

Hypersensibilité type IV

- LES DIFFÉRENTS SOUS-TYPES
- LES MÉCANISMES DE L'HS IV
 - EXEMPLES CLINIQUES
 - EXPLORATION

Introduction

	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Effecteur	IgE	IgG		IgG	T _H 1	T _H 2	CTL
Antigène	allergène	cellulaires ou de la matrice	Récepteurs membranaires	Antigènes solubles (complexes immuns)	Antigènes solubles	Antigènes solubles	Antigènes cellulaires
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Complément et phagocytes	Signal via le récepteur	Complément, phagocytes	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles, et mastocytes	cytotoxicité
délai d'apparition des symptômes	Immédiat 5-15 mn	Semi retardé 4-8 h	Semi retardé 4-8 h	Semi retardé 4-8 h	Retardé 1-3 j	Retardé 1-3 j	Retardé Quelques j
Exemple de pathologies	Rhinite et asthme allergique, eczéma atopique, choc anaphylactique	Allergies médicamenteuses, MHNN	Maladie de Basedow	Maladie sérique, Phénomène d'Arthus	Dermatite de contact; réaction tuberculinique	Certaines maladie parasitaires, asthme chronique	Diabète type 1

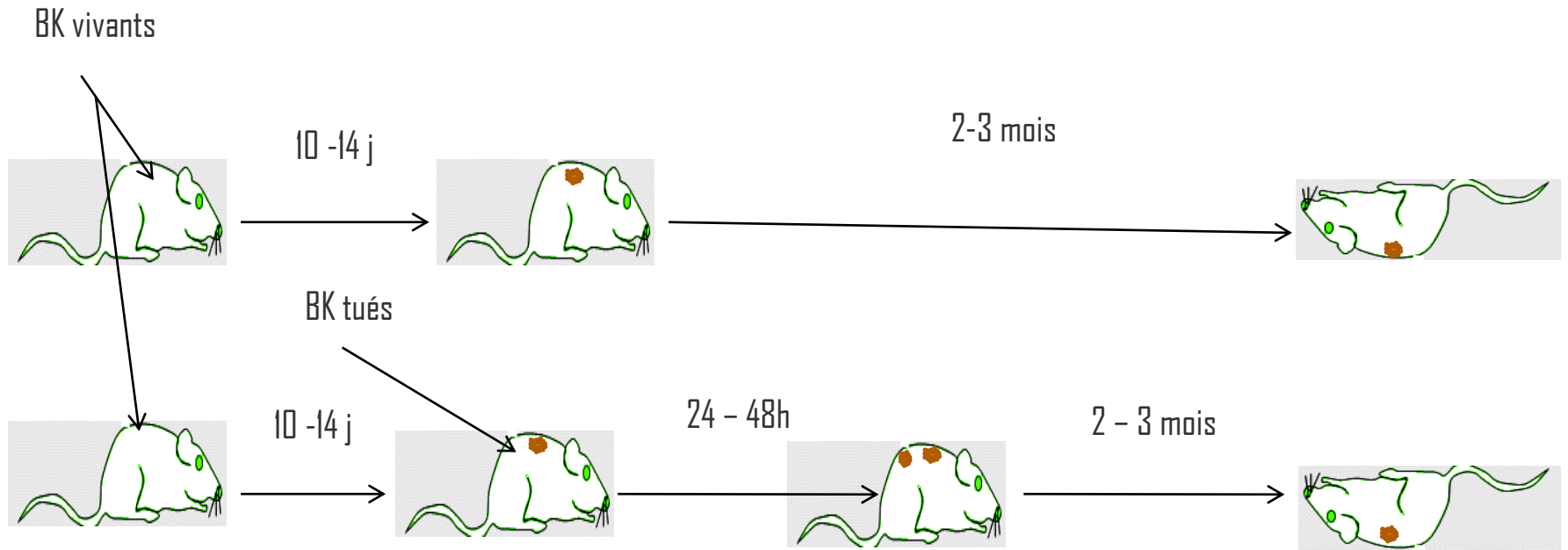
Les états d'hypersensibilité type IV

- un ensemble de réactions qui prennent **plus de 12h** pour se développer : **hypersensibilité retardée** (delayed type hypersensitivity)

- Les effecteurs sont cellulaires (lymphocytes T, monocytes, macrophages etc.) : **hypersensibilité à médiation cellulaire**

RÉACTIONS DE TYPE TH1

- La réponse cellulaire effectrice est :
 - Un composant normal de l'immunité adaptative (réponse cytotoxique et réponse Th1)
 - Est essentiel au contrôle des pathogènes intracellulaires et cellules tumorales
 - Dans **certaines circonstances**, Si cette réponse est exacerbée, mal contrôlée et non régulée, elle entraîne des **dégâts tissulaires**,
- HS IV Toujours localisée dans un tissu.



Phénomène de Koch (réaction à la tuberculine)

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

Les différents types d'hypersensibilité type IV

Hypersensibilité de	Délai maximal d'apparition	L'antigène inducteur	Exemple de pathologie
Contact	48 à 72 h	haptènes	Dermatite de contact
tuberculinique	48 à 72 h	Ag solubles de divers organismes	Tests diagnostic
Granulomateuse	21 à 28 j	Microorganismes vivant ou particules inertes	<ul style="list-style-type: none">• tuberculose• lèpre

L'hypersensibilité de contact

- Définit cliniquement par **une réaction eczémateuse** au site de contact avec l'allergène.
- Elle est due le plus souvent à des haptènes (PM<1kDa).

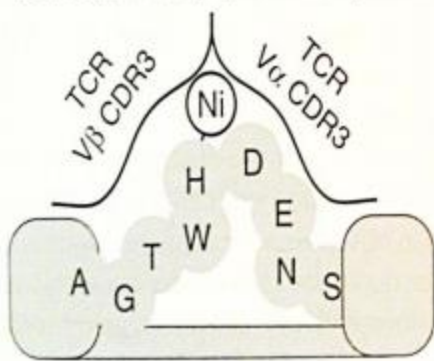
	Allergène responsable de HS de contact
Métaux	Sels de chrome (ciment), nickel, cobalt, mercure
Matières plastiques	Résine époxy, résine acryliques et phénoliques
Solvant organiques	Colles, térébenthine, pesticides, teintures et produits cosmétiques
Médicaments	pénicillines, les sulfamides, l'allopurinol et les antiépileptiques
Produits végétaux	Poison ivy, poison aok, bulbe du tulipe, caoutchouc



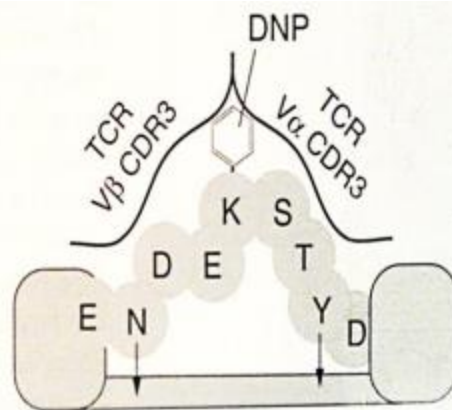
Phase de sensibilisation

- L'haptène lipophile pénètre dans **l'épiderme**.
- Il se conjugue, le plus souvent de manière covalente à des protéines du soi pour former des **néoantigènes**.
- Les néoantigènes sont pris en charge par les **cellules de Langerhans de l'épiderme**.

