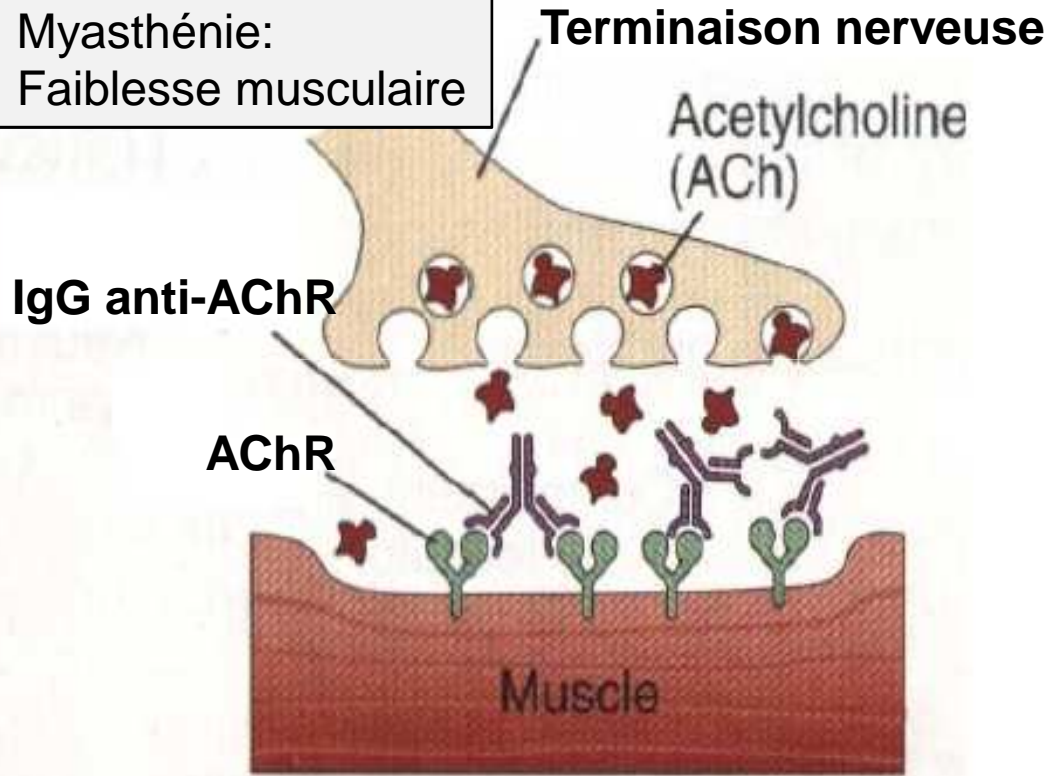


Récepteur TSH
Thyrocyte

Hormones thyroïdiennes

Effet agoniste des anticorps IgG

Myasthénie:
Faiblesse musculaire



Terminaison nerveuse

Acetylcholine (ACh)

IgG anti-AChR

AChR

Muscle

Effet antagoniste des anticorps IgG

IV- H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE:

- Les cellules sanguines et les plaquettes peuvent être les cibles des réactions liées à l'hypersensibilité de type II.

- Certains exemples d'hypersensibilité de type II sont observés lors des réactions immunitaires contre les globules rouges:
 - Transfusions sanguines.
 - Maladie hémolytique du nouveau né « MHNN ».
 - Anémies hémolytiques auto-immunes (Ac contre ses propres érythrocytes).

- Des réactions contre d'autres cellules sanguines comme les plaquettes peuvent causer des thrombopénies et des réactions contre les neutrophiles sont parfois associées au LED.

IV- H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE:

1) Allo-immunisation :

3 circonstances:

- Grossesses → Allo-immunisation foeto-maternelle avec MHNN
« **Maladie Hémolytique du Nouveau-Né** »
- Transfusions sanguines.
- Transplantations d'organes ou de tissus.

2) Auto-immunisation :

- Anémies Hémolytiques Auto-Immunes (AHA)
- Syndrome de GOODPASTURE

3) Cytopénies médicamenteuses

IV- H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

1) Allo-immunisation :

- Fait suite à l'introduction dans l'organisme de l'un des allo-antigènes érythrocytaires, leucocytaires ou sériques.

