



---

**HYPERSENSIBILITE**  
**RETARDEE**

**Dr Moulasserdoun K.**



# INTRODUCTION

---

HS:

- mode de réponse de l'immunité adaptative face à un Ag (du soi ou du non soi)
- se manifeste par des effets néfaste pour l'hôte.



---

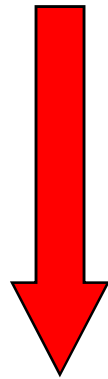
Toutes les réactions d'HS ont en commun:

- la nécessité d'une sensibilisation antérieure,
- et se manifestent lors de la réintroduction de l'Ag ou, dans certains cas, lors de sa persistance dans l'organisme.



---

Selon la classification de Gell et Coombs



Type IV

# Classification de Gell et Coombs

Type	Variétés	Délai/réintroduction de l'Ag	Principaux Facteurs impliqués	Médiateurs
I	HSI	Très court	Ac IgE	Histamine
II	Cytotoxicité Ac-dépendante	Variable	IgM ou IgG	C
III	HS à CI Phénomène d'Arthus Maladie sérique	Semi-retardé (> 6 heures)	Ac précipitants (IgM ou IgG)	C
<b>IV</b>	<b>HSR de type tuberculinique</b>	<b>Retardé (&gt; 48 h)</b>	<b>LT</b>	<b>Lymphokines</b>



---

On peut parler indifféremment d'IMC

ou d'HSR, dans la mesure où cette dernière

n'est que la manifestation pathologique des

RI à médiation cellulaire.



---

Cette réaction est dite d'HSR car elle

nécessite quelques jours pour se développer

après la 2<sup>ème</sup> injection de l'Ag.



---

Elle ne fait pas intervenir d'Ac.

Cellules qui interviennent sont les CPA et

les LTh1.



---

Mécanisme: présentation d'Ag, prolifération lymphocytaire et production de cytokines.

Les phénomènes de type IV sont toujours localisés dans un tissu.



---

## Conséquences:

- lésions indurées riches en cellules mononuclées
- inflammation chronique (granulome).



---

# **ASPECTS EXPERIMENTAUX**



## 1. HS tuberculinique

---

L'HS vis-à-vis de la tuberculine est le meilleur modèle expérimental et clinique de l'HSR.


Elle peut être induite par une tuberculose, une vaccination par le BCG.




---

La réaction d'HSR est déclenchée par l'injection intradermique de tuberculine.

Si l'individu est déjà sensibilisé, il se produit une attraction des LT sensibilisés, au site de l'injection des Ag avec libération de lymphokines qui :

- 
- 
- favorisent la multiplication de lymphocytes sensibilisés (IL 2)
  - attirent d'autres LT non sensibilisés (cellules effectrices)
  - attirent des macrophages en grand nombre au site de la réaction (IL 3/GM-CSF = facteur de croissance des granulocytes et monocytes stimulent la production médullaire de monocytes) ; activation des macrophages par INF- $\gamma$  avec libération de médiateurs inflammatoires.



---


Il se produit la destruction des Ag avec  
apparition d'une zone d'induration  
érythémateuse et douloureuse, au bout de  
24 à 48 heures  $\Rightarrow$  destruction locale du tissu  
par TNF- $\alpha$  et TNF- $\beta$  produits par les Th1.



---

## Formation d'un granulome :

- accumulation locale de macrophages qui se transforment en cellules épithélioïdes pouvant fusionner en cellules géantes
- nécrose possible au centre de la lésion (tuberculose)
- couronne de lymphocytes et de fibroblastes synthétisant principalement du collagène.



---


La réaction diminue d'intensité par la suite pour disparaître en quelques jours, ne laissant généralement plus de signes à la peau (macroscopiques).




## 2. Autres réactions d'HSR

---

- Elle peut être induite vis-à-vis de nombreux Ag protéiques lorsqu'ils sont administrés en présence de certains adjuvants.

- 
- 
- Elle peut aussi être induite par contact cutané avec des substances de faible poids moléculaire susceptible de se lier de façon covalente avec des protéines cutanées. Cas de l'HSR induite par le DNCB.


Dans tous les cas, la spécificité pour l'Ag est absolue.



---

DNCB (dinitrochlorobenzène) ou DNFB (dinitrofluorobenzene) sont des substances avec lesquelles l'organisme n'est pas en contact naturellement, mais à l'égard desquelles tout sujet normal, développe une réaction d'IC.

Déficits de l'IC → Pas de réponse



---

Dans un 1<sup>er</sup> temps, on sensibilise le sujet à l'égard de ces substances et dans un 2<sup>ème</sup> temps, on vérifie l'acquisition de cette réactivité nouvelle.



### 3. Transfert de l'HSR

---

HSR ne peut pas être transmise par des injections de sérums, seuls les cellules lymphoïdes peuvent transmettre l'HSR à un animal neuf.

Les cellules transférées doivent être vivantes et compatibles au CMH avec le receveur.



## 4. Régulation de l'HSR

---

Est complexe faisant intervenir à la fois:

- LTa
- LTs.

