

L'HYPERSENSIBILITE RETARDEE
=
HYPERSENSIBILITE DE TYPE VI

PLAN

- **I- DEFINITION**
- **II- ETAPES DE DEROULEMENT DES REACTION D'HSR**
- **III- FORMES CLINIQUES DES ETATS D'HSR**
- **VI- EXPLORATION**

I- DEFINITION

A- L'hypersensibilité retardée ou de type VI (HSR) est une réponse immunitaire pathologique, exagérée ou excessive, dont les mécanismes lésionnels sont médiés par les composants de L'immunité cellulaire.

Les lésions surviennent 24 à 72 heures après contact avec le même antigène à l'origine de la sensibilisation (rencontré lors du premier contact).

B- En effet, l'HS retardée ou de type IV se développe en 2 étapes:

1- l'étape de *sensibilisation*

2- l'étape *effectrice*

II- LES DEUX ETAPES DE L'HSR

1^{ère} étape: Etape de SENSIBILISATION

- Elle correspond au premier contact avec l'antigène en cause → phase de sensibilisation
- C'est une phase silencieuse cliniquement caractérisée par l'absence de signes cliniques ou de lésions
- L'antigène est capté, apprêté (pour subir le phénomène d'apprêtement ou de processing) afin qu'il soit présenté par les la cellule présentatrice d'antigène au niveau des ganglions lymphatiques aux lymphocytes T naïves qui, sous l'action de l'**IL-12**, vont se différencier en **lymphocytes Th1**

Les états d'HSR sont donc médiés par les composants cellulaires et humoraux de la voie Th1

2^{ème} étape: Etape EFFECTRICE: c'est la phase réactionnelle

1. Elle survient 24 à 72 heures après un contact ultérieur avec le même antigène
2. Activation des lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes Th1 sensibilisés :

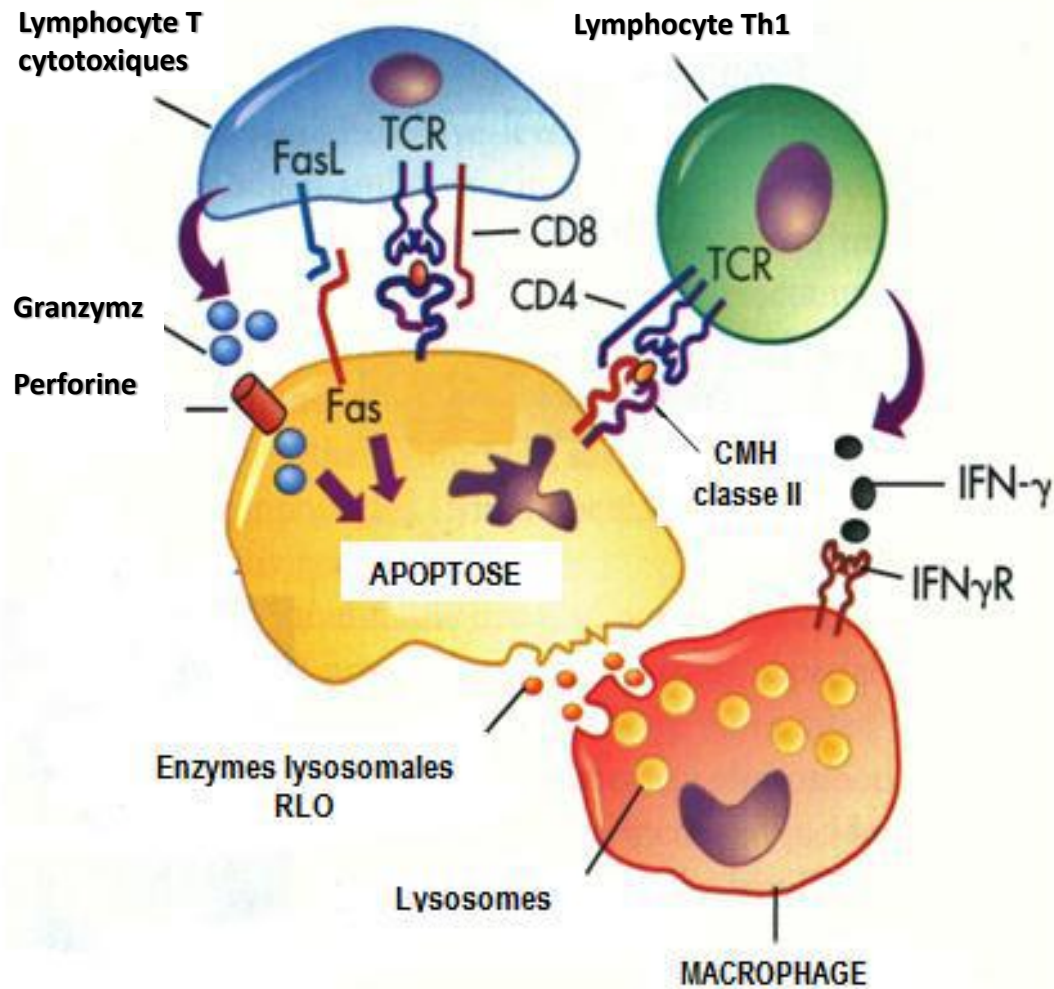
➤ *Les lymphocytes T cytotoxiques-effecteurs agiront directement sur les cellules cibles par la libération des protéines cytotoxique, comme la perforine et les granzymes.*