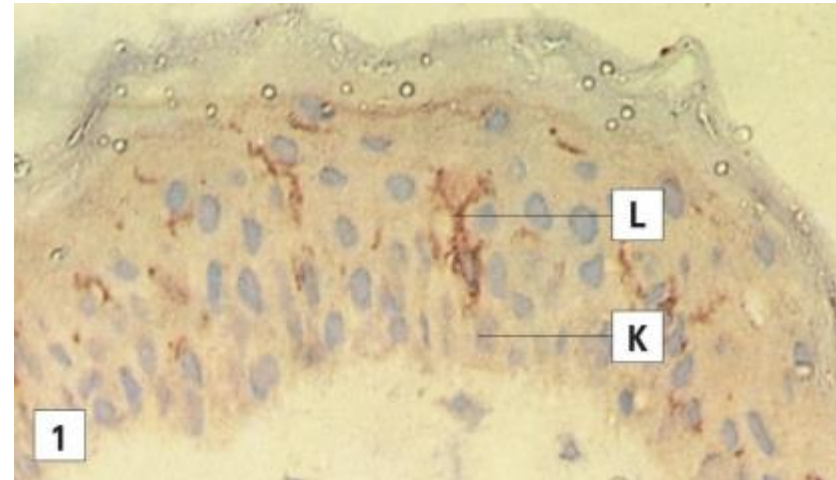
Formation de peptides hapténisés



Nickel



dinitrophényl (DNP)



Phase de sensibilisation

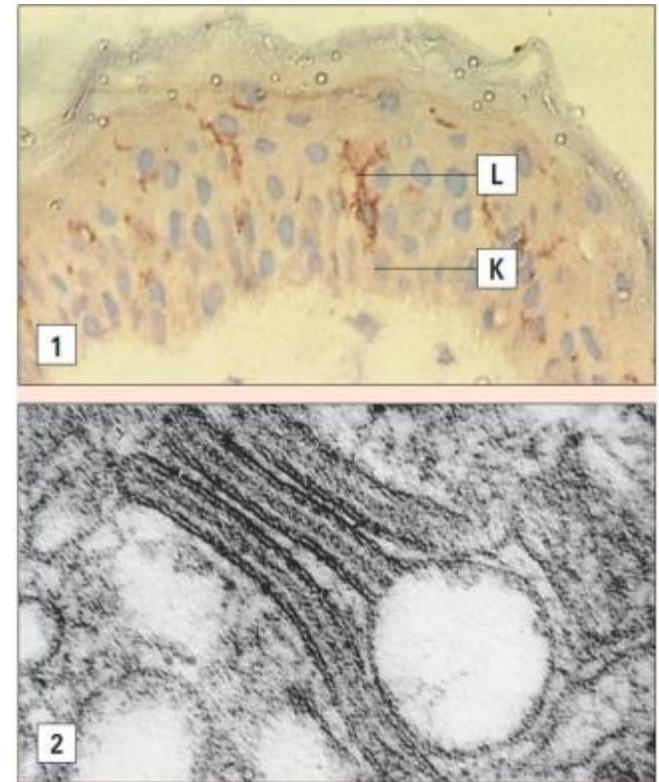
Rôle du kératinocyte :

- Activé par plusieurs stimuli, entre autre des agents sensibilisants et des irritants
- Les kératinocytes activés peuvent sécrétés plusieurs cytokines :
 - Cytokines proinflammatoires : IL-1, TNF et GMCSF qui peuvent activer les cellules de Langerhans.
 - L'IL-3, qui peut induire la sécrétion de cytokines anti-inflammatoire comme l'IL-10 et TGF qui peuvent abolir les réaction HS

Phase de sensibilisation

- 2 à 4 % de la population cellulaire épidermique. Elles sont situées préférentiellement en position suprabasale dans l'épiderme.
- Les cellules de Langerhans immatures captent les néoantigènes par micropinocytose.
- des CPA capables d'orienter la réponse immune soit dans le sens d'une réponse inflammatoire, soit dans le sens d'une tolérance active.
- Elles deviennent matures sous l'effet des cytokines proinflammatoires (IL-1 et TNF- α) produits par les kératinocytes et d'autres cellules.

Cellules de Langerhans

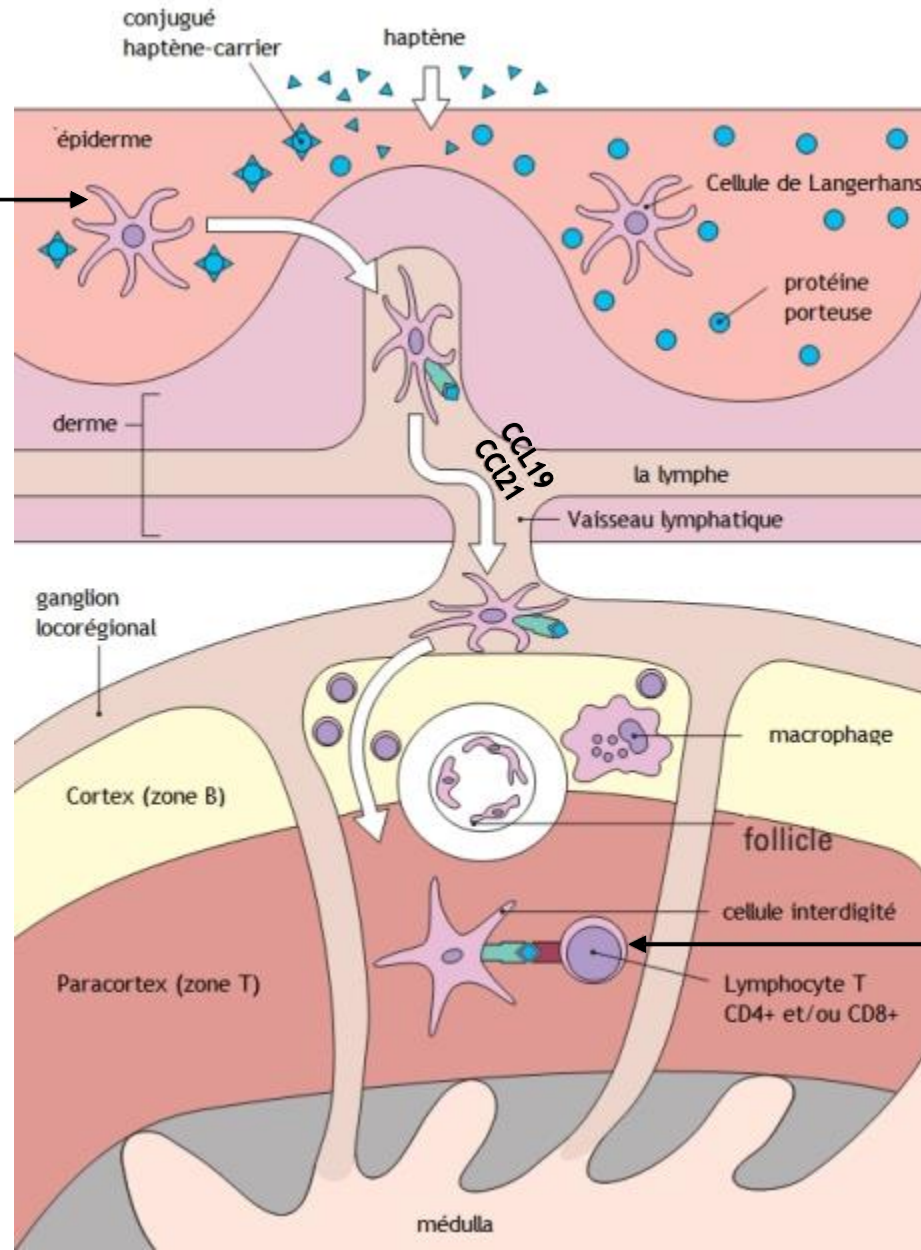


Granules de Birbeck

Phase de sensibilisation (10 à 14 jours)

Cellule de Langerhans

- Présentation des haptènes par :
 - Voie exogène : HLAII
 - Voie endogène : HLA I
- Fixation directe de l'haptène sur les complexes HLA/peptide
- ↓ CCR6 et ↑ CCR7 et répond au CCL19 et CCL21
- Migre vers le gg sous forme de cellule voilée



Lymphocytes mémoires et effecteurs :

- CD4 ou CD8 effecteurs
- CD4 régulateurs (induits)
- Expriment :
 - LFA-1 et VLA-4
 - CXCR4 et CCR5
- Circulent entre le sang et les tissus enflammés

Phase de provocation et HSR (48 à 72h)

