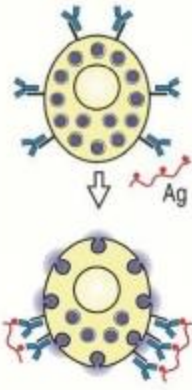
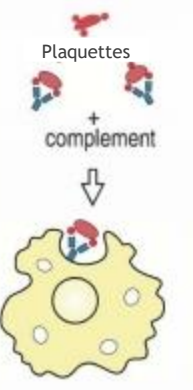
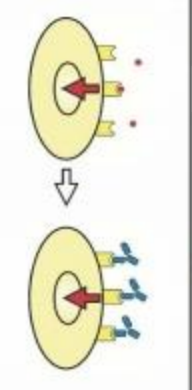
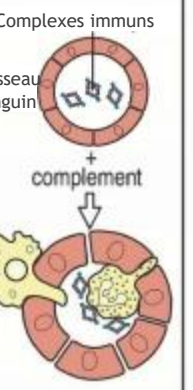
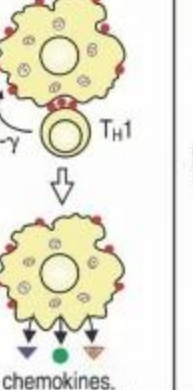
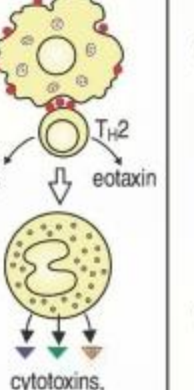
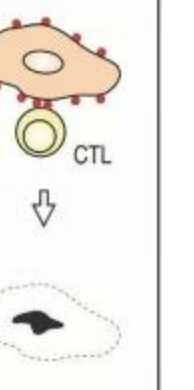


ETATS D'HYPERSENSIBILITÉ

Les états d'hypersensibilité type II

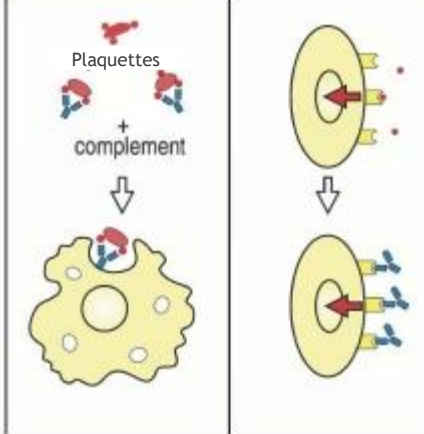
- L'hypersensibilité fait référence à des réactions excessives, indésirables (dommageables, inconfortables et parfois mortelles) qui sont produites par le système immunitaire
- Les réactions d'hypersensibilité ont besoin d'un état (immunitaire) de l'hôte dit pré-sensibilisé
- Classification de Gell et Coombs: selon le mécanisme immunologique principal à l'origine des lésions.
- Une maladie peut comporter plus d'un type de réactions mais cette classification reste la plus utilisée.

Introduction

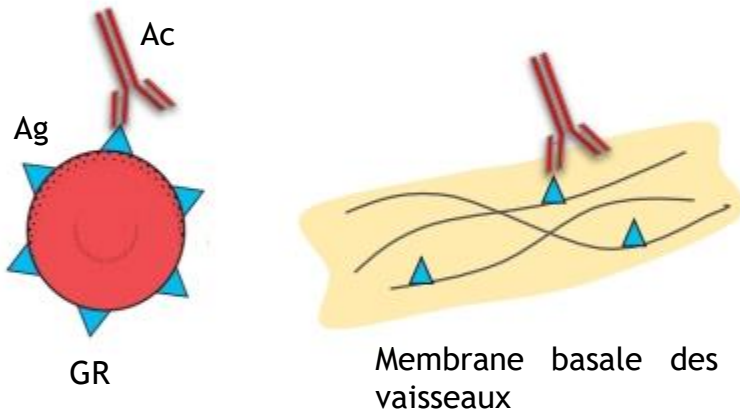
| | Type I | Type II | | Type III | Type IV | | |
|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Effecteur | IgE | IgG | | IgG | T _H 1 | T _H 2 | CTL |
| Antigène | allergène | cellulaires ou de la matrice | Récepteurs membranaires | Antigènes solubles (complexes immuns) | Antigènes 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 |
| |  |  |  |  |  |  |  |
| décali 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 |

Définition des états d'hypersensibilité type II

Pathologies secondaires à des **lésions cellulaires ou tissulaires** induites par des anticorps (Ac) **IgM et IgG** après liaison à leurs **antigènes (Ag) à la surface d'une cellule ou d'un tissu**.

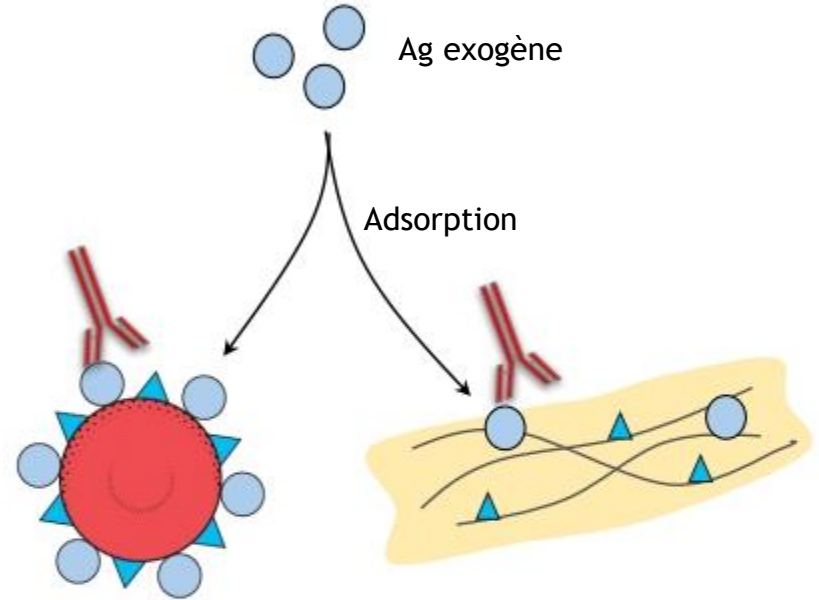
| Type II | |
|----------------------------------|--|
| Effecteur | IgG IgM |
| Antigène | cellulaires ou de la matrice Récepteurs membranaires |
| Mécanisme effecteur | Complément et phagocytes Signal via le récepteur |
| |  |
| délai d'apparition des symptômes | Semi retardé 4-8 h Semi retardé 4-8 h |
| Exemple de pathologies | Allergies médicamenteuses, MHNN Maladie de Basedow |

L'antigène



Constituant naturel de la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire

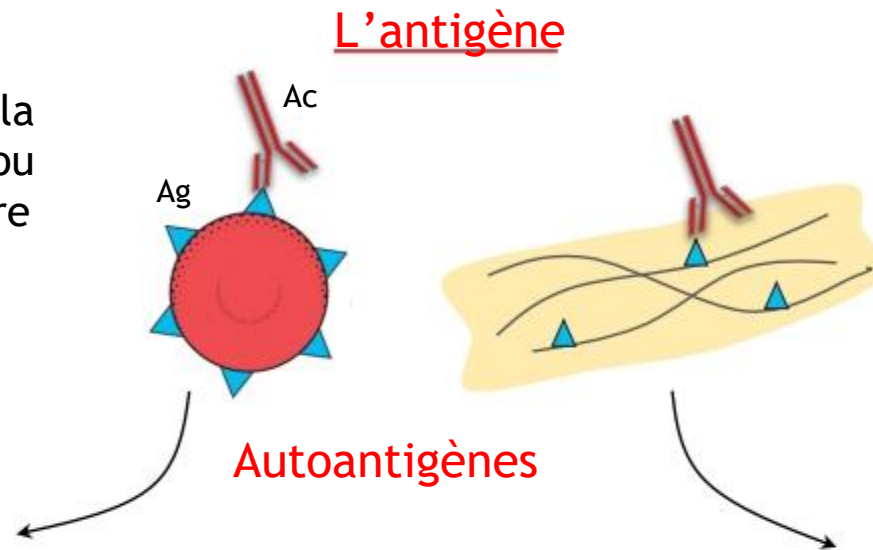
Auto-antigène



Ag exogène fixé sur la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire

Allo-antigène

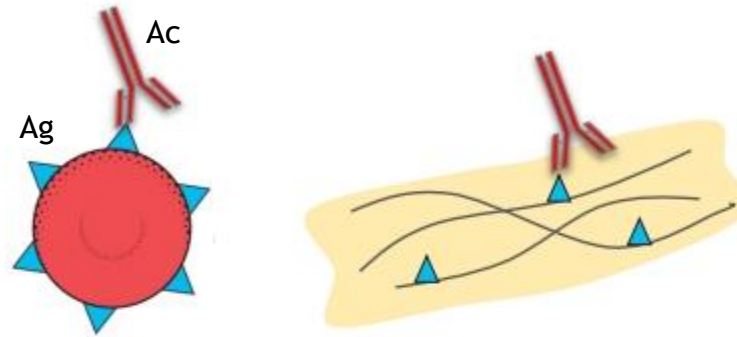
Constituant naturel de la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire



- Intégrine gpIIb:IIIa des plaquettes lors de thrombopénies autoimmunes,
- Antigènes des globules rouges lors d'anémies hémolytiques autoimmunes,
- Antigènes du myocarde lors du rhumatisme articulaire aigu
- Des récepteurs cellulaires
 - Récepteurs de l'acétylcholine lors des myasténies,
 - Récepteurs de l'hormone thyroïdienne (TSH) lors de maladie de Basedow,
 - Facteur intrinsèque des cellules pariétales gastriques lors de l'anémie pernicieuse
- Protéines des jonctions intercellulaires des cellules épidermiques (cadhérine épidermique) lors du Pemphigus vulgaire
- Protéines au niveau des membranes basales des glomérules rénaux et des alvéoles pulmonaires lors du syndrome de Good Pasture

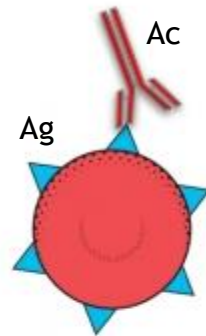
L'antigène

Constituant naturel de la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire



Alloantigènes

- Ag du groupe sanguin lors de
 - Accidents transfusionnels
 - MHNN
 - Rejet de greffe
- Ag HLA lors de
 - Rejet de de greffe