- Survenue dans 3 circonstances:
 - Grossesses → Allo-immunisation foeto-maternelle avec MHNN « **M**aladie **H**émolytique du **N**ouveau-**N**é ».
 - Transfusions sanguines.
 - Transplantations d'organes ou de tissus.

IV- H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

1) Allo-immunisation :

Allo-immunisation foëto-maternelle

MHNN par incompatibilité rhésus:

- **1^{ère} grossesse:** Cellules du foetus Rh+ → mère Rh- → Réponse immunitaire primaire lente avec anticorps détectables plusieurs semaines après la naissance.
- **2^{ème} grossesse:** Si de nouveau foetus Rh+ → mère Rh- → Réponse immunitaire secondaire rapide, intense à IgG anti-Rh qui passent chez le foetus ou le nouveau-né → Hémolyse avec bilirubine toxique et atteinte neurologique au niveau des noyaux gris centraux.

TRT :

- Préventif → Administration à la mère après la naissance, d'IgG anti-Rh.
- Curatif chez le nouveau-né → Exsanguino-transfusion.

IV- H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

1) Allo-immunisation :

Allo-immunisations transfusionnelles → Transfusions incompatibles

- Au moins 15 systèmes de groupes sanguins actuellement connus chez l'homme.
- Les sujets possédant un groupe sanguin donné → Acs contre des GR portant des Ag d'un groupe différent.
- De tels Acs peuvent être produits en l'absence d'immunisation par des GR étrangers (ABO).
- En règle générale, une exposition à des Ag apportés par des tissus exogènes, une greffe ou une transfusion incompatible sont nécessaires pour susciter une production d'Acs dirigés contre les Ag d'un groupe sanguin différent.
- Fréquence d'apparition liée à la fréquence des transfusions :
 - Des sujets ayant reçus plus de 20 transfusions sanguines
 - 8% développent des Acs anti-GR.
 - 25% produisent des Acs anti-HLA.

IV- H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

1) Allo-immunisation :

Rejet hyper-aigu de greffe

- Il survient quand le receveur possède des Allo-Acs préformés spécifiques des antigènes du greffon (molécules HLA, antigènes ABO)
- Ces allo Acs sont suite a des événements immunisants survenant avant la greffe tels les transfusions sanguines, grossesse, transplantation antérieure.
- Afin de prévenir le rejet on s'assure d'une **compatibilité ABO** et on réalise un **cross-match** (Test de compatibilité) : Leucocytes du donneur + sérum du receveur + C

IV- H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

2) Auto-immunisation :

Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

- Malades produisant des Ac contre leurs propres GR → Coombs +.

- 2 types d'AHAI :
 - Par auto-anticorps « chauds » actifs à 37°C (Rh C, D, E) → Diminution de la durée de vie des globules rouges suite à l'élimination accélérée des érythrocytes opsonisés par les macrophages spléniques.

