

## Les hypersensibilités

On appelle hypersensibilité une réponse immunitaire spécifique *exagérée* ou *inappropriée*. Coombs et Gell ont décrit 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 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.

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

#### 1) Caractéristiques générales

- Est déclenchée par divers antigènes collectivement appelés **allergènes** capables de produire une variété d'événements, localisés 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 LT 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**).
- 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, digestive, injectable, cutanée**.

#### 3) PATHOGENESE: L'HS de type I se développe en 3 étapes:

##### 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 LT 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 à la surface des **mastocytes et des basophiles** (ce qui augmentera la durée de vie des IgE de quelques jours à plusieurs mois)

**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-anticorps fixé** induit la **dégranulation des mastocytes** 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** (néoformés):
  - 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 qui libèrent **l'histamine**.
- infiltrat cellulaire modéré avec la prédominance de **polynucléaires 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)
- l'infiltrat cellulaire est abondant avec la prédominance **des éosinophiles et des mononucléaires** (*monocytes et lymphocytes*).

**4) FORMES CLINIQUES de l'HS TYPE I**

Selon *le lieu* de la réaction Ag-Ac on distingue **2 formes**:

- a) **Réaction au niveau TISSULAIRE**: la rhinite allergique, l'asthme bronchique allergique ou extrinsèque, la dermatite atopique, l'urticaire, la gastro-entérite allergique.  
 b) **Réaction au niveau INTRAVASCULAIRE**: Œdème de Quincke, le choc anaphylactique.

**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 *anticorps 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)
- ✓ Le but finale de l'activation du complément est **la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-C9** qui provoque 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**; 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.

**c. La cytotoxicité DEPENDANTE DES ANTICORPS ("Antibody Dependent Cell Cytotoxicity", ADCC)**

- implique la destruction des cellules cibles portant des Ag par les **lymphocytes NK** (naturalkiller). Le NK se lie au Ac qui ont réagi avec l'Ag de la cellule cible et **libère la perforine**; par les pores formés des enzymes pro-apoptotiques (**granzymes**) sont déversée au niveau de la cellule cible.
- c'est le principal mécanisme de lyse des **cellules tumorales** et **infectées par les virus**.

**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**.
- **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**.

**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)
- **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.

**b. La phagocytose des CELLULES SENSIBILISEES** est impliqué dans:

- **L'anémie hémolytique auto-immune** : Production des Ac antiérythrocytaires de classe IgG qui réagissent avec Ag de la membrane érythrocytaire
- **L'anémie hémolytique induite par les médicaments**
- **L'érythroblastose fœtale (maladie hémolytique du nouveau-né)** : Se produit dans le cas de l'incompatibilité Rh, avec **la mère Rh (-) et le foetus Rh (+)**

**c. La fixation des Ac sur les récepteurs de la membrane des cellules cibles avec leur dysfonctionnement** est impliqué dans :

- **La maladie de Graves** : hyperthyroïdisme
- **Myasthénie gravis** : 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: Glomérulonéphrite (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 entraîne une 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 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 microphages
- d) L'activation des phagocytes avec libération des protéases lysosomales et des radicaux libres d'oxygène (RLO) cause des 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 entraîne la formation locale de micro-thrombi qui aggravent les lésions par une **ischémie secondaire à l'obstruction des vaisseaux.**

## 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 glomérulonéphrite post-streptococcique
- L'anémie et la thrombocytopenie immune induite par les médicaments
- Les maladies auto-immunes (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde)
- La maladie sérique : est produite par l'administration à l'homme du sérum antitoxique animal (par exemple, le sérum antitétanos de cheval).

**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 (pneumonie d'hypersensibilité)

\* Causes: L'inhalation chronique d'Ag organiques

\* 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, traité 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 entraîne la formation des pores transmembranaires qui conduisent à la perte des électrolytes, l'entrée de l'eau entraîne 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- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , MIF** (facteur d'inhibition des macrophages), **MFF** (facteur de fusion des macrophages)

**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
- Les **infections virales**: herpès, oreillon
- La **dermatite (allergique) de contact**: plantes vénéneuses (fougères, chêne)
- Les **maladies auto-immunes** : la polyarthrite rhumatoïde, le diabète sucré de type 1.

