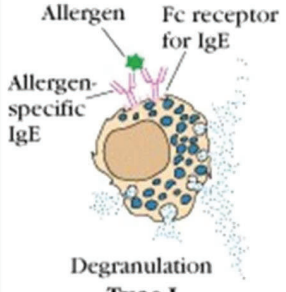
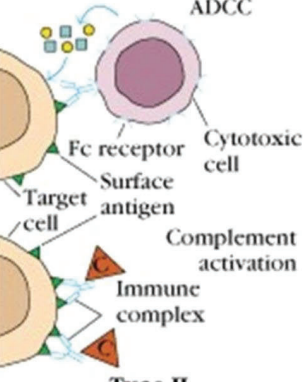
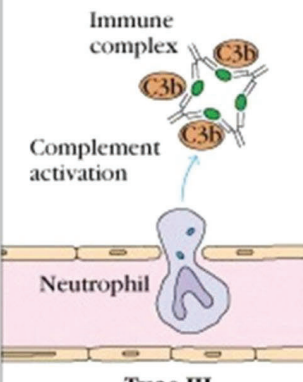
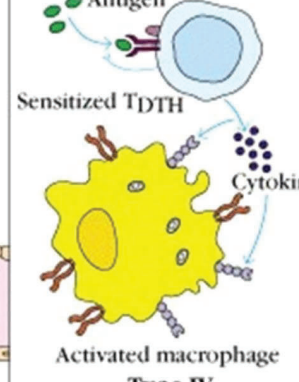


L'hypersensibilités type IV

Établie par Dr HAOUAM Fouad

Les hypersensibilités

 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
<p>IgE-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</p>	<p>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>Cell-Mediated Hypersensitivity</p>
<p>Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators</p>	<p>Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC</p>	<p>Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils</p>	<p>Sensitized T_{DTH} cells release cytokines that activate macrophages or T_C cells which mediate direct cellular damage</p>
<p>Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema</p>	<p>Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia</p>	<p>Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	<p>Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection</p>

INTRODUCTION

L'hypersensibilité retardée (HSR) **s'oppose** aux autres types d'hypersensibilité **par deux caractères** :

- l'injection de l'antigène à un individu sensibilisé entraîne l'apparition d'une **Réaction locale** qui se manifeste entre la **24^{ème}**; **la 48^{ème} et 72 heure**

- **le Transfert passif d'un sujet sensibilisé** vers un **sujet neuf** se fait par les **cellules** mais non par le sérum. Il s'agit d'une **HS à médiation cellulaire**.

Trois types d'HSR sont actuellement reconnus :

- Les deux premiers types, l'HS de contact et l'HS de Type tuberculinique se manifestent 72 heures après une autre stimulation par l'antigène.

- Par contre, le 3^{ème} type d'HSR, la Réaction Granulomateuse ne se développe au contraire qu'après 2 semaines.

- La situation peut être compliquée par le fait que ces 3 formes d'HSR peuvent, soit se chevaucher, soit se succéder dans le temps à la suite d'une nouvelle stimulation antigénique

C'est pourquoi, les réactions d'HSR observées en pratique ne correspondent pas à une seule catégorie.

HYPERSENSIBILITE DE CONTACT

Elle est caractérisée cliniquement par **l'apparition d'une lésion eczémateuse** au niveau du site de **contact avec l'allergène 48 heures** après.

La lésion est caractérisée par une **infiltration par les cellules mononucléaires** apparaissant au **6^{ème}-8^{ème} heures** puis atteignant un **maximum à 12-15 heures**.

Puis **l'oedème** prend place avec la **formation de microvésicules**.
Il faut noter l'absence de neutrophiles.

Il s'agit d'une **réaction épidermique** où les agents sensibilisants (allergènes) sont :

- Des **haptènes** comme les sels de chrome (ciment), de nickel, de cobalt, de mercure.

- Certains composés chimiques** de petits poids moléculaire (< 1000 Da) comme les acrylates ou des produits entrant dans la composition des gommes et autre caoutchouc, des colles, peintures, pesticides, cosmétiques.

- Certains médicaments** comme certains anti-inflammatoire.

Ces haptènes sont de taille trop petite pour être eux-mêmes antigéniques PM < 1kDa. Ils sont **lipophiles** et pénètrent facilement dans la peau (épiderme) où ils se combinent le plus souvent de façon covalente avec les protéines normales de l'organisme.

