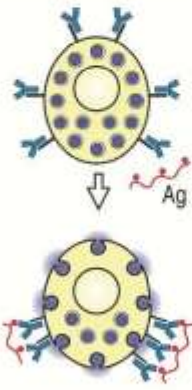
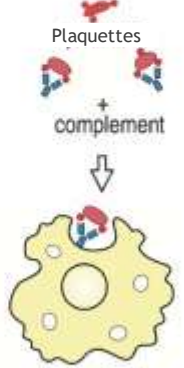
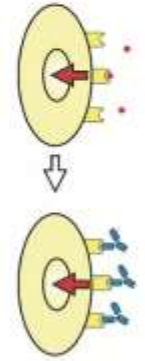
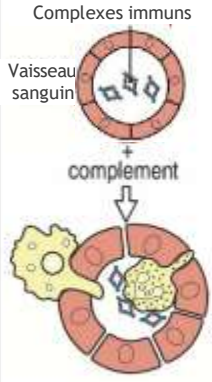
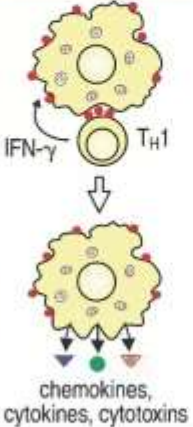
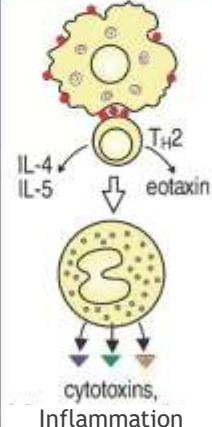



**Cours:**

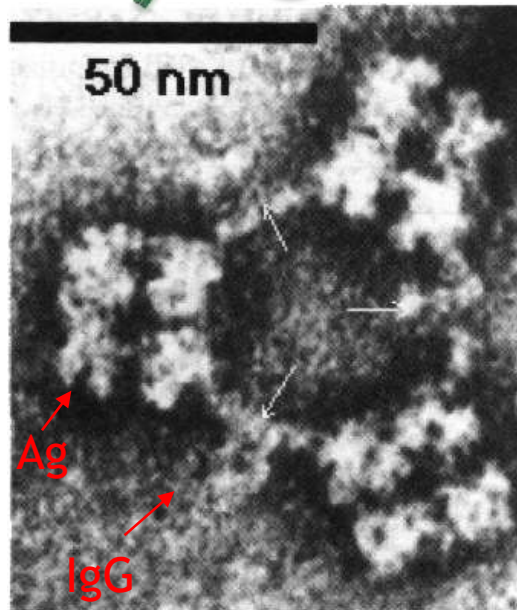
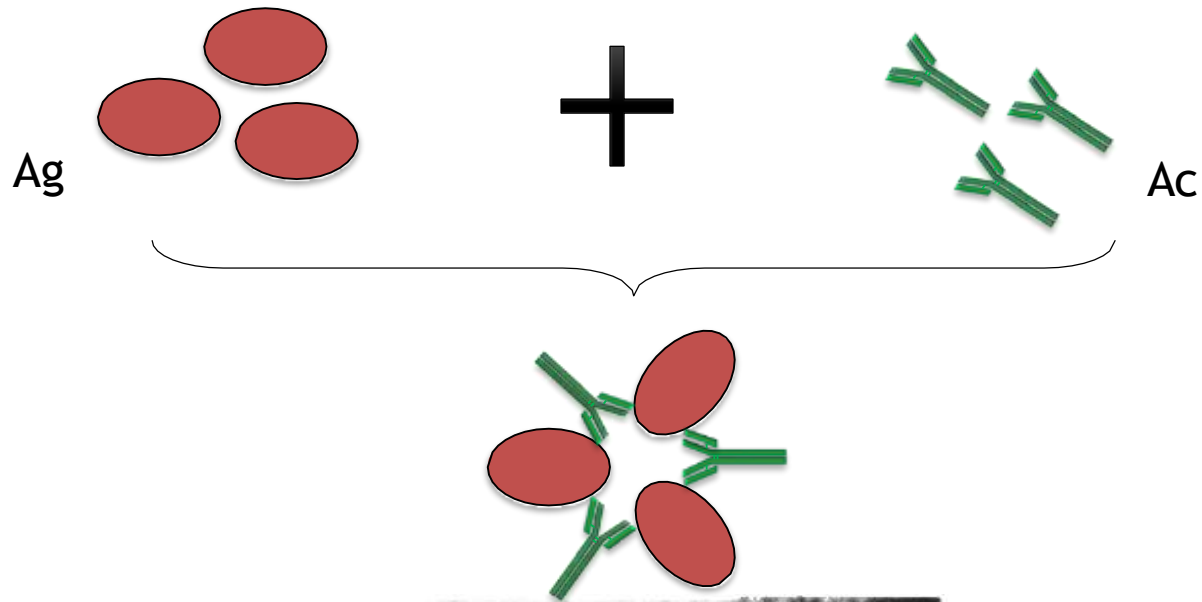
**Hypersensibilité type III**

# Hypersensibilité type III

# Introduction

	Type I	Type II		Type III	Type IV		
Effecteur	IgE	IgG		IgG	T <sub>H</sub> 1	T <sub>H</sub> 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
							
délagi 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 1-3 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

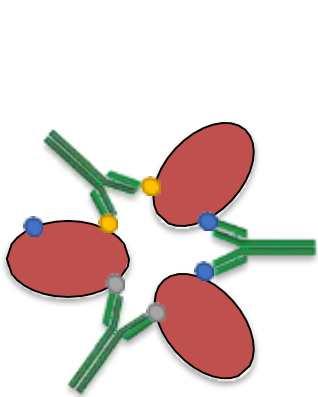
Formation des complexes immuns :



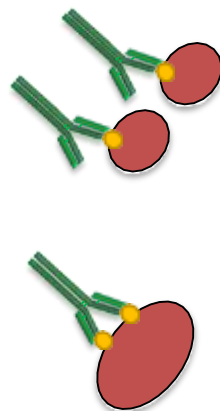
## La taille du complexe immunitaire est déterminée par :

### Facteurs liés à l'antigène

- Taille
- Nombre de déterminant antigéniques (épitopes)
- Diversité des déterminant antigéniques



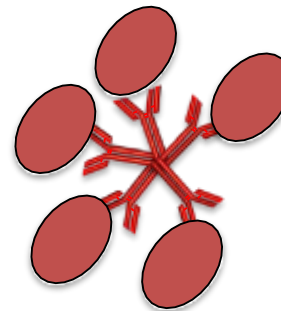
CI de grande taille



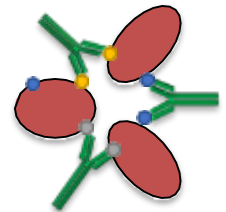
CI de petite taille

### Facteurs liés à l'anticorps

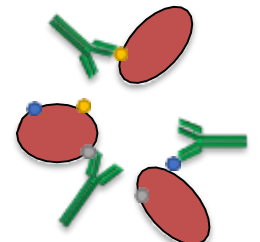
- La valence de l'anticorps : 2 pour l'IgG, 5 pour l'IgM
- L'affinité de l'Ac pour l'Ag
- La longueur de la région charnière : flexibilité des deux paratopes,



