

# Etats d'hypersensibilités de type IV ou retardés

Dr Messatfa.M

Maitre assistant en Immunologie

[m\\_immuno@yahoo.fr](mailto:m_immuno@yahoo.fr)

# Les Etats d'Hypersensibilités



**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**

# Classification de Gell et Coombs

**HYPERSENSIBILITE DE TYPE I ou IMMEDIATE**

Médiée par les **anticorps IgE**

**HYPERSENSIBILITE DE TYPE II**

Médiée par les **anticorps IgG**

**HYPERSENSIBILITE DE TYPE III**

Médiée par les **complexes immuns** à IgG

**HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV ou RETARDEE**

Médiation **cellulaire**

## Etats d'hypersensibilité: Caractéristiques communes

1) **Phase de sensibilisation:** Premier contact avec l'antigène/allergène:

- Cette phase est parfois occulte
- Déclenchement d'une réponse immunitaire spécifique

2) **Phase de déclenchement:**

- Contacts ultérieurs avec l'allergène/Ag
- Réaction allergique/HS qui résulte de l'interaction Ag/Ac ou de l'activation des LyT spécifiques .

# Hypersensibilité de type IV à médiation cellulaire ou hypersensibilité retardée

## I) Introduction

- Transférable passivement et exclusivement par les lymphocytes T sensibilisés au préalable avec l'Ag (cellulaire).
- Plus de 12 heures pour se développer (retardée)

## II) Historique et début de connaissance

### Expérience de Robert Kock

- Un cobaye est injecté avec une dose sous-léthale de *mycobactérium tuberculosis* (MT). Après le rétablissement de l'animal, l'injection d'une dose mortelle de MT sous la peau produit seulement l'erytheme (rougeur) et l'induration (tache dure) à l'emplacement de l'injection 1-2 jours plus tard.
- Au lieu de reinjecter le cobaye immunisé, le sérum est transféré à partir de ce cobaye à un cobaye (non immunisé) "naïf". Quand ce deuxième cobaye est maintenant injecté avec la MT, il meurt de l'infection.

## II) Historique et début de connaissance (suite)

- Si des cellules immunisées (des T-cellules et des macrophages au lieu de sérum) sont transférées à partir du cobaye immunisé à un deuxième cobaye, le résultat est différent; l'injection du deuxième cobaye avec le MT cause seulement l'érythème et l'induration à l'emplacement de l'injection **1-2 jours** plus tard.

-Dans une expérience séparée, si le cobaye immunisé est injecté avec une dose mortelle *des monocytogenes de Listeria* (LM) au lieu du MT, il meurt de l'infection.

Cependant, si le cobaye est simultanément injecté avec le LM et le MT, elle survit.

**Les résultats des expériences susmentionnées nous indiquent que :**

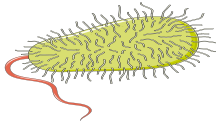
✓ La réaction obtenue par l'antigène se produit relativement lentement (par conséquent les nommés " hypersensibilités retardées ").

✓ L'hypersensibilité est négociée par l'intermédiaire des Cellules-T et des macrophages.

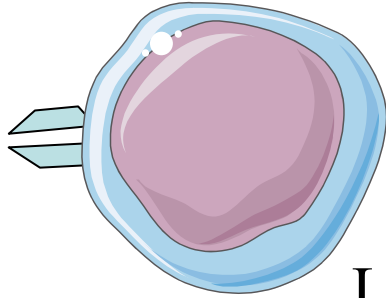
✓ L'hypersensibilité illustre des caractéristiques spécifiques et non spécifiques à l'antigène (T-cellule et d'antigène (macrophage)).



