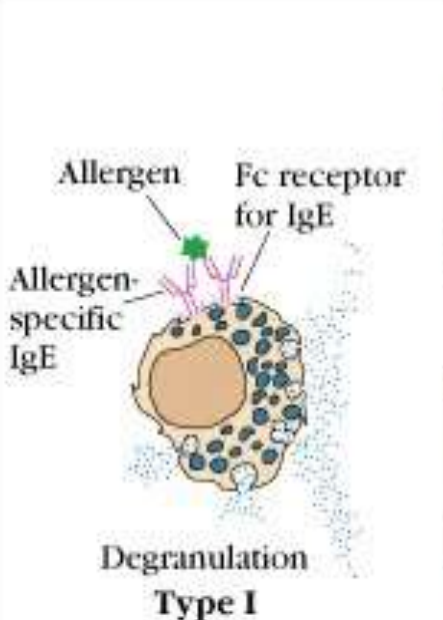
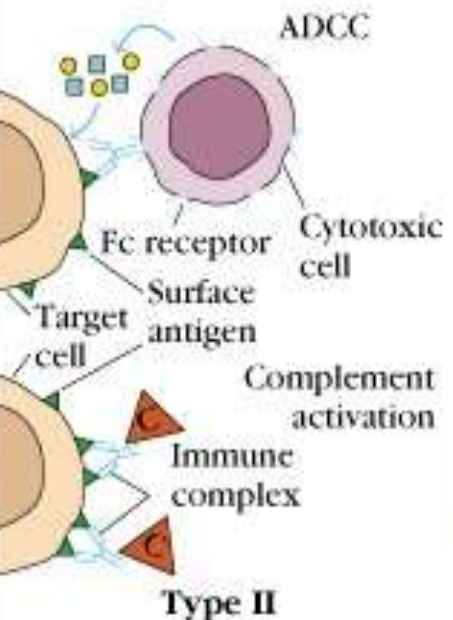
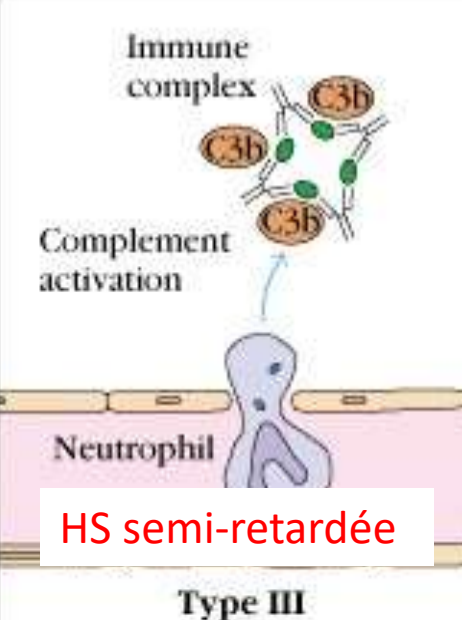
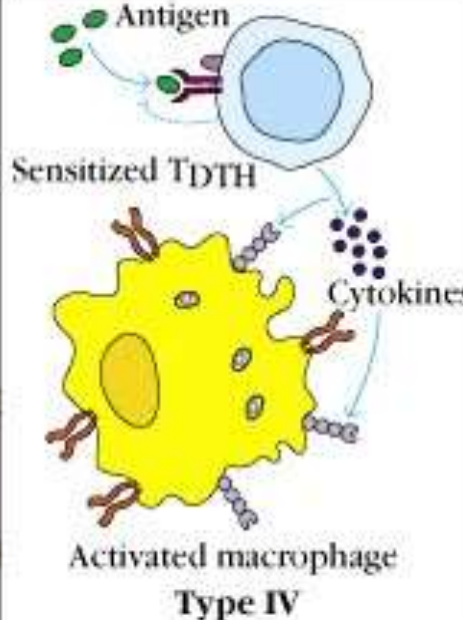


UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3
Faculté de Médecine
Laboratoire d'Immunologie

Hypersensibilité de type III

Dr Y. ZEMOULI

Classification de Gell et Coombs

 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
<p>IgE-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</p>	<p>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>Cell-Mediated Hypersensitivity</p>
<p>Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators</p>	<p>Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC</p>	<p>Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils</p>	<p>Sensitized T_H1 cells release cytokines that activate macrophages or T_C cells which mediate direct cellular damage</p>
<p>Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema</p>	<p>Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia</p>	<p>Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection</p>

HS semi-retardée

Plan

Introduction

I- Définition

II- Généralités sur les complexes immuns

II-1- Les complexes immuns dans les conditions physiologiques

II-2- Conditions de dépôt des complexes immuns

III- Mécanisme immunologique de HS à complexes immuns

III-1- Les éléments de la réaction

III-2- Le mécanisme lésionnel

IV- Présentation clinique de l'HS à complexes immuns

IV- 1- HS de type Arthus

IV-2- La maladie à complexe immun circulant

Définition

Réactions excessives liées à **la formation** ou au **dépôt** de **complexes immuns (CI)** dans les organes, les tissus ou dans les vaisseaux sanguins → HS à complexes immuns

Plan

Introduction

I- Définition

II- Généralités sur les complexes immuns

II-1- Les complexes immuns dans les conditions physiologiques

II-2- Conditions de dépôt des complexes immuns

III- Mécanisme immunologique de HS à complexes immuns

III-1- Les éléments de la réaction

III-2- Le mécanisme lésionnel

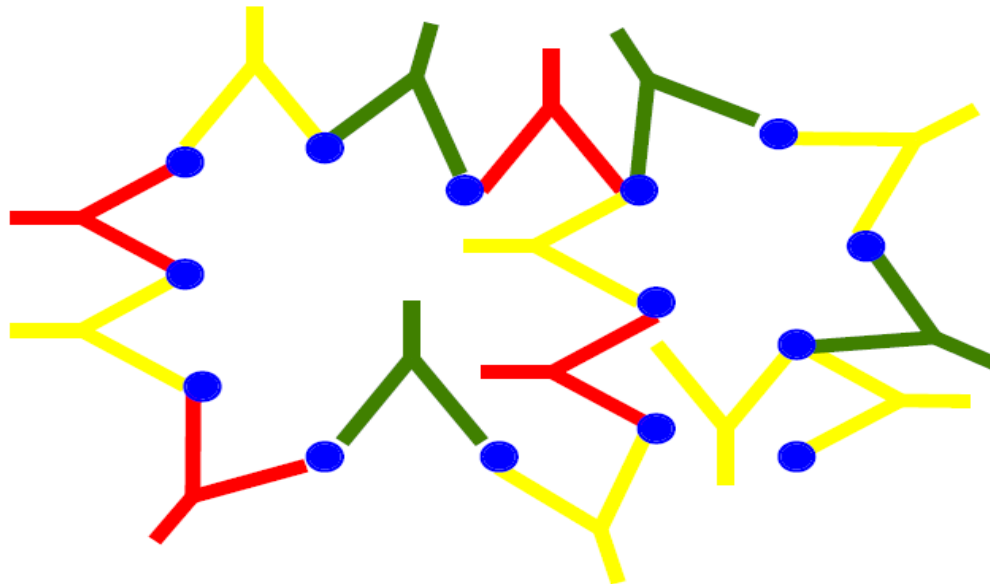
IV- Présentation clinique de l'HS à complexes immuns

