

Faculté de Médecine de Mostaganem
Cours d'Immuno-pathologie

Hypersensibilité type II

(H.S. CYTOTOXIQUE)

Dr Messatfa moussa
m_immuno@yahoo.fr

PLAN

I- INTRODUCTION

II- EFFECTEURS ET MECANISMES LESIONNELS

- Anticorps cytotoxiques (IgG/IgM) ou Anticorps opsonisants
- Cellules cibles:
 - Antigènes propre à la membrane de la cellule
 - Antigènes secondairement intégré à la membrane

III- L'H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

1/ ALLO-IMMUNISATION

a- ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE

b- ALLO-IMMUNISATION TRANSFUSIONNELLES

2/ ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES

3/ CYTOPENIES MEDICAMENTEUSES

4/ REACTION ANTI-LEUCOCYTES

5/ REJET DE GREFFE

6/ SYNDROME DE GOODPASTURE

IV-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

V-CONCLUSION

Les états d'hypersensibilités sont classées généralement sur la base du principal mécanisme immunologique à l'origine des lésions cellulaires ou tissulaires.

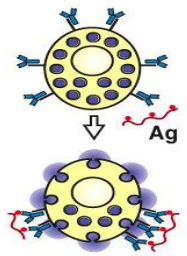
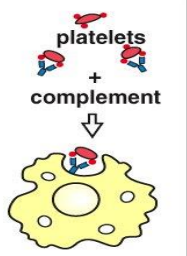
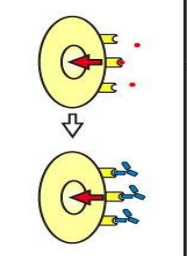
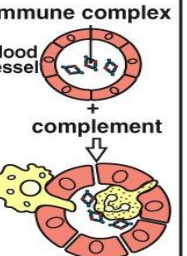
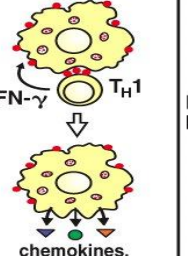
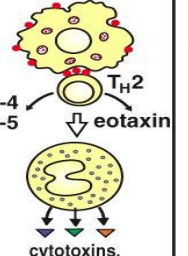
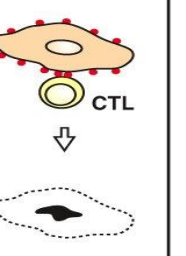
	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG		IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

I- INTRODUCTION

▪ Des anticorps autres que les IgE peuvent s'avérer **pathogènes** de deux manières:

- Les anticorps dirigés contre les antigènes cellulaires ou tissulaires peuvent léser ces cellules ou ces tissus ou altérer leurs fonctions :

HS II

- Les anticorps sont dirigés contre des antigènes solubles et former des complexes qui peuvent se déposer dans les vaisseaux sanguins de différents tissus : **HS III**

II- EFFECTEURS ET MECANISMES LESIONNELS

- Les anticorps impliqués sont dirigés contre un antigène naturel ou exogène fixé à la surface d'une cellule ou d'un tissu:
La liaison de cet Ac entraîne la lyse cellulaire par activation du système du complément ou par opsonisation, on parle ainsi de l'HS type IIa.

Ag des cellules sanguines → Cytopénies

- D'autres catégories d'anticorps seraient dirigés plutôt contre des récepteurs membranaires: on parle ainsi de l'HS type IIa.

Anticorps anti-récepteur → Effet agoniste ou antagoniste

II- EFFECTEURS ET MECANISMES LESIONNELS

1) Lyse par le complément

- Les Ac d'isotype IgM , IgG1 et IgG3 activent le complément par voie classique jusqu'à formation du complexe d'attaque membranaire. Cette activation est préférentielle dans le secteur intravasculaire et ca concerne essentiellement les hématies:

➡ Hémolyse intra-vasculaire

- Opsonisation par C3b et C3bi et phagocytose par les macrophages:

➡ Hémolyse intra-tissulaire et thrombopénies.