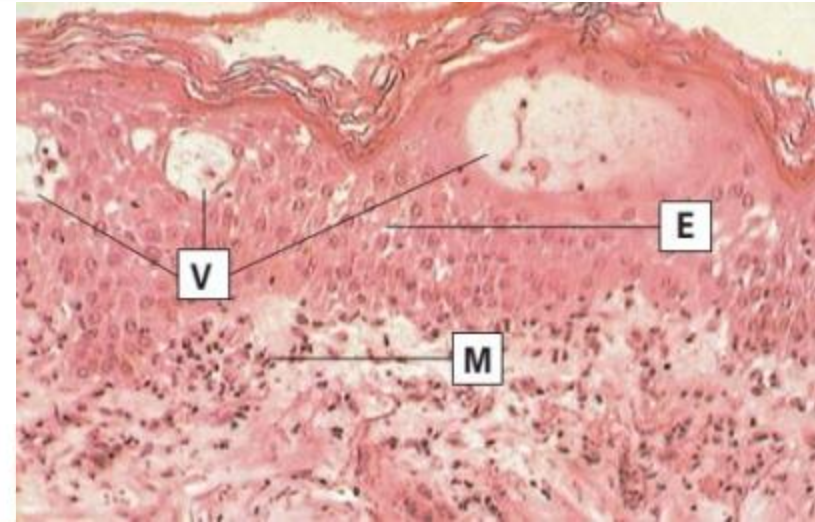
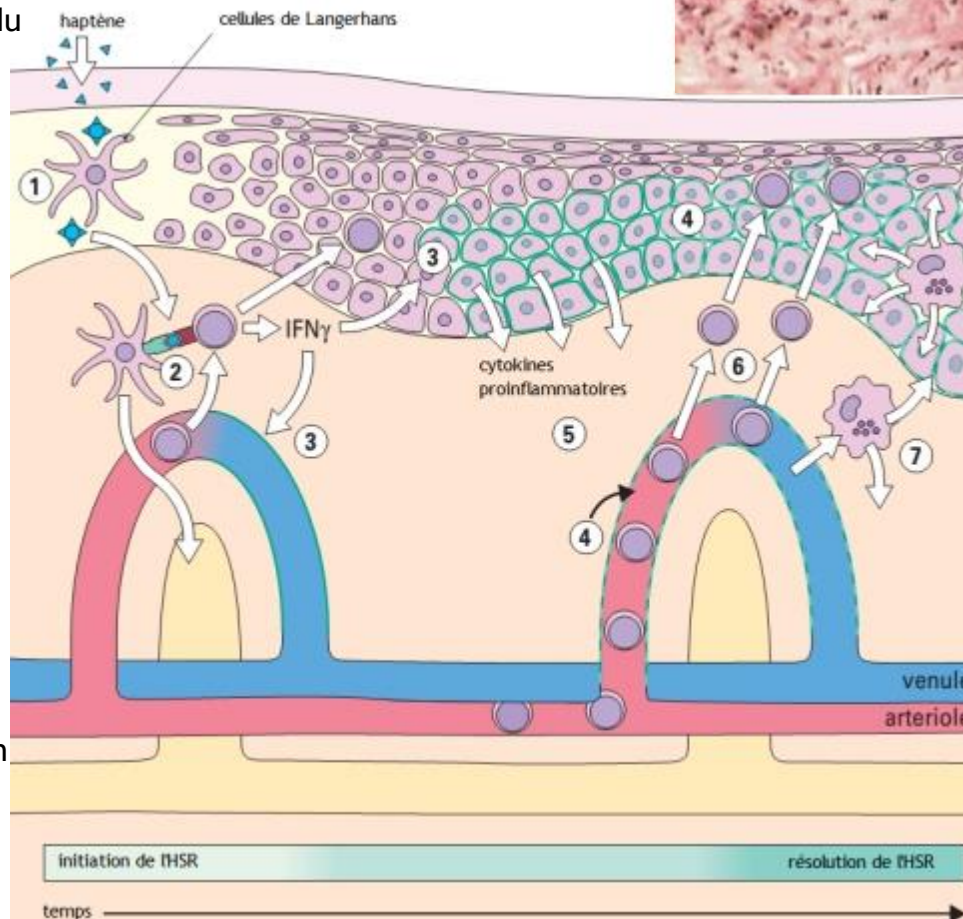
1: Cellule de Langerhans (30 min après application)

- Transcription des gènes du TNF, IL-1b et GM-CSF
- Induction des molécules VCAM-1 et ICAM-1 et E selectines sur l'endothélium

2: envahissement par les lymphocytes mémoires spécifiques de l'allergène

- Interaction avec les cellules de Langerhans
- Production de cytokines par les lymphocytes mémoires (IFN et TNF)

3, 4: activation des kératinocytes et production de cytokines proinflammatoires et chimiokines tels que CXCL2 et CXCL10



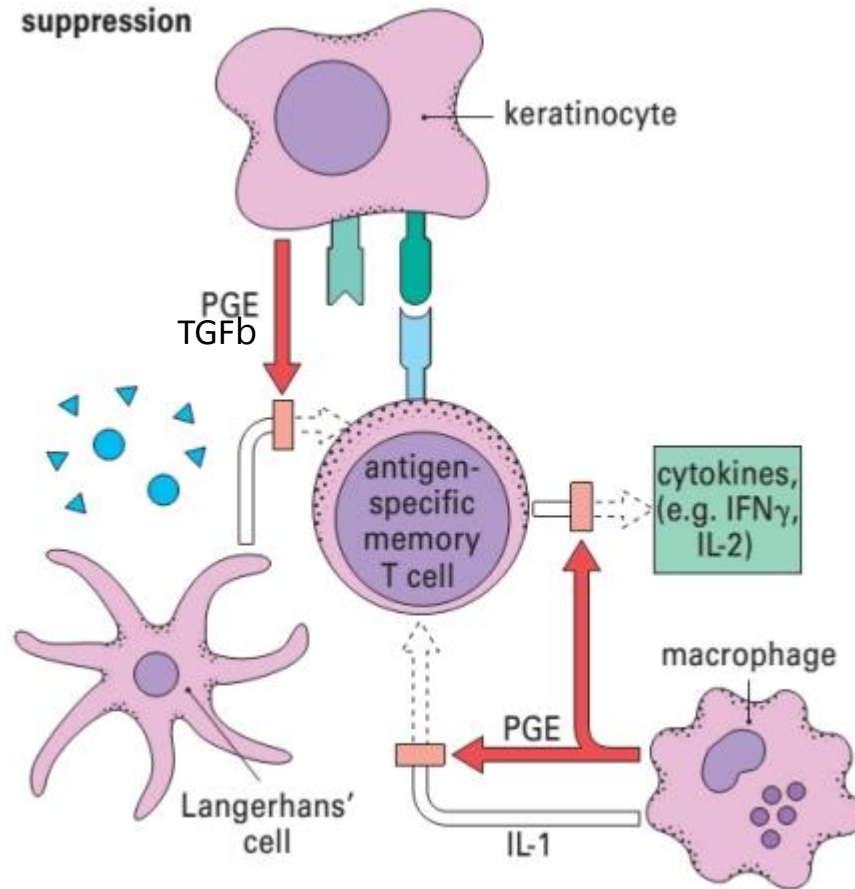
5-6: envahissement du derme et épiderme par des cellules mononuclées (d'autres lymphocytes et monocytes) avec un pic entre 48 et 72h.

7 : activation des macrophages et interaction avec les kératinocytes

- Amplification de la réaction inflammatoire si l'allergène est présent

- Résolution de l'inflammation et l'HSR si l'allergène est éliminé

Suppression de l'HSR (rôle des macrophages et kératinocytes)



- Le TGFb produits par les mastocytes dermiques, les kératinocytes et les T reg, inhibe l'inflammation et bloque la prolifération induite par l'IL-2

Exemples de pathologies

(dermite de contact)

- Phase aiguë : érythème, œdème suivi par l'apparition de papules, de nombreuses vésicules, d'un suintement puis de croûtes.
- Phase chronique : peau lichénifiée, fissurée et pigmentée.



