

HYPERSENSIBILITE DE TYPE II

Dr MILOUDI / HMRUC

I. INTRODUCTION/ DEFINITION

Les hypersensibilités sont classées généralement sur la base du principal mécanisme immunologique à l'origine des lésions tissulaires et de la maladie. Selon la classification des réactions d'Hypersensibilité Gell et Combs 1945:

Type I: hypersensibilité immédiate médiée par des immunoglobulines d'isotype IgE.
Type II: hypersensibilité cytotoxique dépendante des anticorps.

Type III: hypersensibilité à complexes immuns.

Type IV: hypersensibilité retardée à médiation cellulaire.

Définition

Les réactions d'hypersensibilité de type II impliquent des anticorps cytotoxiques d'isotype IgM ou IgG contre un antigène naturel ou exogène fixé à la surface d'une cellule ou d'un tissu.

II. ELEMENTS INTERVENANT DANS L'HYPERSENSIBILITE II

1. L'immunoglobuline

Les réactions d'hypersensibilité de type II sont causées par des anticorps IgG (IgG1, IgG3) ou IgM contre des antigènes de la surface cellulaire ou des tissus spécifiques. Les Ac interagissent avec les récepteurs de Fc : FcR présents sur les cellules effectrices et peuvent activer le complément ce qui aboutit à la destruction des cibles.

2. L'antigène

L'antigène impliqué dans les réactions d'HS II fait partie intégrante de la membrane cellulaire: allo ou auto antigène, ou peut être secondairement adsorbé sur une membrane (ex: cytopénies médicamenteuses)

3. Le complément : est activé par la voie classique avec :

- Formation du complexe d'attaque membranaire
- production de C3b, C3bi → opsonisation, phagocytose.
- Libération de C3a, C5a : anaphylatoxines impliquées dans la réaction inflammatoire

4. Les cellules effectrices

- macrophages ; neutrophiles : opsonisation, phagocytose.
- les cellules NK: ADCC

III. MECANISMES DES LESIONS

1. Cytotoxicité complément dépendante

Les anticorps IgM et IgG1 ou IgG3 activent la voie classique jusqu'à la formation du complexe d'attaque membranaire et provoque directement la lyse par perforation

de la membrane cellulaire. Cette activation a lieu surtout dans le milieu intra vasculaire et concerne surtout les hématies.

2. Opsonisation – phagocytose

a. Opsonisation par les fractions du complément

Le dépôt des fragments du complément, C3b, C3bi et C4b sur les cellules cibles entraîne leur phagocytose par les cellules qui ont un récepteur (CR1, CR3, CR4) pour ces composants : Monocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles (Opsonisation).

b. Opsonisation par les immunoglobulines

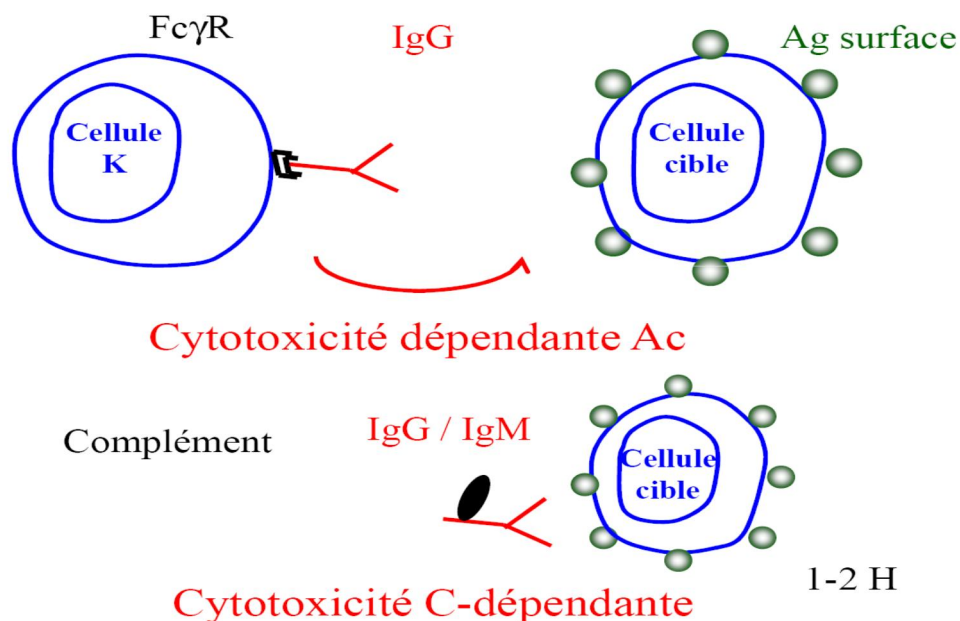
Les Ac interagissent avec les récepteurs de Fc : FcR présents sur les cellules effectrices et peuvent activer le complément ce qui aboutit à la destruction des cibles.

3. Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps: ADCC

L'anticorps lié de façon spécifique à une cellule peut servir d'opsonine. Les cellules qui possèdent les récepteurs pour le fragment Fc des Immunoglobulines (FcR) se lient au Fc donc aux cellules cibles et les lysent (Ce phénomène est appelé ADCC pour antibody- dependent cell -mediated cytotoxicity)

Les principales cellules médiant l'ADCC sont les polynucléaires ; macrophages ; cellules NK.

Hypersensibilité Cytotoxique (Type II)



IV. EXEMPLES D'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.

1. Allo-immunisations transfusionnelles

La transfusion de sang à un receveur qui possède des anticorps contre l'un des antigènes de groupes sanguin peut entraîner une réaction transfusionnelle.

- Les anticorps anti A et anti B naturels (IgM) dirigés contre les antigènes du système de groupes sanguins ABO entraînent lors d'une transfusion incompatible une activation du complément jusqu'à la formation du complexe d'attaque membranaire et donne lieu à une hémolyse intra vasculaire immédiate et massive des hématies transfusées. Les règles de sécurité transfusionnelles ont rendu ces accidents très rares.

- Les anticorps immuns ou allo anticorps anti hématies (Rhesus, Kell; Mn, Dufy) induits par transfusion peuvent être responsables d'accidents hémolytiques retardés. Le sang transfusé entraîne la formation d'anticorps IgG 6 à 10 jours après transfusion. Dans ce cas l'hémolyse se fait au niveau des sites extra vasculaires. Les hématies sont phagocytées à l'aide de récepteurs Fc ou de récepteurs pour C3b par les macrophages spléniques. Ces réactions sont prévenues par un appariement correct entre le sang du donneur et celui du receveur.

2. Allo-immunisation fœto-maternelle = MHNN par incompatibilité rhésus

La MHNN est le plus souvent due à une allo-immunisation dans le système Rh.

Dans la maladie hémolytique du nouveau-né il s'agit d'anticorps maternels produits par une mère Rhésus négatif (Ag D négatif) dirigés contre des érythrocytes du fœtus Rhésus positif (Ag D positif) d'origine paternelle. Les anticorps IgG anti D produits souvent au cours d'une deuxième grossesse incompatible traversent le placenta et se fixent sur les globules rouges fœtaux, il s'en suit une hémolyse des hématies fœtales dans le foie et la rate fœtale avec comme conséquence une augmentation de la bilirubine fœtale, une anémie et une hypoxie sévère. La bilirubine libre, liposoluble, expose au risque d'atteinte des noyaux gris centraux. Le premier né est rarement atteint.

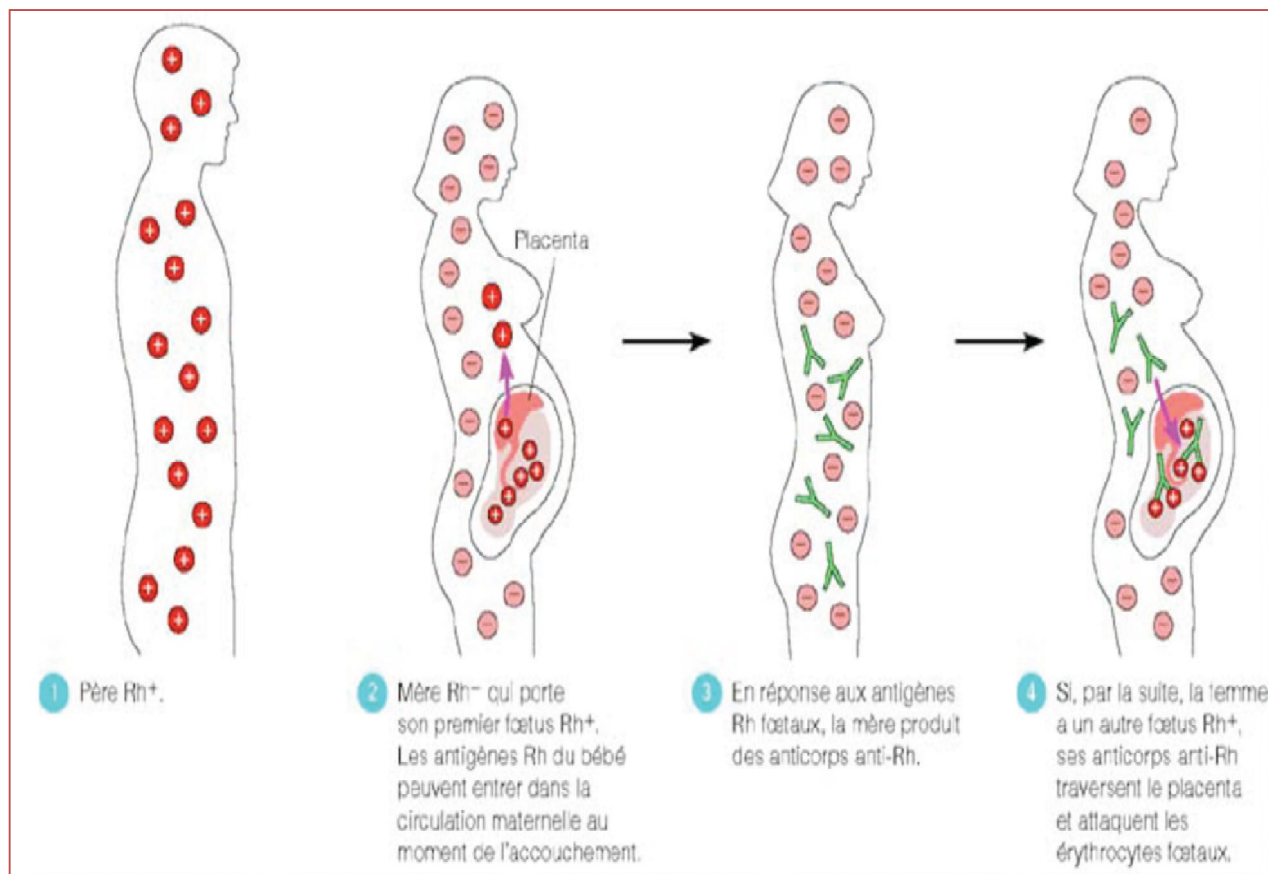
L'exsanguino-transfusion du nouveau né par du sang compatible permet d'éviter les conséquences de l'hémolyse si celle-ci n'est pas trop importante ou précoce.