IV- 1- HS de type Arthus

IV-2- La maladie à complexe immun circulant

Les CI dans les conditions physiologiques

- ❑ La formation des CI est phénomène **normal**
- ❑ Toute réponse humorale à un antigène conduit à la formation des CI
- ❑ L'**accumulation** et le **dépôt** des CI sont des phénomènes **pathologiques**



Complexe immunitaire

Élimination des CI par le système immunitaire

Fait intervenir

- Système du complément
- Globules rouges

Présence de récepteurs de complément permettant le transport des CI jusqu'aux organes d'élimination

- Macrophages hépatiques et spléniques

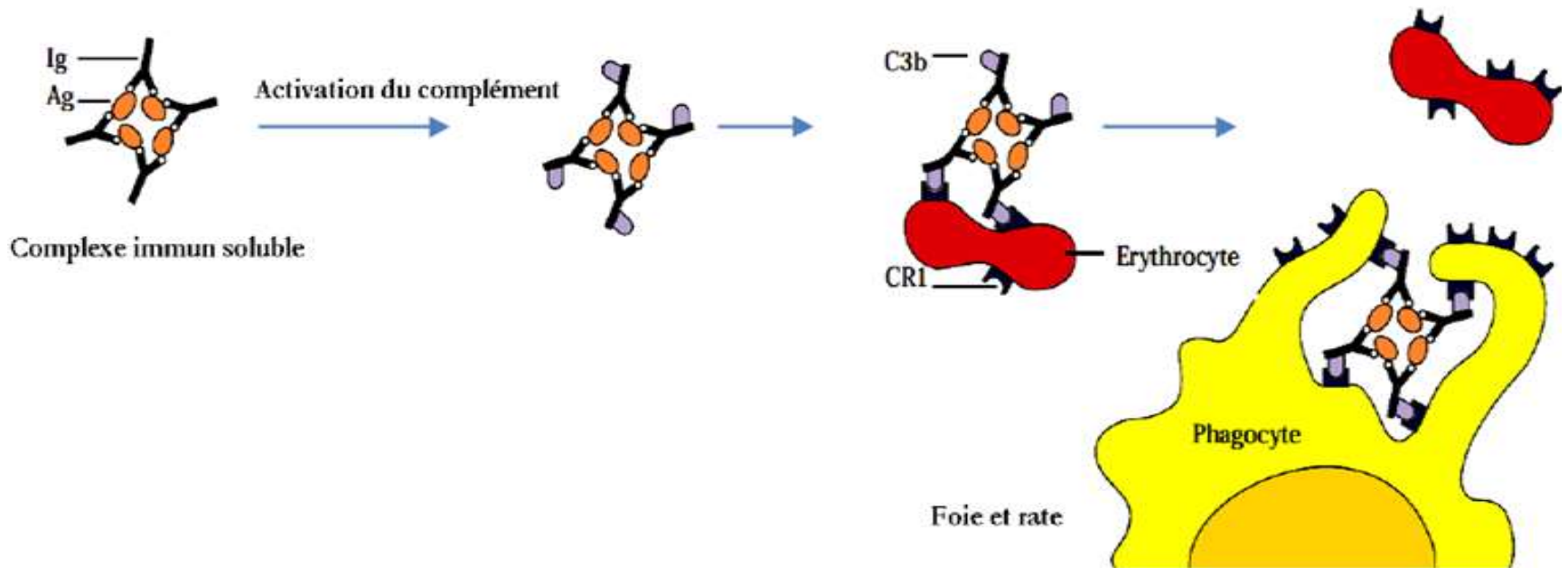
Phagocytose après capture des CI grâce aux récepteurs:

- Fc γ R
- CR (complement receptor)

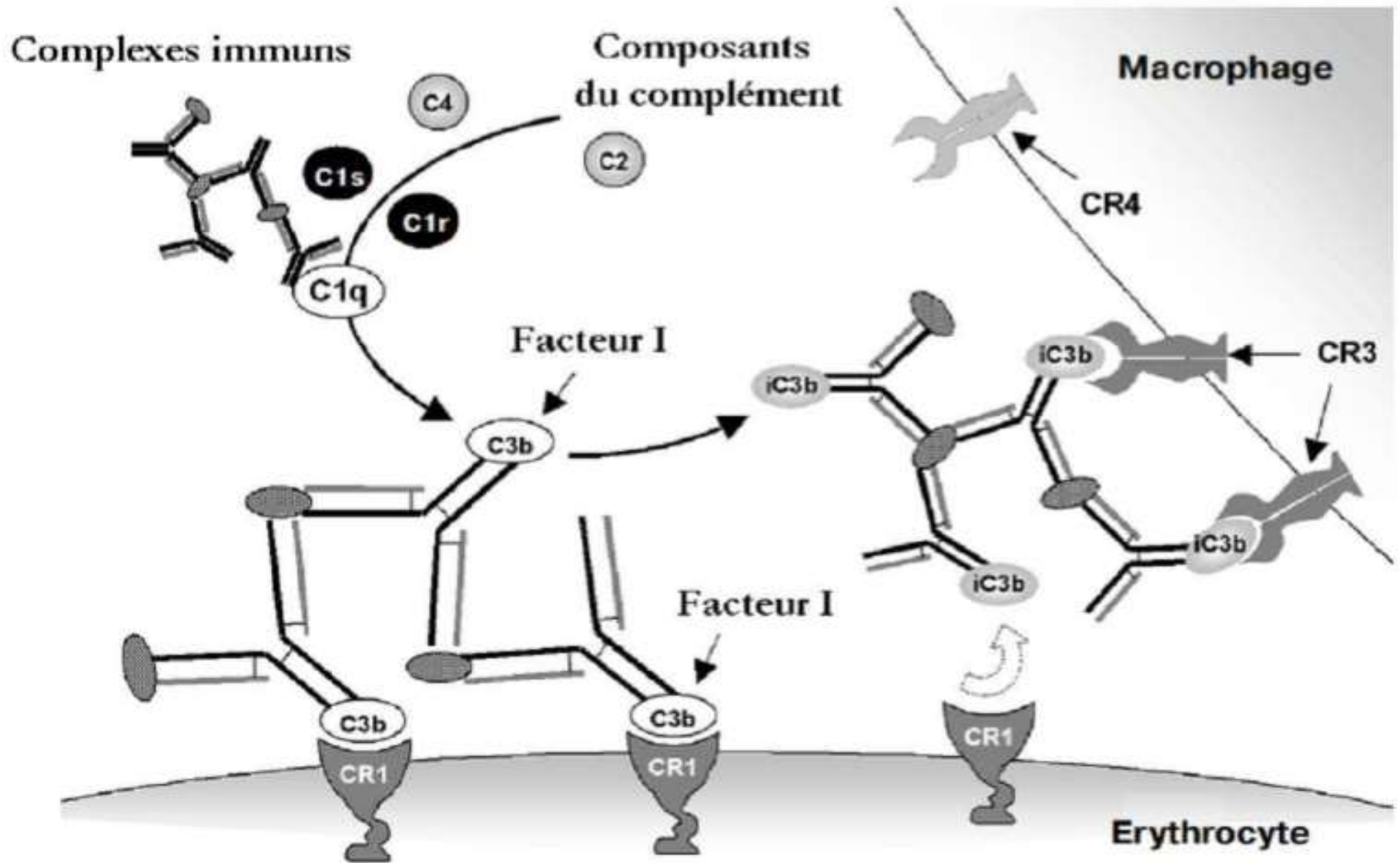
Rôle du complément dans l'élimination des CI

