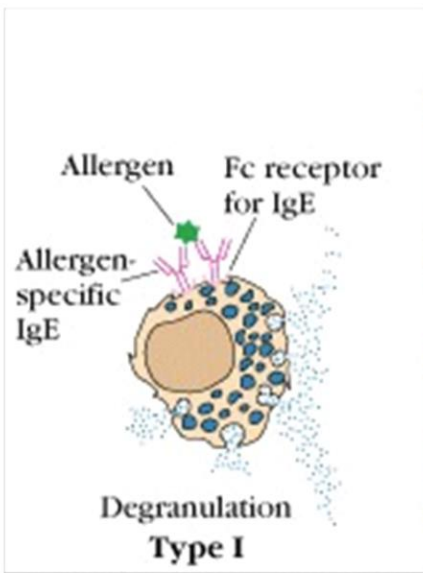
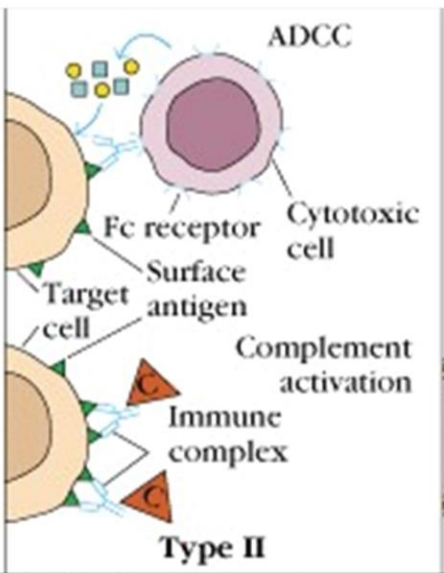
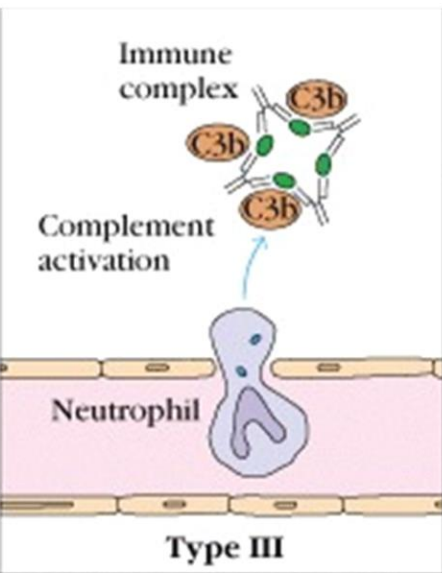
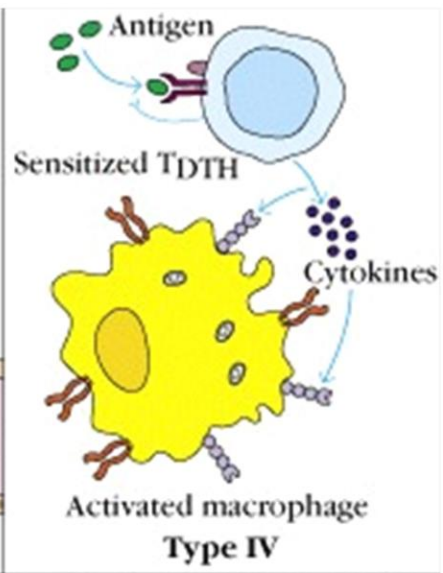


L'hypersensibilités type IV

Établie par Dr HAOUAM Fouad

Les hypersensibilités

 <p>Allergen Fc receptor for IgE Allergen-specific IgE Degranulation Type I</p>	 <p>ADCC Cytotoxic cell Fc receptor Surface antigen Target cell Complement activation Immune complex Type II</p>	 <p>Immune complex C3b Complement activation Neutrophil Type III</p>	 <p>Antigen Sensitized T_DTH Cytokines Activated macrophage 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_DTH 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>

HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV

(HS RETARDEE - HS A MEDIATION CELLULAIRE)

INTRODUCTION

L'hypersensibilité retardée (HSR) **s'oppose** aux autres types d'hypersensibilité **par deux caractères** :

- l'injection de l'antigène à un individu sensibilisé entraîne l'apparition d'une **Réaction locale** qui se manifeste entre la **24^{ème}**; **la 48^{ème}** et **72 heure**
- **le Transfert passif d'un sujet sensibilisé** vers un **sujet neuf** se fait par les **cellules** mais non par le sérum. Il s'agit d'une **HS à médiation cellulaire**.

Trois types d'HSR sont actuellement reconnus :

- Les deux premiers types, l'**HS de contact** et l'**HS de Type tuberculinique** se manifestent **72 heures après** une autre stimulation par l'antigène.
- Par contre, le 3^{ème} type d'HSR, la **Réaction Granulomateuse** ne se développe au contraire **qu'après 2 semaines**.
- La situation peut être compliquée par le fait que **ces 3 formes d'HSR peuvent, soit se chevaucher, soit se succéder** dans le temps à la suite d'une nouvelle stimulation antigénique

C'est pourquoi, les réactions d'HSR observées en pratique ne correspondent pas à une seule catégorie.

