

Master I : Biologie Animale (2019/2020)

Matière : Immunologie

VII Réactions d'hypersensibilités

Une infection est suivie par la mise en place d'une réponse immunitaire faisant intervenir de manière coordonnée les différents acteurs de l'immunité. Une immunité protectrice se met en place et assure l'élimination des agents pathogènes. Cependant dans certains cas, la réponse immunitaire conduit à des dégradations tissulaires ou des conséquences néfastes sur une ou plusieurs fonctions physiologiques : il s'agit de la réaction d'hypersensibilité.

1- **DÉFINITION:** Hypersensibilité est une réponse immunitaire spécifique inappropriée (intensité ou durée), contre des molécules ou particules non infectieuses, ou exacerbée face à un antigène donné occasionnant souvent des dommages tissulaires.

Il existe toujours deux phases dans les phénomènes d'hypersensibilités :

-Lors du premier contact avec l'Ag, la phase de sensibilisation consiste à générer les effecteurs de l'immunité ; elle est asymptomatique ;

-Lors d'un contact ultérieur avec le même Ag, la réaction d'hypersensibilité se manifeste. Elle est basée sur les effecteurs de l'immunité, c'est la phase effectrice.

II-CLASSIFICATION : Selon le mécanisme de production des lésions tissulaires, Gell et Coombs(1963) ont décrit 4 types classiques de réactions d'hypersensibilité (HS):

1. Hypersensibilité de type I (immédiate ou réaction anaphylactique)
2. Hypersensibilité de type II (médiée par les anticorps ou réaction cytotoxique)
3. Hypersensibilité de type III (médiée par les complexes immuns)
4. Hypersensibilité de type IV (retardée ou la RI cellulaire)

Les premiers 3 types appartiennent à l'HS type **immédiate** :

Sont déclenchés en minutes-heures après l'exposition à l'antigène sensibilisant
Sont médiés par l'immunité humorale.

Le 4ème type est connu comme l'HS de type **retardée**. IL est déclenché après une période de latence de 48 à 72 heures après l'exposition à l'antigène sensibilisant. Il est médié par l'immunité **cellulaire**.

2.1-L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE I (ou réaction anaphylactique)

2.1.1. CARACTERISTIQUES GENERALES:

Elle est déclenchée par divers antigènes collectivement appelées **allergènes** capables de produire une variété d'événements, localisées le plus souvent au niveau des muqueuses et appelées des réactions **allergiques**.

Elle est médiée par des anticorps de classe IgE (également appelés **réagines**) comme réponse à la stimulation des lymphocytes T auxiliaires (helper) de type 2 (Th2) par des allergènes .
Survienne chez des personnes **atopiques** (i.e., qui ont une prédisposition héréditaire pour des

manifestations allergiques). Si un des parents est atopique, l'incidence des manifestations allergiques est de 40%, si les deux parents sont atopiques, l'incidence augmente à 80% .

Les individus atopiques ont les niveaux sériques d'IgE augmentés, une hyper éosinophilie et des tests cutanés positifs à des nombreux allergènes.

2.1.2. ETIOLOGIE: Les réactions allergiques sont provoquées par des allergènes introduits dans l'organisme par les voies suivantes :

Inhalation: pollen, la poussière de maison (contenant les acariens), les moisissures, les produits animaux (poils, plumes, salive, urine), tabac / fumée de cigarette, les produits chimiques (chlore, parfums d'ambiance, encens) .

Digestive: œufs, lait, noix/arachides, amandes, crustacés et fruits de mer, médicaments (antibiotiques).

Injectable: piqûres d'insectes, les médicaments.

