

Cours d'immunologie

HYPERSENSIBILITÉS DE TYPE III

Dr BOUDJELLA M.L

ANNEE 2011-2012

I- INTRODUCTION:

→ Complexes immuns formés chaque fois qu'un Ag est reconnu par un Ac et ils sont éliminés « rapidement » par le système phagocytaire mononucléé.

→ Ces complexes immuns deviennent pathologique en cas de:

- Persistance.
- Dépôt tissulaire, à l'origine de:
 - 1) Fixation et activation du complément.
 - 2) Mise en jeu de cellules effectrices.

→ Lésions = Réactions HS type III ou **maladie à complexes immuns**

- Sites de dépôt de CI sont déterminés:
 - 1) Par la localisation tissulaire des Ag.
 - 2) Par le mode de dépôt des complexes.
- Trois groupes de pathologies à CI, selon l'origine de l'Ag:
 - 1) Infections chroniques ou persistantes.
 - 2) Maladies auto-immunes.
 - 3) Administration (inhalation) de substances antigéniques.

I- INTRODUCTION:

Formation de complexes Ag-Ac qui peuvent :

- Induire des lésions aux sites de leur formation.
- Circuler et se déposer dans les parois vasculaires.

Maladies par complexes immuns avec mécanismes lésionnels communs mais multiples formes étiologiques et pathologiques.

II- 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

II- 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:



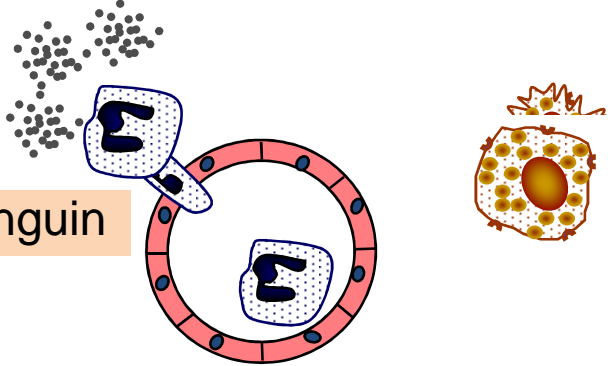
- **HS type I : « Immédiate »** Elles sont induites par les **IgE**, via l'activation des mastocytes et des basophiles.

- **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).

III- LES ACTEURS DE L'HS TYPE III:

<p>Effecteur du système immunitaire responsable de l'hypersensibilité</p>	<p>Ig G ou IgM</p>
<p>Antigène</p>	<p>Antigène soluble</p>
<p>Mécanisme effecteur</p>	<p>Cellules FcR+ Complément</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Complément</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Complexe immun</p>  </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p>Vaisseau sanguin</p>  </div>
<p>Exemple de réaction d'hypersensibilité</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Maladie sérique -Réaction d'Arthus

IV- MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE MALADIES À COMPLEXES IMMUNS:

1) Maladie sérique (infection persistante):

- Complication de l'utilisation massive d'Ac pour traiter une infection (sérothérapie de la diphtérie):

Sérum de cheval anti-diphtérique et production d'Ac:

→ la formation de CI et dépôt dans les parois vasculaires des glomérules rénaux (inconstant)

- Injection IV au lapin d'ovalbumine bovine, à J8:

→ Apparition Ac anti-BSA avec formation de CIC (Un maximum J10-J12)

- En excès d'Ag, les CIC sont de petites tailles:

– Elimination lente par le système phagocytaire.

– Persistance dans la circulation:

→ Dépôt CI sur membrane basale du glomérule (filtration) et activation Complément.

- Avec le temps, augmentation de la production des Ac → CI de plus grande taille qui sont mieux éliminés et guérison

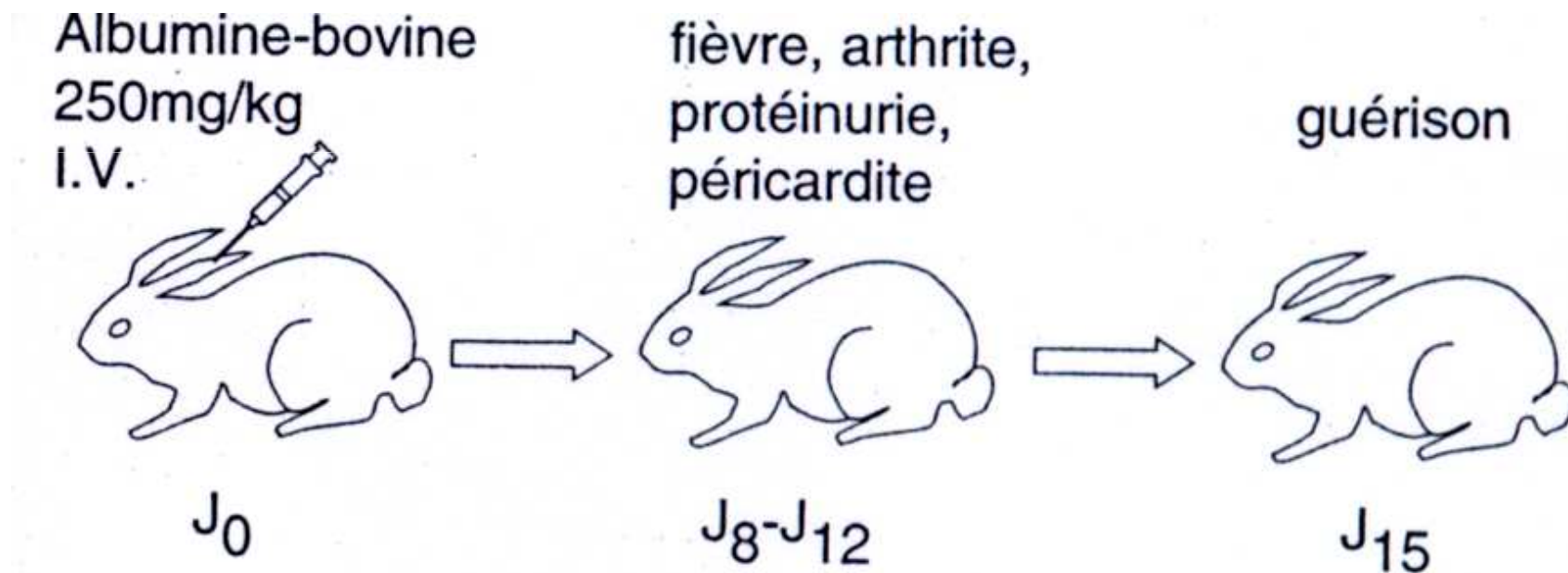
- Si administration chronique et en excès des Ag, persistance de petits CI et maladie chronique