Le conjugué devient alors sensibilisant. La reconnaissance cellulaire du conjugué est spécifique du couple haptène carrier.

L'HSR de **contact est une réaction surtout épidermique.**

L'hypersensibilité de contact a lieu en deux phases :
induction et provocation

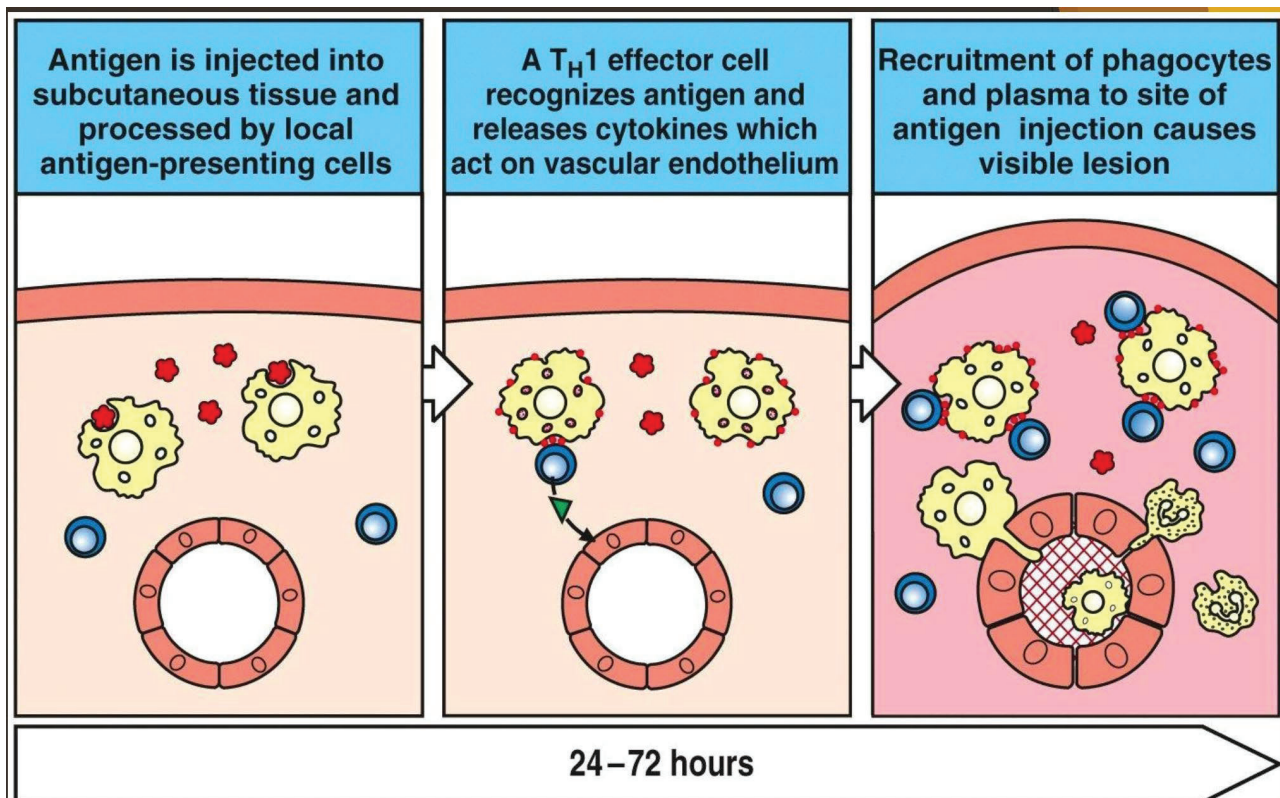


Figure 12-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

SENSIBILISATION : (induction)

Les cellules présentant l'Ag sont les cellules de Langerhans : cellules dendritiques exprimant l'Ag CD1 et des Ag du CMH de classe II.

Les cellules de Langerhans quittent l'épiderme et passent dans la circulation lymphatique où elles se transforment en **cellules voilées**

Les **cellules voilées** transportent l'Ag par les vaisseaux lymphatiques afférents jusqu'au para cortex du ganglion lymphatique régional où elles se transforment en cellules **interdigitées** qui vont **présenter l'Ag au lyT CD4+**.