## Auto-immunité et maladies auto-immunes

### 1- Introduction

L'auto-immunité résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi du système immunitaire. Chez l'animal et chez l'Homme, la rupture de tolérance au soi conduit à l'activation de lymphocytes T et B auto-réactifs, entraînant la production de cellules effectrices ou d'auto-anticorps reconnaissant des constituants de l'hôte et responsables de lésions cellulaires et tissulaires qui dans certains cas peuvent aboutir à une symptomatologie clinique responsable de maladies auto-immunes.

### 2- Généralités

- ✓ Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont à la mise en jeu *d'une réaction immunitaire* vis-à-vis des constituants *du soi*.
- ✓ Il faut cependant savoir que la présence d'auto-anticorps, généralement à taux faible et non pathogènes, est un phénomène **normal** chez un sujet sain.
- ✓ Les maladies auto-immunes ne peuvent donc être définies que sur un ensemble de critères:
  - La mise en évidence d'une réaction auto-immune (réaction d'hypersensibilité) dirigée contre l'organe, à l'origine des manifestations cliniques.
  - La démonstration du rôle pathogène des effecteurs in vitro ou in vivo;
  - La reproduction de la maladie par immunisation avec l'auto-ag (modèles expérimentaux-animaux);
  - La prévention ou suppression de la maladie par un TRT immunosuppresseur.
- ✓ La prévalence globale des MIA, même si certaines d'entre elles sont très rares, fait de ce groupe de maladie **un problème de santé publique**.

### 2. Qu'est-ce qu'une maladie auto-immune ?

a) **Définition** : Une maladie auto-immune *est une pathologie due à une réponse adaptative du système immunitaire contre des antigènes du soi*. On observe dans ces pathologies des auto-anticorps (lymphocytes B) et/ou des lymphocytes T autoréactifs spécifiques d'auto-antigène (épitopes ou de peptides faisant partie des constituants naturels de l'organisme). Il y a eu à un moment **rupture de tolérance** : les lymphocytes auto-réactifs n'ont pas tous été supprimés.

### b) Classification des maladies auto-immunes

**Les maladies spécifiques d'organes** : Dans lesquelles les anticorps ou les lymphocytes T sont dirigés contre des antigènes restreints à une distribution tissulaire ou à un organe. Exemple, de la maladie de Graves ou du diabète insulino-dépendant de type I dont les cibles sont respectivement la TSH et l'insuline.

**Les maladies systémiques** : Dans ces pathologies, l'ensemble de l'organisme est touché. La distribution des autoantigènes cibles est ubiquitaire et la formation de complexes immuns circulants, notamment contribue au développement d'une maladie systémique avec des atteintes diffuses et polymorphes de différents organes au cours du temps. Par exemple : le Lupus Systémique.

Certaines maladies peuvent avoir une forme systémique et une forme spécifique d'organe.

### 3. MÉCANISMES DE L'AUTO-IMMUNISATION

Les mécanismes conduisant à une production d'auto-Ac pathogènes par *une rupture durable de l'autotolérance* sont mal connus (rupture multifactorielle) :

- **Court-circuit des lymphocytes T auxiliaires tolérants** : un antigène exogène peut présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non soi et un épitope du soi. Ce **mimétisme moléculaire** pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité. De façon analogue, la modification physique (UV, chaleur) ou chimique (médicaments hapténiques) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation.
- **L'expression anormale** des molécules HLA (CMH) de classe II à la surface de cellules, qui, naturellement, **n'en expriment pas**, peut permettre à des lymphocytes T ayant échappé à la délétion et à l'anergie de reconnaître un auto-antigène. Des **infections**, en particulier **virales**, peuvent induire une telle expression.
- **Un défaut de contrôle par des cellules T régulateurs** : comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T régulateurs constatés dans nombre de maladies auto-immunes.
- **Une hyperactivité des lymphocytes T ou/et B peut être due à une infection** des lymphocytes B par le virus d'Epstein Barr (EBV), à une activation polyclonale ou encore à un défaut d'apoptose.
- **Défaut de tolérance vis à vis des auto-antigènes séquestrés** de l'œil, des testicules ou du cerveau. Une lésion traumatique de ces tissus peut conduire à une auto-immunisation.

