

# Immunopathologie

## I. Introduction

## II. Immunologie fondamentale

### A. Les cellules impliquées dans la réponse immune spécifique :

- Lymphocytes B
- Lymphocytes T
- Lymphocytes NK
- Cellules dendritiques
- Macrophages

### B. Les molécules de signalisation intercellulaire

## III. Immunologie fonctionnelle : aspects morphologiques

### A. Rappel d'histologie :

- Thymus
- Rate
- Ganglion lymphatique
- Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

### B. Réponse humorale : rôle du follicule lymphoïde

## IV. Immunopathologie :

### A. Hypersensibilité ou allergie :

#### 1. Hypersensibilité de type I :

- Caractéristiques générales
- Etiologies
- Pathogénèse
- Formes cliniques
  - Réaction au niveau tissulaire
  - Réaction au niveau intra vasculaire

#### 2. Hypersensibilité de type II :

- Caractéristiques générales
- Pathogénèse
- Formes cliniques

#### 3. Hypersensibilité de type III :

- Caractéristiques générales
- Pathogénèse
- Formes cliniques
  - Réactions systémiques
  - Réaction locale

#### 4. Hypersensibilité de type IV (hypersensibilité retardée) :

- Pathogénèse
- Formes cliniques

### B. Auto-immunité :

- Lupus érythémateux disséminé
- Thyroïdite auto-immune de Hashimoto
- Les vascularites

### C. Transplantation et greffe :

- Rejet sur aigu
- Rejet aigu
- Rejet chronique

### D. Déficit immunitaire :

- Immunodéficits primaire
- Immunodéficits acquis ou secondaires

### E. Hémato-immunologique :

- Thrombopénies et purpuras
  - Thrombopénies périphériques
  - Thrombopénies centrales
- Syndromes mononucléosiques

## V. Conclusion

## I. Introduction :

L'immunité : c'est l'ensemble des phénomènes humoraux et cellulaires mis en jeu par l'organisme après l'introduction d'un antigène. Elle implique :

- ⇒ La reconnaissance du soi et du non soi
- ⇒ La tolérance du soi
- ⇒ La capacité de réagir contre les substances étrangères, agents infectieux, tissus étrangers, cellules néoplasiques pour les neutraliser et les éliminer.

Antigène : substance contre laquelle une réaction immune peut être déclenchée. Elle se caractérise par

- Antigénicité :
- Immunogénicité :
- Spécificité : l'Ag ne réagit qu'avec l'anticorps (Ac) à qui il a donné naissance.

On distingue ainsi plusieurs types d'Ag : Xeno-Ag ; Allo-Ag ; Auto-Ag...

## II. Immunologie fondamentale :

### A. Les cellules impliquées dans la réponse immune spécifique

#### ▪ Lymphocytes B

Les lymphocytes B sont des lymphocytes capables de synthétiser des immunoglobulines, qu'ils expriment à leur surface sous la forme d'un complexe : le récepteur des cellules B (BcR). Lorsqu'ils sont stimulés, ils peuvent se différencier en plasmocytes qui sécrètent les immunoglobulines.

Les lymphocytes B expriment des marqueurs qui permettent de les identifier en immunohistochimie (Ig membranaires, CD79a => BcR, DR (molécule de classe II du CMH), CD20).

#### ▪ Lymphocytes T

Les lymphocytes T sont des lymphocytes exprimant le récepteur des cellules T (TcR).

Ils se différencient dans le thymus, ou en périphérie, (tube digestif). Il en existe 2 populations T4 (auxiliaires) et T8 (cytotoxiques).

Les lymphocytes T expriment des marqueurs qui permettent de les identifier en immunohistochimie (complexe ab ou complexe gd qui s'associe aux différentes chaînes du CD3 => TcR, CD2, CD4, CD5, CD7, CD8. Lorsqu'ils sont activés, les lymphocytes T expriment DR et CD25. Les lymphocytes T dits "mémoire" expriment généralement CD45 RO.

#### ▪ Lymphocytes NK

Les lymphocytes NK (natural killer) sont des lymphocytes ayant une activité cytotoxique spontanée, sans sensibilisation préalable. Ils se distinguent également des 2 autres lignées lymphoïdes par l'absence de réarrangement des gènes des immunoglobulines et du TcR. Les NK expriment le CD56 et d'autres marqueurs communs avec la lignée T (CD2, CD7).

#### ▪ Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques initient la réponse immune en présentant les antigènes (Ag) aux lymphocytes T. D'autres cellules tels les lymphocytes B et les macrophages sont capables d'assurer cette tâche, moins efficacement, et les cellules dendritiques sont les seules capables d'activer les lymphocytes T dits "naïfs".

Elles sont situées en périphérie, dans les épithéliums (ex : cellules de Langerhans des épithéliums malpighiens et respiratoires) ou dans l'interstitium des viscères.

Elles captent les antigènes, les internalisent et les apprêtent tout en migrant dans les zones T des organes lymphoïdes secondaires, où elles présentent les déterminants antigéniques aux

lymphocytes T grâce aux molécules de classe II du CMH. Dans le paracortex des ganglions lymphatiques, ces cellules sont appelées cellules dendritiques interdigitées.

La cellule dendritique folliculaire des centres germinatifs des ganglions lymphatiques appartient à une lignée différente des autres cellules dendritiques, elle présente l'Ag sous sa forme native aux lymphocytes B. Elle est caractérisée par son noyau (double triangle) et sa localisation au sein des follicules lymphoïdes.

