

États d'hypersensibilité type III

PLAN

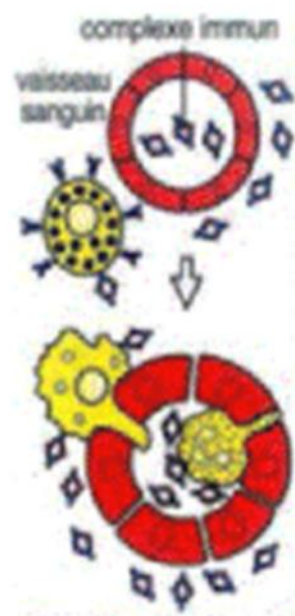
- I. Introduction
- II. Mécanismes mises en jeu
- III. Modèles expérimentaux:
 1. Réaction d'Arthus
 2. Maladie sérique
- IV. Exemples de maladies à complexes immuns
- V. Exploration

Type III

IgG

Soluble Antigen

FcR⁺ cells
Complement



Serum sickness,
Arthus reaction

I. Introduction

Point De Départ:

Persistance et dépôt de complexes immuns → mise en jeu de mécanismes effecteurs
→ lésions tissulaires

HS type III

Liaison des anticorps à leurs antigènes **solubles** correspondants formant de petits complexes immuns circulants:

- l'HS III résulte du dépôt de ses CI au niveau des vaisseaux, des tissus et des organes:
 - Induire des lésions aux sites de leur formation (à proximité des petits vaisseaux);
 - Ou le plus souvent, circuler et se déposer au niveau des parois vasculaires.
- dite **semi-retardée** (3-10 h après exposition à l'antigène).

Trois GRANDS groupes de pathologies avec CI selon l'origine de l'Ag:

Infections persistantes OU chroniques

Ag: Microbien

Lèpre Paludisme Dengue Hépatites virales B...

Dépôt des CI: Organes infectés, Rein...

Pathologies auto-immunes

Ag: Auto-Ag

Glomérulonéphrite, Arthrite rhumatoïde, LED, Polymyosites...

Dépôt des CI: Rein, articulations, Peau, artères...

Pathologies secondaires à l'inhalation de matériel Antigénique

Ag: Exogène(végétal, animal, moisissures...)

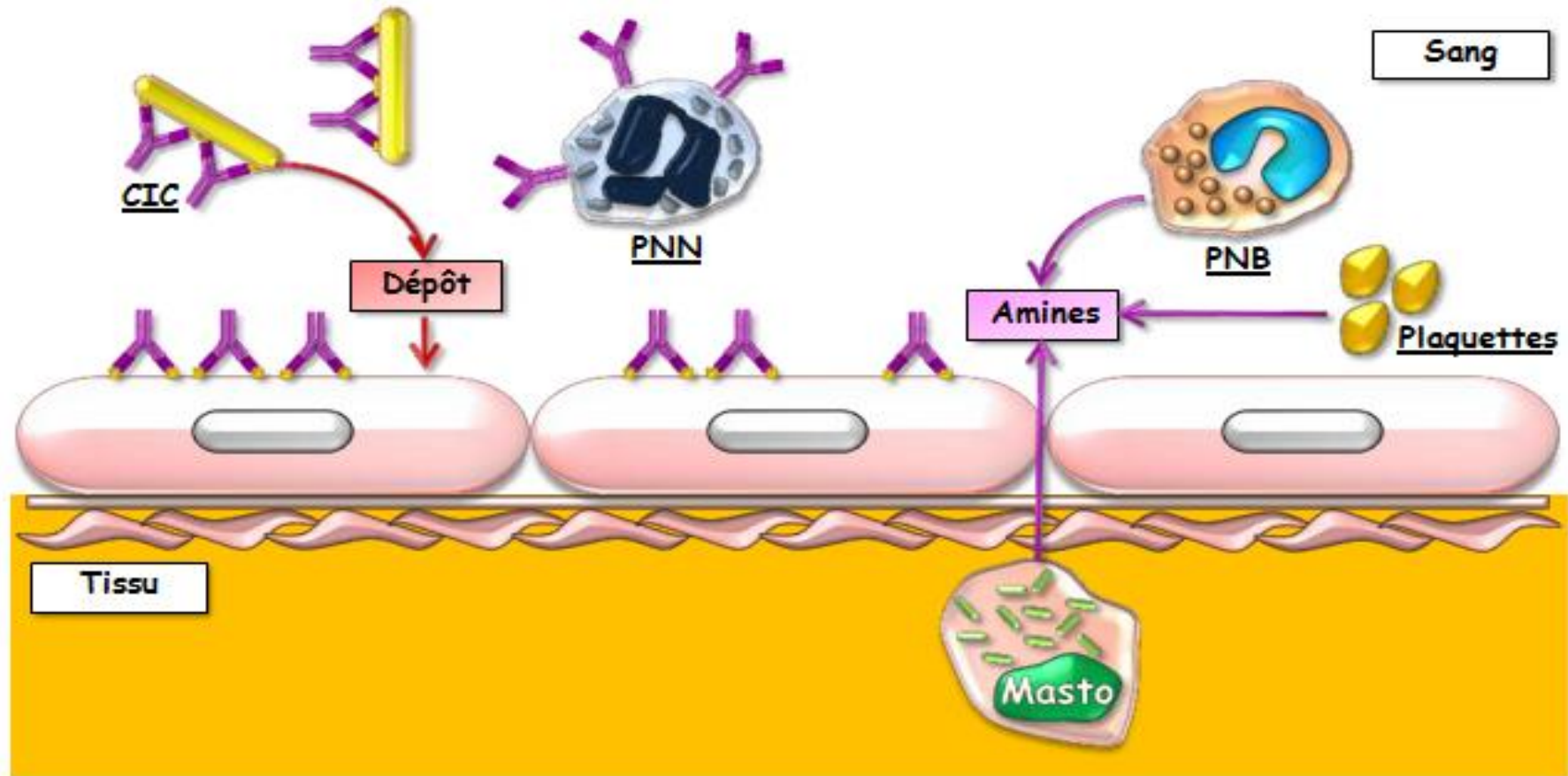
Alvéolites extrinsèques allergiques:

- Poumon fermier (actinomyète)
- poumon éleveur oiseau (IgA)
- Poumon champignoniste,
- laveurs de fromage...

Dépôt des CI: Poumon

I. Mécanisme lésionnel

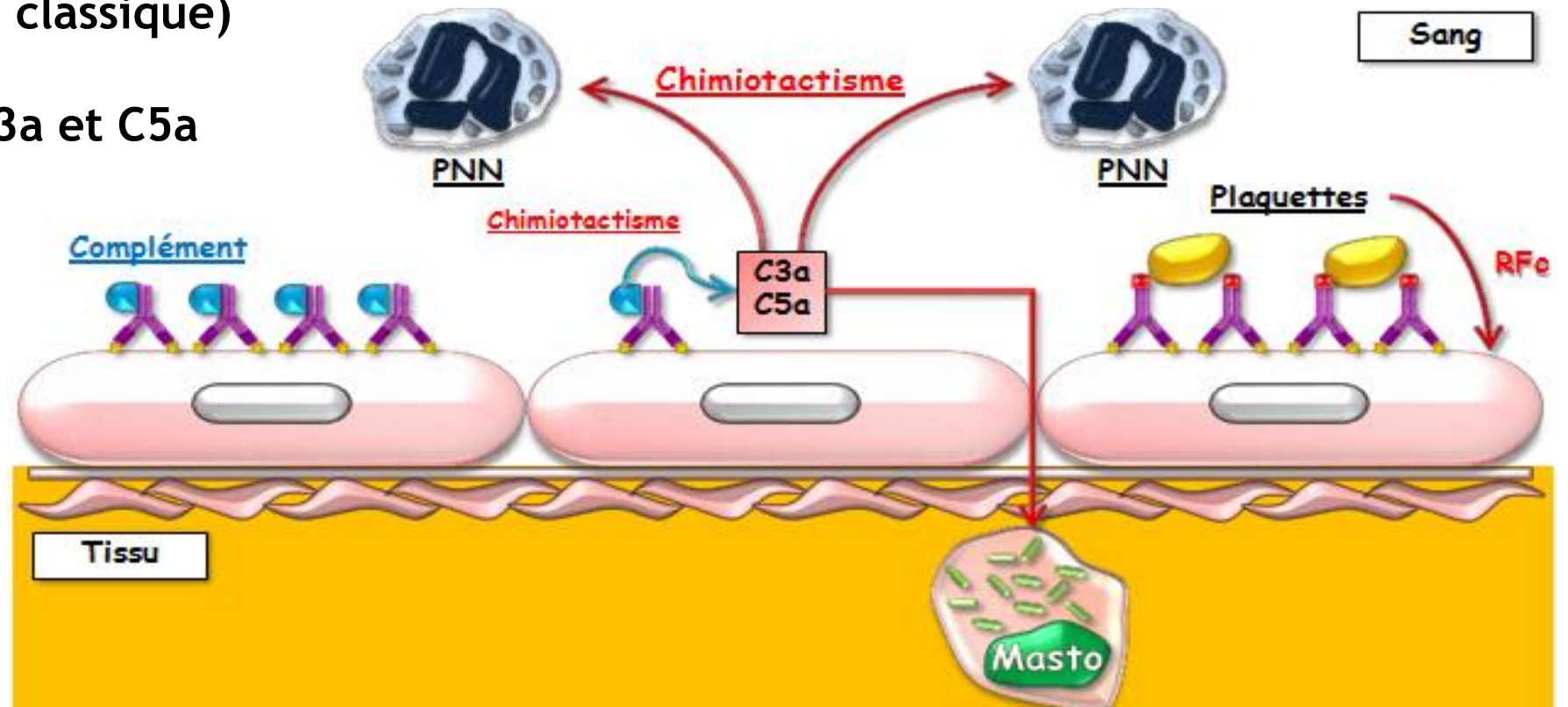
Dépôt de complexes immuns



- Interaction avec le complément, les plaquettes et les mastocytes (récepteur de Fc)
- Libération des amine vasoactives et augmentation de la perméabilité vasculaire

