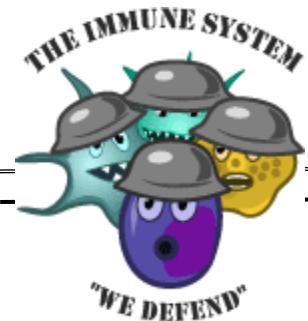




Université de Médecine et Pharmacie "Victor Babes" Timișoara
Département d'immunologie
Département des Sciences Fonctionnelles



Les hypersensibilités

Troubles provoqués par les réponses immunitaires

Cours 8



Cet ouvrage a jusqu'à présent développé le concept selon lequel le système immunitaire est nécessaire à la défense contre les infections. Cependant, les réactions immunitaires peuvent elles-mêmes provoquer des lésions tissulaires et des maladies. Les troubles qui sont provoqués par les réponses immunitaires portent le nom d'**hypersensibilités**. Ce terme reflète l'idée qu'une réponse immunitaire dirigée contre un antigène peut induire une sensibilité lors d'une nouvelle confrontation avec cet antigène et, par conséquent, l'hypersensibilité correspondra à des réponses immunitaires excessives ou aberrantes. Les hypersensibilités peuvent être provoquées par deux types de réponses immunitaires anormales. D'une part, les réponses aux antigènes étrangers peuvent être dérégulées ou non contrôlées, provoquant des lésions tissulaires. D'autre part, les réponses immunitaires peuvent être dirigées contre des antigènes du soi (antigènes autologues), en raison d'un défaut de tolérance au soi. Les réponses dirigées contre les antigènes du soi sont désignées par le terme d'**auto-immunité** et les hypersensibilités déclenchées par ce type de réponses sont appelées **maladies auto-immunes**.



Les différents types d'hypersensibilités

Les hypersensibilités sont généralement classées sur base du mécanisme immunologique principal à l'origine des lésions tissulaires et de la maladie.

L'hypersensibilité immédiate (**hypersensibilité de type I**) est un type de réaction pathologique provoquée par la libération de médiateurs par les mastocytes.

Cette réaction est le plus souvent déclenchée par la production d'anticorps IgE contre des antigènes environnementaux et par la liaison des IgE aux mastocytes de différents tissus.

Des anticorps autres que les IgE peuvent s'avérer pathogènes de deux manières.

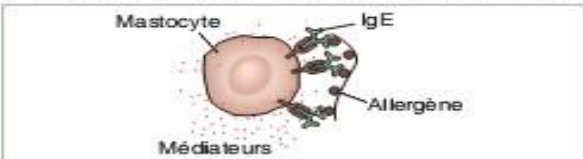
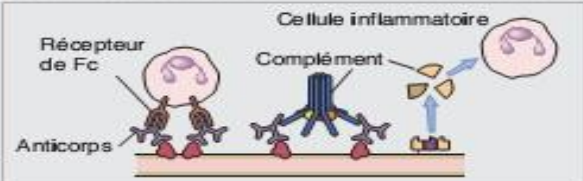
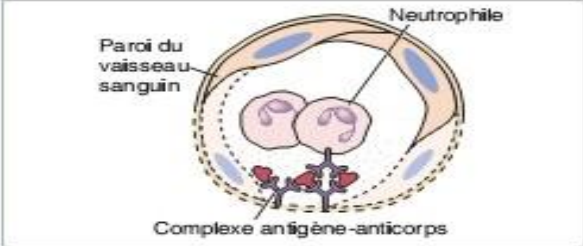
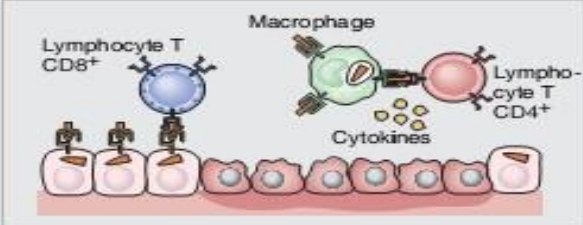
Les anticorps dirigés contre les antigènes cellulaires ou tissulaires peuvent léser ces cellules ou ces tissus ou altérer leurs fonctions. Il s'agit dans ce cas d'hypersensibilités assurées par les anticorps (**hypersensibilité de type II**).

Parfois, les anticorps dirigés contre des antigènes solubles peuvent former des complexes avec les antigènes, et ces complexes immuns peuvent se déposer dans les vaisseaux sanguins de différents tissus et entraîner une inflammation et des lésions tissulaires. Ce type de pathologie est appelé maladie à complexes immuns (**hypersensibilité de type III**).

Certaines maladies sont dues aux réactions des lymphocytes T souvent contre des antigènes tissulaires du soi. Ces maladies impliquant les lymphocytes T correspondent à l'**hypersensibilité de type IV** ou hypersensibilité retardée.

Pour chacun des quatre principaux types de réactions d'hypersensibilité, différents mécanismes immunitaires effecteurs sont responsables des lésions tissulaires et des pathologies.

Types d'hypersensibilité.