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 par les cellules mononucléaires** apparaissant au 6^{ème} -8^{ème} heures puis atteignant un **maximum à 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.
- **Certains composés chimiques** de petits poids moléculaire (< 1000 Da) comme les acrylates ou des produits entrant dans la composition des gommes et autre caoutchouc, des colles, peintures, pesticides, cosmétiques.
- **Certains médicaments** comme certains anti-inflammatoire.

Ces haptènes sont de taille trop petite pour être eux-mêmes antigéniques $PM < 1kDa$. Ils sont **lipophiles** et pénètrent facilement dans la peau (épiderme) où ils se combinent le plus souvent de façon covalente avec les protéines normales de l'organisme.

Le conjugué devient alors sensibilisant. La reconnaissance cellulaire du conjugué est spécifique du couple haptène carrier.

L'HSR de **contact est une réaction surtout épidermique.**

L'hypersensibilité de contact a lieu en deux phases :
induction et provocation

SENSIBILISATION : (induction)

Les cellules présentant l'Ag sont les cellules de Langerhans : cellules dendritiques exprimant l'Ag CD1 et des Ag du CMH de classe II.

Les cellules de Langerhans quittent l'épiderme et passent dans la circulation lymphatique où elles se transforment en cellules voilées.

Les cellules voilées transportent l'Ag par les vaisseaux lymphatiques afférents jusqu'au para cortex du ganglion lymphatique régional où elles se transforment en cellules interdigitées qui vont **présenter l'Ag au lyT CD4+**.

Les infiltrats dermiques et épidermiques s'accroissent pour atteindre un **maximum entre 48 et 72 h.**

La plupart des lymphocytes sont de **phénotype CD4+,**
et à un moindre degré CD8+.

PROVOCATION :

Les lyT activés vont synthétiser des cytokines dont l'IL-2 et l'IFN γ et vont parallèlement exprimer le récepteur à l'IL-2 qui en interagissant avec la cytokine induit la prolifération des lymphocytes T.

Par ailleurs l'IFN γ et le TNF α produits, par les keratinocytes et autres cellules induisent l'expression des molécules d'adhésion ICAM-1 et HLA II à la surface des cellules endothéliales des capillaires du derme et la surface des keratinocytes, 24 à 48 heures après l'application de l'Ag.

Au delà de 72 heures, interviennent des macrophages, qui après recrutement, vont atténuer la réaction inflammatoire en synthétisant entre autre de la prostaglandine PGE2 qui inhibe production d'IL-2 et d'IL-1.

Ces macrophages attirés sont retenus au site de la réaction inflammatoire grâce au MIF produit par les lyT activés.