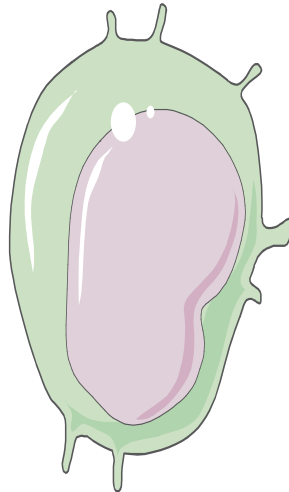
HS Type 4



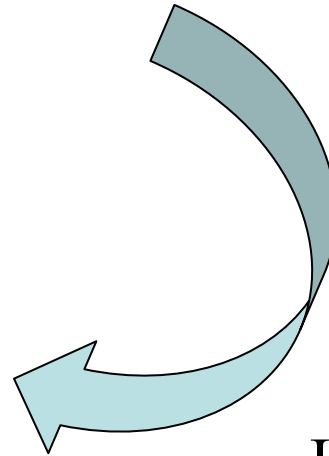
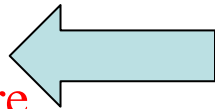
Ag: Virus, Bact, Paras,  
Haptène ...



Ly T



Cytokines  
Pro-inflammatoire



Lymphokines

Macrophage activé

## HS Type 4: IMC et HSR

### 1) Immunité à médiation cellulaire:

- Phénomène physiologique
- Défense contre les germes à développement intracellulaire, contre les tumeurs ..ect

### 2) Hypersensibilité retardée:

- Phénomène pathologique ( Eczéma de contact, certaines maladies autoimmunes, Rejet aigu d'allogreffe ...

### 3) Médiateurs impliqués de l'HSR

#### 1) Antigènes :

- Solubles: Nickel, tuberculine, produits cosmétiques ...
- Cellulaires: Ag HLA, Ag tumoraux, Ag viraux ...)

#### 2) Les cellules:

- Cellules présentatrices de l'Ag (Cellules de Langerhans et macrophages)
- Cellules effectrices ( TH1, CTL)

#### 3) Les cytokines:

- IL2, IFN $\gamma$ , TNF  $\alpha$

## 4) Différents types de l'hypersensibilité retardée



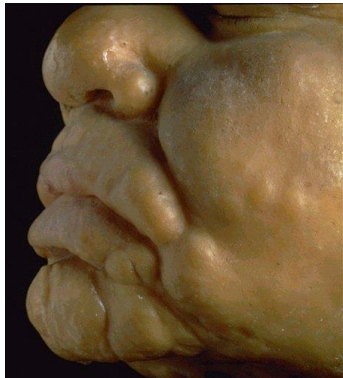
### 4-1) L'eczéma de contact

- Haptène



### 4-2) L'hypersensibilité tuberculinique

- Tuberculine
- Candidine ..



### 4-3) L'hypersensibilité granulomateuse

- substances inertes (talcs, silice, amiante)
- infections bactériennes (tuberculose, lèpre,...)
- infections parasitaires (bilharziose, leishmaniose,...)
- infections mycosiques (aspergillus, histoplasiose...)

# CARACTERISTIQUES IMPORTANTES DES 3 TYPES D'HSR

	CONTACT	TUBERCULINE	GRANULOMATEUSE
<b>TEMPS DE REACTION</b>	48 H à 72 H	48 H à 72 H	4 semaines (21 à 28 jours)
<b>SIGNES CLINIQUES</b>	Eczéma	Papule avec Induration locale	Induration de la peau <b>Nodule</b> dans la peau et les poumons
<b>HISTOLOGIE</b>	Cellules Mononucléées, Lymphocytes et macrophages. Œdème dermique	Cellules Mononucléées, Lymphocytes, Mo/Mφ.	Cellules épithélioïdes, Cellules géantes, Macrophages. Fibrose, nécrose
<b>ANTIGENE</b>	Ag par voie épidermique	Ag par voie intradermique	Ag persistant Ag ou Ag-Ac dans les macrophages