Type d'hypersensibilité	Mécanismes immunitaires pathologiques	Mécanismes des lésions tissulaires et de la maladie
Hypersensibilité immédiate (type I)	<p>Lymphocytes T_H2, anticorps IgE, mastocytes, éosinophiles</p> 	<p>Médiateurs provenant des mastocytes (amines vasoactives, médiateurs lipidiques, cytokines)</p> <p>Inflammation induite par les cytokines (éosinophiles, neutrophiles)</p>
Maladies déclenchées par les anticorps (type II)	<p>Anticorps IgM, IgG dirigés contre des antigènes de la surface cellulaire ou de la matrice extracellulaire</p> 	<p>Recrutement et activation des leucocytes (neutrophiles, macrophages) par le complément et le récepteur de Fc</p> <p>Opsonisation et phagocytose des cellules</p> <p>Anomalies des fonctions cellulaires, par exemple : signalisation des récepteurs hormonaux</p>
Maladies déclenchées par les complexes immuns (type III)	<p>Dépôts sur la membrane basale vasculaire de complexes immuns constitués d'antigènes circulants et d'anticorps IgM ou IgG</p> 	<p>Recrutement et activation des leucocytes par le complément et le récepteur de Fc</p>
Maladies induites par les lymphocytes T (type IV)	<p>1. Lymphocytes T $CD4^+$ (hypersensibilité de type retardée) 2. CTL $CD8^+$ (cytolyse induite par les lymphocytes T)</p> 	<p>1. Activation des macrophages, inflammation induite par les cytokines</p> <p>2. Lyse directe des cellules cibles, inflammation induite par les cytokines</p>



L'hypersensibilité immédiate

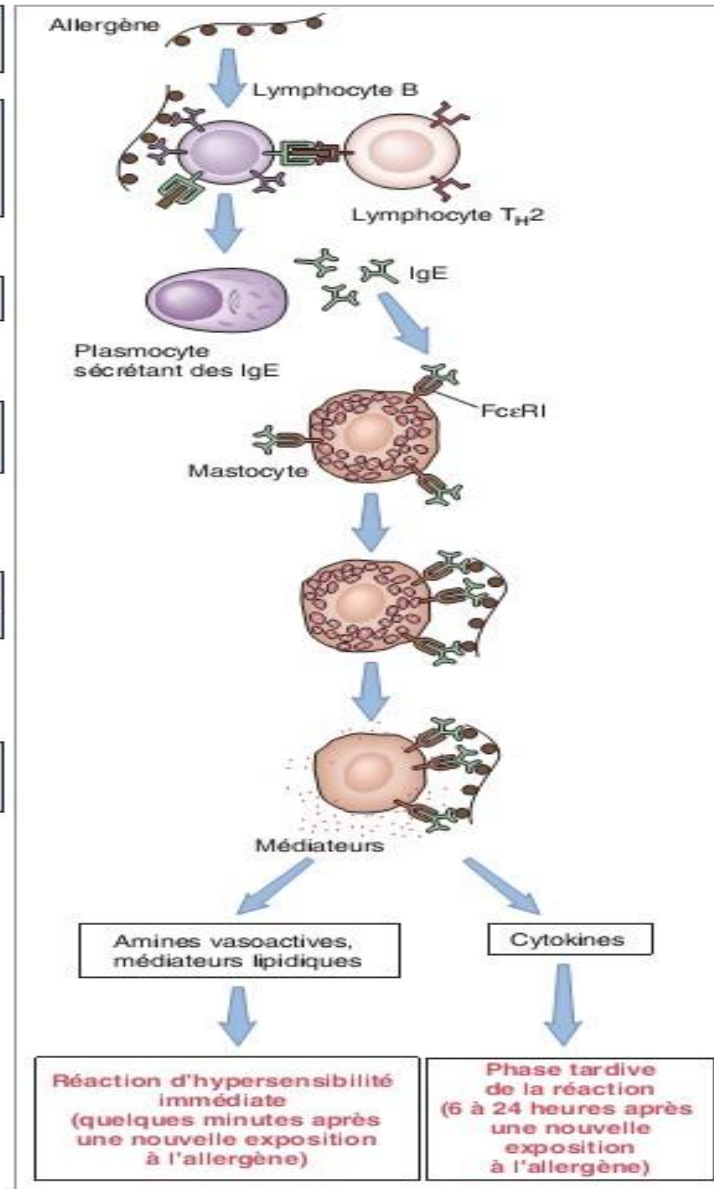
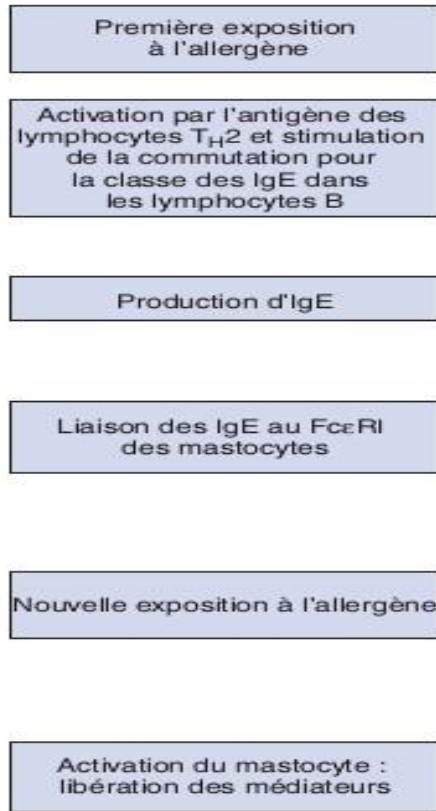
L'hypersensibilité immédiate est une réaction rapide des muscles lisses et des vaisseaux déclenchée par des anticorps IgE et des mastocytes, souvent suivie d'une inflammation, et qui survient chez certaines personnes lors de la rencontre avec des antigènes étrangers particuliers aux quels ils ont été exposés précédemment. Les réactions l'hypersensibilité immédiate sont également appelées **allergie** ou **atopie**. La séquence des événements aboutissant au développement des réactions d'hypersensibilité immédiate est la suivante : production d'anticorps IgE en réponse à un antigène, liaison des IgE aux récepteurs de Fc sur les mastocytes, pontage ou interconnexion des IgE liées par l'antigène lors de sa réintroduction, et libération des médiateurs des mastocytes.