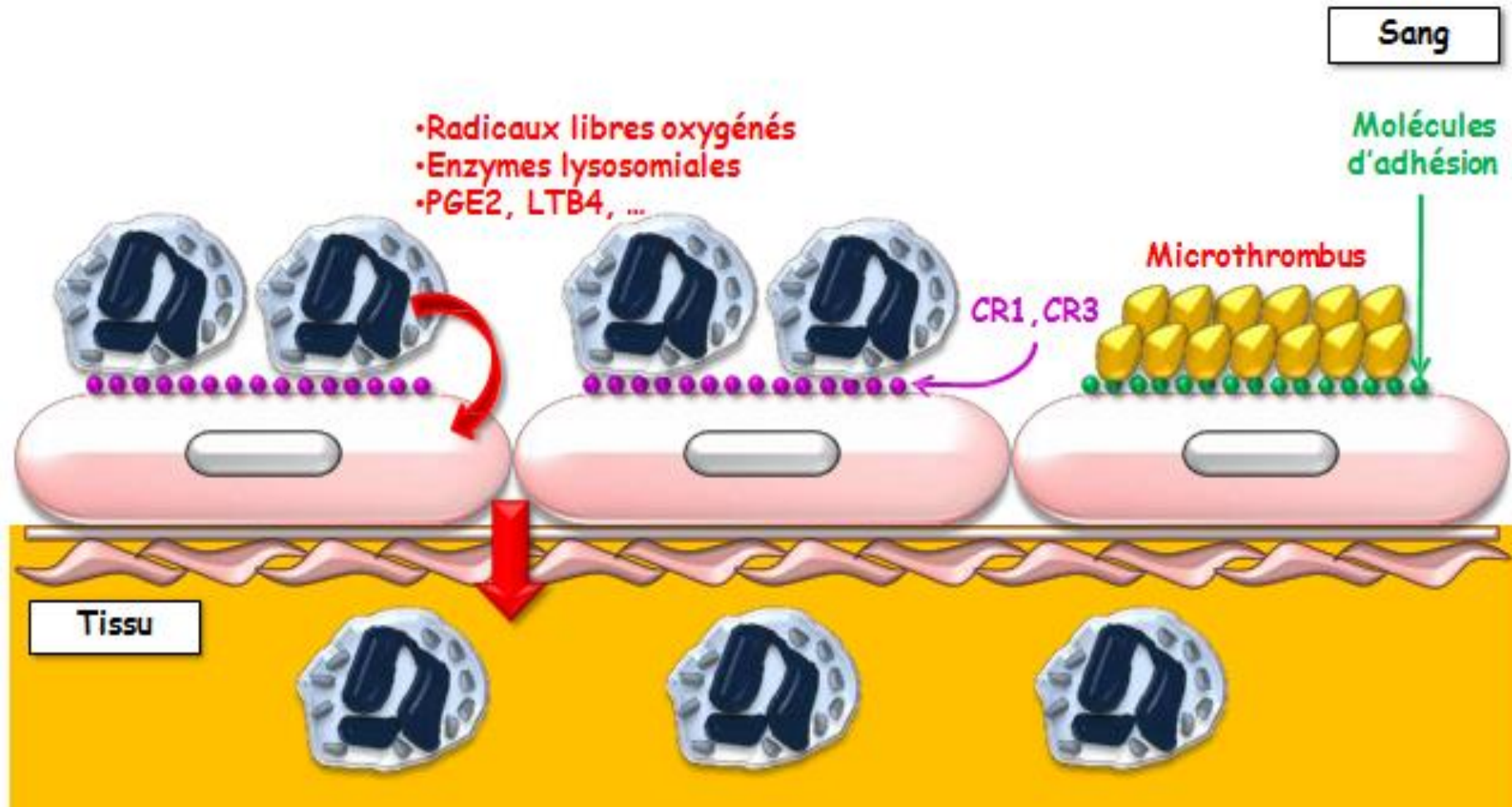
I. Mécanisme lésionnel

- Activation locale inapproprié du complément (v. classique)
- Génération des anaphylatoxines C3a et C5a



- Adhérence et dégranulation des plaquettes
- Initiation de la coagulation locale

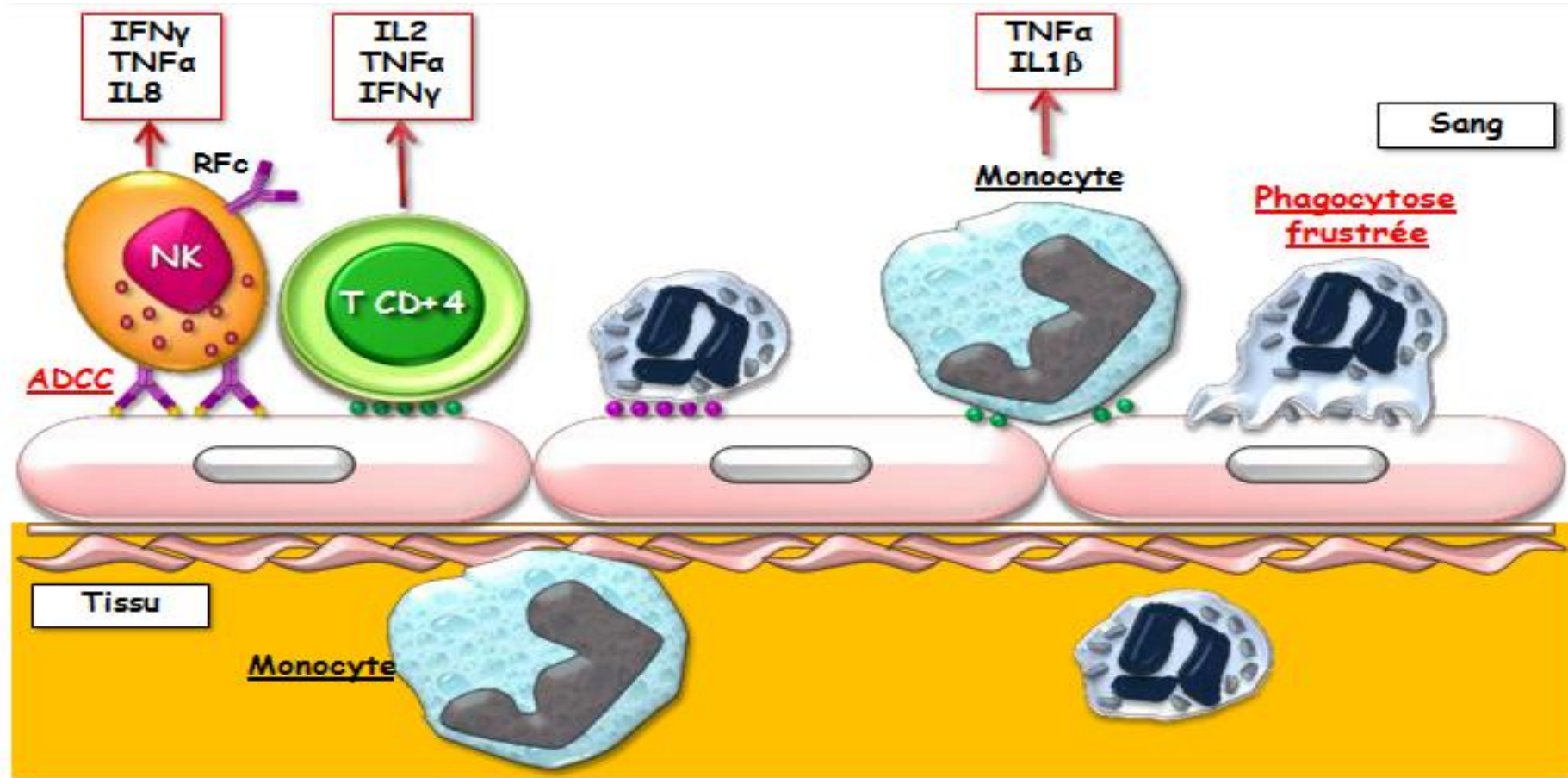
I. Mécanisme lésionnel



- Activation et Infiltration massive de PNN (C5a)
- Phagocytose inefficace
- Thrombose vasculaire locale

I. Mécanisme lésionnel

- Production et libération de cytokines pro-inflammatoires



Réaction inflammatoire IMPORTANTE (auto-entretien) et dégradation des tissus sous-jacents

HSIII localisées : suit le modèle expérimental de réaction d'Arthus → **maladie de type Arthus**

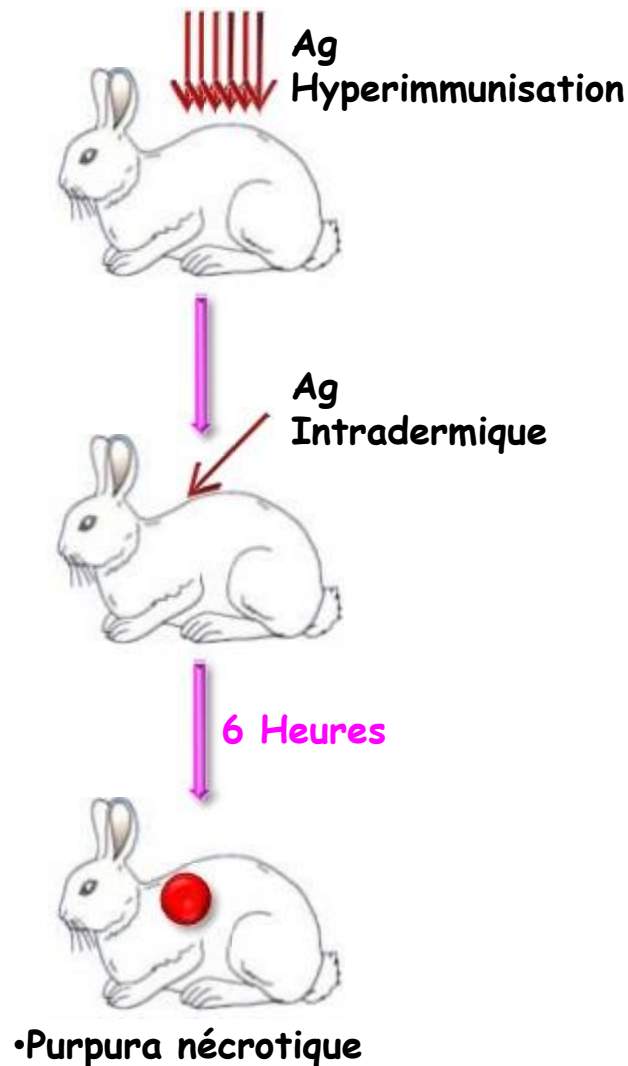
HSIII systémiques: suit le modèle expérimental de la maladie sérique → **maladies par complexes immuns circulants**

* correspondent à de multiples formes étiologiques et histopathologiques mais mettant en jeu des **mécanismes lésionnels communs**.