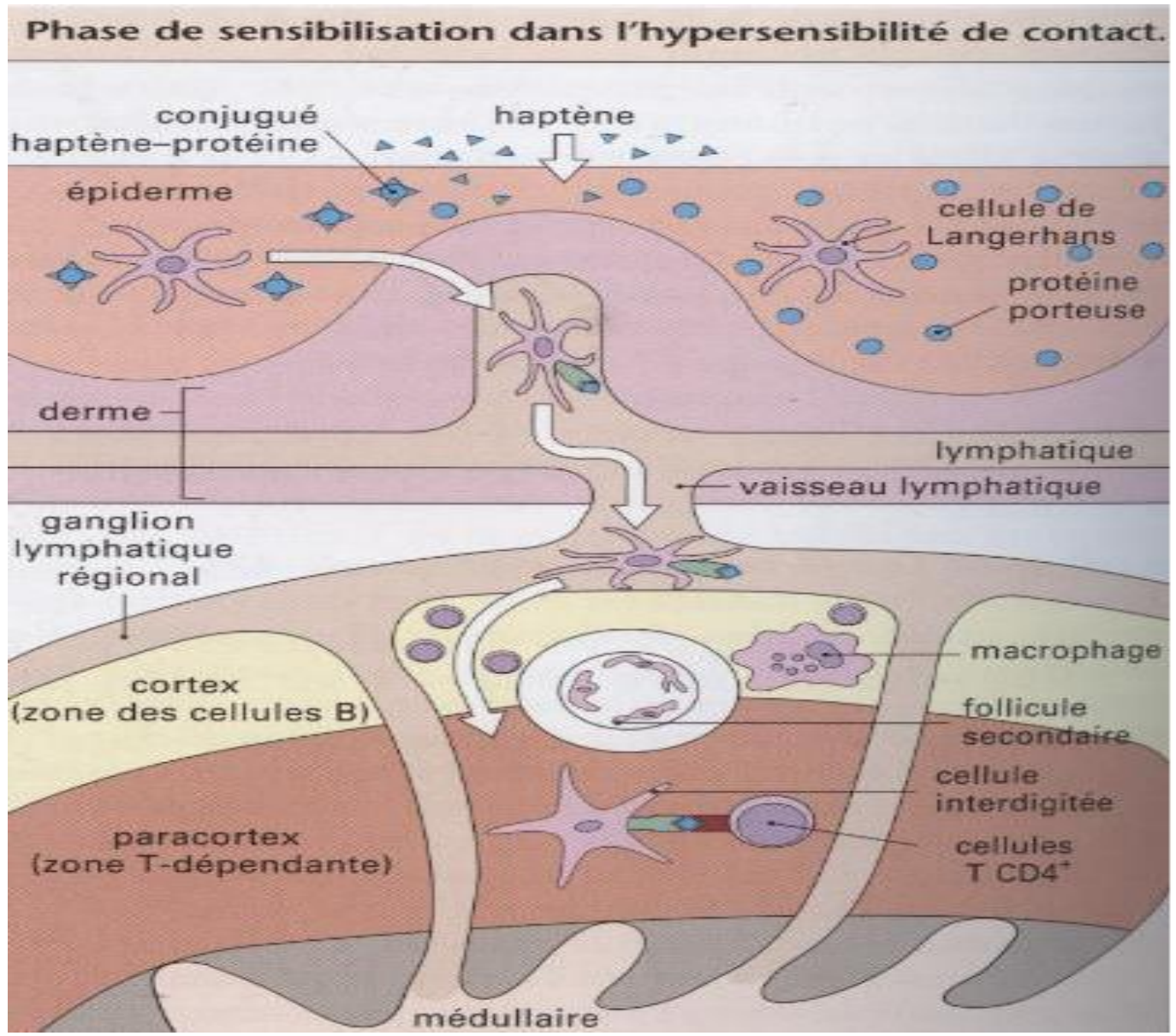
Mo/Mφ : monocyte/macrophage

## 4-1) HYPERSENSIBILITE DE CONTACT

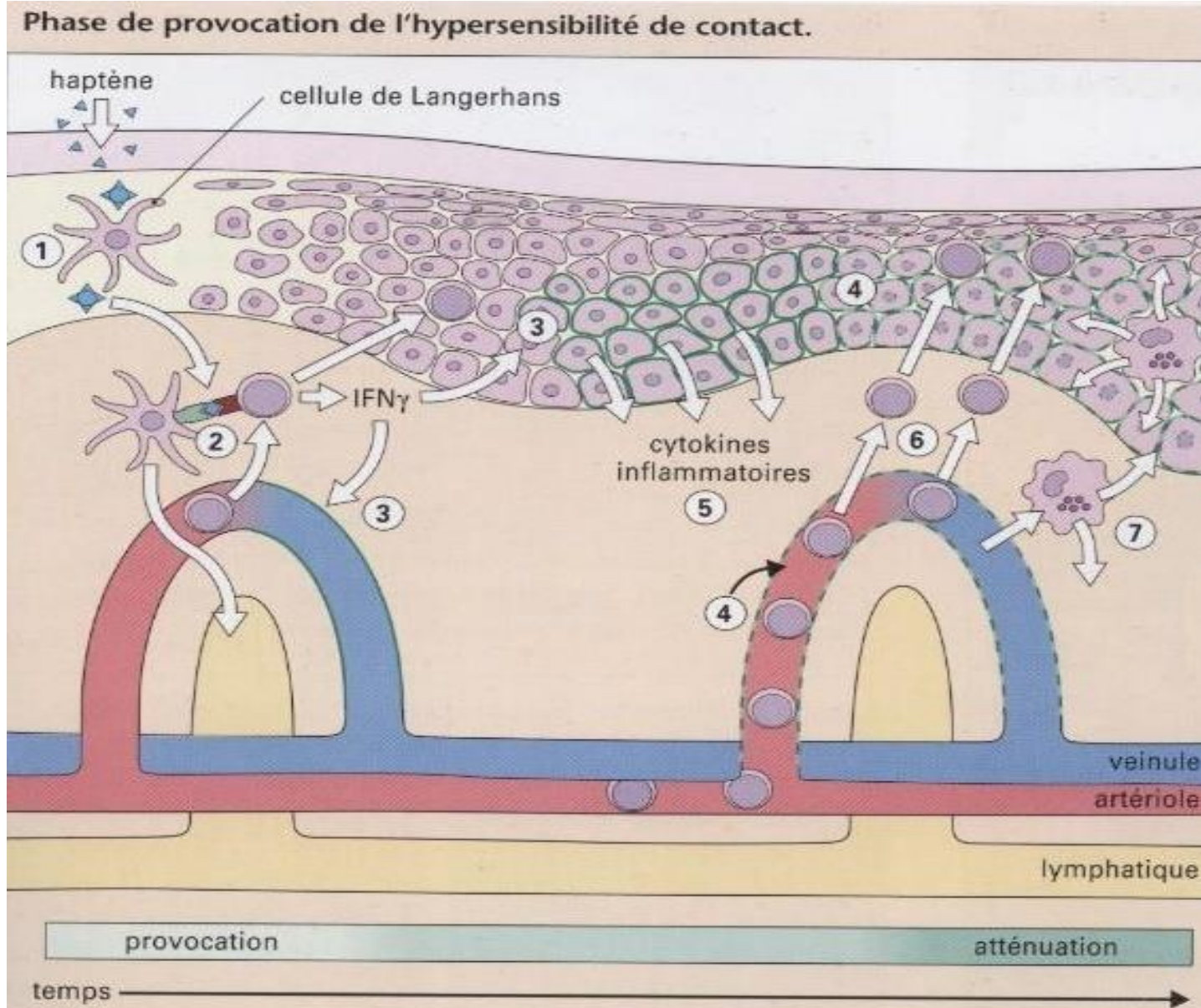
- Elle est caractérisée cliniquement par **l'apparition d'une lésion eczémateuse** au niveau du site de **contact avec l'allergène 48 heures** après.