- ❑ Solubilisation des CI (voie alterne)
- ❑ Transport des CI jusqu'au foie et la rate
- ❑ Élimination des CI en facilitant leur phagocytose par les macrophages

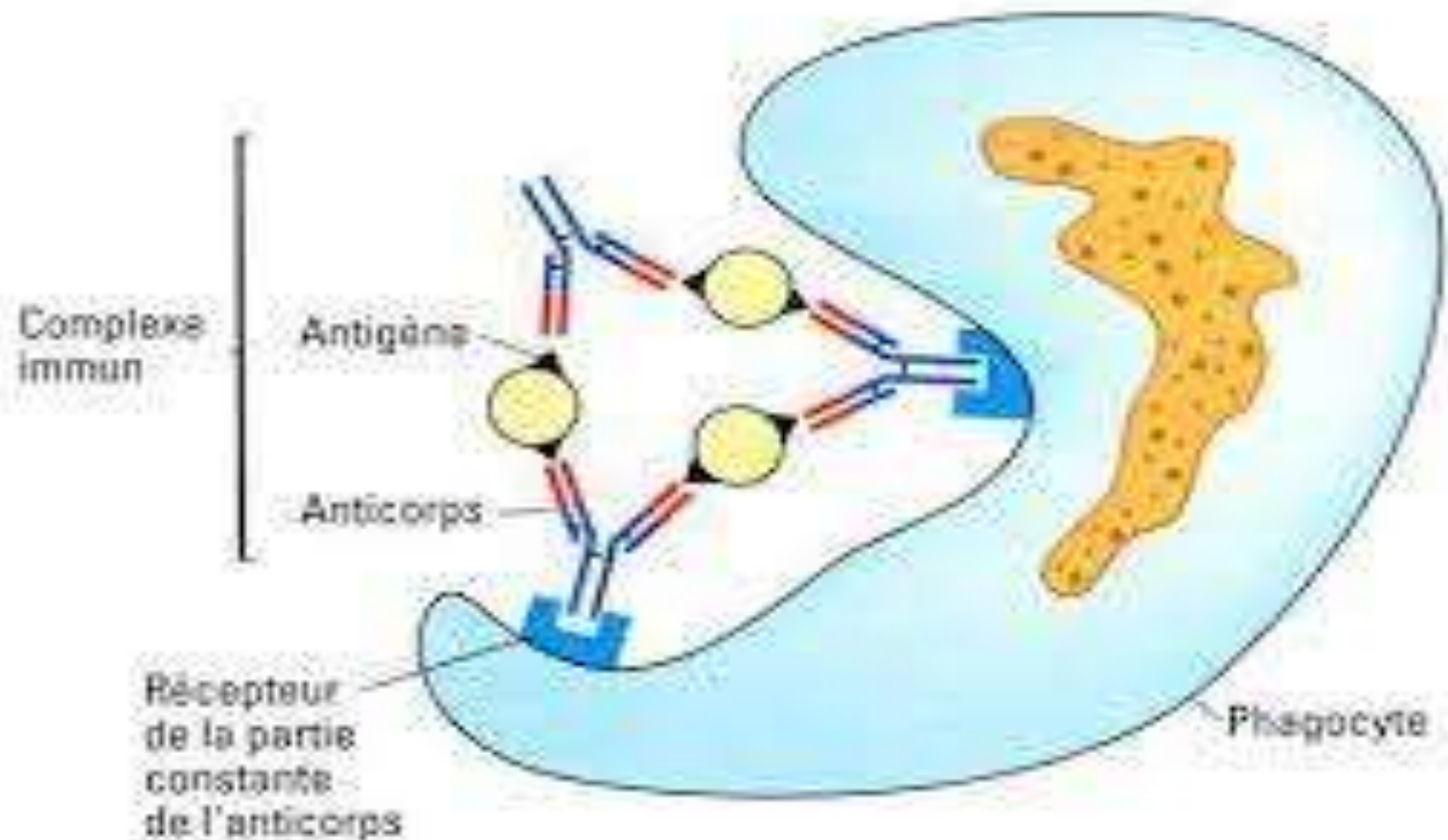
Compartiment circulatoire



Transfert des CI de l'érythrocyte au macrophage splénique et hépatique



Capture des CI par les macrophages via les FcγR



Les CR et les FcγR sont tous les deux nécessaires pour éliminer efficacement les CI

Plan

Introduction

I- Définition

II- Généralités sur les complexes immuns

II-1- Les complexes immuns dans les conditions physiologiques

II-2- Conditions favorisant le dépôt de complexes immuns

III- Mécanisme immunologique de HS à complexes immuns

III-1- Les éléments de la réaction

III-2- Le mécanisme lésionnel

IV- Présentation clinique de l'HS à complexes immuns

IV- 1- HS de type Arthus

IV-2- La maladie à complexe immun circulant

Conditions favorisant le dépôt des CI

□ Taille des CI

- Taille et valence de l'Ag
- Avidité et valence de l'Ac
- Concentrations de l'Ag et de l'Ac
- Interactions avec les autres protéines plasmatiques

