LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

Pr Hatem MASMOUDI

A) Définition et classification des réactions d'hypersensibilité

On appelle hypersensibilité une réponse immunitaire exagérée ou inappropriée à un antigène (Ag) donné, responsable de lésions tissulaires et qui se manifeste lors d'une deuxième exposition à cet Ag.

Gell et Coombs, en 1963, ont classé les réactions d'hypersensibilité en 4 types différents par la nature des effecteurs, le type de manifestations observées et le délai de leur apparition :

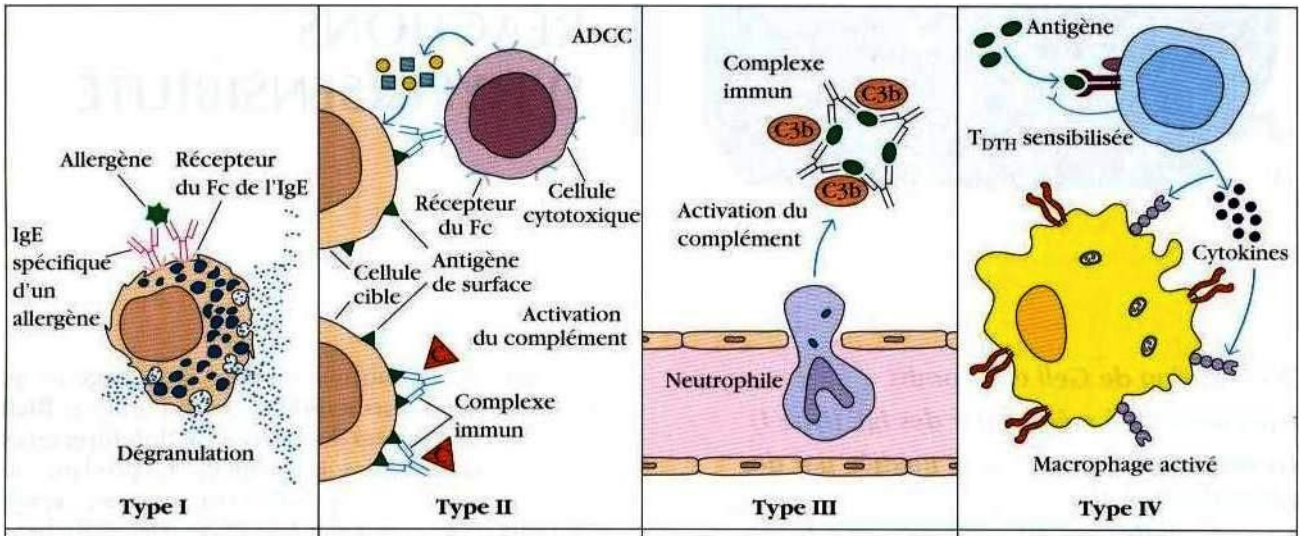
- type I : hypersensibilité immédiate (HSI)
- type II : hypersensibilité cytotoxique dépendante d'anticorps (Ac)
- type III : hypersensibilité à complexes immuns ou semi-retardée
- type IV : hypersensibilité retardée (HSR) ou à médiation cellulaire.

S'il est vrai que, l'hypersensibilité immédiate ou anaphylactique provoque dans la plupart des cas des désordres physiopathologiques dans l'organisme, il n'en est pas toujours de même pour les 3 autres types d'hypersensibilité qui sont simplement le reflet d'une certaine immunité. Ces différents types d'hypersensibilité participent, isolés ou associés, à la réponse immunitaire générale de l'organisme.

Le terme allergie a été introduit par Von Pirquet en 1906, pour désigner les réactions d'hypersensibilité retardée de type tuberculinique. Mais l'usage de ce terme a prévalu dans son sens pathologique : l'allergie est actuellement assimilée à la maladie allergique et correspond aux réactions d'hypersensibilité provoquées par des Ag habituellement bien tolérés par la majorité des individus, c'est à dire essentiellement les réactions d'hypersensibilité immédiate.

La place des maladies allergiques en pathologie humaine est de plus en plus importante. D'abord sur le plan numérique, puisque on estime à plus de 20 % l'incidence de ces affections dans les pays industrialisés. Ensuite en ce qui

concerne la gravité, puisque l'éventail des maladies allergiques comprend des accidents comme le choc anaphylactique susceptible de tuer en quelques minutes et des maladies comme l'asthme dont le retentissement chez l'enfant peut compromettre la croissance et qui, à tout âge, peut mener à l'insuffisance respiratoire.



Type I	Type II	Type III	Type IV
Hypersensibilité médiée par l'IgE	Hypersensibilité cytotoxique médiée par l'IgG	Hypersensibilité médiée par un complexe immun	Hypersensibilité à médiation cellulaire
L'Ag induit la formation de liaisons croisées entre les IgE liées aux mastocytes ou aux basophiles avec libération de médiateurs vasoactifs	L'Ac dirigé contre les antigènes de surface de la cellule médie la destruction des cellules par l'activation du complément ou l'ADCC	Les complexes Ag-Ac déposés dans divers tissus induisent l'activation du complément, puis une réponse inflammatoire médiée par l'infiltration massive de neutrophiles	Les cellules T_{DTH} sensibilisées libèrent des cytokines qui activent les macrophages ou les cellules T_C qui médient une lésion cellulaire directe
Les manifestations typiques incluent celles de l'anaphylaxie systémique et celles de l'anaphylaxie localisée, telles que le rhume des foins, l'asthme, l'urticaire, les allergies alimentaires et l'eczéma	Les manifestations typiques incluent les réactions transfusionnelles, l'érythroblastose fœtale et l'anémie hémolytique auto-immune	Les manifestations typiques incluent la réaction d'Arthus localisée et des réactions généralisées, telles que la maladie sérique, la vascularite nécrosante, la glomérulonéphrite, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé	Les manifestations typiques incluent la dermatite de contact, les lésions tuberculeuses et le rejet des greffes

IGURE 16.1 Les quatre types de réponses d'hypersensibilité.

B) Hypersensibilité type 1 ou hypersensibilité immédiate

1) <u>Le choc anaphylactique expérimental</u>

Richet et Portier, en 1902, injectent par voie intraveineuse à un chien, en vue de l'immuniser, des substances toxiques extraites de l'anémone de mer. La première injection est bien tolérée (injection sensibilisante), l'extrait antigénique est administré à très faible dose pour justement éviter les effets

toxiques. La 2ème injection, 10 à 21 jours après, déclenche un état de choc immédiat avec chute de la tension artérielle, dyspnée, vomissements et diarrhée… La mort de l'animal survient dans les 30 mn. A l'autopsie, on découvre une intense dilatation des veines notamment dans la région hépatique. Richet et Portier ont introduit le terme d'analphylaxie (par opposition à prophylaxie) pour désigner ce type de réaction inattendue.

2) Mécanisme de l'hypersensibilité immédiate (HSI)

La première injection de l'Ag entraîne la production d'Ac spécifiques de classe IgE. Ces Ac se fixent par leurs fragments Fc aux récepteurs membranaires de forte affinité pour le fragment Fc des IgE (Fcε-RI) présents en grand nombre sur les mastocytes tissulaires et sur les polynucléaires basophiles (PNB) du sang circulant.

L'Ag injecté une deuxième fois va immédiatement réagir avec le fragment Fab de ces Ac IgE adsorbés par leur fragment Fc à la surface des mastocytes et des PNB, ce qui déclenche l'activation de ces cellules.

Ainsi activés, les mastocytes et les PNB libèrent immédiatement les **médiateurs *préformés*** et stockés dans leurs granules cytoplasmiques (histamine, sérotonine, NCF-A, ECF-A…) et se mettent à en produire d'autres, ***néoformés*** ou néosynthétisés (médiateurs lipidiques : prostaglandines, leucotriènes, PAF ; et cytokines : IL3, IL4, IL5, TNFα…) qu'ils libèrent dans un deuxième temps.

Ces médiateurs pharmacologiquement actifs sont responsables directement et/ou par l'intermédiaire des cellules qu'ils recrutent et activent des manifestations liées à la réaction d'hypersensibilité immédiate.

3) L'hypersensibilité type 1 en pathologie humaine

Les manifestations cliniques de l'HSI peuvent prendre une forme généralisée : l'anaphylaxie, ou une forme localisée : l'atopie.

Le choc anaphylactique, expression systémique de l'HSI est heureusement rare chez l'homme. Il survient après injection de sérums xénogéniques (sérothérapie…), de certains médicaments (pénicilline et dérivés, anesthésiques, produits de contraste radiologique…) ou de venins d'insectes hyménoptères

(piqûre d'abeille ou de guêpe).

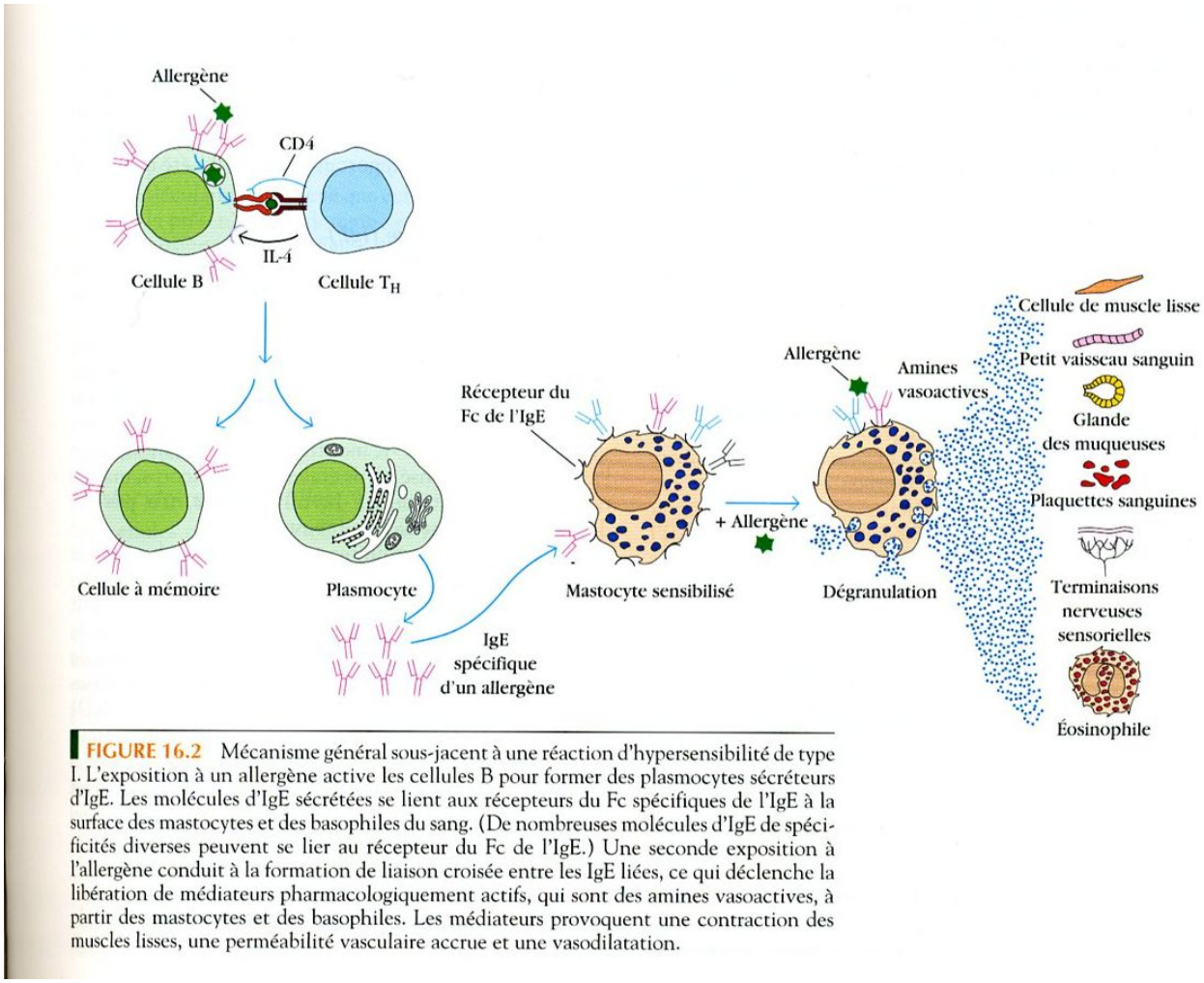


FIGURE 16.2 Mécanisme général sous-jacent à une réaction d'hypersensibilité de type I. L'exposition à un allergène active les cellules B pour former des plasmocytes sécréteurs d'IgE. Les molécules d'IgE sécrétées se lient aux récepteurs du Fc spécifiques de l'IgE à la surface des mastocytes et des basophiles du sang. (De nombreuses molécules d'IgE de spécificités diverses peuvent se lier au récepteur du Fc de l'IgE.) Une seconde exposition à l'allergène conduit à la formation de liaison croisée entre les IgE liées, ce qui déclenche la libération de médiateurs pharmacologiquement actifs, qui sont des amines vasoactives, à partir des mastocytes et des basophiles. Les médiateurs provoquent une contraction des muscles lisses, une perméabilité vasculaire accrue et une vasodilatation.