#### 4. MECANISMES DES LESIONS

##### a) Rôle pathogène des autoanticorps

Les **autoanticorps** sont, à ce jour, **les principaux marqueurs** immunologiques des maladies auto-immunes. Les auto-anticorps peuvent être responsables des lésions de plusieurs façons :

- **En fixant et en activant le système du complément** sur la membrane de la cellule portant l'Ag cible, provoquant la lyse de cette cellule (Anticorps cytolytiques). C'est le cas des anémies hémolytiques aiguës.
- **En opsonisant la cellule ou la structure portant l'auto antigène correspondant**, provoquant ainsi sa destruction par les macrophages (purpura thrombopénique idiopathique);
- **En provoquant la formation durable de Complexes Immuns Circulants (CIC)** qui pourront se déposer dans les vaisseaux et entraîner des lésions de vascularite dans divers organes (lupus érythémateux systémique);
- **En formant in situ des complexes immuns** générant une réponse inflammatoire et une altération de cible (pemphigus, syndrome de Goodpasture).
- **En modifiant le signal transmis par un récepteur cellulaire** :
  - soit dans le sens de **l'activation** (Anticorps stimulants), comme les anti-récepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow,
  - soit dans celui de **l'inhibition** (Anticorps bloquants), comme les anti-récepteurs de l'acétylcholine dans la myasthénie qui participent avec d'autres mécanismes au blocage de la plaque motrice ;

##### b) Rôle pathogène des lymphocytes T

Bien que l'implication des lymphocytes T dans les maladies auto-immunes soit évidente, les lymphocytes T responsables de ces maladies sont difficiles à isoler et leurs cibles à identifier. L'étude de modèles animaux de maladies auto-immunes a permis de mieux comprendre le rôle pathogène des lymphocytes T. Ces derniers peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cytotoxicité (libération de molécules cytotoxiques, induction directe de la mort de la cellule cible, etc.).

Exemple : dans le cas du **diabète de type 1**, infiltration des îlots de Langerhans (pancréas) par des lymphocytes T4 et ensuite par des lymphocytes T8.

## 7. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE

Dans la très grande majorité des cas, les maladies auto-immunes sont des maladies *multifactorielles* : c'est-à-dire qu'un ensemble de facteurs de risque *génétiques* et *environnementaux* contribuent à leur apparition.

### 7.1 incidence et prévalence

Ces maladies constituent un problème de santé publique important que l'on situe juste derrière les cancers et les maladies cardio-vasculaires (en occident).

### 7.2 sexe Ratio

De façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement *chez la femme*. Ces maladies s'observent à tout âge mais, chez la femme, préférentiellement en période d'activité génitale. Dans *le lupus érythémateux systémique*, la prédominance féminine est très nette, avec un sex-ratio de 9 pour 1.

### 7.3 Facteurs génétiques

L'existence d'une susceptibilité génétique est démontrée par *les formes familiales de MAI* et surtout par la concordance de ces maladies chez les vrais jumeaux. En effet, les vrais jumeaux partagent non seulement le même patrimoine génétique mais aussi le même environnement, rendant difficile de séparer les deux.

L'association HLA-maladie auto-immune peut s'expliquer simplement par l'aptitude particulière de certains allèles HLA à présenter certains **autoantigènes** aux lymphocytes T. Des allèles particuliers du CMH peuvent contribuer au développement d'une auto-immunité car

- soit ils s'avèrent inefficaces dans la présentation des antigènes du soi, ce qui empêche la sélection négative des lymphocytes T,
- soit les antigènes peptidiques présentés par ces allèles du CMH ne parviennent pas à stimuler les lymphocytes T régulateurs.