□ Capacité d'épuration des CI par le système phagocytaire hépatosplénique

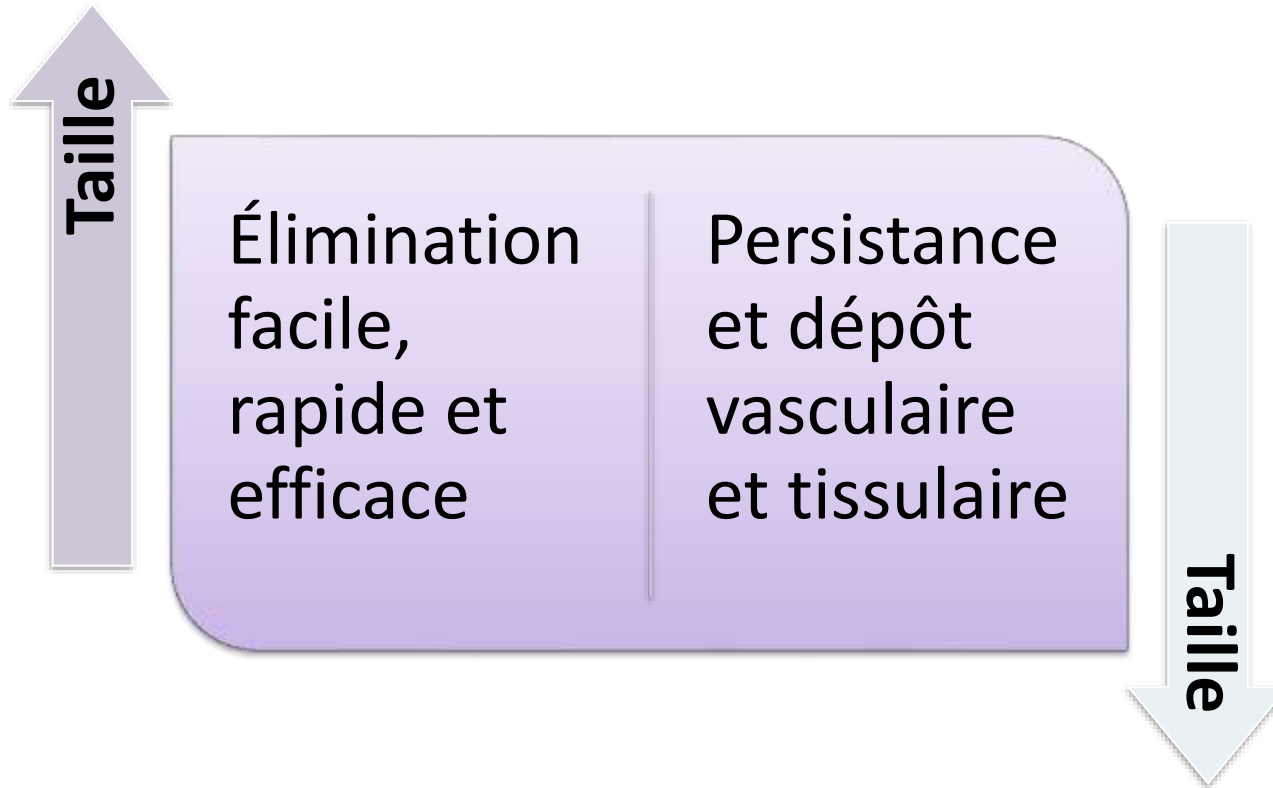
- Déficit du système du complément et ou de phagocytose
- Saturation du système

□ Facteurs hémodynamiques

□ Charge électrique des CI

- Lieu de dépôt

Conditions favorisant le dépôt de CI

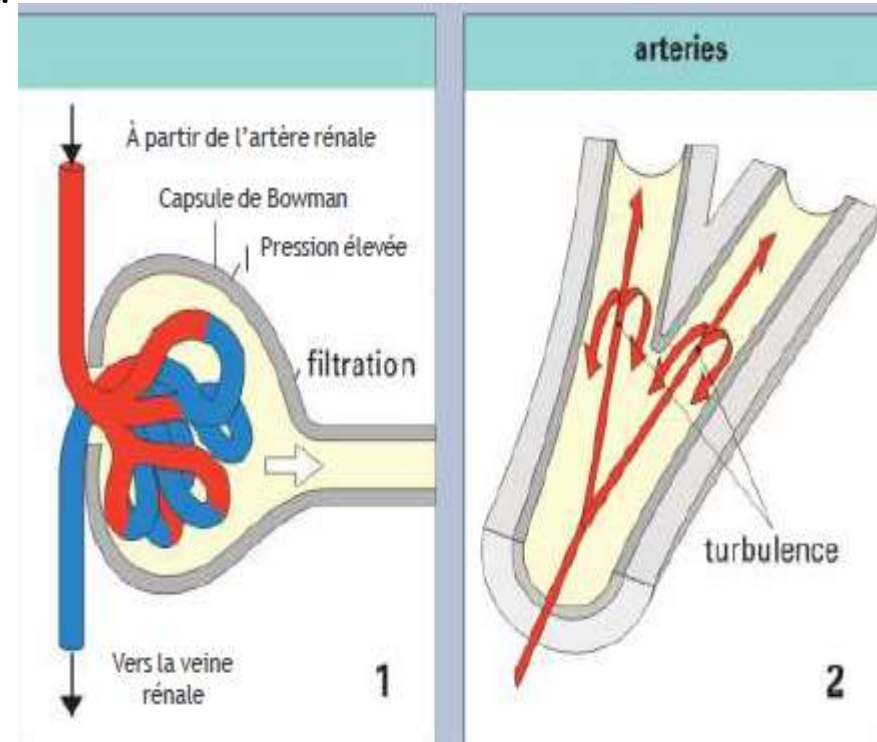


Conditions favorisant le dépôt des CI

□ Les conditions hémodynamiques

- Dépôt préférentiel dans les zones de turbulence et de filtration favorisé par l'augmentation de la pression artérielle
- L'augmentation de la perméabilité vasculaire en cas d'inflammation favorise le dépôt des CI dans le tissu
- Les sites préférentiels de dépôt:

- **Les glomérules rénaux**
- Plexus choroïde
- Capillaires des synoviales
- Jonction dermo-épidermique
- Corps ciliaire