Les maladies atopiques, par contre, sont très fréquentes chez l'homme. Elles surviennent après exposition naturelle à l'Ag par inhalation, par ingestion ou par contact avec la peau et présentent généralement un caractère familial héréditaire qu'on rattache en grande partie à des particularités de la réponse IgE. Les maladies atopiques regroupent :

- Les rhinites saisonnières ou périodiques,
- L'asthme extrinsèque,
- L'eczéma atopique ou constitutionnel encore appelé dermatite atopique, à distinguer de la dermite de contact qui répond à un mécanisme d'HSR,
- Certains urticaires,
- L'œdème de Quincke…

Le point commun de toutes ces formes d'allergie est l'induction de la production d'Ac de classe IgE par un Ag particulier appelé allergène. Le début rapide et brutal des accidents (10 à 15 mn) est typique des réactions d'HSI quoique, dans certains cas, il peut être décalé par rapport au contact antigénique en raison d'un délai nécessaire pour l'absorption ou pour la transformation métabolique de l'allergène.

Réactions allergiques à IgE

Syndrome	Allergènes communs	Voie d'entrée	Réponse
Anaphylaxie systémique	Médicaments Sérum Venins Aliments, par ex. cacahuètes	Intraveineuse (soit directement soit après absorption orale et passage dans le sang)	Œdème Augmentation de la perméabilité vasculaire Œdème laryngé Collapsus circulatoire Mort
Urticaire aiguë (papule et rougeur)	Poils d'animaux Piqûres d'insecte Test d'allergie	Transcutanée Systémique	Augmentation locale du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire
Rhinite allergique saisonnière (rhume des foins)	Pollens (ambroisie, arbres, graminées) Fèces d'acariens	Inhalation	Œdème de la muqueuse nasale Éternuement
Asthme	Allergie alimentaire Poils de chat Pollens Fèces d'acariens	Inhalation	Constriction bronchique Production accrue de mucus Inflammation des voies respiratoires
Allergie alimentaire	Noix Mollusques et crustacés Cacahuètes Lait Œufs Poissons Soya Blé	Orale	Vomissement Diarrhée Prurit (démangeaisons) Urticaire Anaphylaxie (rarement)

4) <u>Les allergènes</u>

Les Ag responsables des manifestations allergiques liées à l'HSI sont appelés allergènes. Ce sont des Ag non parasitaires qui chez certains sujets donnent une réponse Ac de type IgE tandis que chez la grande majorité des individus, s'ils induisent une réponse Ac spécifique, celle-ci est de classe IgM, IgG ou IgA. Les allergènes sont en règle générale des Ag banaux de l'environnement, habituellement inoffensifs. La plupart des allergènes sont des molécules de petite taille, très solubles, portées par des particules desséchées et présentées au système immunitaire à de très faibles concentrations.

En pratique, on distingue les pneumallergènes pour lesquels le contact est respiratoire : pollens, acariens de la poussière de maison, poils de chats et de chiens, plumes, moisissures etc. ; et les trophallergènes qui sont absorbés par voie digestive : œufs, poissons, lait, crustacés, céleri, arachides, fraises, chocolat etc. Un cas particulier, celui des médicaments (pénicilline, produits anesthésiques et de contraste radiologique..) et du venin d'hyménoptères (guêpe, abeille) pour lesquels le contact se fait par injection ou piqure.

5) <u>Les IgE</u>

a**) Particularités des IgE**

Comme les autres immunoglobulines (Ig), les IgE sont constituées de 2 chaînes lourdes ε et de 2 chaînes légères κ ou λ reliées par des ponts disulfures et des liaisons de faible énergie. Les chaînes lourdes ε comportent 5 domaines : 1 domaine VH et 4 domaines CH (un domaine CH supplémentaire par rapport aux IgG). Les IgE se distinguent des autres classes d'Ig par :

- Leur très faible concentration dans le sérum normal (100 à 200 ng/ml soit environ 100.000 fois moins que les IgG)
- Leur faible durée de vie (demie vie moyenne : 3 jours)
- Leur thermolabilité : perte de la cytophilie avec conservation de la fonction Ac après chauffage à 56°C pendant 30 mn, et surtout
- Leur capacité de se lier, par la portion terminale du fragment Fc, à des récepteurs membranaires des mastocytes et des basophiles avec une très haute affinité (1 à 2 x 10^{-9}). La durée de vie des IgE ainsi adsorbés à la surface de ces cellules peut aller jusqu'à 12 semaines.

b) Variation du taux d'IgE sériques

Extrêmement faible chez le sujet sain, le taux sérique des IgE est nettement augmenté chez les sujets allergiques. D'ailleurs, plus le taux d'IgE sériques totales est élevé et plus on a de risque de développer une maladie allergique. Mais cela n'a rien d'absolu puisque, d'une part, le taux d'IgE sériques totales peut être parfaitement normal chez certains sujets allergiques surtout s'ils

sont mono-sensibilisés ; d'autre part, on peut avoir un taux d'IgE sériques totales très élevé sans pour autant être allergique (infections parasitaires, syndrome de Buckley…). La quantité d'IgE sériques totales n'a donc qu'une valeur de présomption dans le diagnostic des maladies allergiques.

c) Régulation de la réponse IgE

Le niveau de production des IgE totales semble être un caractère héréditaire. L'étude des familles atopiques a permis d'identifier une région sur le chromosome 11-q et une autre sur le chromosome 5-q qui semblent fortement impliquées dans la prédisposition à l'atopie. La première région comprend le gène qui code pour la sous-unité β du récepteur de forte affinité pour les IgE, tandis que la 2ème sur le chromosome 5 comprend les gènes qui codent pour l'IL3, l'IL4, l'IL5, l'IL9, l'IL 12, l'IL 13 et le GM-CSF. Ces cytokines sont importantes pour la prolifération/différenciation des lymphocytes B et la commutation isotypique vers les IgE d'une part, et pour la production des mastocytes, des polynucléaires éosinophiles et basophiles et leur activation, d'autre part.

A côté de ce contrôle génétique de la production d'IgE, il existe une régulation de la réponse IgE par des lymphokines sécrétées par les lymphocytes T helper et agissant sur les lymphocytes B : l'IL4 et L'IL13 qui stimulent la réponse IgE est l'INF γ responsable de l'effet inverse.

d) Rôle physiologique des IgE

Les IgE jouent un rôle important dans l'immunité anti-parasitaire et plus particulièrement contre les helminthes en faisant intervenir les polynucléaires éosinophiles (PNE), les macrophages et les plaquettes. Ces cellules cytotoxiques agissent comme des cellules K ou "killer" par cytotoxicité cellulaire Ac-dépendante (ADCC) grâce à leur récepteur membranaire de faible affinité pour le fragment Fc des IgE (Fcε-RII ou CD23) qui, contrairement au Fcε-RI, a une large distribution cellulaire : monocytes-macrophages et cellules apparentées, PNE, plaquettes, lymphocytes B activés..

6) <u>Les mastocytes et les polynucléaires basophiles</u>

PNB et mastocytes dérivent d'un précurseur hématopoïétique commun. Comme les autres granulocytes, les PNB quittent la moelle hématopoïétique à l'état mature et gagnent le sang circulant où ils représentent 0,5 % du total des leucocytes. Tandis que les mastocytes quittent la moelle à un stade encore immature ; ils poursuivent leur différenciation (formation des granules intra-cytoplasmiques…) dans les tissus périphériques. Les mastocytes sont largement répandus dans le tissu conjonctif, les muqueuses intestinales et bronchiques et les séreuses.

Les mastocytes et les PNB sont les principales cellules effectrices de l'HSI. Ces cellules portent à leur surface des récepteurs membranaires de forte affinité pour le fragment Fc des IgE et présentent dans leur cytoplasme de nombreux granules où sont stockés des médiateurs préformés notamment l'histamine qui joue le rôle principal dans les manifestations de l'HSI par son action rapide sur les vaisseaux et les fibres musculaires lisses.

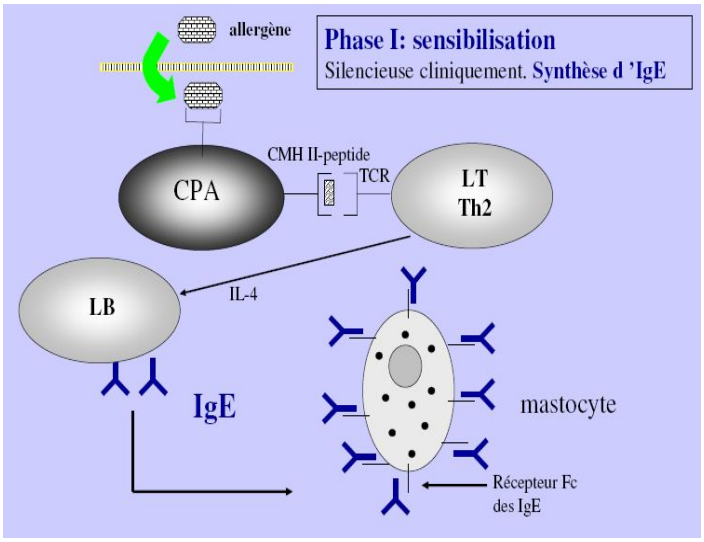
La fixation de l'allergène à ses Ac IgE spécifiques adsorbés à la surface du mastocyte ou du PNB entraîne le pontage des IgE et donc celui des Fcε-RI. C'est ce pontage des récepteurs membranaires de haute affinité pour le fragment Fc des IgE qui constitue le signal d'activation du mastocyte et du PNB.

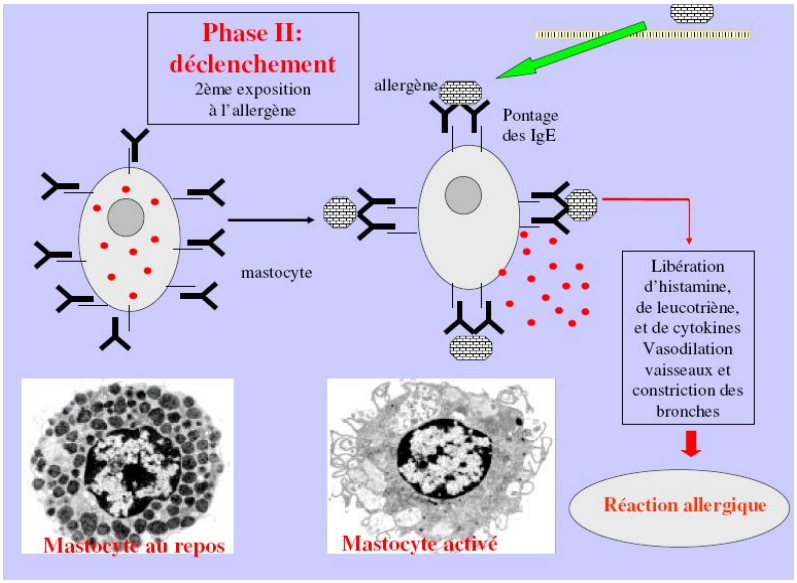
Il déclenche l'activation séquentielle de plusieurs enzymes membranaires et/ou cytoplasmiques, ce qui se traduit par une cascade de réactions de phosphorylation, méthylation.. avec accumulation de Ca^{++} responsable (avec la protéine kinase C : PKC) : * de la fusion des granules avec la membrane plasmique (dégranulation) et ** de l'activation de la phospholipase A_2 provoquant le clivage de la phosphatidylcholine (PC) en lyso-PC (précurseur du PAF) et acide arachidonique (précurseur des leukotriènes et des prostaglandines).