### 7.4 Facteurs environnementaux

Parmi ces facteurs, l'implication *des infections* est suggérée par de nombreux arguments indirects, comme, par exemple, La présence de certains virus ou bactéries dans les sites lésionnels et le titre élevé de leurs Ac spécifiques dans le sérum des malades:

*Les hormones sexuelles* ont un rôle important dans l'apparition de MAI. l'espèce humaine, la survenue des MAI préférentiellement chez les femmes en période **d'activité génitale** et les rôles parfois aggravants de **la grossesse** et de la **contraception hormonale** confirment cette importance.

*Les rayons UV* sont également capables de déclencher une MAI et on connaît le caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus. L'exposition professionnelle a des **substance toxique** (ex: la silice a été associée au développement de la sclérodermie systémique). De même, certains **médicaments** induisent l'apparition d'autoanticorps (ex: thrombopénie induite par la quinine).

## 8. DIAGNOSTIC DES MALADIES AUTO-IMMUNES

### 8.1 Diagnostic biologique

Un bilan d'une maladie auto-immune comprends différents examens (examen clinique, biologique, radiologique, etc.). Certains des examens biologiques utilisés pour diagnostiquer une maladie auto-immune sont mentionnés ci-dessous :



**1) La recherche des marqueurs** (signalant un «terrain» inflammatoire et/ou auto-immun):

- dosage des fractions du **complément** (reflet d'un phénomène inflammatoire global);
- détermination de la vitesse de sédimentation (**VS**) ou de la quantité de Protéine-C Réactive ou **CRP** (là encore, reflet global d'un phénomène inflammatoire);
- typage HLA.

**2) La recherche d'auto-anticorps**

*Les autoAc sont les principaux marqueurs immunologiques* des maladies auto-immunes. Ils sont utiles dans trois circonstances : *établir un diagnostic difficile, poser le diagnostic étiologique d'un syndrome ou suivre l'évolution d'une maladie auto-immune sous traitement.*

L'existence de **l'auto-immunité "physiologique"** qui se traduit par des taux faibles ou très faibles d'autoAc chez l'individu normal, permet de bien comprendre la notion **de seuil** : un titre d'autoAc inférieur à ce seuil n'aura pas de signification pathologique.

**2.1 Les anticorps anti- antigènes nucléaires**

La recherche de ces anticorps est le test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour **les MAI systémiques**.

Dans le lupus érythémateux systémique (LES), La mise en évidence **d'anticorps anti-ADN natif** (ADNn) est le signe biologique le plus spécifique du lupus systémique.

**2.2 autres autoanticorps non spécifiques d'organe**

- ✓ Anticorps anti-phospholipides
- ✓ Facteurs rhumatoïdes

**2.3 Autoanticorps associés à des MAI spécifiques d'organe**

- Anticorps antithyroïdiens : les anti-anticorps anti R-TSH
- Anticorps associés au diabète
  - les anticorps dirigés contre les cellules b des îlots de Langerhans (ou ICA);
  - les anticorps anti-Glutamic Acid Decarboxylase (ou-anti-GAD);
  - les anticorps anti-IA-2 dirigés contre une protéine-tyrosine-phosphatase;
  - les anticorps anti-insuline.
- Anticorps associés à la maladie cœliaque
  - Anticorps anti endomysium
  - Anticorps anti transglutaminase

**9. TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES**

Le traitement immunologique des maladies auto-immunes repose sur trois points :

- supprimer les auto-Ac pathogènes (plasmaphérèse).
- éviter leur production (immunosuppresseurs tels que les corticoïdes,...).
- modifier la réponse immune (principe de l'immunomodulation).

## PERSISTANCE DE L'INFECTION

### 1. Introduction

Les agents infectieux peuvent causer une maladie récurrente ou persistante en évitant les mécanismes normaux de défense immunitaire ou en les perturbant. Il existe de nombreuses façon d'échapper ou de contrer la réaction immunitaire. **La variation antigénique, la latence, la résistance** aux mécanismes effecteurs et **la suppression** de la réponse immunitaire contribuent toutes à la persistance d'infections.