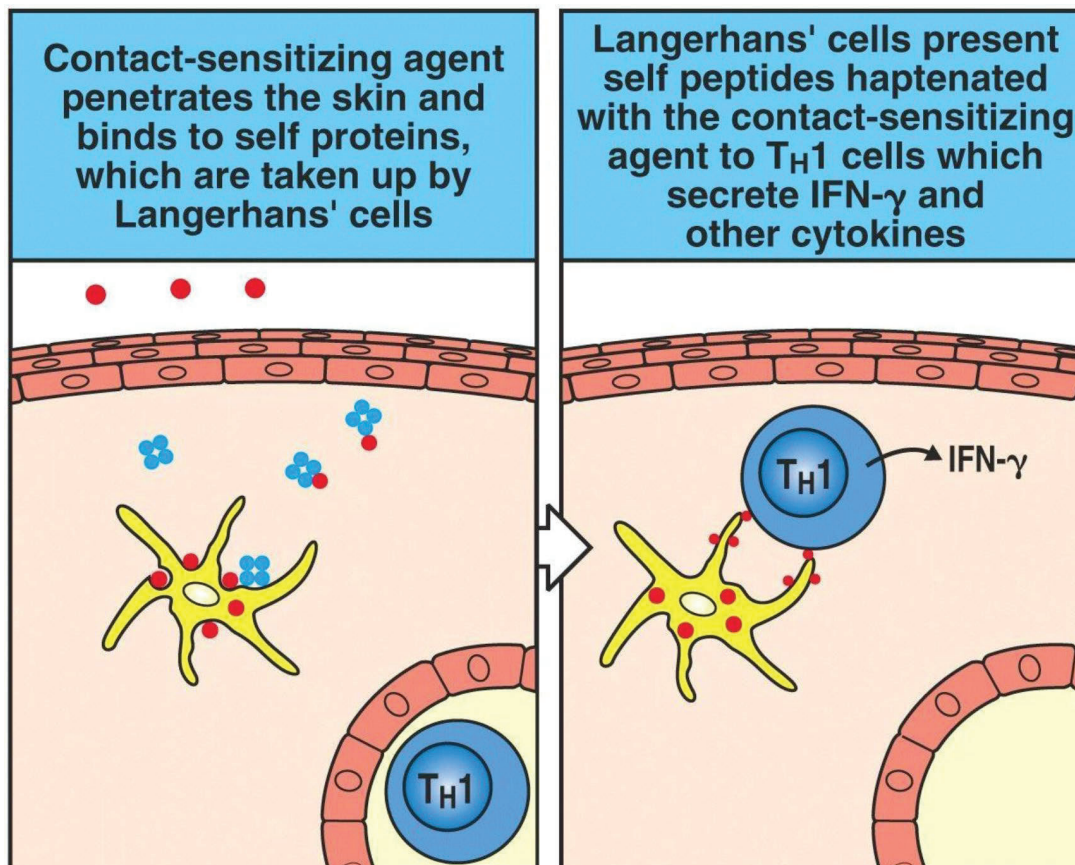


Figure 12-27 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les **lyT activés** vont synthétiser des cytokines dont **l'IL-2** et **l'IFN γ** et vont parallèlement exprimer le **récepteur à l'IL-2** qui en interagissant avec la cytokine **induit la prolifération des lymphocytes T**.

Par ailleurs **l'IFN γ** et le **TNF α** produits, par les keratinocytes et autres cellules induisent l'expression des molécules d'adhésion **ICAM-1** et **HLA II** à la surface des **cellules endothéliales** des capillaires du derme et la surface des keratinocytes, **24 à 48 heures** après l'application de l'Ag.

Les infiltrats dermiques et épidermiques s'accroissent pour atteindre un **maximum entre 48 et 72 h**.

La plupart des lymphocytes sont de **phénotype CD4+**, et à un **moindre degré CD8+**.

PROVOCATION :

Au delà de 72 heures, interviennent des macrophages, qui après recrutement, vont atténuer la réaction inflammatoire en synthétisant entre autre de la prostaglandine PGE2 qui inhibe production d'IL-2 et d'IL-1.

Ces macrophages attirés sont retenus au site de la réaction inflammatoire grâce au MIF produit par les lyT activés.