#### ▪ Macrophages

Les macrophages dérivent des monocytes circulants. Ils se localisent dans la quasi-totalité des tissus, ++ foie (cellule de Kupffer), SNC (microglie), poumon (macrophages alvéolaires), follicules lymphoïdes (macrophages à corps tingibles),... Les macrophages ont pour principale fonction la détertion par phagocytose. Ils jouent également un rôle accessoire dans l'immunité spécifique en présentant les déterminants antigéniques aux lymphocytes T préalablement activés. Les macrophages expriment, entre autres, CD68, CD4 et DR.

### B. Les molécules de signalisation inter-cellulaire

Les communications inter-cellulaires se font soit par contact direct, grâce aux molécules d'adhérence soit par la sécrétion, dans le milieu interstitiel, de substances: les cytokines.

Les cytokines sont des facteurs solubles (hormones) produits par les leucocytes et agissant localement par des mécanismes auto- ou paracrines, parfois à distance (endocrines).

Il existe de nombreuses cytokines, qui se caractérisent en particulier par la ou les cellules productrices et la ou les cellules cibles. On peut distinguer :

- cytokines "pro-inflammatoires" (IL-1 et IL-6), produites (macrophages) : effets pléomorphes
- cytokines "Th1" (IL-2, IFN $\gamma$ , IL-12) => réponse de type cellulaire,
- cytokines "Th2" (IL-4, IL-10) => réponse humorale.

### III. Immunopathologie :

#### A. Hypersensibilité ou allergie :

C'est une Réaction immunitaire excessive secondaire à l'introduction d'un allergène. Elle varie en fonction du terrain, les modalités d'apport et de la nature de l'Ag, la localisation du (Ag-Ac) et le mécanisme (Immunité humorale ou cellulaire)

Elle revêt plusieurs formes :

- vasculo-exsudative = urticaire
- nécrosante = nécrose fibrinoïde
- granulomateuse = IDR à tuberculine
- nécrosante & granulomateuse = nodule rhumatoïde

Elle met en jeu l'immunité cellulaire (action des lymphokines) et humorale (libération par le mastocyte d'amines vaso-actives (histamine, sérotonine) et de SRSA (slow reactive substance of anaphylaxis)

Selon le mécanisme de production des lésions tissulaires, Gell et Coombs ont décrit 4 types classiques de réactions d'hypersensibilité (HS) :

- ⇒ Hypersensibilité de type **I** (immédiate ou réaction anaphylactique)
- ⇒ Hypersensibilité de type **II** (médiée par les anticorps ou réaction cytotoxique)
- ⇒ Hypersensibilité de type **III** (médiée par les complexes immuns)
- ⇒ Hypersensibilité de type **IV** (retardée ou la RI cellulaire)

#### 1. Hypersensibilité de type I

a. Caractéristiques générales :

- Est déclenchée par divers antigènes collectivement appelées allergènes capables de produire une variété d'événements, localisées le plus souvent au niveau des muqueuses et appelées des réactions allergiques
- Est médiée par des anticorps de classe IgE (également appelés réagines) comme réponse à la stimulation des lymphocytes T auxiliaires (helper) de type 2 (Th2) par des allergènes
- Survienne chez des personnes atopiques (qui ont une prédisposition héréditaire pour des manifestations allergiques). Si un des parents est atopique, l'incidence des manifestations allergiques est de 40%, si les deux parents sont atopiques, l'incidence augmente à 80%.
- Les individus atopiques ont les niveaux sériques d'IgE augmentés, une hyper éosinophilie et des tests cutanés positifs à des nombreux allergènes.

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

- **Inhalation**: pollen, la poussière de maison (contenant les acariens), les moisissures, les produits animaux (poils, plumes, salive, urine), tabac / fumée de cigarette, les produits chimiques (chlore, parfums d'ambiance, encens)

- **Digestive**: œufs, lait, noix/arachides, amandes, crustacés et fruits de mer, médicaments (antibiotiques)

- **Injectable**: piqûres d'insectes, les médicaments

- **Cutanée** : produits chimiques (cosmétiques), produits des animaux

c) Pathogénèse : L'HS de type I se développe en 3 étapes:

a. L'étape de SENSIBILISATION

b. L'étape d'ACTIVATION

c. L'étape EFFECTRICE avec 2 phases: précoce et tardive

⇒ L'étape de **SENSIBILISATION** :

- A lieu au premier contact avec l'allergène, qui est reconnu par le lymphocyte B via le récepteur BCR spécifique et/ou il est capturé, processé et présenté par les macrophages et les cellules dendritiques au niveau des ganglions lymphatiques aux lymphocytes T naïves qui vont se différencier en lymphocytes Th2.

- les lymphocytes Th2 libèrent des cytokines tels que:

- ✓ IL-4 et IL-13, responsables pour 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 l'activation

- IgE sont des anticorps cytophiles – elles se fixent aux récepteurs pour le Fc des IgE de la surface des mastocytes et des basophiles (ce qui augmentera la durée de vie des IgE de quelques jours à plusieurs mois)

⇒ L'étape d'**ACTIVATION**

- se déclenche lors du **deuxième contact** (et les suivantes) avec l'allergène

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

i. Les **médiateurs PRIMAIRES** (préformés) :

□ l'**histamine**

□ les **facteurs chimiotactiques** pour les éosinophiles (ECF) et les neutrophiles (NCF)

□ des protéases (la tryptase)

ii. Les **médiateurs SECONDAIRES** (nouvellement formés à partir des phospholipides de la membrane sous l'action de la phospholipase A2):

□ les dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes)

