

Les hypersensibilités type II, III et IV

D^r H. BOUAB
 Maître assistant en Immunologie
 HMRU Constantine
 harounbouab@hotmail.fr

L'HYPERSENSIBILITE TYPE II (HS cytotoxique)

L'HS type II se caractérise par la production d'Ac dirigés contre des cibles cellulaires ou fixées sur des cellules.

Comme tout état d'hypersensibilité, elle évolue en 02 phases :

- phase de sensibilisation silencieuse.
- phase de déclenchement à la réintroduction de l'Ag sensibilisant.

I. ELEMENTS DE L'HS TYPE II :

1 - Les Ac : Sont d'isotype IgG ou IgM.

2 - Les Ag : Sont des Ag cellulaires :

- Constitutifs : faisant partie de la membrane de la cellule cible (exemple : les Ag du système ABO sur les hématies).
- Adsorbés secondairement sur la membrane cellulaire (exemple : certains médicaments se fixe sur les cellules).

3 - Le système du complément : Il s'active par voie classique, l'activation en cascade aboutit à :

- La formation du complexe d'attaque membranaire qui détruit donc la cellule cible.
- La production de C3b qui intervient dans l'opsonisation/phagocytose.

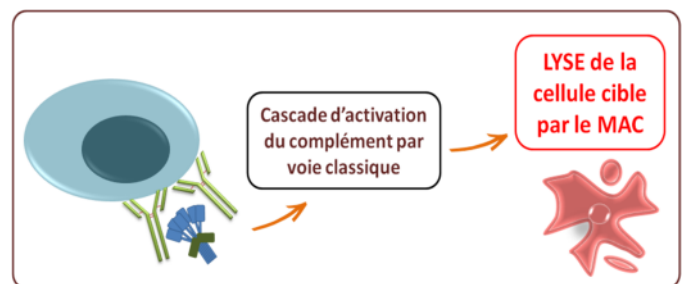
4 - Les cellules effectrices :

Ce sont les cellules phagocytaires mono ou polynucléées et les cellules NK, elles expriment les FcγR (Récepteurs pour la partie Fc des IgG) et les CR (récepteur pour certains composants du complément).

II. MECANISMES DES LESIONS

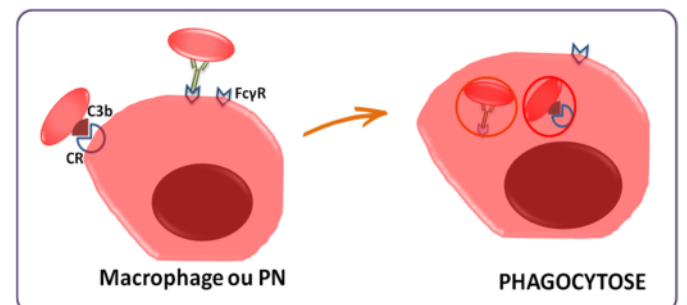
1 - La Cytotoxicité complément-dépendante :

Le MAC induit des lésions directes sur la membrane de la cellule cible qui est détruite par nécrose.



2 - L'Opsonisation/Phagocytose :

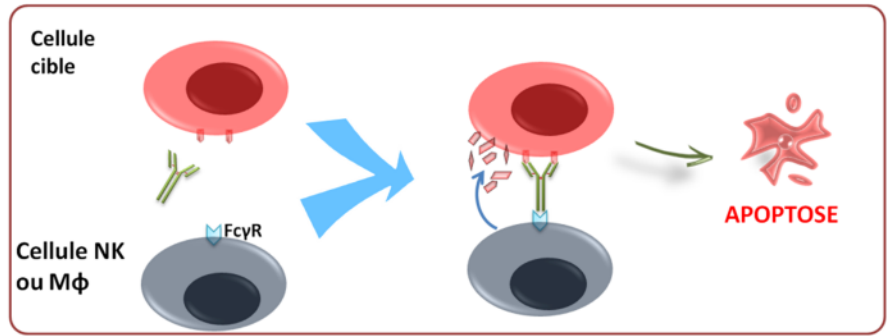
L'opsonisation du complexe immunitaire par du C3b qui à son tour se lie aux cellules phagocytaires via leurs récepteurs spécifiques (CR) entraîne la phagocytose de la cible. L'opsonisation des cellules cibles peut se faire également par le couple Fc des IgG et FcγR sur les cellules phagocytaires.