IV- MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE MALADIES À COMPLEXES IMMUNS:

1) Maladie sérique (infection persistante):

Exemples de modèles expérimentaux : « Maladie sérique aiguë »

Vascularite bénigne d'origine iatrogène (après sérothérapie par exemple)

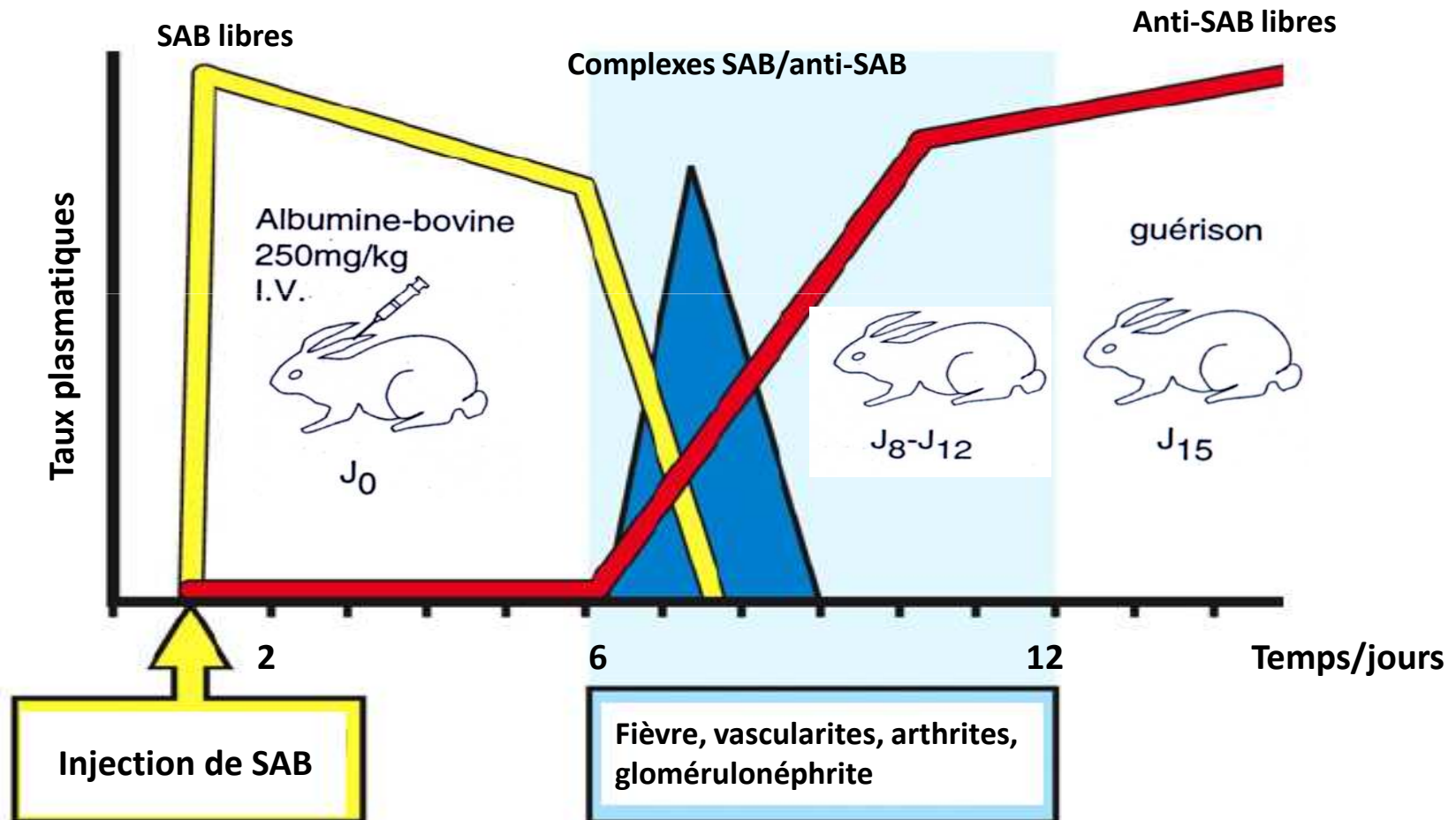


IV- MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE MALADIES À COMPLEXES IMMUNS:

1) Maladie sérique (infection persistante):

Exemples de modèles expérimentaux : « Maladie sérique aiguë »

Vascularite bénigne d'origine iatrogène (après sérothérapie par exemple)



IV- MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE MALADIES À COMPLEXES IMMUNS:

2) Réaction d'Arthus par injection locale d'Ag (Ag exogène):

- Animaux immunisés par des injections répétées d'Ag
 - Obtention d'un taux AC élevé, précipitants, IgG.

 - Puis injection Ag S/C ou IDR entraîne une **Inflammation au site de l'injection** avec:
 - œdème et hémorragie

- Intensité de la réponse inflammatoire est dépendante de la quantité d'Ag.

- Réponse maximale en 4-10h

- Diagnostic est fait par immunofluorescence directe:
 - Dépôt endo-vasculaire de CI et du complément.
 - Infiltration cellulaire: neutrophiles.
 - Agrégats plaquettaires, thromboses, nécroses.

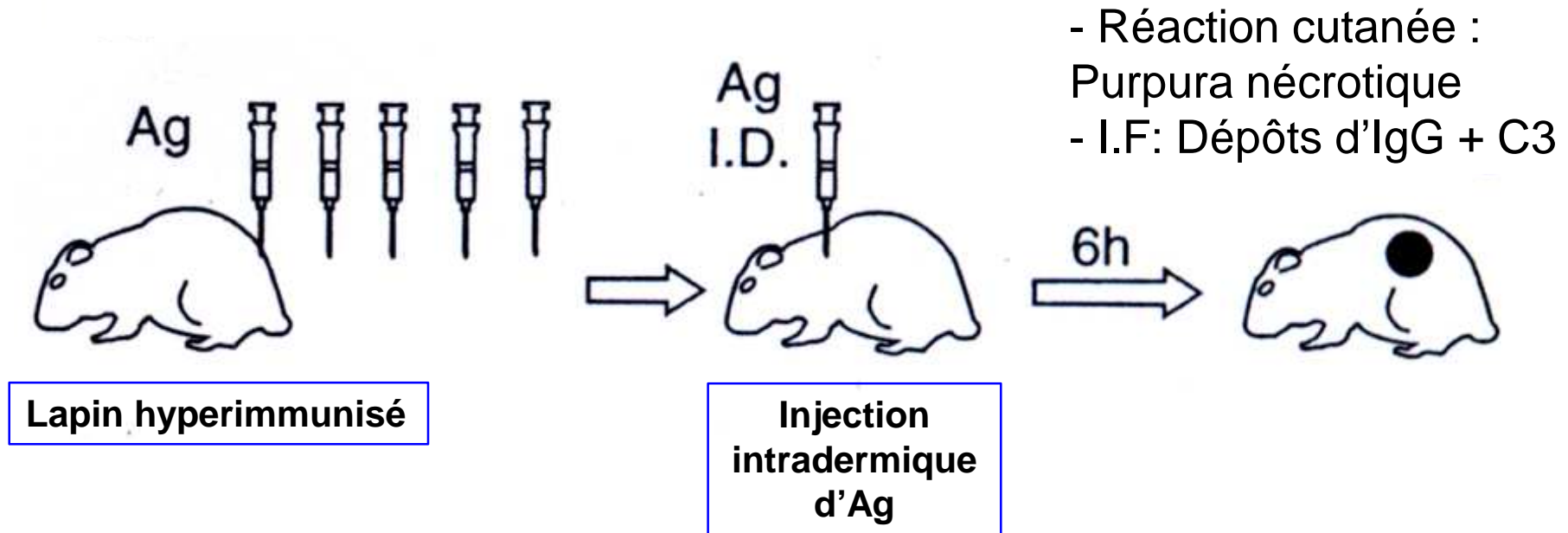
- Disparition en 48h.

IV- MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE MALADIES À COMPLEXES IMMUNS:

2) Réaction d'Arthus par injection locale d'Ag (Ag exogène):

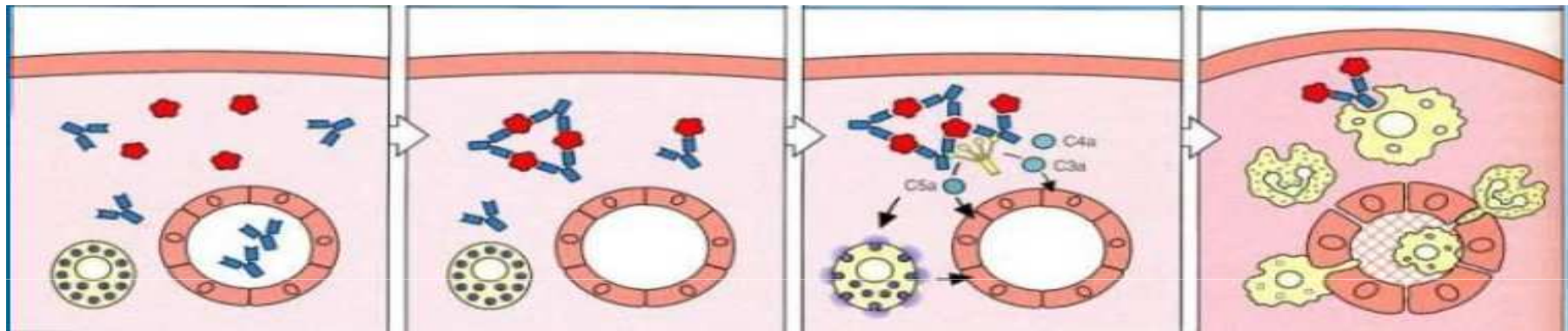
Exemples de modèles expérimentaux : « Réaction d'Arthus »