L'IgM donne des Ci de grande taille par rapport aux IgG



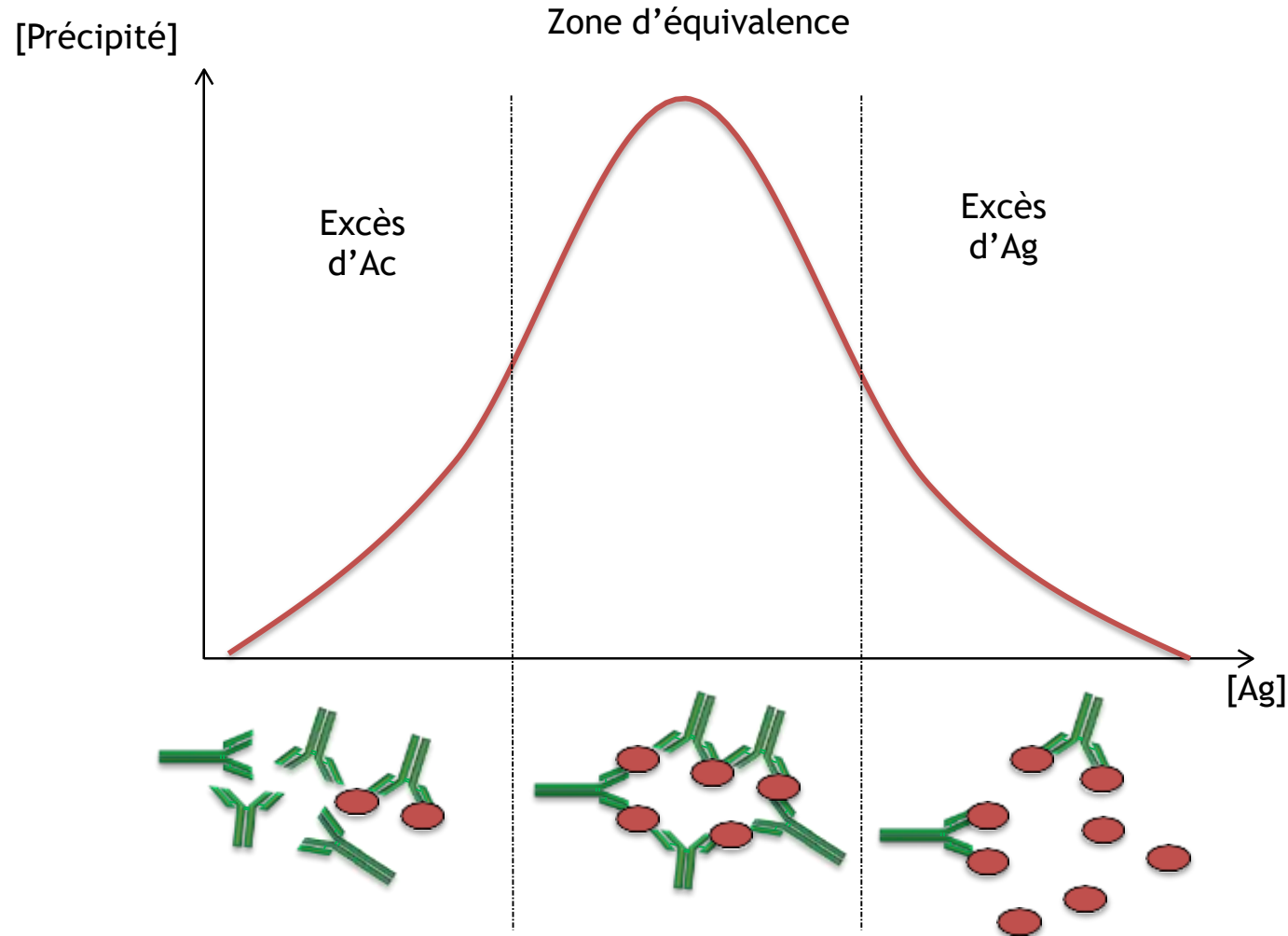
Forte affinité : CI grande taille



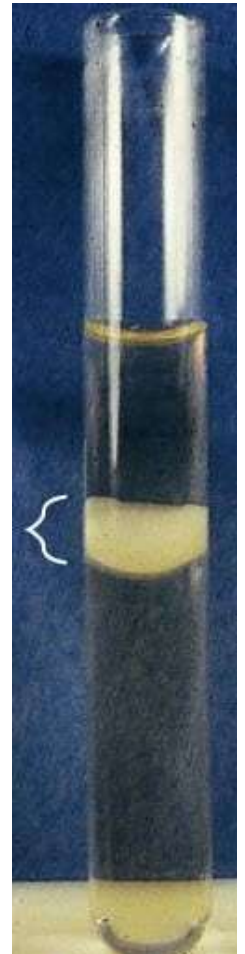
faible affinité : CI petite taille

La taille du complexe immun est déterminée par : rapport Ag/Ac

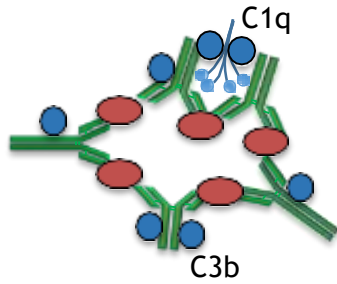
In vitro



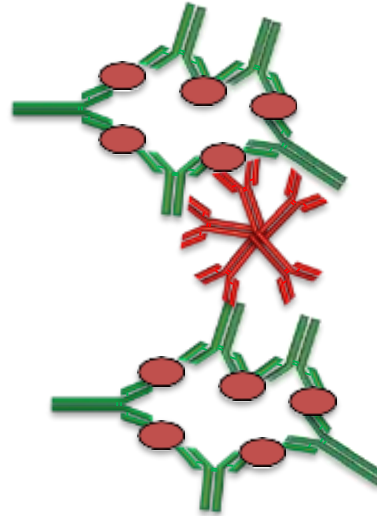
Précipité



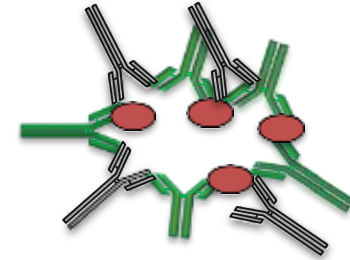
La taille du complexe immunitaire est déterminée par : Réactions secondaires avec d'autres constituants plasmatiques



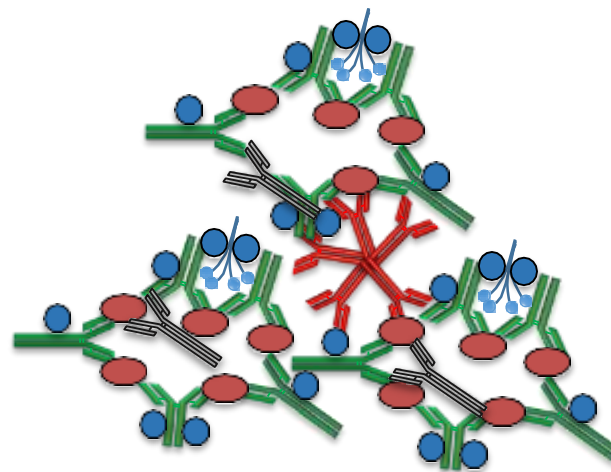
Interaction avec les protéines du complément