➤ *Les lymphocytes Th1 sécrètent les molécules suivantes:*

a. *Chimiokines : IL-8, douée de propriétés chimiotactiques*

b. *Cytokines : IL-2, IFN γ , TNF α , MIF (facteur d'inhibition des macrophages), MFF (facteur de fusion des macrophages)*

Représentation schématique des éléments intervenant dans la réaction d'HS Retardée ou de type IV



(Modifiée après Huether McCance, *Understanding Pathophysiology*, 5th Ed, 2012)

III- FORMES CLINIQUES DE L'HSR

La réaction tardive ou retardée est impliquée dans l'apparition des **lésions** dans les situations cliniques suivantes :

1. Les infections bactériennes chroniques intracellulaires: la tuberculose, la lèpre et la brucellose
2. Les infections fongiques: l'histoplasmosse, la blastomycose
3. Les infections virales: herpès, oreillon
4. La dermatite (allergique) de contact: plantes vénéneuses (fougères, chêne)
5. Les maladies auto-immunes : la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite de Hashimoto, le diabète sucré de type 1, la maladie cœliaque...

Différents types d'HSR

Il existe 04 types d'hypersensibilité retardée. Ils diffèrent principalement par :

A- Le délai d'apparition des lésions

B- L'aspect clinique

C- La nature de l'infiltrat cellulaire

D- Le type d'antigène à l'origine des lésions

Réactions d'HSR

Type	délai de réaction	aspects cliniques	aspects histologiques	antigène
Contact	48-72h	eczéma	TCD8/4 macrophages	épidermiques N, Cr...
Tuberculinique	48-72h	induration tuméfaction	T CD8/4 macrophages	intradermique mycoB....
Granulomateuse	4 sem	nodule induré	granulome C. épithélioïdes	Ag persistant ds macro

III- 1- HS RETARDÉE DE JONES-MOTE

1. Décrite initialement dans les modèles expérimentaux
2. Le délai d'apparition des lésions est de 24 heures contact avec l'antigène
3. Elle fait suite à l'injection de protéines sans adjuvant
4. Les lésions sont de type inflammatoire locales et transitoires et d'intensité faible.
5. On trouve des basophiles dans l'infiltrat cellulaire d'où sa dénomination « *Basophils delayed hypersensitivity* » par les anglophones.