Plan

Introduction

I- Définition

II- Généralités sur les complexes immuns

II-1- Les complexes immuns dans les conditions physiologiques

II-2- Conditions de dépôt des complexes immuns

III- Mécanisme immunologique de HS à complexes immuns

III-1- Les éléments de la réaction

III-2- Le mécanisme lésionnel

IV- Présentation clinique de l'HS à complexes immuns

IV- 1- HS de type Arthus

IV-2- La maladie à complexe immun circulant

Eléments de la réaction d'HS III

❑ Les complexes immuns

Antigènes solubles + IgM ou IgG spécifiques

❑ Le système du complément

❑ Les principales cellules impliquées

➤ *Phagocytes (PNN, Macrophage)*

Expression des récepteurs pour la partie Fc des IgG et les récepteurs des fragments du complément (C3b, C3bi)

➤ *Mastocytes, basophiles et plaquettes*

Expression de C3aR, C5aR et les FcγR

Mécanismes lésionnels

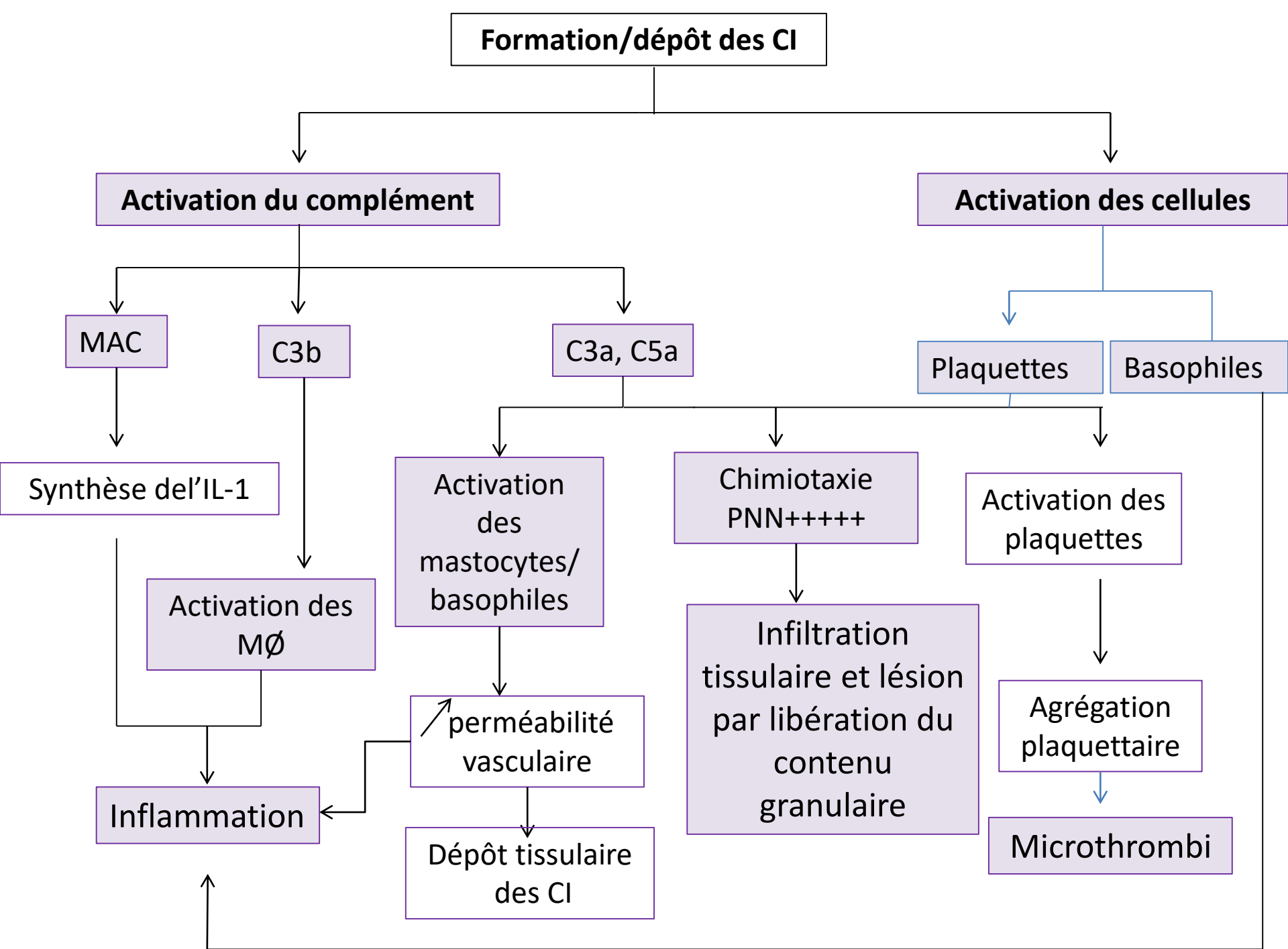
**Formation/dépôt
des CI**

```
graph TD; A[Formation/dépôt des CI] --- B[Réaction inflammatoire]; A --- C[Infiltration/lésion du tissu par les PNN]; A --- D[Agrégation plaquettaire];
```

**Réaction
inflammatoire**

**Infiltration/lésion
du tissu par les
PNN**

**Agrégation
plaquettaire**



Plan

Introduction

I- Définition

II- Généralités sur les complexes immuns

II-1- Les complexes immuns dans les conditions physiologiques

II-2- Conditions de dépôt des complexes immuns

III- Mécanisme immunologique de HS à complexes immuns

III-1- Les éléments de la réaction

III-2- Le mécanisme lésionnel

IV- Présentation clinique de l'HS à complexes immuns

IV- 1- HS de type Arthus

IV-2- La maladie à complexe immun circulant

Formation des CI

```
graph TD; A[Formation des CI] --> B[Dans le sang puis dépôt secondaire dans différents tissus]; A --> C[Dans un tissu où se trouve l'Ag]; B --> D[Formes systémiques]; C --> E[Forme localisée]; D --> F["Maladies à CI circulants (maladie sérique)"]; E --> G[Réactions de type Arthus];
```

Dans le sang puis dépôt secondaire dans différents tissus

Formes systémiques

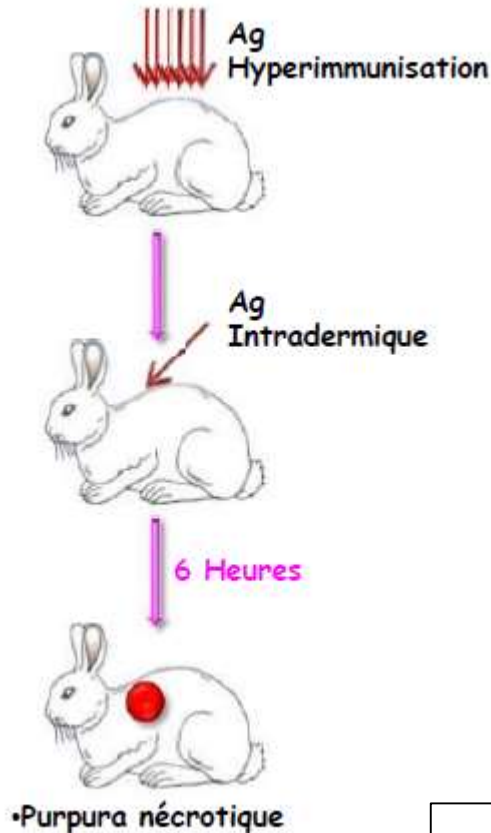
Maladies à CI circulants
(maladie sérique)