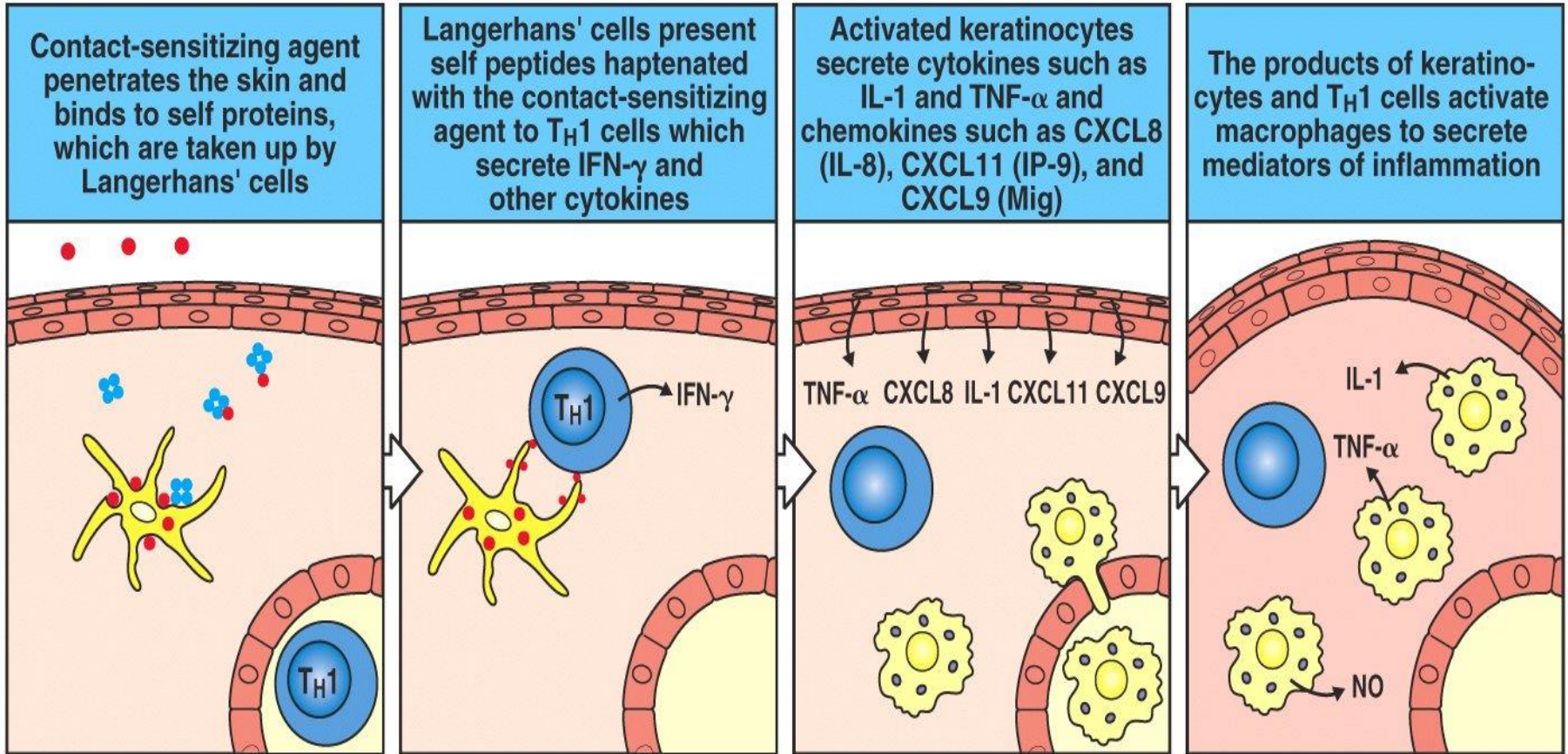
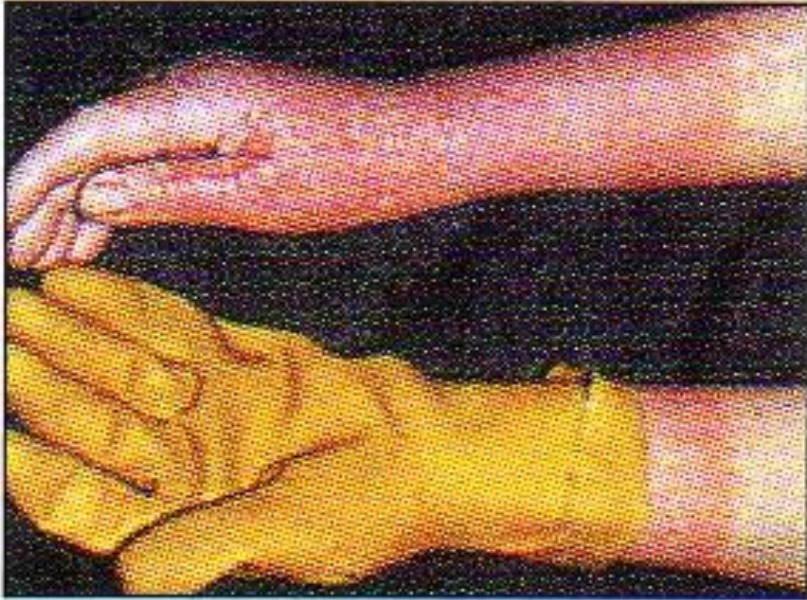


Figure 12-27 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



HYPERSENSIBILITE DE TYPE TUBERCULINIQUE

C'est la forme la plus **classique d'HSR**. Elle est induite par des antigènes solubles appartenant à divers organismes

Cette forme d'HS a été décrite à l'origine par Koch ; il avait remarqué que l'injection sous cutanée de tuberculine 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

Après **injection intradermique de tuberculine** chez un sujet qui avait **été infecté** , des cellules **T à mémoire spécifiques des mycobactéries** sont recrutées et activées , elles secrètent alors **l'INF γ** qui active les macrophages.

Cytokines et chimiokines induisent dans les cellules endothéliales des vaisseaux dermiques l'expression séquentielle des molécules d'adhésion, la sélectine E, ICAM-1 et VCAM-1 .

Les monocytes et les macrophages s'activent par les cytokines Th1 et produisent des cytokines inflammatoires (TNF et IL-1).

L'infiltrat augmente d'intensité jusqu'à la 48 heure. L'infiltrat est localisé principalement dans le derme.

Les cellules de Langerhans ne semble pas intervenir dans ce type d'HSR.

La lésion tuberculinique disparaît normalement en 5 à 7 jours.

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 ce dernier est incapable de détruire (résistance à la bactéricidie)

La conséquence est une stimulation chronique des cellules T et la libération de cytokines.

Le processus résulte de la formation de **granulome à cellules épithélioïdes**.

Comme pour les agents infectieux, la formation de granulomes immunologiques peut également se produire après sensibilisation au zirconium et au béryllium et dans la sarcoïdose.

CARACTERISTIQUES IMPORTANTES DES 3 TYPES D'HSR

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