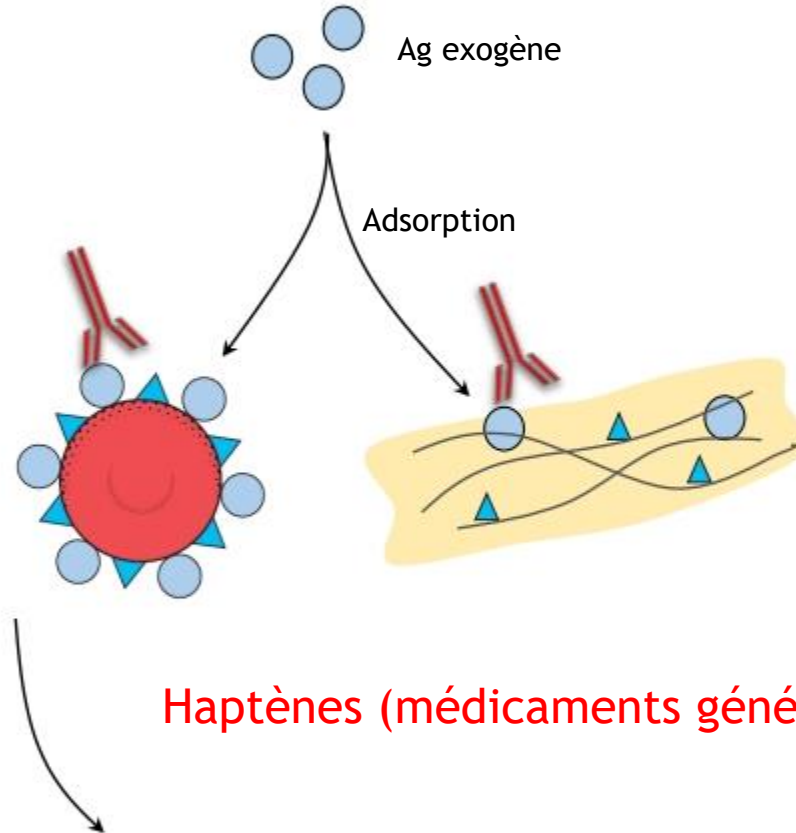
Alloantigènes

| Système | Ag | Fréquence des phénotypes (%) | |
|---------|---|-----------------------------------|-----|
| ABO | A, B ou O | A | 42 |
| | | B | 8 |
| | | AB | 3 |
| | | O | 47 |
| Rhésus | D ou d C ou c E ou e | RhD+ | 85 |
| | | RhD- | 15 |
| | | | |
| Kell | K ou k | k | 9 |
| | | K | 91 |
| Duffy | Fy ^a , Fy ^b ou Fy | Fy ^a , Fy ^b | 46 |
| | | Fy ^a | 20 |
| | | Fy ^b | 34 |
| | | Fy | 0.1 |
| MN | M ou N | MM | 28 |
| | | MN | 50 |
| | | NN | 22 |

| Système | Ag | Nombre allèles | |
|---------|----------------|----------------|-------|
| HLA II | DR et DQ et DP | DR | 1,740 |
| | | DQ | 734 |
| | | DP | 489 |
| HLA I | A, B et C | B | 3,760 |
| | | A | 2,995 |
| | | C | 2,553 |
| | | | |

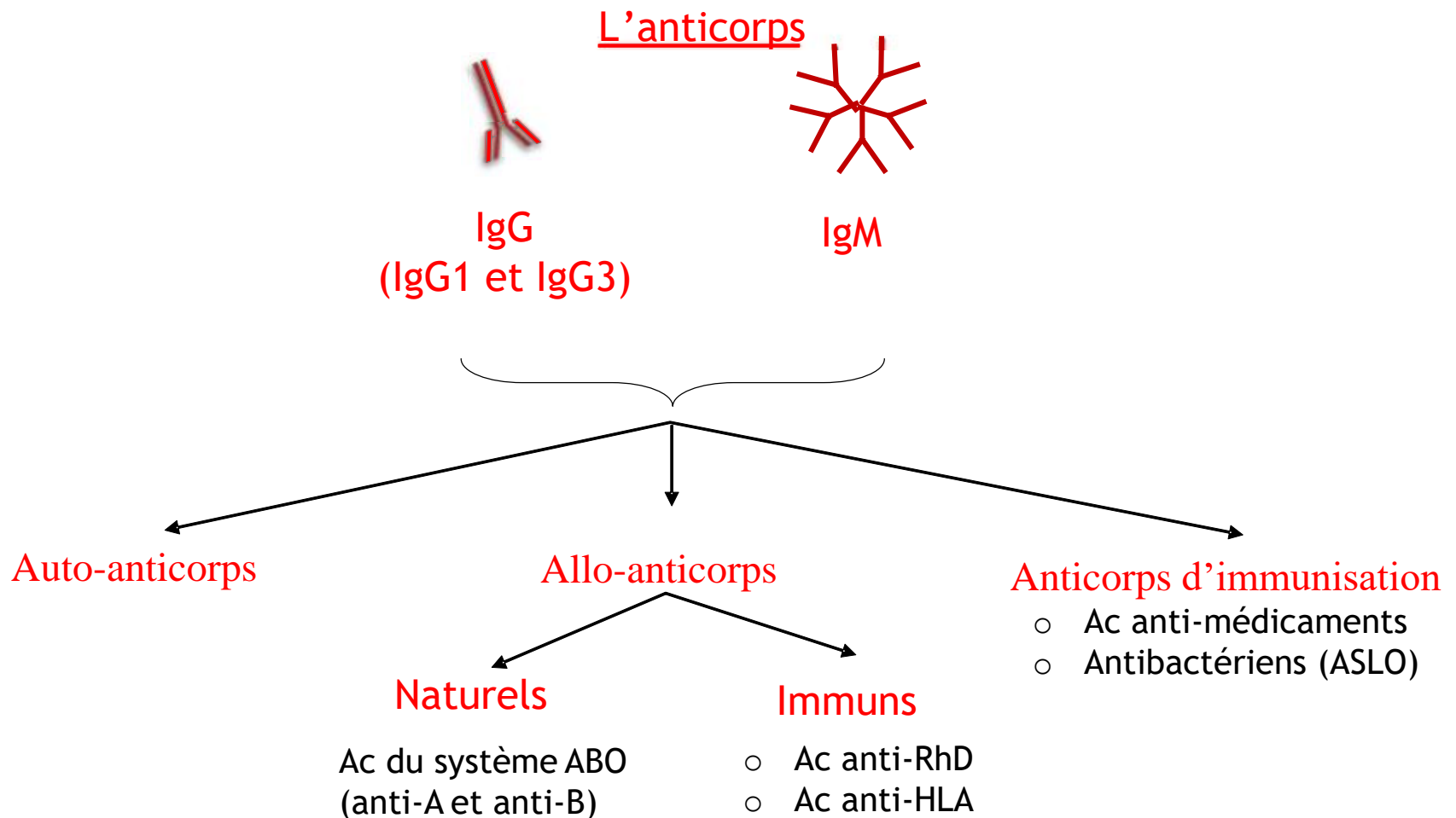
L'antigène

Ag exogène fixé sur la membrane d'une cellule ou de la matrice extracellulaire



Haptènes (médicaments généralement)

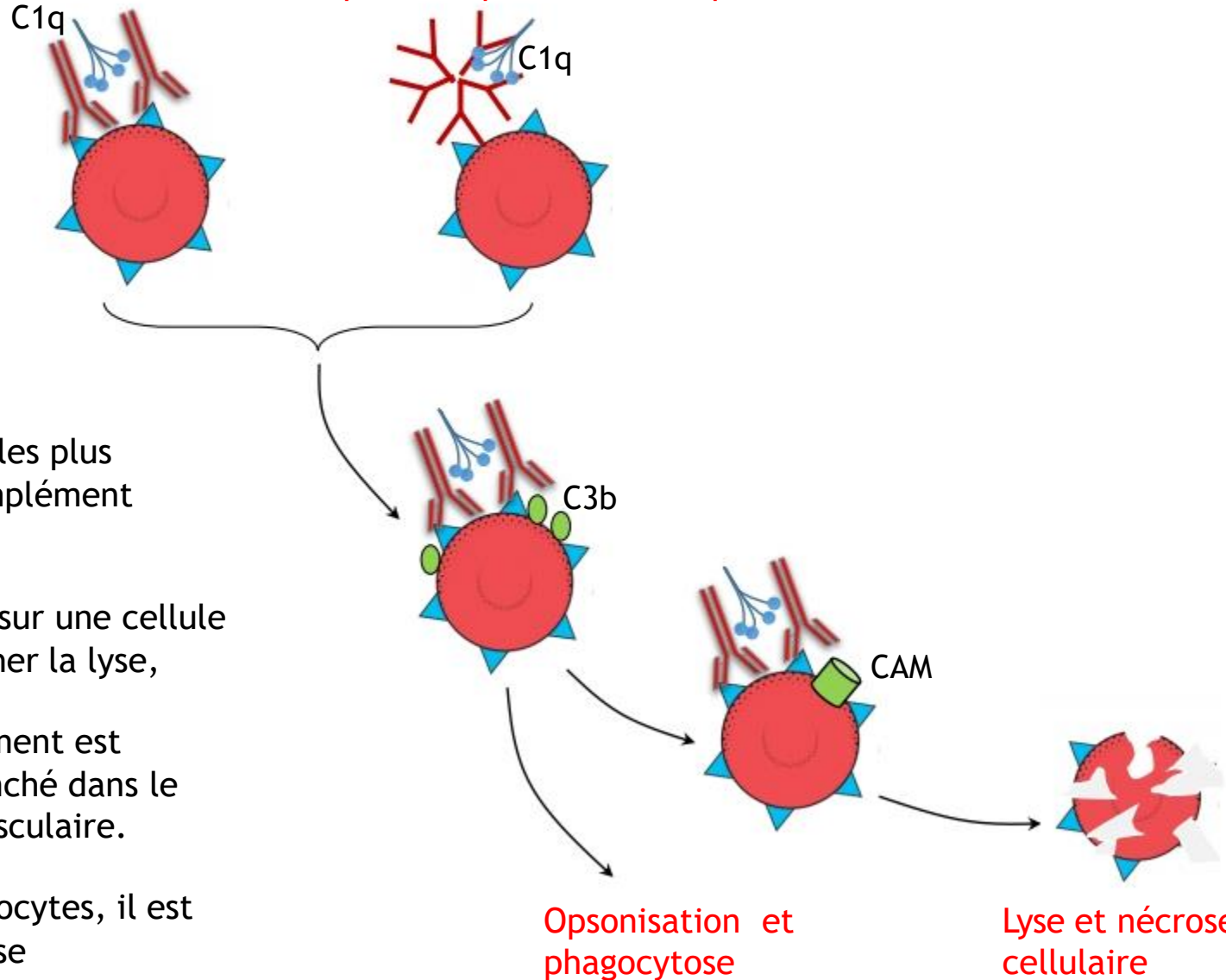
- Sedormid qui se fixe sur les plaquettes lors du purpura thrombopénique
- La pénicilline, la quinine et les sulfamides se fixent sur les globules rouges lors des anémies hémolytiques.



- Anticorps **chauds**, qui réagissent avec l'antigène à **37°C**. il s'agit principalement d'Ac d'isotype **IgG**
- Anticorps **froids**, qui ne réagissent avec l'antigène qu'à des températures **inférieures à 37°C**. il s'agit principalement d'anticorps d'isotype **IgM**.