Cutanée : produits chimiques (cosmétiques), produits des animaux

2.1.3. PATHOGENESE: L'HS de type I se développe en 3 étapes:

a. L'étape de SENSIBILISATION

b. L'étape d'ACTIVATION

c. L'étape EFFECTRICE avec 2 phases: précoce et tardive

2.1.3.1. Etape de SENSIBILISATION :

A lieu au premier contact avec l'allergène, qui est reconnu par le lymphocyte B via le récepteur BCR spécifique et/ou il est capturé, apprêté et présenté par les macrophages et les cellules dendritiques au niveau des ganglions lymphatiques aux lymphocytes T naïves qui vont se différencier en lymphocytes Th2. les lymphocytes Th2 libèrent des cytokines telles que: **IL-4 et IL-13**, responsables pour la prolifération des lymphocytes B spécifiques à l'allergène qui a déclenché la réponse immunitaire (la sélection et l'expansion clonale) et leur transformation en plasmocytes qui synthétisent exclusivement **IgE** .

IL-5 qui stimule la prolifération des éosinophiles et leur passage dans le sang avec hyper éosinophilie et aussi leur chimiotactisme et leur l'activation. IgE sont des anticorps cytophiles, ils se fixent aux récepteurs pour le Fc des IgE de la surface des mastocytes et des basophiles (ce qui augmentera la durée de vie des IgE de quelques jours à plusieurs mois) – **Fig. 1**

2.1.3.2. L'étape d'ACTIVATION : se déclenche lors du deuxième contact (et les suivantes) avec l'allergène.

-Allergène se fixe sur 2 molécules d'IgE fixées(pont entre 2 molécule d'IgE) sur la membrane du mastocyte.

– anticorps fixé induit la dégranulation des mastocytes (**Fig. 1**) avec la libération des médiateurs de la réaction inflammatoire qui consistent en :

1-Les médiateurs PRIMAIRES (préformés) : l'histamine , les facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles (ECF) et les neutrophiles (NCF) , des protéases (la tryptase)

2- Les médiateurs SECONDAIRES (nouvellement formés à partir des phospholipides de la membrane sous l'action de la phospholipase A2):

les dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes) ,

le facteur d'activation des plaquettes (PAF)