L'activation des PNB et des mastocytes peut être déclenchée par d'autres stimuli immunologiques ou non : C3a, C5a, IL1, Ac anti-IgE, morphine, codéine, composé 48/80 etc.…

7) Les médiateurs de l'HSI

a) Les médiateurs préformés (ou primaires)





Ce sont des agents pharmacologiquement actifs stockés dans les granules intra-cytoplasmiques des mastocytes et des PNB qui agissent sur les tissus locaux et sur les cellules effectrices. Il s'agit principalement de l'histamine, l'héparine et d'autres protéoglycanes liés à des protéases. Les enzymes (tryptase, chymase, cathepsine G, carboxypeptidase..) sont les composants les plus abondants des granules des mastocytes et des basophiles. Les granules des mastocytes contiennent, en plus, de la sérotonine, du TNFα et des facteurs chimiotactiques des PNE : ECF-A ("*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*") et des neutrophiles : NCF-A.

L'histamine dérive directement de l'histidine par action de l'histidine-

décarboxylase en présence de vitamine B6 (phosphate pyridoxal). Son petit poids moléculaire lui permet, une fois libérée, de diffuser très rapidement dans les tissus où elle induit une contraction des fibres musculaires lisses (vaisseaux, bronches et intestin). Son action brutale et brève se traduit au niveau des vaisseaux par une constriction veinulaire avec vasodilatation en amont et augmentation de la perméabilité capillaire (œdème) et, au niveau des bronches, par une bronchoconstriction avec hypersecrétion de mucus par les cellules caliciformes.

Ces effets de l'histamine résultent essentiellement de son interaction avec ses récepteurs membranaires de type H1. La liaison avec les récepteurs de type H2 se traduit par une vasodilatation et la stimulation des glandes exocrines ; tandis qu'au niveau des mastocytes et des PNB, elle inhibe la dégranulation et donc l'histaminolibération (rétrocontrôle négatif).

Les protéases libérées lors de la dégranulation endommagent les tissus en détruisant les protéines de la matrice.

Les facteurs chimiotactiques ECFA-A et NCF-A attirent et recrutent un grand nombre de polynucléaires.

b) Les médiateurs néoformés (ou secondaires)

Ce sont des médiateurs synthétisés "de novo" au sein de la membrane plasmique à partir de la phosphatidylcholine (PC) qui est convertie en acide arachidonique par la phopholipase A_2. L'acide arachidonique est métabolisé selon deux voies :

- La voie de la cyclo-oxygénase qui donne naissance aux prostaglandines (PG)
- La voie de la lipo-oxygénase qui donne naissance aux leucotriènes (LT).

La conversion de la PC en acide arachidonique par la phospholipase A_2 s'accompagne de la libération de lyso-PC qui, après action d'une acétyle-transférase, donne naissance au PAF ("*Platelet Agregating Factor*"). La synthèse de ces médiateurs néoformés débute avec l'activation du mastocyte ou du basophile, mais leur libération se fait avec un certain retard par rapport à l'histamine.

Comme l'histamine, les PG D2 et E2, les LT C4 et D4 induisent une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire et une broncho-constriction avec hypersécrétion de mucus. Ces médiateurs lipidiques viennent prendre le relai de l'histamine ; leur action prolongée est bien plus intense que celle de l'histamine, plus rapide mais beaucoup plus brève aussi.

Le PAF est un médiateur rapide à demi-vie très courte et doué de nombreux effets en plus de l'agrégation et de l'activation plaquettaire (libération des médiateurs et des enzymes lysosomiaux stockés respectivement dans les corps denses et les granules α de ces cellules) :

- Vasoconstriction avec augmentation de la perméabilité capillaire
- Bronchoconstriction avec hyper-réactivité bronchique
- Chimiotactisme et activation des PNN et surtout des PNE avec libération d'enzymes protéolytiques, de protéines toxiques, de cytokines et de médiateurs lipidiques.

c) Les cytokines

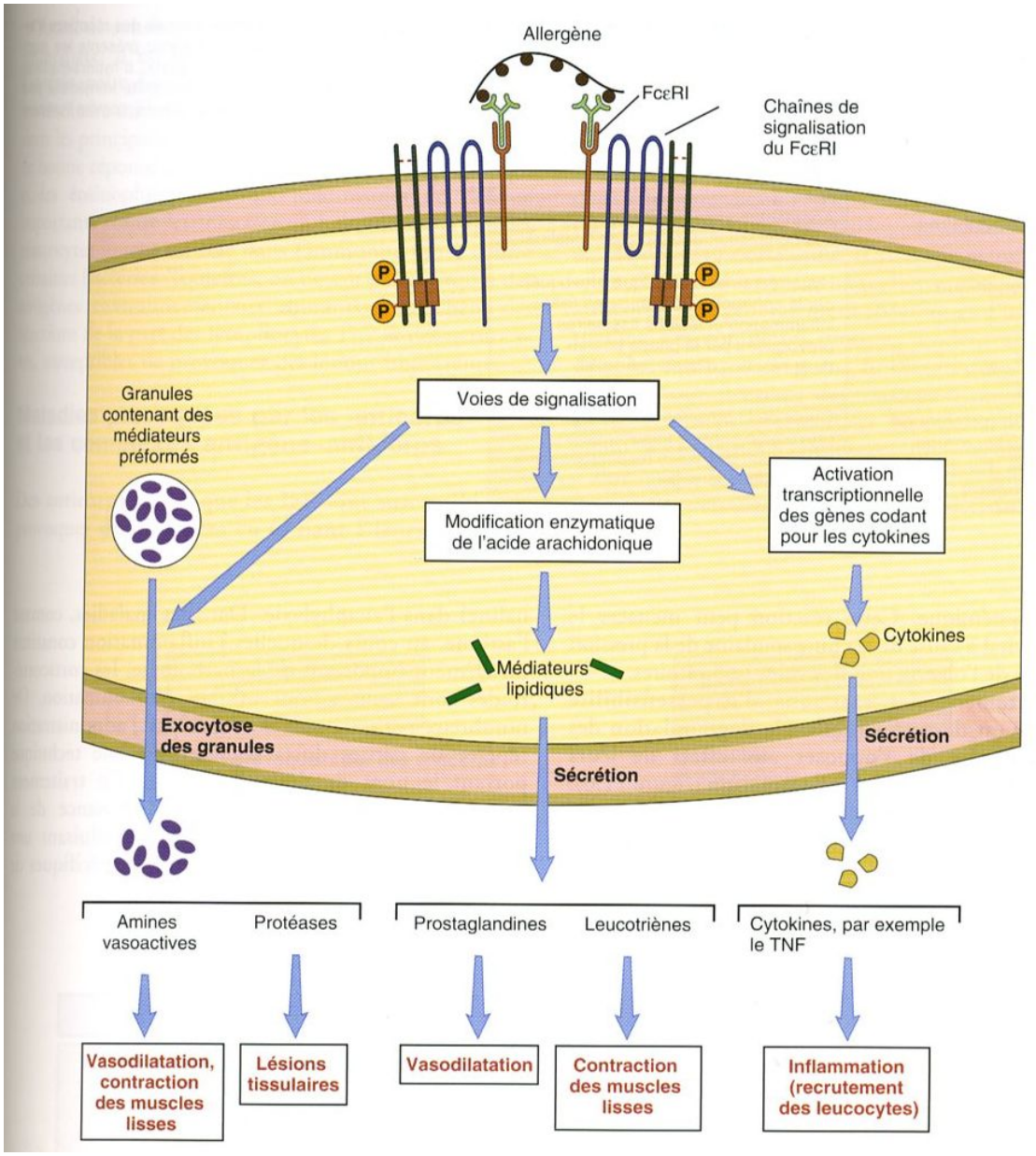
Les mastocytes activés sécrètent une grande variété de cytokines qui contribuent à la modification du microenvironnement local et à l'amplification et l'entretien des réponses inflammatoires.

Ainsi, le TNFα (dont une partie provient de la dégranulation des mastocytes) induit une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales ce qui se traduit par un afflux massif de leucocytes. Des concentrations élevées de TNFα libéré par les mastocytes pourraient contribuer au choc anaphylactique comme dans le choc septique.

La chimiokine CCL3 recrute plus particulièrement les PNN et les monocytes.

L'IL4 et l'IL13 stimulent la réponse TH2 caractéristique des réactions d'HSI.

L'IL3 et le GM-CSF stimulent la myélopoïèse ; l'IL3 accroit la production de mastocytes, l'IL4 celle des basophiles, tandis que l'IL5 favorise la lignée éosinophile.



8) <u>Autres cellules intervenant dans l'HSI</u>

Il est maintenant évident que si les mastocytes sont avec les PNB les principales cellules effectrices des réactions d'HSI, elles ne sont certainement pas les seules. D'autres cellules interviennent, en particulier les PNE, les macrophages et les plaquettes.

En effet, ces cellules qui portent à leur surface un récepteur de faible affinité pour le fragment Fc des IgE (Fcε-RII ou CD23) sont capables, une fois activées, de libérer leurs enzymes lysosomiales, des cytokines (IL1, IL6, IL8, GM-CSF, TNFα..), des médiateurs néosynthétisés (LT, PG et PAF) et dans le cas des

plaquettes des médiateurs préformés (histamine, sérotonine et héparine).

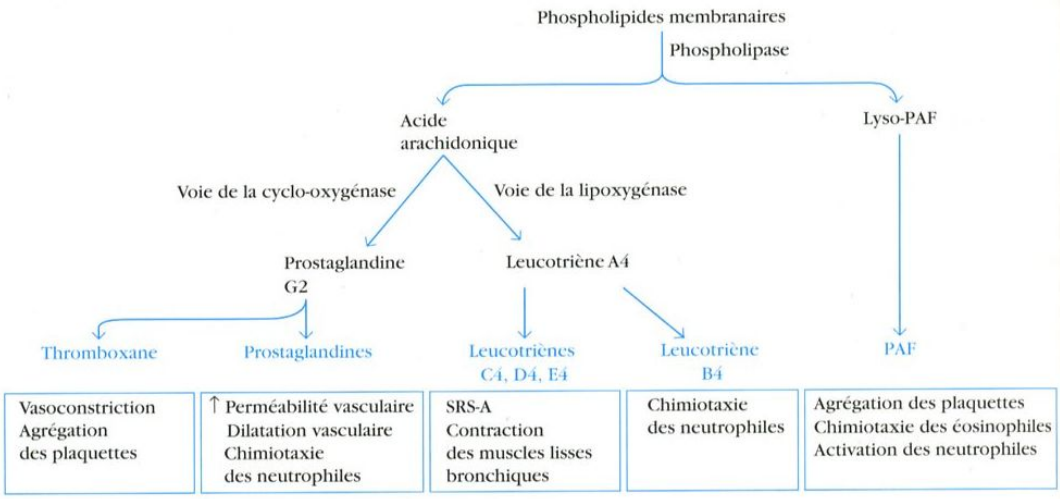


FIGURE 15.11 Le clivage des phospholipides membranaires génère d'importants médiateurs de l'inflammation, y compris le thromboxane, les prostaglandines, les leucotriènes et le facteur d'activation des plaquettes (PAF, de *platelet-activating factor*).