II. Modèles expérimentaux

1. La réaction d'Arthus:

- un modèle expérimental chez l'animal
Nicolas Maurice Arthus (1903): afin de produire des anticorps à des fins expérimentaux, Il a immunisé des lapins par plusieurs injections SC de sérum de cheval,
- une réaction inflammatoire locale se produisant chez un animal hyperimmunisé qui apparaît quelques heures après une injection intradermique de l'antigène, (c'est-à-dire plus tardivement qu'une réaction d' hypersensibilité immédiate, mais plus précocement qu'une réaction d'immunité cellulaire.)



The Arthus reaction was first described by Maurice Arthus as an acute inflammatory response induced in rabbit skin by a local injection of horse serum in rabbits sensitized by previous injections of the same substance. Although the reaction described originally could have had components of anaphylactic and delayed hypersensitivity responses, the term Arthus reaction best describes the acute response initiated by local deposition of immune complexes and is an example of type III hypersensitivity. Strictly speaking, the Arthus reaction is restricted to the skin and Arthus-like or Arthus-type reactions occur in other organs.

Macroscopiquement:

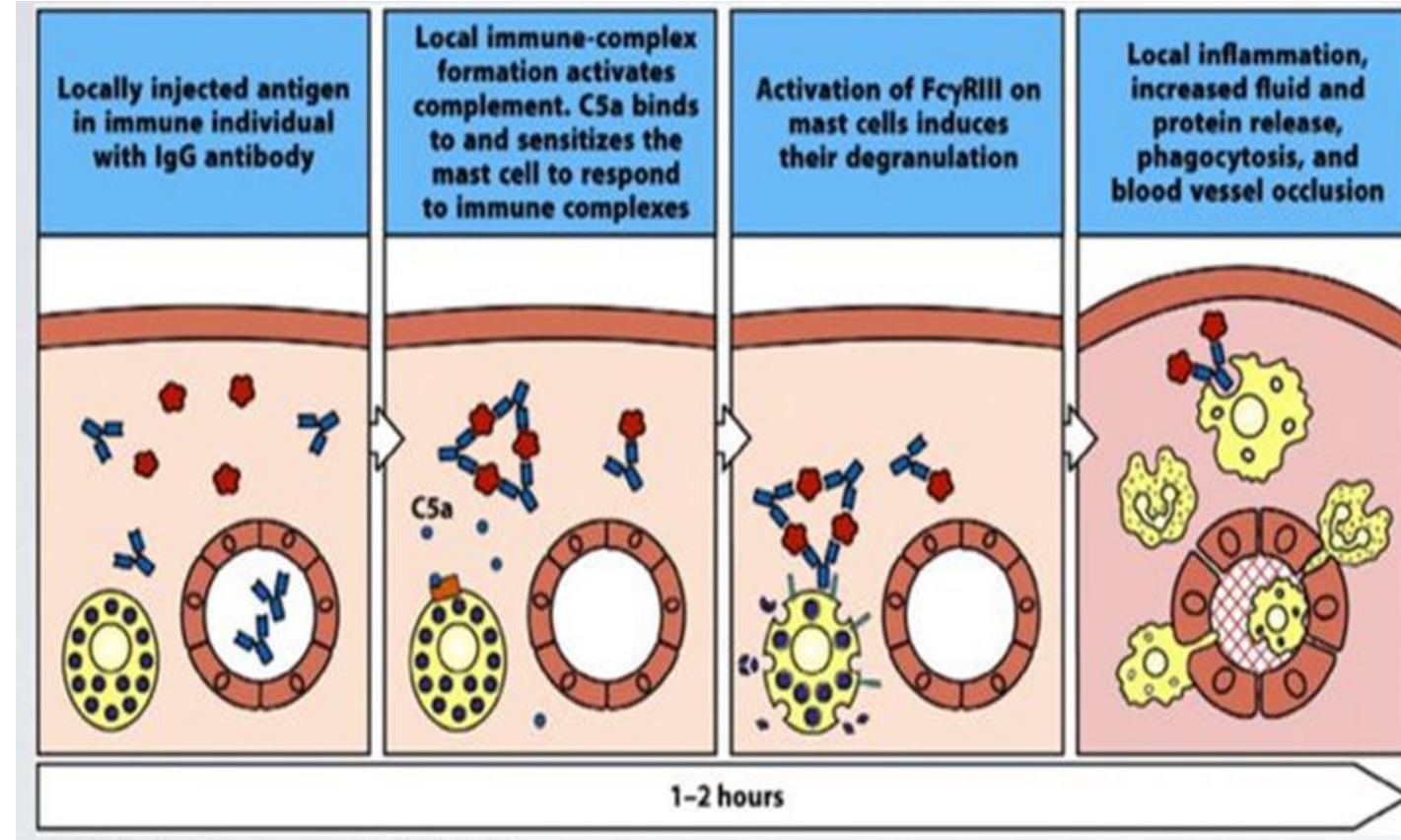
Au point d'injection s'observent un œdème, une infiltration cellulaire de la peau, des pétéchies et une nécrose tissulaire (purpura nécrotique).

→ Lésions irréversibles

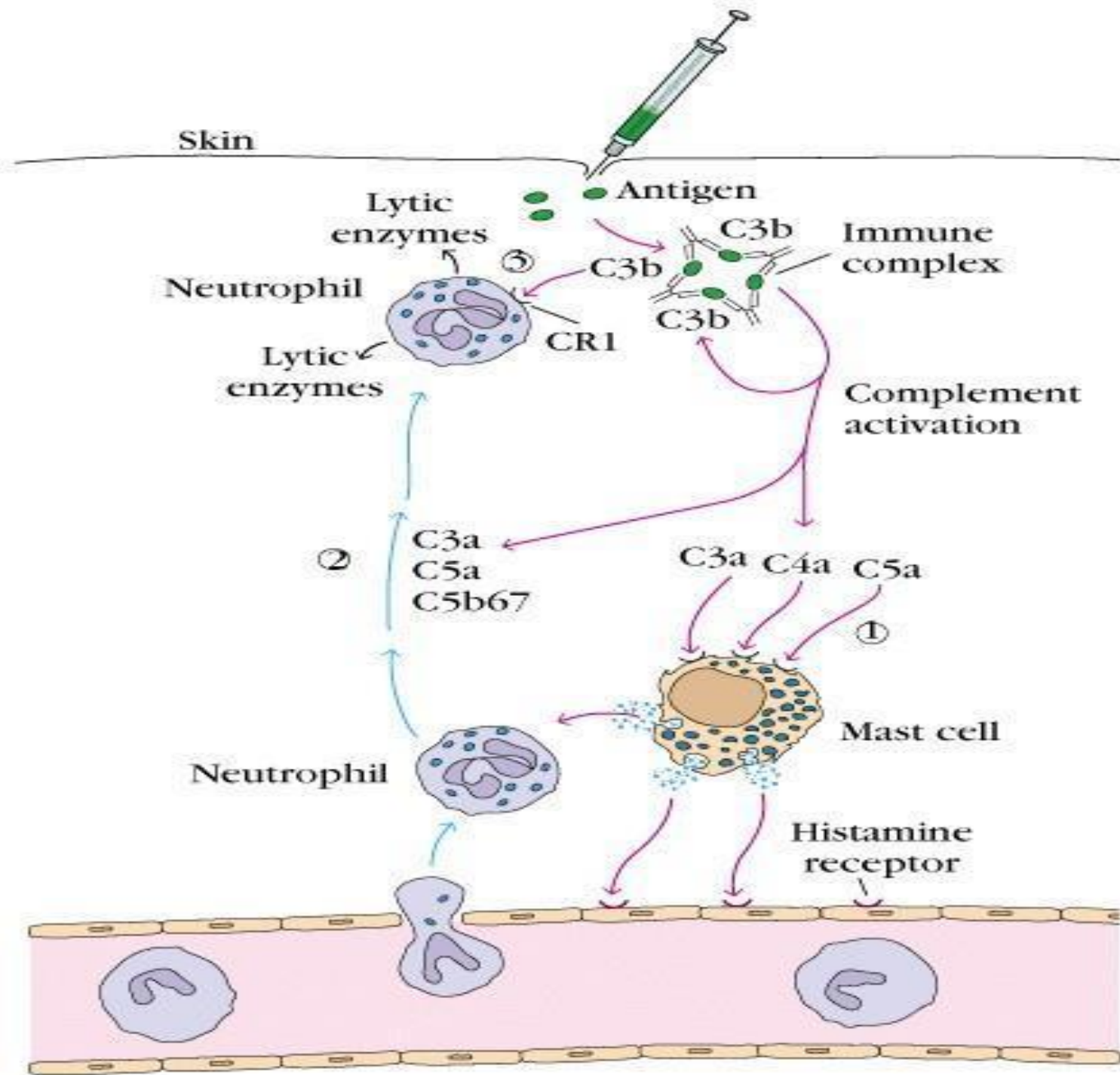
Examen Histopathologique:

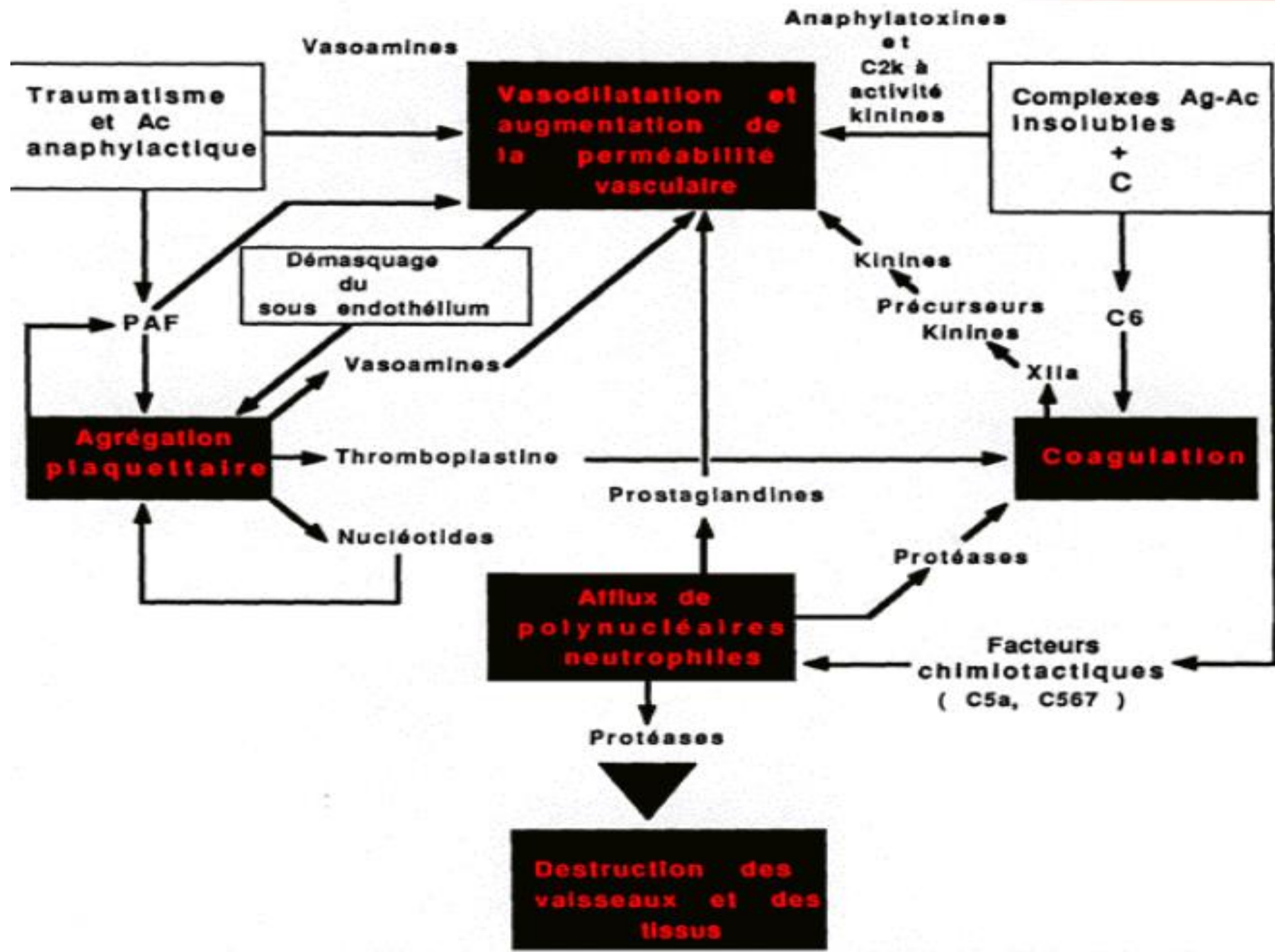
thrombose vasculaire ,
accumulation locale de PNN

IFD: dépôt ag-ac et de C3b sous forme d'agrégats.



- La formation locale de complexes immuns insolubles entraîne une activation du complément par la voie classique et une accumulation de neutrophiles avec thrombose vasculaire locale.
- Les vaisseaux deviennent bloqués par les thrombus et il se produit une exsudation de fluides riches en neutrophiles dans les tissus avoisinants





Antigène	Anticorps	Complément	Cellules
Immunogène+ ++	Précipitants ++: IgG	Présence impérative	PNN +++
OVA BSA LPS	Fixant le complément Concentration élevée d'Ac	Dépôts révélés par IFD	Mastocytes Plaquettes

- Une variante:

La réaction d'Arthus **passive**: La réaction peut être transmise à un receveur non immunisé par injection du sérum du donneur hyperimmunisé.

Directe: L' Ag injecté, localement (ID), rencontre les Ac sériques.

Indirecte: l'anticorps est transféré par voie ID (sérum du donneur ou des Ac purifiés) et l'antigène est injecté par IV

IV. Exemples de pathologies **de type réaction d'Arthus**

Pneumopathies allergiques extrinsèques

- Suite à l'inhalation chronique de substances antigéniques,
- Mécanisme complexe relevant de celui de la réaction d'Arthus
- Pénétration profonde dans les poumons de particules inhalées (spores, protéines...)
- production d'Ac précipitants
- Alvéolite, bronchiolite et pas d'obstruction des voies aériennes.

Maladie du poumon des fermiers:

- o Agent responsable : spores d'actinomycètes thermophiles (*M. faeni*)
- o Signes cliniques : 6 à 10 heures après inhalation de poussières contaminées
- o Toux avec dyspnée sévère et râles cardiaques
- o Fièvre
- o Diagnostic : recherche de précipitines contre un extrait de spores d'actinomycètes



Maladie des éleveurs d'oiseaux:

- o Agents responsables : protéines des fientes présentes dans les poussières inhalées
- o Ag aviaires à l'origine de pneumopathies comparable au poumon des fermiers

Dénomination	Réservoir Antigénique	Antigènes (Présumés)
Maladie du poumon de fermier	Foin, fourrages, paille, céréales, fumier, substances végétales moisies ...	Aspergillus fumigatus Actinomycètes thermophiles ...
Poumon des éleveurs d'oiseaux	Déjections, sérums d'oiseaux (pigeons, poules, dindons, oies).	Protéines aviaires Mucines intestinales « Substances » aviaires indéterminées.
Maladie des climatiseurs ou des humidificateurs	Système de climatisation et/ou d'humidification ou système de ventilation ou de chauffage par air pulsé.	Aspergillus fumigatus Candida albicans Actinomycètes thermophiles Bactéries, Amibes...
Maladie des fromagers	Poussière de Malt et d'orge	A.fumigatus A.clavatus
Maladie des travailleurs du Malt	Croute de fromages	Spores de penicilium casei

Diagnostic

⊕ Fait appel à des éléments d'orientation:

- ◆ L'évaluation clinique,
- ◆ L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR),
- ◆ L'imagerie,

◆ Des tests diagnostic de certitudes

- ◆ Les tests de provocation respiratoire,
- ◆ L'examen histo-pathologique : +++ permettant de poser le diagnostic.

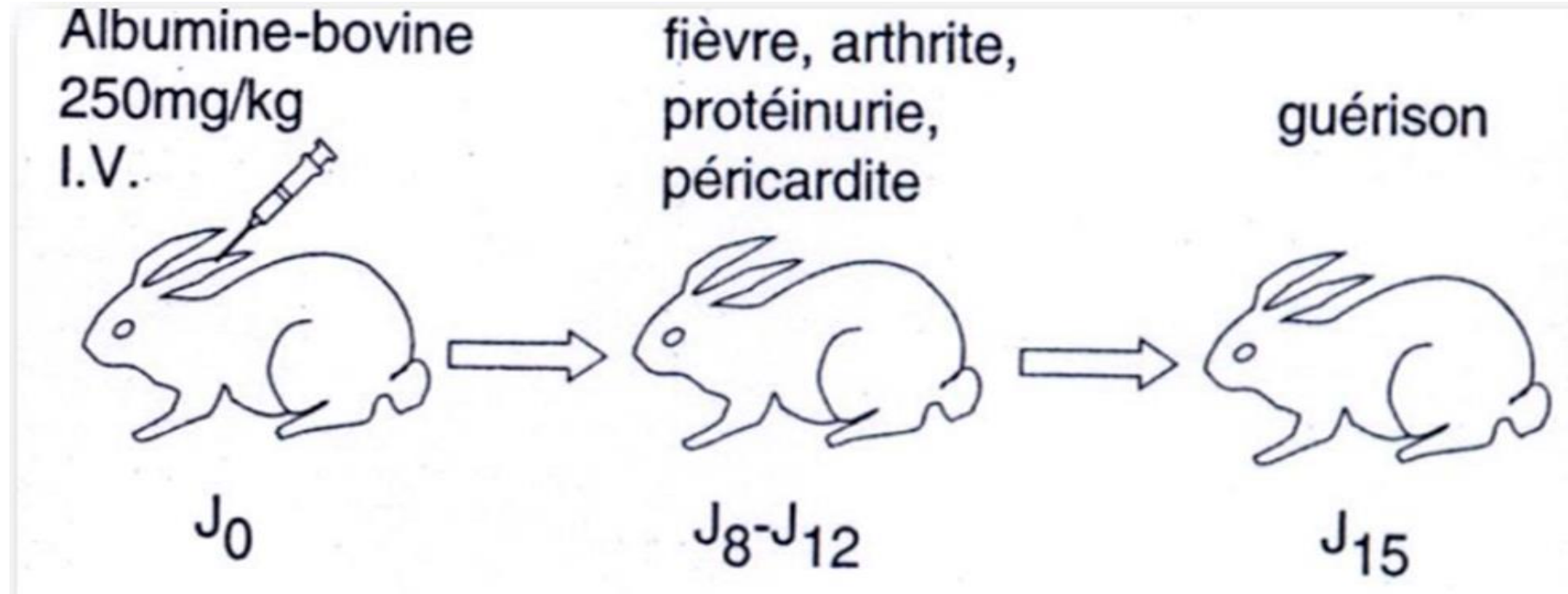
⊕ Deux examens **Immunologiques** contribuent au diagnostic:

- ◆ La recherche d'une alvéolite lymphocytaire dans le liquide lavage broncho-alvéolaire,
- ◆ La recherche de précipitines.