Interaction avec le FR

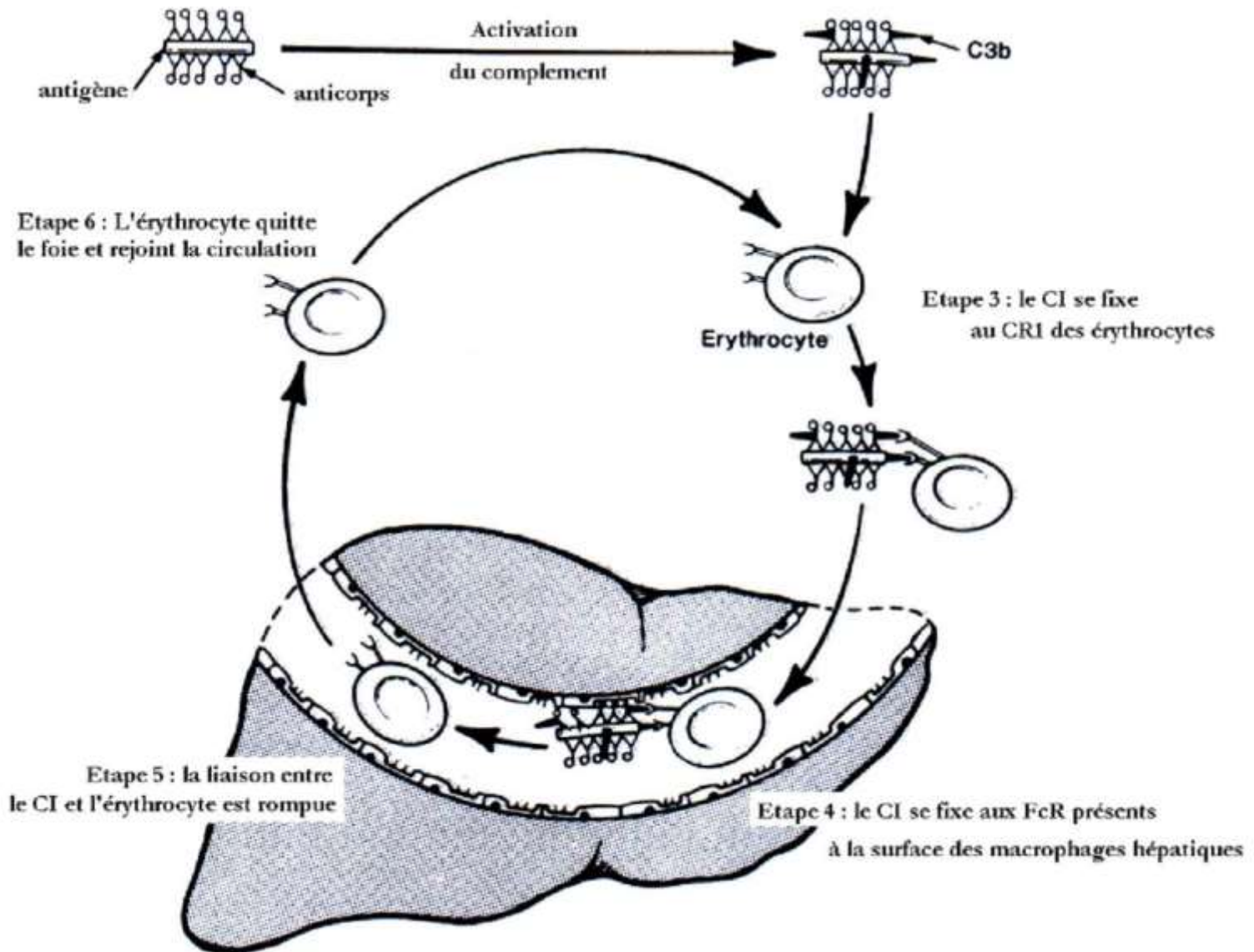


Interaction avec les anti-idiotypes



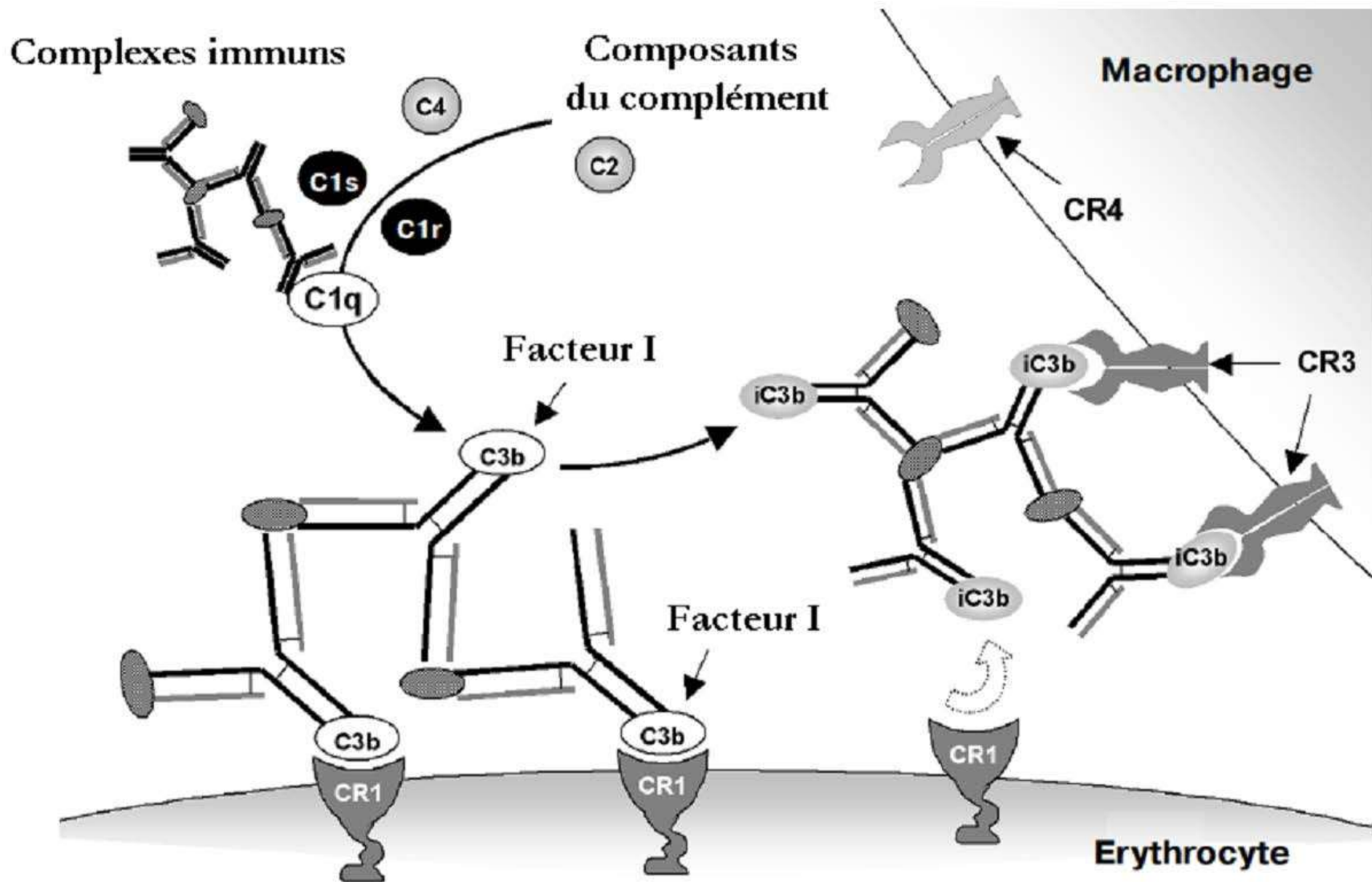
Formation de CI de grande taille

# Clearance des complexes immuns





Transfert des CI sur les macrophages hépatiques et spléniques



## Le CR1

- De nombreuses cellules circulantes portent des CR1 à leur surface
- Le CR1 est ainsi exprimé à la surface des
  - érythrocytes, des granulocytes, des monocytes, des lymphocytes B, de certains lymphocytes TCD4+,
  - des cellules dendritiques folliculaires, des cellules de Langerhans cutanées, et des cellules épithéliales glomérulaires
- La densité du CR1 à la surface varie d'une cellule à une autre :
  - 500 Pour les érythrocytes,
  - 20 000, pour les neutrophiles,
  - 21 000 et pour les lymphocytes B,
  - 30 000 pour les monocytes,
- Les érythrocytes circulants possèdent 85% du CR1

- Persistance des CI dépend d'un équilibre entre leur production et leur épuration.
- Physiologiquement, cet équilibre a plutôt tendance à pencher en faveur de la fonction d'épuration.
- Cependant, dans **certaines circonstances**, le processus d'épuration des complexes immuns peut être altéré et conduire à leur persistance,
- Leur précipitation et dépôt dans les tissus entraînant le déclenchement d'une réaction inflammatoire responsable de lésions tissulaires, c'est l'hypersensibilité type III.

### Facteurs responsables de l'altération de la fonction de l'épuration des CI

#### Le déficit en composant du complément

- Association entre déficit héréditaire en complément et hypersensibilité type III
- Exemple LES :
  - Des déficits des composants précoces de la voie classique (C1q, C1r, C1s, C2 et C4) sont associé à la susceptibilité à la maladie
  - 93% des déficit en C1q sont associé au SLE et le dépôt des CI
  - 58 % des déficit en C2 sont associé au SLE et le dépôt des CI

### Facteurs responsables de l'altération de la fonction de l'épuration des CI

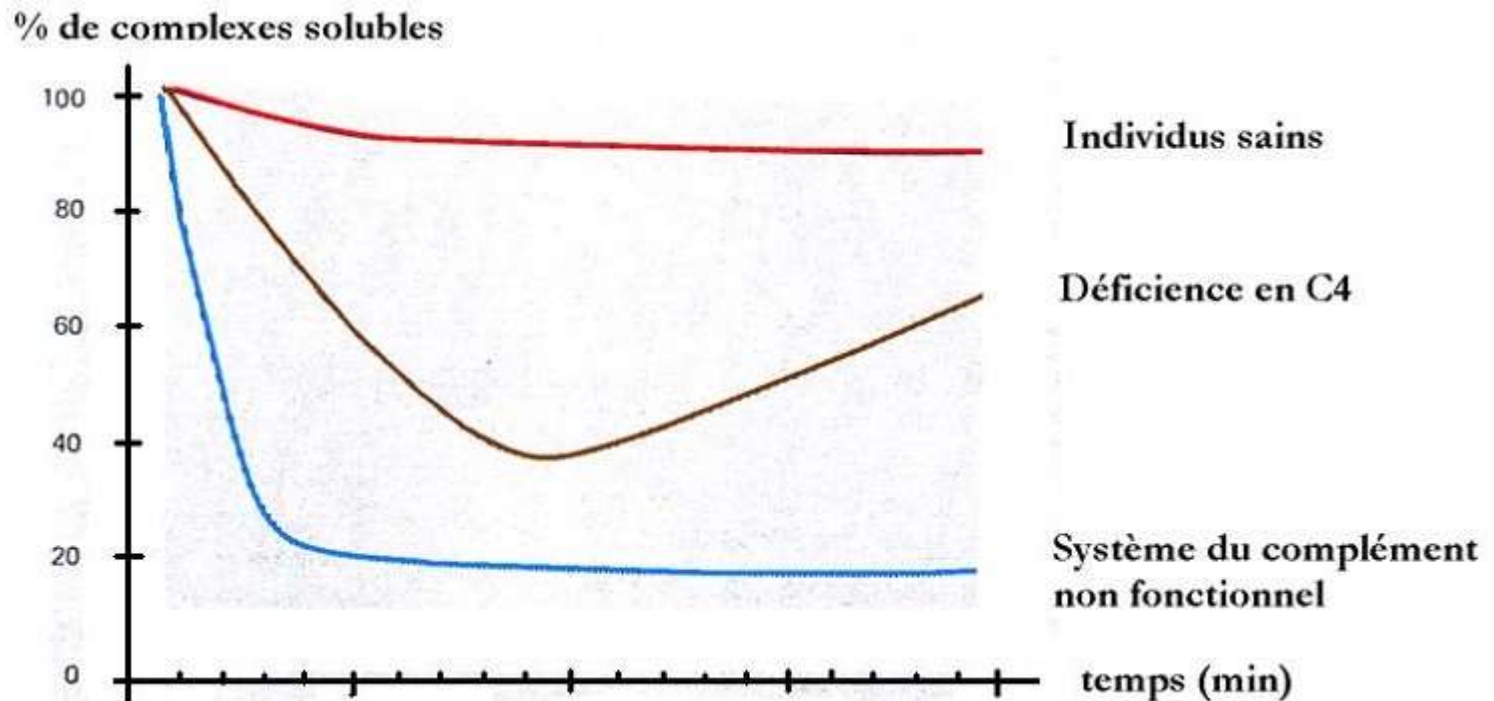
#### Le déficit en composant du complément

- Le déficit en composants de complément peut être acquis :
  - Consommation chronique
  - Déficit en protéines régulatrices (facteur H et facteur I)
  - Présence d'autoanticorps dirigés contre les composants du complément : exemple le C3 néphritique
- Exemple : C3-NeF est souvent associée à une atteinte rénale de type glomérulonéphrite membranoproliférative par dépôt des CI

## Facteurs responsables de l'altération de la fonction de l'épuration des CI

### Le déficit en composant du complément

Le complément prévient le dépôt des CI par leur solubilisation



Solubilisation des CI par le complément se fait par

- La diminution de la valence de l'antigène
- La limitation de l'interaction des fragments Fc entre eux

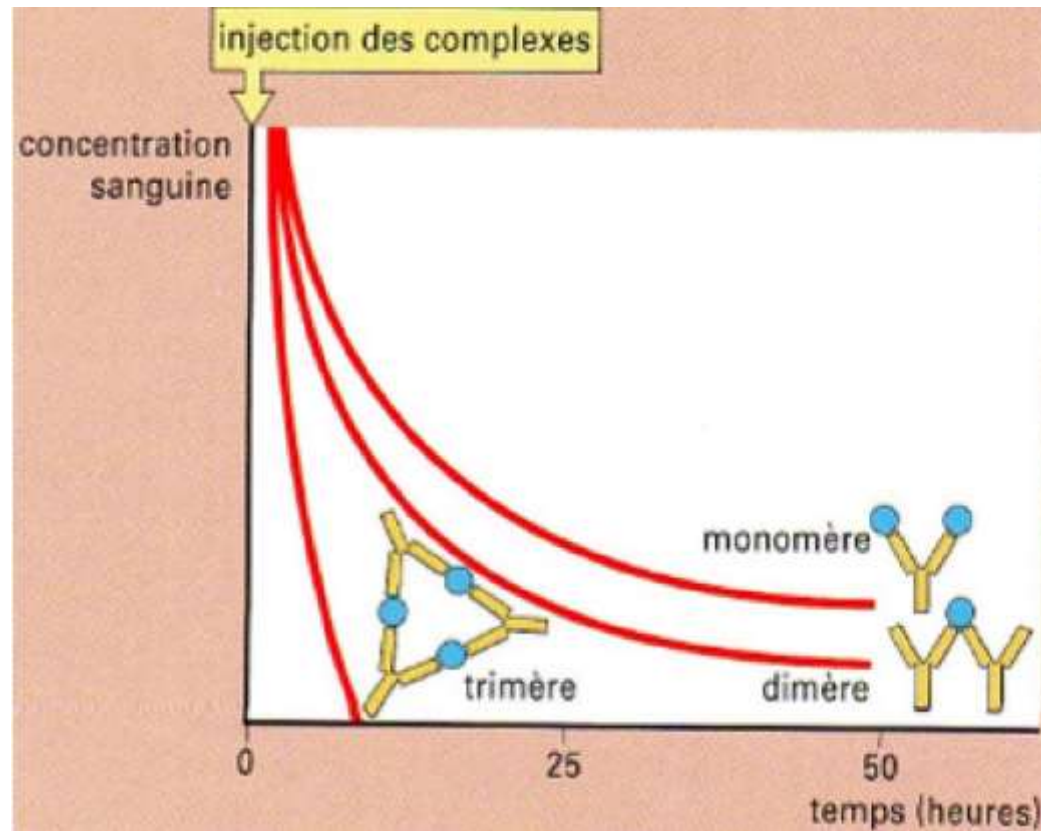
### Facteurs responsables de l'altération de la fonction de l'épuration des CI