TGF β produit par les mastocytes dermiques les keratinocytes activés et les lymphocytes inhibe l'inflammation et bloque la prolifération induite par l'IL1 et l'IL2

IL10 diminue l'expression des molécules HLA II

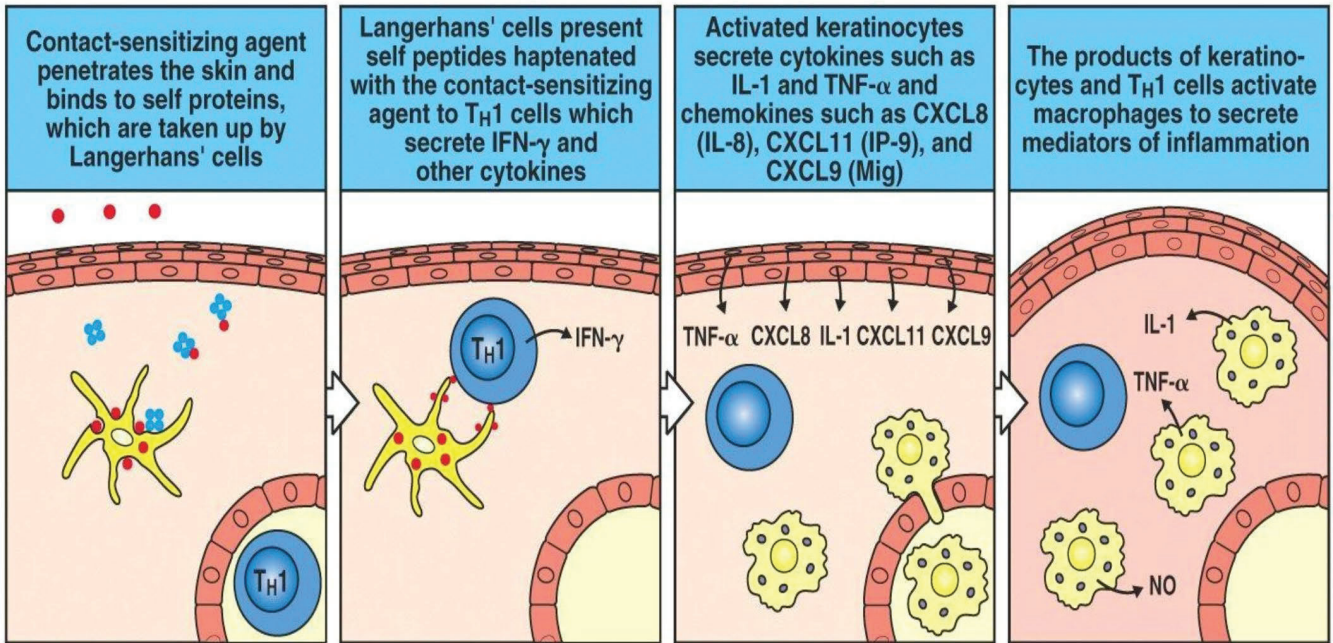
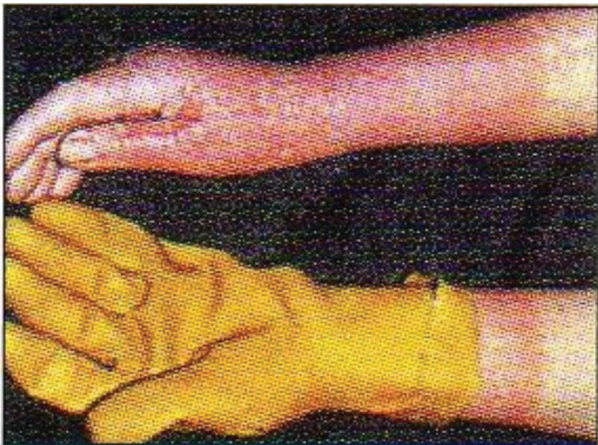


Figure 12-27 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005



HYPERSENSIBILITE DE TYPE TUBERCULINIQUE

C'est la forme la plus **classique d'HSR**. Elle est induite par des antigènes solubles appartenant à divers organismes