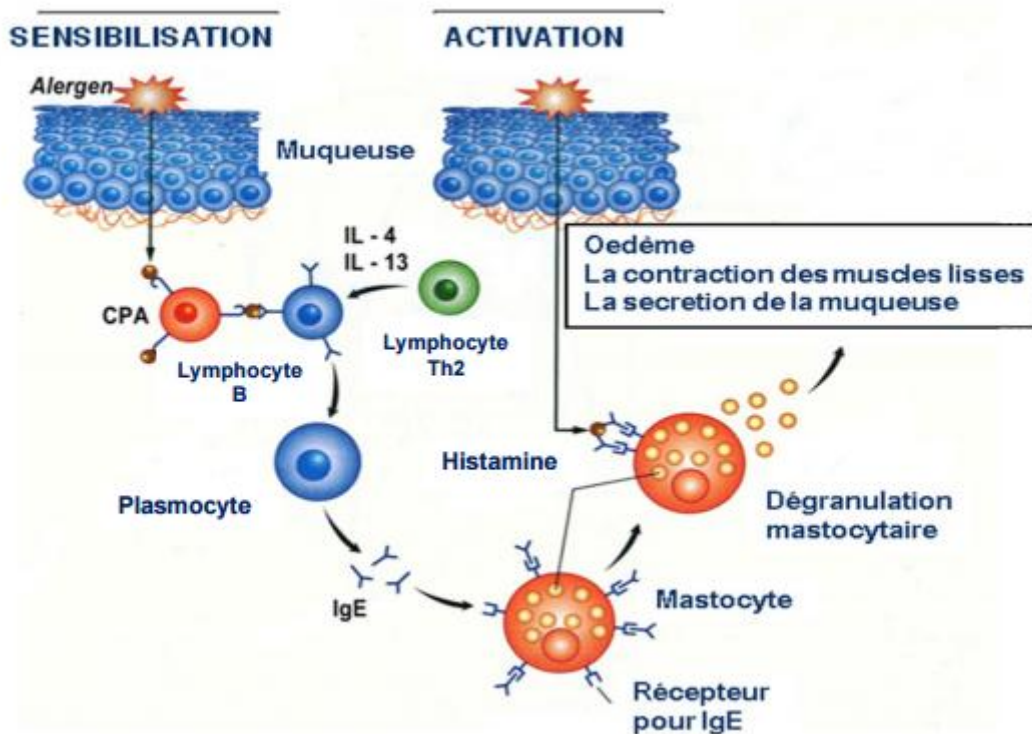


Fig 1. Réaction d'HS type I

2.1.3.3. Etape EFFECTRICE avec 2 phases :

1. La phase précoce de l'allergie est caractérisée par: début rapide (minutes après la deuxième exposition à l'allergène, persiste plusieurs heures) est une conséquence de la libération principalement des médiateurs primaires par la dégranulation des mastocytes ; un rôle important est attribué au mastocytes qui libèrent l'histamine (responsable de la sensation de démangeaison et de l'hypersécrétion des glandes muqueuses)

-la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire déterminent œdème tissulaire.

-le spasme de la musculature lisse bronchique et intestinale détermine bronchoconstriction et hypermotilité intestinale.

- infiltrat cellulaire modéré avec la prédominance de polynucléaires (PMN) neutrophiles

2. Phase tardive de l'allergie est caractérisée par:

-apparition tardive (2-4 heures après l'exposition, persiste pour 1-2 jours) mais si l'exposition à l'allergène est fréquente ou continue, ça conduit à une inflammation chronique,

-est la conséquence de la libération des facteurs chimiotactiques (ECF, NCF) et la synthèse des médiateurs secondaires à l'effet bronchoconstricteur (leucotriènes C4, D4, E4) et chimiotactique (la leucotriène B4),

- est caractérisée par un érythème, induration, sensation de brûlure et des démangeaisons locales,

- l'infiltrat cellulaire est abondant avec la prédominance des éosinophiles et des mononucléaires (monocytes et lymphocytes),

- dans les formes chroniques avec localisation au niveau de la muqueuse bronchique se produit l'hyperréactivité bronchique et le remodelage des voies respiratoires.

2.1.3.4. FORMES CLINIQUES de l'HS TYPE I : Selon le lieu de la réaction antigène-anticorps (r. Ag-Ac) on distingue 2 formes:

a) Réaction au NIVEAU TISSULAIRE:

- la rhinite allergique (r. Ag-Ac au niveau de la muqueuse nasale qui entraîne une hyperperméabilisation vasculaire, les pertes de liquide plasmatique à la surface de la muqueuse et la congestion locale rhinorrhée → aqueuse, éternuements, la sensation de nez bouché)

- l'asthme bronchique allergique ou extrinsèque (r. Ag-Ac au niveau de la muqueuse bronchique produit le rétrécissement des bronches par: le spasme de la musculature bronchique, l'œdème de la muqueuse et l'hypersécrétion de mucus visqueux et adhérent -dyspnée expiratoire, une respiration sifflante appelée "wheezing", toux et expectoration

- la dermatite atopique

- l'urticaire

- la gastro-entérite allergique

b) Réaction au NIVEAU INTRAVASCULAIRE:

-l'angio-œdème - œdème sous-cutané (au niveau palpébral, des lèvres, génital), dyspnée, coliques intestinales x le choc anaphylactique - vasodilatation intense avec collapsus vasculaire, le risque de décès par œdème glottique avec l'asphyxie = urgence médicale !

2.2. L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE II (CYTOTOXIQUE)

2.2.1. CARACTERISTIQUE GENERALE:

- réponse immunitaire exagérée vers les antigènes spécifiques cellulaires ou tissulaires : endogènes ou exogènes fixés sur une cellule (ex. médicaments fixés sur la surface des érythrocytes et/ou des plaquettes).