Exemples de pathologies

(formes généralisées)

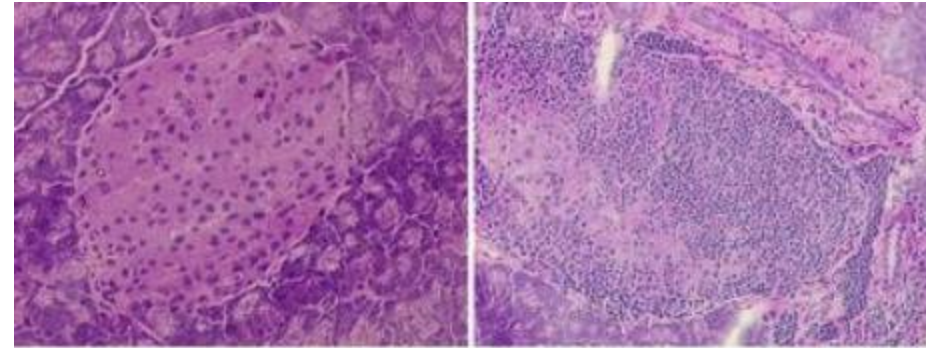
Le syndrome DRESS (« Drug réaction with eosinophilia and systemic symptoms »)

- Due à des médicament (pris par voie parentérale) caractérisé par :
- Une éruption cutanée : un exanthème cutané maculeux très inflammatoire impliquant >50% de la surface corporelle.
- Atteinte systémique :
 - un état fébrile,
 - des lymphadénopathies
 - Hépatite (+++) , néphrite interstitielle, pneumopathie interstitielle, myocardite, sérosite, colite, pancréatite, méningite aseptique, encéphalite).



Autres pathologies (maladies auto-immunes spécifiques d'organes)

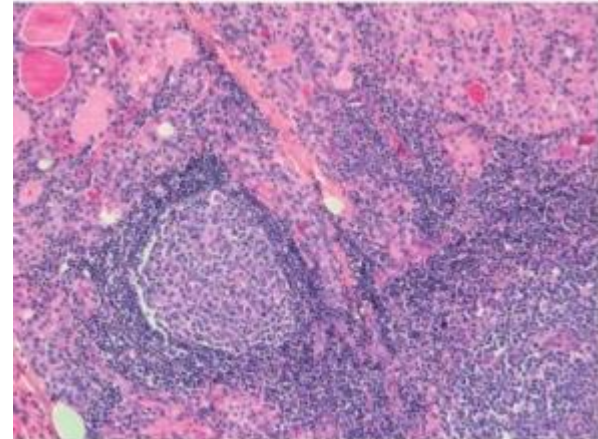
- Le diabète insulino dépendant (diabète type I) avec infiltration et destruction des îlots de Langerhans par des lymphocytes T auto réactifs (CD8 principalement et faiblement des CD4+).
- Thyroïdite d'Hashimoto : infiltration de la glande thyroïde par des lymphocytes auto réactifs entraînant des lésions tissulaires responsable de l'hypothyroïdie.
- La sclérose en plaque : infiltration du SNC par des lymphocytes T auto réactifs entraînant la destruction de la gaine de myéline par une destruction des oligodendrocytes.



Ilot de Langerhans sain

Ilot de Langerhans dans le diabète de type 1

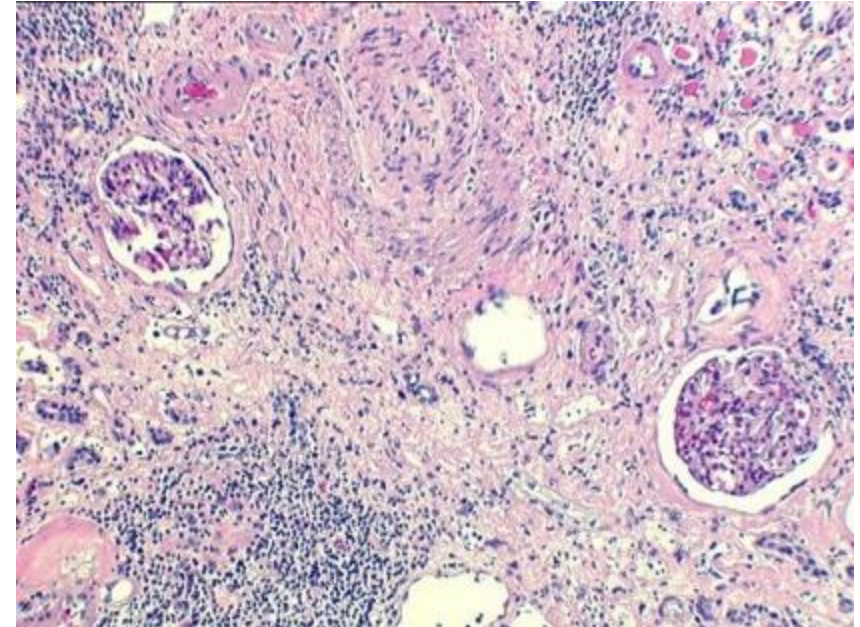
Ilots de Langerhans



Le tissu thyroïdien est en partie détruit par une inflammation lymphocytaire dense

Autres pathologies
(le rejet cellulaire lors de la greffe d'organes)

- Dues à des lymphocytes T spécifiques **des allo-antigène du greffon** (le HLA principalement et les antigènes mineurs d'histocompatibilité)
- Ils infiltrent le greffon et entraîne le recrutement d'autres cellules mononuclées,
- Une réaction inflammatoire : ex tubulite (greffe rénale) et nécrose du parenchyme
- Entraîne une dysfonction du greffon