III- 2- HS RETARDÉE DE CONTACT: DERMITE DE CONTACT

Elle est caractérisée, comme les autres types d'HSR, par les deux phases:

II-1 phase d'induction:

C'est la phase qui survient lors du premier contact avec **un haptènes** de poids moléculaire inférieur à Kd

Ce sont les molécules rencontrés dans vie quotidienne ou professionnelle: (voir tableau)

- a. pénétration per-cutanée
 - b. couplage par liaisons covalentes (NH₂ des résidus lysine) avec une protéine porteuse
 - c. prise en charge par **cellules de Langerhans (cellule présentatrice d'antigènes cutanée)**
 - d. migration ganglion lymphatique régional : zone para-corticale (T)
- ↔ **cellules interdigitantes** = CPA-présentation à CD4/CD8 →

Expansion clonale de T effecteurs / mémoires spécifiques

Réaction d'HSR de type dermatite de contact suite à une tentative de tatouage d'un scorpion, au niveau du bras.

(image prise de la série du Dr E. Raynaud)



« ALLERGENES » à l'origine de l'apparition de l'HS de contact

Ciments

Teintures, colorants, capillaires

Peintures

Conservateurs

Antiseptiques

Sparadrap

Cosmétiques

Industrie du caoutchouc

Métallurgie

Bichromate de potassium

Paraphénylènes diamine

Térébenthine (peroxydes)

Parabense (methyl, ethyl, ...)

Chinoforme (quinoléine)

Colophane

Lanoline

Carbamix

Résine epoxy

**Baume du Pérou, goudron de bois, formaldéhyde,
Sels de Co⁺⁺, de Ni⁺⁺, lessives, huiles minérales**

II-2 phase d'expression

- lors des contacts ultérieurs
- réaction 24-48h au point de contact: érythème, oedème, vésiculation

A- Présentation aux T sensibilisés mémoires dermiques

- sécrétion lymphokines: IL2, IFN γ , TNF α
- sécrétion de chimiokines: IL-8, CXCL9-10-11 CXCR3
- infiltrat cellules mononuclées: CD4/CD8 puis macrophages
- envahissement du derme en 24-48h

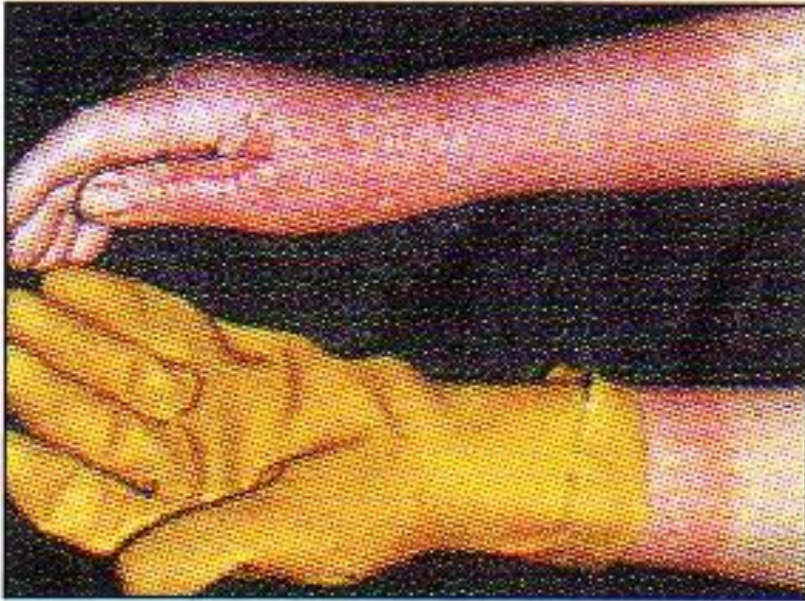
B- activation locale des CD4, CD8 et macrophages

activation macrophages (IFN γ , TNF α)