II- EFFECTEURS ET MECANISMES LESIONNELS

2) ADCC:

- Les cellules de l'hôte recouvertes d'anticorps (IgG1 et IgG3) seront phagocytés via le RFc (PNN, NK) .

- Quant la cible cellulaire est de trop grande taille (membranes basale), les neutrophiles libèrent le contenu de leurs lysosomes dans le milieu extra-cellulaire endommageant les cellules avoisinantes:

➡ Phagocytose frustrés

III- 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:
 - Certaines 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

1/ ALLO-IMMUNISATION

- Faite suite à l'introduction dans l'organisme de l'un des allo antigènes érythrocytaires, ou leucocytaires
- Survenue dans 3 circonstances :
 - Grossesses → allo immunisation foeto-maternelle avec MHNN
 - Transfusions sanguines
 - Transplantations d'organes ou de tissus

1-a) ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE = MHNN par incompatibilité rhésus

- Le système Rhésus est une des causes principales de la MHNN, les antigènes du système Rhésus sont associés à des protéines membranaires de 30kDa exprimées en densité modérée à la surface des GR.
 - Ils sont codés par **deux locus** étroitement associés, RhD et RhCcEe :
- RhD est le plus important cliniquement : forte **immunogénicité**
- Chez les individus RhD négatif ; le locus RhCcEe code une molécule qui exprime les épitopes RhC/c, RhE/e

1-a) ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE = MHNN par incompatibilité rhésus

■ Mécanisme

- *1^{ère} grossesse* : cellules du fœtus Rh (+) → mère Rh (-)

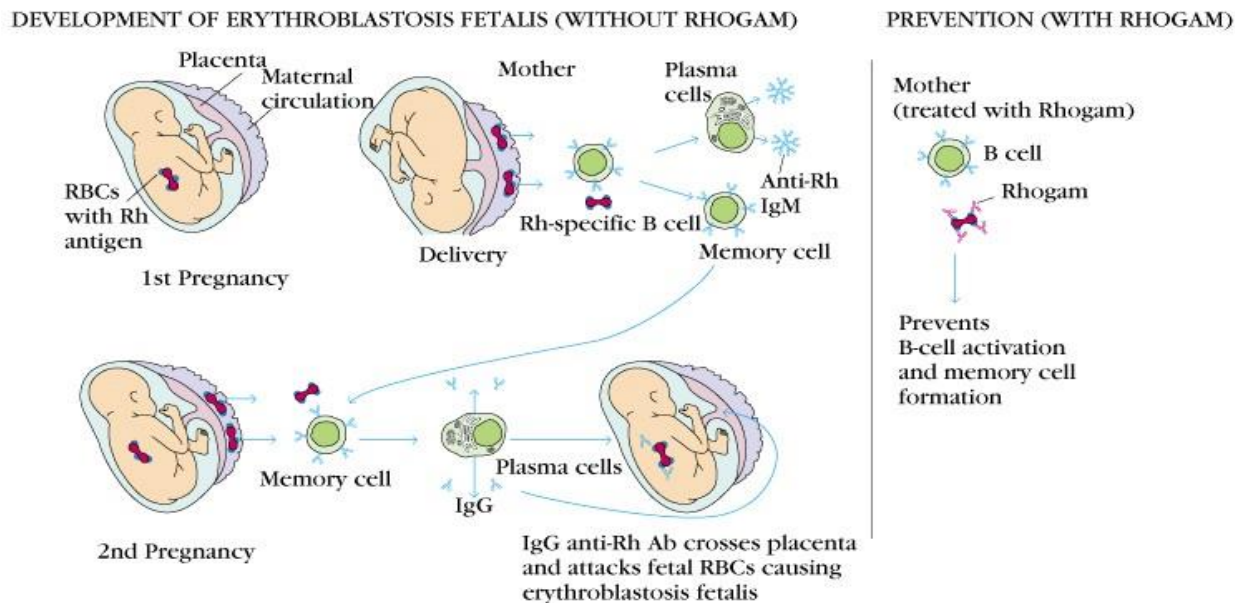
 - ➡ Réponse immunitaire primaire lente avec anticorps détectables plusieurs semaines après la naissance