Formation locale de complexes immuns insolubles avec activation locale du complément par la voie classique et accumulation de neutrophiles avec thrombose vasculaire locale.



IV- MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE MALADIES À COMPLEXES IMMUNS:

2) Réaction d'Arthus par injection locale d'Ag (Ag exogène):



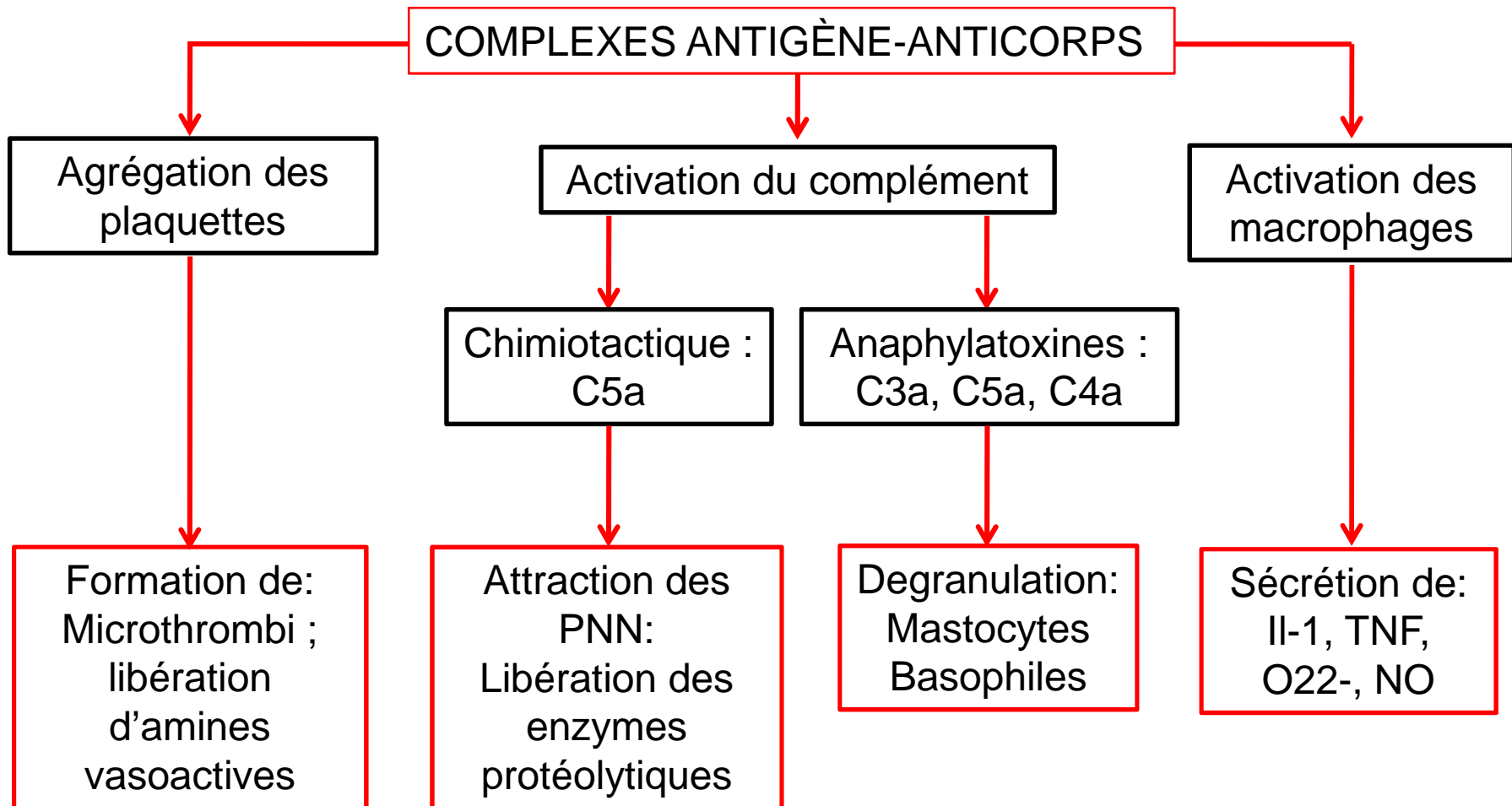
1/ Introduction de l'Ag a l'animal préimmunise possédant des IgG spécifique de l'Ag injecte.

2/ Formation des complexes immuns localement (in situ).

3/ Activation du complément qui induit la Degranulation des mastocytes.

4/ Inflammation locale: Afflux des PNN; Phagocytose; Thrombose vasculaire.