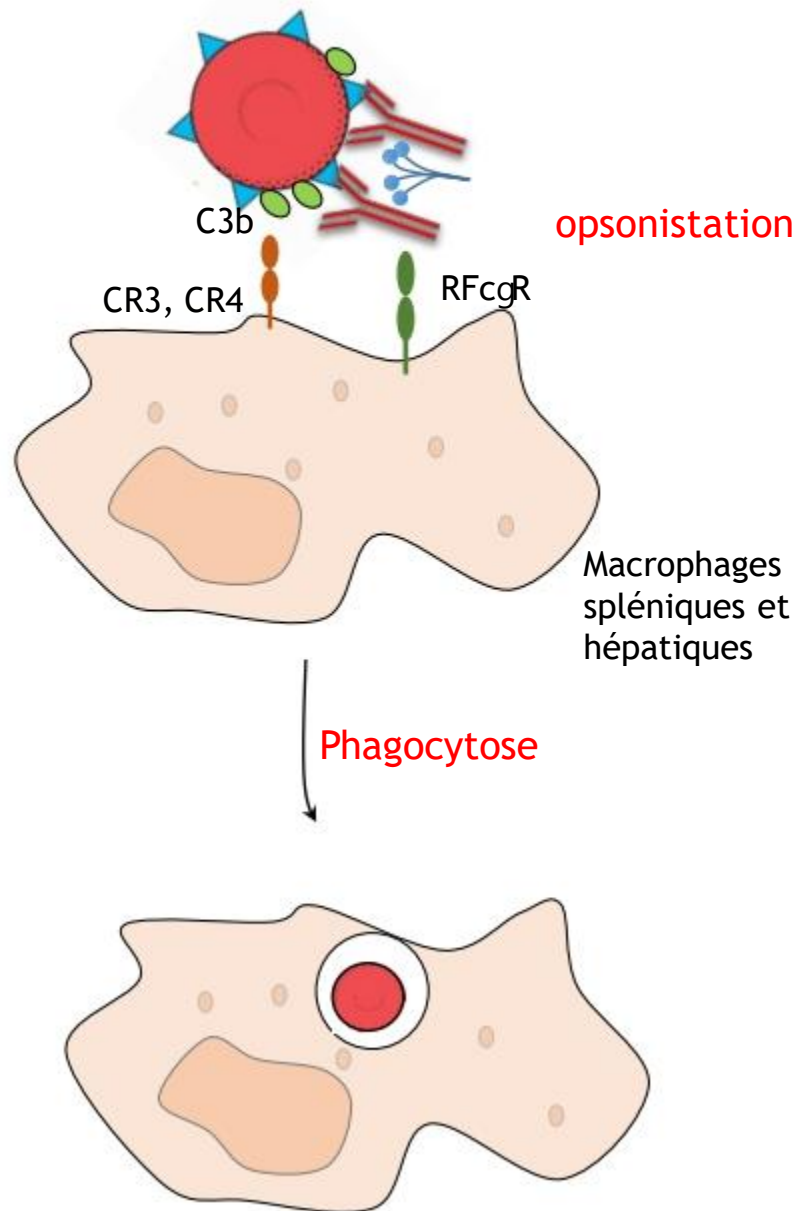
Lyse par le complément

Activation du complément par voie classique

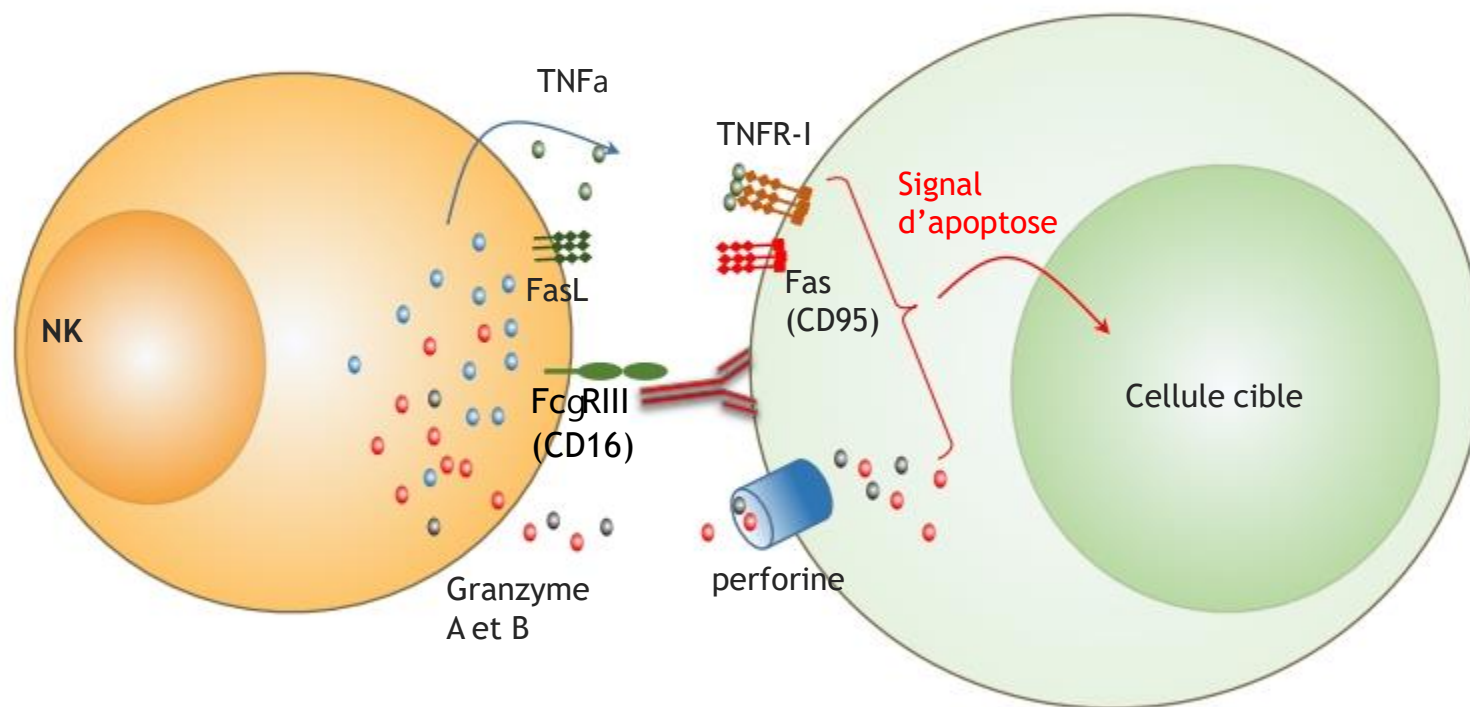


- Les érythrocytes sont les plus sensibles à la lyse complément dépendante.
- Il faut plusieurs CAMs sur une cellule nucléée pour déclencher la lyse,
- La lyse par le complément est principalement déclenché dans le compartiment intravasculaire.
- Dans le cas des érythrocytes, il est responsable d'hémolyse intravasculaire.

2. Opsonisation et phagocytose

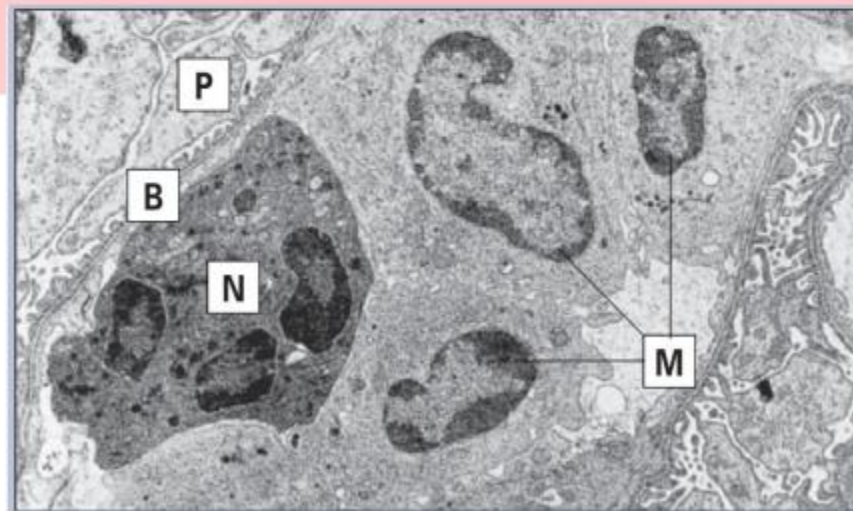
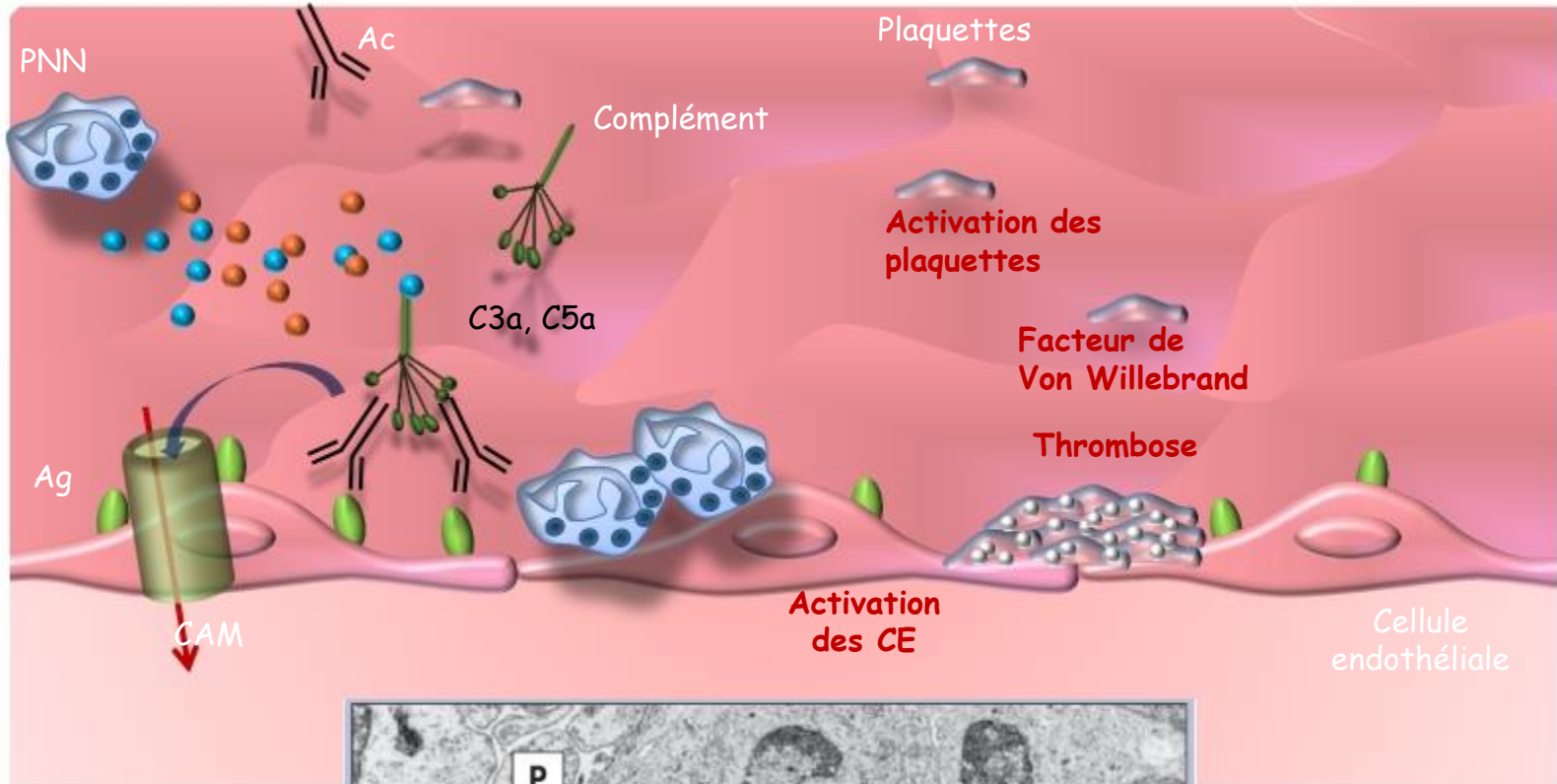