activation des CD8+: Fas/FasL, perforine/granzyme

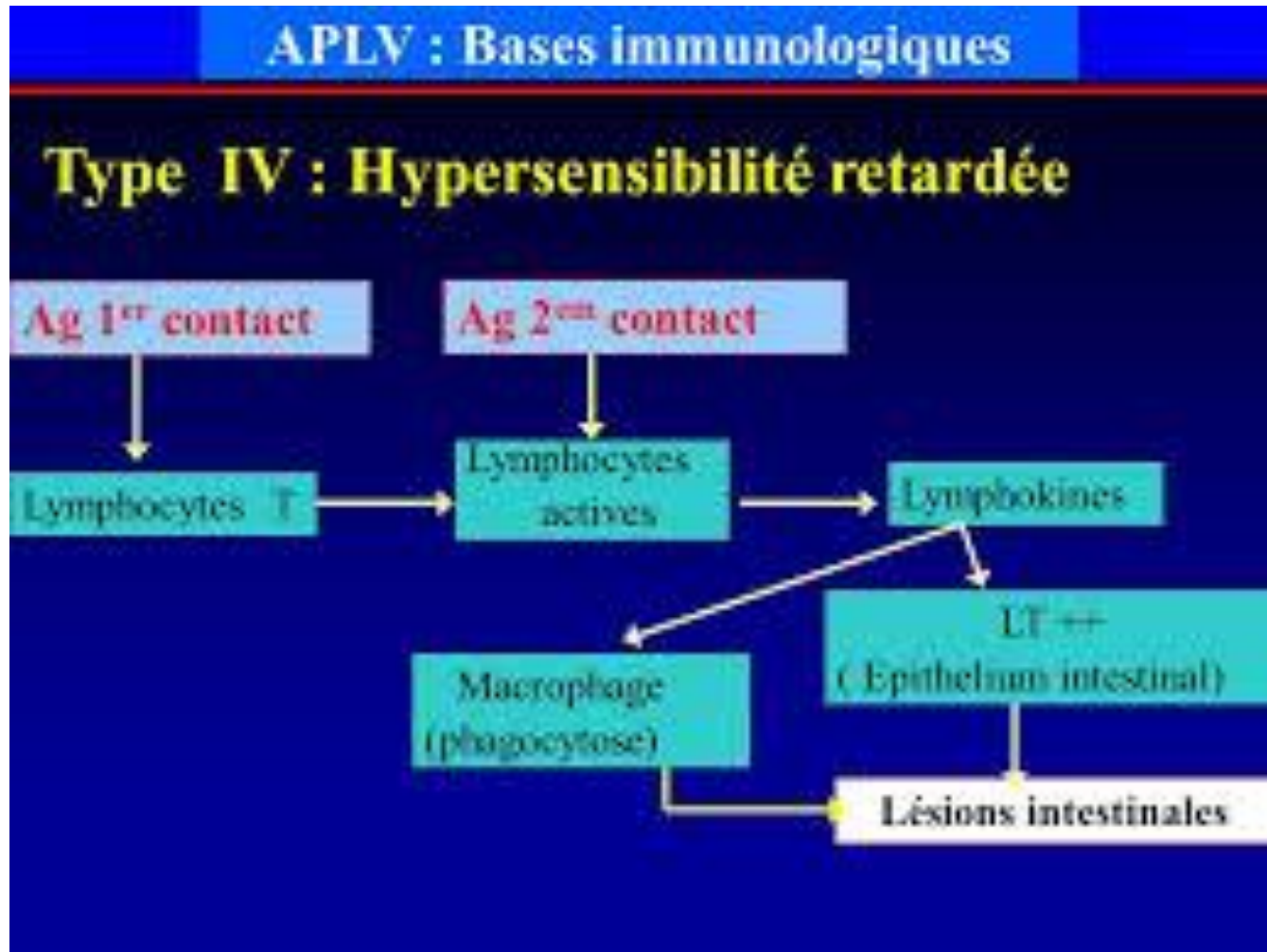
C- apoptose des kératinocytes (induction de Fas / IFN- γ)

Dans les états d'HS de contact, les lésions sont souvent de type eczématiforme
Et surviennent au niveau de la zone de contact avec l'allergène causal



Les allergènes à l'origine des états d'HS immédiate ou de type I, pneumallergènes ou trophallergènes, peuvent aussi, déclencher des états d'HSR.

Etat d'HSR dû aux protéines du lait de vache



III- 3- HS RETARDÉE A LA TUBERCULINE

L'apparition de ce type de lésions passe par les deux phases suivantes:

III-1 - Phase d'induction

- Sujet contaminé par le bacille tuberculeux (BK) ou vacciné par le BCG
- Délai : Quelques semaines

III-2 - Phase d'expression

- Un extrait de BK (0,1mg tuberculine)
- Injection intradermique (ID)
- 24 heures plus tard
- Réaction d'HSR à la tuberculine caractérisée par la survenue de lésions suivantes:

- Érythème et induration +++
- Phlyctènes et nécrose

L'intensité maximale est atteinte 48 à 72 heures après le deuxième contact.