IV- MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE MALADIES À COMPLEXES IMMUNS:



V- MÉCANISMES LÉSIONNELS:

Les cibles Ag sont variées:

Dépôts tissulaires de CIC solubles
ou
Constitution de CI in situ (dépôt Ag seul puis fixation Ac)

- Mécanismes effecteurs de l'inflammation.
- Lésions tissulaires.
- Interaction des Ac avec FcR.
- Capacité d'activation du complément.

 **Processus inflammatoires**

V- MÉCANISMES LÉSIONNELS:

Principaux mécanismes mis en jeu:

- Fixation d'Ac anti-endothélium ou dépôts de complexes Ag-Ac.
- Activation du système du complément, génération des anaphylatoxines C3a et C5a, production de chimiokines (IL-8, ...), recrutement et activation des PNN, macrophages, mastocytes.
- Interactions avec les FcR des PNE, plaquettes, NK, monocytes.
- Modification des cellules endothéliales : niveau d'expression des molécules d'adhérence (adhérence des plaquettes), augmentation de l'activité procoagulante (activation des plaquettes)
- Activation des PNN (réaction oxydative), des cellules NK, dégranulation des PNE, recrutement des lymphocytes T (synthèse de cytokines).
- Intervention des monocytes et macrophages. Evolution ultérieure vers la cicatrisation ou mode chronique.

V- MÉCANISMES LÉSIONNELS:

Impliqués dans de nombreuses réactions amplificatrices de l'inflammation:

1) Fixation du complément:

- Libération des fragments C3a et C5a (anaphylatoxines).
- Activation basophile et mastocyte (C3aR et C5aR).
- Libération d'amines vaso-actives (histamine...).
- Libération de facteurs chimiotactiques.
- Action chimiotactique directe de C5a sur basophile, éosinophile, neutrophile.

2) Interaction avec basophiles et les plaquettes par leurs récepteurs Fc:

- Libération d'amines vaso-actives.
- Augmentation de la perméabilité endothéliale.

3) Activation macrophagique:

Production et/ou libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF-a, IL-1).

V- MÉCANISMES LÉSIONNELS:

Élimination des CI par le système phagocytaire:

CI active le complément:

- 1) Formation C3b qui opsonisent les CI.
- 2) Épuration des CI facilités par l'expression de CR1 par les érythrocytes qui vont transporter les CI vers le foie et la rate.
- 3) Phagocytose par les cellules mononucléées « CR1+ (C3b-R) » du foie et de la rate (au niveau des vaisseaux sinusoides hépatiques et spléniques).

L'élimination est favorisée par la formation de complexes de plus grande taille.

Solubilisation des CI par le complément

Si déficit en complément, mauvaise solubilisation des CI
→ Dépôts tissulaires.

V- MÉCANISMES LÉSIONNELS:

Élimination des CI par le système phagocytaire:

La taille des CI influence leur élimination

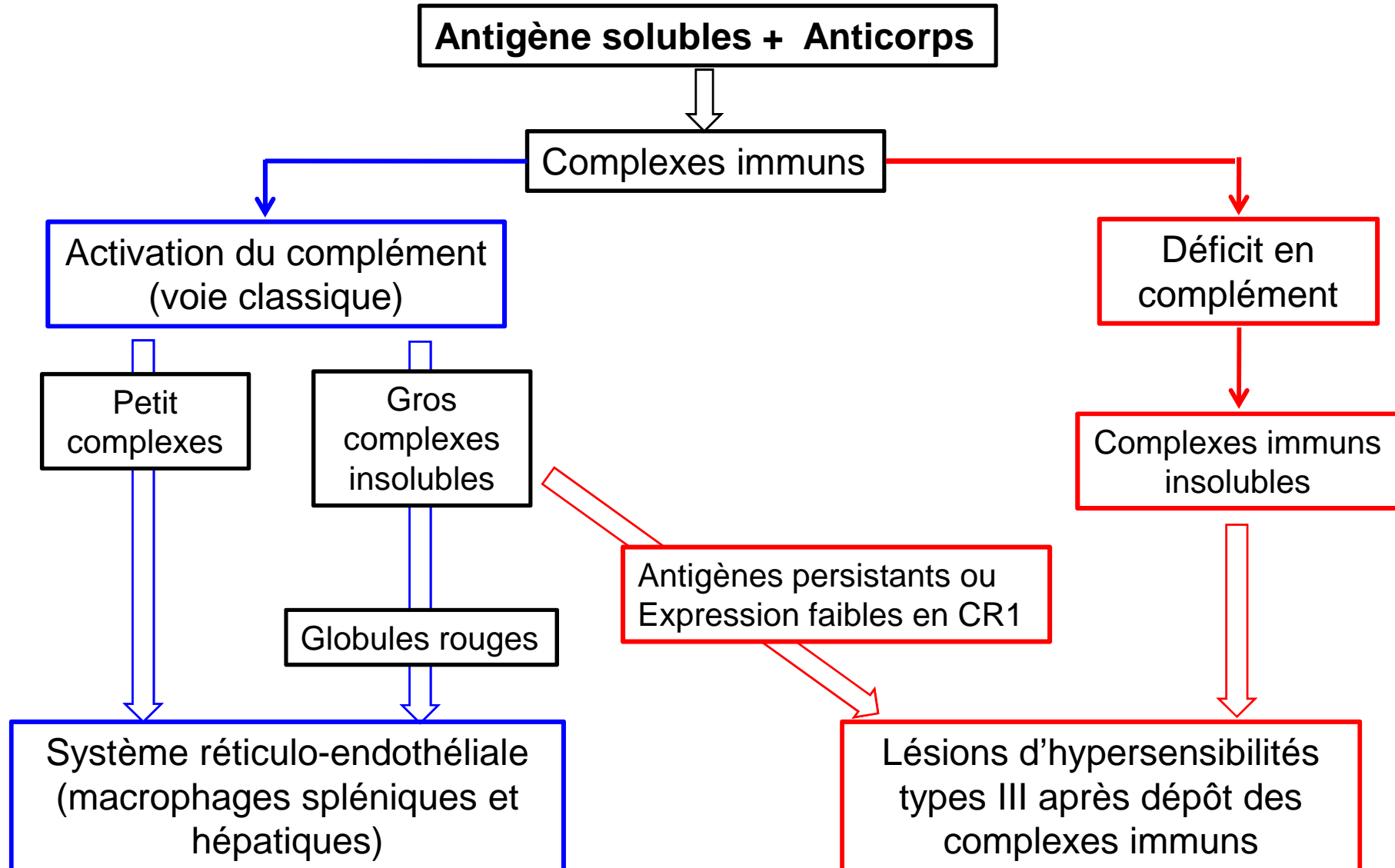
- Grands CI sont éliminés en quelques minutes par le foie.
- Avidité plus forte pour FcR.
- Activent davantage le complément.
- Liaison plus facile aux GR.
- Petits CI restent plus longtemps dans la circulation sanguine.