Les PNE activés expriment aussi le récepteur de forte affinité Fcε-RI. Leur présence continue et en grand nombre au site de la réaction inflammatoire allergique, la grande variété d'enzymes (collagénase, métalloprotéase..), de protéines toxiques (protéine basique majeure, protéine cationique des éosinophiles..) et de cytokines (IL3, IL5, IL8, TGFα et β..) qu'ils libèrent et leurs puissants effets sur l'infiltrat cellulaire et les tissus environnants, font des PNE un acteur cellulaire essentiel des réactions d'HSI.

Les 3 types de cellules (PNE, PNN et Mφ) produisent en plus du PAF, la PGE2 responsable d'une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire.

Le thromboxane A2 (TXA2), une prostaglandine produite par les Mφ et les plaquettes, induit une bronchoconstriction et une agrégation plaquettaire.

Le macrophage produit aussi du LTC4 et surtout du LTB4 qui est un puissant facteur chimiotactique des PNN.

Il est intéressant de noter que les cellules épithéliales bronchiques peuvent

produire du LTB4 et les cellules endothéliales de la prostacycline (PGX).

En fait, le rôle de tous ces médiateurs préformés et néoformés dépasse largement le champ des réactions d'HSI. Ils constituent, avec les quinines (bradykinine, kallidine..), les anaphylatoxines (C5a et C3a) et certaines cytokines (TNFα, IL1 et IL6), les principaux médiateurs de l'inflammation aiguë.

9) Déroulement des manifestations cliniques au cours des réactions d'HSI

Les médiateurs préformés et néoformés sont, avec les cytokines et chimiokines, directement et/ou par l'intermédiaire des cellules qu'ils ont recrutées, responsables des manifestations cliniques de l'HSI. Celles-ci évoluent en 2 phases : une phase immédiate et une phase tardive.

La phase immédiate, classique, débute très rapidement et culmine 15 à 20 minutes après le contact avec l'allergène. Cette phase immédiate, vite réversible, résulte de l'association de phénomènes de vasodilatation, d'œdème et de contraction des fibres musculaires lisses dus principalement à l'histamine relayée par le PAF, la PGD2 et le LTC4 .

La phase tardive commence 6 à 12 heures après le contact antigénique et dure plusieurs heures. C'est une phase inflammatoire caractérisée par la présence de différents types de cellules : PNE, PNN, Mφ, lymphocytes T …

Ainsi, dans le cas de l'asthme, la phase immédiate marquée par une crise aiguë de dyspnée par bronchoconstriction réversible au salbutamol est, dans la moitié des cas, suivie 6 à 12 heures après par une rechute de la dyspnée due pas tellement à la bronchoconstriction mais plutôt à un encombrement bronchique inflammatoire (salbutamol inefficace). Avec la répétition des crises, l'œdème, l'hyper-sécrétion de mucus et le remodelage tissulaire (hypertrophie et hyperplasie des fibres musculaires lisses des bronches) s'accentuent de plus en plus, la réaction s'oriente progressivement vers celle d'une hypersensibilité retardée (à médiation cellulaire) et l'épaississement et le rétrécissement des voies aériennes deviennent permanents.

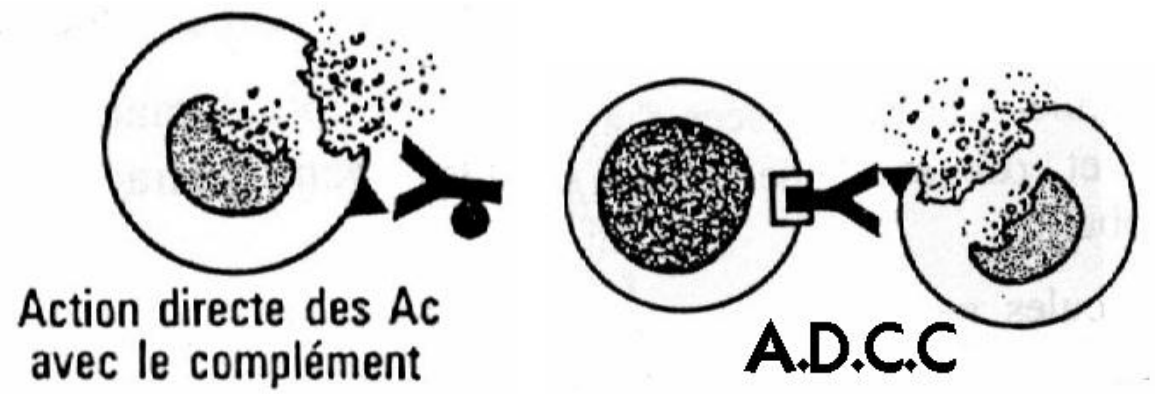
C- Hypersensibilité type II ou hypersensibilité cytotoxique dépendante d'anticorps

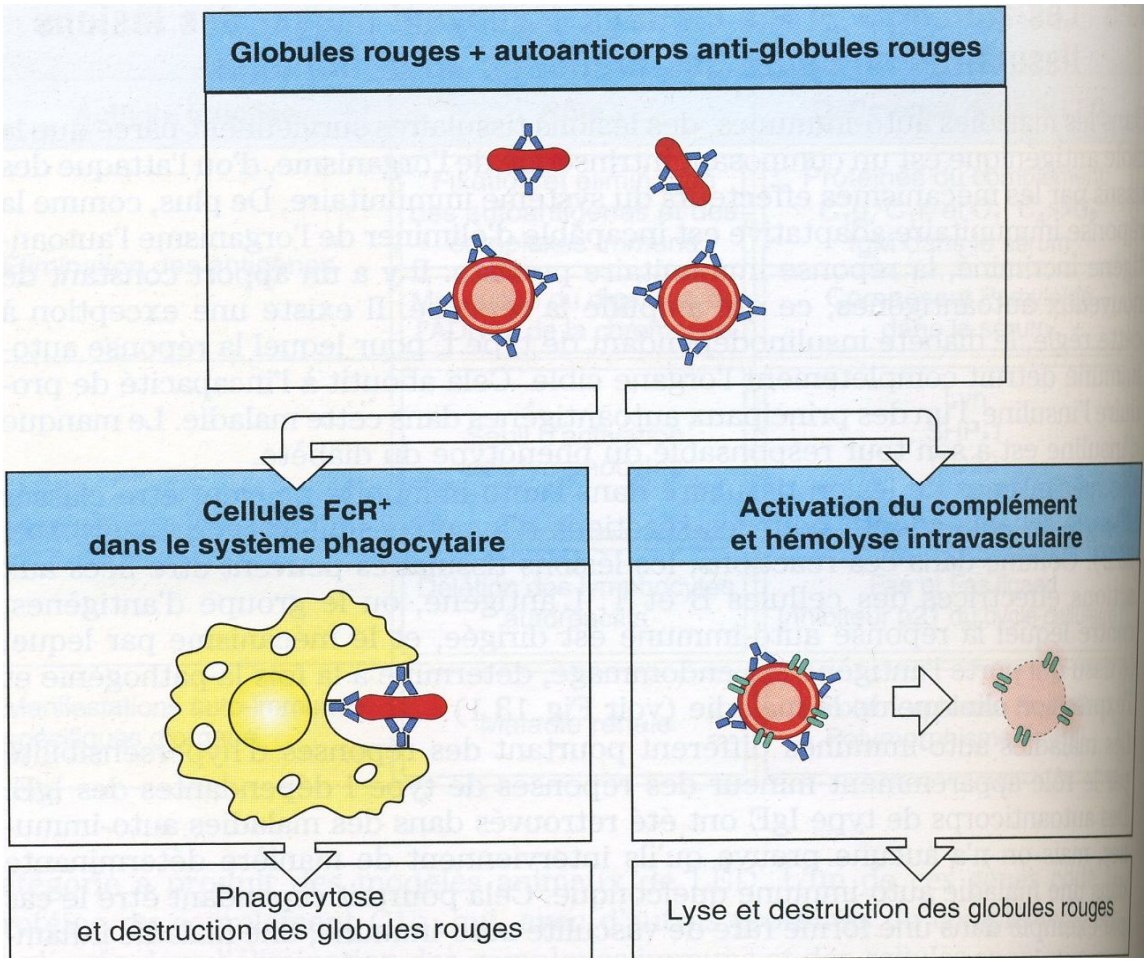
1) Mécanisme

Dans cette forme d'hypersensibilité, les Ac dirigés contre des Ag de membrane cellulaire interagissent par l'intermédiaire de leur fragment Fc avec le complément, avec des cellules "killer" ou avec des cellules phagocytaires pour tuer les cellules cibles et détruire les tissus environnants.

En liant le C1q, les Ac de classe IgG et IgM fixés sur la cellule cible activent le facteur C1 du complément ($C1q\text{-}C1r_2\text{-}C1s_2$) ce qui enclenche la voie classique d'activation du système complémentaire. L'activation du complément aboutit, d'une part, à la formation du complexe lytique C5b-9 ou MAC capable de tuer la cellule cible en s'attaquant à sa membrane plasmique, d'autre part, au dépôt de molécules C3b, provenant du clivage de C3, sur la membrane de la cellule cible. Ces molécules C3b jouent le rôle d'opsonines pour les cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles et mononcytes-macrophages) qui, grâce à leur récepteur membranaire pour le C3b (C3b-R = CR1 = CD35) vont phagocyter et tuer les cellules cibles.

Les Ac fixés à la cellule cible peuvent entraîner sa destruction sans faire appel au complément et ce, soit par phagocytose : les Ac fixés à la surface des cellules cibles jouent le rôle d'opsonines pour les cellules phagocytaires qui, grâce à leurs récepteurs pour le fragment Fc des Ig (Fc-R), peuvent phagocyter et tuer les cellules cibles, soit par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire Ac-dépendante ou "ADCC" faisant intervenir une cellule "Killer". Les cellules K sont définies fonctionnellement comme des cellules cytotoxiques possédant un Fc-R de type Fcγ-R (I, II ou III) ou Fcε-RII. L'activité "Killer" peut être exercée par différents types de cellules : monocytes, macrophages, PNN, PNE, lymphocytes T cytotoxiques, cellules NK ("*Natural Killer*") et plaquettes. La cellule K se fixe grâce à son Fc-R aux Ac déjà fixés à la cellule cible et tue celle-ci sans la phagocyter.





La cytotoxicité cellulaire peut se faire par l'un ou l'autre de deux mécanismes non mutuellement exclusifs :

- Exocytose granulaire : la cellule cytotoxique envoie en direction de la cellule cible le contenu lytique de ses granulations intracytoplasmiques (perforine, granzymes, lysosyme, radicaux oxygénés toxiques...).

De nombreux canaux transmembranaires se creusent au niveau de la

membrane plasmique de la cellule cible ; ce qui aboutit rapidement à la lyse osmotique de celle-ci. Ce mécanisme de lyse directe se traduit par une mort cellulaire par nécrose.

- Apoptose : à la faveur du contact entre les 2 cellules, un médiateur libéré par la cellule cytotoxique (TNFα, Fas-Ligand...) se lie à son récepteur spécifique à la surface de la cellule cible (TNFα-R, Fas...). Cette interaction s'accompagne de la transduction d'un message de mort cellulaire à la cellule cible qui se trouve ainsi engagée dans une cascade d'évènements et de réactions biochimiques conduisant à sa propre mort. Il s'agit donc d'une lyse indirecte où la cellule cytotoxique ne fait que donner le signal de mort qui est exécuté par la cellule cible elle-même. Contrairement à la mort par nécrose caractérisée par une augmentation de volume de la cellule cible, la mort par apoptose est caractérisée par une condensation de la cellule cible et une fragmentation de son ADN.

2) Hypersensibilité de type II en pathologie humaine

En pathologie humaine, les réactions d'HS de type II sont mises en jeu notamment dans les réactions transfusionnelles (allo-immunisation post-transfusionnelle), la maladie hémolytique du nouveau-né (allo-immunisation fœto-maternelle), les anémies hémolytiques auto-immunes et le rejet suraigu de greffe.