### 2. Échappement des microbes à l'immunité innée

Certaines bactéries intracellulaires résistent à la destruction lorsqu'elles sont à l'intérieur des phagocytes. *Listeria monocytogenes* produit une protéine qui lui permet de s'échapper des vacuoles phagocytaires. **Les parois cellulaires des mycobactéries** contiennent un lipide qui **inhibe la fusion** phagosomes (des vacuoles contenant les bactéries ingérées) avec les lysosomes.

### 3. Résistance des microbes pathogènes à l'immunité cellulaire

De nombreux virus **inhibent l'apprêtement de l'antigène** associé aux molécules du CMH de classe I, en empêchant leur production ou leur expression.

D'autres virus produisent des **cytokines inhibitrices** ou des **récepteurs de cytokines solubles** (« leurres ») qui se lient aux cytokines comme l'IFN- $\gamma$  et les « absorbent ».

Certains virus évitent l'élimination et s'installent de manière chronique en stimulant l'expression du **récepteur inhibiteur PD-1** sur les cellules T CD8+ et inhibent ainsi les fonctions effectrices des CTL. D'autres virus **infectent directement les lymphocytes T** et les tuent (le VIH).

### 4. Comment des microbes échappent à l'immunité humorale

**La variation antigénique** ( le virus de la grippe, le VIH). Il existe tellement de variants du principal antigène du VIH, la glycoprotéine de surface appelée gp120, que les anticorps actifs contre un isolat de VIH peuvent ne pas avoir d'action protectrice contre d'autres isolats de VIH.

Certaines bactéries, comme *Escherichia coli*, modifient les antigènes contenus dans leurs pili.

**Le trypanosome** est un parasite qui exprime de nouvelles glycoprotéines de surface quand il rencontre des anticorps dirigés contre **la glycoprotéine originale**. Il en résulte que l'infection par ce protozoaire est caractérisée par des vagues de parasitémie, chaque vague correspondant à un nouveau parasite sur le plan antigénique.

---

## LE REJET DU GREFFON

### 1. Introduction

Dès l'avènement de la transplantation de tissus, il est apparu qu'au sein d'une population normale non consanguine, les individus rejetaient les greffons provenant d'autres individus. Le rejet de greffes est **un phénomène immunologique**, dans la mesure où il montrait **une spécificité** et **une mémoire**, et qu'il était assuré par des **lymphocytes**. L'individu qui fournit le greffon a été appelé **donneur** et l'individu chez qui le greffon est implanté a été appelé **receveur** ou **hôte**.

### 2. Types de greffes et transplantation : les disparités génétiques

- **Les auto-greffes** : dans ce cas on greffe le tissu d'un individu à un autre endroit de son corps.  
**Les greffes syngéniques** : entre des individus génétiquement identiques. le greffon est toléré.
- **Les greffes allogéniques** : entre deux individus de la même espèce (rejetée en 7j).
- **Les xéngreffes**: entre deux espèces différentes.

**3. Les responsables du rejet de greffe:** Les principaux responsable des rejets de greffes sont **les lymphocytes T** (particulièrement les **LT8**) , le **CMH** , le **complexe mineurs d'histocompatibilité**.

#### 4. Les lois de la transplantation : deux réponses peuvent exister lors du rejet de greffe

- Soit les lymphocytes T8 du receveur reconnaissent comme étrangères les cellules du donneur.
- Soit des lymphocytes T8 contaminant le greffon reconnaissent les cellules du receveur comme étrangère et les détruisent. c'est la maladie du greffon.

#### 5. Cinétique du rejet de greffe

a- **le rejet hyperaigu** : (qlq mn) Il est du à des anticorps naturels (destruction des vaisseaux greffés).

b- **Le rejet aigu** : (10 à 13 jours) Il est du à l'activation des lymphocytes T. C'est ce qu'on appelle le rejet de "première intention". Si le receveur est déjà sensible aux antigènes du donneur, le rejet est plus rapide, 6 à 8j, c'est le rejet de "seconde intention". Ici, on observe la mise en plus **d'une mémoire**. C'est le rejet aigu cellulaire. Une activation similaire des B peut être observée : c'est le rejet de greffe aigu humoral.

c- **Le rejet chronique** : (plusieurs mois / années) à cause des traitements immunosuppresseurs. Les parois vasculaires s'épaississent et les vaisseaux peuvent s'oblitérer.