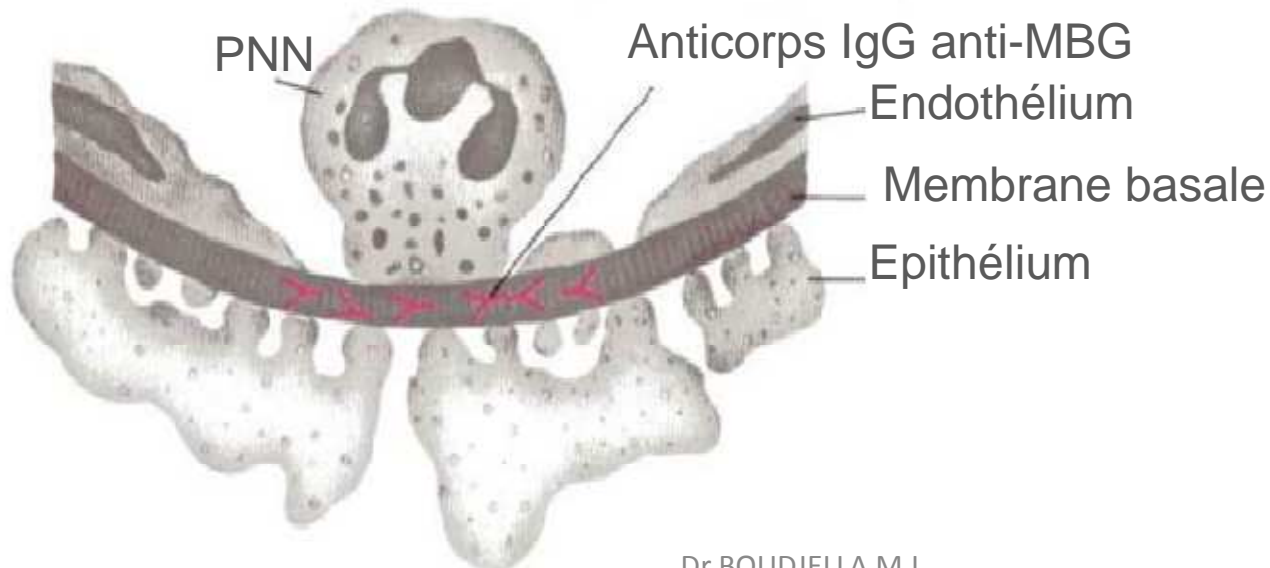
 - Par auto-anticorps « froid » < 37°C (système I) → Hémolyse Intravasculaire lors de l'exposition des capillaires cutanés au froid.

IV- H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

2) Auto-immunisation :

Syndrome de GOODPASTURE :

- Auto-anticorps dirigés contre le collagène de type IV constituant commun des membranes basales glomérulaire (rein) et pulmonaire (antigénicité croisée entre MBG et MBP) → Syndrome pneumo-rénal avec protéinurie et hémorragie alvéolaire.
- IgG fixant le complément chez 50% des sujets malades → Nécrose grave du glomérule (Le complément et les polynucléaires sont les principaux effecteurs).



IV- H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

3) Cytopénies médicamenteuses :

▪ 3 mécanismes peuvent être mis en cause :

- Adsorption du médicament ou de son métabolite sur la membrane cellulaire, puis action de l'Ac et du complément → Lyse cellulaire.
- Formation du CI Ac-médicament puis adsorption sur la membrane cellulaire (via le C3b ou le Fc des IgG) puis activation du complément → Lyse cellulaire.
- Adsorption du médicament sur la membrane cellulaire → Rupture de tolérance avec production d'Ac dirigés contre l'Ag membranaire.

▪ Exemples :

- Purpura thrombopénique après traitement par apronalide (Sédormid).
- AHA1 après traitement par pénicilline, quinine, sulfamides...
- Alpha-méthyl-dopa (0,3% des malades).

V- DIAGNOSTIC DES HYPERSENSIBILITES TYPE II

Démontrer la fixation de l'Ac et/ou de facteurs du complément à la surface de la cellule cible:

-Soit par une technique d'**immunofluorescence** (Ajout d'un Ac anti-Ig humain couplé à une molécule fluorescente).