# MALADIES ASSOCIEES A UNE HSR

---

Les réactions d'HSR :


- sont impliquées dans le rejet des allogreffes
- elles peuvent être à l'origine des allergies microbiennes et parasitaires, de l'érythème noueux, voire de certaines maladies auto-immunes.

# 1. Dermatites de contact ou eczéma

---


L'eczéma peut se développer après contact de la peau avec certaines substances à la suite d'un conflit immunologique → dermatite de contact allergique.

Elle se manifeste par un érythème avec œdème et prurit.



---

De très nombreuses substances peuvent être en cause : chromates, formol, résines synthétiques, antioxydants, térébenthine, nickel, mais aussi des substances rencontrées dans la vie quotidienne : cosmétiques, tissus synthétiques, caoutchouc, produits détachants, médicaments d'application locale.



---

Nombre de ces substances se lient aux protéines, la spécificité de la réaction portant à la fois sur la protéine et l'haptène : l'haptène fixé sur une autre protéine ne déclenche pas la réaction.



## 2. Granulomes

---

- Sarcoidose
- Tuberculose pulmonaire
- Lèpre
- Listériose
- Mycoses profondes
- Parasitoses: leishmaniose, bilharziose.



### 3. Maladies auto-immunes chroniques

---

- Polyarthrite rhumatoïde
- Diabète insulino-dépendant
- Thyroïdites lymphocytaires.

## Les 4 sous-groupes de l'HSR

Type	Ag	Histologie	Aspect clinique
Tuberculinique	Microbes parasites	Infiltrat dermique lympho- et monocyttaire	Rougeur, induration
Granulomateux	Idem mais stimulus persistant	Cellules épithéloïdes, cellules géantes, macrophages	Induration, cavitation
Contact	Haptènes	Infiltrat dermique lympho- et monocyttaire	Rougeur, vésicules
Jone-Mote	Protéines solubles	Infiltrat dermique à basophiles et lymphocytes	Léger épaissement



---

# EXPLORATION DE L'HSR




# 1. Tests cutanés à lecture retardée

---


IDR ou Monotest (HS tuberculinique) et

Patch tests → lecture après 48 h jusqu'à 1  
semaine.




---

Permettent de révéler l'existence d'un contact antigénique antérieur, soit d'évaluer les possibilités globales de réactivité immunitaire cellulaire d'un organisme.



---

Dans ce dernier cas, les tests sont effectués avec une série d'Ag auxquels le sujet est habituellement sensibilisé et à l'égard desquels il doit donc avoir une réaction positive.



---

Un déficit de la réaction immunitaire cellulaire est soupçonné, lorsqu'un grand nombre de réponses à ces tests sont négatives, surtout si l'on a la notion de réponses positives antérieurement.




---


On dispose de 4 types de tests :

- Bague multipuncture (monotest) : plus précise, parfois difficile à lire.


Test positif si l'on constate à la 48<sup>ème</sup> - 72<sup>ème</sup> h → induration palpable de plus de 2 mm de diamètre.

- 
- 
- Intradermoréactions (IDR) : consistent à injecter par voie ID 0,02 à 0,03 ml de la suspension antigénique ; test de référence.

Test positif si l'on constate à la 48<sup>ème</sup> - 72<sup>ème</sup> h → induration palpable de plus de 5 ou 6 mm de diamètre


- 
- 
- Tests épicutanés (épidermotests, patch-tests) : application sur la peau normale de l'Ag maintenu sous pansement occlusif pendant 48 h (diagnostic des eczémas de contact).

Test positif si l'on constate à la 48<sup>ème</sup> - 72<sup>ème</sup> h → réaction eczémateuse sur la surface d'application



---

La positivité du test affirme qu'il existe bien une IC spécifique de l'Ag testé, mais elle ne permet pas d'affirmer avec certitude (sauf pour les patch-test) que cette sensibilisation est responsable des symptômes observés.



---

Aussi, la survenue d'une réaction syndromique (parfois d'amélioration, le plus souvent de déclenchement/aggravation des symptômes) vers la 48<sup>ème</sup> h suivant l'administration de l'Ag est un argument de grande valeur pour le diagnostic étiologique des allergies de type retardée.



## 2. Tests de provocation

---

Consistent à reproduire les symptômes d'HSR, en réintroduisant dans l'organisme l'Ag suspecté : patch-tests, tests de provocation par voie nasale, bronchique, digestive, oculaire.



### 3. Tests de prolifération lymphocytaire in vitro

---

Test de transformation lymphoblastique (après culture des lymphocytes du patient en présence de l'Ag) ; mesure du cycle cellulaire par la thymidine tritiée.



---

- Principe :


Le petit lymphocyte a la propriété de se transformer en lymphoblaste lorsqu'il est mis en présence de substances stimulantes dites blastogéniques, spécifiques (il s'agit alors d'Ag auxquels les petits lymphocytes de l'organisme sont sensibilisés) et non spécifiques (mitogènes).



---

- Technique :


Les cellules mononucléées sont diluées dans un milieu de culture. On ajoute alors l'agent blastogénique étudié (Ag ou mitogène).