3. Cytotoxicité cellulaire



ADCC (cytotoxicité complément dépendante)

4. Recrutement et activation des cellules inflammatoires



M: Monocytes
N : PNN
B : membrane basale
P : Podocyte

4. Recrutement et activation des cellules inflammatoires

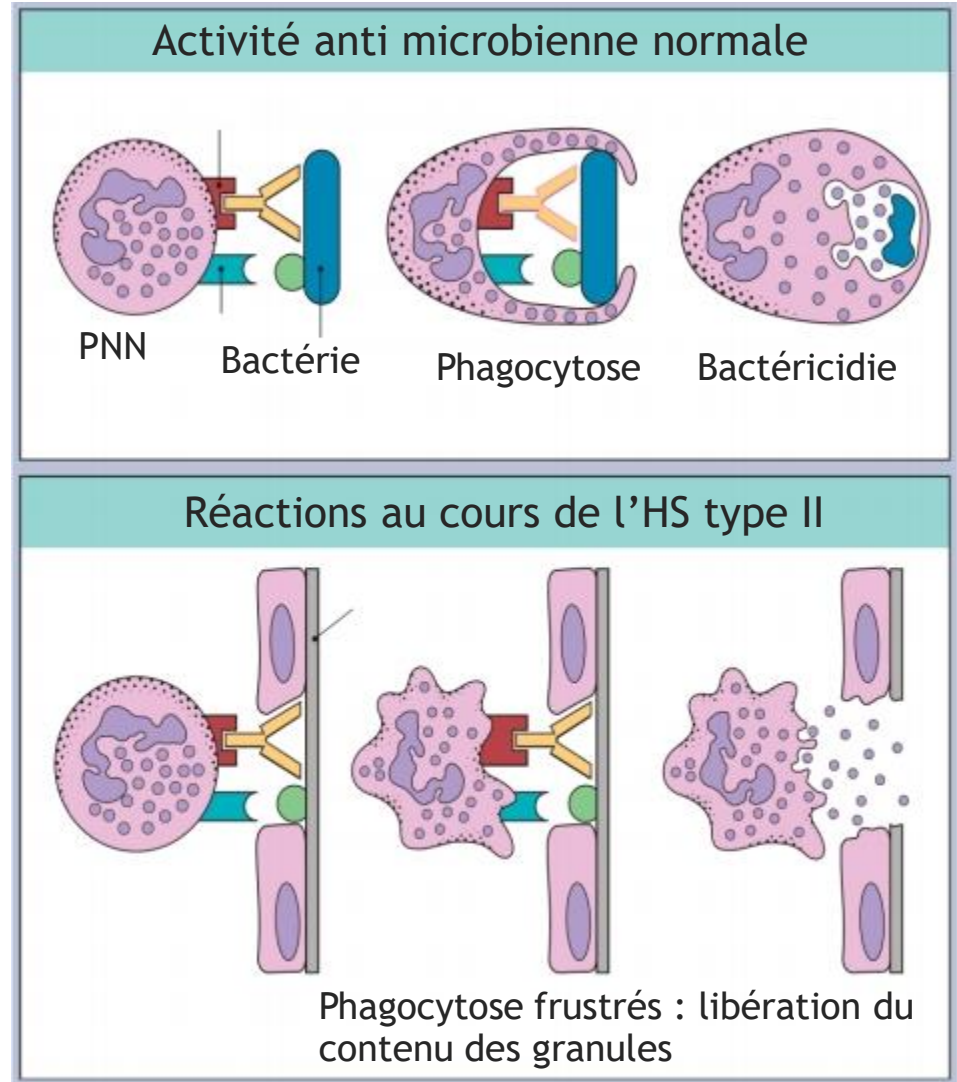
Rôle des PNN et monocytes / macrophages

les PNN s'activent par le biais :

- Les récepteurs du complément : CR1, CR3 et CR4
- les récepteurs des IgG : FcR (FcγRIIa, FcγRIII)



- L'induction de l'explosion respiratoire et la génération des dérivés oxygénés
- L'activation de la phospholipase A2 et production des prostaglandines et des leucotriènes
- La libération des granules des lysosomes
- Entretien de l'inflammation par synthèse de cytokines pro-inflammatoires : IL1, IL6, TNF



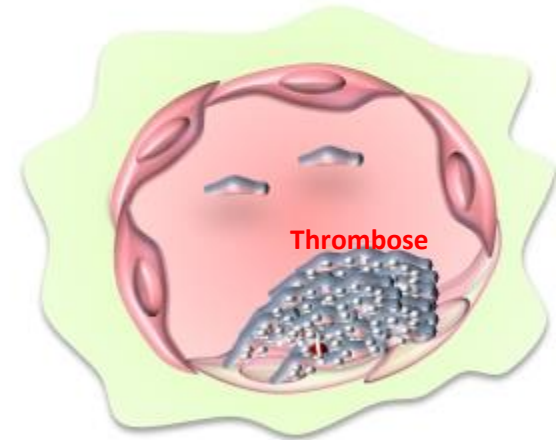
4. Recrutement et activation des cellules inflammatoires

Rôle des plaquettes

- Les IgG fixés sur les cellules endothéliales sont capable d'activer les plaquettes par le biais du récepteur FcγRIIa
- L'activation plaquettaire peut également être secondaire à des lésions endothéliales

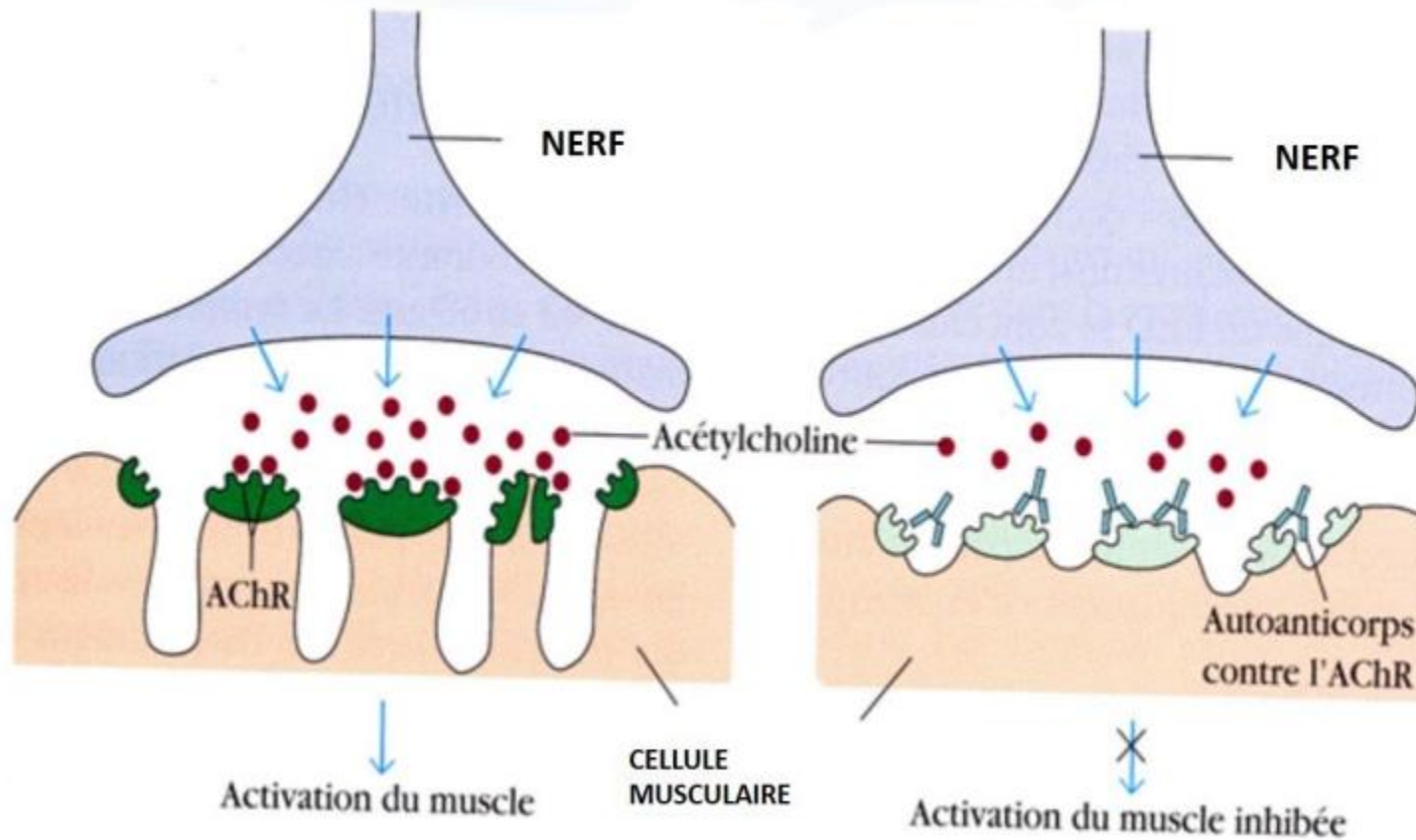


- Formation de microthrombus
- Libération de nombreuses molécules biologiquement actives :
 - Amines vasoactifs
 - Enzymes protéolytiques (élastase, cathepsine, collagénase)
 - Prostaglandines, thromboxane
 - Des facteurs de croissance (PDGF pour platelet derived growth factor)



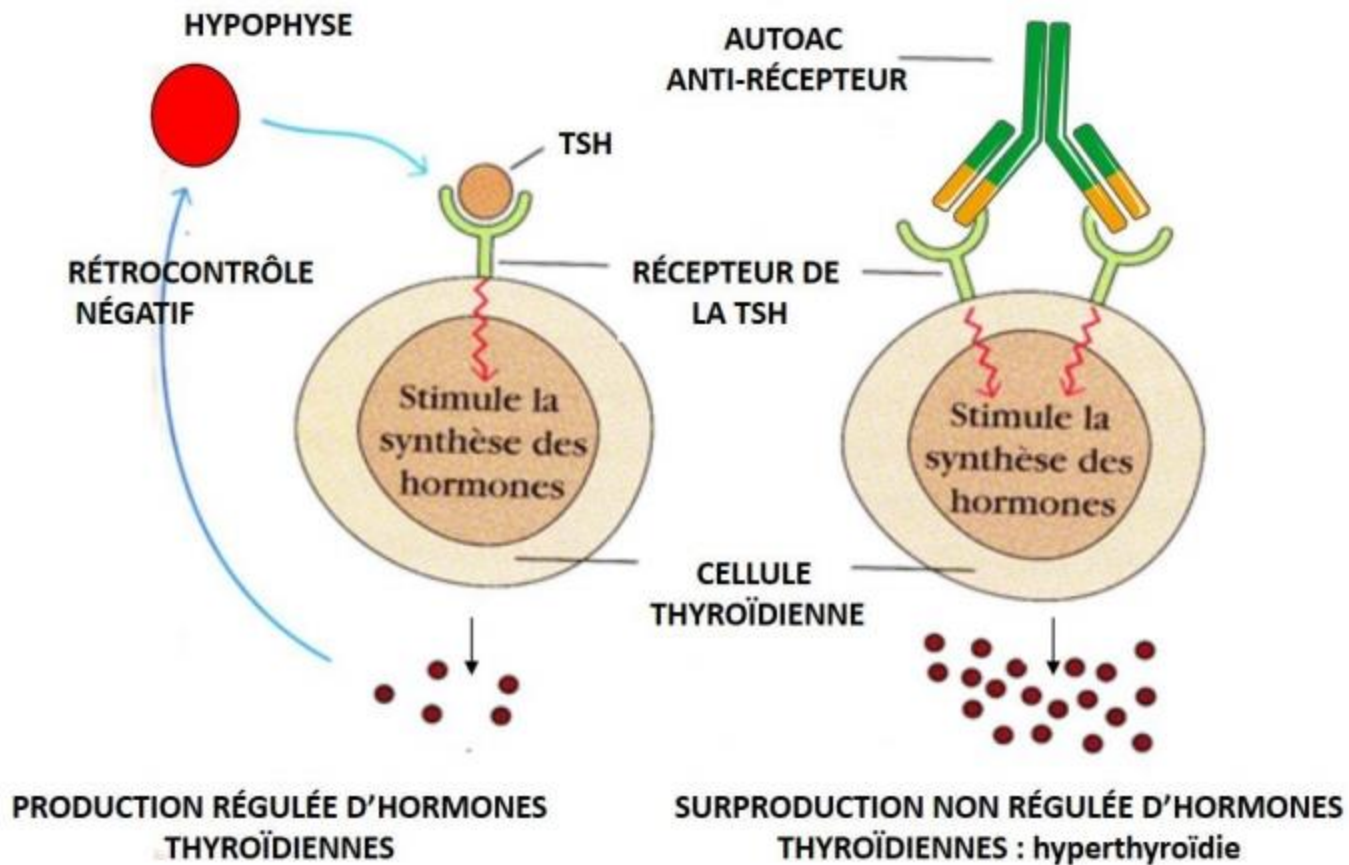
5. Interférence avec les fonctions physiologiques des cellules