- *2^{ème} grossesse* : **si de nouveau fœtus Rh (+) → mère Rh (-)**

 - ➡ **RI secondaire rapide**, intense à IgG anti-Rh qui passent chez le fœtus ⇒ **hémolyse avec ↑ bilirubine. BRB est toxique avec atteinte neurologique.**

- **La MHNN peut être due à beaucoup d'autres types d'Ac que les Ac anti-Rh, tels que Kell (K), Duffy (Fy^a), Kidd (Jk^a)...**

Erythroblastose foetale



Exploration:



Test de Coombs

- Direct
 - Recherche d'Ig ou de C3 sur les hématies du patient
- Indirecte
 - Recherche d'Ig anti-hématies dans le sérum du patient

1-a) ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE = MHNN par incompatibilité rhésus suite)

▪ **Traitement**

- Préventif : administration à la mère après la naissance, d'IgG anti-Rh \Rightarrow immunosuppression spécifique

- Curatif chez le nouveau-né : exsanguino-transfusion,

b-ALLO-IMMUNISATIONS TRANSFUSIONNELLES

Au moins 20 systèmes de groupes sanguins sont actuellement connus chez l'homme avec plus de 200 variants génétiques

Réaction transfusionnelle par incompatibilité ABO

- Liée à des anticorps « naturels » (voir cours sur la tolérance) : IgM
- réaction immédiate due aux IgM
- activation du complément
- hémolyse massive
- toxicité liée à l'hémoglobine libre

La gravité de la réaction dépend de la quantité et de la classe d'Ac en cause (Ac anti ABO = Hémolyse intra vasculaire)

Autres groupes sanguins

- Rhésus, Kidd, Kell, Duffy etc.
- Réactions plus tardives liées à des IgG
- Activation moins efficace du complément
- Phagocytose des hématies dans la rate ou dans le foie
- Pas d'hémoglobine libre dans le sang

2/ ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES

- Les Malades produisent des Ac contre leurs propres GR
- 2 types d'AHA1 :

a) Par auto anticorps « chauds » actifs à 37°C (Rh, C, E)

L'anémie parait être la conséquence de l'élimination accélérée des érythrocytes opsonisées via l'IgG, par les macrophages spléniques.

b) Par auto anticorps « froid » < 37°C (système I)

- Ces auto Ac sont surtout des **IgM** qui fixent fortement le complément : hémolyse
 - La réaction avec les GR survient dans la circulation sanguine surtout à l'exposition des capillaires cutanés au froid.
- Ces anémies touchent surtout le sujet âgé

3/ CYTOPENIES MEDICAMENTEUSES

- Des médicaments peuvent induire des réactions immunitaires envers des cellules sanguines : GR, plaquettes (pénicilline, quinine, sulfamides...)
- Ces cas restent rares.

Trois (3) mécanismes peuvent être mis en cause :

- a) Adsorption du médicament ou de son métabolite sur la membrane cellulaire, puis action de l'Ac et du complément \Rightarrow lyse cellulaire (Purpura thrombopénique après TRT par Apronalide).
- b) Formation du complexe immuns (Ac-médicament) puis adsorption sur la membrane cellulaire (via le C3b ou le Fc des IgG) puis activation du complément \Rightarrow lyse cellulaire. après TRT par pénicilline, quinine, sulfamides
- c) Auto Ac contre des auto antigènes érythrocytaires après la prise du médicament : Alpha-méthyl-dopa (0,3% des malades)