- La lésion est caractérisée par une **infiltration faite de cellules mononucléaires** au 6<sup>ème</sup> - 8<sup>ème</sup> heures puis atteignant un **maximum au bout de 12-15 heures**. Puis **l'oedème** prend place avec la **formation de microvésicules**. Il faut noter l'absence de neutrophiles.

- Il s'agit d'une **réaction épidermique** où les agents sensibilisants (allergènes) sont des **haptènes** comme les sels de chrome (ciment), de nickel, de cobalt, de mercure ou **certains composés chimiques, Certains médicaments** comme certains anti-inflammatoire.



A) Phase de sensibilisation: premier contact avec l'Ag



A) Phase de provocation: contacts ultérieurs avec l'Ag



## HS Type 4: Eczéma de contact

### Exemple:

- Dermatose causée par un doigtier  
(allergie de contact au caoutchouc)



- Dermatose des pieds  
(chez les personnes ayant une allergie  
au chrome, ce dernier  
Est utilisé pour tanner le cuir)



- Dermatose allergique de contact  
au Nickel (le nickel entre dans  
La composition des bijoux tels: Bagues,  
colliers et boucles d'Oreilles...)



## 4-2) HYPERSENSIBILITE DE TYPE TUBERCULINIQUE

- C'est la forme la plus **classique d'HSR**. Elle est induite par des antigènes solubles appartenant à divers micro-organismes
- Cette forme d'HS a été décrite à l'origine par Koch ; il avait remarqué que l'injection sous cutanée de tuberculine (filtrat de culture contenant des dérivés du bacille de la tuberculose) provoquait chez des patients tuberculeux une **réaction fébrile**. cette réaction s'accompagnait de **tuméfaction et induration au site d'injection**
- Des antigènes solubles obtenus à partir de divers micro-organismes comme *Mycobacterium leprae* et *Leishmania tropica* induisent des réactions semblables
- La réaction cutanée est fréquemment utilisée comme test pour dépister les sujets ayant été exposés à ces micro-organismes: (IDR)



## Injection sous cutané de tuberculine (Ag lipoprotéique)



Rôle des Molécules:

- CD1 ++
- HLA classiques

- Patient tuberculeux
- Autres ...!!!

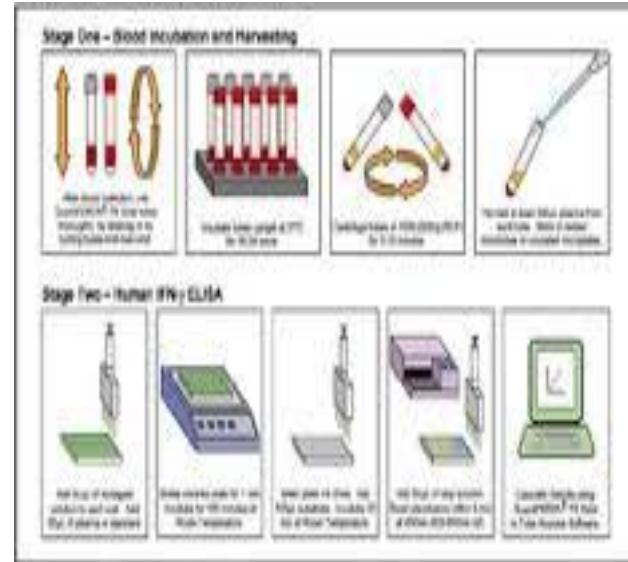
- Réaction fébrile + malaise général
- Site d'injection: Zone d'induration et de tuméfaction
- 24 après inj: infiltrat de cellules mononucléées (50% Ly + 50% Macrophages)
- 48 après inj: Large infiltration périvasculaire de lymphocytes, diminution des macrophages et l réaction est maximale