□ le facteur d'activation des plaquettes (PAF)

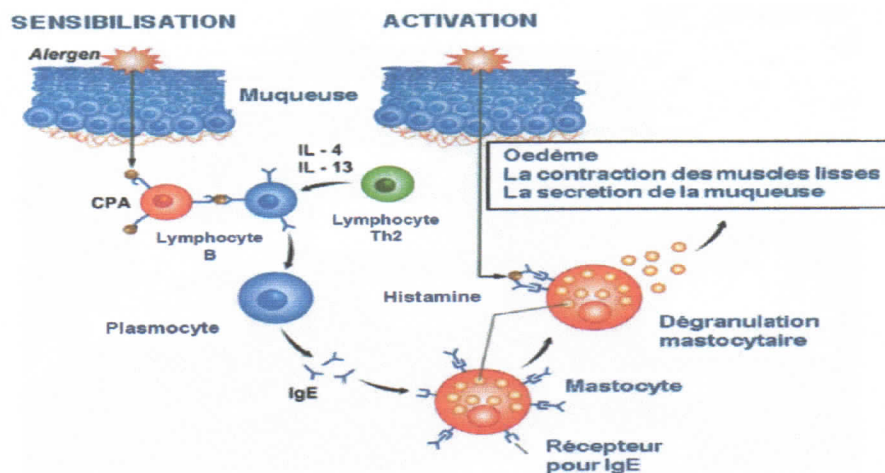


Fig 1. La réaction d'HS type I

⇒ L'étape **EFFECTRICE** avec 2 phases :

✓ **La phase précoce** de l'allergie est caractérisée par:

- **début rapide** (minutes après la deuxième exposition à l'allergène, persiste plusieurs heures)

- est une conséquence de la libération principalement des **médiateurs primaires** par la dégranulation des mastocytes ; un rôle important est attribué au **mastocytes** qui libèrent l'**histamine** (responsable de la sensation de démangeaison et de l'hypersécrétion des glandes muqueuses)

- la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire déterminent **œdème tissulaire**

- le spasme de la musculature lisse bronchique et intestinale détermine **bronchoconstriction et hypermotilité intestinale**

- infiltrat cellulaire modéré avec la prédominance de **polynucléaires neutrophiles**

✓ **La phase tardive** de l'allergie est caractérisée par:

- **apparition tardive** (2-4 heures après l'exposition, persiste pour 1-2 jours) mais si l'exposition à l'allergène est fréquente ou continue, ça conduit à une **inflammation chronique**

- est la conséquence de la libération des **facteurs chimiotactiques (ECF, NCF)** et la **synthèse des médiateurs secondaires à l'effet bronchoconstricteur** (leucotriènes C4, D4, E4) et **chimiotactique** (la leucotriène B4)

- est caractérisée par un **érythème, induration, sensation de brûlure** et des démangeaisons locales

- l'infiltrat cellulaire est abondant avec la prédominance des **éosinophiles et des mononucléaires (monocytes et lymphocytes)**

- dans les formes chroniques avec localisation au niveau de la muqueuse bronchique se produit **l'hyperréactivité bronchique et le remodelage des voies respiratoires.**

c. Formes cliniques de l'hypersensibilité type I :

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

**a) Réaction au NIVEAU TISSULAIRE:**

- La **rhinite allergique** (r. Ag-Ac au niveau de la muqueuse nasale qui entraîne une hyperperméabilisation vasculaire, les pertes de liquide plasmatique à la surface de la muqueuse et la congestion locale → **rhinorrhée aqueuse, éternuements, la sensation de nez bouché**)

- **L'asthme bronchique allergique ou extrinsèque** (r. Ag-Ac au niveau de la muqueuse bronchique produit le rétrécissement des bronches par: le spasme de la musculature bronchique, l'œdème de la muqueuse et l'hypersécrétion de mucus visqueux et adhérent → *dyspnée expiratoire, une respiration sifflante appelée "wheezing", toux et expectoration*)
- La **dermatite atopique**
- L'**urticaire**
- La **gastro-entérite allergique**

#### **b) Réaction au NIVEAU INTRAVASCULAIRE:**

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

## **2. L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE II (CYTOTOXIQUE)**

### **1) caractéristique générale :**

- **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) Pathogénèse :**

- 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 cytolyse MEDIATEE PAR L'ACTIVATION DU COMPLEMENT**

- le système du complément est activé par *la voie classique* (rapide), par les complexes Ag-Ac (où Ac sont des classes des IgG ou IgM) (**Fig.2a**)
- le but finale de l'activation du complément est la **formation du complexe d'attaque membranaire C5b-C9**, complexe qui par l'assemblage sur les membranes cellulaires forme des **pores transmembranaires** qui permettent un flux bidirectionnel des ions et des micromolécules, l'entrée de l'eau et la **cytolyse osmotique**

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

- par la réaction Ag - Ac de classe IgG, les cellules cibles sont capturées par les macrophages spléniques et hépatiques (qui ont des récepteurs pour le fragment Fc des IgG) ; dans le cas des complexes qui contiennent IgM la phagocytose est favorisée par l'activation du complément et la fixation du C3b (opsonine) sur la surface de la cellule cible – qui a fixé l'Ag. (**Fig.2b**)