4/ REACTION ANTI-LEUCOCYTES

Ac anti-polynucléaires et anti-lymphocytes ont été décrits

- **Auto anticorps** contre les antigènes cytoplasmiques des neutrophiles **ANCA**

a) Ac antiprotéinase 3, un antigène cytoplasmique (c-ANCA): Granulomatose de Wegener

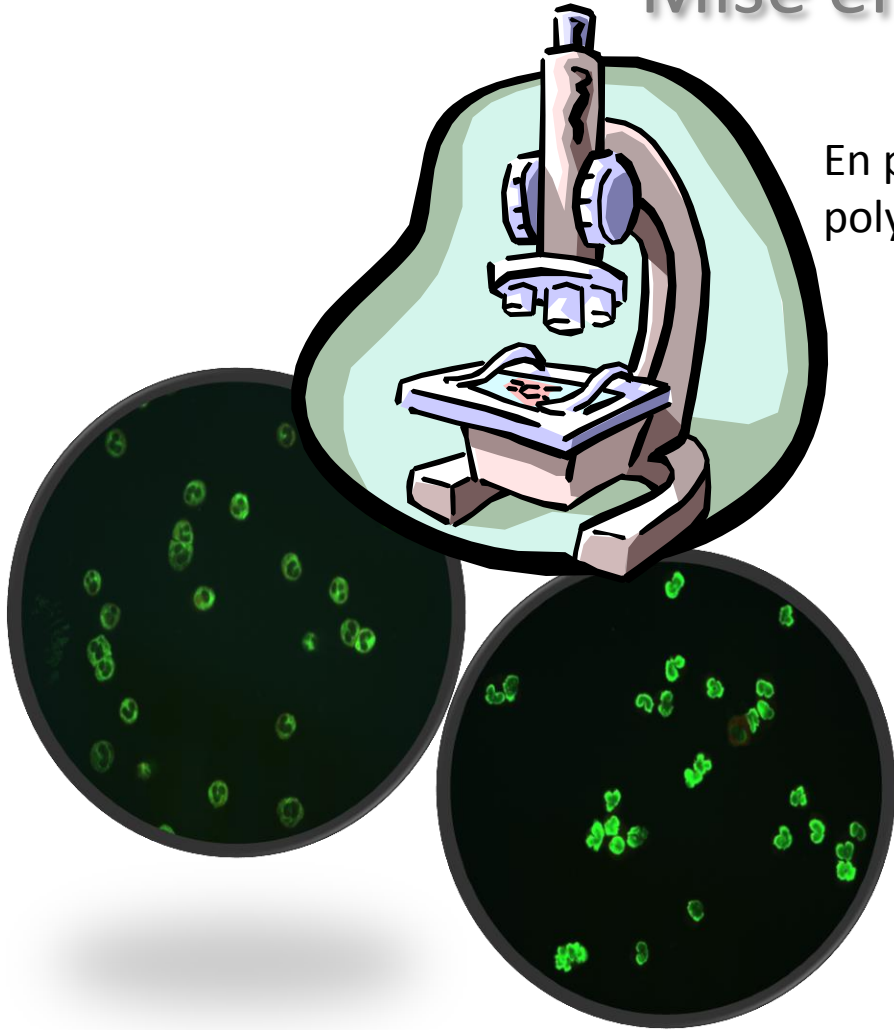
b) Ac antimyéloperoxydase se localisent dans les granules périnucléaires (p-ANCA): LED, PN...