Lecture; Mésure du diametre de l'induration

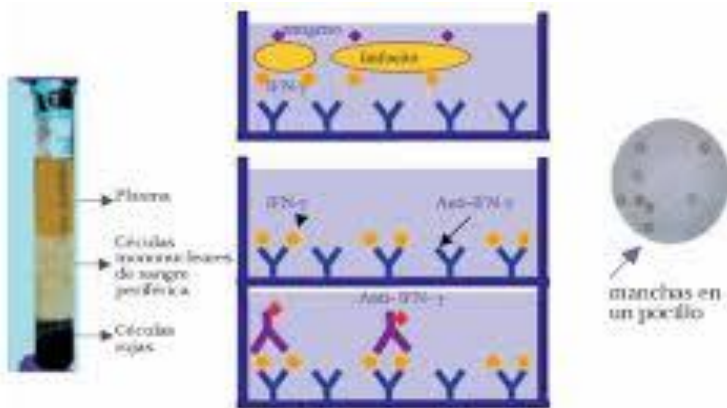
# Autres tests : Test Quantiféron® (Test de dépistage de la primo Infection tuberculeuse)



1) Prélèvement



2) Incubation



3) Technique de révélation:  
ELISA

Figure 1. Principes del procedimiento de T-Spot.TB. Se separan los monocitos de sangre periférica de una muestra de sangre total. Se añaden las células y los antígenos a los pocillos de microplatación. El IFN- $\gamma$  secretado por los linfocitos T es capturado por los anticuerpos específicos anti-IFN- $\gamma$  presentes en los pocillos. Se añade un segundo anticuerpo dirigido contra un epítopo diferente de la molécula de IFN- $\gamma$ . Todo conjugado no ligado se elimina mediante lavado. Posteriormente se añade un sustrato soluble que será escindido por una ligasa para formar una mancha de precipitado insoluble en el punto de reacción. Cada mancha representa la huella de un linfocito T sensibilizado frente a *M. tuberculosis* productor de IFN- $\gamma$ .