#### Le déficit en CR1 des GR

- Les patients ayant le LES ont un déficit fonctionnel et/ou antigénique en CR1
- Généralement les patients lors de LED possèdent un taux de CR1 allant de 40 à 60% de celui d'un individu sain
- Le nombre du CR1 sur les globules rouges est déterminé génétiquement, Parmi les sujets sains:
  - 34% présentent des taux de CR1 élevés,
  - 54% des taux modérés
  - et 12% des taux faibles
- Le déficit en CR1 peut être aussi acquis, le nombre de CR1 est diminué sur la surface des globules rouges en fin de vie

## Facteurs responsables de l'altération de la fonction de l'épuration des CI

### La taille des CI



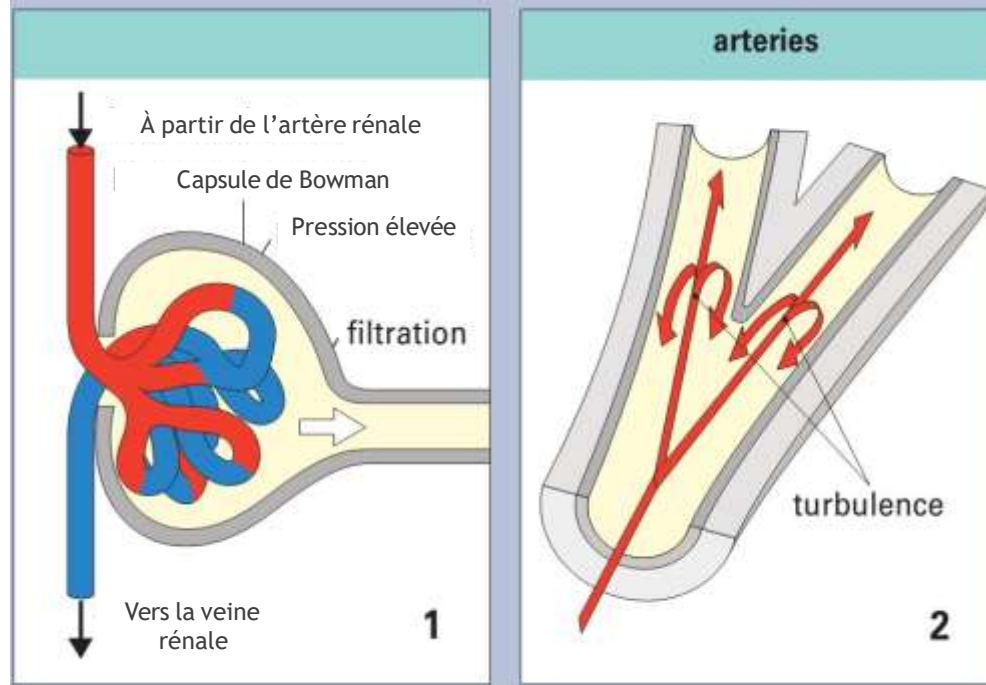
les CI de petite taille ne sont pas éliminés rapidement parcequ'ils:

- n'activent pas efficacement le système du complément (ils faut 2 IgG contigus pour activer le complément)
- et interagissent faiblement avec les FcR



## Facteurs influençant le dépôt et la localisation des CI

### Facteurs hémodynamiques



Le dépôt des complexes immuns est favorisé dans les zones de filtration

- glomérules rénaux
- à un moindre degré plexus choroïde , capillaires des synoviales et la jonction dermo-épidermique

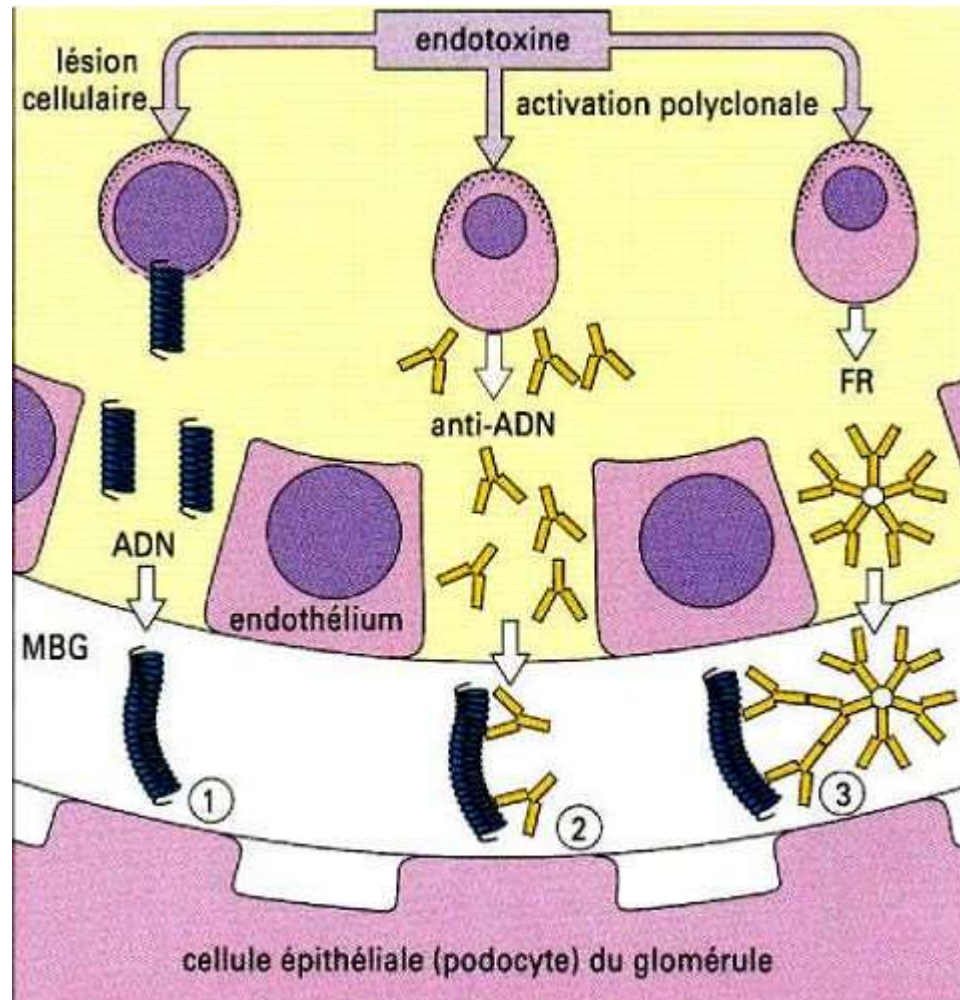
### Facteurs influençant le dépôt et la localisation des CI

#### La température locale

- La plupart des vaisseaux sanguins cutanés sont exposés aux conditions extérieures de température.
- Une exposition au froid ralentit la circulation sanguine cutanée et autorise une augmentation des temps de contact entre les constituants du sang et l'endothélium vasculaire.
- En présence de CI dans la circulation, leur dépôts est favorisé
- Le dépôt peut être favorisé par la présence d'une cryoglobuline

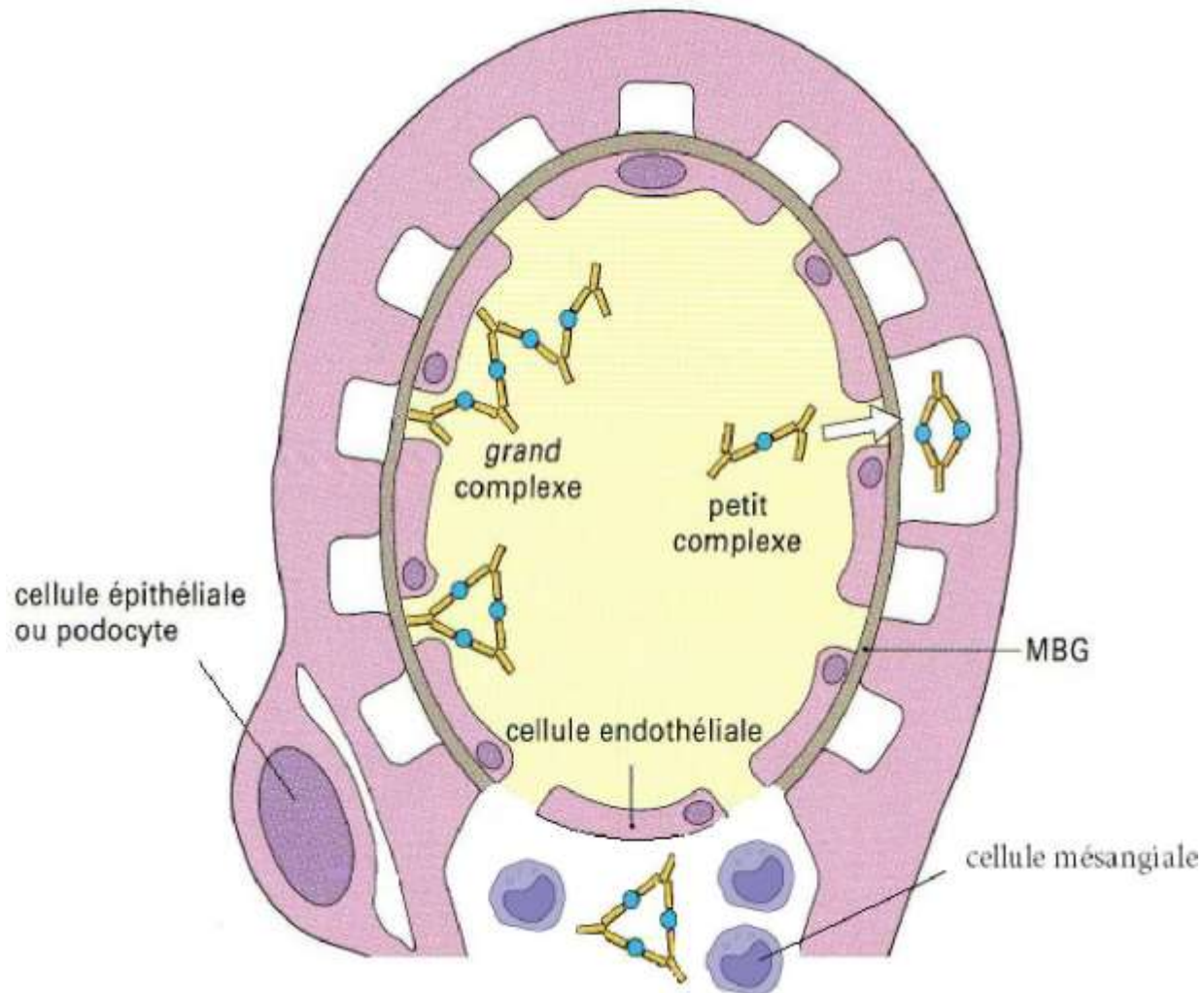
## Facteurs influençant le dépôt et la localisation des CI