Dans un tissu où se trouve l'Ag

Forme localisée

Réactions de type Arthus

Réaction d'Arthus



Expérience originale

- ❑ Injections SC répétées (chaque semaine) avec du sérum de cheval au même endroit
- ❑ Après quelques injections, apparition d'une inflammation locale après qq heures de l'introduction de l'Ag
- ❑ Au fil des injections, induration et nécrose au point de l'injection

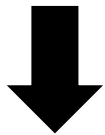
Formation in situ des CI

- L'Ag reste dans le site de pénétration
- Les Ac produits rentrent dans le tissu et forment localement des CI

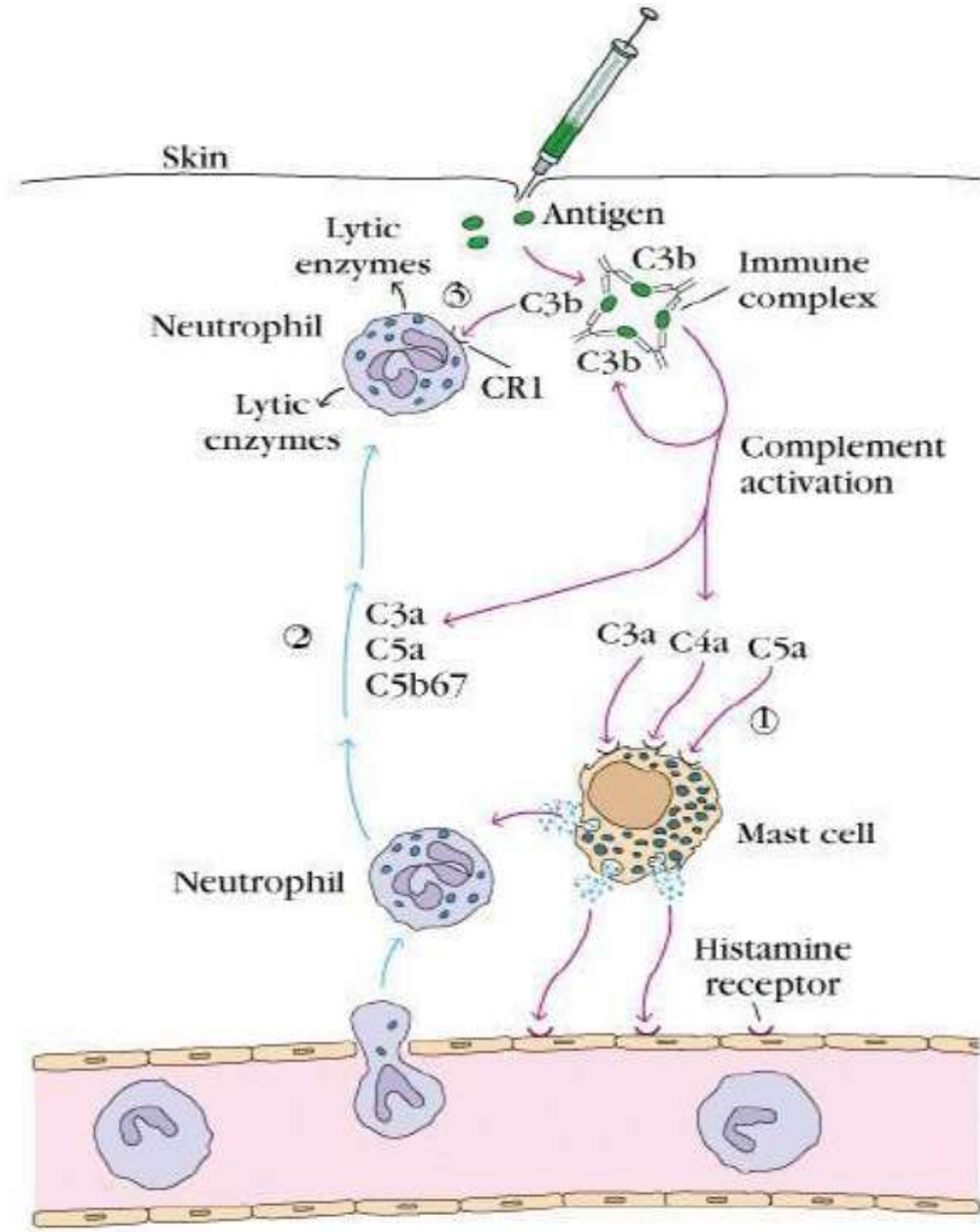
Réaction d'Arthus

❑ Formation des CI in-situ dans la peau avec lésions tissulaires

❑ Une partie des Ag pénètre dans les petits vaisseaux locaux



Formation des CI in-situ dans le lit vasculaire avec inflammation et thrombose



Réaction d'Arthus



FIGURE 15-13 An Arthus reaction. This photograph shows an Arthus reaction on a thigh of a 72-year-old woman. This occurred at the site of injection of a chemotherapeutic drug, 3 to 4 hours after the patient received a second injection (15 days after the first). This response was accompanied by fever and significant discomfort. [From P. Boura et al., 2006, *Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 65:839–840. doi:10.1136/ard.2005.044685.]

HS de type Arthus

❑ Voie d'administration (pénétration) de l'antigène

- Cutanée
- Respiratoire

❑ Trois circonstances

- Expérimentale: injections intradermiques répétées de l'antigène
- Pathologique: les pneumonies allergiques extrinsèques
- Iatrogène: vaccins, insuline, biothérapies,....