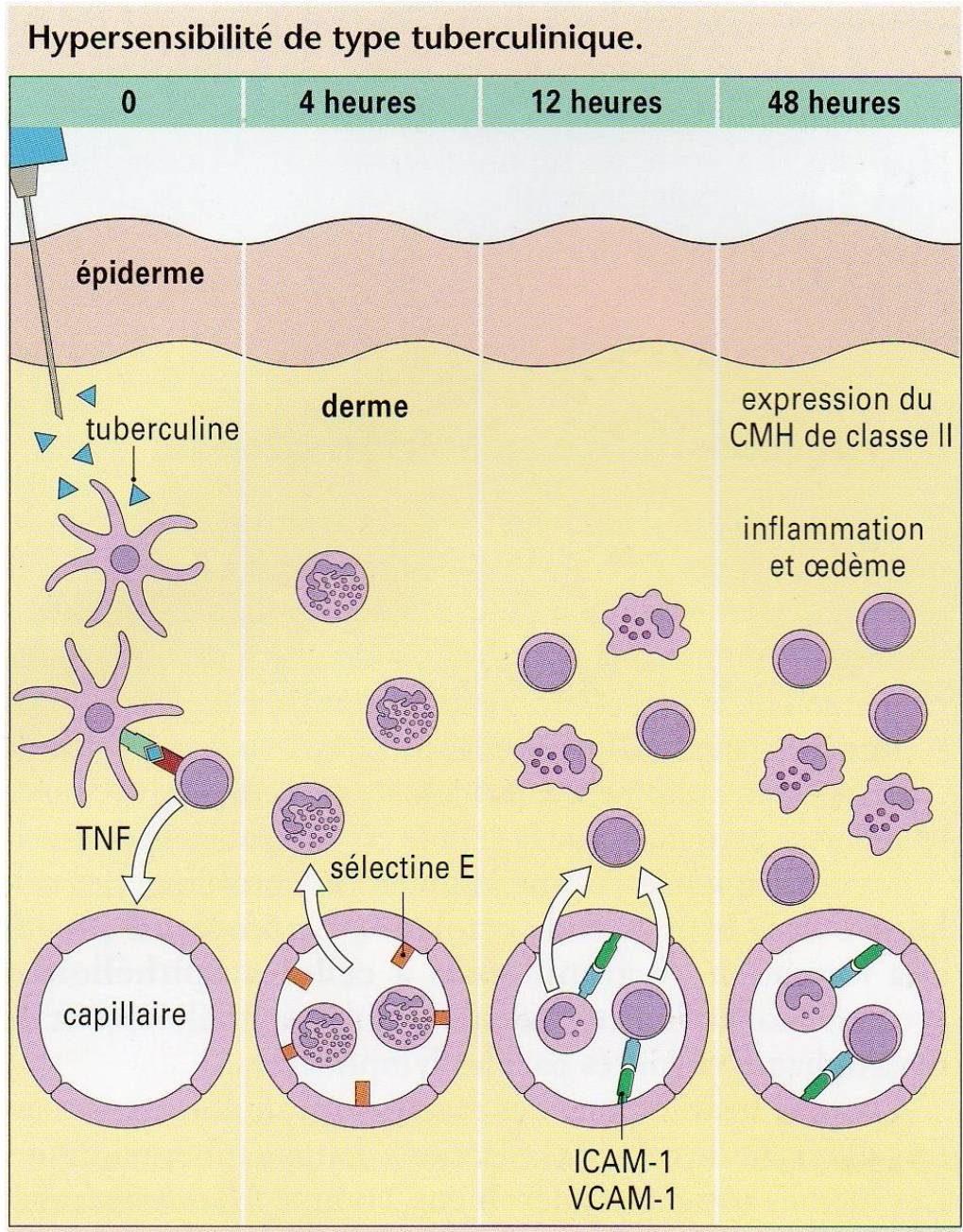
**Ce schéma illustre les mouvements des cellules après injection intradermique de tuberculine.**

- En 1-2 heures, la sélectine E est exprimée sur l'endothélium capillaire, ce qui provoque un bref afflux de neutrophiles.

- Après environ 12 heures, ICAM-1 et VCAM-1 de l'endothélium se lient aux intégrines LFA-1 et VLA-4 des **monocytes** et des **lymphocytes**, ce qui provoque l'accumulation de ces cellules dans le derme.

- Le maximum est atteint à 48 heures, et il est suivi de l'expression des molécules HLA de classe II par les kératinocytes.