Phase tardive de la réaction, est en grande partie responsable des lésions tissulaires provoquées par les crises répétées d'hypersensibilité immédiate.

Les maladies d'hypersensibilité immédiate sont déclenchées par l'introduction d'un allergène, qui stimule les réactions des lymphocytes TH2 et la production d'IgE.

Les anticorps IgE se lient aux récepteurs de Fc (FcεRI) sur les mastocytes, et une exposition ultérieure à l'allergène active les mastocytes qui sécrètent des médiateurs responsables des réactions pathologiques de l'hypersensibilité immédiate.

Séquence des événements dans l'hypersensibilité immédiate.



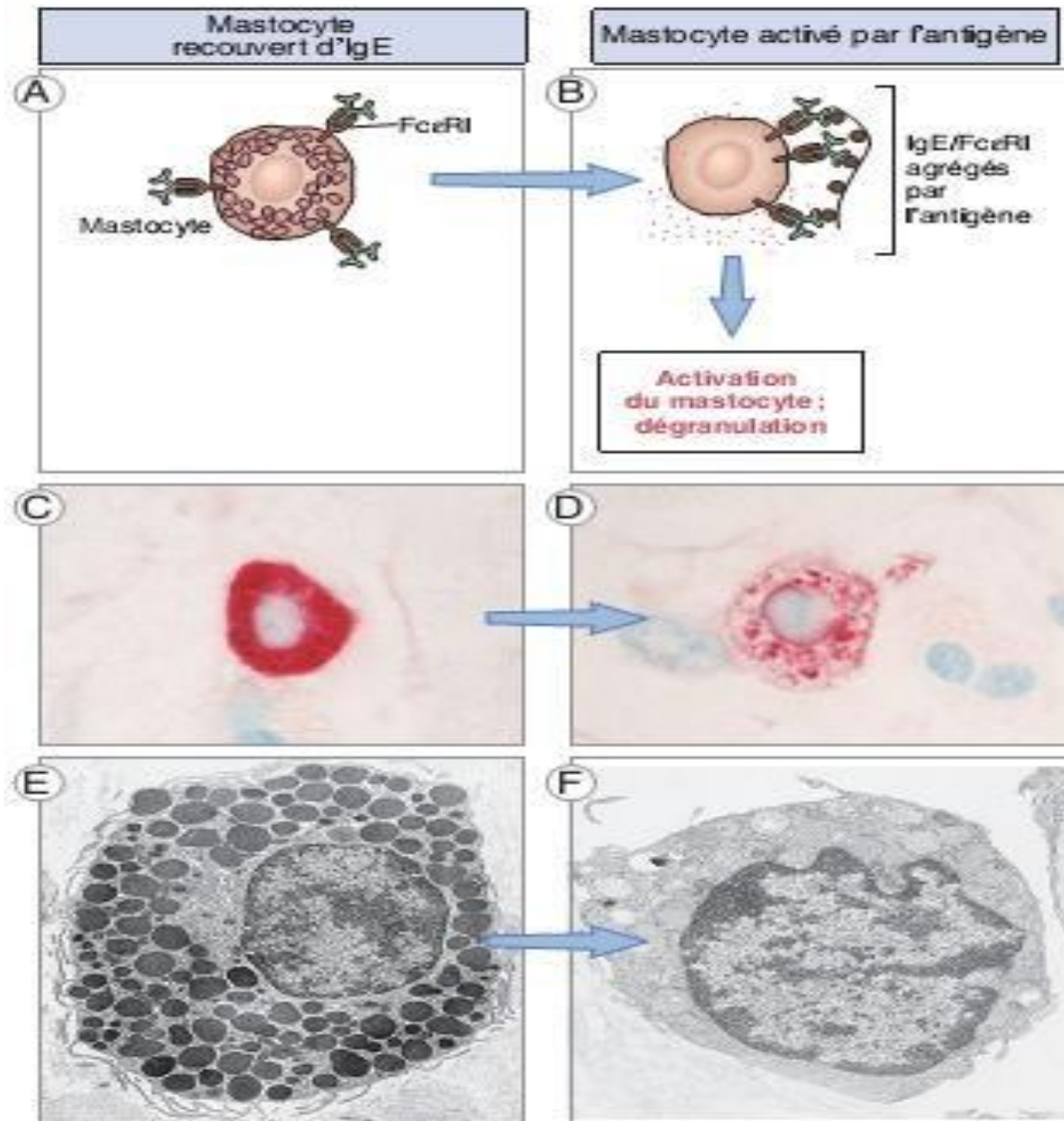


Activation des mastocytes et sécrétion de médiateurs

Les anticorps IgE produits en réponse à un allergène se lient aux récepteurs de Fc de haute affinité qui sont spécifiques de la chaîne lourde ϵ et qui sont exprimés sur les mastocytes.