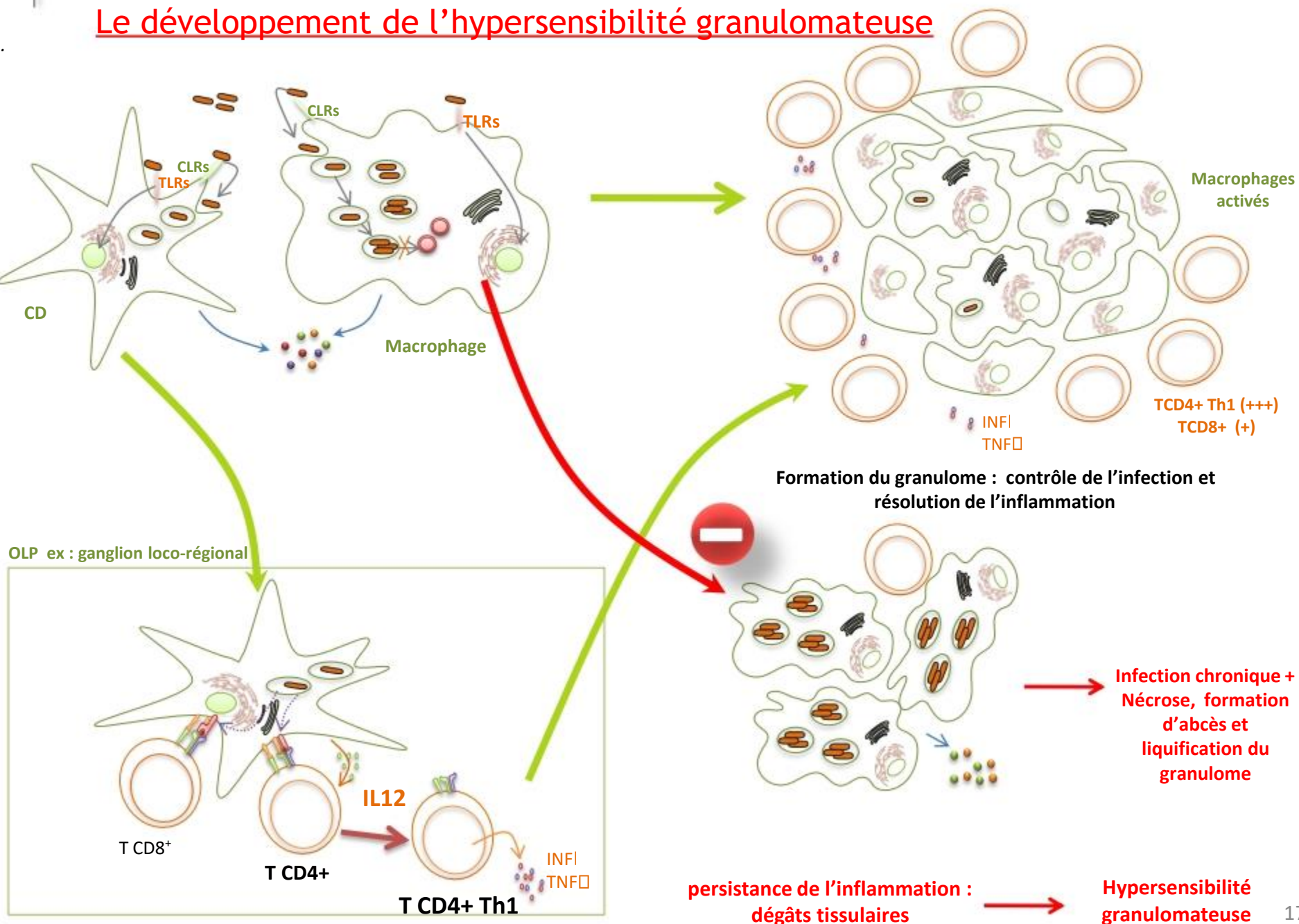


Infiltration et destruction du greffon par les lymphocytes T

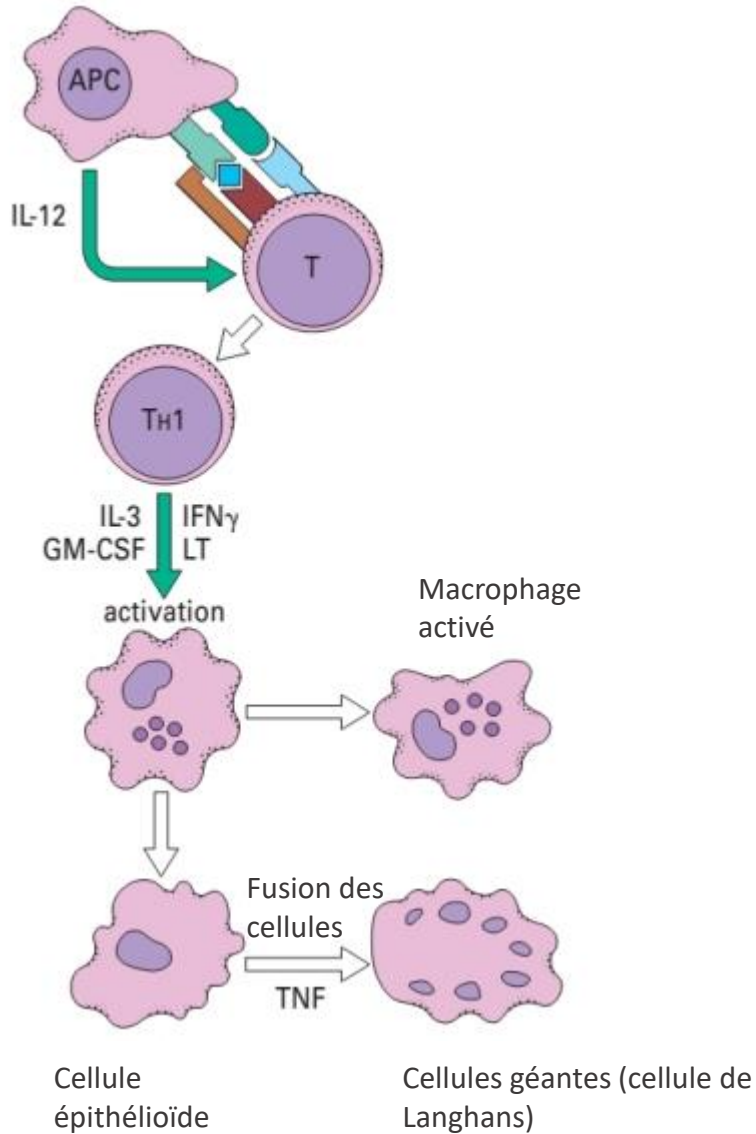
L'hypersensibilité retardée granulomateuse

- Résulte en général de la persistance dans les macrophages de :
 - Microorganismes à multiplication intracellulaire capable de résister à la bactéricidie des macrophages (M.tb et M.leprae)
 - Des particules inertes que la cellule est incapable de détruire (talc, silice, zirconium et béryllium)
- Stimulation chronique des lymphocytes T qui activent les macrophages : formation d'un **granulome à cellules épithélioïdes**.
- Le délai de la réaction est de **21 à 28 jours**

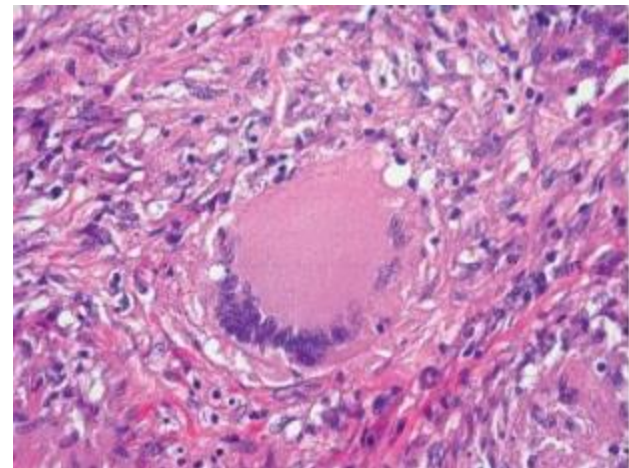
Le développement de l'hypersensibilité granulomateuse



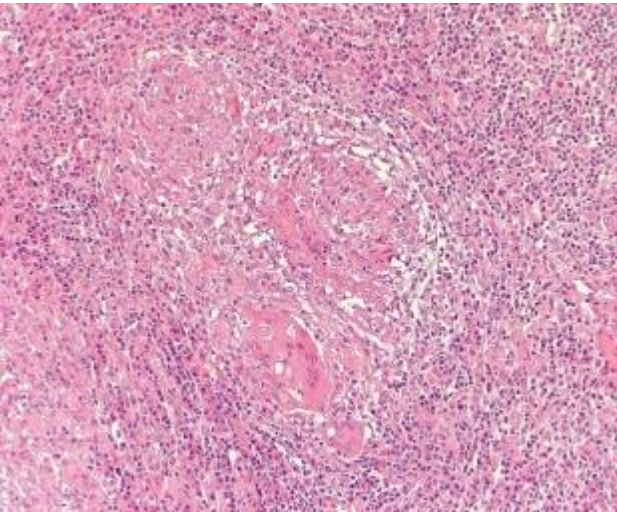
Les cellules épithélioïdes et cellules géantes