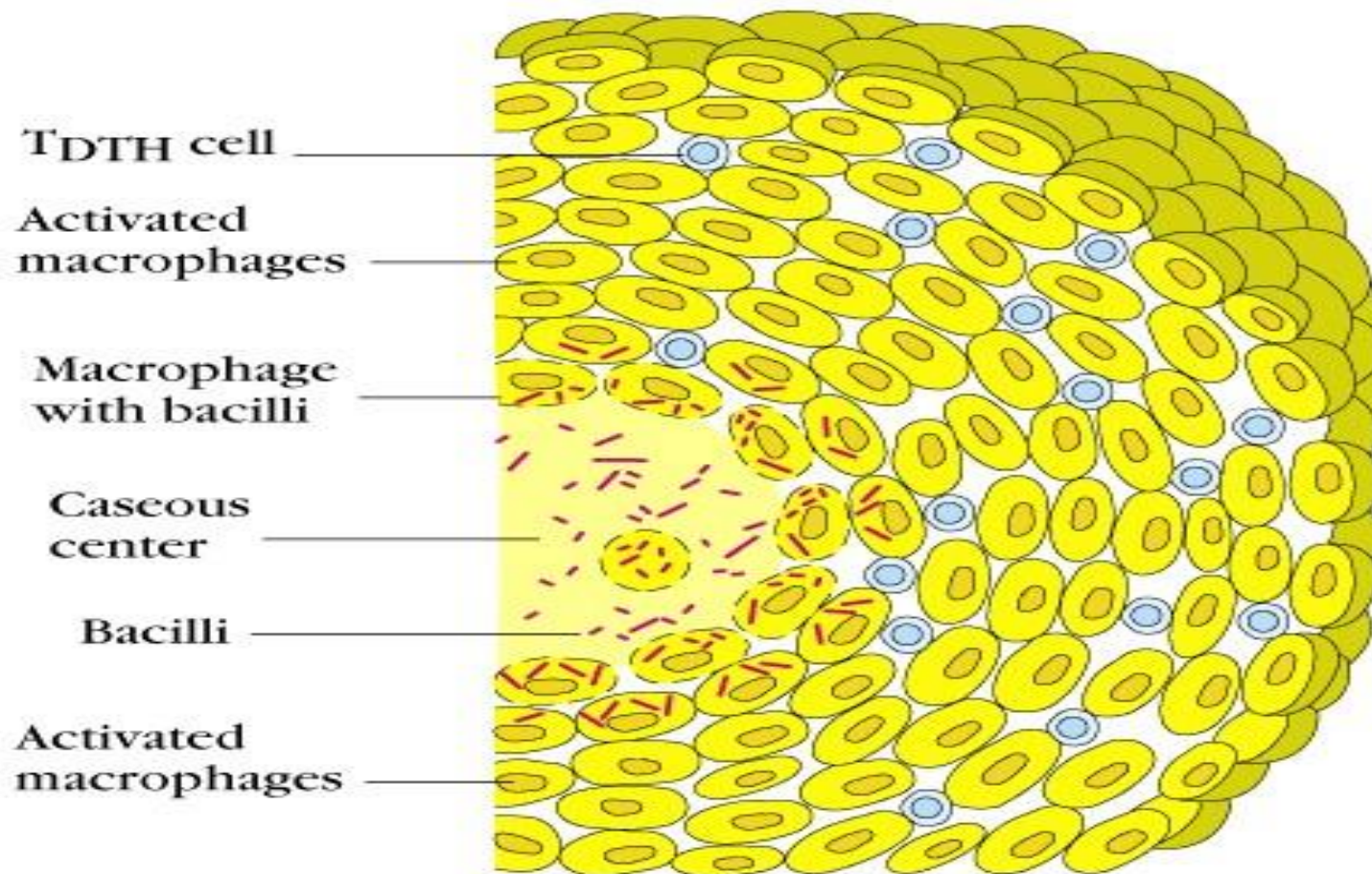
- Il n'y a pas d'œdème de l'épiderme.



## 4-2) HYPERSENSIBILITE GRANULOMATEUSE

- Elle est considérée **cliniquement** comme la **forme la plus importante d'HSR**.
- Elle résulte de la présence persistante d'Ag dans les macrophages, souvent des microorganismes que ces derniers sont incapables de les détruire (résistance à la bactéricide)
- La conséquence est une stimulation chronique des cellules T et la libération de cytokines.
- Le processus résulte à la formation de **granulome à cellules épithélioïdes**.

# Formation de granulome au cours de l'infection par MT



## V) Exploration des états d'HS retardées

Les HS type IV sont médiés par des effecteurs de l'immunité cellulaire. L'absence de reproduction des manifestations cliniques qui caractérisent ce type d'allergie fait penser au premier lieu à un éventuel déficit de l'immunité cellulaire

### 1) Tests d'exploration In vivo:

- Soit en injectant l'antigène (IDR à la tuberculine)
- Soit en l'appliquant sur la peau (Patch test)



### 2) Tests d'exploration In Vitro:

- Test de transformation lymphoblastique,
- Test d'inhibition de la migration des macrophages
- Dosage de l'IL 2 dans le surnageant de culture.