Les mastocytes sont sensibilisés par la liaison des IgE au récepteur Fc ϵ RI (A) ; la liaison de l'allergène aux IgE agrège les récepteurs de Fc ϵ et active les mastocytes (B). L'activation des mastocytes entraîne une dégranulation, comme le montrent les micrographies optiques dans lesquelles les granules sont colorés en rouge (C, D) et les micrographies électroniques de mastocytes au repos ou activés (E, F).

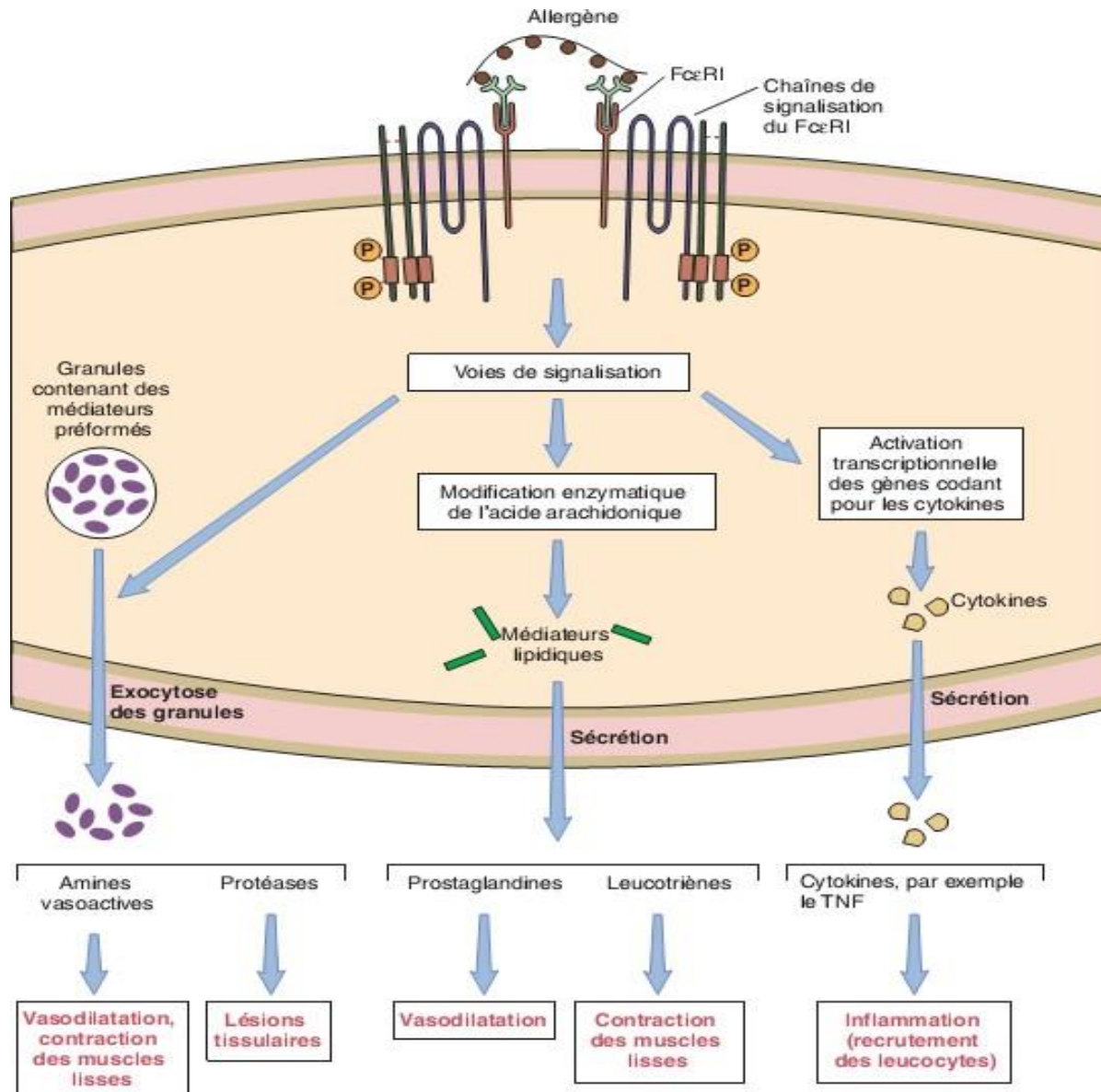
Activation des mastocytes.





Lorsque les mastocytes sensibilisés par les IgE sont exposés à l'allergène, les cellules sont activées et sécrètent leurs médiateurs. Les médiateurs les plus importants produits par les mastocytes sont les amines vasoactives et les protéases libérées des granules, des produits du métabolisme de l'acide arachidonique et des cytokines. Les cytokines produites par les mastocytes stimulent le recrutement de leucocytes, qui sont responsables de la phase tardive de la réaction. L'agrégation des IgE sur un mastocyte par un allergène active de nombreuses voies de signalisation à partir des chaînes de signalisation du récepteur de Fc de l'IgE (FcεRI), notamment la phosphorylation des ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs). Ces voies de signalisation stimulent la libération du contenu des granules des mastocytes (amines, protéases), la formation de métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes) et la synthèse de diverses cytokines. Ces médiateurs du mastocyte stimulent les différentes réactions de l'hypersensibilité immédiate.

Événements biochimiques au cours de l'activation des mastocytes.





Syndromes cliniques et traitement

Les réactions d'hypersensibilité immédiate présentent diverses caractéristiques cliniques et pathologiques, qui sont toutes attribuables aux médiateurs produits en quantités variables et dans différents tissus par les mastocytes.