Cette forme d'HS a été décrite à l'origine par Koch ; il avait remarqué que l'injection sous cutanée de tuberculine (filtrat de culture contenant des dérivés du bacille de la tuberculose) provoquait chez des patients tuberculeux une **réaction fébrile** cette réaction s'accompagnait de **tuméfaction et induration au site d'injection**

Des antigènes solubles obtenus à partir de divers micro-organismes comme *Mycobacterium leprae* et *Leishmania tropica* induisent des réactions semblables

La réaction cutanée est fréquemment utilisée comme test pour dépister les sujets ayant été exposés à ces micro-organismes

On peut alors tester l'HSR de la façon suivante :

(phase d'expression)

un extrait de BK (**0,1 µg de tuberculine**) est injecté par voie intradermique ;

on observe au point d'injection une **réaction d'HSR à la tuberculine**.

Après **injection intradermique de tuberculine** chez un sujet qui avait **été infecté** , des cellules **T à mémoire spécifiques des mycobactéries** sont recrutées et activées , elles secrètent alors **l'INFγ** qui active les macrophages.

Cytokines et chimiokines induisent dans les cellules endothéliales des vaisseaux dermiques l'expression séquentielle des molécules d'adhésion, la sélectine E, ICAM-1et VCAM-1 .

Liaison aux récepteurs des leucocytes et attraction au site de la réaction.

-A la 4^{ème} heure : afflux de neutrophiles

-A la 12^{ème} heure : lymphocytes T et des monocytes avec augmentation d'intensité

-A la 48^{ème} heure ; 80 à 90% sont des monocytes ; lympho et macrophages expriment des molécules HLA classe II , macrophages = APC de la réaction d'HS à la tuberculine.

Le test tuberculinique est un exemple de réponse secondaire à un antigène soluble préalablement rencontré.

Une biopsie montrerait, à partir de la **12^{ème} h**, une **infiltration du derme** par des **cellules mononuclées** (lymphocytes, lymphoblastes et macrophages) sans polynucléaires (du moins après 24 h).

En même temps il y a **formation de dépôts importants de fibrine** autour des infiltrats périvasculaires

Ce type d'HSR peut être induit par de nombreux autres antigènes microbiens mais également non microbiens (béryllium ; zirconium)

Le test tuberculinique est un exemple d'une réponse secondaire à un antigène soluble préalablement rencontré au cours d'une infection.

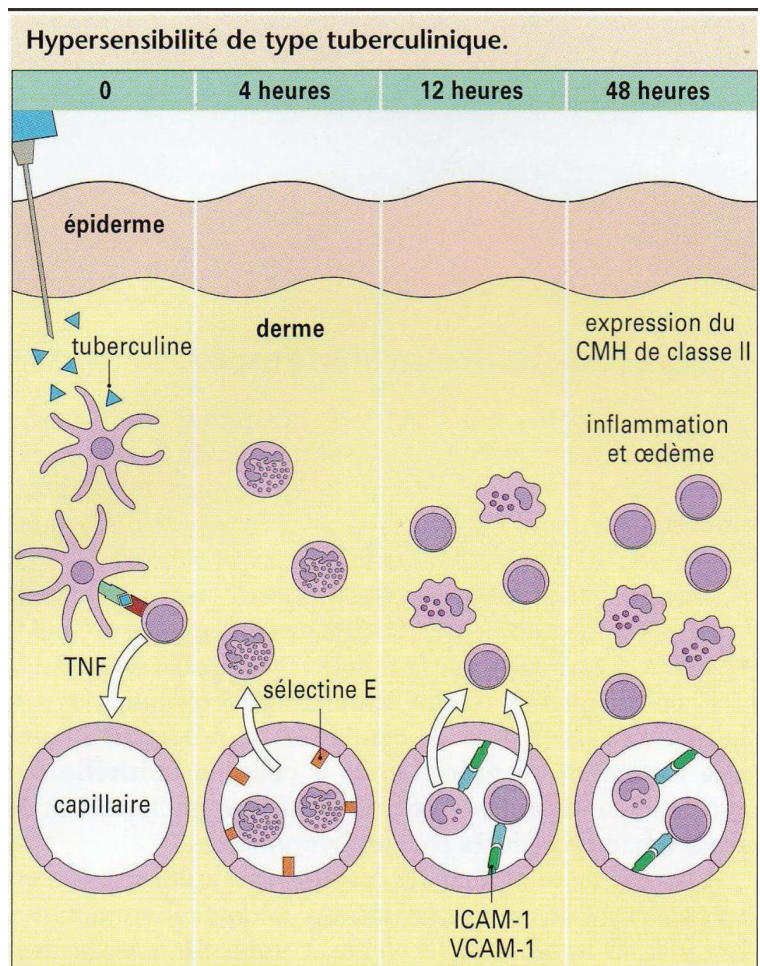
Ce schéma illustre les mouvements des cellules après injection intradermique de tuberculine.