Déficiences de la phagocytose et persistance des complexes:

Excès de CI peut dépasser les capacités d'épuration du système phagocytaire.
Augmentation du taux de CIC et de dépôts tissulaires de CI.
A priori il semble davantage s'agir de problème de saturation que de déficit primaire.

V- MÉCANISMES LÉSIONNELS:

Élimination des ci par le système phagocytaire:



V- MÉCANISMES LÉSIONNELS:

Lésions tissulaires par les dépôts de CI:

Les facteurs influençant le dépôt:

1) Perméabilité vasculaire: facteur majeur de dépôt:

- Dépôt est dépendant de l'action préalable de substances vaso-actives.

2) HTA et les turbulences vasculaires favorisent la constitution des dépôts:

- Il est plus élevée dans les capillaires glomérulaires (site privilégié des dépôts)
- Dépôt ralenti par ligature partielle de l'artère rénale.
- Dans la maladie sérique, les dépôts glomérulaires croissent avec l'augmentation de la TA.
- Dépôts plus nombreux dans les zones de turbulence artérielles (bifurcations, ou filtres artériels: plexus choroïdes, corps ciliaires...).

V- MÉCANISMES LÉSIONNELS:

Lésions tissulaires par les dépôts de CI:

Présence de CI circulant n'est pas directement responsable d'un effet pathologique → Le dépôt « tissulaire » est pathogène ++.

Rôle de l'affinité des Ag pour certains tissus:

LED: Rein

PR: Articulation

Rôle de la taille des CI:

- Petits CI traversent la membrane glomérulaire et se retrouvent au niveau épithélial.
- Grands CI s'accumulent au niveau endothélial, dans le mésangium.

VI- H.S. DE TYPE III EN PATHOLOGIE HUMAINE:

Trois groupes de pathologies avec CI

1) Infections persistantes avec faible réponse humorale:

Ag microbien: Lèpre, Paludisme, Dengue, Hépatites virales (B) ...

- Dépôt des CI (Organes infectés) → Rein

2) Pathologies auto-immunes:

Auto-Ag: Arthrite rhumatoïde, LED, Polymyosites ...

- Dépôt des CI: Rein, Articulations, Peau, artères ...

3) Pathologies secondaires à l'inhalation de matériel Ag:

Ag Exogène: (végétal, animal, moisissures...)

Poumon fermier (actinomycète), poumon éleveur oiseau (IgA), Poumon champignoniste, laveurs de fromage...

- Dépôt des CI: Poumon

VI- H.S. DE TYPE III EN PATHOLOGIE HUMAINE:

Maladies humaines équivalentes au phénomène d'Arthus

Alvéolites allergiques extrinsèques :

- Considérée comme un exemple de réaction d'Arthus par complexes immuns formés localement mais présence de lymphocytes T activés. Le rôle de ces cellules dans le développement des lésions est actuellement inconnu mais fort probable dans certaines vascularites.
- Dues à l'inhalation de poussières extrêmement fines ou de vapeurs chimiques.