Le tableau présente les manifestations de certaines réactions d'hypersensibilité immédiate fréquentes.

Elle peut se manifester par d'autres symptômes, comme l'urticaire et l'eczéma.

Le traitement des réactions d'hypersensibilité immédiate est destiné à inhiber la dégranulation des mastocytes, afin de s'opposer aux effets de leurs médiateurs et de réduire l'inflammation.

Divers médicaments sont utilisés pour traiter les réactions d'hypersensibilité immédiate.



Manifestations cliniques des réactions d'hypersensibilité immédiate.

Syndrome clinique	Manifestations cliniques et pathologiques
Rhinite, sinusite allergique (rhume des foins)	Augmentation de la sécrétion de mucus ; inflammation des voies respiratoires supérieures et des sinus
Allergies alimentaires	Augmentation du péristaltisme due à la contraction des muscles intestinaux
Asthme bronchique	Hyperréactivité bronchique provoquée par la contraction des muscles lisses ; inflammation et lésions tissulaires provoquées par la phase tardive de la réaction d'hypersensibilité
Anaphylaxie (provoquée par des médicaments, des piqûres d'abeilles ou des aliments)	Chute de la pression artérielle (choc) provoquée par une vasodilatation ; obstruction des voies respiratoires due à un œdème laryngé

Traitement des réactions d'hypersensibilité immédiate.

Syndrome	Traitement	Mécanisme d'action
Anaphylaxie	Adrénaline	Provoque une contraction des muscles lisses vasculaires ; augmente le débit cardiaque (pour lutter contre le choc); interrompt la dégranulation des mastocytes
Asthme bronchique	Corticostéroïdes Inhibiteurs de phosphodiesterase	Réduit l'inflammation Relâche les muscles lisses bronchiques
La plupart des maladies allergiques	« Désensibilisation » (administration répétée de faibles doses d'allergènes) Anticorps anti-IgE (en cours d'essais cliniques) Antihistaminiques Cromolyn	Inconnu ; pourrait inhiber la production d'IgE et augmenter la production des autres isotypes d'Ig ; pourrait induire une tolérance des lymphocytes T Neutralise et élimine les IgE Bloque l'action de l'histamine sur les vaisseaux et les muscles lisses Inhibe la dégranulation des mastocytes