Rôle antagoniste des Ac anti récepteurs
(Exemple Ac anti récepteur de l'acétylcholine)



5. interférence avec les fonctions physiologiques des cellules

Rôle agoniste des Ac anti récepteurs
(Exemple Ac anti récepteur de la TSH)



Les anémies hémolytiques

Elles peuvent être d'origine médicamenteuse (pénicilline, la quinine et les sulfamides), ou auto-immune.

a) Anémies hémolytiques autoimmunes à Ac chauds

- 70 % de l'ensemble des AHAI,
- 50 % des cas : AHAI « secondaires » à une maladie sous-jacente :
 - LES
 - hémopathies lymphoïdes (lymphomes non hodgkiniens, LLC)

Dans les AHAI à anticorps chauds on retrouve plutôt des tableaux d'hémolyse chronique.



Lupus érythémateux systémique

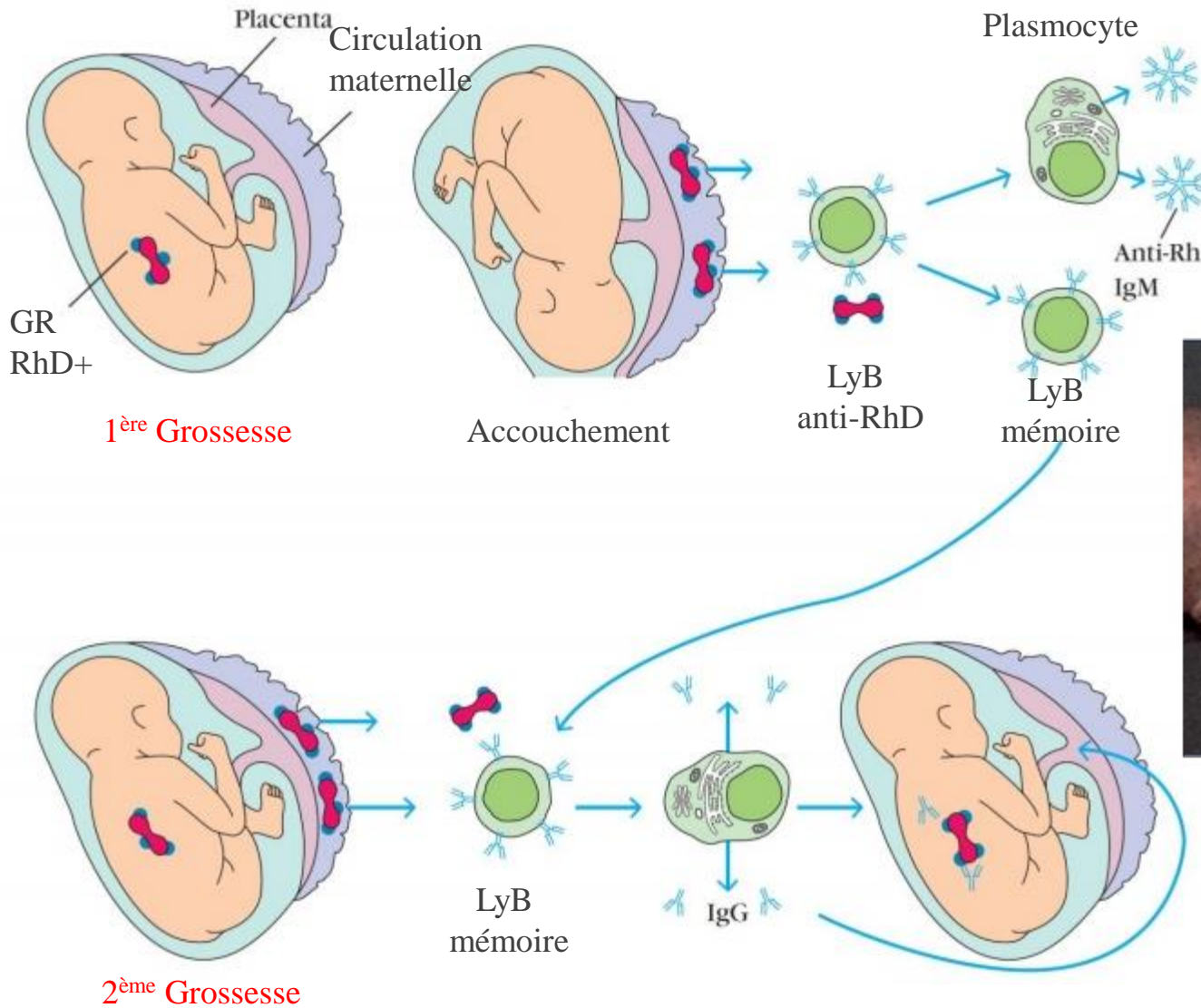
Les anémies hémolytiques

b) Anémies hémolytiques autoimmunes à Ac froids

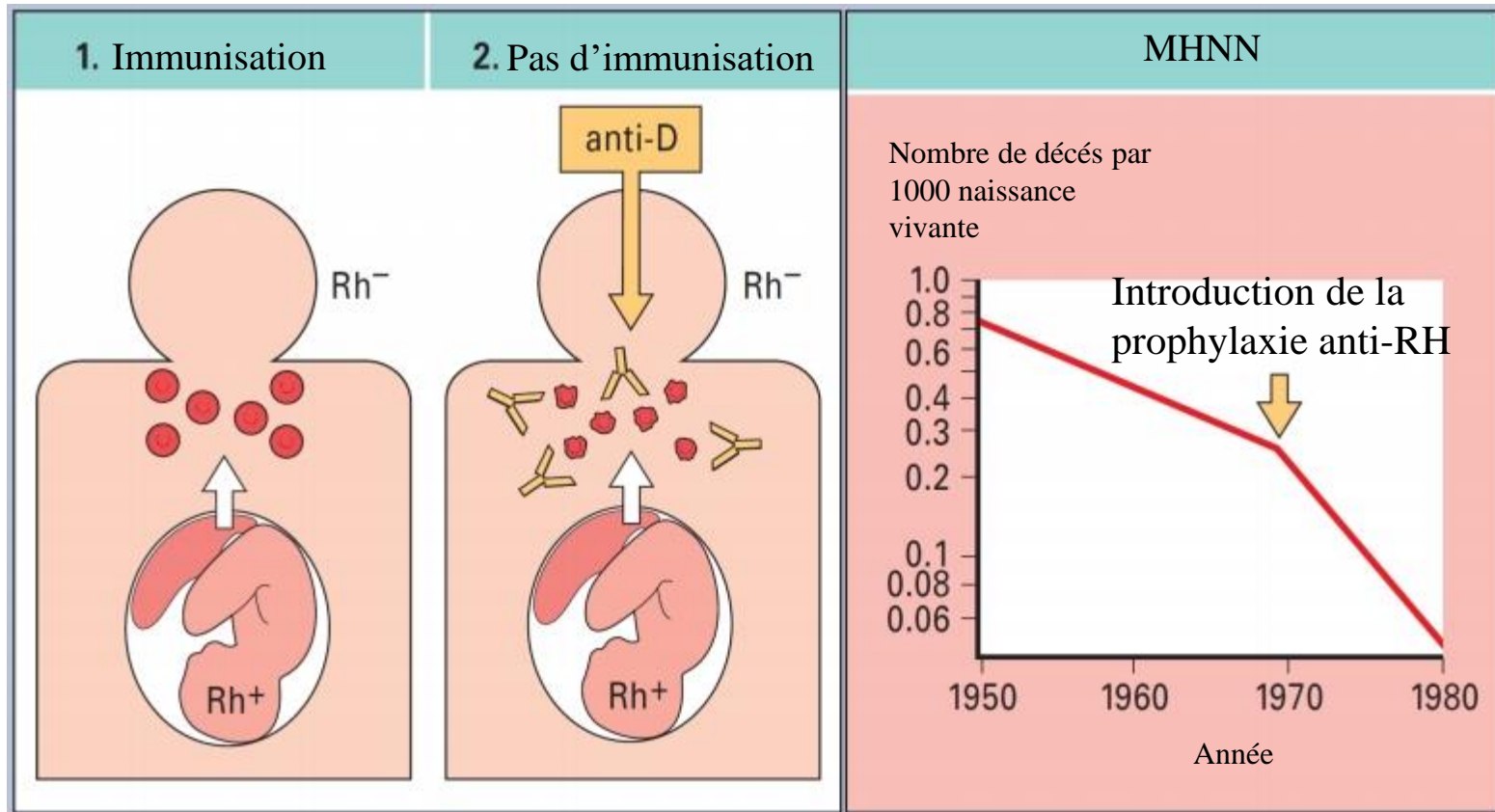
- l'hémolyse niveau des extrémités avec, dans les formes sévères, une nécrose périphérique.
- Les AHAI à Ac froids peuvent être soit
 - d'évolution aiguë et transitoire : ex postinfectieuse (infection à mycoplasme, mononucléose infectieuse),
 - soit d'évolution chronique : « maladie chronique des agglutinines froides » (MAF). Secondaire à une gammopathie monoclonale.



Anémie hémolytique du nouveau-né



Anémie hémolytique du nouveau-né



Les accidents transfusionnels

La présence d'allo-Ac anti groupes sanguins lors d'une transfusion sanguine induit une hémolyse intravasculaire si les Ac fixent le complément par la voie classique.

Il s'agit d'une réaction aigue avec fièvre, hypotension, douleurs lombaires, gêne respiratoire, nausées et vomissements.

L'hémolyse peut être massive avec libération de l'hémoglobine et insuffisance rénale aigue.



Les réactions transfusionnelles dues aux groupes sanguins mineurs sont relativement rares sauf chez les sujets qui reçoivent de multiples transfusions sanguines.

Les accidents transfusionnels

PATIENT ① Nom marital : **BAH**
 ① Prénom : **Nichol**

Contrôler obligatoirement l'identité du patient et confronter ses résultats immunohématologiques aux caractéristiques de la poche à transfuser.