Le meilleur traitement est prophylactique, consistant en l'injection aux mères Rhésus négatif venant d'accoucher d'un premier enfant Rhésus positif, d'anticorps anti-Rhésus (immunoglobulines anti D à la mère dans les 48 heures suivant un

accouchement ou avortement) afin d'éliminer les hématies fœtales de la circulation sanguine.

TEST DIAGNOSTIQUE : LE TEST DE COOMBS

- Coombs direct : met en évidence des anticorps anti-hématies fixés in vivo sur les hématies du nouveau-né.
- Coombs indirect: détecte des anticorps anti-hématies présents dans le sérum de la mère.



3. [Anémies hémolytiques auto-immunes \(AHA\)](#)

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) sont dues à l'action pathogène d'autoanticorps anti-hématies (les malades produisent des Ac contre leur propres GR).

Le globule rouge peut être détruit directement par le complément. Plus souvent, l'anticorps opsonise l'hématie, éventuellement avec l'aide du complément et favorise la phagocytose par les cellules phagocytaires.

4. [Rejet de greffe hyper aigu](#)

Le rejet vasculaire hyper aigu est observé quand le receveur a dans son sérum au moment de transplantation des anticorps dirigés contre les antigènes HLA de classe I du greffon développés suite à une transfusion, grossesse ou une transplantation antérieure incompatible. Ce type de rejet s'observe également lors d'une

incompatibilité ABO entre le donneur / receveur. Dans ce cas les anticorps impliqués sont les hémagglutinines naturelles anti-A et anti-B.

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.

5. Syndrome de GOODPASTURE : g.N. Néphrotoxique

Dans ce syndrome les autoanticorps anti- membrane basale glomérulaire se fixent dans le rein et provoquent une néphropathie glomérulaire qui évolue vers l'insuffisance rénale. L'antigène reconnu par les autoanticorps est la partie non collagène (domaine globulaire) de la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV.

Chez certains patients les autoanticorps se lient non seulement aux membranes basales glomérulaires, mais également aux membranes basales alvéolaires, expliquant l'atteinte pulmonaire (hémoptysie) éventuellement concomitante à l'atteinte rénale.

L'association de lésions pulmonaires et rénales est due à la présence d'auto antigènes à réactivités croisées entre les deux tissus.

6. Cytopénies médicamenteuses

Des médicaments peuvent induire des réactions immunitaires envers des cellules sanguines selon la lignée concernée : GR, GB, plaquettes (anémie, neutropénie, thrombopénie).

- 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 \Rightarrow lyse cellulaire (Ex : Purpura thrombopénique après TRT par Apronalide (Sédormid))
 - Formation du complexe immunitaire 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).
 - Auto Ac contre des autoantigènes érythrocytaires après la prise du médicament : Alpha-méthyl-dopa (0,3% des malades).