VI- H.S. DE TYPE III EN PATHOLOGIE HUMAINE:

Maladies humaines équivalentes au phénomène d'Arthus

Alvéolites allergiques extrinsèques :

Affection	Antigène	Origine de l'Ag
Poumon de fermier	Actinomycète thermophile	Foin moisi
Maladie des éleveurs d'oiseaux	Protéines du sérum et intestin	Déjections d'oiseaux
Séquoïose	Spores de pullularia pullulans	Pins rouges
M. des travailleurs du malt	A. Fumigatus et clavatus	Poussière de malt et d'orge
M. des fromagers	Spores de Penicillium casei	Croûte des fromages
M. des producteurs de champignons	T. vulgaris	Compost de champignon
Subérose	Penicillium frequentan	Écorce de liège
Poumon des airs conditionnés	Microorganismes thermophiles	Moisissures présentes dans l'eau des systèmes de conditionnement

VI- H.S. DE TYPE III EN PATHOLOGIE HUMAINE:

Maladies humaines équivalentes au phénomène d'Arthus

Alvéolites allergiques extrinsèques :

▪ Manifestations cliniques :

→ Environ 8 heures après l'exposition : Pneumopathie alvéolaire avec toux, dyspnée et des râles crépitant à l'auscultation, souvent accompagnée de fièvre, asthénie, amaigrissement en cas de répétition des crises. Après soustraction du patient du milieu contaminant, guérison en quelques jours.

→ Forme chronique : Rechutes successives, dyspnée permanente avec insuffisance respiratoire irréversible.

VI- H.S. DE TYPE III EN PATHOLOGIE HUMAINE:

Maladies humaines équivalentes au phénomène d'Arthus

Alvéolites allergiques extrinsèques :

- **Biopsies pulmonaires:**

- Présence d'Ac précipitants au sein de l'interstitium de type IgG et capable de fixer le complément.

- Infiltrat cellulaire mono-nucléé varié.

- Granulomes.

- **Diagnostic:**

- Mise en évidence d'Ac sériques , la plupart de classe IgG, par des réactions de précipitation en gel (Ouchterlony, électrosynérèse)

- Tests de provocation.

VI- H.S. DE TYPE III EN PATHOLOGIE HUMAINE:

Maladies humaines équivalentes de la maladie sérique

1/ Réactions médicamenteuses:

- Globulines anti-lymphocytaires.
- Pénicilline, streptomycine, sulfonamides...

2/ Pathologies infectieuses:

- Endocardite bactérienne.
- Alvéolite allergique par infection bronchique (aspergillose).
- Vascularite urticarienne, érythème noueux, Hépatite B.
- **Ex:** Angine à streptocoque compliquée de glomérulonéphrite.

VI- H.S. DE TYPE III EN PATHOLOGIE HUMAINE:

Maladies humaines équivalentes de la maladie sérique

3/ Maladies auto-immunes :

- Vascularites : Maladie de Wegener, périartérite noueuse..

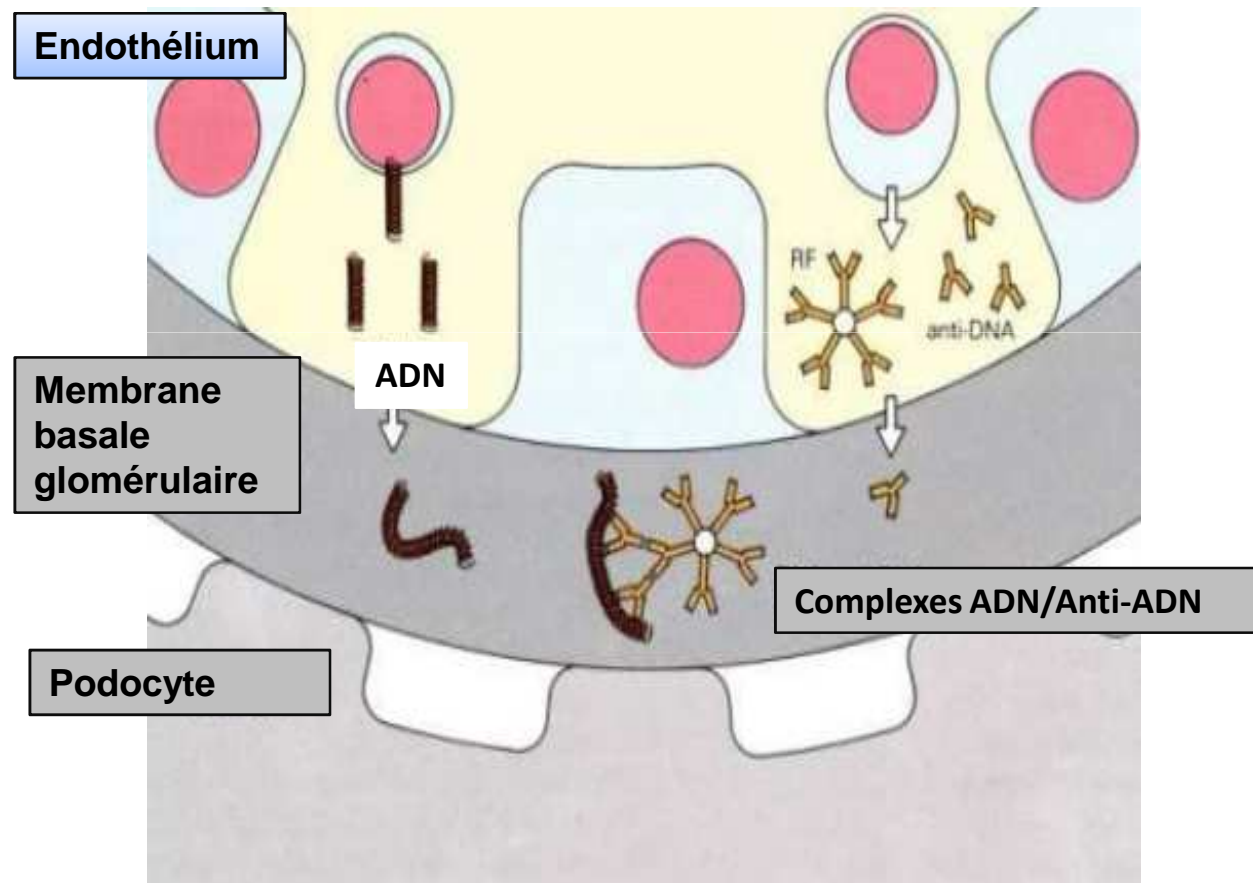
- LED (lupus érythémateux disséminé) →
 - Le système nerveux central: Plexus corroïde.
 - Peau : Jonction dermo-epidermique.
 - Rein: Néphrite lupique.