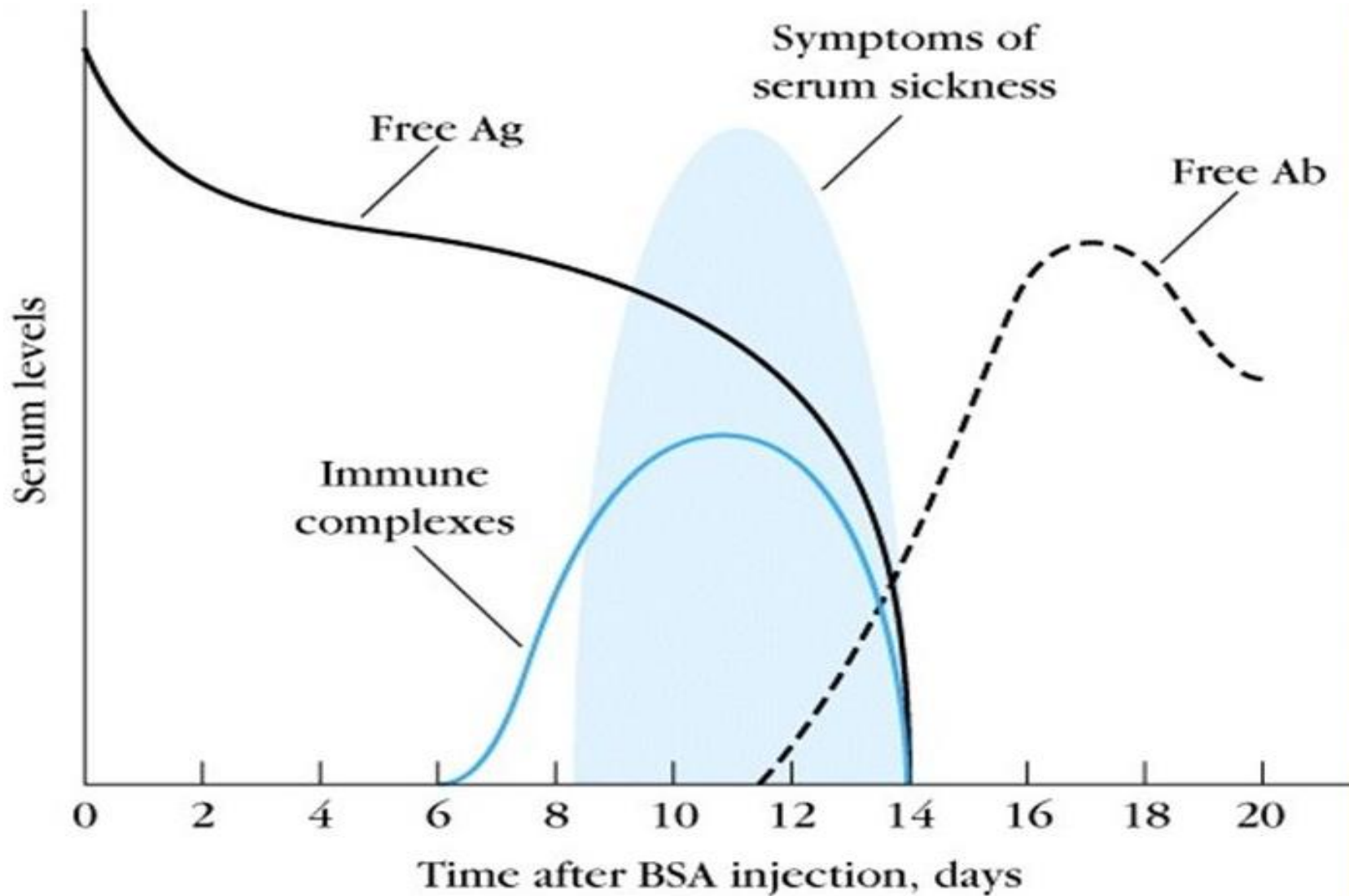
III. Modèles expérimentaux

2. Maladie sérique:

- Ensemble des phénomènes qui étaient observés après l'injection d'un sérum xéno-génique dans le cadre d'une sérothérapie (traitement de tétanos, rage, morsures de serpent, piqures de scorpions)
- Complication de la sérothérapie
- ou modèle de la maladie sérique aiguë ou chronique expérimentale chez le lapin par injection IV du sérum albumine bovine au lapin.



III. Modèles expérimentaux



Cinétique

○ 8-10h après:

fièvre, arthralgies, signes neurologiques vasculaires et glomérulaires.. Conséquence du dépôt des CIC sur différents tissus (biopsie)

○ Biologie:

hyperleucocytose, polynucléose, diminution de c3 et du C4, protéinurie transitoire...puis évolution vers la guérison

- J8: apparition Ac anti-SAB
- Formation de CIC avec un maximum à J10-J12
- En excès d'Ag, les CIC sont de petites tailles → Élimination lente par le système phagocytaire → Persistance dans la circulation → Dépôt de CI sur la membrane basale du glomérule (filtration) et activation du Complément.
- Après augmentation de la production des Ac → CI de plus grande taille → Mieux éliminés → guérison
- Si administration chronique: persistance des CI et maladie sérique chronique

Les petits CI solubles (**en excès d'antigène**) n'activent pas efficacement le complément et ne sont pas facilement phagocytés → **phagocytose inefficace** → relargage du contenu toxique des PNN au sites de dépôt des CI circulants (médiateurs..)

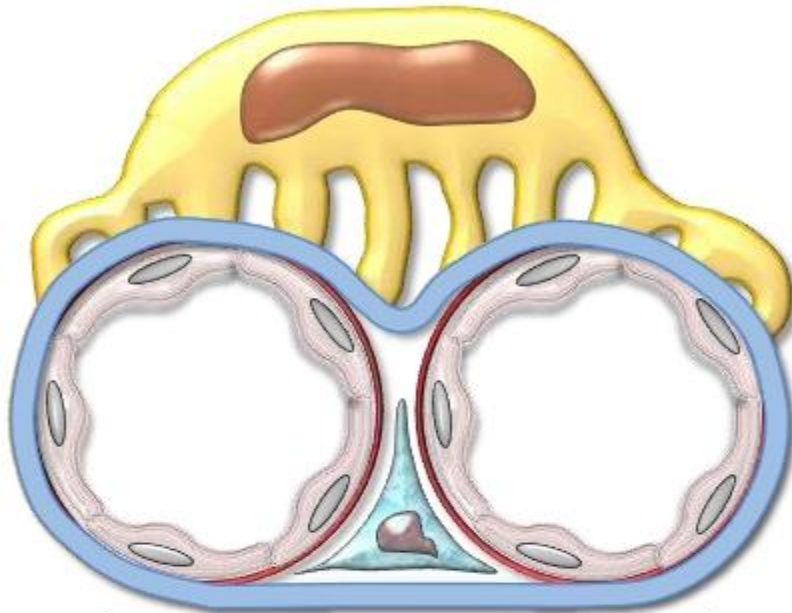
Principales sites de dépôts des CI (ou s'effectuent une filtration du plasma) :

- ❑ la membrane basale des glomérules des reins
(glomérulonéphrite)
- ❑ Membrane synoviale des Articulations (arthrite)
- ❑ la membrane basale des vaisseaux (vascularite)

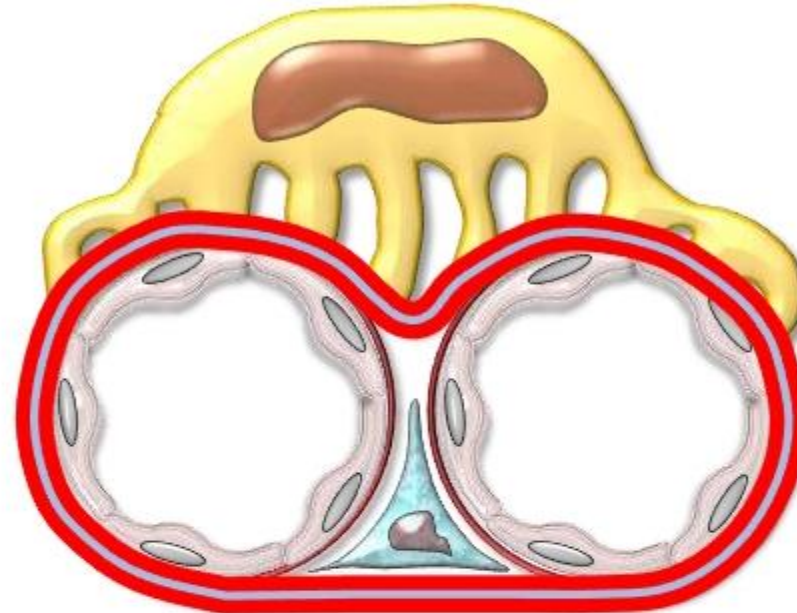
IV. Maladies à Complexes immuns circulants

1. Infection persistante :

La source antigénique peut être un agent infectieux dont la multiplication n'est pas suffisamment contrôlée par la RI ou le traitement ATB.



Segment de glomérule normal



Glomérulonéphrite aigue

(Dépôts endo et extramembraneux)

Exemple: Angine à Streptocoques compliquée d'une GNA.



IV. Maladies à Complexes immuns circulants

2. Maladie auto-immune

Maladies au cours desquelles l'Ag est constamment produit par l'organisme (Ag endogène)

Lupus Erythémateux déssiminé: présence, au niveau systémique,
« ADN natif/Auto-Ac anti-ADN natif »



Polyarthrite Rhumatoïde : dépôt de **CI (FR: IgM anti-IgG)** au niveau du liquide synovial et au niveau sérique, à l'origine d'une réaction inflammatoire locale (consommation de complément) et/ou systémique.
Elle surtout de type IV par la réponse immunitaire cellulaire dirigé contre la membrane synoviale



IV. Maladies à Complexes immuns circulants

- **Glomérulonéphrite primitives à CIC:**

On a décrit, aussi, les **glomérulonéphrites primitives à CIC** témoignant de l'existence d'un processus chronique de lésions des glomérules rénaux par dépôt de **CIC** et activation du complément au niveau des capillaires glomérulaires et de la **MBG**.