D- Hypersensibilité type III ou à complexes immuns

1) Le phénomène d'Arthus

En 1903, Arthus décrit, chez le lapin, les effets observés à la suite d'injections de sérum de cheval au même point, tous les 6 jours. A partir de la 4ème injection apparaissent au bout d'environ 8 heures (d'où le nom ancien d'hypersensibilité semi-retardée) des signes inflammatoires, d'abord résolutifs, puis d'intensité croissante lors des injections ultérieures aboutissant finalement à une nécrose localisée.

L'analyse histologique permet de reconnaître des altérations bien différentes de l'œdème et de la vasodilatation caractéristique de l'HSI. Les lésions consistent en thromboses, dégénérescence des parois vasculaires

et infiltration cellulaire au voisinage des capillaires, infiltration où prédominent les polynucléaires.

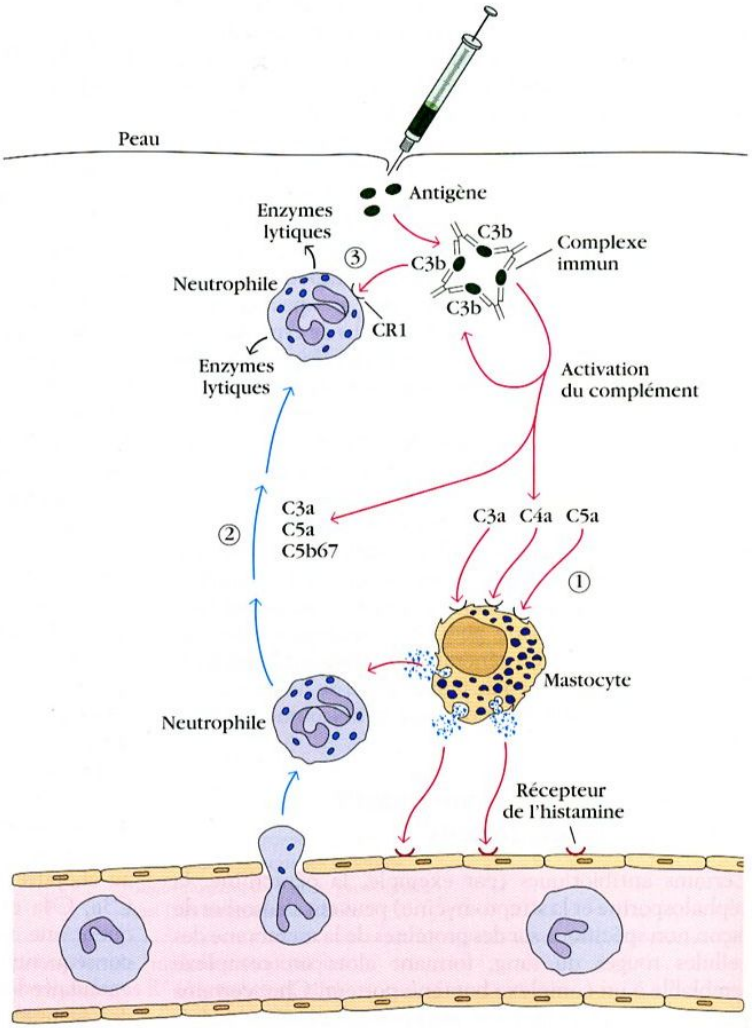
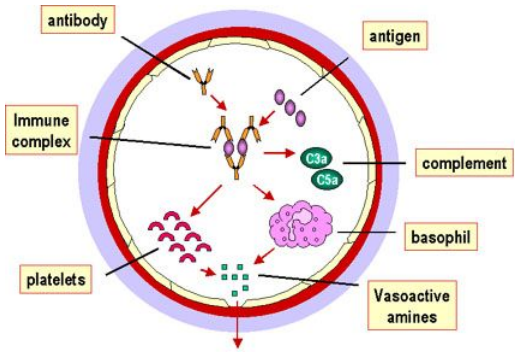
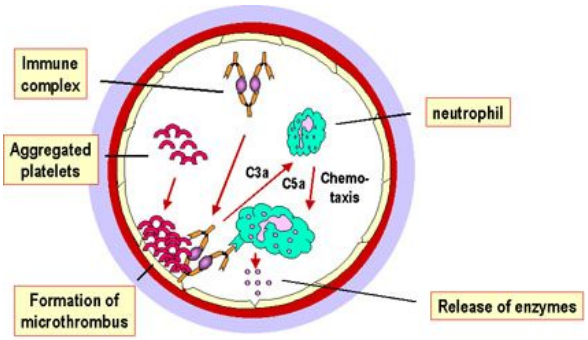


FIGURE 16.15 Développement d'une réaction d'Arthus localisée (réaction d'hypersensibilité de type III). L'activation du complément initiée par les complexes immuns (voie classique) produit des intermédiaires du complément qui (1) médient la dégranulation des mastocytes, (2) attirent par chimiotaxie les neutrophiles et (3) stimulent la libération d'enzymes lytiques des neutrophiles, qui tentent de phagocyter les complexes immuns recouverts de C3b.





2) Mécanisme de l'hypersensibilité type III

Le déroulement des faits est maintenant bien établi. Les injections préalables induisent la formation de grandes quantités d'Ac précipitants de classe IgG et IgM. L'injection de l'Ag au voisinage des vaisseaux provoque une pénétration intravasculaire de ce dernier. Dans ces conditions qui réalisent un excès d'Ac, il se forme de gros complexes peu solubles qui vont rester sur place et fixer le C1q ce qui enclenche l'activation du complément par la voie classique.

L'activation du complément aboutit à la libération des anaphylatoxines C3a et C5a qui d'une part, induisent la dégranulation des PNB et des mastocytes avec pour principale conséquence une augmentation de la perméabilité capillaire, d'autre part, entraînent la margination et la diapédèse des polynucléaires (effet chimiotactique) et leur activation. Cet afflux des polynucléaires s'accompagne de la libération par ces cellules de leurs enzymes lysosomiales au niveau des tissus qui se trouvent ainsi fortement endommagés. Il faut noter que, lorsqu'elles sont libérées au niveau du liquide interstitiel, ces enzymes lysosomiales sont rapidement neutralisées par leurs inhibiteurs sérique (α1 anti-trypsine, α2 macroglobuline…).

Les complexes immuns peuvent aussi se fixer sur les Fcγ-R des plaquettes et des mastocytes provoquant l'agrégation des plaquettes avec formation de micro-caillots et la libération d'histamine qui contribue encore à l'augmentation de la perméabilité capillaire.

3) La maladie sérique expérimentale

Après injection à un lapin d'une forte dose de sérum ou de protéines xénogéniques, les Ag étrangers sont retrouvés sous forme libre dans le sérum du lapin pendant 5 jours. Ensuite, les Ac dirigés contre ces xénoAg apparaissent et forment avec eux des complexes immuns qui vont avoir tendance à se déposer au niveau de la paroi des vaisseaux de certains organes en particulier les reins, les articulations, le cœur et la peau. La formation et le dépôt de ces complexes

immuns coïncide avec l'apparition entre le 7ème et le 12ème jour des manifestations cliniques caractéristiques de la maladie sérique aiguë (ou maladie du 9ème jour) : fièvre, éruption érythémato-papulleuse ou urticaire, arthralgies, glomérulonéphrite avec albuminurie, coronarite… Lorsque le taux d'Ac augmente, les complexes immuns sont éliminés et la maladie évolue vers la guérison complète en 2 à 3 semaines. La maladie peut devenir chronique si l'Ag est administré quotidiennement à faible dose.

Contrairement au phénomène d'Arthus (réaction localisée, complexes immuns en excès d'Ac), la maladie sérique est une réaction généralisée en rapport avec des complexes immuns en excès d'Ag.

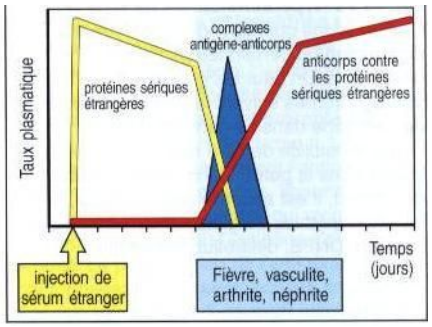


Fig. 13.27 La maladie sérique est un exemple classique de syndrome transitoire lié aux complexes immuns. L'injection d'une ou plusieurs protéines étrangères entraîne la production d'anticorps, qui forment des complexes immuns avec ces protéines circulantes. Les complexes se déposent dans de petits vaisseaux et activent le complément et des phagocytes, ce qui induit de la fièvre et des symptômes de vasculite et d'arthrite. Tous ces effets sont transitoires et disparaissent avec l'élimination de la protéine étrangère.

4) <u>Hypersensibilité type III en pathologie humaine</u>

La maladie sérique due chez l'homme à l'utilisation en thérapeutique de sérums d'origine animale est de plus en plus rare depuis la généralisation de la vaccination, l'introduction de l'antibiothérapie et l'utilisation de sérums d'origine humaine quand la sérothérapie est nécessaire (ex : sérum antitétanique).

Le phénomène d'Arthus a son équivalent en pathologie humaine respiratoire. Il s'agit des pneumopathies à précipitines ou alvéolites allergiques extrinsèques :

- Maladie du poumon de fermier due à l'inhalation des spores d'un actino-mycète (*Thermopolyspora*) présent dans le foin humide et moisi,

- Maladie des éleveurs d'oiseaux (pigeons, perruche…).

La maladie d'Hinson Pepys est une aspergillose broncho-pulmonaire

s'accompagnant de dyspnée asthmatiforme et d'infiltrats éosinophiles pulmonaires et où coexistent des Ac précipitants de type IgG et IgM et des Ac de type IgE. Elle se situe aux frontières de l'HSI et l'HS à complexes immuns.

E- Hypersensibilité type IV = Hypersensibilité retardée ou à médiation cellulaire

1) Définition

Les réactions d'hypersensibilité type IV sont des réactions d'HS retardée (nécessitant plus de 12 heures pour se développer) et à médiation cellulaire (transférables par les lymphocytes, T en l'occurrence, et non par le sérum). Quatre types ont été décrits :

- L'HS de contact
- L'HS tuberculinique
- L'HS granulomateuse
- La réaction de Jones Motte

Cette classification est compliquée par le fait que ces différents types de réactions peuvent se superposer en partie, ou se succéder à la suite d'une seule stimulation antigénique.

Seule l'HS de contact ou dermite de contact (à distinguer de la dermatite atopique ou eczéma constitutionnel) est retenue dans le cadre général des maladies allergiques.

2) Hypersensibilité de contact ou dermite de contact

Cette forme d'HS est caractérisée par un eczéma qui apparait au site de contact avec l'Ag et atteint son maximum 48 heures après ce contact.

Les Ag responsables sont des proAg (abusivement appelés haptènes par certains auteurs) c-à-d de petites molécules (PM < 1000 daltons) non immunogènes par elles même mais capables d'induire une réponse immunitaire spécifique après fixation à des protéines ou des cellules de la peau.

La sensibilisation peut résulter du contact de la peau avec une plante, un

produit cosmétique ou un produit chimique (nickel, acrylique, chrome…). Après que le passage ait été facilité par des blessures superficielles et/ou la nature chimique de la molécule, la cellule de Langerhans de l'épiderme (cellule dendritique d'origine médullaire caractérisée par les granules de Birbeck) va capter cet Ag et le présenter en association avec une molécule HLA classe II aux lymphocytes T $CD4^+$ au niveau de la peau et/ou du ganglion lymphatique. De façon concomitante à cette présentation de l'Ag, la cellule de Langerhans et le kératinocyte vont secréter l'IL1. Il s'en suit une activation (production d'IL2 et augmentation du nombre de récepteurs membranaires à l'IL2 = IL2-R) avec induction de la prolifération et de l'expansion clonale des lymphocytes T $CD4^+$ spécifiques du proAg couplé à la protéine porteuse. Ces lymphocytes sensibilisés gagnent la circulation sanguine et lymphatique. L'induction de cette sensibilité prend 4 à 6 jours et peut durer plusieurs mois voire plusieurs années.

