

Les hypersensibilités

On appelle hypersensibilité une réponse immunitaire spécifique exagérée ou inappropriée. Elles peuvent être produites par de nombreux antigènes; la cause d'une réaction d'hypersensibilité varie d'un individu à l'autre. Coombs et Gell ont écrit quatre types d'hypersensibilités notées I, II, III et IV. Les trois premiers types sont dus à des **anticorps** alors que le dernier est dû à des **macrophages** et des **cellules T**.

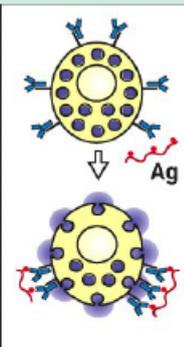
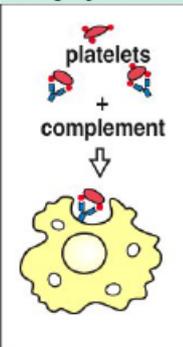
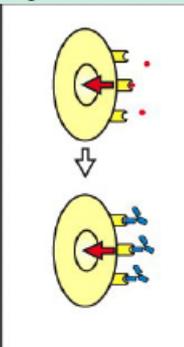
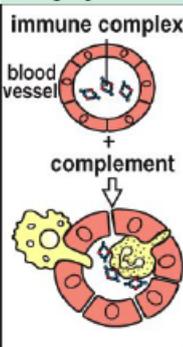
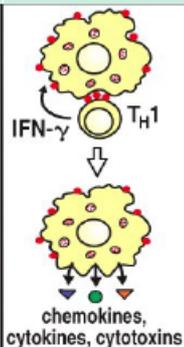
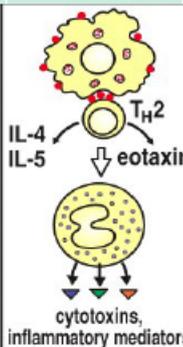
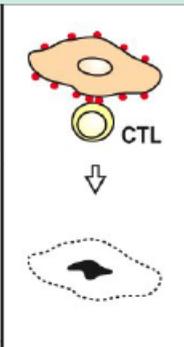
Hypersensibilité de type I (15 min): HS **immédiate** ou **allergie**. Elle est liée à une réponse **IgE** contre des antigènes de notre environnement sans toxicité propre comme le pollen ou les poussières. Les **mastocytes** sensibilisés par les IgE libèrent des médiateurs pharmacologiques qui déclenchent une réaction aiguë pathologique comme un asthme ou une rhinite.

Hypersensibilité de type II (1-2H): ou HS **cytotoxique** dépendant d'anticorps. Elle s'observe lorsqu'un anticorps se lie à un antigène sur la surface cellulaire pour induire une phagocytose, une cytotoxicité ou une lyse cellulaire par activation du complément.

Hypersensibilité de type III (3-10H): ou HS à **complexes immuns**. Elle apparaît quand de grandes quantités de complexes immuns sont formés ou lorsqu'ils ne peuvent plus être éliminés correctement par le système réticulo-histiocytaire.

Hypersensibilité de type IV (24-72H): ou HS **retardée**. Elle se manifeste lorsque des antigènes comme le bacille tuberculeux, internalisés par les macrophages, ne sont pas éliminés. Les lymphocytes T libèrent alors des cytokines induisant toute une série de réactions inflammatoires.

Tableau 1: les quatre types d'hypersensibilité

Type I	Type II		Type III	Type IV		
IgE	IgG / IgM		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité
						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénies médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroïdite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	°Rejet de greffes °Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all.de contact Vitiligo Pelade

A. L'hypersensibilité de type I (ou la réaction anaphylactique)

1) Caractéristiques générales

- 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**
- Est **médiée par des anticorps de classe IgE** comme réponse à la stimulation des lymphocytes T auxiliaires (helper) de type 2 (**Th2**) par des allergènes
- Survient 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) ETIOLOGIE

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

- **Inhalation**: pollen, la poussière de maison (contenant les acariens), les moisissures, les produits animaux (poils, plumes...), 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.