2.2.2. PATHOGENESE:

- Caractérisée par la formation des anticorps de classe IgM ou IgG dirigés contre des antigènes de la membrane des cellules cibles

- Réaction anticorps libre - antigène fixé provoque la destruction des cellules ou des altérations fonctionnelles des celles-ci à travers de 4 mécanismes:

2.2.2.1 la cytolyse Médie par l'activation du complément

- le système du complément est activé par la voie classique, par les complexes Ag-Ac (où Ac sont des classes des IgG ou IgM) (**Fig.2a**)

- le but finale de l'activation du complément est la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-C9, complexe qui par l'assemblage sur les membranes cellulaires forme des pores transmembranaires qui permettent un flux bidirectionnel des ions et des micromolécules, l'entrée de l'eau et la cytolyse osmotique

2.2.2.2. La phagocytose des cellules qui ont fixe l'antigène par la réaction Ag - Ac de classe IgG, les cellules cibles sont capturées par les macrophages spléniques et hépatiques (qui ont des récepteurs pour le fragment Fc des IgG) ; dans le cas des complexes qui contiennent IgM la phagocytose est favorisée par l'activation du complément et la fixation du C3b (opsonine) sur la surface de la cellule cible – qui a fixé l'Ag. (**Fig.2b**)

2.2.2.3. La cytotoxicité dépendante des anticorps ("Antibody Dependent Cell Cytotoxicity", ADCC) :

--implique la destruction des cellules cibles portant des Ag par les lymphocytes NK (natural killer=tueurs naturels) qui ont des récepteurs pour la région Fc des Ac. Le NK se lie au Ac qui ont interagité avec l'Ag de la cellule cible et libère la perforine avec effet lytique au niveau de la membrane ; par les pores formés par la fixation de la perforine des enzymes proapoptotiques (granzymes) sont déversée au niveau de la cellule cible.

-c'est le principal mécanisme de lyse des cellules tumorales et infectées par les virus (Fig.2c)

2.2.2.4. La fixation des ANTICORPS SUR LES RECEPTEURS DES CELLULES CIBLES f

Conséquences:

- **la modulation** de la fonction cellulaire – ex. les Ac anti-récepteur pour le TSH stimule la production des hormones thyroïdiennes dans la maladie de Basedow (**Fig.2d**)
- **le blocage** de la fonction des récepteurs – ex. les Ac anti-récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine bloquent la transmission de l'excitation au niveau de la plaque motrice dans la myasthénie (**Fig.2d**).