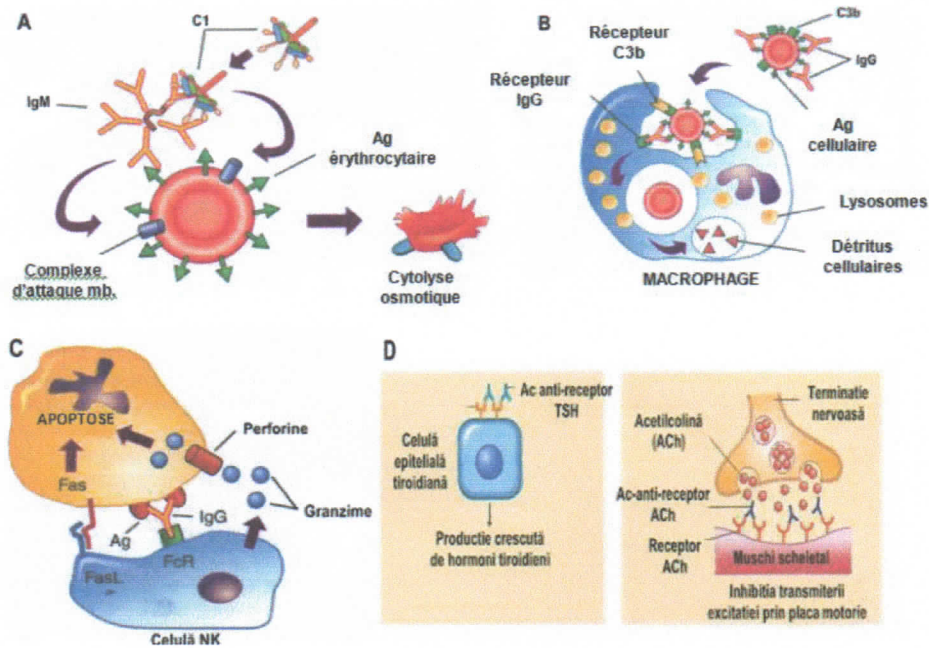
#### **c. La cytotoxicité DEPENDANTE DES ANTICORPS ("Antibody Dependent Cell Cytotoxicity", ADCC)**

- implique la destruction des cellules cibles portant des Ag par les *lymphocytes NK* (natural killer=tueurs naturels) qui ont des récepteurs pour la région Fc des Ac. Le NK se lie au Ac qui ont réagi avec l'Ag de la cellule cible et libère la *perforine* avec effet lytique au niveau de la membrane ; par les pores formés par la fixation de la perforine des enzymes pro-apoptotiques (granzymes) sont déversées au niveau de la cellule cible.
- c'est le principal mécanisme de lyse des **cellules tumorales et infectées par les virus** (**Fig.2c**)

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

- **Conséquences:**
  - \* la modulation de la fonction cellulaire – ex. les Ac anti-récepteur pour le TSH stimule la production des hormones thyroïdiennes dans la maladie de Basedow (**Fig.2d**)

\* le blocage de la fonction des récepteurs – ex. les Ac anti-récepteurs nicotiniqes de l'acétylcholine bloquent la transmission de l'excitation au niveau de la plaque motrice dans la myasthénie (Fig.2d)



### 3) les formes cliniques de HS type II :

a. La cytolyse par l'ACTIVATION DU COMPLEMENT est impliquée dans :

- **Les accidents transfusionnels** (transfusions incompatibles dans le système ABO)

les anticorps de classe IgM du récepteur (alpha et bêta agglutinines) réagissent avec les antigènes (agglutinogènes A et B) de la surface des globules rouges du donneur et produisent une hémolyse rapide intravasculaire par l'activation du complément

- **Le syndrome de Goodpasture**

- Est une glomérulonéphrite (GN) déterminée par la formation des *auto anticorps de classe IgG dirigés contre les Ag intrinsèques de la membrane basale glomérulaire* avec l'activation locale du système du complément et la phagocytose → destruction enzymatique de la membrane basale et la libération de nouveaux Ag dans la circulation → cercle vicieux d'amplification de formation des autoAc
- Les auto Ac formés peuvent réagir de façon croisée avec des Ag structurellement similaires de la membrane basale des vaisseaux pulmonaires → *vasculite pulmonaire chez certains patients avec glomérulonéphrite*

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

- L'anémie hémolytique auto-immune quand:
  - Production des Ac antiérythrocytaires de classe IgG qui réagissent avec Ag de la membrane érythrocytaire → les hématies sensibilisées par la fixation des IgG sont phagocytées par les macrophages spléniques (dans les anémies immuno-hémolytiques aux Ac à chaud)
  - Dans le cas de la génération des Ac antiérythrocytaires de la classe IgM a lieu l'activation du complément + la fixation de C3b (opsonine) sur la surface des érythrocytes sensibilisées par la fixation de l'IgM qui active la phagocytose au niveau des macrophages hépatiques (dans les anémies immunohémolytiques aux Ac à froid)
- **L'anémie hémolytique induite par les médicaments**

- La fixation de la pénicilline (rôle d'haptène) sur la membrane érythrocytaire induit la synthèse d'IgG contre le complexe érythrocyte-médicament
- Les érythrocytes sensibilisés par fixation des IgG souffrent l'érythrophagocytose splénique et cytolysé médiée par l'activation du complément