En 1-2 heures, la sélectine E est exprimée sur l'endothélium capillaire, ce qui provoque un bref afflux de neutrophiles.

Après environ 12 heures, ICAM-1 et VCAM-1 de l'endothélium se lient aux intégrines LFA-1 et VLA-4 des monocytes et des lymphocytes, ce qui provoque l'accumulation de ces cellules dans le derme.

Le maximum est atteint à 48 heures, et il est suivi de l'expression des molécules HLA de classe II par les kératinocytes.

Il n'y a pas d'œdème de l'épiderme.



Hypersensibilité 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 bactéricide)

La conséquence est une stimulation chronique des cellules T et la libération de cytokines.

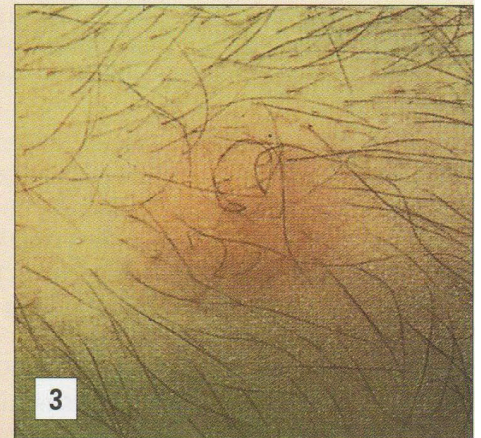
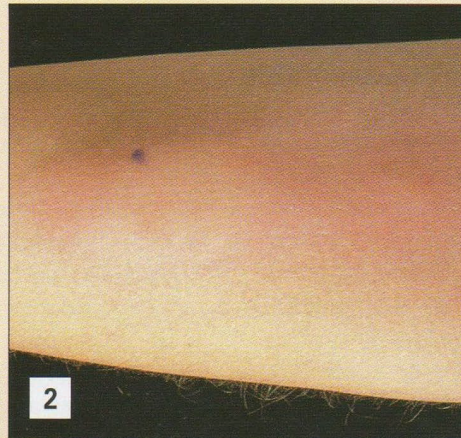
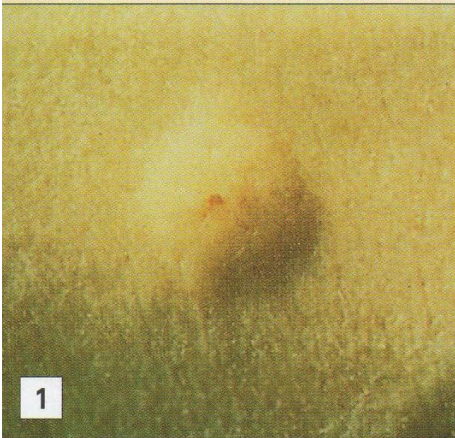
Le processus résulte de la formation de **granulome à cellules épithélioïdes**.

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

CARACTERISTIQUES IMPORTANTES DES 3 TYPES D'HSR

	CONTACT	TUBERCULINE	GRANULOMATEUSE
TEMPS DE REACTION	48 H à 72 H	48 H à 72 H	4 semaines (21 à 28 jours)
SIGNES CLINIQUES	Eczéma	Papule avec Induration locale	Induration de la peau Nodule dans la peau et les poumons
HISTOLOGIE	Cellules Mononucléées, Lymphocytes et macrophages. Œdème dermique	Cellules Mononucléées, Lymphocytes, Mo/M \square .	Cellules épithélioïdes, Cellules géantes, Macrophages. Fibrose, nécrose
ANTIGENE	Ag par voie épidermique	Ag par voie intradermique	Ag persistant Ag ou Ag-Ac dans macrophages

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 (\square 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.