La nature des lésions et, donc, le type de GN dépend de la taille des **CI** et de leur quantité :

- **Petits CI traversent la Mb glomérulaire et se retrouvent au niveau épithélial**
- **Grands CI s'accumulent au niveau endothélial, dans le mésangium**

- **Vascularites...**

L'émergence et la résolution des manifestations lésionnelles et les symptômes cliniques lors de ces pathologies suivent strictement la formation des **CI qui sont la cause des lésions

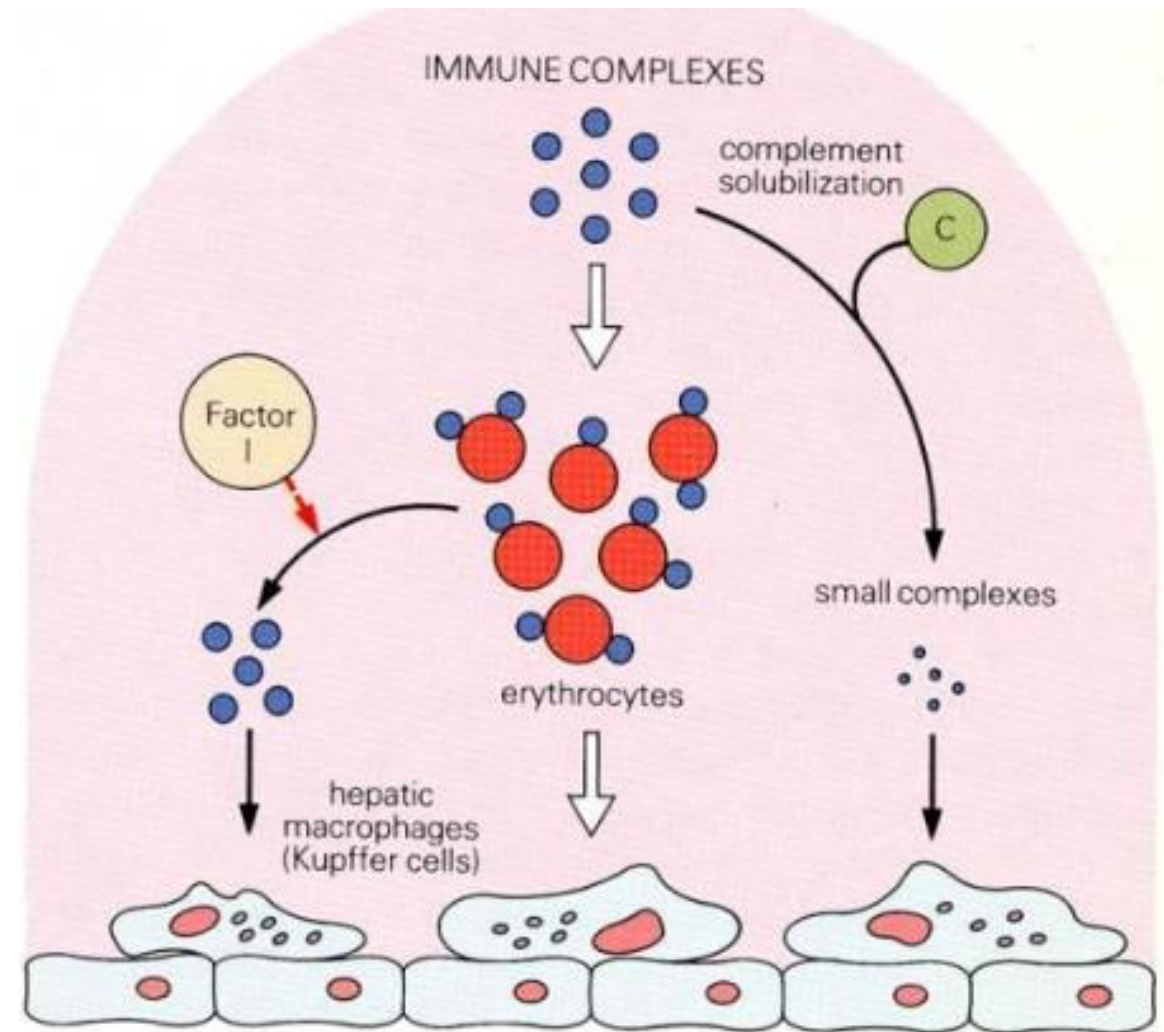
❑ La production des CI se fait lors des réponses de type humorale de façon transitoire et n'a pas de conséquence pathogène.

Les complexes immuns sont normalement éliminés par le système phagocytaire mononuclé.

- Le CI active le complément → Formation C3b qui opsonisent les CI
- Phagocytose par les cellules mononucléées CR1+ (C3b-R)(foie et rate)
- Epuration des CI facilitée par l'expression de CR1 par les érythrocytes

✓ En cas de Formation de complexes de plus grande taille → activent plus efficacement le complément → opsonisation → depot plus facilité sur les érythrocytes → epuration plus facile au niveau des vaisseaux sinusoides hépatiques et spléniques

Élimination des CI par le système phagocytaire:



Roitt, 1990

La taille des CI formés dépend de:

- Antigène
- Anticorps
- Leurs concentrations respectives
- Interactions avec les autres constituants plasmatiques

Facteurs liés à l'antigène:

- Taille
- nombre de déterminants antigéniques
- Propriétés physicochimiques
- Durée d'exposition à l'Ag: S'il y a production d'une grande quantité de complexes immuns, les mécanismes d'élimination de ces complexes seront débordés, ex: infection persistante.

Ac:

- Valence
- affinité
- fixation du complément

Pour être pathogènes, les CI doivent avoir une certaine taille:

- Si les CI sont trop grands ils sont phagocytés par les Macrophages;
 - S'ils sont trop petits ($<19 S$) incapables d'induire une réponse inflammatoire;
 - S'ils sont de taille adéquate ($\geq 19 S$) dépôt sur la membrane basale exposée.

Solubilisation des CI par le complément:

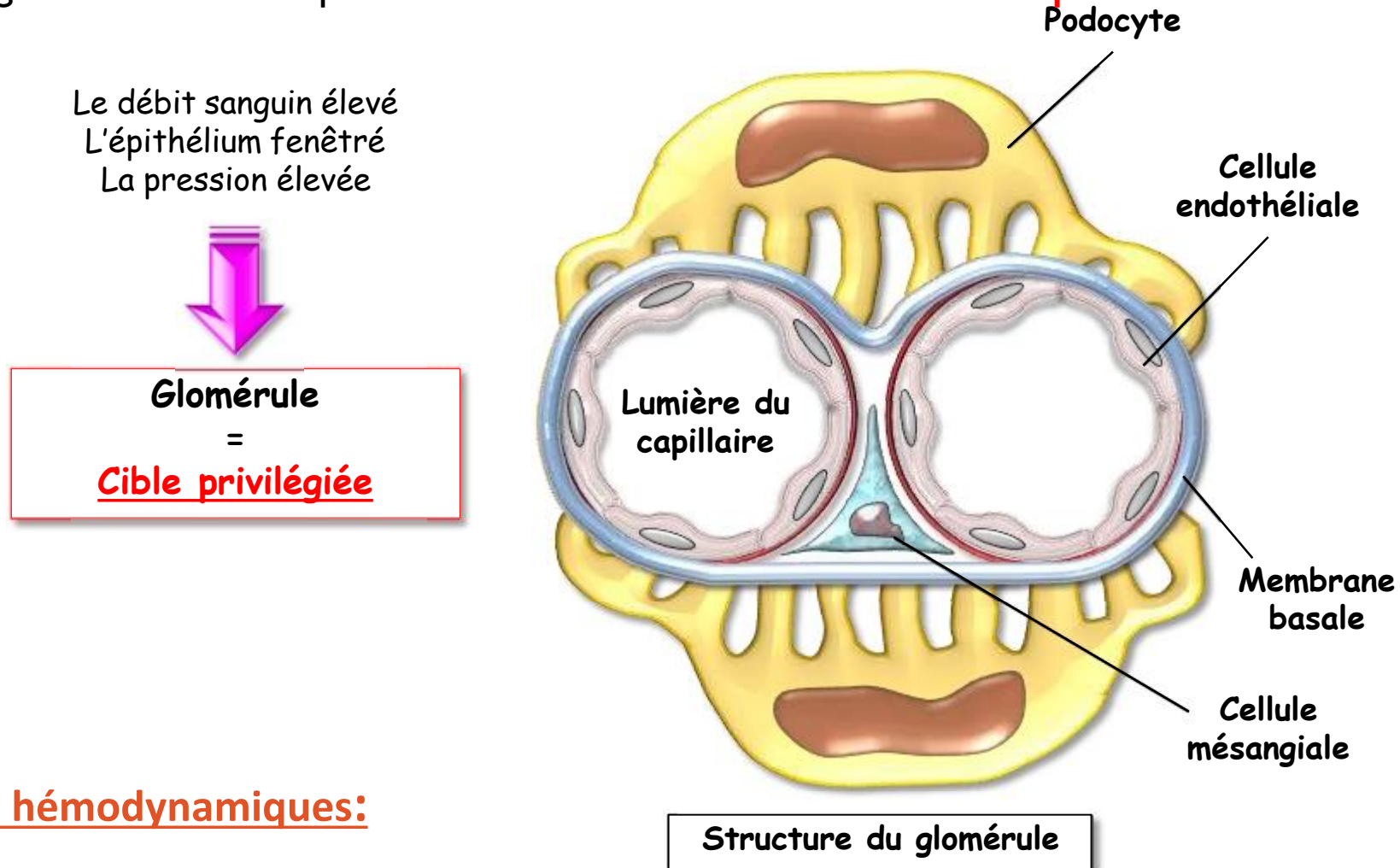
- L'interposition de C3b et C3d dans les CI empêche la fixation d'Ac supplémentaire (diminution du nombre d'épitopes disponibles pour d'autres AC)
- Si déficit en complément, mauvaise solubilisation des CI → Dépôts tissulaires facilités probables
- ✓ Des CI préformés insolubles sont dissous après addition de sérum frais en 15 min à 37
- ✓ Un sérum chauffé à 56 c n'a aucun effet solubilisateur.
- ✓ Les CI déposés physiologiquement dans les tissus, seraient aussi soumis à cette action du complément (grande fréquence de MAI type lupique au cours des déficits en composant).