### 6. MECANISMES DE RECONNAISSANCE ET DE REJETS DE GREFFES

#### 6.1. Les antigènes du transplant ou du greffon

- Les antigènes A, B et O des groupes sanguins
- Le complexe majeur d'histocompatibilité
- Le complexe mineur d'histocompatibilité : peptides présentes très différents d'un individu l'autre pour certaines protéines.

6.2. **Rôle des anticorps dans le rejet de greffe hyper aigu** : Des allo-anticorps pré-existants contre les Ag des groupes sanguins ou contre des antigènes du CMH peuvent être responsables d'un rejet de greffe rapide par une réaction dépendante du **complément** (activation de la voie classique du complément ainsi que la voie de coagulation).

#### 6.3. Rôle central des lymphocytes T dans le rejet de greffe aigu cellulaire

Il existe deux processus. La reconnaissance de l'allogreffe par les lymphocytes T peut se faire **directement** par reconnaissance des complexes CMH-peptides du greffon ou **indirectement** par l'apprêtement d'antigènes du greffon sur le CMH des cellules du receveur.

a) **Allo-reconnaissance directe** : Les transplants d'organes apportent avec eux les CPA résidentes qui portent les complexes allogéniques CMH-peptide. Ces CPA allogéniques migrent dans les organes lymphoïdes secondaires et activent les LT (LT8 activées).

b) **Allo-reconnaissance indirecte** : Le second mécanisme est l'internalisation des protéines allogéniques par les CPA du receveur et la présentation des peptides résultants via le CMH du soi. Parmi les peptides dérivées du greffon présentées à l'hôte, on trouve les antigènes du complexe mineur d'histocompatibilité et aussi des peptides du CMH allogénique, qui sont la source majeure de peptides polymorphiques reconnus par les cellules T du receveur.

6.4. **Rôle des lymphocytes B dans le rejet de greffe aigu humoral** : Des allo-anticorps sont dirigés principalement contre le *CMH* ou contre *le complexe mineur d'histocompatibilité*.

6.5. **Le rejet de greffe chronique** : Il peut se manifester par **une fibrose du greffon**, ou **une obstruction progressive des vaisseaux du greffon**. *Les lymphocytes T* semblent être responsables de ces deux types de lésions en réagissant contre les alloantigènes du greffon et en sécrétant des cytokines.

7. **Prévention et traitement du rejet de greffe** : Le fondement de la prévention et du traitement est **l'immunosuppression**, dont l'objectif principal est d'inhiber l'activation et les fonctions effectrices des **lymphocytes T**.

## Les déficits immunitaires primitifs

### 1. INTRODUCTION

#### Définition de l'immunodéficience

Toute anomalie qualitative ou quantitative congénitale ou acquise touchant une ou plusieurs lignées cellulaires impliquées dans la réponse immune spécifique et / ou non spécifique. Il est à distinguer :

**Les déficits immunitaires primitifs (héréditaires ou congénitaux) :** sont provoqués par des anomalies génétiques qui entraînent le blocage de la maturation ou des fonctions de différents éléments du système immunitaire.

**Les déficits immunitaires secondaires (acquises):** le déficit immunitaire peut être secondaire à certaines infections (ex: SIDA), à certains *traitements*, à des *carences nutritionnelles*

### 2. DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

#### 2.1 Déficits primitifs de l'immunité spécifique

##### 2.1.1 Déficits de l'immunité humorale (déficit de développement ou de fonction des LB):

Les défauts de production complets ou partiels en *immunoglobulines* constituent les entités les plus fréquentes des déficits immunitaires.

a) **L'agammaglobulinémie liée au sexe (XLA) = Maladie de Bruton :** Il correspond à un déficit pur en **lymphocytes B** dans le sang et les organes lymphoïdes et donc en plasmocytes responsables de la synthèse et la sécrétion d'immunoglobulines.

b) **Les hypogammaglobulinémies communes à expression variable (CVID)**

c) **Le syndrome d'hyper IgM (Déficit en CD40L)**

##### 2.1.2 Déficits de l'immunité cellulaire (déficit de développement ou de fonction des LT)

\* **Le syndrome de Di George :** C'est un syndrome rare est caractérisé par l'absence de lymphocytes T circulants, alors que le nombre de lymphocyte B est normal ou élevé.