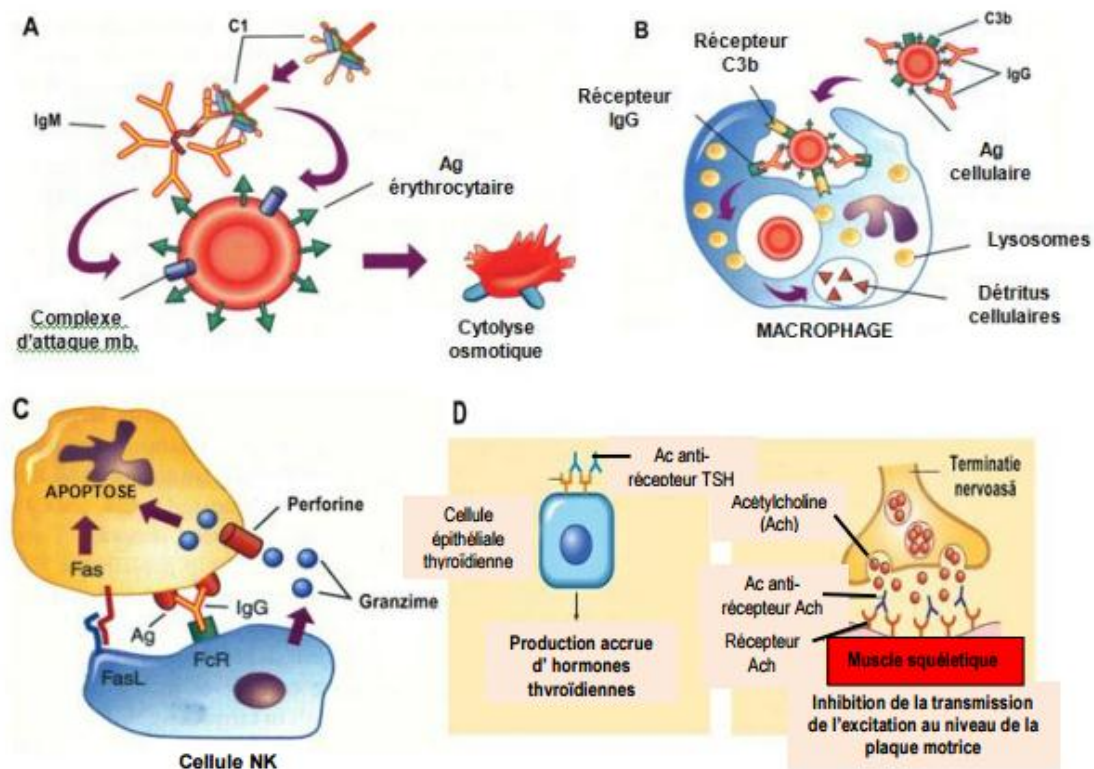


Fig 2. Mécanismes de la réaction d'HS type II

2.2.3. FORMES CLINIQUES DE HS TYPE II:

2.2.3.1 . Cytolyse par l'ACTIVATION DU COMPLEMENT est impliquée dans:

- Les accidents transfusionnels (transfusions incompatibles dans le système ABO)
- **les anticorps** de classe IgM du récepteur (alpha et bêta agglutinines) réagissent avec les antigènes (agglutinogènes A et B) de la surface des globules rouges du donneur et produisent une hémolyse rapide intra vasculaire par l'activation du complément.

- Le syndrome de Goodpasture :

- **Est une glomérulonéphrite (GN)** déterminée par la formation des auto anticorps de classe IgG dirigés contre les Ag intrinsèques de la membrane basale glomérulaire avec l'activation locale du système du complément et la phagocytose , destruction enzymatique de la membrane basale et la libération de nouveaux Ag dans la circulation.

- cercle vicieux d'amplification de formation des auto- Ac

- **Les autoAc formés** peuvent réagir de façon croisée avec des Ag structurellement similaires de la membrane basale des vaisseaux pulmonaires

- **vasculite pulmonaire** chez certains patients avec glomérulonéphrite

2.2.3.2. Phagocytose des CELLULES SENSIBILISEES est impliqué dans:

-L'anémie hémolytique auto-immune quand: Acétylcholine (Ach) Cellule NK Ac anti récepteur TSH Cellule épithéliale thyroïdienne Production accrue d' hormones thyroïdiennes Ac anti récepteur Ach Récepteur Ach Inhibition de la transmission de l'excitation au niveau de la plaque motrice Muscle squelettique .

- **Production des Ac** antiérythrocytaires de classe IgG qui réagissent avec Ag de la membrane érythrocytaire. Y les hématies sensibilisées par la fixation des IgG sont phagocytées par les macrophages spléniques (dans les anémies immuno-hémolytiques aux Ac à chaud)

- **Dans le cas de la génération** des Ac antiérythrocytaires de la classe IgM a lieu l'activation du complément + la fixation de C3b (opsonine) sur la surface des érythrocytes sensibilisés par la fixation de l'IgM qui active la phagocytose au niveau des macrophages hépatiques (dans les anémies immunohémolytiques aux Ac à froid)

- **L'anémie hémolytique induite par les médicaments**

La fixation de la pénicilline (rôle d'haptène) sur la membrane érythrocytaire induit la synthèse d'IgG contre le complexe érythrocyte-médicament

- **Les érythrocytes sensibilisées** par fixation des IgG souffrent l'érythrophagocytose splénique et cytolysé médiée par l'activation du complément

- **L'érythroblastose fœtale (maladie hémolytique du nouveau-né)**

Se produit dans le cas de l'incompatibilité Rh, avec la mère Rh⁻ et le fœtus Rh⁺

- **Lors de la première grossesse**, au cours de la naissance, les hématies fœtales qui présentent à la surface l'antigène Rh entrent en contact avec le système immunitaire de la mère Rh⁻ ce qui conduira à la sensibilisation de la mère (réponse immunitaire primaire avec la synthèse d'Ac anti-Rh de la classe des IgM)