Lorsque la cible est volumineuse, les cellules phagocytaires déversent le contenu de leurs granules à l'extérieur entraînant des lésions tissulaires.

3 - La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :

L'Ac reconnaît la cible d'une part et d'autre part il se fixe sur son récepteur exprimé sur les macrophages et les cellules NK ; il se fait un pont entre la cellule cible et la cellule effectrice qui déverse le contenu de ses granules (perforines et granzymes) à la zone de contact.



III. L'HS TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE :

1 - Réactions post-transfusionnelles :

Il existe au moins 20 systèmes de groupes sanguins et dans chaque système on peut avoir 02 ou plusieurs phénotypes (système ABO : 04 groupes).

Un individu d'un groupe sanguin donné possède des Ac dirigés contre l'autre groupe. Ces Ac sont produits naturellement et en l'absence de toute immunisation.

La transfusion de sang incompatible s'accompagne de la destruction totale des globules rouges transfusés par les Ac présents chez le receveur. Ainsi les tests de compatibilités doivent être pratiqués avant toute transfusion sanguine.

2 - Allo-immunisation foëto-maternelle : La maladie hémolytique du nouveau-né :

C'est l'incompatibilité dans le système Rh : la mère est Rh - (dd), l'enfant est Rh + (Dd).

La première grossesse évolue normalement jusqu'à l'accouchement au cours duquel il y a passage d'hématies foëtales dans le sang maternel et sensibilisation de la mère avec production d'Ac anti-D (d'isotype IgM mais aussi d'isotype IgG). L'immunisation peut se faire au cours d'un avortement.

Lors de la deuxième grossesse : à partir du 6^{ème} mois, il y a passage via la barrière placentaire des IgG maternelles Anti-D dans le sang foëtal ; il s'en suit une destruction des hématies, c'est la maladie hémolytique du nouveau-né qui peut évoluer vers la mort in utéro.

Traitement :

- * Curatif : le nouveau-né : exsanguino-transfusion.
- * Préventif : sérothérapie anti-D : administration à la mère de sérum anti-D dans les 72 h après l'accouchement ou l'avortement.

NB : La MHNN peut être due à beaucoup d'autres types d'Ac que les Ac anti-Rh.

3 - Rejet aigu d'allo-greffe :

Il est en rapport avec la préexistence chez le receveur d'Ac cytotoxiques dirigés contre les molécules HLA du donneur.

4 - Anémies hémolytiques auto-immunes :

Les malades produisent des Ac contre leurs propres globules rouges. Elles peuvent être d'origine médicamenteuse, infectieuse ou toxique.

5 - Syndrome de GOOD PASTURE :

C'est une glomérulonéphrite caractérisée par la production d'auto-Ac anti-membrane basale glomérulaire (MBG). On peut avoir également des manifestations pulmonaires à type d'hémorragies (due à l'antigénicité croisée entre MBG et Membrane Basale Alvéolaire)

Le système du complément et les polynucléaires sont les principaux effecteurs.

6 - Cytopénies médicamenteuses :

Trois 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 et lyse cellulaire.
- Formation du complexe immun Ac-médicament puis adsorption sur la membrane cellulaire puis activation du complément et lyse cellulaire.
- Adsorption du médicament sur la membrane cellulaire ce qui entraîne la rupture de tolérance avec production d'Ac dirigés contre l'Ag membranaire.

L'HYPERSENSIBILITE TYPE III **(Maladies à complexes immuns)**

Les complexes immuns (CI) sont formés lors de toute réponse immunitaire humorale. Ces CI servent à la neutralisation et à l'élimination de l'Ag. Leur présence est normalement transitoire et n'a pas de conséquence pathogène.

Parfois ces complexes peuvent persister et finir par se déposer dans différents tissus et organes. Ces dépôts entraînent des lésions dues à l'activation du complément et la mise en jeu de cellules effectrices ; on parle des réactions d'hypersensibilité type III.