### Les antigènes plantés



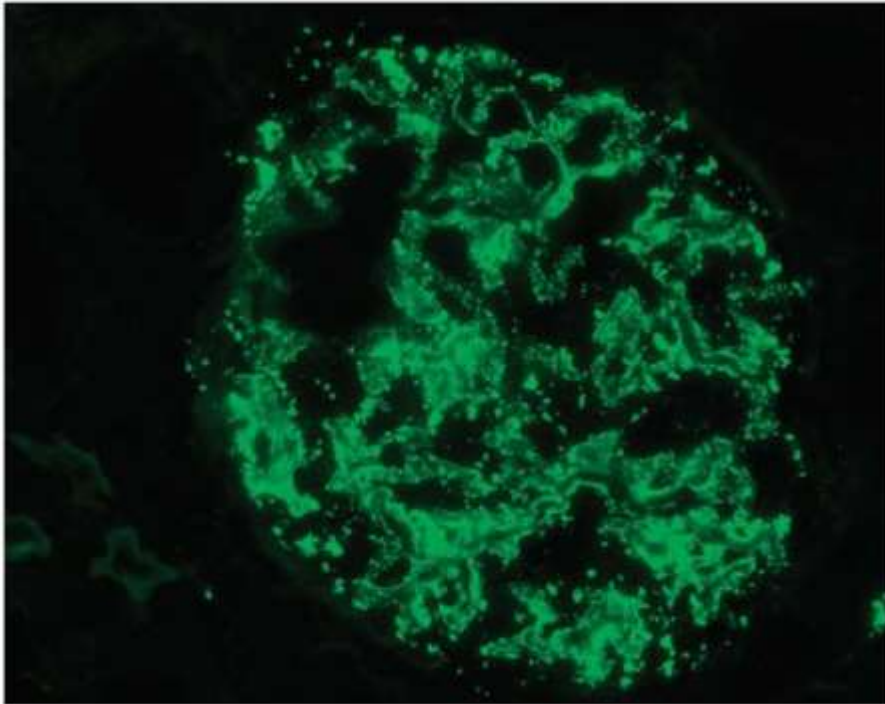
## Facteurs influençant le dépôt et la localisation des CI

### La taille des complexes immuns

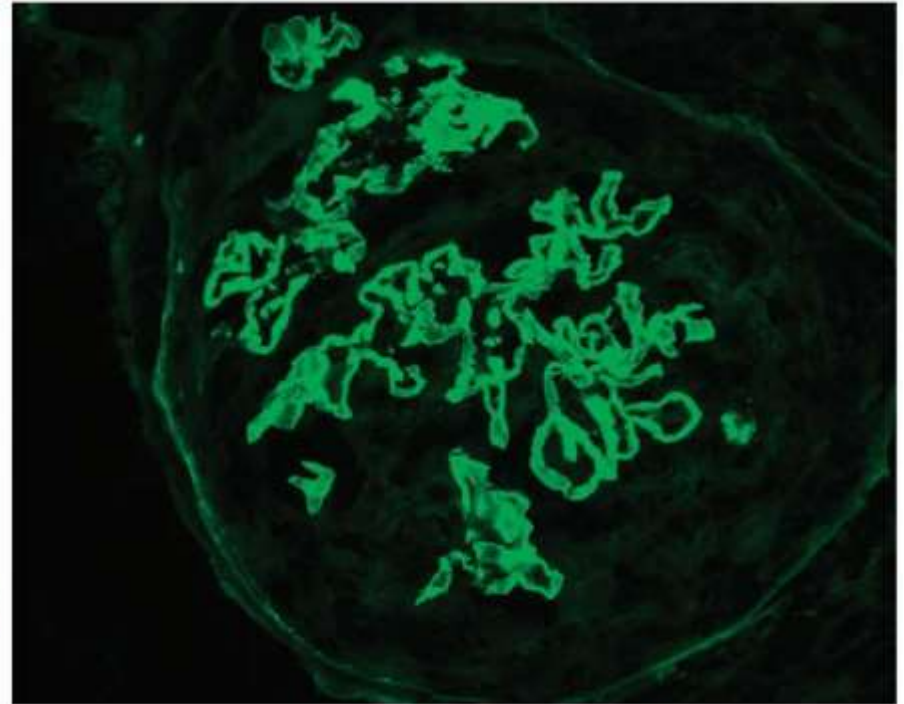


## Facteurs influençant le dépôt et la localisation des CI

### Glomérule (IFD par anti-IgG marqué)



HSIII : Dépôt des CI



HSII : Ac anti-MBG

## Rôle du complément

Les complexes immuns activent le complément par

- voie classique (par l'IgM, IgG1 et IgG3)
- voie alterne (les IgA agrégés)
- Rôle des produits de dégradation C3a, C5a :
  - pouvoir chimiotactique vis-à-vis de nombreux types cellulaires,
  - Activation des cellules recrutées,
- Rôle du MAC :
  - Pas de rôle directe, les cellules nucléés sont protégées de son action lytique
  - stimule la production d'ions superoxyde par les cellules endothéliales, mésangiales, les granulocytes neutrophiles et les monocytes/macrophages
  - Action pro inflammatoire par induction de la synthèse de l'IL-1



### Rôle des plaquettes

- Les CI à base d'IgG sont capable d'activer les plaquettes par le biais du récepteur FcγRIIa
- L'activation plaquettaire peut également être secondaire à des lésions endothéliales
- L'activation plaquettaire induit la formation de microthrombus
- L'activation des plaquettes entraine la 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)

### Rôle des polynucléaires neutrophiles

- Les CI activent les PNN par le biais :
  - Le CR1, CR3 et CR4 qui interagissent avec le C3b sur les complexes immuns
  - les FcR (FcγRIIa, FcγRIII, FcαR)
- L'activation des PNN entraîne;
  - 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
  - La génération du NET



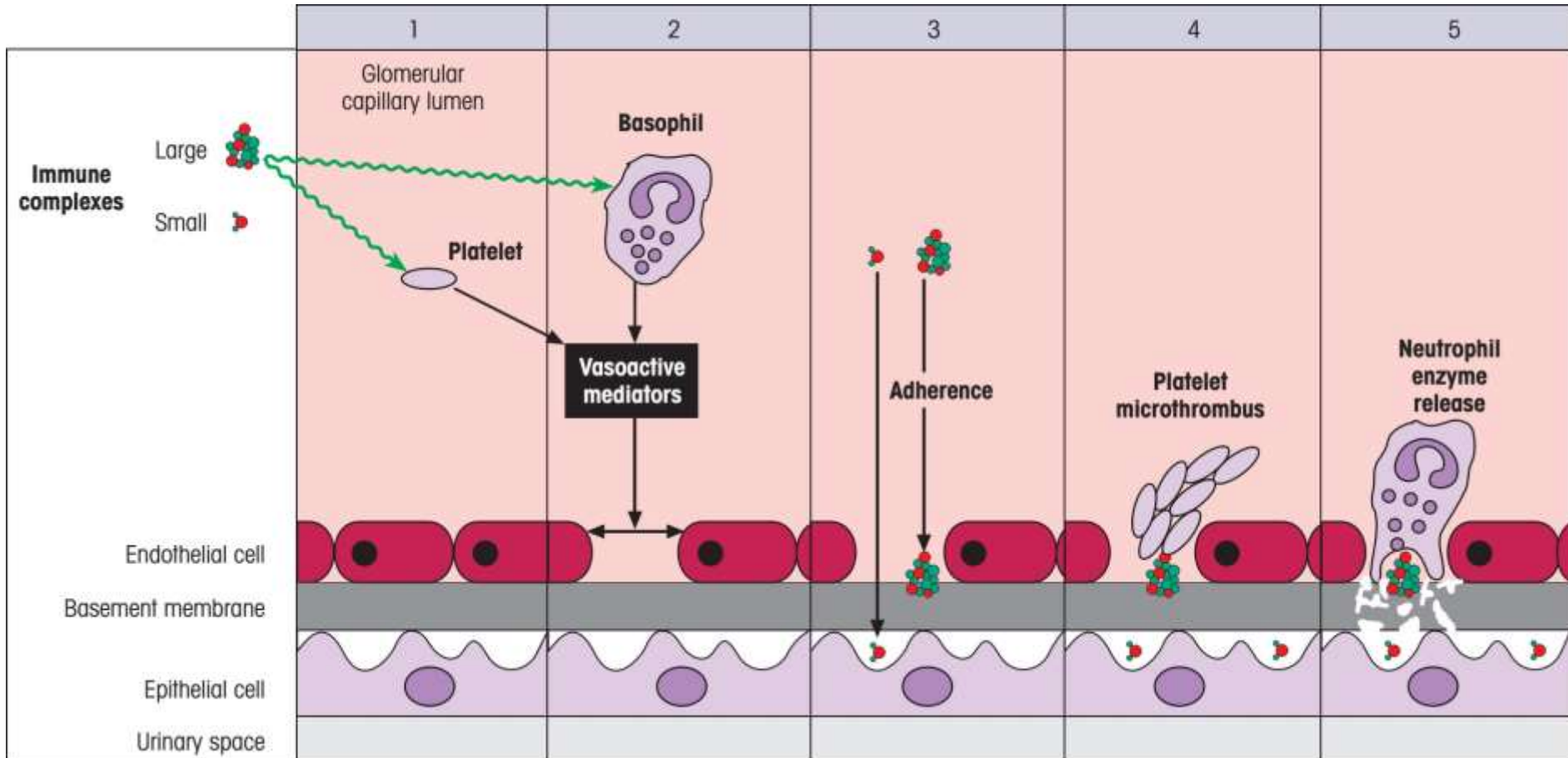
### Rôle des polynucléaires basophiles et mastocytes