- **L'érythroblastose foetale (maladie hémolytique du nouveau-né)**

- Se produit dans le cas de l'incompatibilité Rh, avec **la mère Rh (-) et le fœtus Rh (+)**
- Lors de la première grossesse, au cours de la naissance, les hématies fœtales qui présentent à la surface l'antigène Rh entrent en contact avec le système immunitaire de la mère Rh (-) ce qui conduira à la sensibilisation de la mère (réponse immunitaire *primaire* avec la synthèse d'Ac anti-Rh de la classe des IgM)
- Pendant les grossesses ultérieures avec la persistance de l'incompatibilité, le déclenchement de la réponse immune *secondaire* chez la mère est responsable de la synthèse d'Ac anti-Rh de classe IgG qui passent dans la circulation foetale, induisant la lyse des érythrocytes foetaux. Le bébé est né avec une *anémie hémolytique* et présente le risque d'ictère nucléaire si les valeurs de la bilirubine indirecte sont > 20 mg% (le stockage de cette substance toxique dans les ganglions basaux avec des séquelles neurologiques)

- **L'anémie pernicieuse**

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

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

- **La maladie de Graves**

- La production des autoanticorps avec effet stimulateur qui agissent en se fixer sur les récepteurs de TSH de la thyroïde □ hyperthyroïdisme

- **Myasthénie gravis**

- La production des autoanticorps contre les récepteurs de l'acétylcholine du niveau de la membrane post-synaptique de la plaque neuromotrice → épisodes d'hypotonie et de fatigue musculaire sévères

### 3. C. HYPERSENSIBILITE DE TYPE III (HYPERSENSIBILITE A COMPLEXES IMMUNS)

#### 1) Caractéristiques générales :

- 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 ducorps: MB vasculaire, glomérulaire, synoviale
- Les *antigènes* qui font partie des complexes immuns peuvent être externes ou internes:

- \* Externes:

- microbiens et viraux: GN poststreptococcique, GN de l'endocardite
- bactérienne, dans les maladies infectieuses (fièvre typhoïde, syphilis, mononucléose infectieuse), GN et arthrite de l'hépatite B
- médicaments (quinine, quinidine, phénacétine) ou des hormones → anémie et thrombopénie par mécanisme immunitaire
- 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) Pathogénèse :

Les étapes de la production des lésions dans l'hypersensibilité de type III (Fig. 3) sont:

- a) La formation et le stockage des complexes immuns dans les tissus du corps
- b) L'activation du complément avec la libération des anaphylatoxines et des facteurs chimiotactiques
- c) Le déclenchement d'une réaction inflammatoire avec exsudat et infiltrat cellulaire inflammatoire riche en macrophages
- d) L'activation des phagocytes avec libération des protéases lysosomales et des radicaux libres d'oxygène (RLO) → dommages de la membrane basale glomérulaire, capillaire et synoviale articulaire avec *glomérulonéphrite, vasculite et arthrite*
- e) La fixation des complexes immuns sur les récepteurs pour Fc de la membrane des plaquettes détermine l'adhésion et l'agrégation plaquettaire → la formation locale de micro-thrombi qui aggravent les lésions par une ischémie secondaire à l'obstruction des vaisseaux

## 3) Les Formes Cliniques De HS Type III

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

**a. Réaction SYSTEMIQUE** (quand le dépôt des complexes immuns affecte un ou plusieurs tissus ou organes) qui est à la base de la production des conditions suivantes :

- La maladie sérique
  - Est produite par l'administration à l'homme, avec but thérapeutique, du sérum antitoxique animal (par exemple, le sérum antitétanos de cheval) qui va induire la synthèse des Ac spécifiques orientés contre la protéine animale (Ig de cheval = antigéniques pour l'homme)
  - Les lésions généralisées (vasculite, arthrite, glomérulonéphrite) atteignent un maximum entre 8-14 jours ; puis les lésions sont réduites parce que les complexes immuns sont phagocytés et éliminés de la circulation.
- *La glomérulonéphrite poststreptococcique*
  - Surviennent après une pharyngite streptococcique et est déterminée par le dépôt de complexes immuns dans la membrane basale glomérulaire avec activation locale du complément et lésions responsables de l'hématurie et protéinurie.
- *L'anémie et la thrombocytopenie immune induite par les médicaments* (quinine, quinidine, phénacétine)
- *Les maladies auto-immunes* (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde)

**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*
  - Est la forme typique locale de *l'HS de type III expérimentale*
  - Cause : administration intradermique répétée de faibles doses d'Ag chez des animaux de laboratoire (lapins) augmentera les niveaux des IgG dans la circulation
  - Effets : l'administration ultérieure locale d'une dose élevée d'Ag entraînera une activation locale du complément → infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles au lieu de l'injection → vasculite nécrosante par la destruction de la MB vasculaire
- L'alvéolite allergique extrinsèque (pneumonie d'hypersensibilité)
  - Causes: L'inhalation chronique d'Ag organiques conduit à l'apparition des lésions interstitielles granulomateuses, dans la production desquelles sont impliquées les réactions d'HS de type III et IV
  - Les formes cliniques : **le poumon de fermier** (Ag dans le moule de foin),  
**le poumon des éleveurs d'oiseaux** (Ag des déjets de pigeons)

## 4. D. HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV (HYPERSENSIBILITE RETARDEE, REACTION CELLULAIRE)

## 1) Pathogénèse :

L'HS de type IV se développe en 2 étapes: l'étape de *sensibilisation* et l'étape *effectrice* (Fig.4)