ANCA

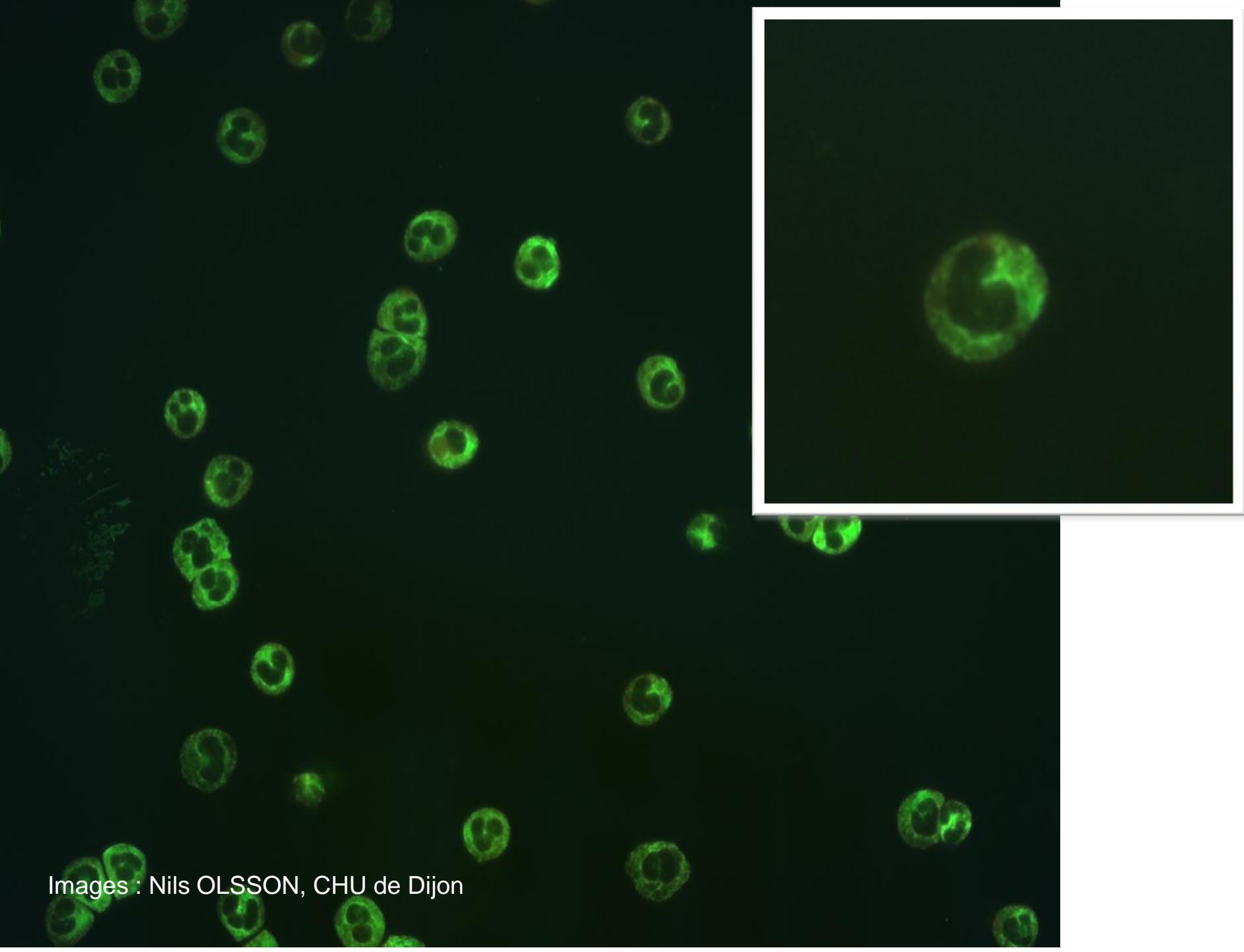
Mise en évidence

En premier : immunofluorescence indirecte sur polynucléaires **neutrophiles humains fixés par l'éthano**