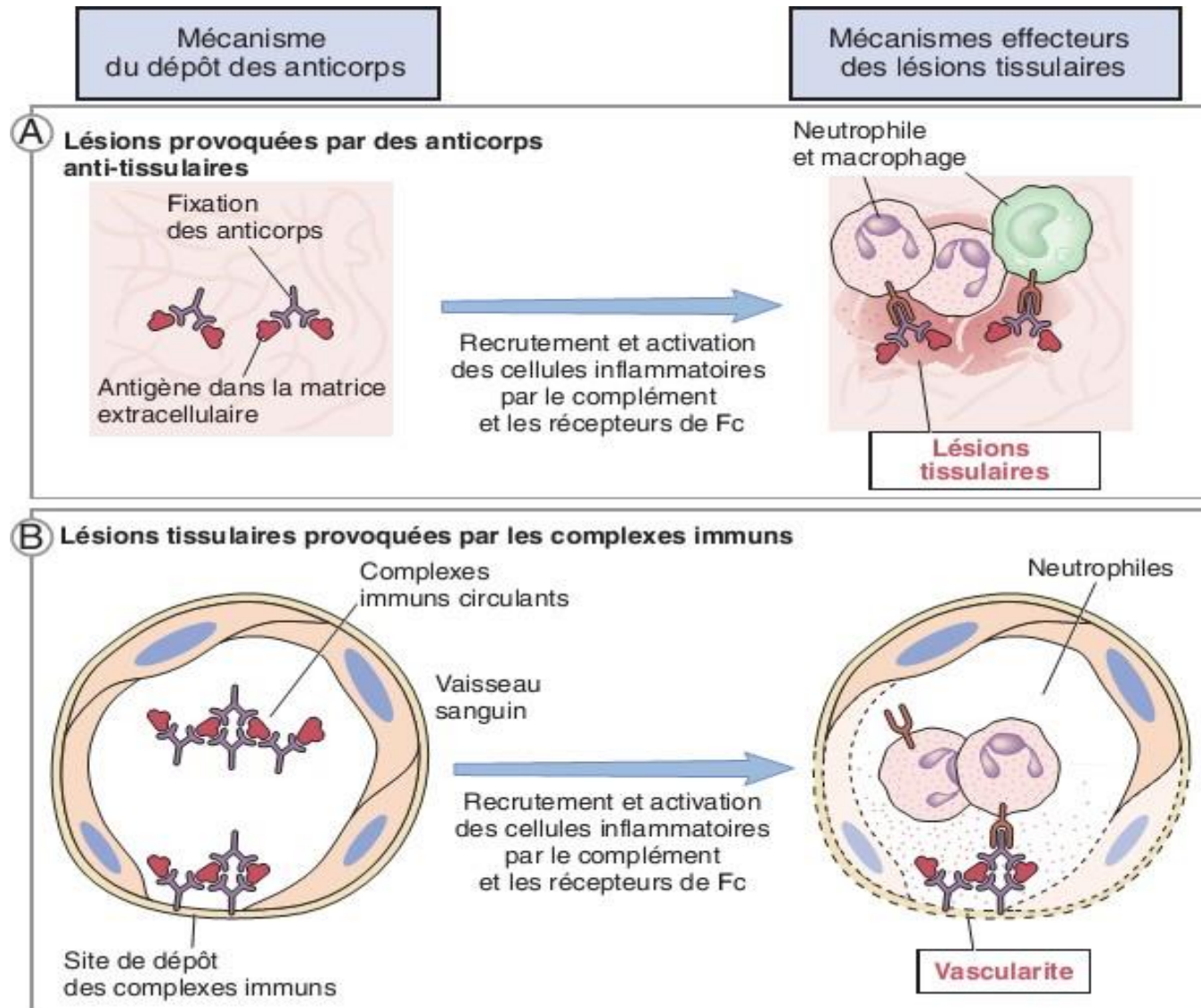


Maladies provoquées par les anticorps et les complexes antigène-anticorps

Des anticorps autres que les IgE sont susceptibles de provoquer des maladies en se liant à leurs antigènes cibles sur les cellules et dans les tissus, ou en formant des complexes immuns qui se déposent dans les vaisseaux sanguins.

Les anticorps (autres que les IgE) peuvent provoquer des lésions tissulaires et des pathologies en se liant directement à leurs antigènes cibles sur les cellules et dans la matrice extracellulaire (**A**, hypersensibilité de type II) ou en formant des complexes immuns qui se déposent principalement dans les vaisseaux sanguins (**B**, hypersensibilité de type III).

Traitement des réactions d'hypersensibilité immédiate.

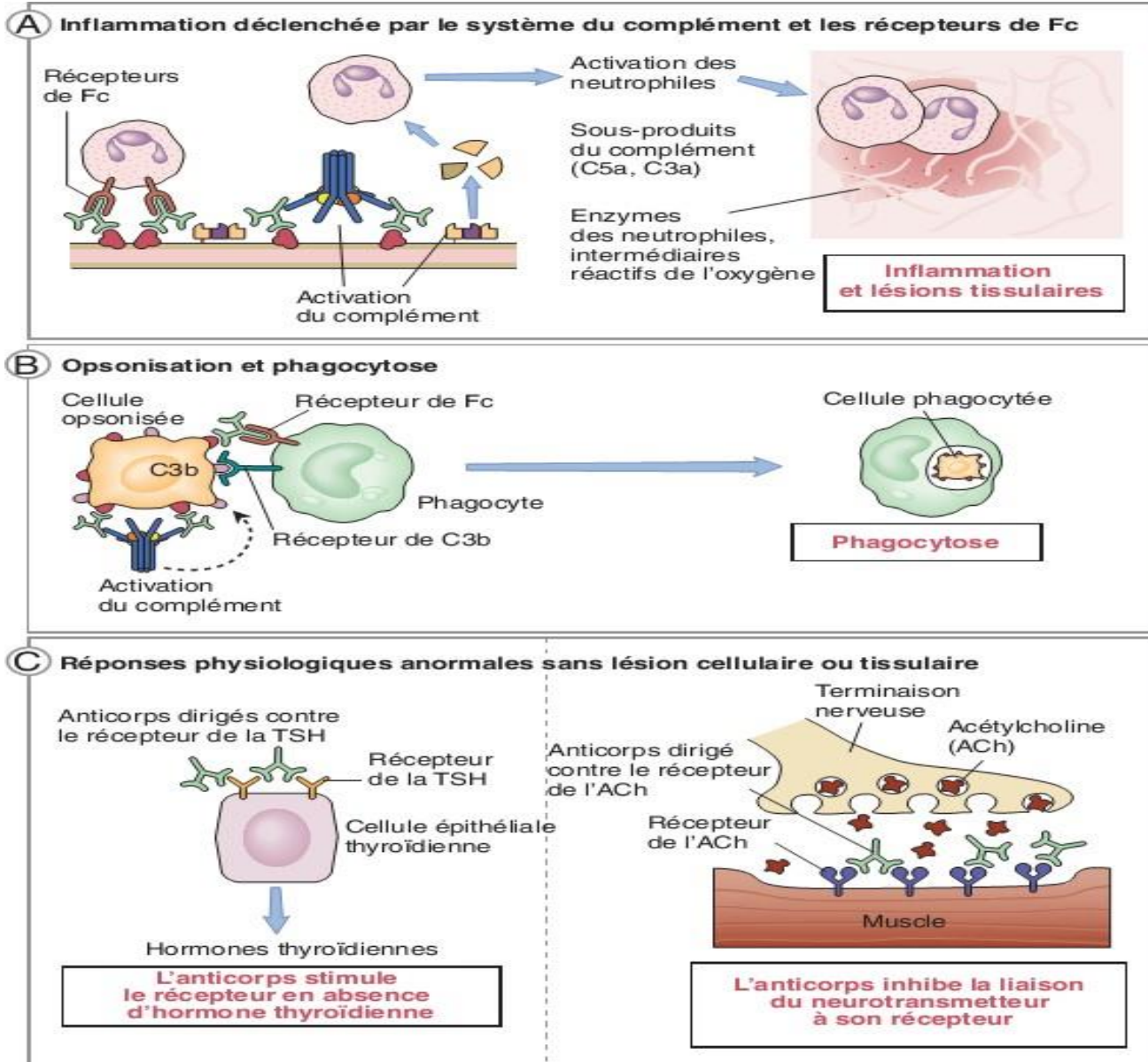




Les anticorps spécifiques des antigènes cellulaires et tissulaires peuvent se déposer dans les tissus, et provoquer des lésions en induisant une inflammation locale, ou bien ils peuvent interférer avec les fonctions cellulaires normales.