- **Pendant les grossesses** ultérieures avec la persistance de l'incompatibilité, le déclenchement de la réponse immune secondaire chez la mère est responsable de la synthèse d'Ac anti-Rh de classe IgG qui passent dans la circulation fœtale, induisant la lyse des érythrocytes fœtaux. Le bébé est né avec une anémie hémolytique et présente le risque

d'ictère nucléaire si les valeurs de la bilirubine indirecte sont > 20 mg% (le stockage de cette substance toxique dans les ganglions basaux avec des séquelles neurologiques) x L'anémie pernicieuse

- **Maladie auto-immune** caractérisée par l'insuffisance de l'absorption de la vitamine B12 en raison du manque de facteur intrinsèque. Ce manque est déterminé par la synthèse des anticorps anti-cellules pariétales gastriques (les cellules qui produisent l'acide chlorhydrique et aussi le facteur intrinsèque)

2.2.3.3. Fixation des Ac sur les récepteurs de la membrane des cellules cibles avec leur dysfonctionnement est impliqué dans :

-La maladie de Graves

- La production des auto anticorps avec effet stimulateur qui agissent en se fixer sur les récepteurs de TSH de la thyroïde → hyperthyroïdisme

-**Myasthénie gravis :**

-La production des auto anticorps contre les récepteurs de l'acétylcholine du niveau de la membrane post-synaptique de la plaque neuromotrice, épisodes d'hypotonie et de fatigue musculaire sévères.

2.3. HYPERSENSIBILITE DE TYPE III (HYPERSENSIBILITE A COMPLEXES IMMUNS)

2.3.1. CARACTERISTIQUES GENERALES:

- Les lésions tissulaires sont dues à la formation des complexes immuns et leur stockage au niveau des membranes basales (MB)

- le siège d'élection de l'ensemble du corps: MB vasculaire, glomérulaire, synoviale

-les antigènes qui font partie des complexes immuns peuvent être : externes ou internes:

Externes:

-microbiens et viraux: GN poststreptococcique, GN de l'endocardite bactérienne, dans les maladies infectieuses (fièvre typhoïde, syphilis, mononucléose infectieuse), GN et arthrite de l'hépatite B.

- médicaments (quinine, quinidine, phénacétine) ou des hormones → anémie et thrombopénie par mécanisme immun

- sérums antitoxiques (anti tétanos, anti diphtérie) → maladie sérique.

Internes:

- Les antigènes intrinsèques impliqués dans la production des maladies auto-immunes: lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde et la thyroïdite auto-immune

- Les antigènes tumoraux: GN de cancer du côlon, broncho-pulmonaire, rénal

- Les anticorps font partie de la classe des IgG, IgM, IgA

2.3.2. PATHOGENESE: Les étapes de la production des lésions dans l'hypersensibilité de type III (**Fig. 3**) sont:

a) La formation et le stockage des complexes immuns dans les tissus du corps

b) L'activation du complément avec la libération des anaphylatoxines et des facteurs chimiotactiques

c) Le déclenchement d'une réaction inflammatoire avec exsudat et infiltrat cellulaire inflammatoire riche en macrophages

d) L'activation des phagocytes avec libération des protéases lysosomales et des radicaux libres d'oxygène (RLO) → dommages de la membrane basale glomérulaire, capillaire et synoviale articulaire avec glomérulonéphrite, vasculite et arthrite

e) La fixation des complexes immuns sur les récepteurs pour Fc de la membrane des plaquettes détermine l'adhésion et l'agrégation plaquettaire → la formation locale de micro-thrombie qui aggrave les lésions par une ischémie secondaire à l'obstruction des vaisseaux.