➤ *L'étude de l'infiltrat révèle la présence d'une infiltration du derme par des cellules mononuclées (lymphocytes, lymphoblastes, macrophages) et peu de polynucléaires*

➤ Réaction focales:

- Adénite, arthrite...
- Sites d'ancienne IDR

➤ Réaction générale : Fièvre

III-3-Phase de guérison

Restitution intégrale des tissus sans cicatrice

Exemple de l'HSR: la tuberculose

Détection des tuberculoses latentes

- “L'éradication de la tuberculose dans les pays industrialisés repose sur le diagnostic et le traitement de l'infection tuberculeuse latente ”

Peter Barnes, 2004, AJRCCM, 170: 5-6.

- Pb de la détection des T. latentes

III- 4- HS 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**)
- Parfois le mécanisme peut être dû à la présence d'immuns complexes comme dans l'alvéolite allergique par exemple.
- 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, et maladie de Crohn

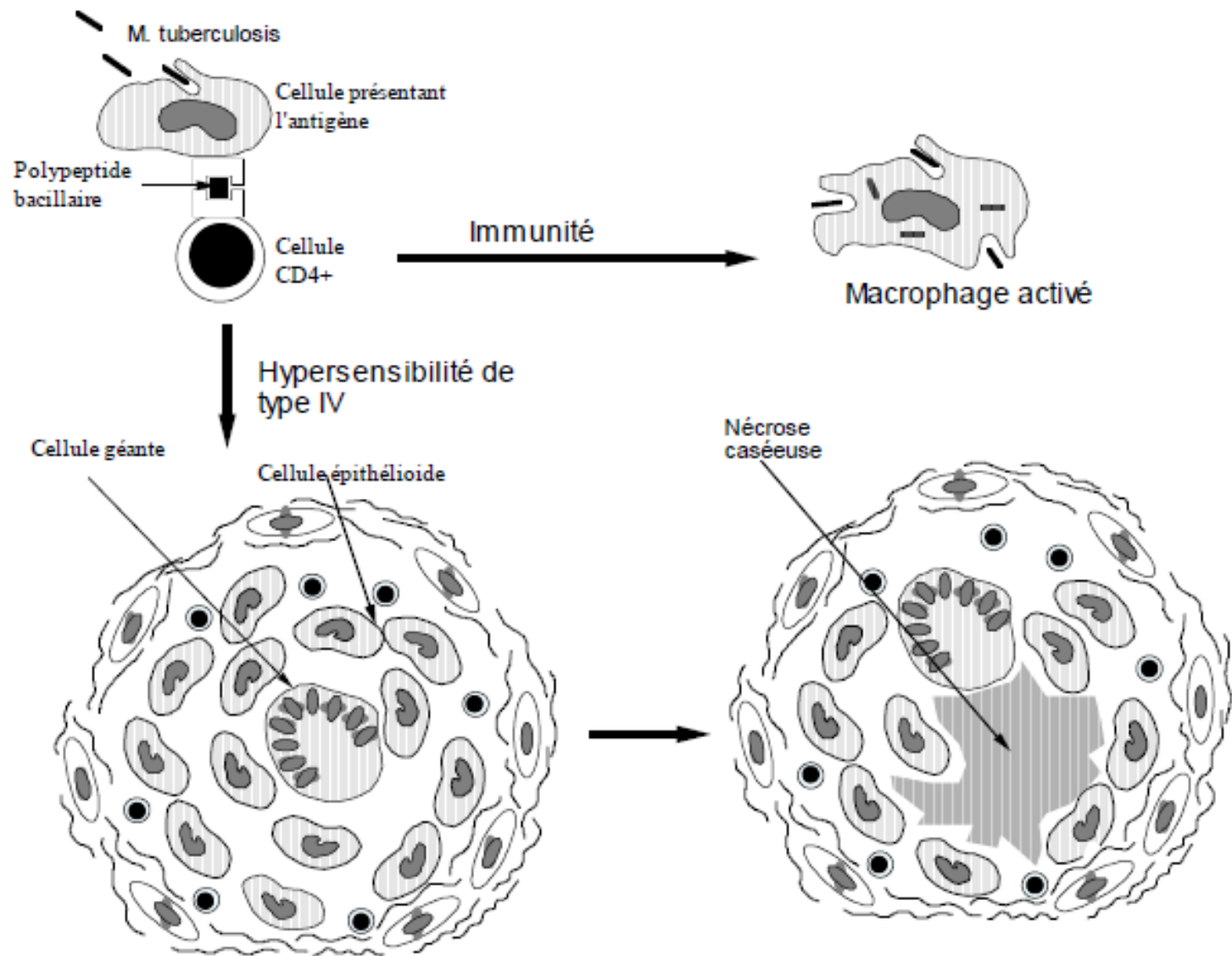
Caractéristiques des lésions granulomateuses:

1. Les granulomes sont également produits à la suite de certains stimuli non antigéniques tel le **talc, la silice**, ces granulomes **non immunologiques** se distinguent par **l'absence de lymphocytes** dans la lésion.
2. L'HS granulomateuse est marquée par la présence de cellules caractéristiques que sont **les cellules épithélioïdes** : grandes cellules aplaties avec un réticulum endoplasmique développé. L'origine de ces cellules n'est pas bien connue. On pense qu'elles dérivent du macrophage, qui est activé en permanence par **des cytokines** et continuent de sécréter du TNF.
3. Il faut également noter la présence de cellules **multi nucléées géantes (Langhans cells)**, suite à la fusion de cellules épithélioïdes.

Ces cellules géantes ont un réticulum endoplasmique peu développé ainsi que des mitochondries et des lysosomes en voie de dégénérescence.

Pour ces raisons, on pense que ces cellules constitueraient une étape terminale de différenciation des monocytes /macrophage

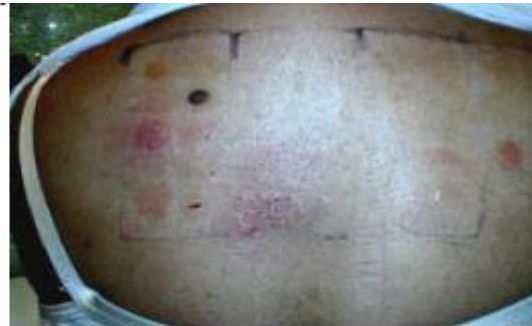
Formation d'un granulome dans la tuberculose



VI- EXPLORATION

1- - Tests cutanés à positivité tardive

1. Patch tests utilisant l'antigène suspecté (souvent sur le dos du patient)
2. Lecture après 48 heures, jusqu'à une semaine
3. Rechercher l'apparition de lésions eczématiformes



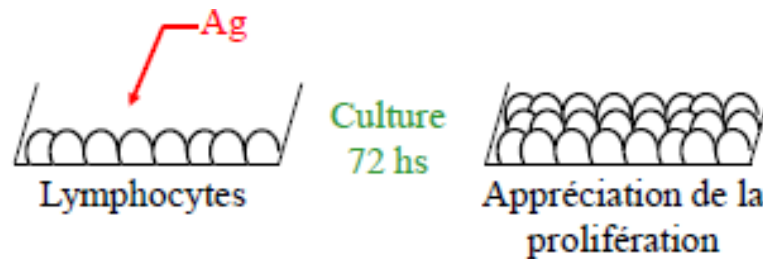
Limites des l'Intradermoréaction (IDR)

- l'IDR présente des problèmes de performance et de logistique :
 - Geste très technique difficile à maîtriser
 - Subjectivité
 - Sensibilité moyenne
 - Effet “Booster”
 - Nécessité de 2 visites, ou de 4 visites lors de contagage
- La faible spécificité est sans doute l'inconvénient majeur :
 - Réaction croisée avec le BCG
 - Mycobactéries non tuberculeuses (NTM)