### 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

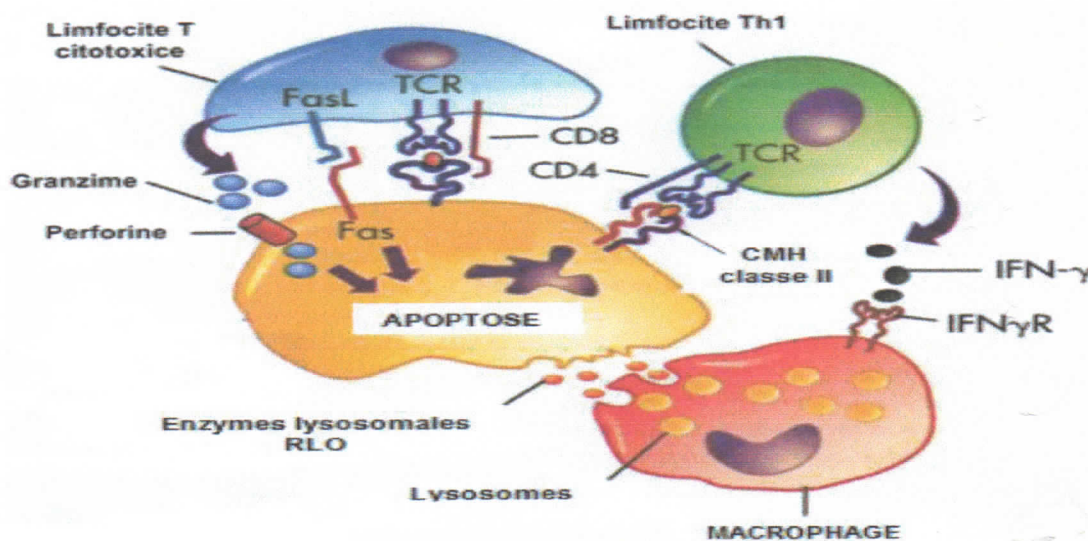
- Est déclenchée en 48 à 72 heures après un nouveau contact avec l'Ag qui détermine l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes Th1 sensibilisés :

- ✓ Les lymphocytes T cytotoxiques-effecteurs agissent directement sur les cellules cibles par la libération des protéines cytotoxiques ex, **perforine**, similaire structurellement et fonctionnellement au complexe d'attaque membranaire du complément (après l'insertion dans la membrane de la cellule cible → la formation des pores transmembranaires qui conduisent à la perte des électrolytes, l'entrée de l'eau → le gonflement et la lyse cellulaire)
- ✓ Les lymphocytes Th1 sécrètent des lymphokines avec effet chimiotactique - **IL-8** et d'activation des macrophages - **IL-2**, **IFN- $\gamma$** , **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, la blastomycose
- Les *infections virales*: herpès, oreillon
- La *dermatite (allergique) de contact*: plantes vénéneuses (fougères, chêne)
- Les *maladies auto-immunes* : la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite de Hashimoto, le diabète sucré de type 1



## 1) Auto-immunité :

2)

- 3) Les pathologies auto-immunes se définissent par une réponse immune contre un, ou plusieurs constituants de l'organisme. Elles peuvent se classer selon le mécanisme (humoral ou cellulaire) ou les organes atteints

Tableau: Exemples de pathologies auto-immunes

	Humorale	Cellulaire
<b>Spécifique d'organe</b>	<b>Peau</b> Pemphigus (Ac anti-IgG et C3 en résille) Pemphigoïde (Ac anti-IgG et C3, linéaire)  <b>Poumon+Rein</b> Syndrome de Goodpasture (Ac anti- membrane basale glomérulaire)	<b>Foie</b> Hépatite auto-immune Cirrhose biliaire primitive  <b>Thyroïde</b> thyroïdite d'Hashimoto  <b>Pancréas</b> Diabète insulino-dépendant  <b>Vaisseaux</b> Périartérite noueuse artérite de Horton
<b>Non spécifique d'organe</b>	Lupus érythémateux disséminé (Ac anti-ADN et auto-Ac divers)	

Parmi ces nombreuses pathologies, nous n'abordons que des exemples.

▪ **Le lupus érythémateux disséminé :**

C'est une maladie auto-immune systémique qui survient +++ chez la femme jeune. Elle est liée à un dérèglement de la réponse immune avec activation polyclonale des cellules B et production d'auto-anticorps variés, dont les plus caractéristiques sont les anticorps anti-ADN.

Sur le plan morphologique le lupus érythémateux disséminé est caractérisé par des lésions inflammatoires avec présence de complexes immuns (peau, articulations, séreuses, glomérules reinaux...) détectables par l'immunofluorescence.

▪ **La thyroïdite auto-immune de Hashimoto :**

Caractérisée par une hypothyroïdie + goitre, elle évolue à terme vers une insuffisance thyroïdienne.

La thyroïde est très remaniée par un important infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes dispersés ou regroupés en follicules I ou II aires avec des remaniements fibreux. Les cellules épithéliales bordant les vésicules peuvent être aplaties, cubiques, ou parfois en métaplasie oncocytaire.

▪ **Les vascularites :**

Encore appelées "angéites nécrosantes", les vascularites sont des maladies caractérisées par une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire (artères, artérioles, capillaires, veines) avec réaction I° périvasculaire. Elles peuvent être localisées ou systémiques. On distingue :

- vascularite des gros Vx : maladie de Horton (angéite des carotides ou artère temporale).  
maladie de Takayasu (artérite à cellules géantes qui atteint l'aorte).
- Vascularites des Vx de moyen calibre : périartérite noueuse (PAN).
- Vascularites des petits vaisseaux : périartérite microscopique (ou polyangéite), maladie de Wegener, purpura rhumatoïde.