Lors d'un deuxième contact avec le même proAg, ces lymphocytes sensibilisés sont rapidement activés par la reconnaissance au niveau de l'épiderme, du proAg couplé à la protéine porteuse. Ainsi activées ces cellules T $CD4^+$ vont secréter un certain nombre de lymphokines responsables, d'une part, de leur prolifération ainsi que de celle des lymphocytes T cytotoxiques $CD8^+$ spécifiques du proAg (IL2), d'autre part, du recrutement (MIF, IL8) et de l'activation (INFγ, TNFβ, GM-CSF) des macrophages. L'INFγ et le TNFβ activent aussi les cellules endothéliales et les kératinocytes, stimulent l'expression des molécules d'adhésion et augmentent la perméabilité capillaire ce qui permet au plasma et aux leucocytes de pénétrer dans le site de la réaction contribuant ainsi au gonflement cutané et à l'induration.

Contrairement à l'hypersensibilité de type III où l'infiltrat cellulaire est essentiellement composé de polynucléaires, ici l'infiltrat est fait surtout de cellules mononucléées (lymphocytes T et monocytes) où prédominent les macrophages provenant des monocytes du sang circulant.

Ce sont ces macrophages activés qui sont en grande partie responsables

des lésions observées. Les lymphocytes T cytotoxiques contribuent à ces lésions inflammatoires marquées par une éruption érythémateuse avec formation de bulles ou de vésicules.

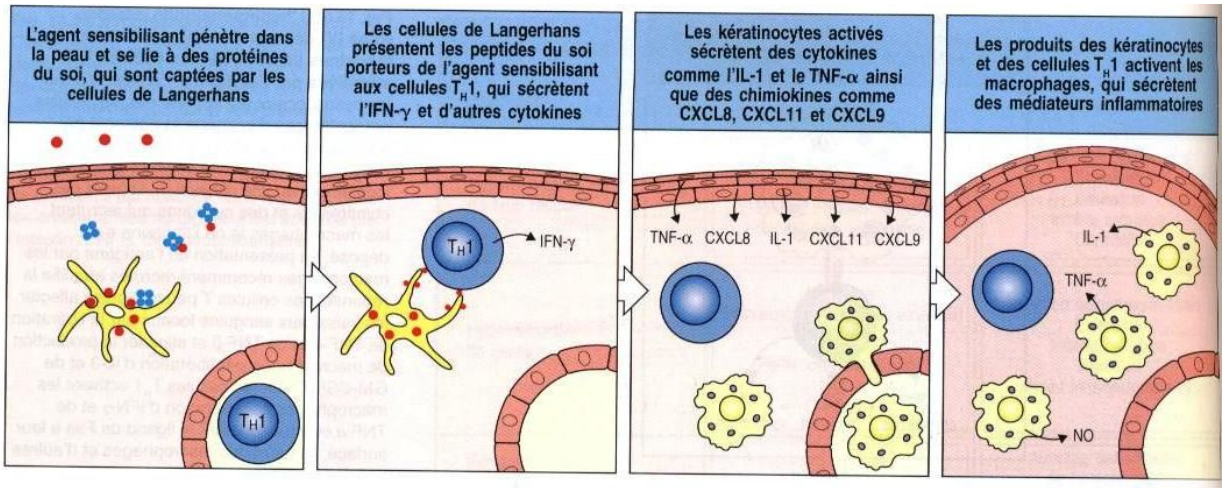


Fig. 13.31 Induction d'une réaction d'hypersensibilité de contact par un agent sensibilisant. L'agent sensibilisant est une petite molécule très réactive qui pénètre facilement dans la peau. En se fixant de manière covalente à de nombreuses protéines endogènes, elle se comporte comme un haptène. Les conjugués sont captés et apprêtés par les cellules de Langerhans, qui sont les principales cellules présentatrices d'antigène dans la peau. Ces cellules présentent les peptides portant les haptènes aux cellules T_H1 effectrices (qui ont déjà été activées dans les ganglions lymphatiques et sont revenues dans la peau). Elles sécrètent des cytokines comme l'IFN-γ qui stimulent la sécrétion de cytokines et de chimiokines par les kératinocytes. Ces molécules vont alors attirer des monocytes et induire leur maturation en macrophages tissulaires activés, responsables des lésions inflammatoires décrites dans la Fig. 13.32. NO, oxyde nitrique.

3) <u>Hypersensibilité tuberculinique</u>

L'HS tuberculinique peut être induite par l'infection tuberculeuse ou la vaccination par le BCG (bacille de Calmette et Guérin). La réaction cutanée peut être provoquée par le BCG (BCG-test) ou par la tuberculine (IDR à la tuberculine).

De nombreuses bactéries autres que *mycobactérium tuberculosis* induisent une HSR de type tuberculinique en particulier le bacille de Hansen ou *mycobactérium lepreae*, *Salmonella typhi*, *Brucella abortus*. Il en est de même pour la plupart des infections virales (variole, rougeole, oreillons, herpès…) et mycosiques (candidoses, aspergilloses, cryptococcoses) ainsi que pour certaines infections à protozoaires notamment la toxoplasmose et la leishmaniose. A la différence de l'HS de contact, ici l'Ag est immunogène par lui même, la réaction a lieu au niveau du derme, elle est maximale au bout de 48 à 72 heures marquée par une éruption érythémateuse avec induration de la peau et disparait habituellement en quelques jours.

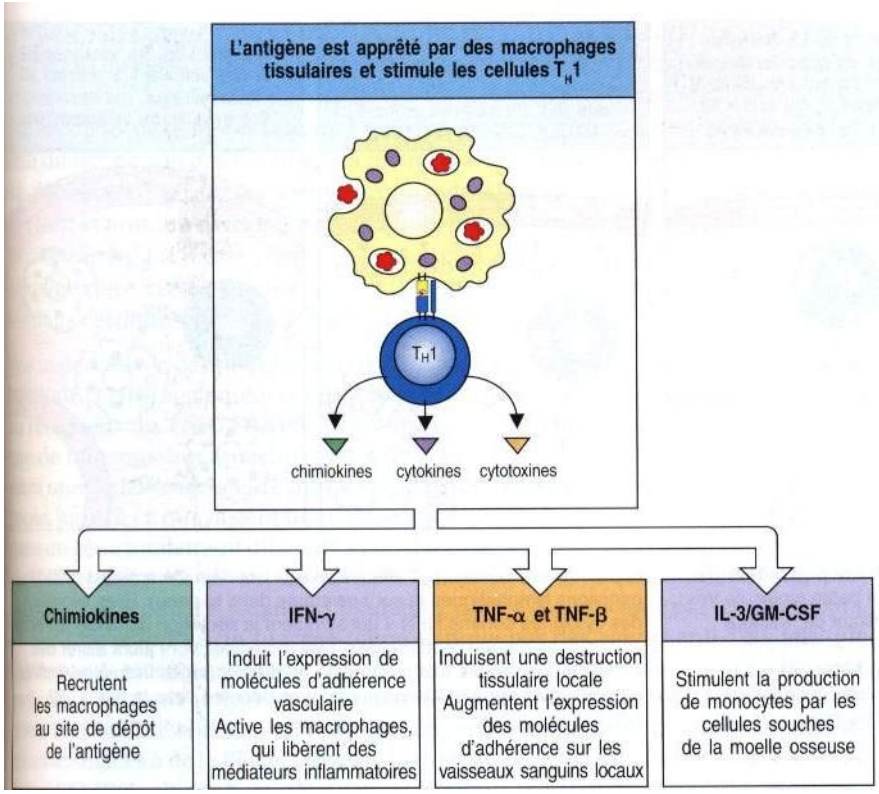


Fig. 13.30 L'hypersensibilité retardée (type IV) dépend des chimiokines et cytokines libérées par les cellules T_H1 stimulées par l'antigène. L'antigène dans les tissus locaux est apprêté par les cellules présentatrices d'antigène et présenté par les molécules du CMH de classe II. Les cellules T_H1, qui reconnaissent l'antigène localement au site d'injection, libèrent des chimiokines et des cytokines qui recrutent les macrophages là où l'antigène s'est déposé. La présentation de l'antigène par les macrophages récemment recrutés amplifie la réponse. Les cellules T peuvent aussi affecter les vaisseaux sanguins locaux par la libération de TNF-α et de TNF-β et stimuler la production de macrophages par libération d'IL-3 et de GM-CSF. Enfin, les cellules T_H1 activent les macrophages par libération d'IFN-γ et de TNF-α et, en exprimant le ligand de Fas à leur surface, ils tuent des macrophages et d'autres cellules sensibles.

4) <u>Hypersensibilité granulomateuse</u>

Lorsque l'Ag introduit dans la peau ou dans un autre tissu ne peut pas être éliminé et persiste à l'intérieur des macrophages, la réaction d'HS de type tuberculinique évolue en quelques semaines en une réaction d'HS granulomateuse avec formation d'un granulome inflammatoire composé, en plus des macrophages, de cellules épithéloïdes et de cellules géantes accompagnées de lymphocytes et de polynucléaires et entourées d'une fibrose importante due à la prolifération de fibroblastes avec synthèse accrue de collagène. Les cellules épithéloïdes et les cellules géantes correspondraient à une étape terminale de la différenciation des cellules de la lignée monocytaire.

L'HS granulomateuse peut se rencontrer au cours de la tuberculose, de la lèpre (test de Mitsuda), de la sarcoïdose et de la maladie de Crohn. Elle peut aussi être induite par des substances non antigéniques comme le talc, l'amiante ou la silice (le macrophage ne pouvant pas digérer ces substances inorganiques).

5) Réaction de Jones Motte ou hypersensibilité retardée à polynucléaires basophiles

L'induction de ce type d'HS peut être réalisée chez l'animal par des injections intra-dermiques d'Ag en présence d'adjuvant incomplet de Freund, de complexes Ag-Ac en excès d'Ac ou de petites quantités d'Ag.

Cette forme d'HSR diffère des autres types d'HSR par la prédominance des PNB au niveau de l'infiltrat cellulaire péri-vasculaire (30 à 70 %), son caractère transitoire (la sensibilisation obtenue 8 jours après la première injection disparait 1 à 4 semaines après) et son intensité plus faible.

Références

1- Immunobiologie. Charles A. *Janeway, Kenneth Murphy, Paul Travers, Marc Walport. 3ème édition française, traduction de la 7ème édition anglaise par Pierre L. Masson.* De Boeck, 2009.

2- Fondements de l'Immunologie. Peter J. *Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, Ivan M. Roitt, traduction de la 7ème édition anglaise par Pierre Masson*. De Boeck, 2008.

3- Atlas de Poche d'Immunologie. *G. Burmester, A. Pezzutto*. Traduction française par P. V. Endert, 2ème édition. Médecine-Sciences Flammarion, 2005.

4- Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. *Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman*. Traduction de la 2ème édition anglaise. Elsevier, 2005.

5- Immunologie. Aide-mémoire illustré. David Male. Traduction de la 4ème édition anglaise par *Paul Fonteneau*. De Boeck, 2002.

6- Immunologie. Jean Pierre *Revillard avec la collaboration de l'Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française (ASSIM).* De Boeck, 2001.