##### 2.1.3 Déficits immunitaire combinés sévères (DICS)

Ce sont des troubles qui ont pour origine des anomalies de développement et de différenciation des deux lignées lymphocytaires B et T du système immunitaire adaptatif. Dans ce cadre sont regroupées les formes les plus sévères des déficits immunitaires. Ex: **le DICS lié au sexe, le déficit en adénosine désaminase (ADA); Le déficit en RAG1 et RAG2.**

#### 2.2. Déficits primitifs de l'immunité innée

##### 2.2.1. Déficits de la phagocytose ou de la bactéricidie

**La granulomatose septique chronique :**

C'est une incapacité des cellules phagocytaires à produire les radicaux libres oxygénés (O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ...); ceci par **déficit en NADPH oxydase.**

##### 2.2.2. Déficits de la mobilité ou de l'adhérence des phagocytes :

**Le déficit en molécules d'adhésion :** est responsable d'un défaut d'adhérence et de mobilité des leucocytes et phagocytes.

**Le syndrome de Chediak-Higashi :** L'activité des cellules phagocytaires, des cellules NK et des lymphocytes T est fortement diminuée.

2.2.3. Déficits en protéines du complément : Le déficit en **C3** entraîne un déficit du chimiotactisme et un déficit de la phagocytose. Le déficit en **C5** entraîne un déficit du chimiotactisme. Les déficits en **C6, C7 et C8** entraînent un défaut de la bactéricidie.

**EXPLORATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES**

<b>Tests d'orientation:</b> - Electrophorèse des protéines sériques. - Formule et Numération Sanguine, - Tests cutanés,	<b>Tests plus spécifiques:</b> * Dosage des classes et sous classes des Ig, * Dosages des protéines du complément, * Numération des lymphocytes (T, B, NK), * Tests fonctionnels (des T, de la réponse en Ac, de la phagocytose).
--	---

-----

## Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquis (SIDA)

### lié à l'infection par le Virus d'ImmunoDéficience Humaine (VIH)

#### 1. Définition

L'infection par le virus de l'immunoDéficience humaine (VIH) est due à l'un de 2 rétrovirus similaires (VIH-1 et VIH-2) qui détruisent les lymphocytes CD4+ et perturbent le fonctionnement de l'immunité à médiation cellulaire.

Le syndrome d'immunoDéficience acquis (SIDA), ce terme qui s'applique aux **stades les plus avancés** de l'infection à VIH, définis par la survenue de l'une des plus de vingt «infections opportunistes» ou **cancers** potentiellement mortels liés au VIH.

#### 2. Le virus et sa structure

Le VIH est un virus enveloppé à ARN, de type **rétrovirus** (Famille des Rétroviridae). Il appartient au sous-groupe des **lentivirus**. Deux sérotypes sont actuellement connus chez l'homme: VIH1 : répartition mondiale et le VIH2 : surtout présent en Afrique de l'Ouest.

Pour chaque virus, on trouve :

- Une enveloppe virale, sur laquelle sont fixées des **protéines gp120**,
- Une capsid, dans lequel est stocké le matériel génétique du virus, c'est-à-dire son ARN,
- Une enzyme, la **reverse transcriptase**.

#### 3. Cellules cibles du VIH

Les cellules cibles du VIH sont caractérisées par la présence du récepteur **CD4**. Ce récepteur présente une haute affinité pour la molécule **gp120**.