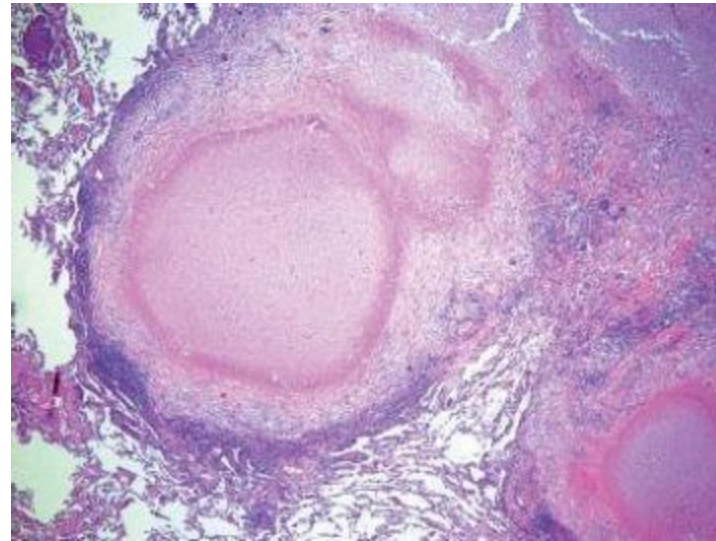
Cellule géante



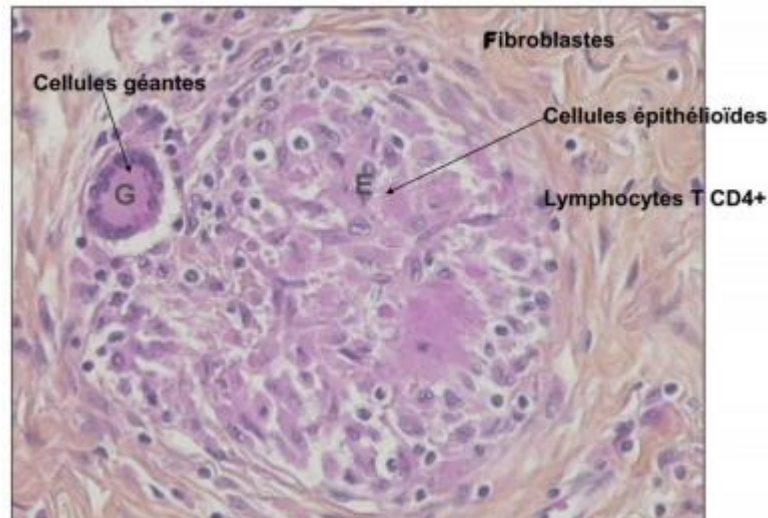
Le granulome



Granulome non pathogène



Granulome caséux
(pathologique: la tuberculose)



Granulome inflammatoire
(pathogène)



L'hypersensibilité retardée granulomateuse en pathologie humaine

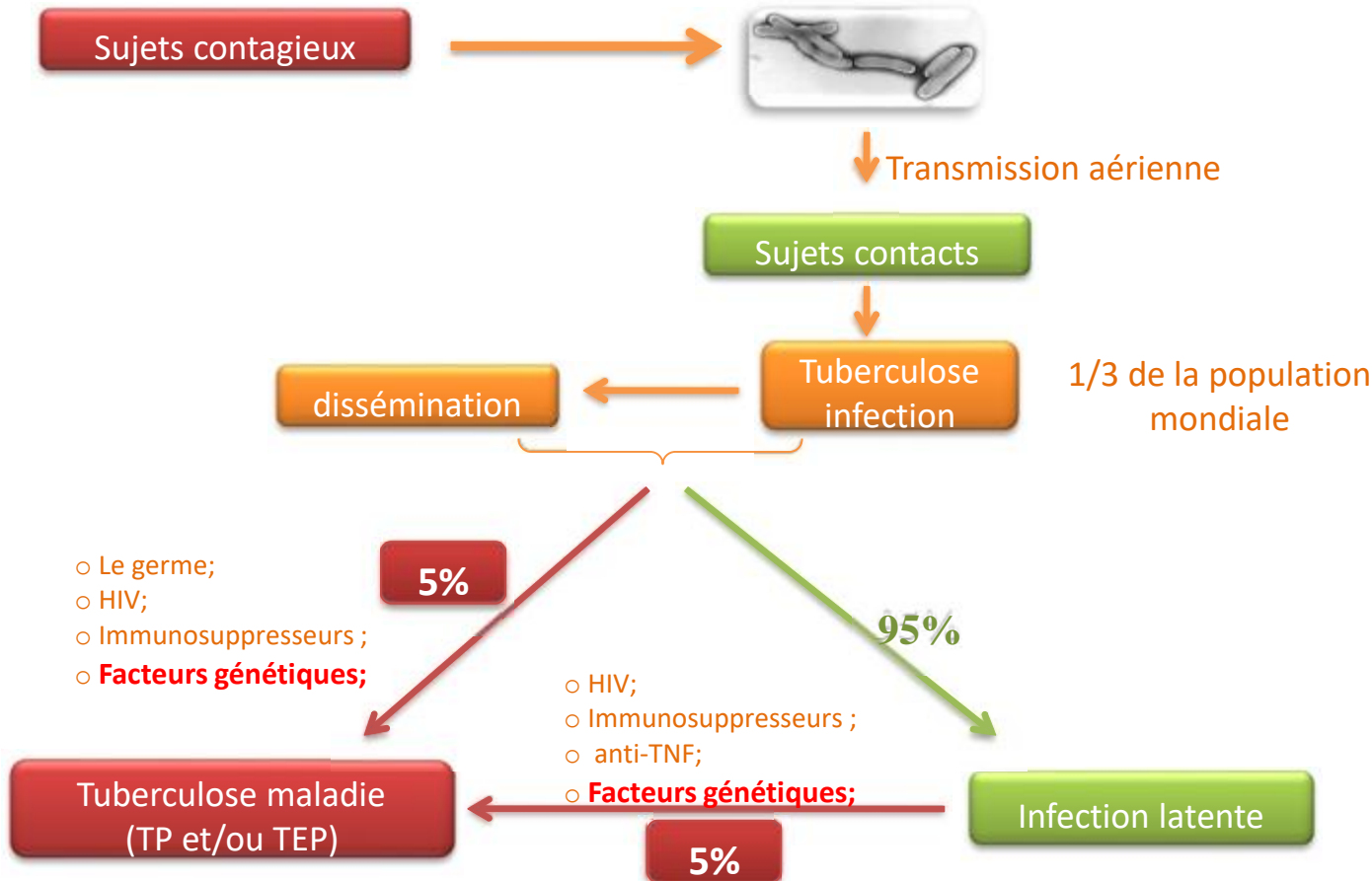
- Un nombre considérable de maladies chroniques s'accompagnent d'une HSR granulomateuse, les plus importantes étant :
 - La lèpre;
 - La tuberculose
 - La schistosomiase
 - Leishmaniose cutanée
 - Listérioses
 - La sarcoïdose
 - La maladie de Crohn

L'hypersensibilité retardée granulomateuse en pathologie humaine

La tuberculose :



TP



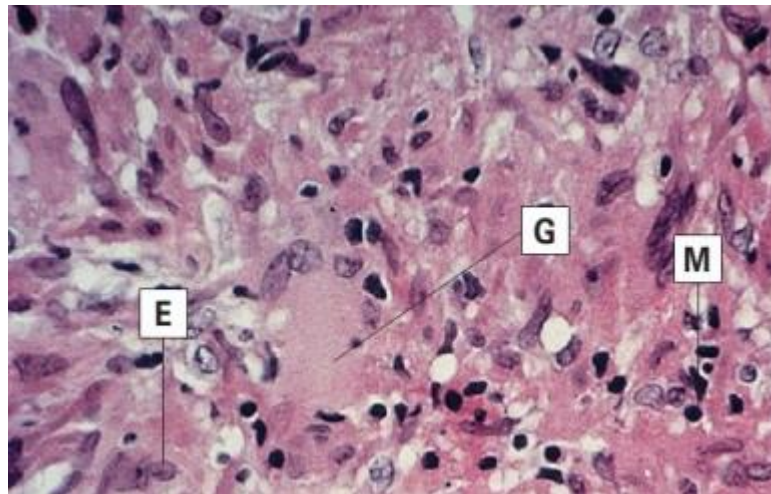
Granulomes céséeux
HSR granulomateuse

Contrôle de l'infection
Granulomes non caséeux

L'hypersensibilité retardée granulomateuse en pathologie humaine

La sarcoïdose et la maladie de Crohn :

- L'étiologie est inconnue
- Granulomes non caséux s'accompagnant d'une fibrose
- Dans la sarcoïdose : gg lymphatiques, poumons, os, tissus nerveux et peau
- Maladie de Crohn : iléon et colon