2.3.3. FORMES CLINIQUES DE HS TYPE III : Selon le lieu de la réaction antigène-anticorps, on distingue deux formes:

2.3.3.1. Réaction SYSTEMIQUE (quand le dépôt des complexes immuns affecte un ou plusieurs tissus ou organes) qui est à la base de la production des conditions suivantes:

- La maladie sérique
- La glomérulonéphrite poststreptococcique
- L'anémie et la thrombocytopenie induite par les médicaments (quinine, quinidine, phénacétine)
- Les maladies auto-immunes (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde)

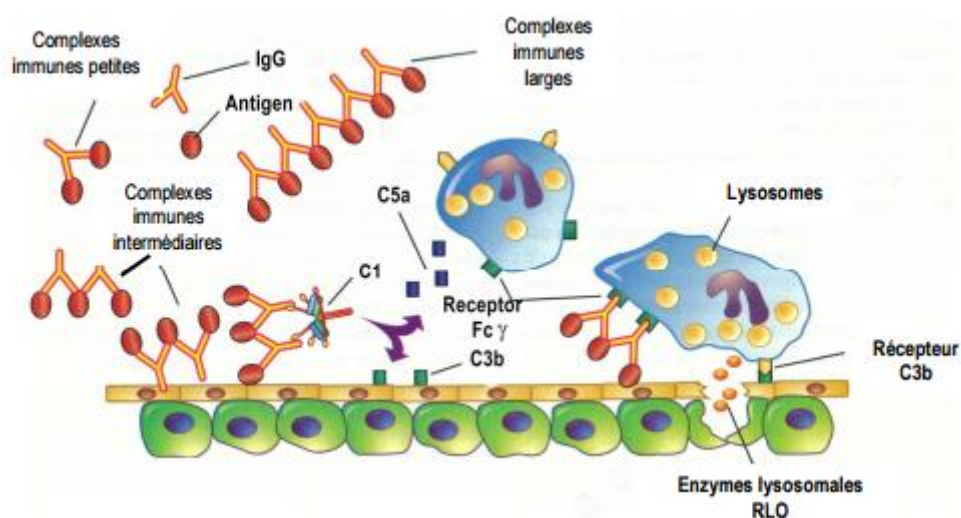


Fig 3. La réaction d'HS type III

La maladie sérique :

-**Est produite** par l'administration à l'Homme, avec but thérapeutique, du sérum antitoxique animal (par exemple, le sérum antitétanos de cheval) qui va induire la synthèse des Ac spécifiques orientés contre la protéine animale (Ig de cheval antigéniques pour l'Homme)

- **Les lésions généralisées** (vasculite, arthrite, glomérulonéphrite) atteignent un maximum entre 8-14 jours ; puis les lésions sont réduites parce que les complexes immuns sont phagocytés et éliminés de la circulation.

La glomérulonéphrite poststreptococcique :

Survienne après une pharyngite streptococcique et est déterminée par le dépôt de complexes immuns dans la membrane basale glomérulaire avec activation locale du complément et lésions responsables de l'hématurie et protéinurie.

b. Réaction LOCALE (lorsque les complexes immuns sont formés dans la zone d'entrée de l'antigène) et constitue la base de la production de:

- **La réaction d'Arthus**

- **L'alvéolite allergique extrinsèque**

La réaction d'Arthus

Est la forme typique locale de l'HS de type III expérimentale

Cause: administration intradermique répétée de faibles doses d'Ag chez des animaux de laboratoire (lapins) augmentera les niveaux des IgG dans la circulation

Effets: l'administration ultérieure locale d'une dose élevée d'Ag entraînera une activation locale du complément → infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles au lieu de l'injection → vasculite nécrosante par la destruction de la MB vasculaire Complexes immunes petites Complexes immunes intermédiaires Complexes immunes larges Lysosomes Récepteur C3b Enzymes lysosomales RLO .L'alvéolite allergique extrinsèque (pneumonie d'hypersensibilité)

Causes: L'inhalation chronique d'Ag organiques conduit à l'apparition des lésions interstitielles granulomateuses, dans la production desquelles sont impliquées les réactions d'HS de type III et IV

Les formes cliniques: le poumon de fermier (Ag dans le moule de foin), le poumon des éleveurs d'oiseaux (Ag des déjets de pigeons)

2.4. HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV (HYPERSENSIBILITE RETARDEE, REACTION CELLULAIRE)

2.4.1. PATHOGENESE: L'HS de type IV se développe en 2 étapes: l'étape de sensibilisation et l'étape effectrice (**Fig.4**)