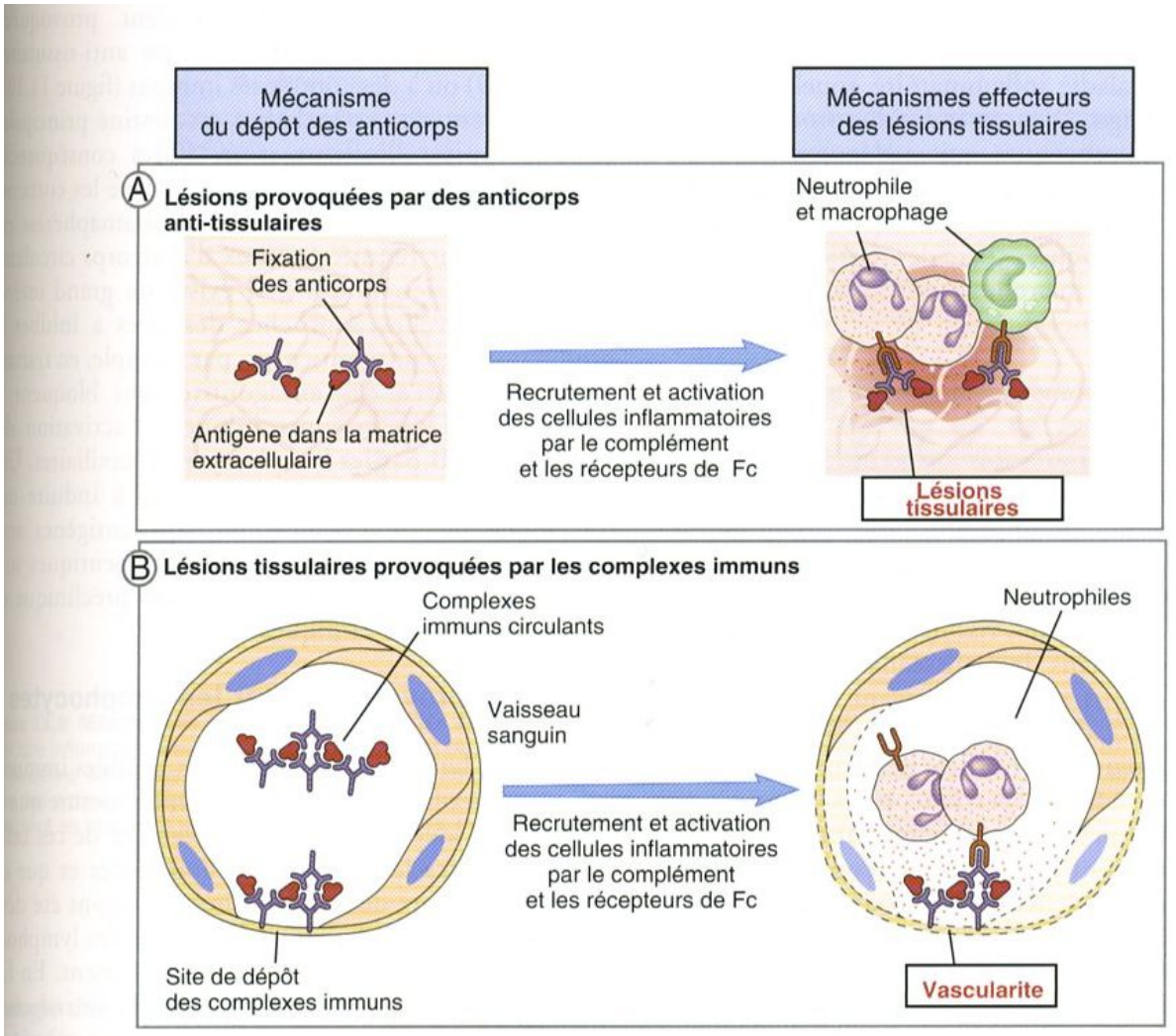
7- Immunologie. Le cours de Janis Kuby. Avec questions de révision. *Richard A. Goldsby, Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne. Traduction de la 4ème édition anglaise par Serge Weinman.* Dunod, 2001.

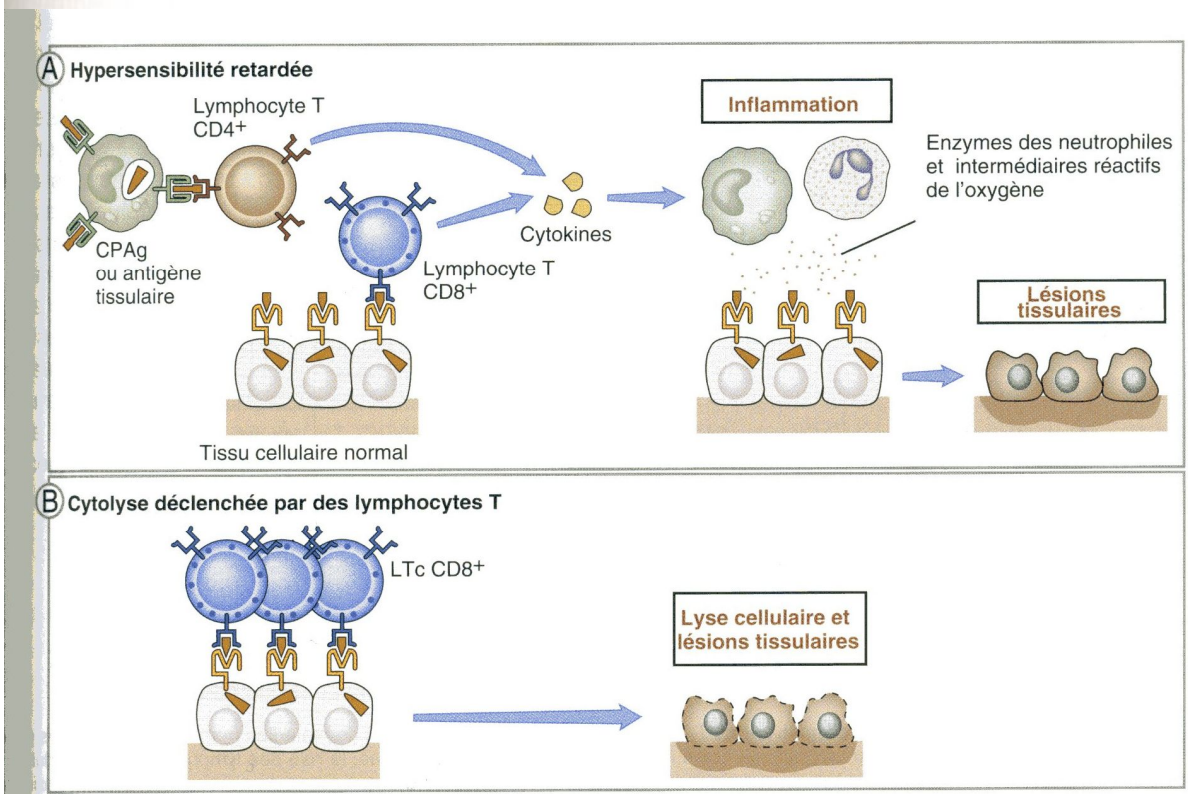
8- Immunologie Fondamentale. *Hatem Masmoudi et Amel Ben Ammar El-Gaaied.* Centre de Publication Universitaire, Tunis. 2000.

9- Immunologie. *I.M Roitt, J. Brostoff, D.K Male*. De Boek Université, 1994.

10- Immunologie clinique. J. *Brostoff, G.K Scadding, D. Male, I.M Roitt*. De Boek Université, 1993.

11- Les cytokines. *Jean Marc Cavaillon*. Masson, 1996.
12- HLA, Fonctions immunitaires et applications médicales. *Jacques Colombani*. John Libbey Eurotext, 1993.
13- Traité d'Immunologie. *Jean François Bach*. Flammarion Médecine Sciences, 1993.
14- Cours annuel de la Société Française d'Immunologie (SFI) 1991-1996, 2003.
15- Immunologie clinique ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990.
16- Immunologie générale ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990.
17- Méthodes en Immunologie. ASSIM. *Medsi/Mc Graw-Hill*, 1990
18- Cours d'Immunologie générale de l'Institut Pasteur de Paris. 1989, 1993.
19- Cours d'Immunopathologie de l'Institut Pasteur de Paris. 1988, 1992.


Mécanisme du dépôt des anticorps
Mécanismes effecteurs des lésions tissulaires
A Lésions provoquées par des anticorps anti-tissulaires
Fixation des anticorps
Antigène dans la matrice extracellulaire
Recrutement et activation des cellules inflammatoires par le complément et les récepteurs de Fc
Neutrophile et macrophage
Lésions tissulaires
B Lésions tissulaires provoquées par les complexes immuns
Complexes immuns circulants
Vaisseau sanguin
Site de dépôt des complexes immuns
Recrutement et activation des cellules inflammatoires par le complément et les récepteurs de Fc
Neutrophiles
Vascularite


A Hypersensibilité retardée
Lymphocyte T CD4+
CPAg ou antigène tissulaire
Lymphocyte T CD8+
Cytokines
Tissu cellulaire normal
Inflammation
Enzymes des neutrophiles et intermédiaires réactifs de l'oxygène
Lésions tissulaires
B Cytolyse déclenchée par des lymphocytes T
LTc CD8+
Lyse cellulaire et lésions tissulaires

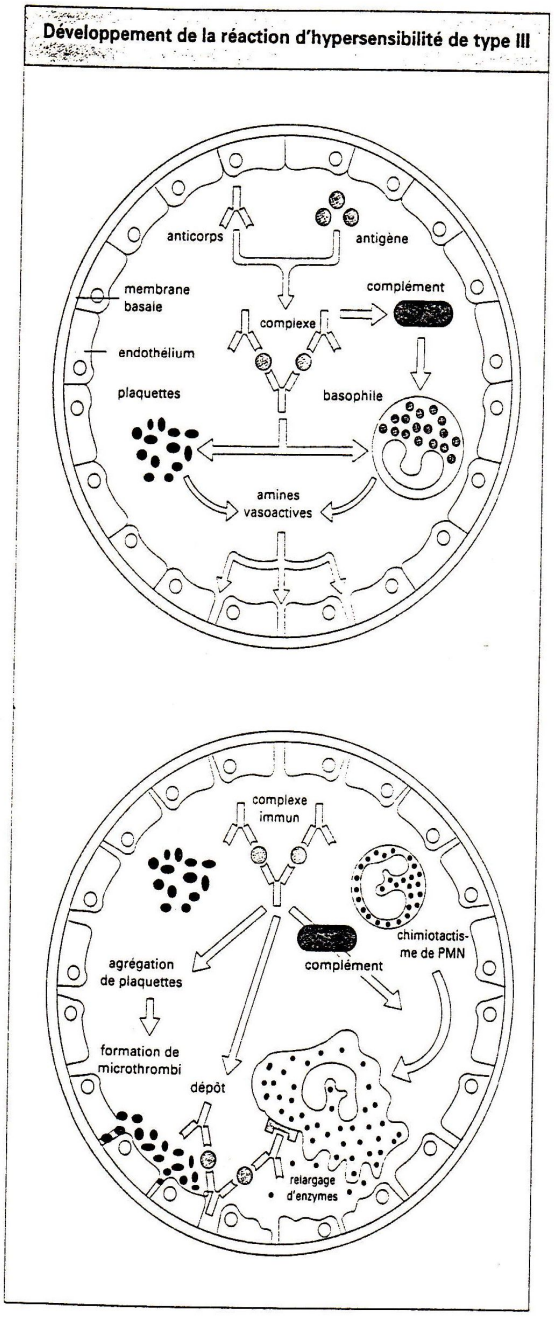


Fig. 1.8 Des complexes immuns (CI) activent le complément libérant les fragments C3a et C5a qui provoquent l'exocytose de médiateurs par des basophiles et des mastocytes. Ils activent les plaquettes via leurs récepteurs pour Fc induisant la libération d'histamine et d'eicosanoïdes et la formation de microthrombi. Des médiateurs agissent sur les parois vasculaires et des neutrophiles activés par le C5a, augmentent la perméabilité vasculaire. Des dépôts de CI sur des endothéliums provoquent la fixation de facteurs du complément et ainsi le chimiotactisme et la stimulation de phagocytes.