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

A. L'étape de SENSIBILISATION

- A lieu au **premier contact avec l'allergène**, qui est capturé et présenté par les macrophages et les cellules dendritiques au niveau des ggl. lymphatiques aux lymphocytes T naïves qui vont se différencier en **lymphocytes Th2**.
- les lymphocytes **Th2** libèrent des **cytokines** tels que:
- **IL-4 et IL-13**, responsables de 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 activation
- **IgE** sont des **anticorps cytophiles** – elles se fixent aux récepteurs Fc des IgE fixé a la surface des **mastocytes et des basophiles** (ce qui augmentera la durée de vie des IgE de quelques jours à plusieurs mois)

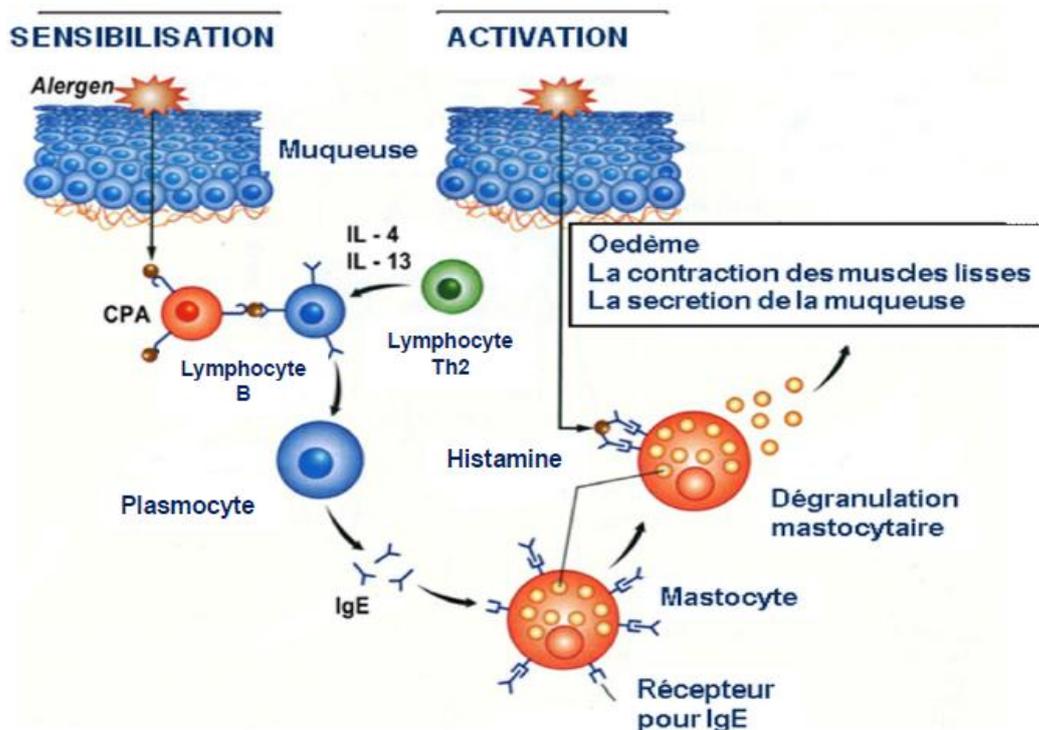


Fig 1. La réaction d'HS type I

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

B. L'étape d'ACTIVATION

- se déclenche lors du **deuxième contact** (et les suivantes) avec l'allergène
 - l'allergène se fixe sur 2 molécules d'IgE fixées sur la membrane du mastocyte et la réaction *antigène libre – anticorp fixé* induit la **dégranulation des mastocytes (Fig. 1)** avec la libération des médiateurs de la réaction inflammatoire :

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

C. L'étape 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 *oedème 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. La 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.**