Pneumonies allergiques extrinsèques

- ❑ Pathologies respiratoires causées par l'inhalation d'antigènes par un sujet déjà sensibilisé

- ❑ Les patients peuvent rester asymptomatique ou présenter une symptomatologie respiratoire avec ou sans signes systémique

- ❑ Les antigènes causaux sont variables, présents dans l'environnement domestique et/ou professionnel et sont regroupés en trois catégories:
 - Antigènes infectieux (bactéries, levures)
 - Protéines animales (oiseaux, rats)
 - Produits chimiques

- ❑ Maladies professionnelles (grande partie)

Pneumonies allergiques extrinsèques

- ❑ Les formes cliniques sont variables en fonction de la nature de l'Ag, la durée et l'intensité de l'exposition et certains facteurs de liés à l'hôte

Forme clinique	Principaux symptômes
Aigue	<ul style="list-style-type: none">▪ Syndrome pseudogrippal (fièvre, frisson, sueur, myalgie, céphalées) 4h après exposition avec un pic entre 6-12H qui s'estompe quelques heures ou quelques jours après▪ Les symptômes respiratoires (toux, dyspnée, gêne respiratoire) ne sont pas constants▪ Râles crépitants
Subaigüe	<ul style="list-style-type: none">▪ Exposition prolongée à un faible taux d'Ag▪ Installation insidieuse de toux, dyspnée, fatigue et perte de poids
Chronique	Installation insidieuse s'étalant sur des mois ou années avec progression lente de la toux, dyspnée, fatigue et perte de poids

Quelques Ag responsables des pneumonies allergiques extrinsèques

Table 1. Common Types of Hypersensitivity Pneumonitis According to Major Classes of Antigens

Class of Antigens	Specific Antigens	Sources	Type of Disease
Bacteria	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Moldy hay, grain	Farmer's lung
Fungi, yeasts	<i>Aspergillus</i> species <i>Aspergillus</i> species <i>Trichosporon cutaneum</i> <i>Penicillium</i> species <i>Penicillium casei</i> <i>Alternaria</i> species	Moldy hay, grain Moldy compost and mushrooms Contaminated houses Moldy cork Moldy cheese or cheese casings Contaminated wood pulp or dust	Farmer's lung Mushrooms worker's lung Japanese summer-type HP Suberosis Cheese washer's lung Woodworker's lung
Mycobacteria	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Mold on ceiling, tub water Mist from pool water, sprays and fountains	Hot tub lung Swimming pool lung
Animal proteins	Proteins in avian droppings and serum and on feathers Avian proteins Silkworm proteins	Parakeets, budgerigars, pigeons, parrots, cockatiels, ducks Feather beds, pillow, duvets Dust from silkworm larvae and cocoons	Pigeon breeder's lung, bird fancier's lung Feather duvet lung Silk production HP
Chemicals	Diisocyanates, trimellitic anhydride	Polyurethane foams, spray paints, dyes, glues	Chemical worker's lung

Pneumonies allergiques extrinsèques

☐ Maladie du poumon du fermier

- Prototype des formes aiguës
- Réponse immunologique contre les spores d'un actinomycète de foin humide: *Micropolyspora faeni*

☐ Maladie des éleveurs d'oiseaux

- Prototype des formes subaiguës et chroniques
- Réponse à l'inhalation des protéines aviaires (pigeons, perroquet, perruche, plus rarement de poule)

Maladies des complexes immuns circulants

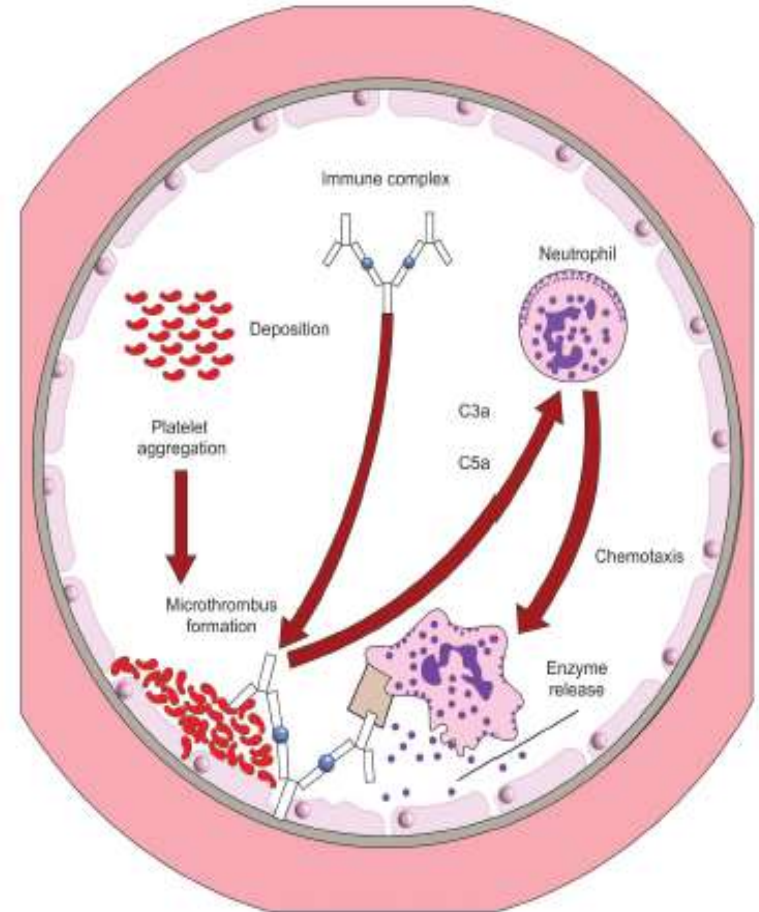
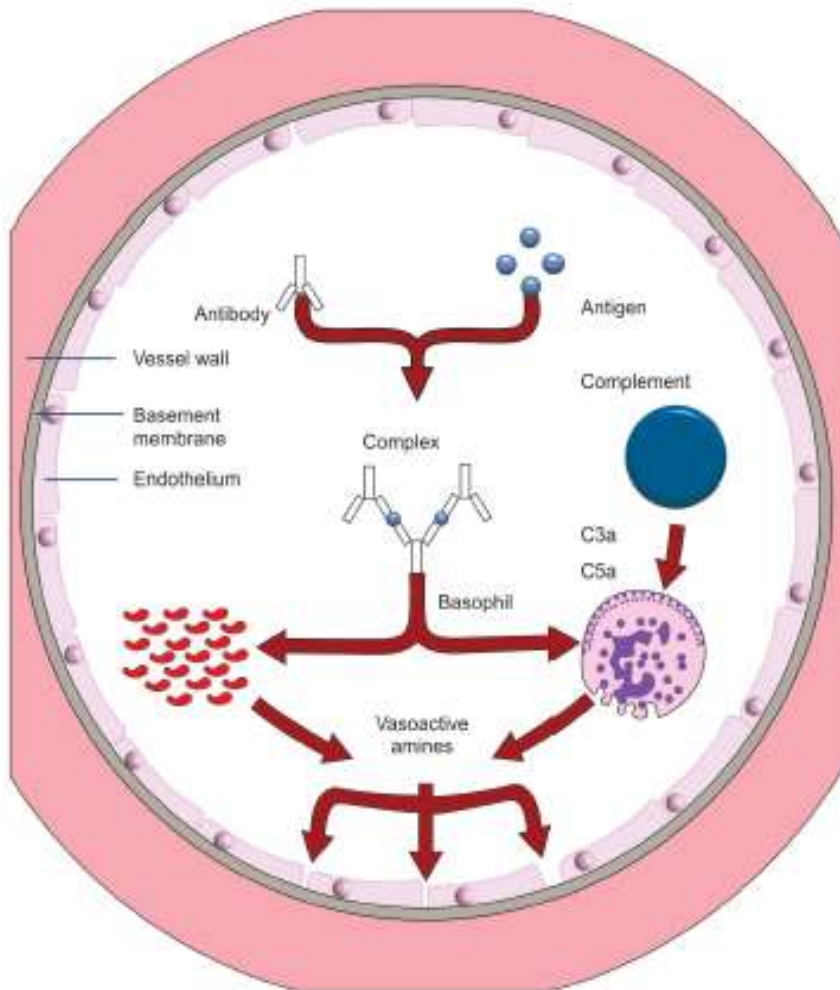