Les anticorps peuvent provoquer des pathologies en induisant une inflammation au niveau du site de dépôt (**A**), en opsonisant des cellules afin qu'elles soient phagocytées (**B**), et en interférant avec les fonctions cellulaires normales, comme par exemple la signalisation d'un récepteur hormonal (**C**). Ces trois mécanismes sont observés avec des anticorps qui se lient directement à leurs antigènes cibles, alors que les complexes immuns provoquent des pathologies essentiellement en induisant une inflammation (**A**).

Mécanismes effecteurs des maladies déclenchées par les anticorps.



Syndromes cliniques et traitement

Maladies humaines provoquées par les anticorps.

Maladies causées par des anticorps	Antigène cible	Mécanismes de la maladie	Manifestations pathologiques et cliniques
Anémie hémolytique auto-immune	Protéines de la membrane de l'hématie (antigènes de groupe sanguin Rh, antigène I)	Opsonisation et phagocytose des hématies	Hémolyse, anémie
Purpura thrombopénique idiopathique ou auto-immun	Protéines de la membrane plaquettaire (intégrine gplIb:IIIa)	Opsonisation et phagocytose des plaquettes	Hémorragie
Pemphigus vulgaire	Protéines des jonctions intercellulaires des cellules épidermiques (cadherine épidermique)	Activation des protéases par les anticorps, rupture des adhérences intercellulaires	Vésicules cutanées (bulles)
Syndrome de Goodpasture	Protéine non collagénique au niveau des membranes basales des glomérules rénaux et des alvéoles pulmonaires	Inflammation dépendant du complément et des récepteurs de Fc	Néphrite, hémorragies pulmonaires
Rhumatisme articulaire aigu	Antigène de la paroi cellulaire du streptocoque ; l'anticorps reconnaît par réaction croisée un antigène myocardique	Inflammation, activation des macrophages	Myocardite, arthrite
Myasthénie	Récepteur de l'acétylcholine	L'anticorps inhibe la liaison de l'acétylcholine et diminue la densité des récepteurs	Faiblesse musculaire, paralysie
Maladie de Basedow ou <i>Graves' disease</i> (hyperthyroïdie)	Récepteur de l'hormone thyroïdienne (TSH)	Stimulation des récepteurs de la TSH par les anticorps	Hyperthyroïdie
Anémie pernicieuse	Facteur intrinsèque des cellules pariétales gastriques	Neutralisation du facteur intrinsèque, diminution de l'absorption de la vitamine B ₁₂	Érythropoïèse anormale, anémie

Maladies humaines à complexes immuns.

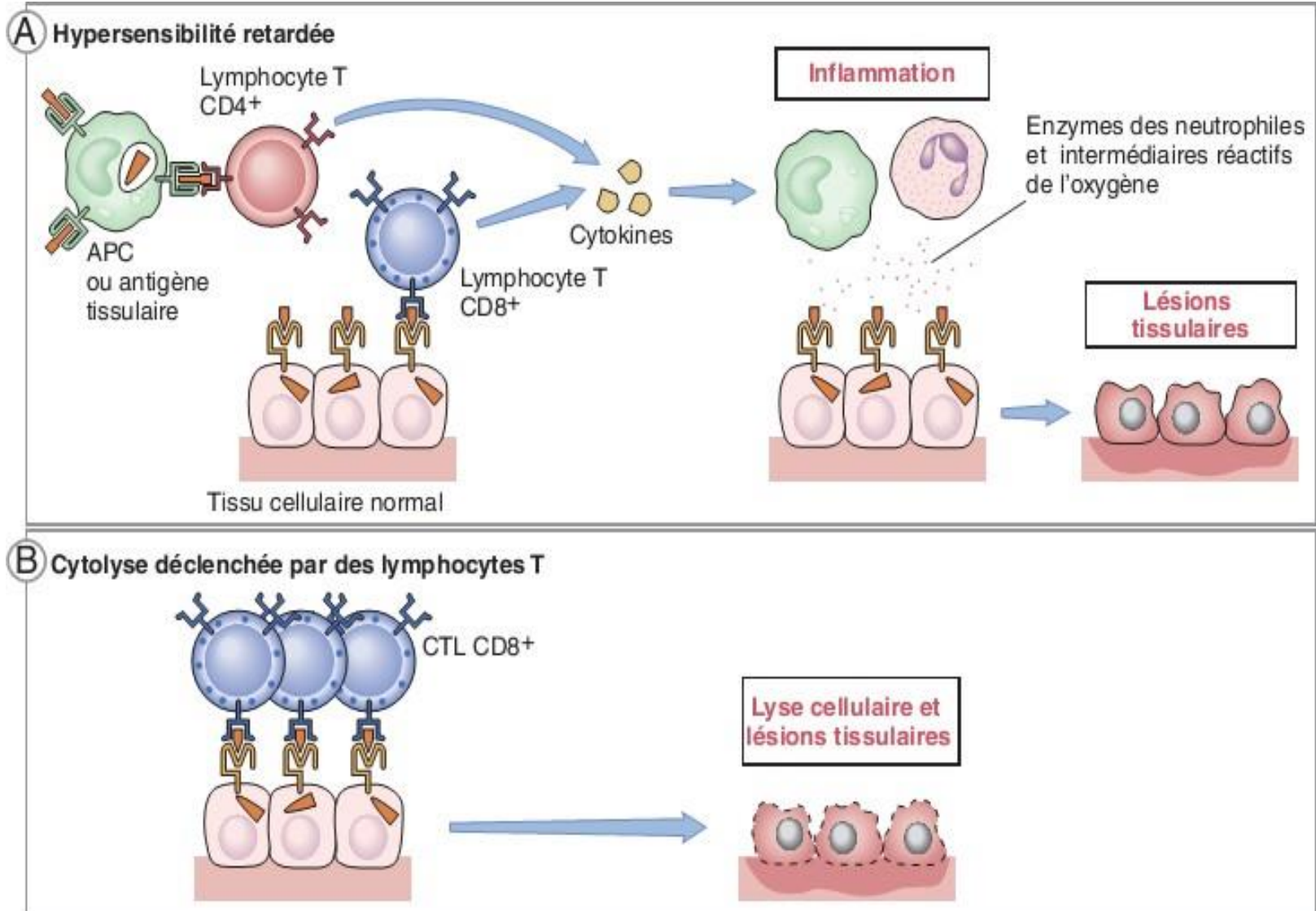
Maladies à complexes immuns	Spécificité des anticorps	Manifestations pathologiques et cliniques
Lupus érythémateux disséminé	ADN, nucléoprotéines, autres	Néphrite, arthrite, vascularite
Polyartérite noueuse	Antigène de surface du virus de l'hépatite B	Vascularite
Glomérulonéphrite post-streptococcique	Antigène(s) de la paroi cellulaire du streptocoque	Néphrite
Maladie sérique (clinique et expérimentale)	Divers antigènes protéiques	Vascularite systémique, néphrite, arthrite
Réaction d'Arthus (expérimentale)	Divers antigènes protéiques	Vascularite cutanée