- Inscrire la totalité des informations relatives au patient dans la partie haute de la carte et coller les codes à barres dans les zones prévues à cet effet
- Couper une extrémité de la tubulure de réactif bleu (anti-A), et déposer une goutte dans chacun des cercles bleus. Ne pas étaler le réactif. Essuyer l'instrument coupant et procéder de la même façon avec le réactif jaune (anti-B).
- Déposer immédiatement une goutte de sang du patient dans l'hexagone et une goutte de sang de la poche à transfuser dans le carré.
- Transférer à l'aide du tube propre une petite goutte de sang du patient à côté de la goutte de réactif dans le cercle bleu de la même ligne et mélanger. Essuyer ou changer le tube et recommencer l'opération en transférant le sang du patient dans le cercle jaune à côté de la goutte de réactif et mélanger. Procéder de la même façon avec le sang de la poche à transfuser.
- Prendre la carte en main. Imprimer des mouvements basculants de rotation pendant une minute, puis lire immédiatement les réactions d'agglutination sans dépasser 30 secondes.
- Indiquer dans les ronds de la partie INTERPRÉTATION la présence ou l'absence d'agglutination dans chacun des cercles réactionnels, puis noter la concordance ou non pour chaque réactif dans les rectangles prévus à cet effet.
- Noter la décision transfusionnelle puis renseigner les cadres ci-dessous.

Contrôle ultime réalisé par : **V. BERBEZE**
 Date **3|0|03|04** Signature : *V. Berbeze*
 Heure **16^h00**

① Nom : **BAH**
 ① Date de naissance **22|05|54**

Anti-A

Anti-B

Patient

Poche

| INTERPRÉTATION | | Anti-A | Anti-B |
|--|---------|--------------------------|--------------------------|
| ⑤ NOTER | Patient | ⊕ | ⊖ |
| | Poche | ⊕ | ⊖ |
| ⑥ CONCORDANCE (= résultats identiques) | oui | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | non | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Pour un même réactif (même couleur), toute réaction positive avec la poche à transfuser et négative avec le patient (receveur) INTERDIT la transfusion.
 En cas de non concordance, contacter le médecin responsable de la transfusion.

⑦ Autorisation de transfuser oui non

Date de la transfusion **3|0|03|04** Heure **16^h00**

Les règles de sécurité transfusionnelle ont rendu les accidents très rares dans le cas d'incompatibilité ABO et rhésus.

Thrombopénies et neutropénies

- 70% des cas de purpura thrombopénique : Ac anti-plaquettes ;
- **Thrombopénie** , par opsonisation, séquestration et destruction splénique.
- Cette pathologie s'accompagne **d'hémorragies et du purpura.**

- HSII donnant une neutropénie: ex neutropénie néonatale par allo-Ac, certains cas de neutropénies cycliques...etc).

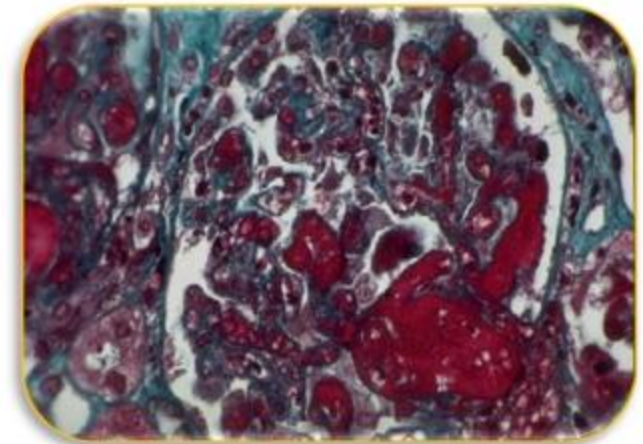


Le rejet de greffe

- Dues à des alloanticorps préformés (anti-ABO, anti-HLA)
- Cible : la cellule endothéliale des vaisseaux du greffon.
- Le rejet humoral est une RHS type II
 - Rejet hyper aigue
 - Rejet aigue et chronique
- Rejet hyper aigue: thromboses artérielles et mort du greffon par ischémie
- Rejet aigue et chronique : Caractérisé par une atteinte vasculaire
 - Thromboses des capillaires
 - Capillarite avec infiltration par les PNN et les cellules NK



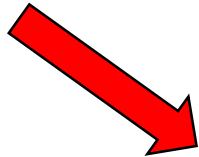
Rejet hyperaigue : aspect du rein



Rejet hyperaigue : nécrose et hémorragie interstitielle

Le syndrome des antiphospholipides

- Auto anticorps anti-cardiolipine, anti-b2GPI,
- Cible : cellules endothéliales
- Formation de thromboses



Thromboses
veineuses et
artérielles

Avortements à
répétitions et
mort in utéro



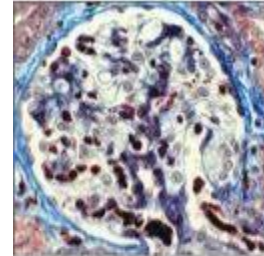
Secondaire au LES



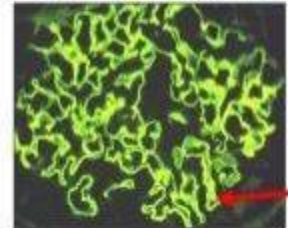
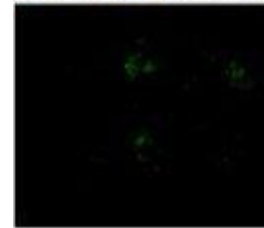
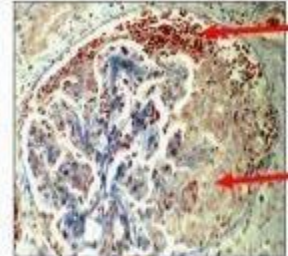
Syndrome de Goodpasture

- Due à des Ac anti-collagène de type IV, des membranes basales.
- une **nécrose glomérulaire grave** avec dépôt de fibrine, signe d'une coagulation in situ.
- Dans certains cas, des manifestations **hémorragiques pulmonaires**.

Glomérule normal



Glomérule atteint



Le pemphigus

- Le pemphigus est une **maladie bulleuse** (formation de bulles) **grave** atteignant la **peau et les muqueuses**.
- Auto-Ac dirigés contre la desmogléine-1 et la desmogléine-3, constituants des desmosomes.
- Rupture des adhérences intercellulaires entraînant la destruction de l'épiderme.



La myasthénie

- La myasthénie est caractérisée par **une diminution extrême de la force musculaire**.
- Autoanticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, de la surface des cellules musculaires au niveau de la plaque motrice
- Bloquent l'action de l'acétylcholine sur son récepteur.
- Diminution transitoire de la force musculaire, observée chez les nouveau-nés de mères myasthéniques,.
- Les formes graves sont représenté par **l'atteinte de la musculature respiratoire**

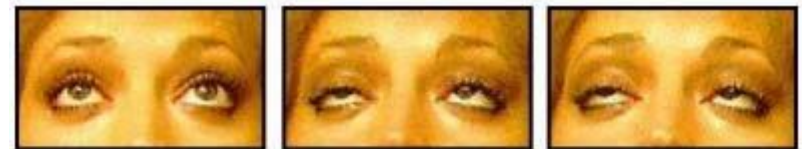
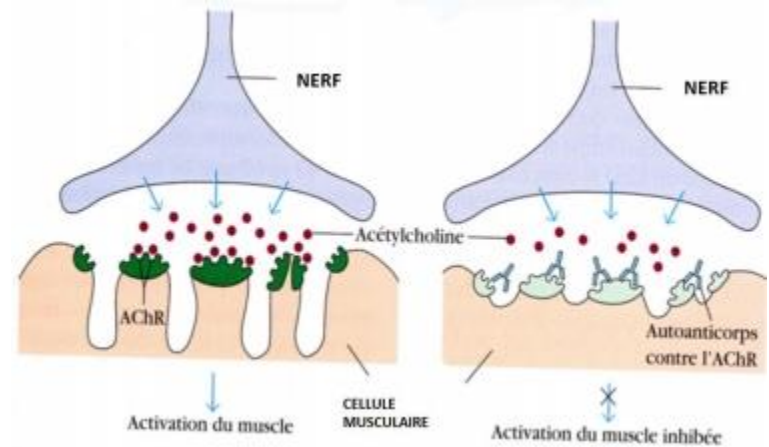


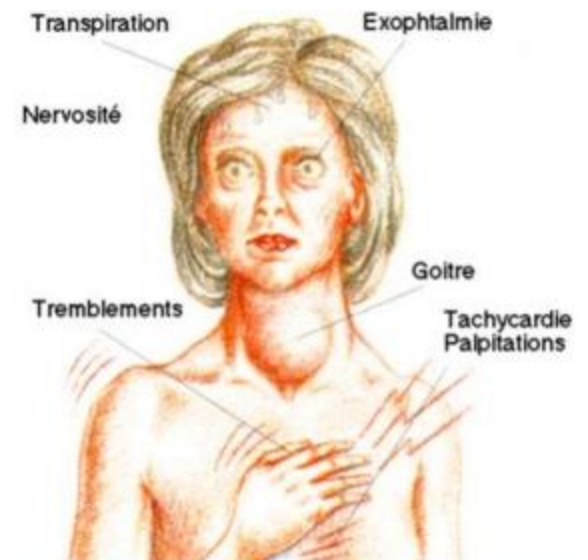
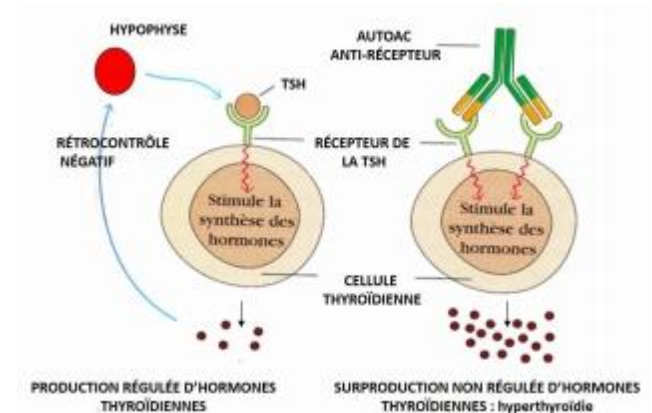
FIG. 1