4) FORMES CLINIQUES de l'HS TYPE I

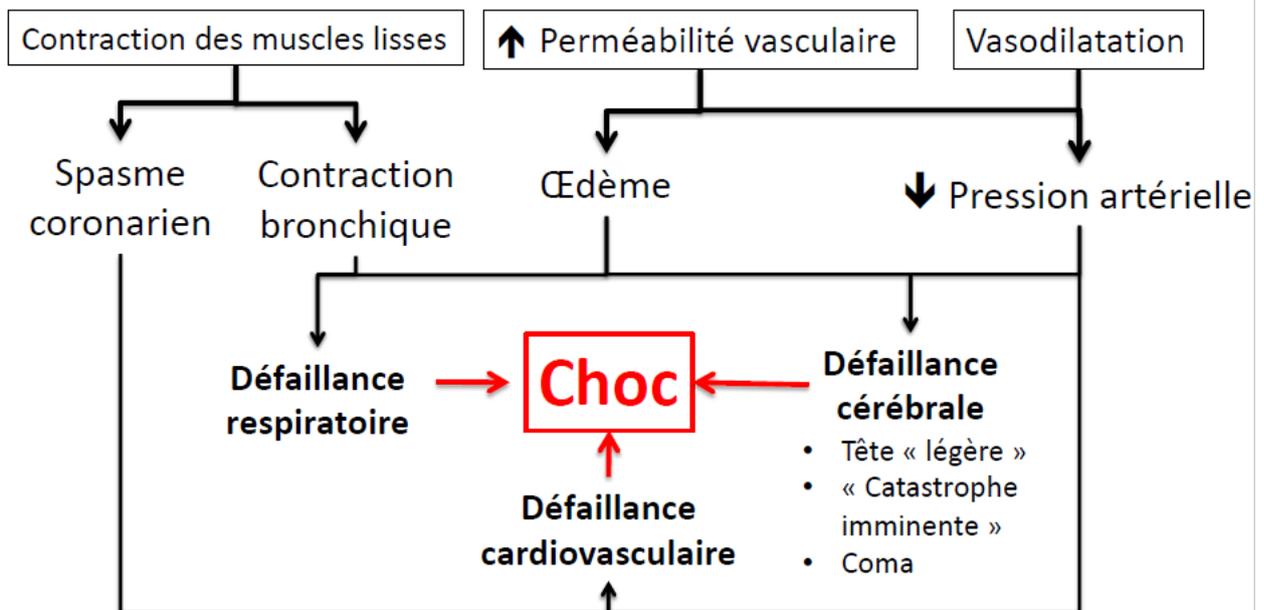
Selon le lieu de la réaction antigène-anticorp (r. Ag-Ac) on distingue **2 formes**:

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



B. L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE II (CYTOTOXIQUE)

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) PATHOGENESE

- Caractérisée par la formation des **anticorps de classe IgM ou IgG** dirigés contre des **antigènes de la membrane des cellules cibles**
- Réaction *anticorp libre - antigène fixé* provoque la destruction des cellules ou des altérations fonctionnelles des celles-ci à travers de **4 mécanismes**:

a. La cytolysse MEDIEE PAR L'ACTIVATION DU COMPLEMENT

- ✓ le système du complément est activé par *la voie classique* (rapide), 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 **cytolysse osmotique**.

b. La phagocytose des CELLULES QUI ONT FIXE L'ANTIGENE

- 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)

c. La cytotoxicité DEPENDANTE 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 réagi 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 pro-apoptotiques (granzymes) sont déversées au niveau de la cellule cible.
- c'est le principal mécanisme de lyse des **cellules tumorales** et **infectées par les virus** (Fig.2c)

d. La fixation des ANTICORPS SUR LES RECEPTEURS DES CELLULES CIBLES

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 nicotiques de l'acétylcholine bloquent la transmission de l'excitation au niveau de la plaque motrice dans la myasthénie (Fig.2d).