Dans les différentes maladies provoquées par les lymphocytes T, les lésions tissulaires sont dues à une réaction d'hypersensibilité de type retardé déclenchée par les lymphocytes T CD4+ ou par la lyse des cellules de l'hôte par les CTL CD8+.

Les lymphocytes T peuvent provoquer des lésions tissulaires et une pathologie par deux mécanismes : les réactions d'hypersensibilité retardée (**A**), qui peuvent être déclenchées par les lymphocytes T CD4+ et CD8+, dans lesquelles les lésions tissulaires sont provoquées par des macrophages activés et des cellules inflammatoires, et la destruction directe des cellules cibles (**B**), qui est provoquée par les CTL CD8+.

Mécanismes des lésions tissulaires provoquées par les lymphocytes T.





On suppose que de nombreuses maladies auto-immunes humaines spécifiques d'organes chez l'homme sont provoquées par les lymphocytes T, car ces cellules sont présentes dans les lésions et parce que ces maladies montrent des similitudes avec des modèles animaux dans lesquels on sait que les maladies dépendent des lymphocytes T.

Sont reprises ici des maladies dans lesquelles les lymphocytes T jouent un rôle dominant dans les lésions tissulaires; des anticorps et des complexes immuns peuvent également être impliqués. Notez que le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques sont des syndromes auto-immuns : la maladie intestinale inflammatoire a des composantes d'auto-immunité et de réactions antimicrobiennes dans l'intestin ; les autres maladies qui figurent dans le tableau sont causées par des réactions contre des antigènes étrangers (microbiens ou environnementaux).

Dans la plupart de ces maladies, le rôle des lymphocytes T est déduit de la détection et de l'isolement de lymphocytes T réagissant avec des antigènes du sang ou des lésions, et de similitudes avec des modèles animaux dans lesquels l'implication des lymphocytes T a été établie par des études de transfert.

La spécificité des cellules T pathogènes a été définie dans des modèles animaux et dans certaines des lésions chez l'homme.

Les associations génétiques des maladies auto-immunes de la liste sont basées sur diverses études de liaison ; nous nous référons à certaines de ces associations au chapitre 9, lorsque nous décrivons la base génétique de l'auto-immunité.

Maladies déclenchées par les lymphocytes T.

Maladie	Spécificité des lymphocytes T pathogènes	Associations génétiques	Manifestations cliniques et pathologiques
Diabète insulino-dépendant (type I)	Antigènes des îlots pancréatiques Insuline	PTPN22	Métabolisme du glucose altéré, maladie vasculaire
Polyarthrite rhumatoïde	Antigènes articulaires inconnus	PTPN22	Inflammation synoviale avec érosion du cartilage et de l'os dans les articulations
Sclérose en plaques	Protéines de la myéline	CD25	Démyélinisation des neurones dans le système nerveux central, dysfonctionnement sensoriel et moteur
Inflammation chronique de l'intestin	Inconnu, rôle des microbes intestinaux ?	NOD2	Inflammation de la paroi intestinale ; douleur abdominale, diarrhée, hémorragie
Dermatite de contact (par ex. réaction au sumac vénéneux ou <i>poison ivy</i>)	Protéines cutanées modifiées		Réaction cutanée d'HSR, éruption
Infections chroniques (par ex. la tuberculose)	Protéines microbiennes		Inflammation chronique (par ex. granulomateuse)
Hépatite virale (HBV, HCV)	Protéines codées par des virus (par ex. EBNA)		Mort des hépatocytes causée par des CTL, troubles hépatiques ; fibrose
Maladies causées par des superantigènes (syndrome du choc toxique)	Activation polyclonale (des superantigènes microbiens activent de nombreuses cellules T de spécificité différente)		Fièvre, choc lié à la libération systémique de cytokines inflammatoires