**Les corécepteurs du VIH** en association avec le récepteur **CD4** permettent l'entrée du virus dans la cellule. Le **CCR5** est le corécepteur pour les souches virales à tropisme macrophagique; le **CXCR4** (appelé aussi fusine) est le corécepteur des cellules pour les souches virales à tropisme lymphocytaire T.

Outre les lymphocytes TCD4, **les macrophages**, **les cellules folliculaires dendritiques**, **les cellules de Langerhans cutanées** et **les cellules de la microglie cérébrale** qui expriment ce récepteur, peuvent être contaminées.

#### 4. Cycle de multiplication

Le cycle de réplication des VIH est composé de deux grandes phases :

- \* une phase pré-intégrative qui comprend **l'entrée du virus, la transcription inverse et l'intégration**.
- \* une phase post-intégrative (productive) qui comprend **la transcription** de l'ADN intégré, **la réplication, la traduction** en protéines virales, **la maturation, l'assemblage et la libération des virions**. Chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale.

## 5. physiopathologie

Une fois installé, le réservoir principal du virus VIH est constitué par **les lymphocytes TCD4**. Après un certain temps, la destruction progressive du système immunitaire est liée:

- à un effet cytopathogène direct du virus
- à un effet cytotoxique induit par les lymphocytes CD8,
- à des phénomènes d'apoptose,
- ou à un phénomène de défaut de régénération (destruction permanente des CD4).

## 6. Modes de transmission du virus

**6.1 Transmission sexuelle:** A l'échelon mondial, la grande majorité des infections par le VIH ont été acquises à l'occasion de *rapports sexuels non protégés*.

**6.2 Transmission sanguine :** La transmission par voie sanguine concerne principalement *les personnes transfusées, le personnel en milieu de soins et les toxicomanes*.

**6.3 Transmission mère- enfant :** Elle a lieu **surtout** pendant l'accouchement. Elle peut également survenir en fin de grossesse et lors de l'allaitement.

## 7. Evolution Clinique

Selon l'évolution de **la charge virale** et du **nombre de lymphocytes** de l'organisme, on distingue trois phases à l'infection par le VIH :

### ● La primo infection

La primo-infection s'accompagne d'un pic de réplication virale avec des titres élevés de virus plasmatique, d'une diminution de nombre de lymphocytes CD4+ et d'une augmentation du nombre de lymphocytes CD8+. A partir de la troisième semaine, l'apparition des anticorps constitue la phase de séroconversion.

### ● La latence clinique

C'est la période de latence clinique asymptomatique. A cette période, la découverte du portage du VIH ne peut se faire que par **dépistage**. Destruction progressive des lymphocytes CD4+. La charge virale augmente lentement. Le risque de **contamination** à ce stade est aussi élevé qu'au stade SIDA.

### ● La phase SIDA

- Le virus mute très vite : la transcriptase inverse introduit fréquemment des mutations lors de la conversion du génome viral ARN en ADN.
- Le virus peut persister dans certaines cellules sous forme de provirus : il échappe alors à la détection par les cellules immunitaires.
- Baisse du nombre de CD4 : lié au cytotoxicité du virus et la lyse par les CD8 cytotoxiques.

Développement d'infections opportunistes, de tumeurs, voire de troubles neurologiques. Les maladies les plus courantes dans le cas de SIDA: candida, tuberculose, zona, pneumonies, hépatite (virus de l'hépatite C), lymphomes de cellules B, sarcome de Kaposi.

## 9. Diagnostic

### 9.1 Tests de dépistage

- Tests immuno-enzymatiques: L'ELISA ( technique immuno-enzymatique)
- Tests d'agglutination
- Tests rapides

**9.2 Test de confirmation :** Le test western blot (WB) est la méthode de référence.

## 8. Traitement antirétroviral

Les **antirétroviraux** (ARV) actuels agissent au niveau de **cinq (05) cibles** virales du VIH Ils inhibent d'une part les trois principales **enzymes** nécessaires à sa réplication (**transcriptase inverse, protéase et intégrase**) et, d'autre part, ses mécanismes d'entrée : **inhibiteur de CCR5** et **inhibiteur de fusion**.