Elle est remplacée par les alternatives biologiques

2- TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

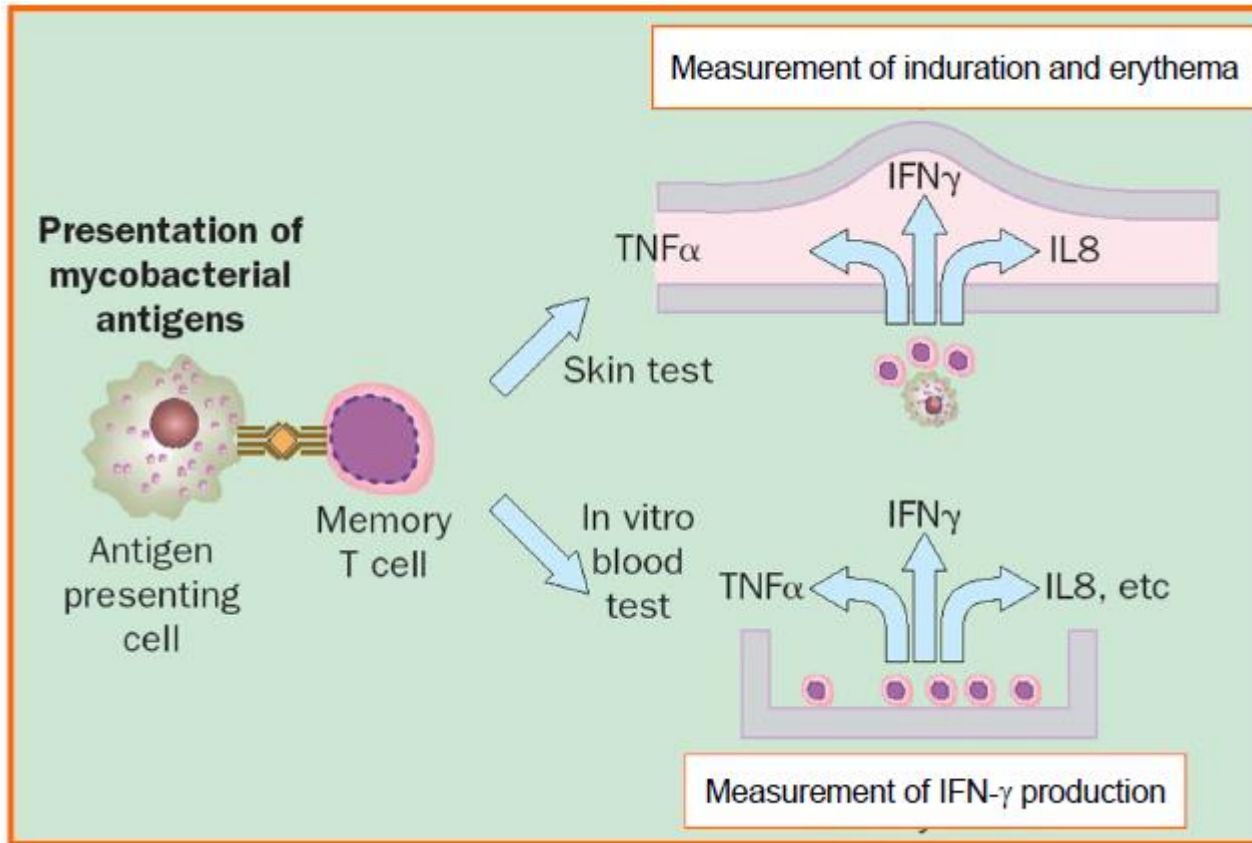
1. culture de cellules mononuclées + mitogène
2. Incorporation de la Thymidine tritiée pour visualiser la prolifération cellulaire
3. Inconvénient majeur: utilisation de marqueurs isotopes



3- - TEST D'ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE IN VITRO

1. culture de cellules mononuclées + mitogène
2. Evaluation de marqueurs d'activation : CD69, CD 25....
3. Dosage de cytokines dans le surnageant