FIG. 2

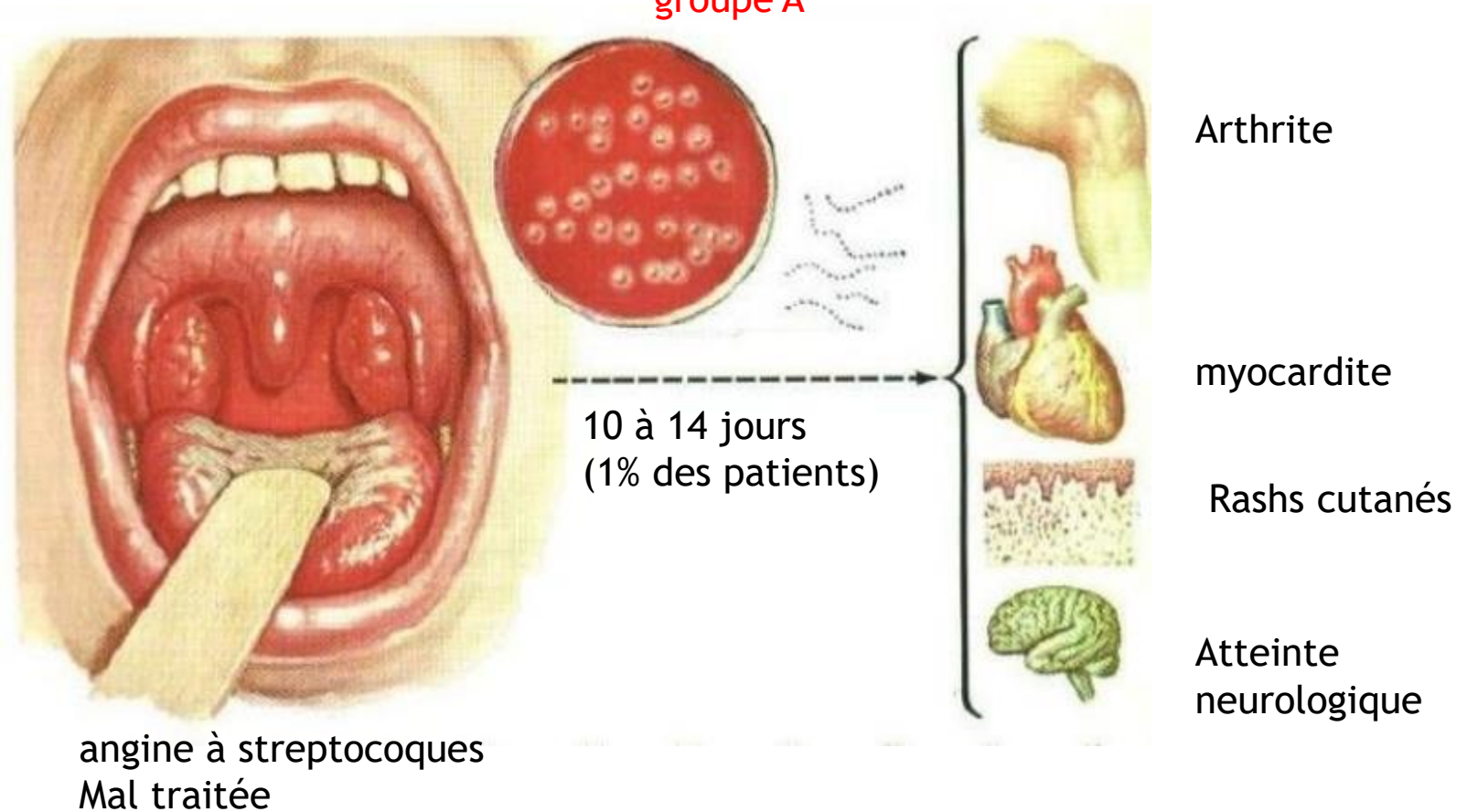
La maladie de Basedow (hyperthyroïdie)

- La maladie de Basedow est **une hyperthyroïdie**,
- d'hypersensibilité de type **IIb** avec autoanticorps anti récepteur de la TSH (hormone thyroïdienne stimulante).
- Ac stimulants en reproduisant l'action de l'hormone naturelle entraînant une stimulation permanente des thyrocytes.



Rhumatisme articulaire aigu

Streptocoque β -
hémolytique du
groupe A



| Maladies | Antigène cible | Mécanisme de la maladie | Manifestations pathologiques et clinique |
|--|--|--|---|
| Anémie hémolytique médicamenteuse | médicament (pénicilline, la quinine et les sulfamides) adsorbé sur le GR | Opsonisation et phagocytose des hématies, lyse complément dépendante | Hémolyse, anémie |
| Anémie hémolytique autoimmune | Autoantigène (exemple Rh, antigène I) sur le GR | | |
| Anémie hémolytique du nouveau-né | Alloantigène (antigène RhD) sur le GR | | |
| Accidents transfusionnels | Alloantigène (système ABO) sur le GR | | Hémolyse massif, fièvre, hypotension, douleurs lombaires, gêne respiratoire, nausées et vomissements, insuffisance rénale aigue |
| Purpura thrombopénique | autoantigène de la membrane plaquettaire (intégrine gpIIb-IIIa) | Opsonisation et phagocytose des plaquettes | Hémorragie |
| Rejet humoral de greffe | Allo-antigène (système ABO, HLA) sur la cellule endothéliale | Lyse complément dépendante, thromboses, ADCC etc. | Rejet de greffe |
| Syndrome des antiphospholipides | Autoantigène (phospholipides) exprimés sur la cellule endothéliale | Thromboses | Thromboses, avortements, AVCs. |
| Syndrome de Goodpasture | Autoantigène (Collagène type IV) de la membrane basale | Destruction de la membrane basale par le complément, ADCC etc. | Atteinte rénale, atteinte pulmonaire |
| Le pemphigus | autoantigène des jonctions intercellulaires des cellules épidermiques (cadhérine épidermique) | Rupture des adhérences intercellulaires | Vésicules cutanées (bulles) |
| La myasthénie | Autoantigène (Récepteur de l'acétylcholine) | L'anticorps inhibe la liaison de l'acétylcholine à son récepteur | Faiblesse musculaire, paralysie |
| Maladie de Basedow ou Graves' disease (hyperthyroïdie) | Autoantigène (Récepteur de l'hormone thyroïdienne (TSH)) | Stimulation des récepteurs de la TSH par les anticorps | Hyperthyroïdie |
| Rhumatisme articulaire aigu | Antigène de la paroi cellulaire du streptocoque ; l'anticorps reconnaît par réaction croisée un antigène myocardique | Inflammation, activation des macrophages | Myocardite, arthrite |

Exploration des états d'HS type II

La mise en évidence **directe** de la fixation des anticorps ou les produits du complément sur les cellules et tissus cibles.

Une recherche sérique **indirecte** des anticorps pathogène dans le sérum du patient.

Immunofluorescence **directe**

Test de Coombs **direct**

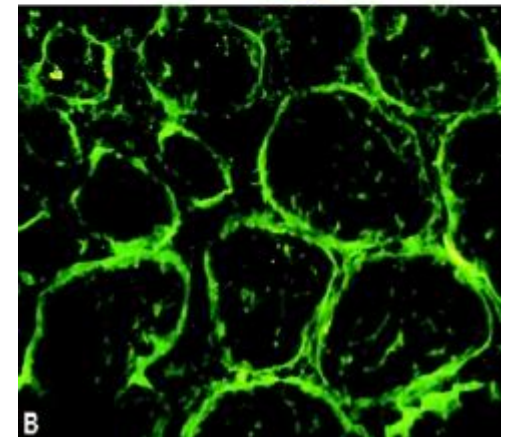
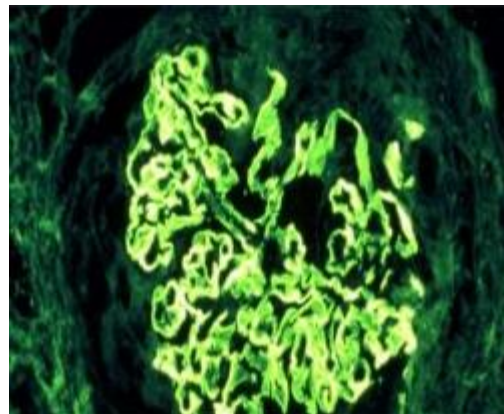
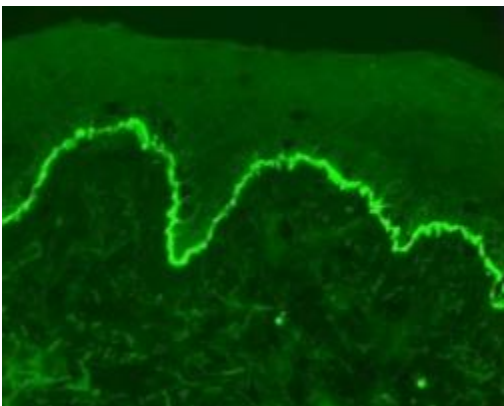
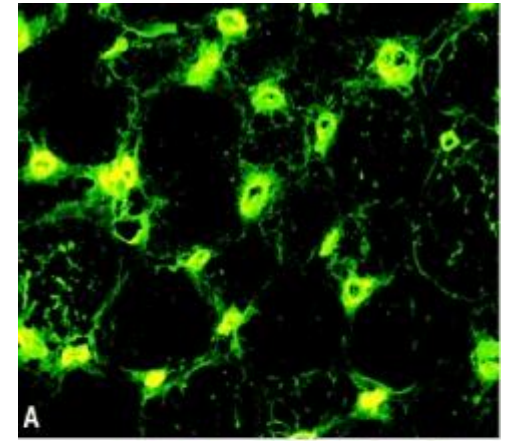
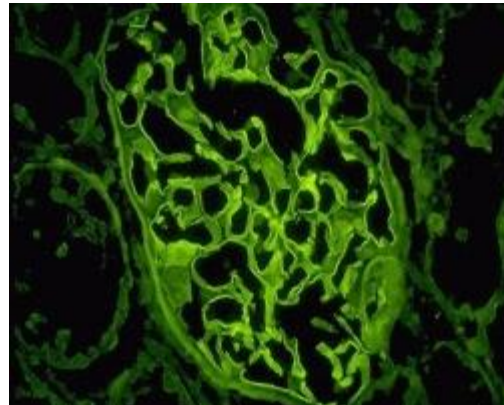
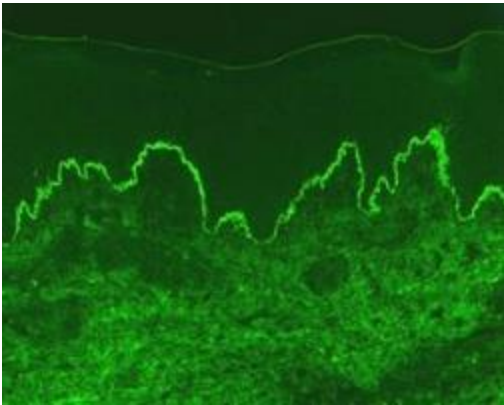
Immunofluorescence **indirecte**

Test de Coombs **indirect**

Techniques en phase solide :
ELISA

Immunofluorescence directe

Elle est basée sur la mise en évidence directe, par des anticorps fluorescents, de la fixation des anticorps ou du complément **dans des biopsies d'organes atteints**

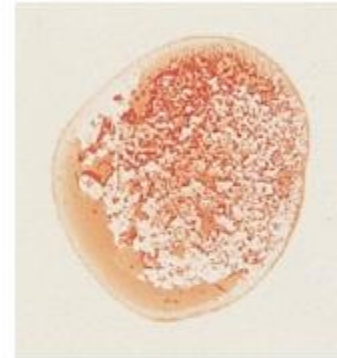
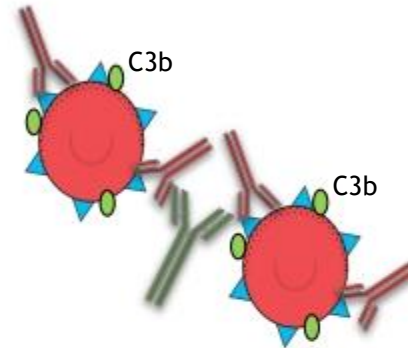
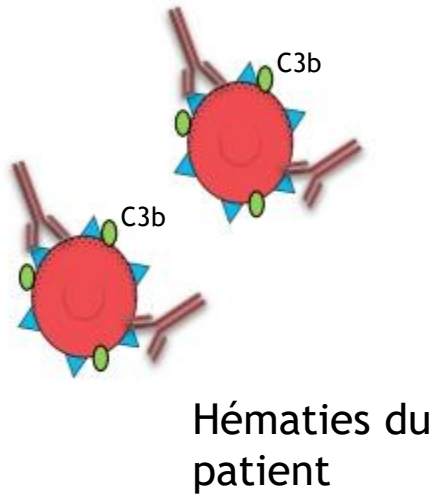