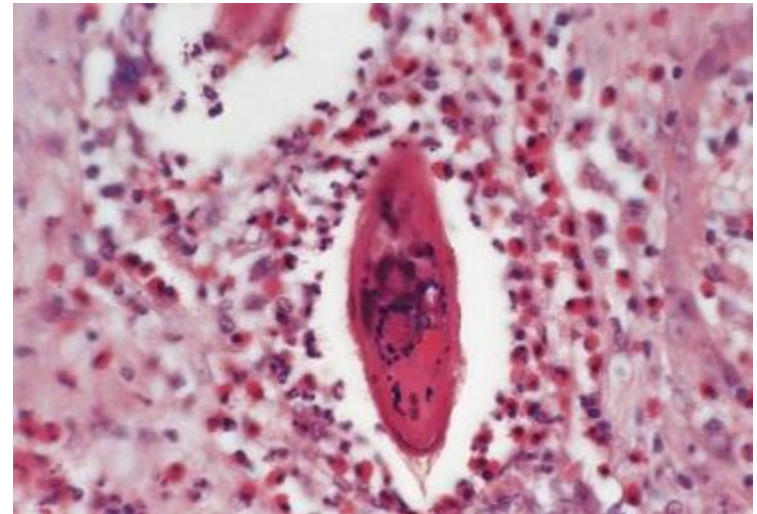


Biopsie d'un gg lymphatique chez un patient atteint de la sarcoïdose

L'hypersensibilité retardée granulomateuse en pathologie humaine

La schistosomiase:

- Il s'agit d'une parasitose par des vers trématodes du genre schistosoma,
- le patient est sensibilisé aux œufs des vers,
- une réaction granulomateuse typique dans les tissus parasités.
- La granulome est constitué surtout de lymphocytes Th2 qui par les cytokines IL-5 et IL-13 qu'elles produisent sont responsables du recrutement des éosinophiles et de la formation de granulomes autour des œufs.



Granulome au tours d'œuf de schistosome

Test in vivo

Patch test (épicutané)

La lecture se fait à 48h après l'application des patches (30 min après avoir enlevé le patch) et à 96h après l'application du patch. Les résultats sont rapportés selon les critères qui suivent

- : douteux ; petite macule érythémateuse. Il ne s'agit pas d'un test positif, il ne faut pas en tenir compte dans les résultats.
- + : positif ; érythème, infiltration, parfois papules
- ++ : positif fort ; érythème, infiltration, papule, vésicules
- +++ : positif très fort ; confluence des vésicules, bulles



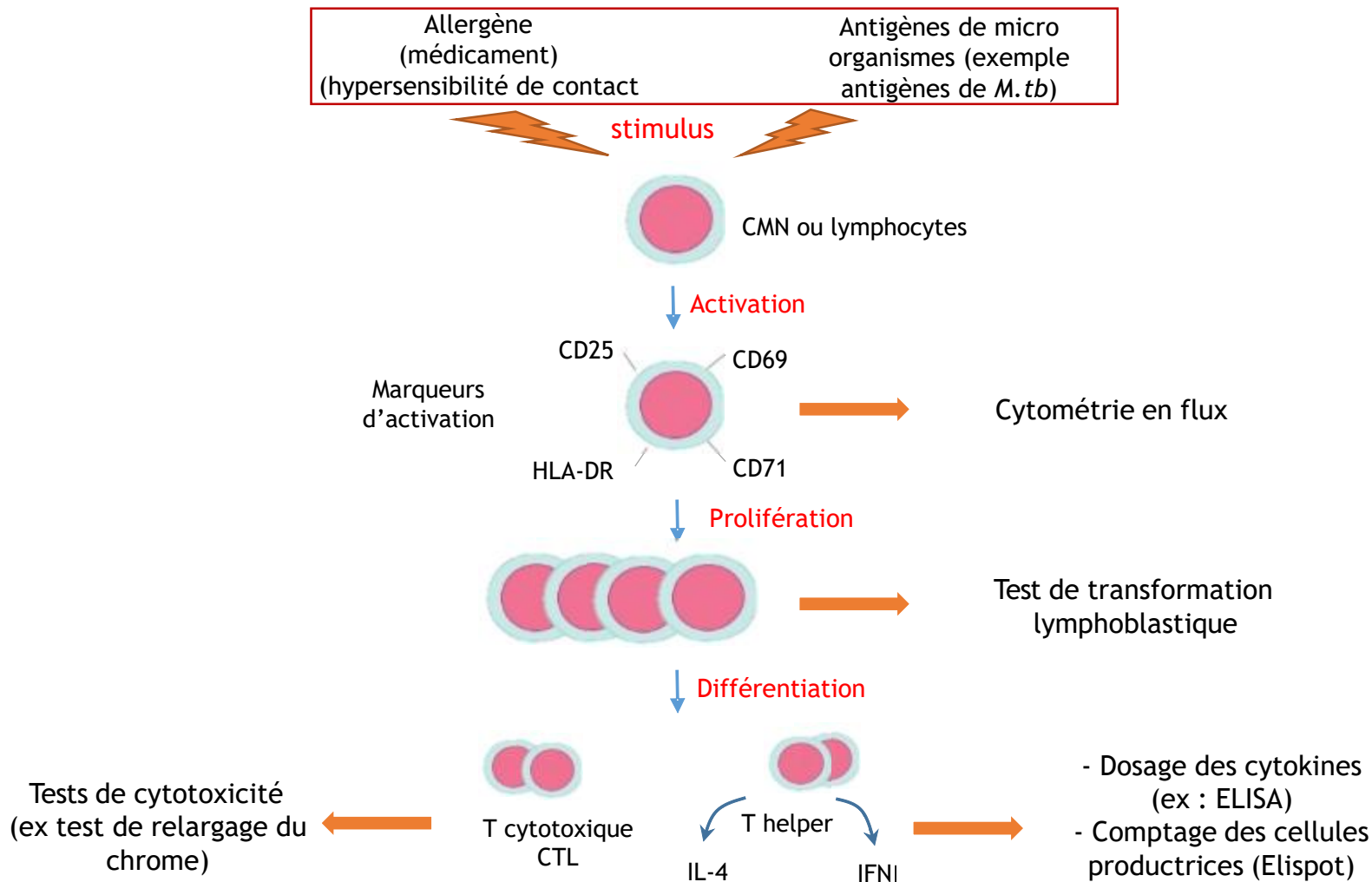
Test in vivo

IDR

- Les lectures sont effectuées de façon répétée à 30 minutes, 6 heures et 24 heures et de façon également très retardée avec des durées allant selon les équipes de 48, 72, 96 heures à une semaine.
- Pour l'IDR à la tuberculine la lecture est faite entre 48 à 72 h
- On mesure le diamètre de l'induration et de l'érythème