Diagnostic d'une infection tuberculeuse latente



1- In vivo

Tests cutanés

1- In vitro

Le test QuantiFERON®-TB Gold IT

QUANTIFERON

Test ELISA (Enzyme linked Immunosorbent Assay)

Dosage sur sang total (prélevé sur tubes héparinés)

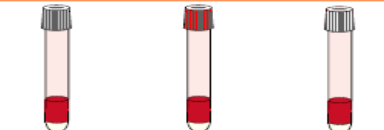
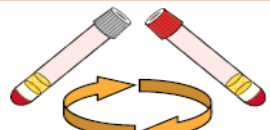
Incubation des cellules mononucléées du sang périphérique avec les protéines mycobactériennes

Décantation du plasma

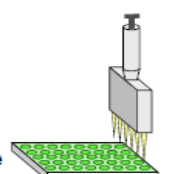
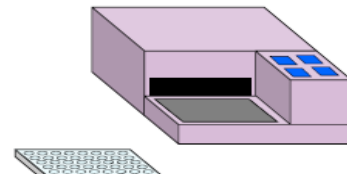

Dosage de l'IFN- γ par technique ELISA (UI/mL)

Validation du test avec un témoin négatif et un témoin positif

Etape 1: incubation sur sang total hépariné

 <p>Nil Control ESAT-6 CFP-10 Mitogen Control</p> <p>1. 1mL de sang (X3) et incubation à 37°C pdt 16-24 h.</p>	 <p>2. Centrifugation pdt 15 minutes.</p>	<p>IFN-γ stable à 4° pdt au moins 4 semaines.</p>
---	---	---

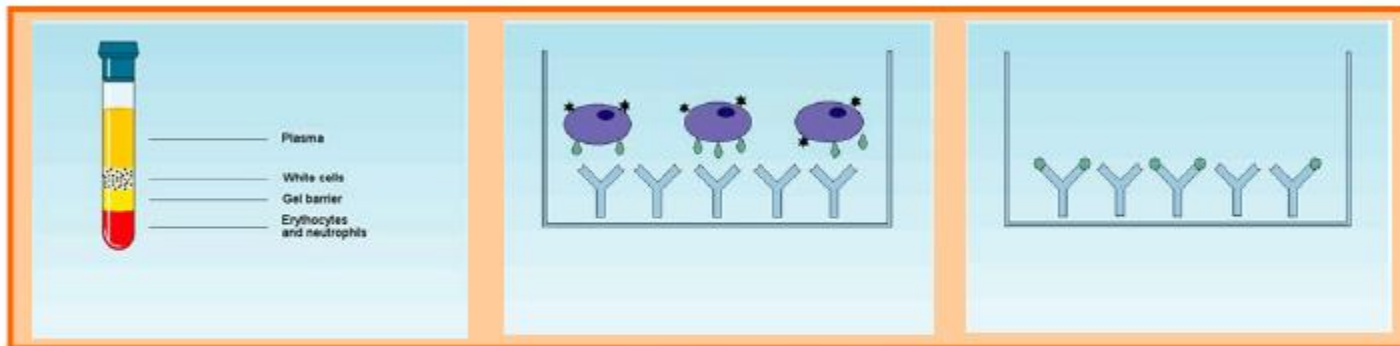
Etape 2: Dosage ELISA de l'IFN- γ

<p>3. Plasma +conjugué. Incubation 2H à température ambiante.</p> 	 <p>4. Lavage puis addition du substrat. Lecture des DO après 30mn.</p>	 <p>5. Calcul et impression des résultats</p>
---	---	--

TEST T-SPOT-TB



- Prélèvement de sang dans un tube Vacutainer CPT™
- centrifugation du tube
- Pipetage de la bande correspondante aux lymphocytes
- Lavage et comptage cellulaire (cellule ou automate d'hématologie)
- Ajout des cellules aux plaques 96 pts
- Ajout des antigènes dans les puits (ESAT-6, CFP-10)
- Incubation 16 à 24h



PBMC après extraction
Ficoll ou tubes BD CPT

Ajout des PBMC et Ags TB.
Les Ly T spé sécrètent l'IFN- γ .

Capture de l'IFN- γ par les
anticorps. Incubation.