4) **Transplantation et greffe :**

Le greffon se comporte comme ensemble Antigénique complexe qui sollicite toutes les formes de réactions immunologique, il n'y a pas de réaction immunitaire spécifique du rejet de greffe. Ce rejet s'installe dans la greffe et évolue de façon variable :

- ⇒ Rejet Suraigu : dans les mn qui suivent la greffe, le rein devient violet, avec vasoconstriction ++ et coagulation diffuse. Il est dû à la présence d'Ac préexistants qui doivent être recherchés avant la greffe.
- ⇒ Rejet Aigu : le + souvent réversible sous traitement, s'accompagne de lésions interstitielles (œdème, infiltrat T4, T8, macrophage), lésions tubulaires sans atteinte vasculaire.
- ⇒ Rejet Chronique : se manifeste par une altération progressive de la fonction rénale avec fibrose interstitielle, endartérite et glomérulopathie.

\* Réaction du greffon contre l'hôte :

Dans les greffes de MO les cellules du donneur réagissent contre les Ag de l'hôte => lymphocytolyse et des lésions du foie, peau, TD...

5) Déficits immunitaires :

**Déficits immunitaires primitifs (I) :**

Ils peuvent affecter l'immunité spécifique (humorale et/ou cellulaire) et non spécifique et se caractérisent par une sensibilité aux infections par des germes opportunistes tels pneumocystis, cryptocoque ou mycobactéries atypiques dont le diagnostic est souvent fait par l'anatomopathologiste.

- Immunité cellulaire :

- ✓ Syndrome de Di George

- Cas le plus pur des déficits sélectifs en LT.
- Il s'agit d'une embryopathie portant sur les 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> arcs branchiaux, caractérisée par une athymie (absence de thymus et donc de LT matures), due à une délétion au niveau du chromosome 22.
- Au déficit immunitaire est associée une dysmorphie, une hypocalcémie (par absence de parathyroïde) à l'origine de crises de tétanies néonatales et des malformations cardiaques.
- Absence de LT matures circulants
- Hypoplasie des organes lymphoïdes secondaires avec dépeuplement des aires T-dépendantes.
- Les LB sont présents mais les concentrations d'Ig sont diminuées.
- Absence de réponse Ac aux antigènes thymodépendants (nécessité de la coopération T/B).
- Pronostic sévère.
- Traitement par greffe de thymus fœtal.
  - ✓ Sd de Nezelof = sensibilité aux infections, polyadénopathies, splénomégalie ...
  - ✓ Déficit en Inosine phosphorylase.

- Immunité humorale :

- Agammaglobulinémie = M. Bruton : liée à l'absence de B => hypoplasie ganglionnaire, des amygdales, absence de follicules et sensibilité aux infections ++ ORL et bronchiques.

- Hypogammaglobulinémie transitoire.
- Hypogammaglobulinémie à expression variable
- Déficit sélectif (1 classe d'Ig)
  - Mixtes / combinés , sévères et graves
  - Déficits complexes : Déficit + ataxie Téléangiectasie, Sd de Wiskott-Aldrich (thrombocytopénie, eczéma)
  - Autres déficits :
- Déficit en polynucléaires neutrophiles (neutropénie congénitale sévère de Kostman) ;
- Déficits du complément.

## Sd de l'Immunodéficience acquis (SIDA) et Pathologies liées à l'infection par le VIH

Le virus de l'immunodéficience acquise humaine est responsable d'infections opportunistes à un stade évolué de la maladie. Il est également responsable d'un grand nombre de manifestations réactionnelles (adénopathies, pneumopathie interstitielle lymphoïde,...), dégénératives (encéphalites) ou tumorales (lymphomes, carcinomes épidermoïdes du col utérin,...).

Au niveau ganglionnaire, l'infection par le VIH évolue en 2 phases: hyperplasie puis atrophie. Histologiquement, l'hyperplasie est à la fois corticale (follicules lymphoïdes) et paracorticale (zone T, interfolliculaire). Les follicules hyperplasiques sont particuliers car la couronne est souvent amincie, voire inexistante. De plus, les centres clairs peuvent être infiltrés par des petites cellules lymphoïdes (folliculolyse). A un stade ultérieur, il existe une déplétion lymphoïde des territoires corticaux et paracorticaux.

### 5. Hémato – immunologie

#### A - thrombopénies et purpuras

✓ Thrombopénie périphérique :

#### ⇒ Destruction immunologique des plaquettes

- Purpura thrombopénique idiopathique : production d'anticorps antiplaquettes chez des sujets normalement sains et ne prenant aucun médicament. L'origine immunologique est affirmée par la présence d'une quantité importante d'immunoglobulines à la surface des plaquettes.
- Purpura thrombopénique infectieux : le mécanisme est similaire à celui du purpura thrombopénique idiopathique mais l'infection causale est parfaitement identifiée. L'évolution se fait vers la résolution parallèle à l'infection. Il est possible d'observer une thrombopénie au cours de septicémies. Le purpura fulminans est une variété particulière de purpura infectieux s'accompagnant d'un collapsus surtout dû au méningocoque.
- Purpura thrombopénique médicamenteux immunoallergique : la thrombopénie est brutale avec un syndrome hémorragique après un délai moyen de dix jours mais qui peut être beaucoup plus important. Il existe des tests in vitro permettant le diagnostic. Après suppression du médicament en cause, la guérison survient en cinq à dix jours.
- Pathologies auto-immunes : hémopathies lymphoïdes (leucémie lymphoïde chronique en particulier), collagénoses, dystrophies auto-immunes, anémies hémolytiques auto-immunes...
- Purpura thrombopénique post-transfusionnel (rare). Il survient brutalement huit jours après une transfusion chez un receveur qui a déjà reçu une transfusion par le passé. Le mécanisme par lequel le sujet détruit également ses propres plaquettes est discuté.
- Purpura thrombopénique néonatal : le mécanisme est soit un passage transplacentaire d'anticorps de purpura thrombopénique idiopathique chronique, soit une incompatibilité fœto-maternelle ayant conduit à la formation d'anticorps anti-HPA, dans 85 % des cas des anti HPA-1a (ex PIA1) et parfois anti HPA-5b pour 10 % de ces allo-immunisations. La thrombopénie est transitoire.