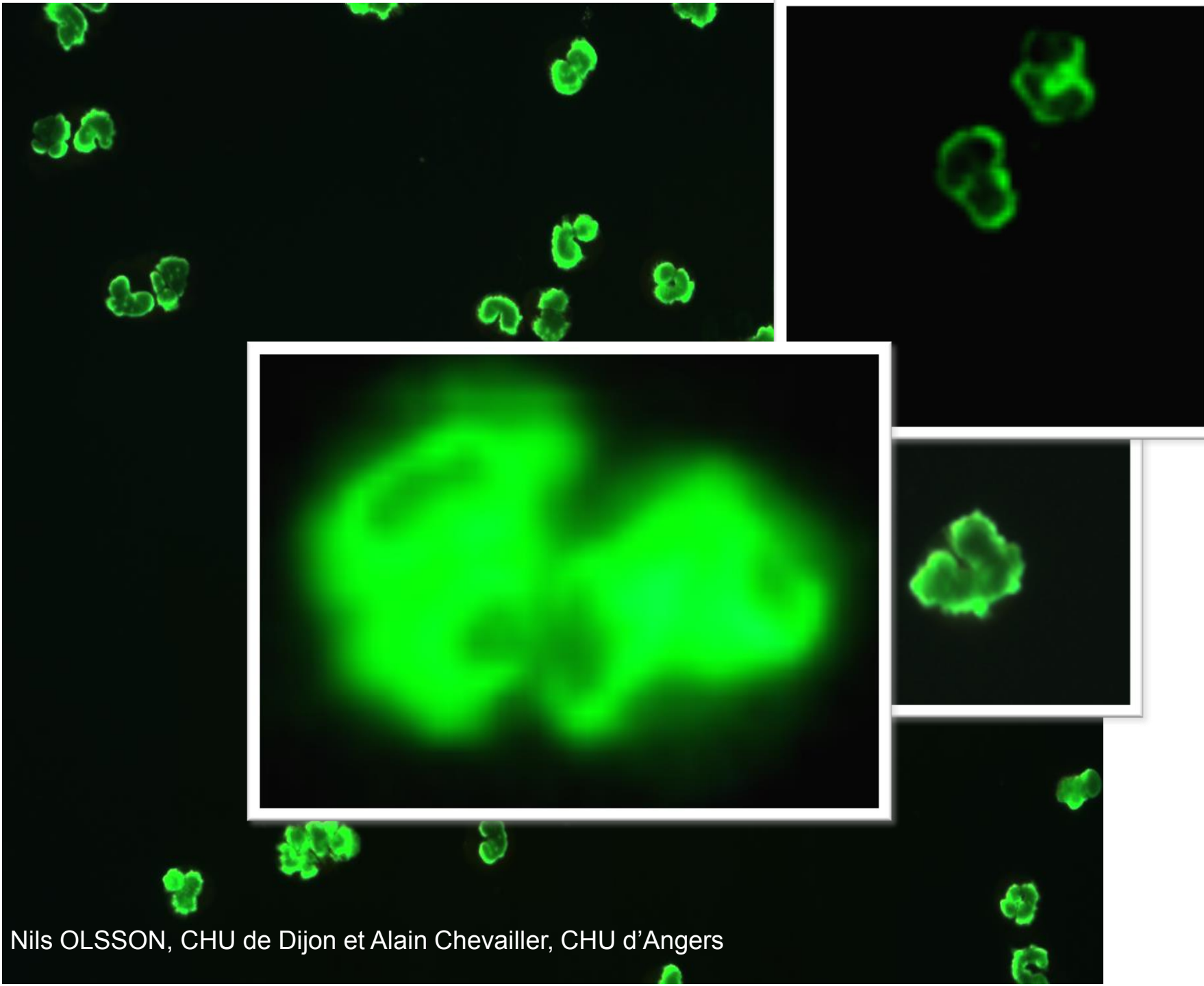
Seuil de positivité : 20^{ème} (/ 40^{ème} ?)