- Les CI activent les PNB et les mastocytes par le biais :
  - les FcR (FcγRIII)
  - Les anaphylatoxines (C5a, C3a) générées par l'activation du complément
- L'activation de ces cellules entraîne la dégranulation et à la libération de :
  - L'histamine,
  - L'héparine,
  - Le SRS-A (pour slow reacting substance of anaphylaxis)
  - PAF

## Rôle des monocytes et macrophages

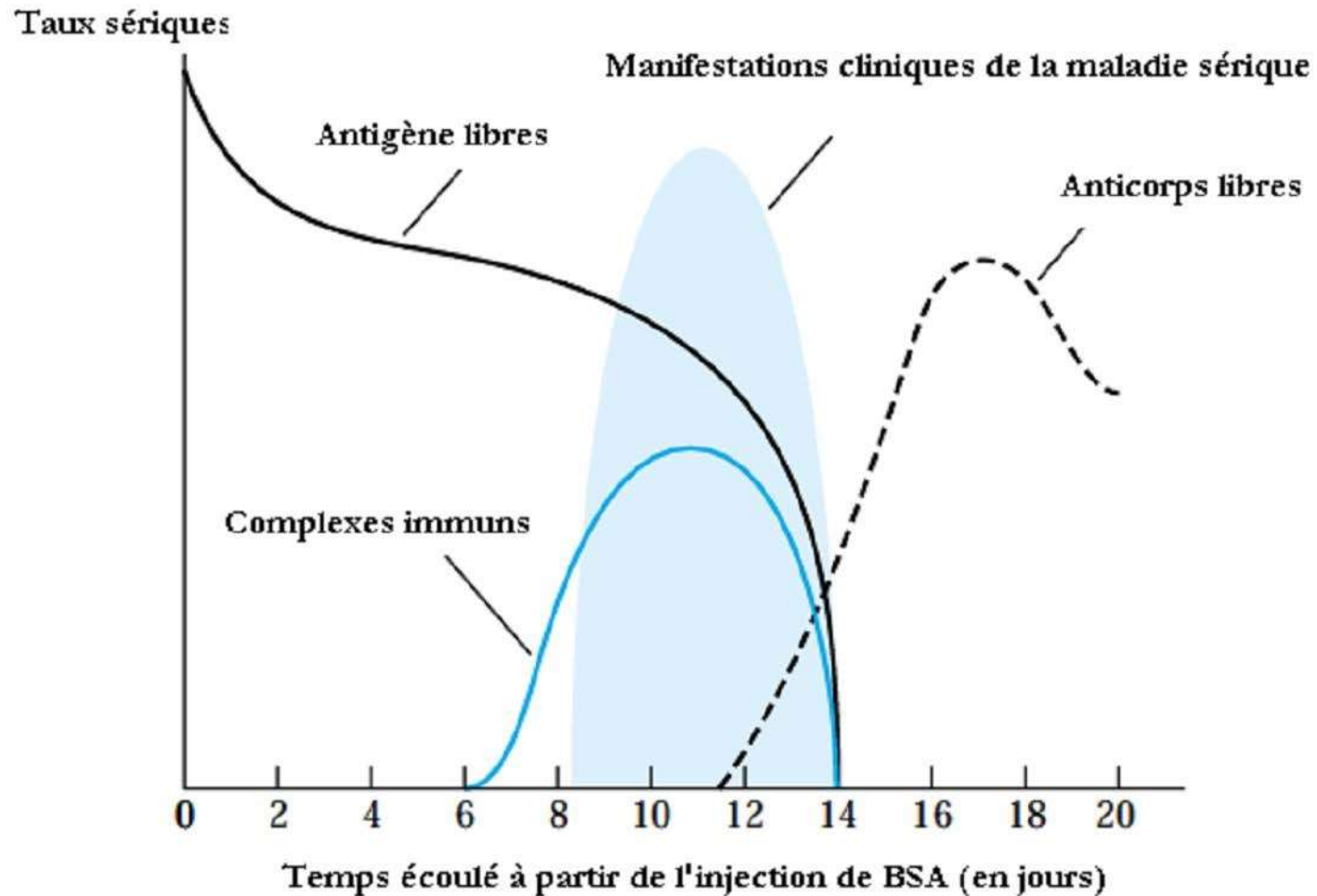
- Les CI activent les monocytes et macrophages par le biais :
  - Le CR1, CR3 et CR4
  - les FcR (Fc $\mu$ R, Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIa, Fc $\gamma$ RIIb et Fc $\gamma$ RIII)
- L'activation de ces cellules entraîne :
  - L'induction de l'explosion respiratoire et la génération des dérivés oxygénés
  - L'activation de la phospholipase A2 et production des prostaglandines et des leucotriènes
  - Synthèses de cytokines et chimiokines pro inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$ , d'IL-1, d'IL-6 , MIP-1 et IL-8
  - Toutefois, les macrophages libèrent également des molécules anti-inflammatoires comme le TGF- $\beta$  : favoriser le développement de lésions prolifératives.

# Mécanismes de lésions induites par les complexes immuns



- Une exposition antigénique massive conduit à la mise en œuvre d'une réponse humorale en **excès d'antigènes**.
- Ceci favorise le passage de l'antigène dans le compartiment circulatoire et la formation secondaire de complexes immuns circulants.
- Ces complexes sont en général de **petite taille et solubles**.
- se fixent au sein de la paroi de vaisseaux capillaires en des sites de prédilection tels les **glomérules rénaux, la jonction dermo-épidermique, ou encore la synoviale articulaire**
- Les complexes peuvent alors déclencher l'activation de voies effectrices délétères pour les tissus au sein desquels ils se sont déposés, c'est l'hypersensibilité type III systémique
- Altération de l'état générale et une atteinte multi viscérale : rénale, articulaire, neurologique et dermatologique

## Modèle expérimental : la maladie sérique aigue



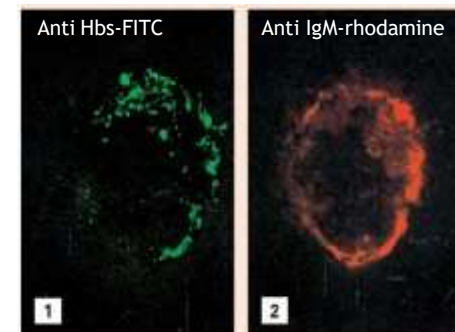
### Modèle expérimental : la maladie sérique chronique

- Si l'antigène est injecté de façon répétée, on peut induire une maladie sérique chronique.
- Les lésions sont alors localisées aux reins.
- Elles varient en fonction de la réponse Ac de l'animal.
  - Non répondeurs : ne développent pas de glomérulonéphrite ;
  - Bon répondeurs : développent une glomérulonéphrite réversible analogue à celle de la maladie sérique aiguë.
  - Faibles répondeurs : développent une glomérulonéphrite chronique (**glomérulonéphrite extra membraneuse**) : Ces formes s'accompagnent d'une protéinurie mais rarement d'insuffisance rénale.

L'injection de fortes quantités d'Ag donne lieu à la formation de plus de complexes dont le dépôt sur la basale s'accompagne d'une prolifération cellulaire diffuse, éventuellement nécrotique et souvent associée à une insuffisance rénale (**glomérulonéphrite membrano-proliférative**).

## Entités cliniques

- Maladies auto-immunes
  - Le LES : CI par anticorps antinucléaires (principalement anti-ADN)
  - La polyarthrite rhumatoïde : CI formés d'IgM anti IgG humaines appelé facteur rhumatoïde. Il peut s'agir aussi de complexe de types IgG anti IgG ou IgA anti IgG.
- Processus infectieux :
  - Angines à streptocoques compliquées de glomérulonéphrites, des endocardites bactériennes
  - Lèpres à forme lépromateuse
  - Infections virales l'hépatite virale B et surtout à virus C.
  - Un grand nombre d'infections parasitaires (paludisme, leishmaniose, trupanosiase, schistosomiases ...).