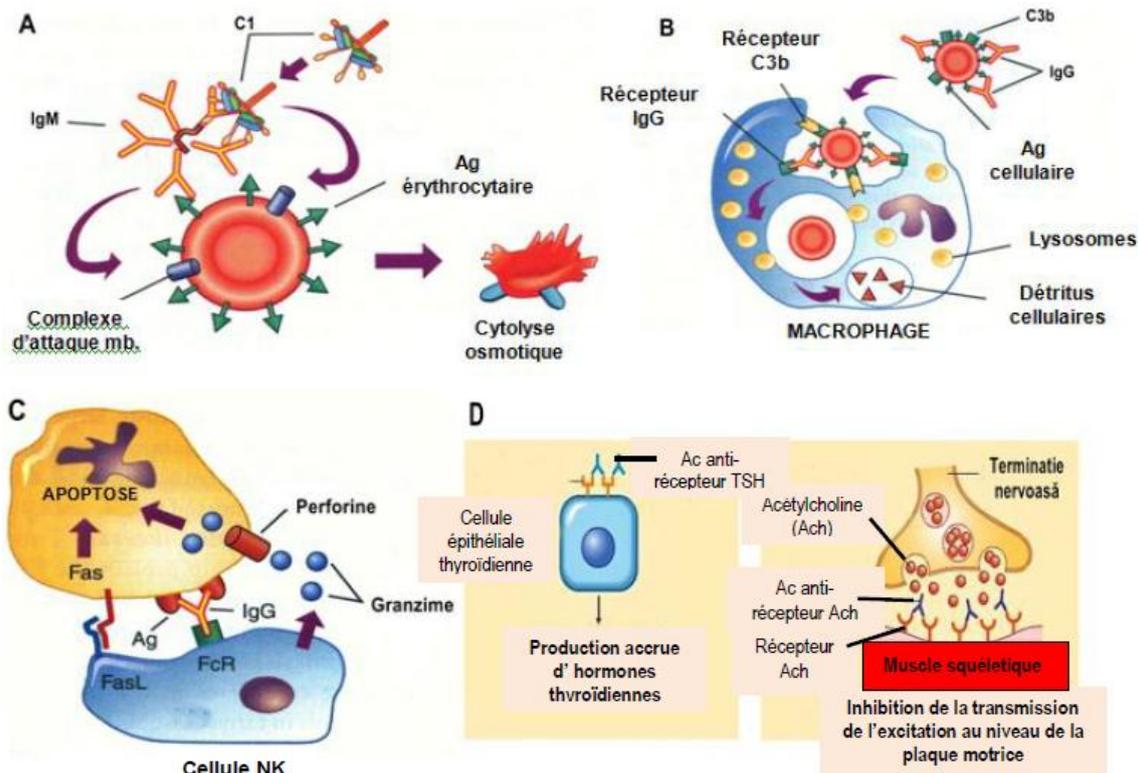


Fig 2. Les mécanismes de la réaction d'HS type II

(Modifiée après Huether SE & McCance K.L. Understanding Pathophysiology, 5th Ed, 2012)

3) LES FORMES CLINIQUES DE L'HS DE TYPE II

a. La cytolysse 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 intravasculaire 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 autoAc
 - 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*

b. La phagocytose des CELLULES SENSIBILISEES est impliqué dans:

- **L'anémie hémolytique auto-immune** quand:
 - Production des Ac antiérythrocytaires de classe IgG qui réagissent avec Ag de la membrane érythrocytaire → 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 sensibilisées 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 cytolysse 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 immunitaire *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)

- **L'anémie pernicieuse**

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

c. La 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 autoanticorps avec effet stimulateur qui agissent en se fixer sur les récepteurs de TSH de la thyroïde → hyperthyroïdisme

- **Myasthénie gravis**

- La production des autoanticorps 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

C. HYPERSENSIBILITE DE TYPE III (HS. A COMPLEXES IMMUNS)

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) 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-thrombi qui aggravent les lésions par une **ischémie secondaire à l'obstruction des vaisseaux**.