Quel que soit l'aspect de fluorescence objectivé :
Rechercher les ANCA-MPO et PR3 par immunodosage



Images : Nils OLSSON, CHU de Dijon



Nils OLSSON, CHU de Dijon et Alain Chevaller, CHU d'Angers

5 / Réaction de REJET DE GREFFE HYPER AIGU

▪ Il survient quand le receveur possède des **Ac préformés** contre les Ag du greffon:

a) Les réactions les plus graves sont dues aux Ag ABO exprimées sur les cellules endothéliales rénales.

b) Les molécules HLA peuvent être responsables de ce type de réaction.

c) 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 + Complément.

L'ÉPREUVE DE COMPATIBILITÉ LYMPHOCYTAIRE (CROSS-MATCH)

▪ OBJECTIFS

Mettre en évidence chez le receveur des anticorps dirigés contre les antigènes HLA de classe I du donneur potentiel



Cibles : lymphocytes T



Si immunisation



INTERDICTION DE GREFFE

Le sérum est toujours analysé à plusieurs dilutions (effet dose)

L'ÉPREUVE DE COMPATIBILITÉ LYMPHOCYTAIRE (CROSS-MATCH)

▪ CHEZ LES SUJETS IMMUNISÉS

Faire une épreuve après traitement du sérum au DTT

• Intérêt

. Les anticorps peuvent être de type IgG ou IgM

- Les IgG → rôle néfaste sur le greffon

- Les IgM → aucune action péjorative sur le devenir du greffon

• Principe

. Le DTT inactive les IgM

un cross-match positif qui se négative après action du DTT signifie



Présence d'IgM



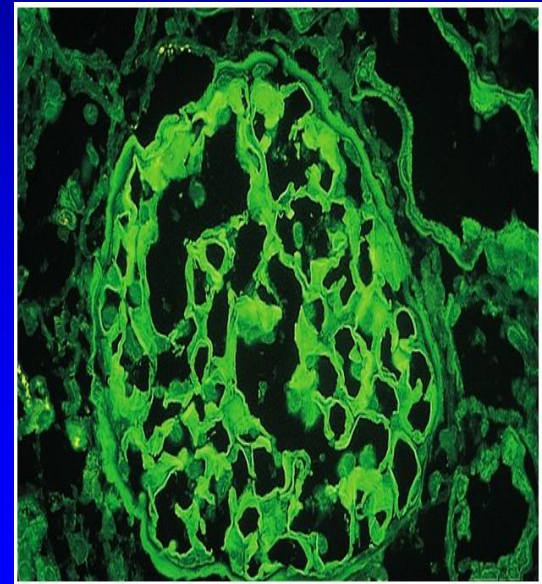
GREFFE AUTORISÉE

6/ SYNDROME DE GOODPASTURE : G.N. NÉPHROTOXIQUE

- **Auto-anticorps** dirigés contre une glycoprotéine de la MBG (Ac contre le collagène de type IV)
- **IgG** fixant le complément chez 50% des sujets malades
⇒ Nécrose grave du glomérule
- Manifestations également pulmonaire (hémorragies pulmonaire par antigénicité croisée entre MBG et MBP)

Maladies autoimmunitaires

- Maladie de Goodpasture (dépôts linéaires d'IgG et de C3b)



Diagnostic des phénomènes de type II

- Démontrer la fixation de l'anticorps et/ou de facteurs du complément à la surface de la cellule cible
 - Soit par une technique d'immunofluorescence (ajout d'un anticorps anti-Ig humain couplé à une molécule fluorescente)
 - Soit par un test fonctionnel
 - test de Coombs direct ou indirect
 - Crossmatch (v. cours sur la transplantation)

Conclusion

- Des anticorps **cytotoxiques** sont de plus en plus utilisés dans diverses applications thérapeutiques
- Ils induisent la mort cellulaire en tant que procédé basé sur les mécanismes de **l'hypersensibilité type II**:
 - Ac anti TNF : INFLIXIMAB utilisé Maladie de Crohn
 - Ac anti CD20 : RITUXIMAB (ADCC)