IFD sur biopsie de peau
(pemphigus)

IFD sur biopsie rénale
(glomérule) **(Synd Goodpasture)**

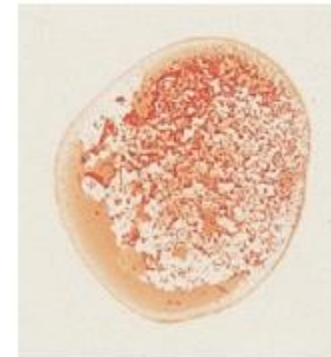
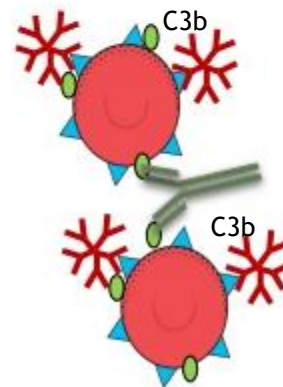
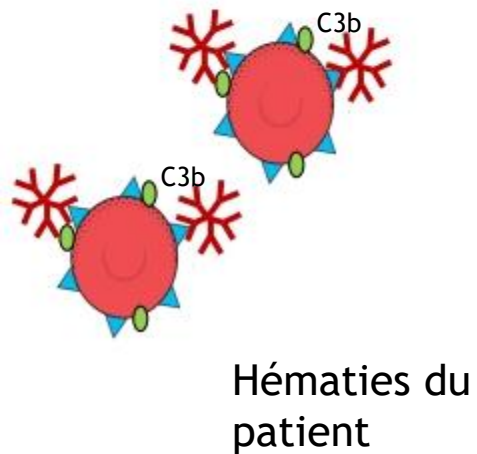
IFD sur biopsie rénale
(rejet humoral)

Test de Coombs directe



Antiglobuline humaine
(détecte les Ac chauds)

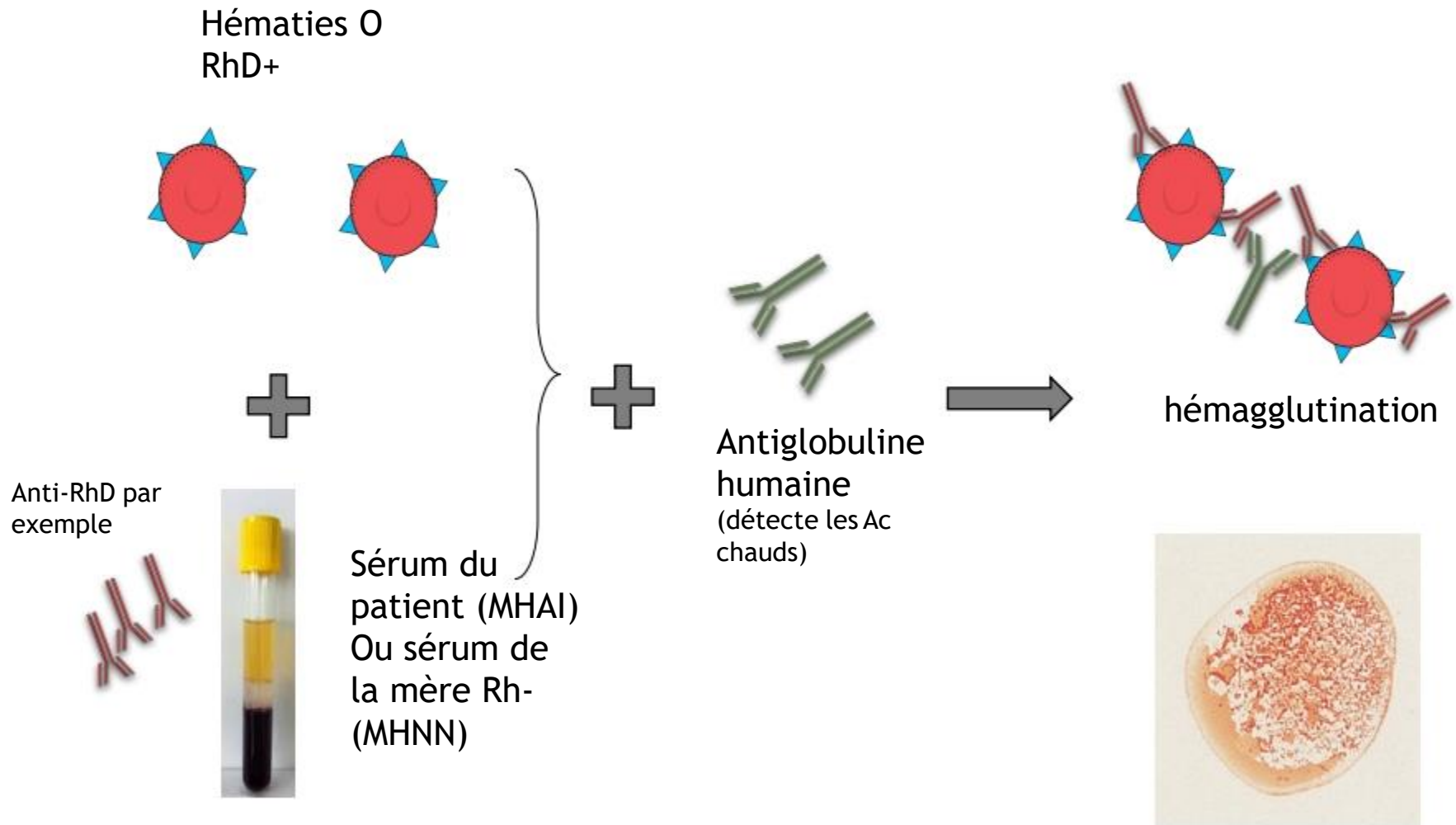
hémagglutination



Anti-C3d
(détecte les Ac chauds et froids)

hémagglutination

Test de Coombs indirecte

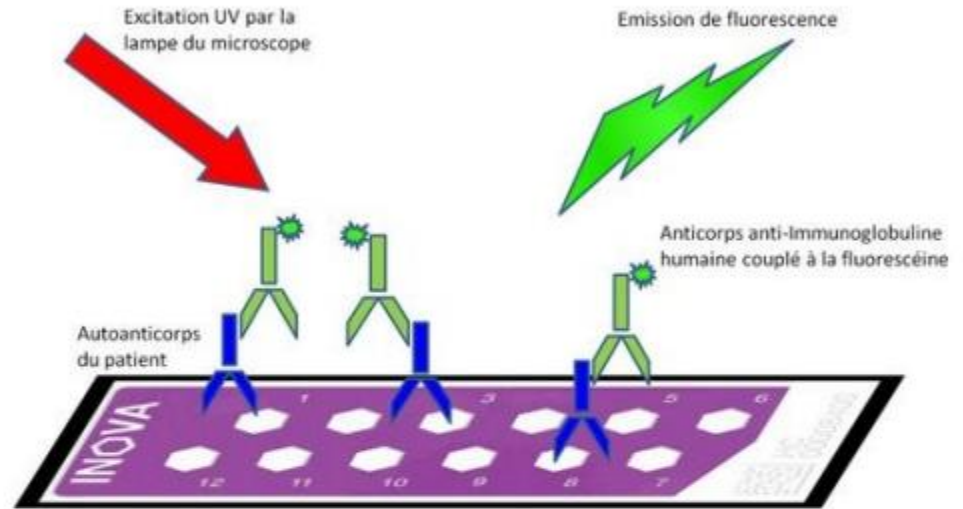


Immunofluorescence indirecte

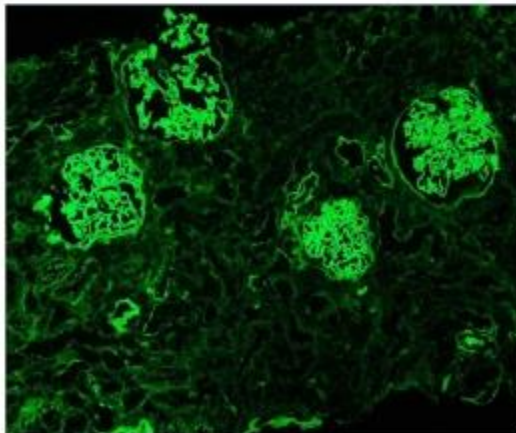


Ac anti-MBG

Sérum du patient



Coupes histologiques du rein
(primates, de souris etc)



Glomérules fluorescents

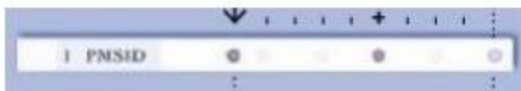
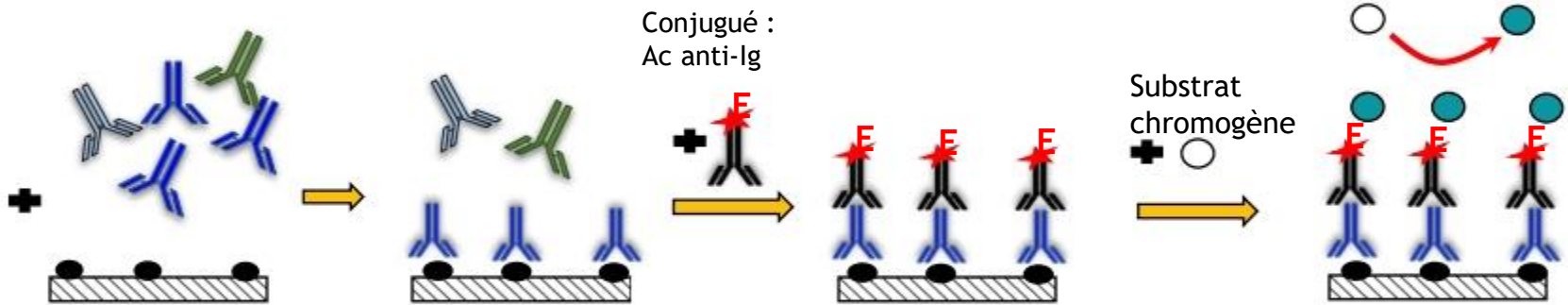
Recherche indirecte par des techniques en phase solide



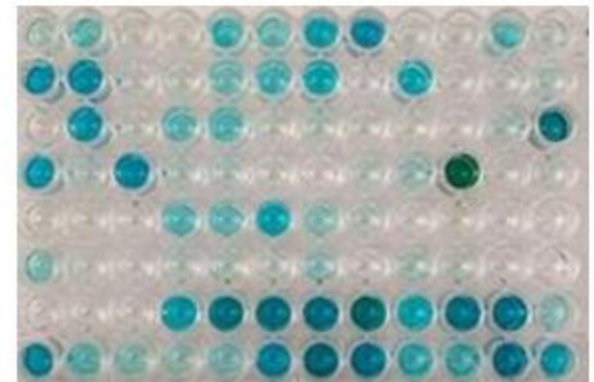
Sérum du patient



Ac à rechercher



immunodot



ELISA
(enzyme linked immunosorbent assay)

Références: extrait du cours du département d'Alger (modifié)