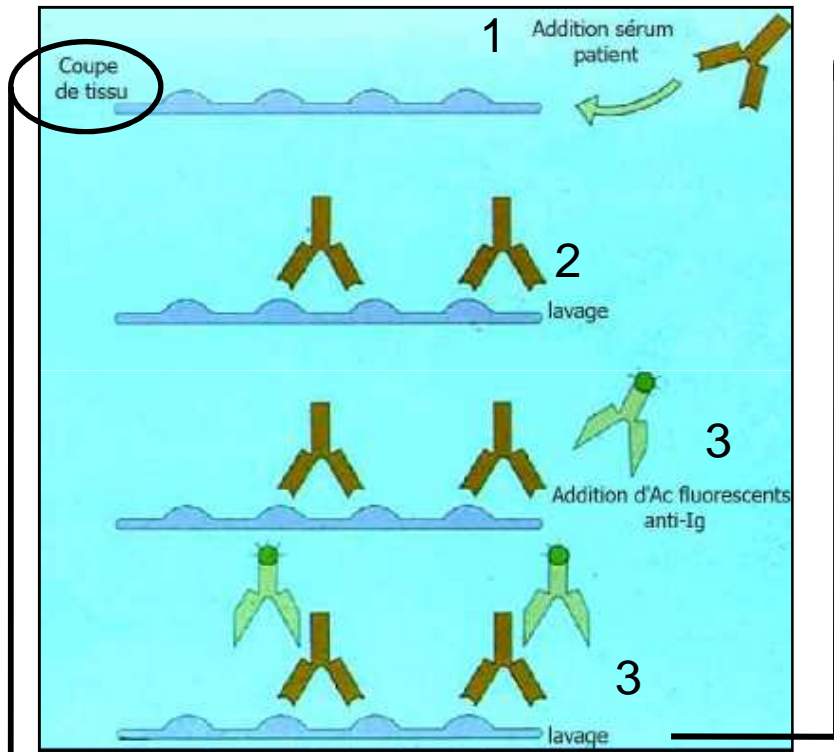
- Soit par un test fonctionnel:

- **Test de Coombs direct ou indirect.**
- **Cross match.**

V- DIAGNOSTIC DES HYPERSENSIBILITES TYPE II

→ Immunofluorescence:

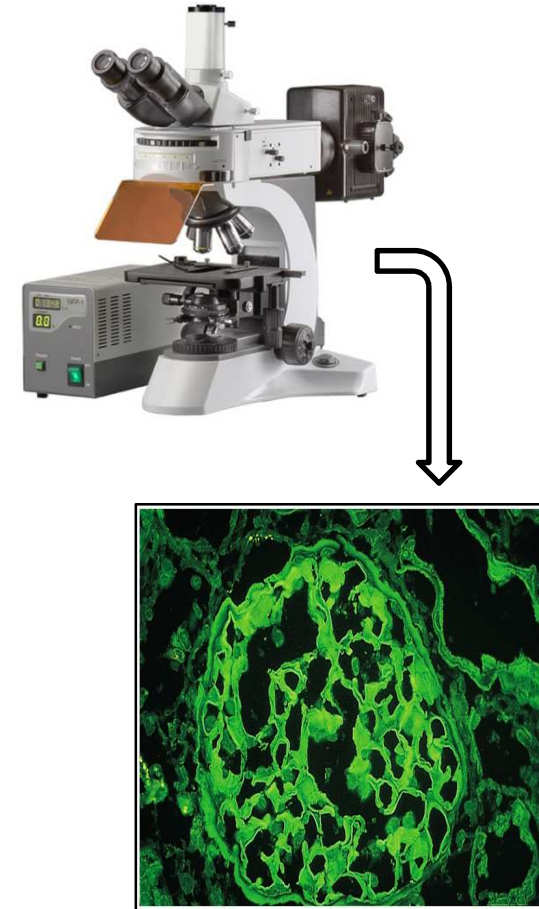
Principe:



→ Substrat:

Coupe de tissu du rein prélevé par biopsie.

4 Lecture:



Syndrome de GOODPASTURE

V- DIAGNOSTIC DES HYPERSENSIBILITES TYPE II

Test de Coombs direct ou indirect:

Le test de Coombs direct: Consiste à mettre les globules rouges du malade en présence d'une antiglobuline polyvalente (sérum de lapin anti-immunoglobulines humaines entraînant l'agglutination, phénomène facilement détectable).

Test de Coombs indirect: Consiste à mettre en contact le sérum du malade avec des globules rouges phénotypés en présence d'une antiglobuline polyvalente.



Test de coombs → { - MHNN.
- AHAI.

BUT:
Mettre en évidence la présence d'anticorps à la surface des hématies.

V- DIAGNOSTIC DES HYPERSENSIBILITES TYPE II

Cross match: \implies Technique de microlymphocytotoxicité

Épreuve de compatibilité tissulaire entre :

- Sérum du malade.
- Les cellules du donneur (PMO : lymphocytes isolés d'un échantillon de rate ou de ganglion : importance de la **qualité de l'échantillon**).