Dépôt favorisé par certains conditions:

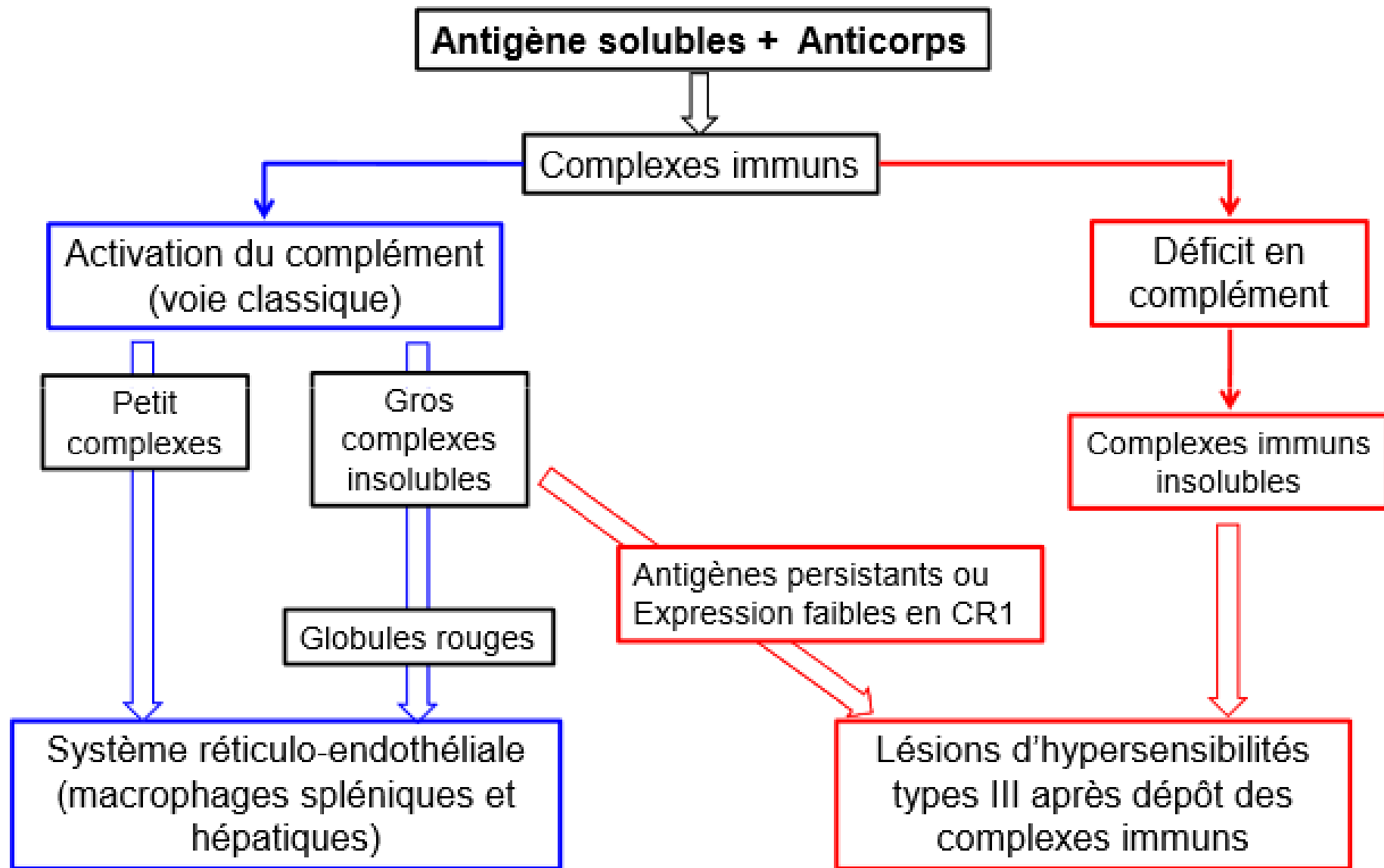
1. Augmentation de la perméabilité vasculaire:

Par action des substances vaso-actives:

La libération **d'histamine et d'amines vasoactives** par les Monocytes, les PNB et les plaquettes, induit une augmentation de la perméabilité vasculaire favorisant le **dépôt de CIC**

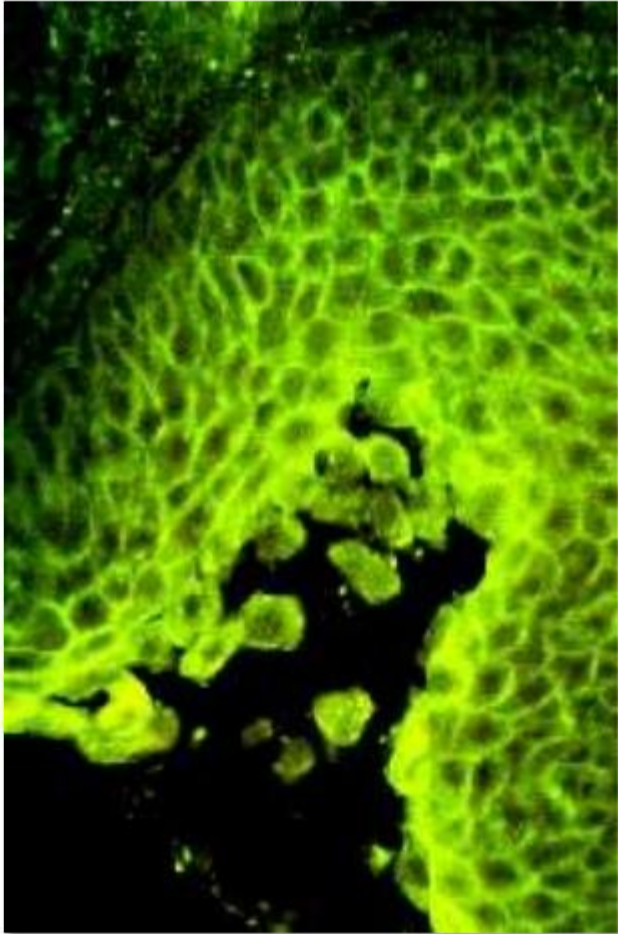


2. Facteurs hémodynamiques:



V. DÉTECTION DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS

A. Détection des dépôts d'Ig par IFD



Détection du dépôt des CIC
au niveau de la peau par
IFD

Cette détection est réalisée sur coupes tissulaires obtenues à partir de biopsies et mettant en évidence

- des dépôts d'aspect granuleux d'IgG ou IgA,

-de composants du Complément (C') [C3, C1q] au niveau du site des lésions d'HS

et cela avec une grande sensibilité et une grande spécificité.

V. DÉTECTION DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS

B. Étude du complément

- ⊕ La diminution de l'activité CH50, de même qu'une diminution des fractions C3, C4 et/ou du facteur B peut correspondre à une consommation de C' de l'organisme qui excède les capacités de synthèse.
- ⊕ Il s'agit d'un test d'orientation, qui est peu sensible car les taux de C' demeurent normaux dans bon nombre de maladies à CI.
- ⊕ L'abaissement du C3 et du C4 a, cependant, une valeur pronostique au cours du lupus érythémateux systémique (LES) où on l'observe, préférentiellement, dans les formes graves avec atteinte rénale.

V. DÉTECTION DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS

C. Détection des CIC

1. Détection basée sur les propriétés physico-chimiques des CIC

- ⊕ Les Complexes Immuns Circulants (CIC) des molécules de **Poids Moléculaire** élevé
PM CIC > PM Ig
- ⊕ Il s'en suit une modification de leurs propriétés de **solubilité** et de **charge électrique**.
- ⊕ Se fait indépendamment de l'Ag (n'utilise pas d'Ag de détection).
- ⊕ On peut citer:

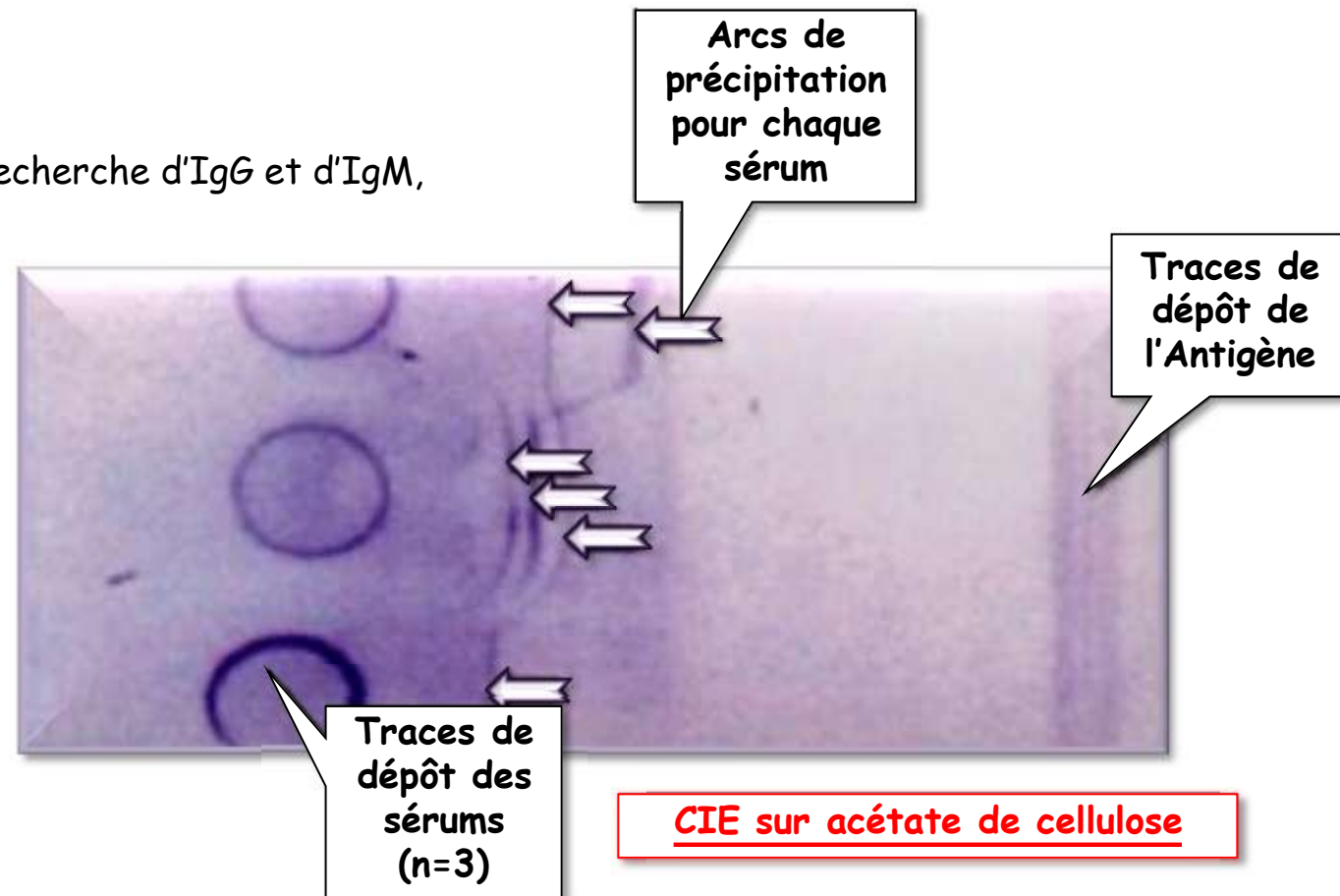
La précipitation des CIC par le PEG 6000.