Fig. 11.14: Increased vascular permeability allows immune complexes to be deposited in the blood vessel wall. This induces platelet aggregation and complement activation. The aggregated platelets form microthrombi on the exposed collagen of the basement membrane of the endothelium. Neutrophils are attracted to the site by complement products, but cannot ingest the complexes. Therefore they exocytose their lysosomal enzymes, causing further damage to the vessel wall.

Maladies des complexes immuns circulants

L'antigène peut être exogène administré par **voie intraveineuse** ou un **auto-antigène soluble**

Les signes habituellement observés

- ✓ Fièvre
- ✓ Éruption cutanée
- ✓ Arthralgies
- ✓ Adénopathie
- ✓ Protéinurie

Plus rarement

- ✓ Arthrites
- ✓ Glomérulonéphrites
- ✓ Neuropathie
- ✓ Vascularite

Sites préférentiels du dépôt des CI

- Membrane basale glomérulaire
- Membrane synoviale
- Membrane basale vasculaire

Maladies des complexes immuns circulants

Situations pathologiques et iatrogènes accompagnées de la formation de complexes immuns circulants:

☐ Infections

- chroniques: HCV (cryoglobulinémie), paludisme, lèpre,..
- La glomérulonéphrite post-streptococcique

☐ Maladies auto-immunes

lupus érythémateux systémique, vascularite, polyarthrite rhumatoïde,...

☐ Iatrogène

Sérothérapie, Ac monoclonaux thérapeutiques, antibiotiques,..

Exploration des réactions d'HS de type III

Détection des CI circulants

- Plusieurs techniques (précipitation au Polyéthylène glycol (PEG), test de déviation du C1q,....)
- N'est pas utile au diagnostic
- Détection des CI cryoprécipitants (cryoglobulinémie)

Détection des CI déposés

Sur biopsie à l'aide de technique d'immunomarquage (IF++++)

Recherche des anticorps spécifiques précipitants dans les pneumopathies allergiques extrinsèques est utile pour le diagnostic

Dosage du complément

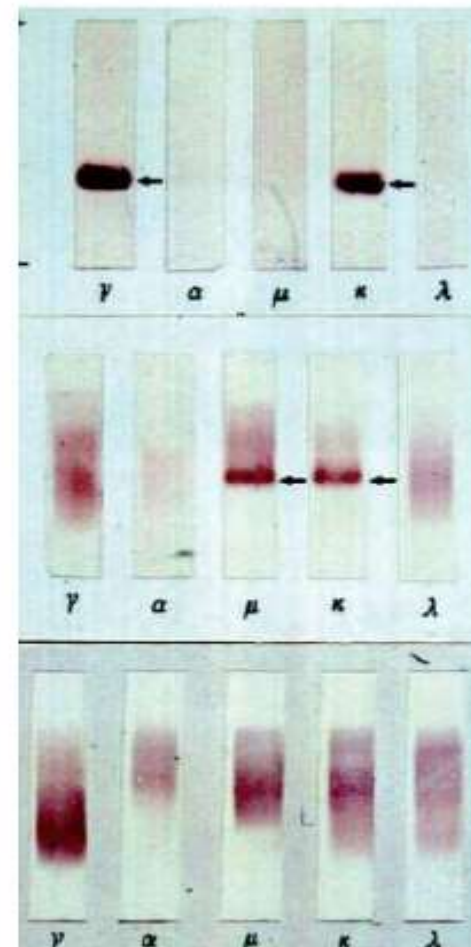
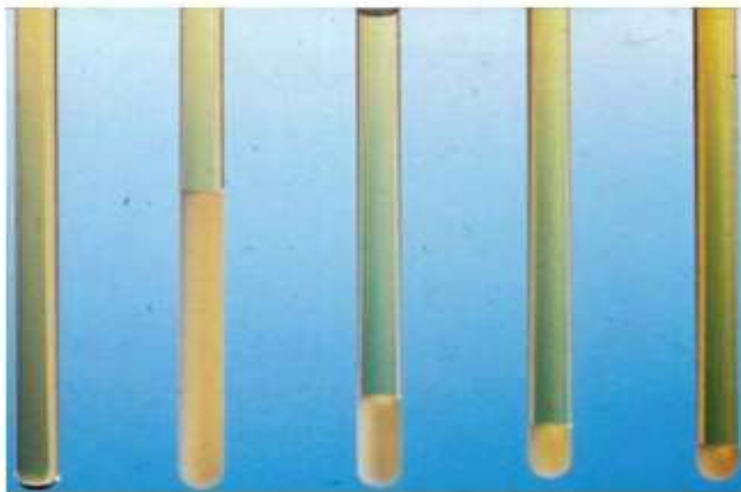
Preuve indirecte de la présence de CI

Cryoglobulines

Les cryoglobulines sont des protéines précipitant à une $T^{\circ} < 37^{\circ}\text{C}$ dont certaines Ig (CI)

Recherche des cryoglobulines

- prélèvement dans une seringue à 37°C sans anticoagulant, le sérum est séparé à 37°C puis laissé 3 à 7 jours à $+4^{\circ}\text{C}$.
- Le cryoprécipité est centrifugé à froid, lavé et redissout pour l'analyse immunochimique de ses constituants.



Type 1 : Ig
monoclonale

Type 2 : FR
monoclonal
+ IgG
polyclonales

Type 3 :
mixte
(polyclonale)