VI- H.S. DE TYPE III EN PATHOLOGIE HUMAINE:

Maladies humaines équivalentes de la maladie sérique

3/ Maladies auto-immunes :

- LED (lupus érythémateux disséminé)



VII- DIAGNOSTIC HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE III:

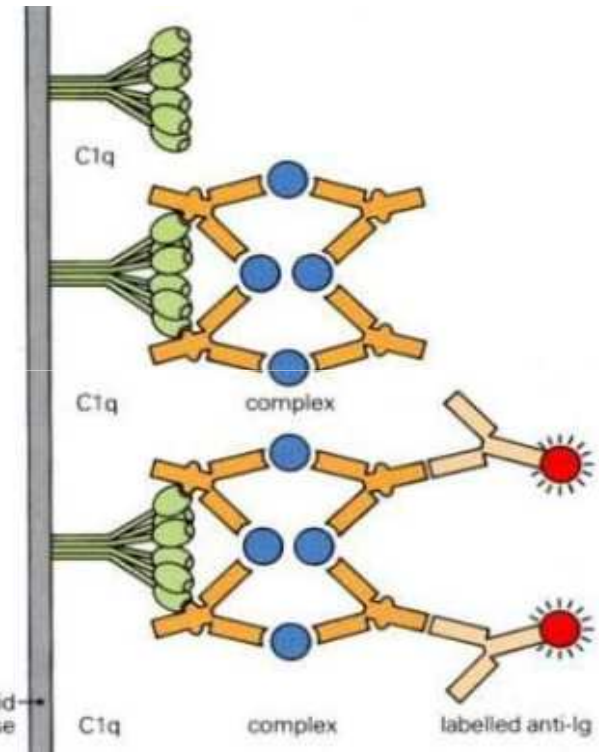
Méthodes de détection des complexes immuns circulants:

1) Précipitation par le polyéthylène glycol (PEG).

2) Propriété de fixation des CI au complément (C1q) → C1q fixé à un support solide. →

3) Utilisation de cellules (Raji) ayant à leur surface des récepteurs pour le Fc des CI ou pour le complément

→ Avantage : Détecte les CI fixant ou non le complément.



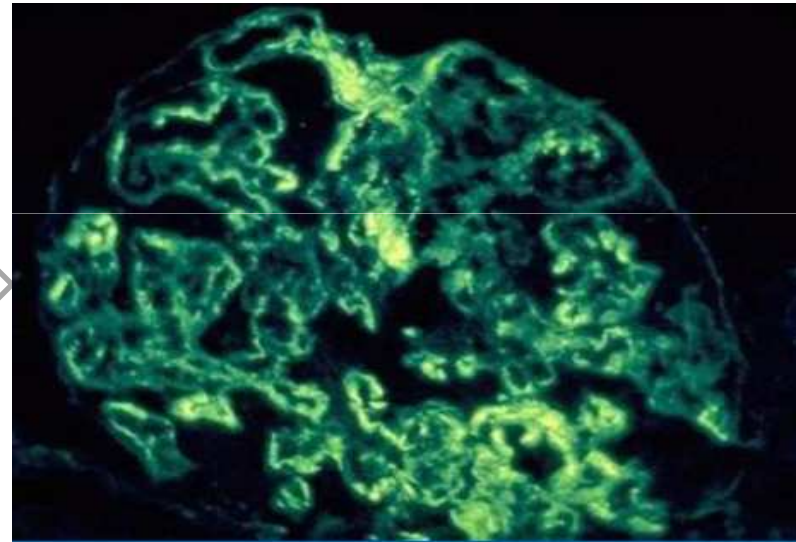
VII- DIAGNOSTIC HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE III:

Méthodes de détection des complexes immuns circulants:

4) Immunofluorescences.

Néphrite lupique

Immunofluorescence avec dépôt
d'IgG



5) Mise en évidence des précipitines par immunoprécipitation (Ouchterlony, Mancini)

VII- DIAGNOSTIC HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE III:

Méthodes de détection des complexes immuns circulants:

6) Détection et caractérisation des cryoglobulines:

- **Définition:** Précipitant au froid (<37°C) et se dissolvant au chaud (>37°C)

- **Classification:**

Type I : Ig monoclonales associées au myélome multiple ou macroglobulinémie de Waldstrom.

Type II : Cryoglobulinémie mixte « IgG polyclonales et IgM monoclonales » (Infections chroniques par HCV, MAI).

Type III: Cryoglobulinémie mixte, « IgG et IgM polyclonales » (MAI tels que le LED et les infections chroniques).