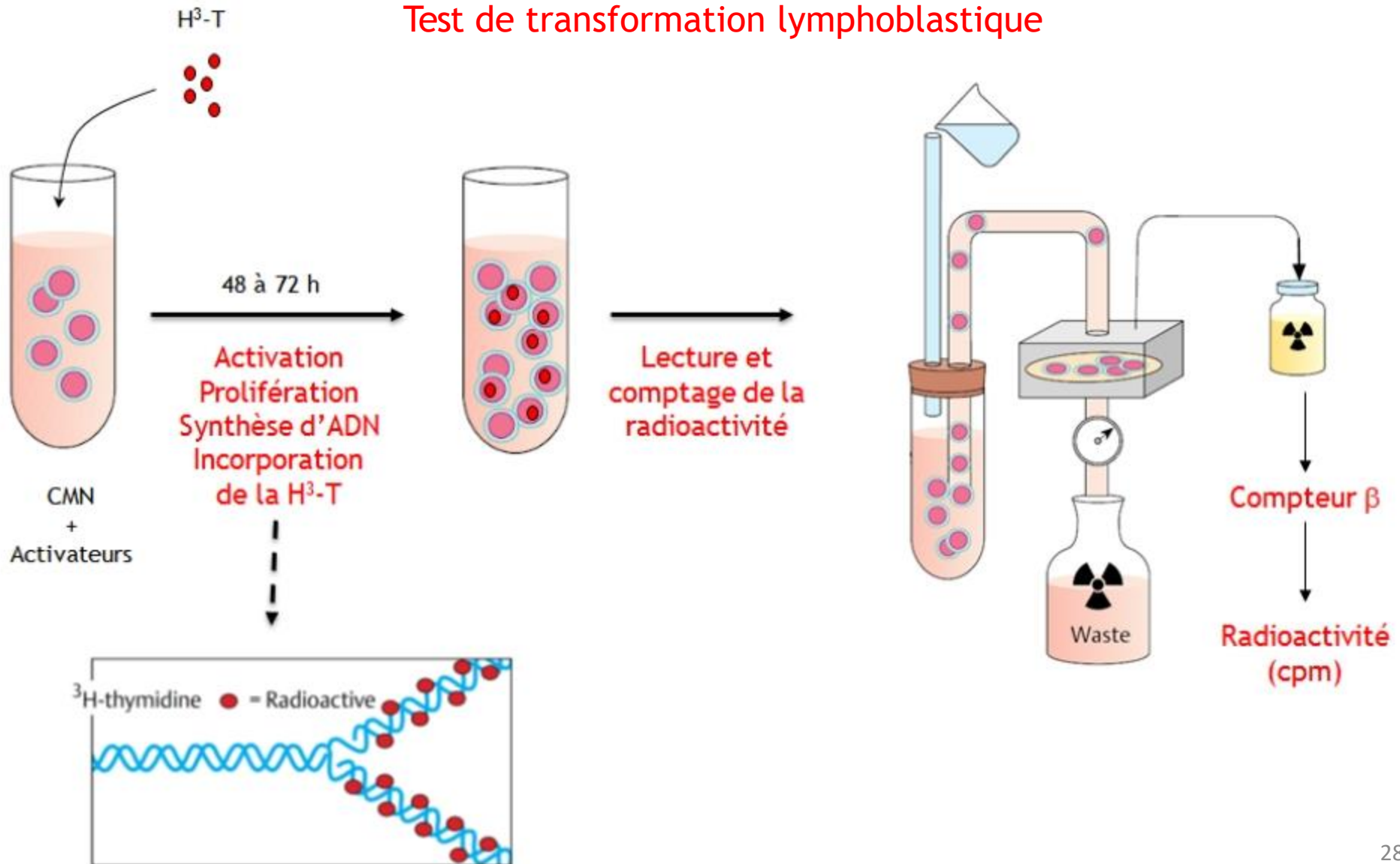


Test in vitro



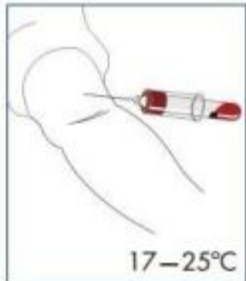
Test in vitro

Test de transformation lymphoblastique



Test in vitro

Quantiféron



Prélèvement sur 3 tubes :

- Tube null
- Tube Ag TB
- Tube mitogène

Elisa dans les 3 tubes

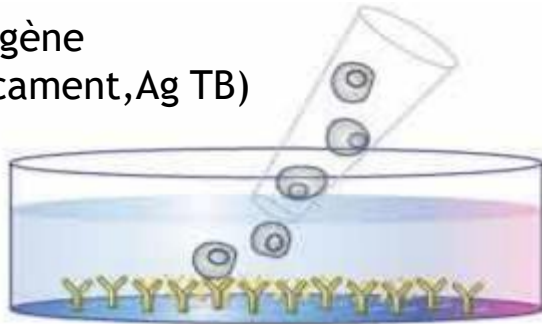
Principe : dosage des l'IFN- γ par ELISA

Une réaction positive se traduit par une productio significative de l'IFN γ dans le tube Ag TB

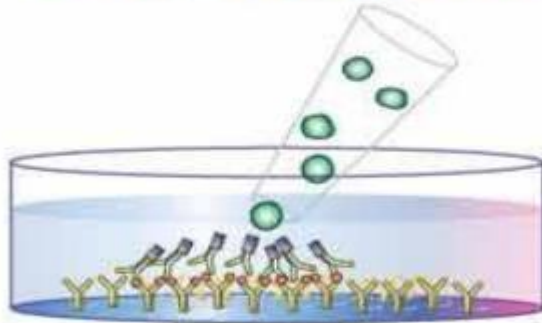


Cellules du patient

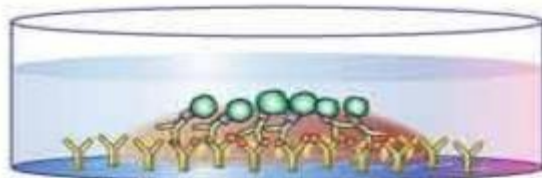
+ allergène
(médicament, Ag TB)



Secrétion d'IFN γ par
les cellules
spécifique



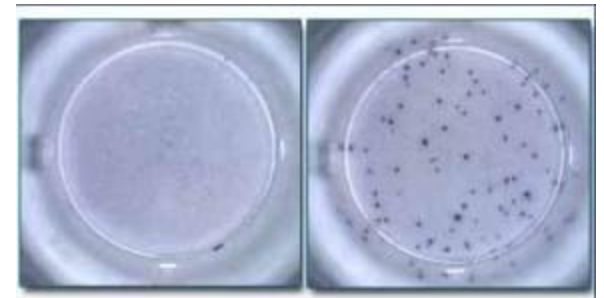
Révélation de l'IFN γ
sécrété (conjugué +
substrat)



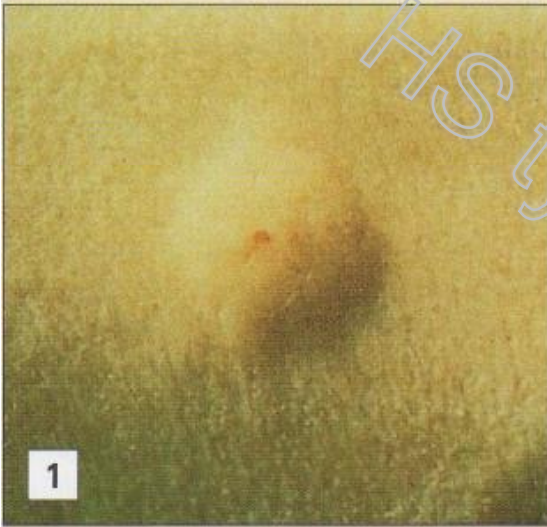
Lecture : formation
de point « spots »

Test in vitro

Elispot



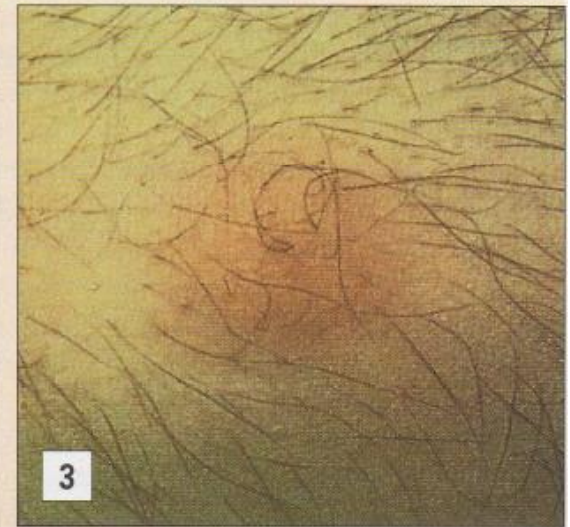
Aspects des trois principales réactions aux tests cutanés.



Une réaction d'HS de type I produit une papule bien circonscrite, de 5 à 7 mm de diamètre, après environ **15 minutes**.



Une réaction d'HS de type III dite d'arthus se développe en **5 à 12 heures**, sa surface est plus grande (≥ 50 mm) et ses limites moins nettes.



Une réaction d'HS retardée (de type IV) produit, en **24 à 48 heures**, une induration érythémateuse d'environ 5 mm de diamètre.