Les CI peuvent être formés localement dans les tissus (réactions d'hypersensibilité type III localisées correspondant au modèle expérimental du phénomène d'arthrus), ils peuvent aussi se former dans le sang circulant et se déposer secondairement dans les organes et les tissus (réactions d'hypersensibilité type III généralisées correspondant au modèle expérimental de la maladie sérique).

I. MALADIES A COMPLEXES IMMUNS :

Il existe chez l'homme des pathologies associées à des CI et peuvent être classées en 3 groupes :

1 - Inhalation de matériel antigénique :

C'est qu'on observe dans les alvéolites allergiques extrinsèques :

Maladie des poumons de fermier (actinomycète du foin moisiss), Maladie des éleveurs d'oiseaux (Ag aviaires)

Les Ac produits sont des IgG ; quand l'ag pénètre à nouveau par inhalation, les CI formés localement dans les alvéoles initient une réaction inflammatoire et des lésions tissulaires.

2 - Infections persistantes ou chroniques :

Une maladie persistante avec réponse en Ac conduit à la formation continue de CI et à leur dépôt dans les tissus et organes.

Exemples : Hépatite virale, Paludisme...

3 - Maladies auto-immunes :

La production permanente d'auto-Ac dirigé contre un auto-Ag conduit à la formation de CI dont les systèmes d'épuration (phagocytes mononucléaires, système du complément, Globules rouges) ne suffisent pas à les éliminer ce qui entraîne leur dépôt.

Exemples : Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus Erythémateux Systémique...

II. MECANISME IMPLIQUES DANS L'HS III :

1 - Facteurs déterminant et/ou favorisant la persistance des CI :

- L'épuration moins efficace.
- Défaut de la phagocytose.
- Défaut de solubilisation des CI par le complément.
- Taille des complexes immuns :
 - * Les CI de grande taille sont rapidement éliminés
 - * Les CI de petite taille ou de taille intermédiaire sont plus lentement éliminés et ont tendance à se déposer dans les tissus et organes.

2 - Facteurs favorisant le dépôt des CI dans les tissus :

- Augmentation de la perméabilité vasculaire : elle semble être l'un des facteurs qui gouverne le dépôt tissulaire des CI. Elle peut résulter de différents mécanismes (Histamine, Sérotonine, C3a, C5a, ...)
- Augmentation de la pression artérielle et de la turbulence : les CI se déposent plus facilement dans les zones de turbulence et de haute pression artérielle (Glomérule+++).
- Taille des CI : la localisation des CI dépend en partie de leur taille :
 - * Complexes de petite taille : pénétration sous l'épithélium.
 - * Complexes de taille intermédiaire : dépôt sur la membrane basale.

3 - Mécanismes inflammatoires :

De nombreux processus sont déclenchés dont :

- Activation du complément par voie classique avec libération de C3a et C5a qui sont chimiotactiques sur les mastocytes, les basophiles, les macrophages et autres cellules qui libèrent les amines vaso-actifs.
- La liaison des CI au FcγR exprimé par les macrophages et les PNN entraînent la libération des amines vaso-actifs.
- Libération de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages stimulés → Réaction inflammatoire.

4 - Mécanismes des lésions :

- L'augmentation de la perméabilité vasculaire (amines vaso-actifs) favorise davantage le dépôt des CI.
- Les CI déposés continuent à produire C3a et C5a par activation du complément par voie classique.
- Les plaquettes agrégées au contact du collagène de la membrane basale des vaisseaux forment des microthrombi et produisent l'histamine et la sérotonine augmentant ainsi la perméabilité vasculaire.
- Les PNN recrutés et activés ne peuvent pas phagocyter les CI déposés et libèrent le contenu de leurs lysosomes vers l'extérieur entraînant des lésions tissulaires.
- Les macrophages et les cellules NK interviennent en libérant différents facteurs et médiateurs et en lysant les cellules cibles par ADCC.