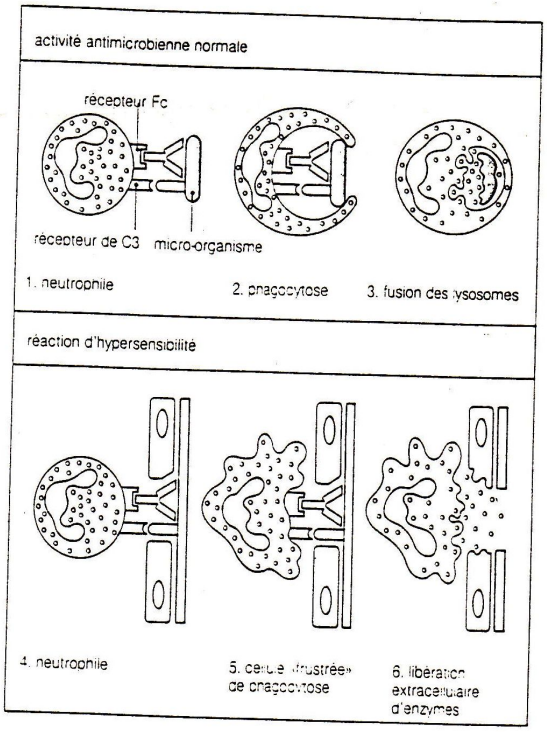


Fig. 20.8 Mécanismes de constitution des lésions dans l'hypersensibilité de Type II. Les lésions provoquées par les neutrophiles ne sont qu'un reflet de leur activité antimicrobienne normale. Les neutrophiles se lient aux micro-organismes opsonisés grâce à leurs récepteurs pour Fc et C3 (1). La bactérie est ensuite phagocytée (2) et détruite quand les lysosomes fusionnent pour former un phagolysosome (3). Dans les réactions d'hypersensibilité, les cellules de l'hôte, recouvertes d'anticorps, sont phagocytées de la même façon ; mais quand la cible est de taille trop importante, dans le cas d'une membrane basale par exemple (4), la phagocytose ne peut être menée à son terme (5) et les neutrophiles «frustrés» libèrent le contenu de leurs lysosomes dans le milieu extracellulaire, endommageant ainsi les cellules environnantes (6).

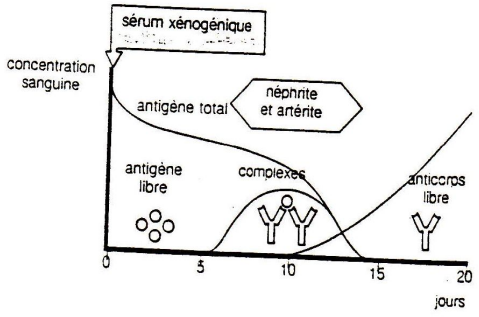


Fig. 21.8 Evolution de la maladie sérique expérimentale. Après injection de sérum xénogénique, l'antigène libre est retrouvé dans le sérum pendant 5 jours environ. Ensuite, les anticorps dirigés contre la ou les protéines étrangères apparaissent et se lient à l'antigène. C'est durant cette période que se manifestent les symptômes de néphrite ou d'artérite. Lorsque le taux d'anticorps augmente, les complexes sont éliminés et le syndrome disparaît.

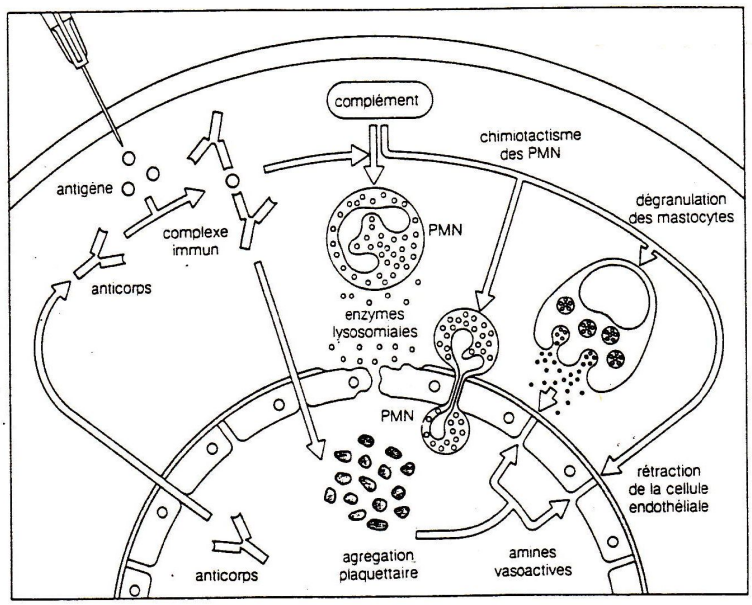


Fig. 21.11 La réaction d'Arthus. L'antigène injecté par voie intradermique se lie aux anticorps circulants spécifiques, entraînant la formation de complexes immuns. Les complexes activent le complément et agissent sur les plaquettes qui libèrent leurs amines vasoactives. Les fragments C3a et C5a du complément provoquent une rétraction de la cellule endothéliale, la dégranulation des mastocytes et l'attraction des polynucléaires vers le point d'injection. Les produits libérés par les mastocytes, en particulier l'histamine et les leucotriènes, induisent une augmentation du débit sanguin et de la perméabilité capillaire. La réaction inflammatoire est augmentée par les enzymes lysosomiales libérées par les polynucléaires. De plus, le C3b qui recouvre les complexes facilite leur phagocytose.

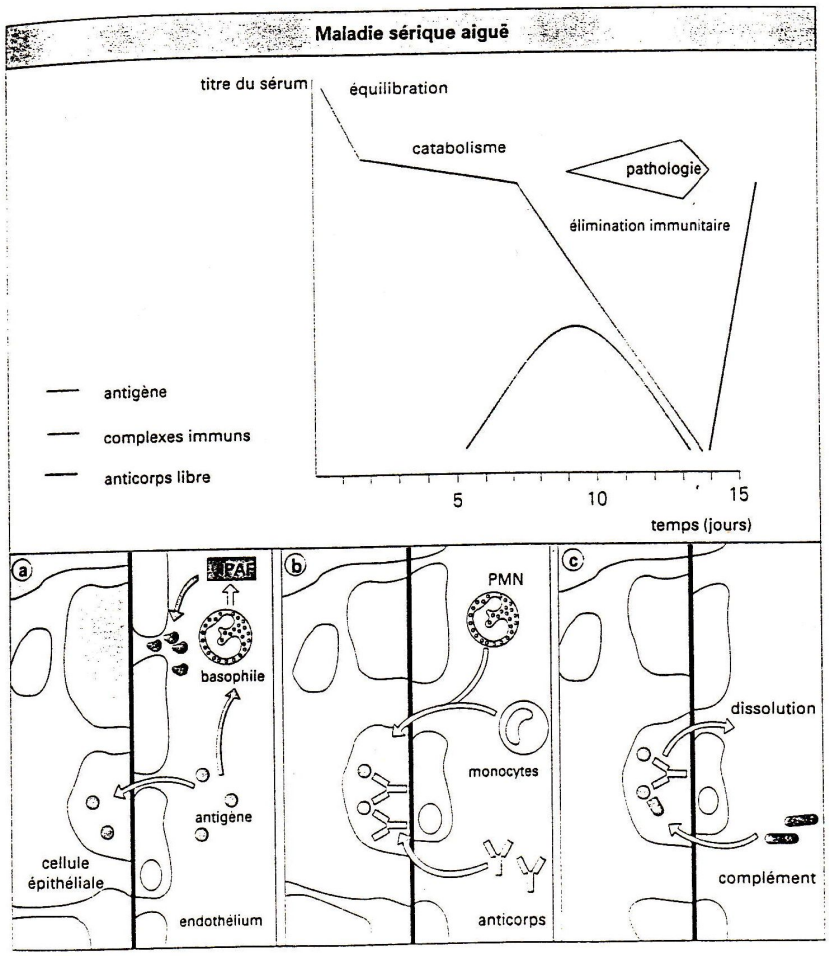


Fig. 8.3 En haut : après injection d'antigène (BSA), il y a une période où l'antigène s'équilibre dans les liquides extracellulaires; il est alors lentement catabolisé et son taux diminue rapidement après l'initiation de la formation d'anticorps vers le cinquième jour. Des complexes immuns sont présents entre le 5e et le 13e jour, coïncidant avec le développement de vascularites et de glomérulonéphrites. En bas : pathologie du rein a) au début, l'antigène se dépose dans les espaces sous-epithéliaux et, dans certains cas, activent les basophiles à relâcher du PAF. b) l'anticorps se lie à l'antigène; les neutrophiles et monocytes sont attirés à ces sites et provoquent des lésions pathologiques c) à la dernière phase, des dépôts de complément se font et peuvent contribuer à la solubilisation des complexes.

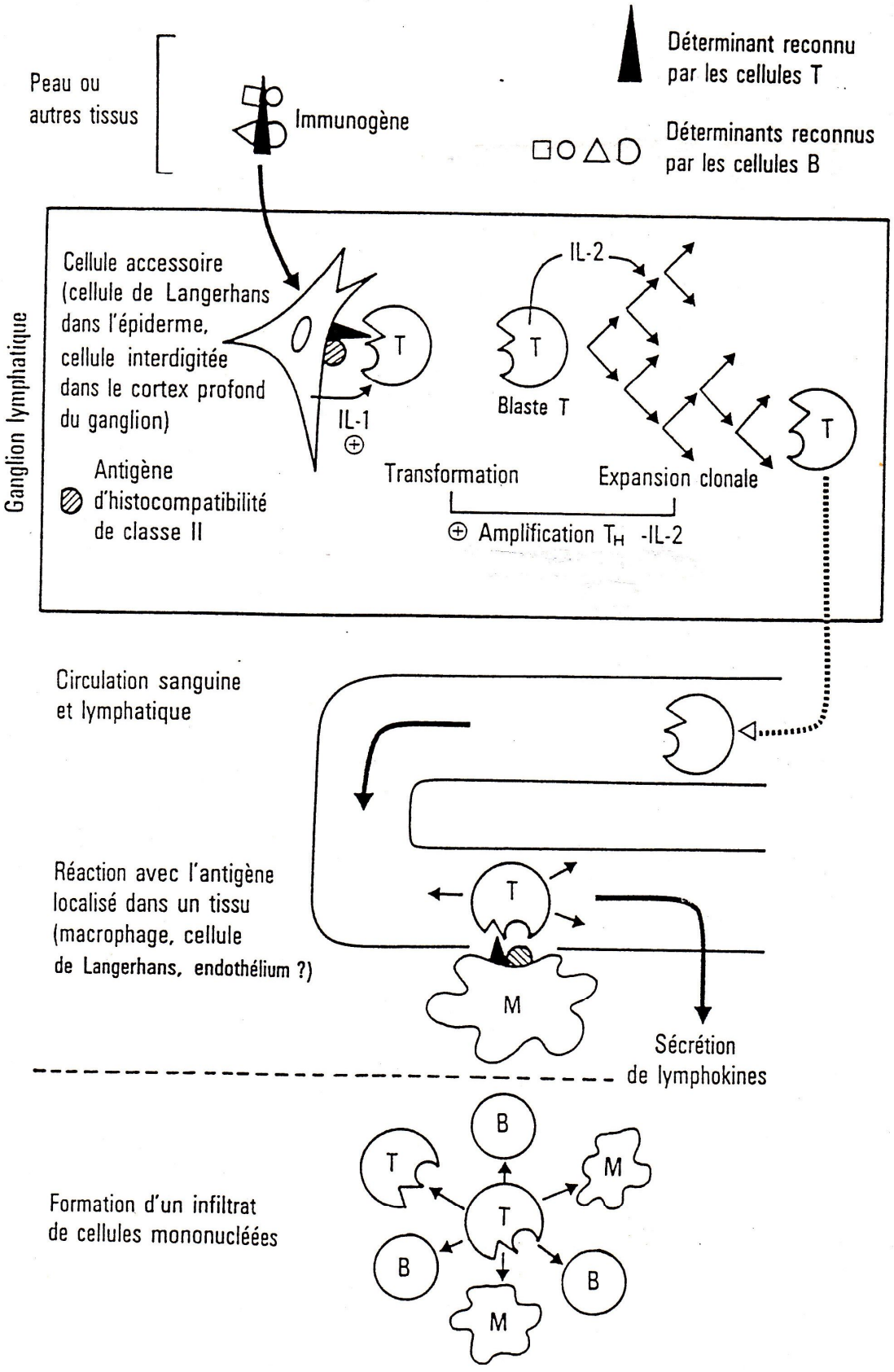


Fig 20-5 : Principales étapes d'induction et d'expression de l'hypersensibilité retardée