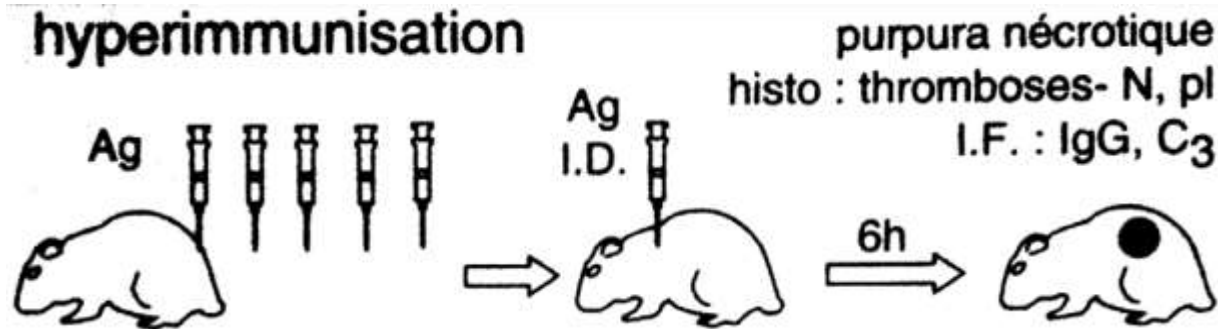
## Entités cliniques

- Injection de substances étrangères
  - Maladie sérique : survenant à la suite de l'injection de sérum hétérologue antidiphtérique à des enfants. Huit à treize jours après l'injection sous-cutanée de sérum équin, certains patients développaient une fièvre, des éruptions cutanées, des arthralgies, une leucopénie, une lymphadénopathie et une protéinurie.
  - Maladie sérique suite à l'injection de médicaments qui se lient à des protéines sériques et forment un complexe « molécule porteuse-haptène » contre lequel réagissent des anticorps de l'hôte. (phénylbutazone, la streptomycine , l'acide para-aminosalicylique , les thiouraciles, les sulfamides et la pénicilline).
  - L'injection des Ac monoclonaux (utilisés dans le traitement du cancer et maladie inflammatoires)

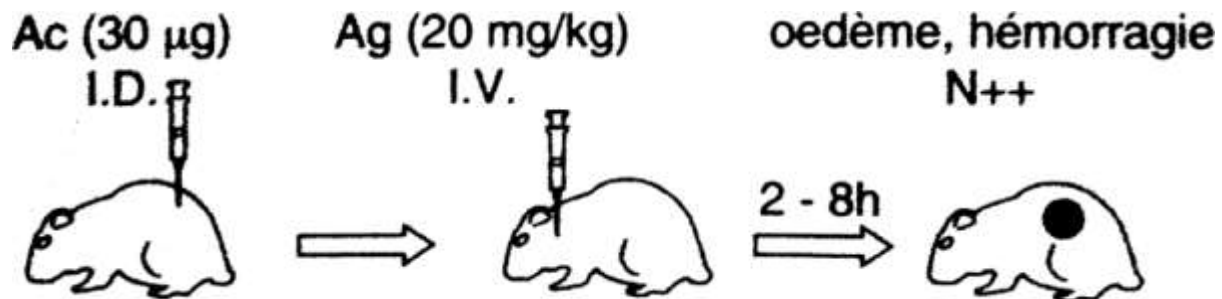


- Lorsqu'un organisme préalablement sensibilisé par un antigène exogène y est à nouveau exposé, il peut répondre par la mise en place d'une réponse **humorale en excès d'anticorps**
- L'Ac tend à contenir l'antigène en son lieu de pénétration dans l'organisme.
- Les complexes immuns générés sont de **grande taille** et se **précipitent rapidement dans le tissu**.
- Un processus inflammatoire se développe localement et peut être à l'origine de lésions tissulaires.
- Une telle réaction est connue sous le nom de **réaction d'Arthus**.

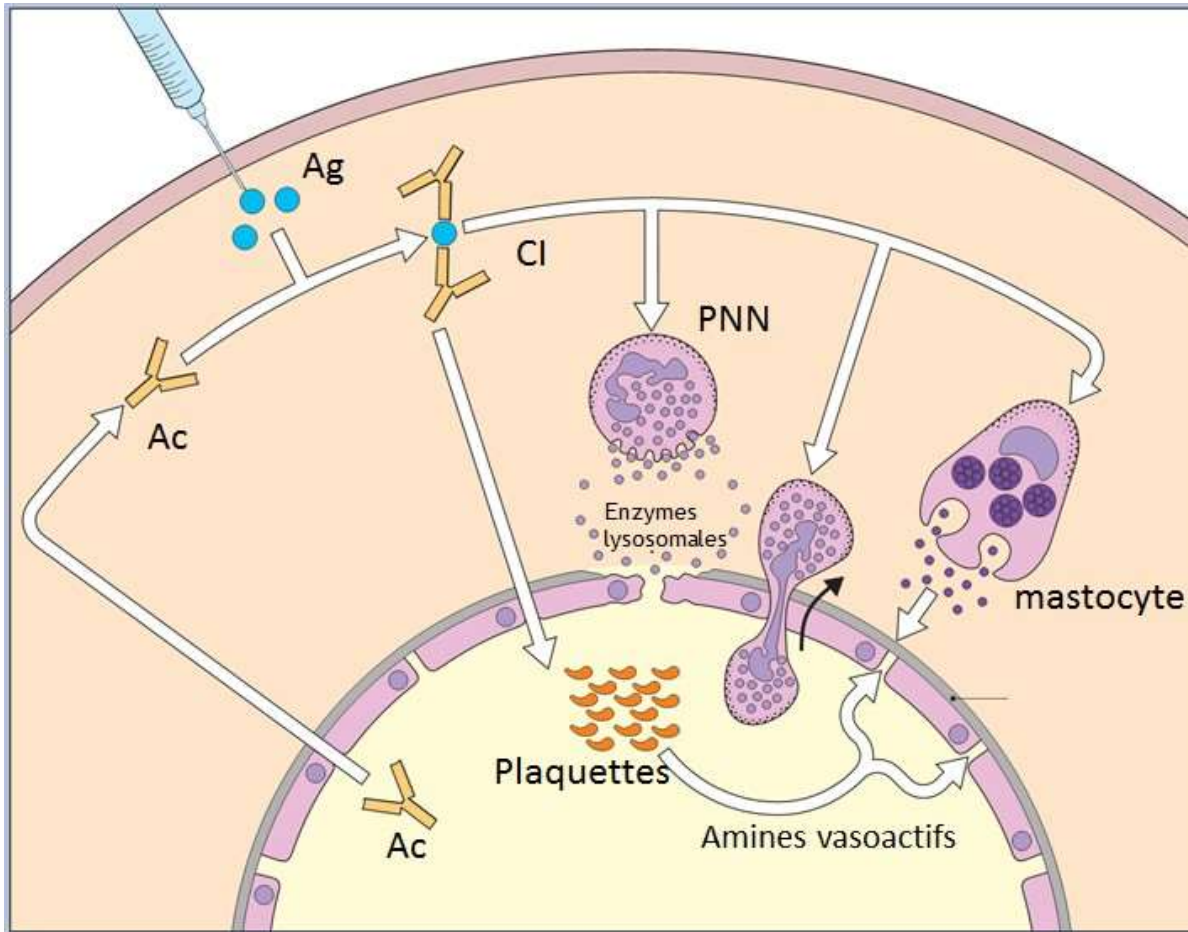
## Modèle expérimental : le phénomène d'Arthus



## le phénomène d'Arthus inversé ou passif



## Le phénomène d'Arthus



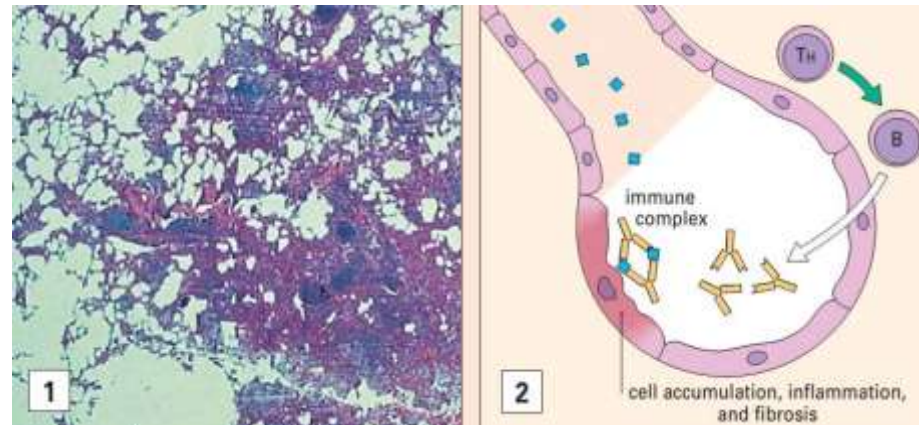
## Entités cliniques

les pneumopathies allergiques extrinsèques

- La « **maladie du poumon du fermier** » est due à une inhalation répétée de spores d'actinomycètes thermophiles *Saccharopolyspora rectivirgula* (anciennement dénommés *Micropolyspora faeni*) contenus dans du foin humide et moisi.
- La « **maladie des éleveurs d'oiseaux** » est due à l'inhalation d'antigènes contenus dans les fèces d'oiseaux, essentiellement de pigeon, perroquet, perruche ou plus rarement de poulet, présents en suspension dans l'atmosphère après leur dessèchement.

Les manifestations cliniques apparaissent dans les **5 à 10 heures** qui suivent une exposition à l'antigène et se caractérisent par l'apparition d'une toux avec dyspnée, râles crépitant à l'auscultation, accompagnés de signes généraux.

Les lésions tissulaires observées sont celles d'une alvéolite aiguë, associée à une vasculite et à l'exsudation dans les espaces alvéolaires.