L'HYPERSENSIBILITE TYPE IV (HS retardée ou HS à médiation cellulaire)

L'hypersensibilité type IV se caractérise par deux caractères importants :

- Le délai d'apparition des symptômes (après 24 à 48 heures) d'où le nom d'HS retardée.
- Il s'agit d'une HS à médiation cellulaire.

Trois types d'HS type IV sont actuellement reconnus. Ils se distinguent par la nature de la réaction produite.

I. HYPERSENSIBILITE DE CONTACT :

Elle est caractérisée cliniquement par l'apparition d'une lésion eczématiforme au niveau du site de contact avec l'allergène ; ce sont des lésions prurigineuses avec apparition de petites vésicules.

C'est une réaction épidermique. Les agents en cause (allergènes) sont des haptènes comme le nickel, le mercure, ou certains produits ou composés entrant dans la composition des gommages, du caoutchouc, des colles, des peintures, des pesticides, des cosmétiques.

1 - Phase de sensibilisation (d'induction) : le premier contact avec l'allergène entraîne la génération de clone de lymphocytes Th1 mémoire :

L'haptène se couple à une protéine normale de la peau dite porteuse, l'ensemble va être pris en charge par les cellules de Langerhans qui vont migrer via la circulation lymphatique vers le ganglion lymphatique ou elles vont présenter l'antigène aux lymphocytes T. L'activation des lymphocytes Th avec génération de lymphocytes Th1 mémoires survient 7 à 10 jours après le premier contact.

2 - Phase de déclenchement : aboutit à la dermatite qui survient à la réintroduction de l'allergène :

Les lymphocytes Th1 mémoire amenés dans la peau par la circulation sanguine rencontrent l'antigène (Haptène + Protéine) présenté par la cellule de Langerhans ou autre cellule présentatrice de l'antigène de l'épiderme.

L'activation locale des lymphocytes mémoire initie les phénomènes inflammatoires locaux avec des infiltrats dermiques et épidermiques faits de lymphocytes CD4+ et CD8+, de cellules mononucléaires et des macrophages.

II. HYPERSENSIBILITE DE TYPE TUBERCULINIQUE

C'est la forme la plus classique d'HSR. Un sujet contaminé par le bacille de Koch (BK) ou vacciné par le BCG se sensibilise vis à vis des constituants du germe : c'est la phase d'induction de l'HSR.

On peut alors tester l'HSR de la façon suivante : un extrait de BK (tuberculine) est injecté par voie intradermique ; on observe au point d'injection une réaction d'HSR à la tuberculine. Cette réaction a les caractéristiques suivantes : elle se traduit par un érythème et surtout une induration palpable, associés à des phlyctènes voire à une nécrose centrale si la réaction est très intense ; elle ne se manifeste que 24 heures après l'injection pour être au maximum au bout de 48 à 72 heures.

Une biopsie montrerait, à partir de la 12^{ème} heure, une infiltration du derme par des cellules mononucléées (lymphocytes, lymphoblastes et macrophages) sans polynucléaires. Ce type d'HSR peut être induit par de nombreux autres antigènes microbiens mais également non microbiens.

L'évolution d'une HSR de type tuberculinique vers une réaction granulomateuse dépend de la persistance de l'Ag.

III. HYPERSENSIBILITE DE TYPE GRANULOMATEUSE

Elle est considérée cliniquement comme la forme la plus importante d'HSR. Elle résulte de la présence persistante dans l'organisme et plus particulièrement dans les macrophages de micro-organismes, de particules ou de complexes immuns que la cellule est incapable de détruire.

Sur le plan histologique, l'HS granulomateuse est caractérisée par :

- Les cellules épithélioïdes (grandes cellules aplaties, on pense qu'elles dérivent des macrophages).
- Des cellules multinucléées géantes (cellules de Langhans), suite à la fusion de cellules épithélioïdes.
- Le Granulome qui est la zone centrale de la réaction et peut devenir un foyer nécrotique qui sera envahi ou entouré par la fibrose.

Exemples de pathologies accompagnées d'HS type granulomateuse : Tuberculose, Lèpre, Listériose, Leishmaniose, Sarcoidose, certaines mycoses profondes...