2.4.1.1. L'étape de SENSIBILISATION :

L'antigène est capté, apprêté et présenté par les macrophages/cellules dendritiques du niveau des ganglions lymphatiques aux lymphocytes T naïves qui, sous l'action de l'IL-12, vont se différencier en lymphocytes Th1

2.4.1.2. L'étape EFFECTRICE

↯ Est déclenchée en 48 à 72 heures après un nouveau contact avec l'Ag qui détermine l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes Th1 sensibilisés :

o Les lymphocytes T cytotoxiques-effecteurs agiront directement sur les cellules cibles par la libération des protéines cytotoxiques ex, perforine, similaire structurellement et fonctionnellement au complexe d'attaque membranaire du complément (après l'insertion dans la membrane de la cellule cible → la formation des pores transmembranaires qui conduisent à la perte des électrolytes, l'entrée de l'eau → le gonflement et la lyse cellulaire)

- Les lymphocytes Th1 sécrètent des lymphokines avec effet chimiotactique - IL-8 et d'activation des macrophages - IL-2, IFN- γ , TNF-E, MIF (facteur d'inhibition des macrophages), MFF (facteur de fusion des macrophages)

2.4.2. FORMES CLINIQUES DE HS DE TYPE IV: La réaction tardive est impliquée dans la production des lésions dans:

- Les infections bactériennes chroniques intracellulaires: la tuberculose, la lèpre et la brucellose
- Les infections fongiques: l'histoplasmosse, la blastomycose
- Les infections virales: herpès, oreillon x La dermatite (allergique) de contact: plantes vénéneuses (fougères, chêne)
- **Les maladies auto-immunes** : la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite de Hashimoto, le diabète sucré de type 1 (**Fig. 4.**) La réaction d'HS type IV.

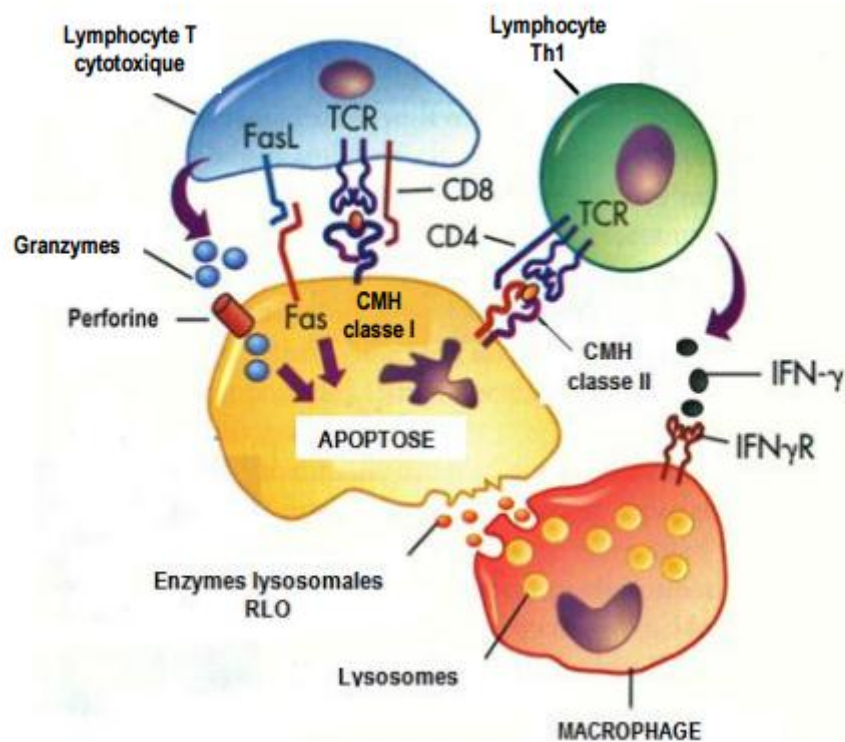


Fig. 4. Réaction d'HS type IV.