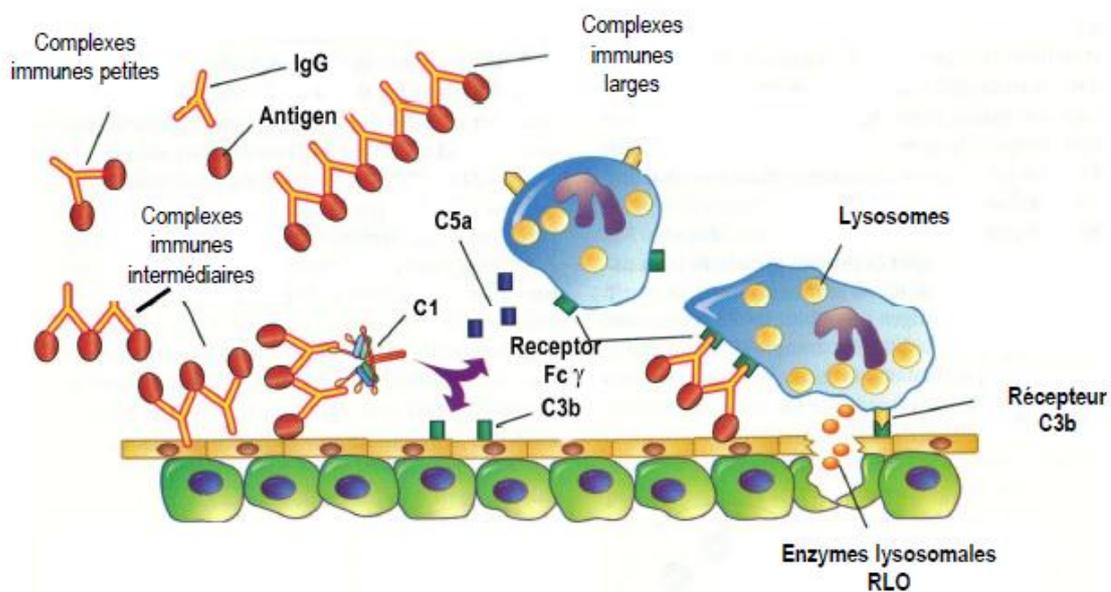


Fig 3. La réaction d'HS type III.

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

3) LES FORMES CLINIQUES DE HS TYPE III

Selon le lieu de la réaction antigène-anticorps, on distingue **deux formes**:

a. **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 post-streptococcique*
- *L'anémie et la thrombocytopénie immunes induites par les médicaments* (quinine, quinidine, phénacétine)
- *Les maladies auto-immunes* (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde)
- *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.

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 fientes de pigeons).

D. HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV (HS. Retardée, Réaction cellulaire)

1) PATHOGENESE

L'HS de type IV se développe en **2 étapes**: l'étape de *sensibilisation* et l'étape *effectrice*

a. L'étape de SENSIBILISATION

- L'antigène est capté, processé 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**

b. 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 :

- 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- β , MIF (facteur d'inhibition des macrophages), MFF (facteur de fusion des macrophages)

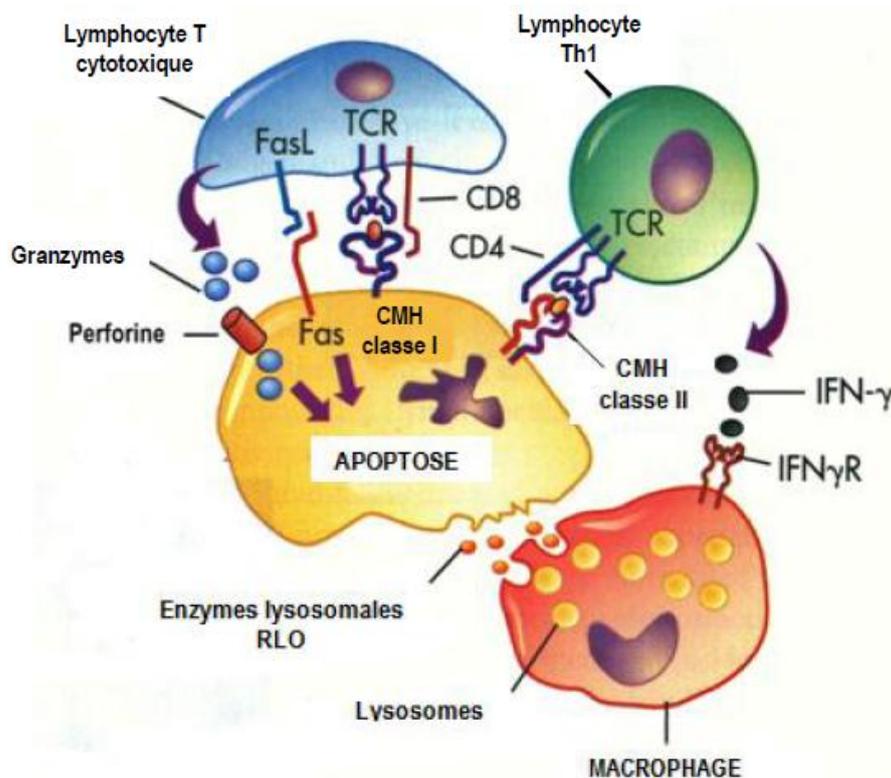


Fig. 4. La réaction d'HS type IV.

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

2) LES 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
- 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.