#### ⇒ Consommation qui dépasse les capacités de régénération

- Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) : la CIVD est caractérisée par une diminution du fibrinogène et des facteurs II, V et VIII, une augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et des complexes solubles. Les processus de déclenchement sont variés.
- Purpura thrombotique thrombocytopénique, ou syndrome de Moscovitz, se caractérise par de la fièvre, une anémie hémolytique avec des schizocytes, une forme particulière de globules rouges. On retrouve également une insuffisance rénale aiguë et des manifestations neurologiques. Le point de départ est mystérieux (certainement une lésion endothéliale) mais les signes sont en rapport avec le dépôt de fibrine au niveau lésionnel.

#### ⇒ Séquestration par la rate : l'hypersplénisme

Physiologiquement, la rate est un lieu de stockage plaquettaire, ce qui explique la thrombocytose (excès de plaquettes) des splénectomisés.

Une splénomégalie s'accompagne donc d'une augmentation du nombre de cellules emmagasinées. On retrouve une pancytopénie modérée avec des plaquettes aux alentours de  $100\ 000/\text{mm}^3$ . Un signe en faveur est la leucopénie sans inversion de formule. La cause la plus fréquente est la cirrhose hépatique.

D'autres séquestrations sont possibles : brûlures étendues, hypothermie...

- ✓ Thrombopénies centrales

L'étude de la moelle est obligatoire.

#### ⇒ **Infiltration médullaire**

Les mégacaryocytes sont normaux mais leur développement est inhibé par la présence de cellules anormales qui prennent le peu d'espace disponible dans la moelle osseuse :

- leucémies aiguës, leucémies chroniques, lymphomes, myélomes, métastases de cancers viscéraux.

La leucémie aiguë doit être redoutée car la thrombopénie est précoce et parfois importante au moment de la découverte. Dans les autres affections citées, la thrombopénie est plus tardive et moins surprenante ;

- myélofibroses, ostéopétrose, tuberculose hématopoïétique, leishmaniose viscérale.

#### ⇒ **Dysfonctionnements des lignées médullaires**

Certains sont de diagnostic rapide. Dans certains cas, l'aspect des plaquettes est suffisant pour poser un diagnostic comme dans les mégaloblastoses par déficit vitaminique, les myélodysplasies primitives ou secondaires ou encore les aplasies médullaires, qui, elles, doivent être confirmées par une biopsie ostéo-médullaire.

Les autres exigent une exploration plus poussée pour être affirmée : Par exemple, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne qui peut conduire à terme à une aplasie médullaire ou à une leucémie aiguë, thrombopénie cyclique plus rare que les neutropénies cycliques.

#### ⇒ **Affections constitutionnelles**

Parfois héréditaires et retrouvées à l'anamnèse, ces affections comportent une thrombopénie qui est ou non l'élément principal de la maladie.

*Exemples :*

- Le diagnostic d'aplasie médullaire de Fanconi est porté chez le petit enfant, l'amégacaryocytose avec ou sans aplasie radiale dès la naissance.
- Dans les maladies ci-après, la thrombopénie par mégacaryocytopoïèse inefficace n'est qu'un des éléments de la symptomatologie.
- Le syndrome de Wiscott-Aldrich est marqué par un eczéma, une susceptibilité aux infections, des plaquettes de petite taille, un déficit de l'agrégation au collagène et à l'acide arachidonique. Il existe une thrombopathie.
- La dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard - Soulier, les plaquettes sont géantes et il existe un déficit d'agrégation à la ristocétine. La thrombopénie y est modérée.
- L'anomalie de May - Hegglin est caractérisée par des plaquettes géantes et des anomalies des polynucléaires qui présentent des corps de Döhle.

#### **Atteinte de la lignée mégacaryocytaire d'origine médicamenteuse** [\[modifier\]](#) | [modifier le code](#)

Citons les thrombopénies du nouveau-né de mère absorbant des thiazidiques, ayant subi une chimiothérapie, une irradiation ou ayant souffert d'alcoolisme aigu.

**B- Les syndromes mononucléosiques** : sont caractérisés par l'apparition dans le sang de nombreux lymphocytes basophiles de grandes tailles. Ce phénomène est généralement décrit dans des maladies

infectieuses. Ils regroupent habituellement les signes suivants : mononucléose sanguine, adénopathie, angine, hépato-splénomégalie, éruptions cutanées.

- Étiologie

- Mononucléose infectieuse : EBV par infection des lymphocytes B qui engendrent une production de lymphocytes T CD8 cytotoxiques hyperbasophiles
- Cytomégalovirus
- Toxoplasmose
- VIH par infection des lymphocytes T CD4
- Rubéole
- Syphilis secondaire
- Brucellose
- Paludisme

IV. **Conclusion :**

Le système immunitaire est omniprésent dans l'organisme et intervient donc dans ++ pathologies. Par exemple, dans la bilharziose urinaire, les parasites ne sont pas pathogènes en eux-mêmes, mais c'est la réaction cellulaire autour de leur œuf qui l'est, et les animaux qui développent contre ce parasite une réponse humorale au lieu de cellulaire ne sont pas malades.