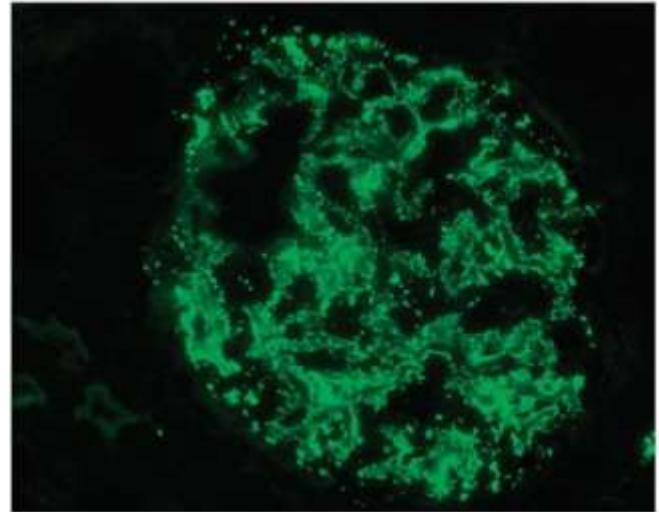
## Exploration des états d'hypersensibilité type III systémiques

### L'immunohistologie :

Étude du dépôt des CI dans les biopsies par immunofluorescence directe en utilisant un anticorps anti-complément ou un anticorps anti-Ig



La peau (jonction  
dermo épidermique)



Rein (le glomérule)

### Exploration des états d'hypersensibilité type III systémiques

#### Étude du complément:

- CH50, AP50
- Dosage antigénique de C3, C4 et facteur B
- Dosage des produits de dégradation du complément : exemple C3c

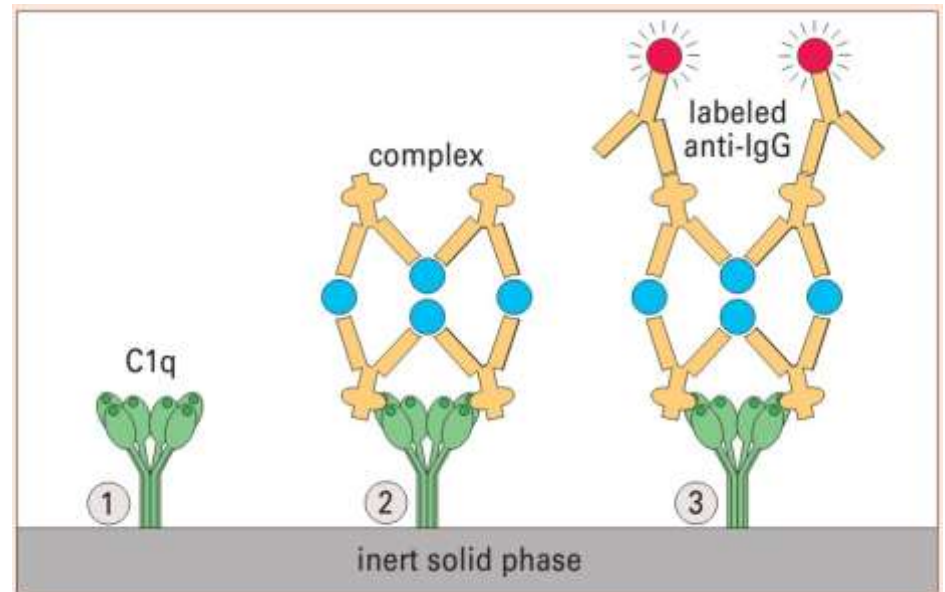
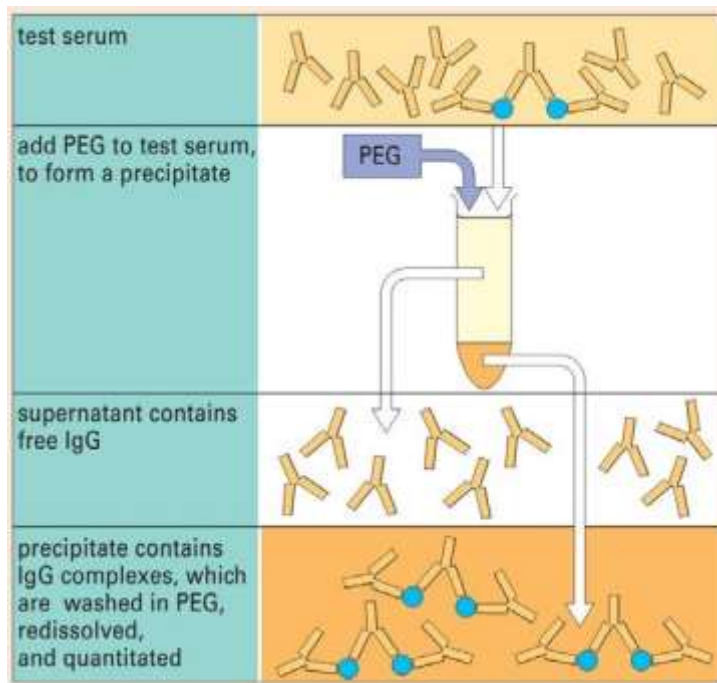
L'abaissement du C3 et C4 a cependant une valeur pronostique dans le LES où on l'observe préférentiellement dans les formes graves avec atteinte rénale.



## Exploration des états d'hypersensibilité type III systémiques

### Détection des complexes immuns circulants

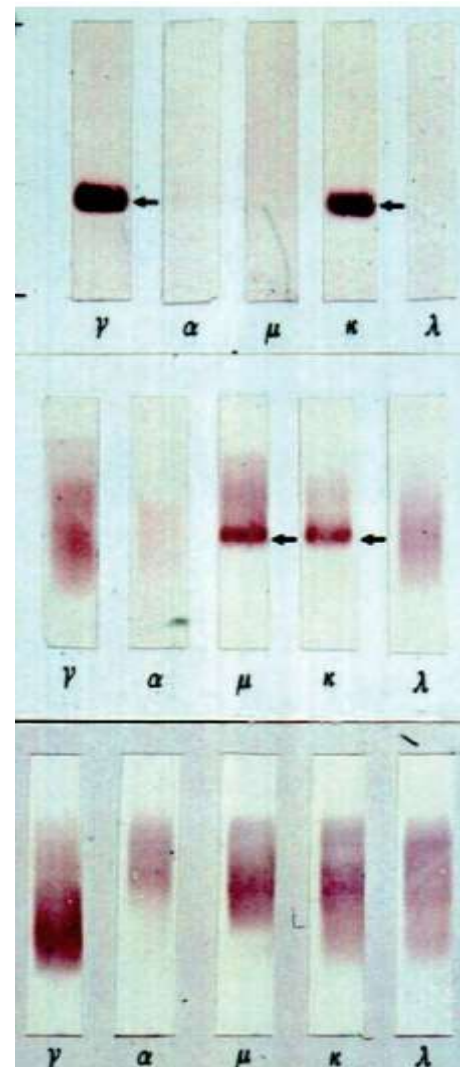
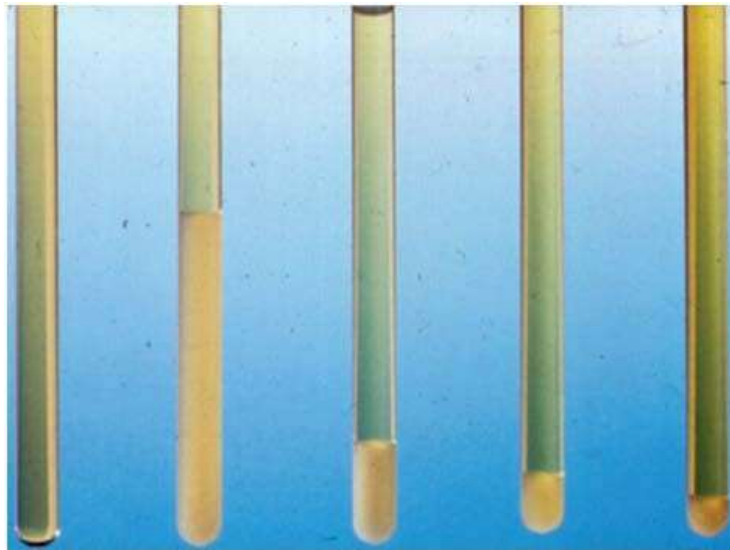
- Basée sur la propriété des complexes immuns de se fixer sur le C1q (méthodes ELISA et Radio immunologie)
- Méthodes turbidimétrique et néphéломétrie lazer
- Méthodes de précipitation par le polyéthylène glycol (PEG à 2%)



## Exploration des états d'hypersensibilité type III systémiques

### Recherche des cryoglobulines

- prélèvement dans une seringue à 37°C sans anticoagulant, le sérum est séparé à 37 °C puis laissé 3 à 7 jours à +4°C.
- Le cryoprécipité est centrifugé à froid, lavé et redissout pour l'analyse immunochimique de ses constituants.



Type 1 : Ig monoclonale

Type 2 : FR monoclonal + IgG polyclonales

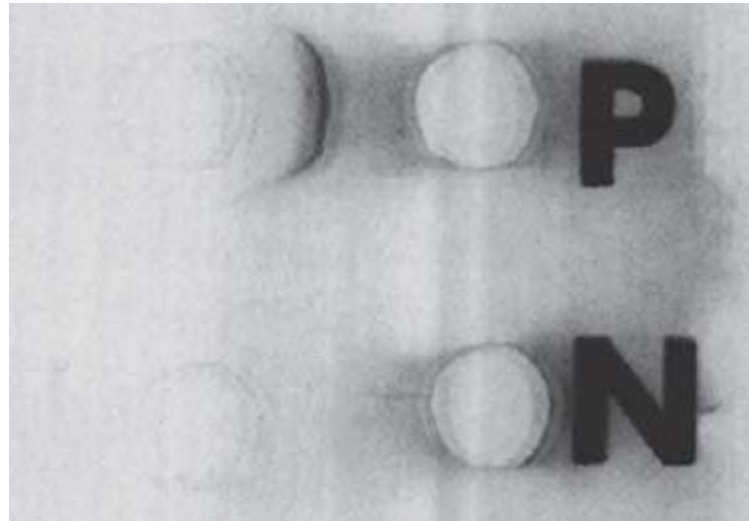
Type 3 : mixte (polyclonale)



## Exploration des états d'hypersensibilité type III locale

### Recherche des précipitines

- Révélés par des réactions de précipitation en gel (immunoélectrophorèse, réaction d'Ouchterlony, électrosynérèse)
- La diagnostic positif est posé après détection d'un arc ou d'une ligne de précipitation entre le sérum du patient et un extrait aqueux des antigènes suspectés



Merci pour votre  
attention