---

Des tubes témoins sans agent stimulant sont indispensables afin de préciser le taux de transformations lymphoblastiques spontanées.

Les cultures sont laissées à l'étuve à 37° C pendant un minimum de 3j.


- 
- 
- Dans la technique initiale : le culot de sédimentation est recueilli, étalé, et coloré.


Un certain nombre de lymphocytes sont transformé en cellules blastiques.



---

Un test est positif si la culture contient plus de 4% de cellules blastiques à condition que le tube témoin sans Ag compte moins de 2% de lymphoblastes.

- 
- 
- Dans la technique initiale : le culot de sédimentation est recueilli, étalé, et coloré. Un certain nombre de lymphocytes sont transformé en cellules blastiques.




---

Un test est positif si la culture contient plus de 4% de cellules blastiques à condition que le tube témoin sans Ag compte moins de 2% de lymphoblastes.

- 
- 
- Une technique plus récente :

Mesure l'incorporation de thymidine radioactive par la culture de lymphocytes.



---


Cette thymidine, ajoutée au milieu de culture en même temps que la substance blastogénique, est incorporée dans l'ADN dont la synthèse par le lymphoblaste est particulièrement active. On extrait ensuite l'ADN et on détermine la radioactivité.



---

- Substances blastogéniques non spécifiques :

- ✓ Phytohémagglutinine : (PHA) entraîne la transformation de 50 à 70% des lymphocytes d'un sujet adulte normal. Cette réponse à la PHA est considérée comme un reflet de l'immunocompétence du lymphocyte.

- 
- 
- ✓ Concanavaline A : (Con.A), sérum anti-lymphocytaire induit la transformation des LT en lymphoblastes.
  - ✓ Pokeweed mitogen induit la transformation à la fois des LT et LB.




---

- Agents blastogéniques spécifiques :


Il s'agit d'Ag auxquels l'organisme a été préalablement sensibilisé (Ag bactériens, médicamenteux, tissulaires).

On obtient alors un taux de transformation variant de 5 à 40%.



---

Réaction positive permet d'affirmer une  
sensibilisation à un Ag donné, en  
particulier médicamenteux.



---

Dans l'auto-immunisation, on a un test de transformation blastique positif lorsque les lymphocytes sont mis en présence d'un extrait de l'organe supposé atteint par le processus auto-immunitaire.



#### 4. Culture lymphocytaire mixte (CML)

---

Quand on mélange en quantités égales des petits lymphocytes provenant de 2 sujets différents A et B, on obtient un certain nombre de cellules lymphoblastiques dont le % paraît lié aux différences d'HC existant entre les 2 individus testés.




## 5. Test des rosettes

---

Les LT sont capables de reconnaître un Ag fixé sur les GR de mouton.


Les hématies ainsi accolées au lymphocyte forment les pétales d'une rosette caractérisée par un minimum de 3 hématies.



---

Ce test renseigne sur la richesse relative de la population lymphocytaire en LT indépendamment de la spécificité Ag-Ac.

Taux normal : 60 à 70%.



6. Numération des lymphocytes par les  
Ac monoclonaux

---

Dirigés contre les marqueurs de différenciation.


Sont produits en grande quantité grâce à la technique des hybridomes.



---


Un lymphocyte donné est à l'origine d'un seul type d'Ac.

Afin d'obtenir une grande quantité de cet Ac, il est nécessaire de disposer d'une population (clone) de cellules issues de ce lymphocyte. Or des lymphocytes malins ont pour leur part, la propriété de se multiplier indéfiniment en culture.




---

En réalisant la fusion de ces cellules malignes avec les lymphocytes sains spécifiques d'un déterminant antigénique donné, on obtient ainsi des cellules hybrides dont la prolifération est à l'origine de colonies cellulaires homogènes appelées hybridomes.



---

Les cellules constituant ce clone ont hérité des propriétés des 2 lymphocytes à leur origine : capacité de se multiplier indéfiniment et production d'Ac spécifiques d'un seul Ag : ces Ac sont dits monoclonaux.



---

Ces Ac anti-CD se fixent, lors d'une réaction d'IFD (Ac anti-CD fluorescent) ou d'IFI (anti-Ac fluorescent) sur une population lymphocytaire isolée (lymphocytes du sang périphérique chez l'♂).



---

Il est ainsi possible de connaître soit:

- nombre absolu de LT (CD2, CD3 : 60 à 70%)
- nombre de LT correspondant à une sous-population donnée : CD4 pour les LTa (38 à 46%), CD8 pour les LTc (31 à 40%).



## 7. Evaluation de la synthèse de cytokines

---

Par des Acm spécifiques de chaque cytokine.

Par des techniques immunoenzymatiques ou radioimmunologiques.



## 8. Etude histopathologique

---

Immunomarquage → Infiltrat de cellules

mononuclées.



# THERAPEUTIQUE

---

- Eradication de l'Ag s'il est identifié
- Anti-inflammatoires
- Immunosuppresseurs
- Cytostatiques
- Anti-cytokines (anti-TNF).