Les Précipitines

⊕ Présence d'Ac sériques dirigées contre l'Ag incriminé pouvant formé des complexes précipitants.

⊕ On a recours à:

- ◆ IDD,
- ◆ **CIE**,
- ◆ ELISA à la recherche d'IgG et d'IgM,
- ◆ IEP.



V. DÉTECTION DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS

2. Détection basée sur les propriétés de fixation du complément par les CIC

Mettant en jeu 3 types de techniques:

a. Test de déviation du C1q

- ⊕ Consiste en la mesure de **l'activité anti-complémentaire** :
 - ◆ Incubation de l'échantillon de sérum (sensé contenir une quantité importante de **CI**) avec une **source de Complément**,
 - ◆ Puis dosage de l'activité anti-complémentaire résiduelle (dosage hémolytique).
- ⊕ Test **sensible** et **spécifique**.

b. Mesure directe de l'interaction CI-C1q radiomarqué

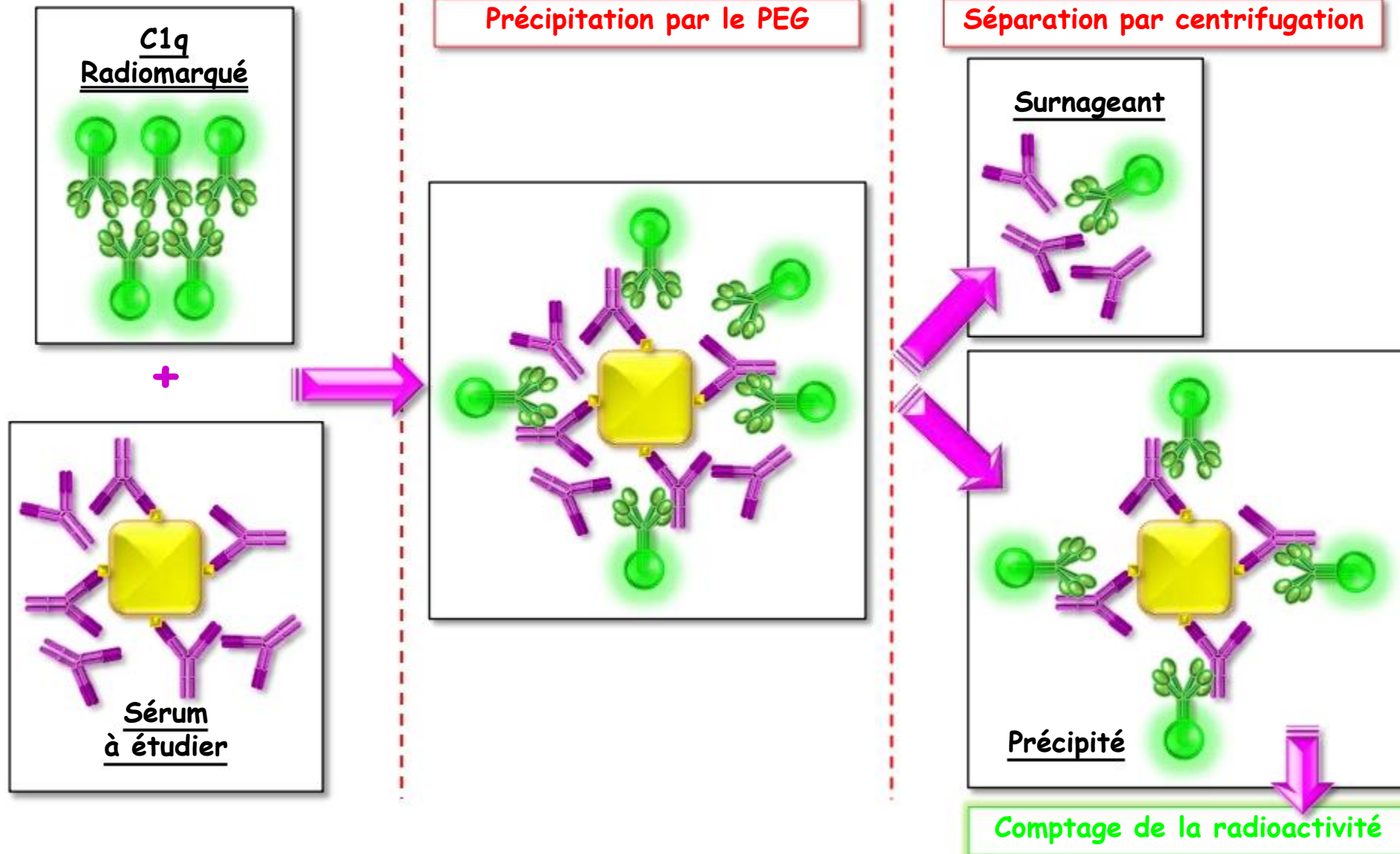
- ⊕ Test permettant une **mesure directe de l'interaction CI-C1q**.
- ⊕ **Méthode de référence**.
- ⊕ **Bonne sensibilité** et **bonne spécificité**
- ⊕ Quantitative (mesure de radioactivité).

c. Dosage ELISA des CIC fixant le C1q

- ⊕ CIC se fixant sur le C1q humain purifié fixé au niveau des cupules.

V. DÉTECTION DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS

b. Mesure directe de l'interaction CI-C1q



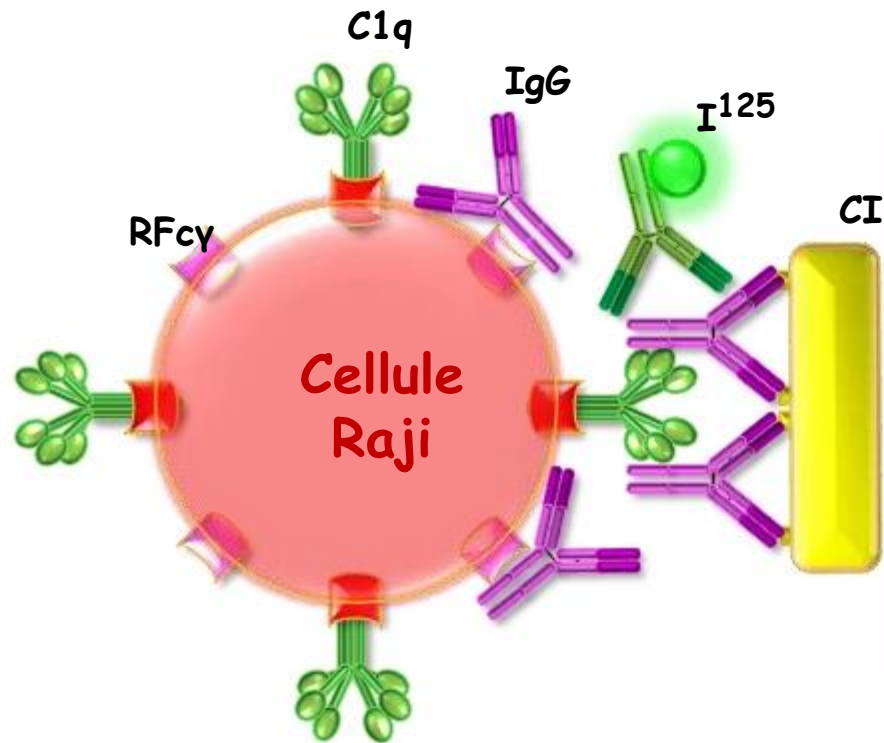
V. DÉTECTION DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS

3. Détection basée sur les interactions des CIC avec le facteur rhumatoïde

- ⊕ Elle utilise la propriété des **FR** de se lier aux CI/IgG
- ⊕ Technique de dosage analogue à la précédente [le FR joue le rôle du C1q* (FR*)]

4. Méthode utilisant la liaison des CI à des récepteurs

- ⊕ Utilise les cellules **Raji** (cellules lymphoblastoïdes, exprimant des récepteurs au complément).



- ⊕ Par leurs récepteur pour le fragment Fc des IgG et le C1q, ces cellules captent les CI (recouverts de C1q et de C3).
- ⊕ On rajoute des anti-Immunoglobulines humaines marquées à l'I¹²⁵.
- ⊕ Après centrifugation, on élimine le surnageant.
- ⊕ La radioactivité persistant dans le culot est proportionnelle à la quantité des CI fixés sur les cellules Raji.