



L'Hypersensibilité Retardée

I- Introduction

II- Définition

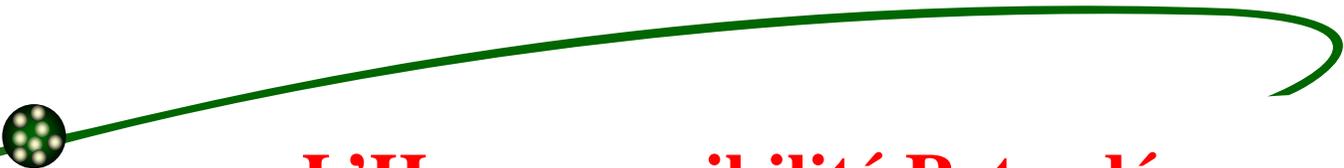
**III- Modalités d'expression de l'HSR : HSR
à la Tuberculine**

**IV- Réactions Cellulaires et Mécanismes
Effecteurs**

**V- Hypersensibilité Retardée et Pathologie
Humaine**

VI- Exploration de l'HSR

VII- Conclusion



L'Hypersensibilité Retardée

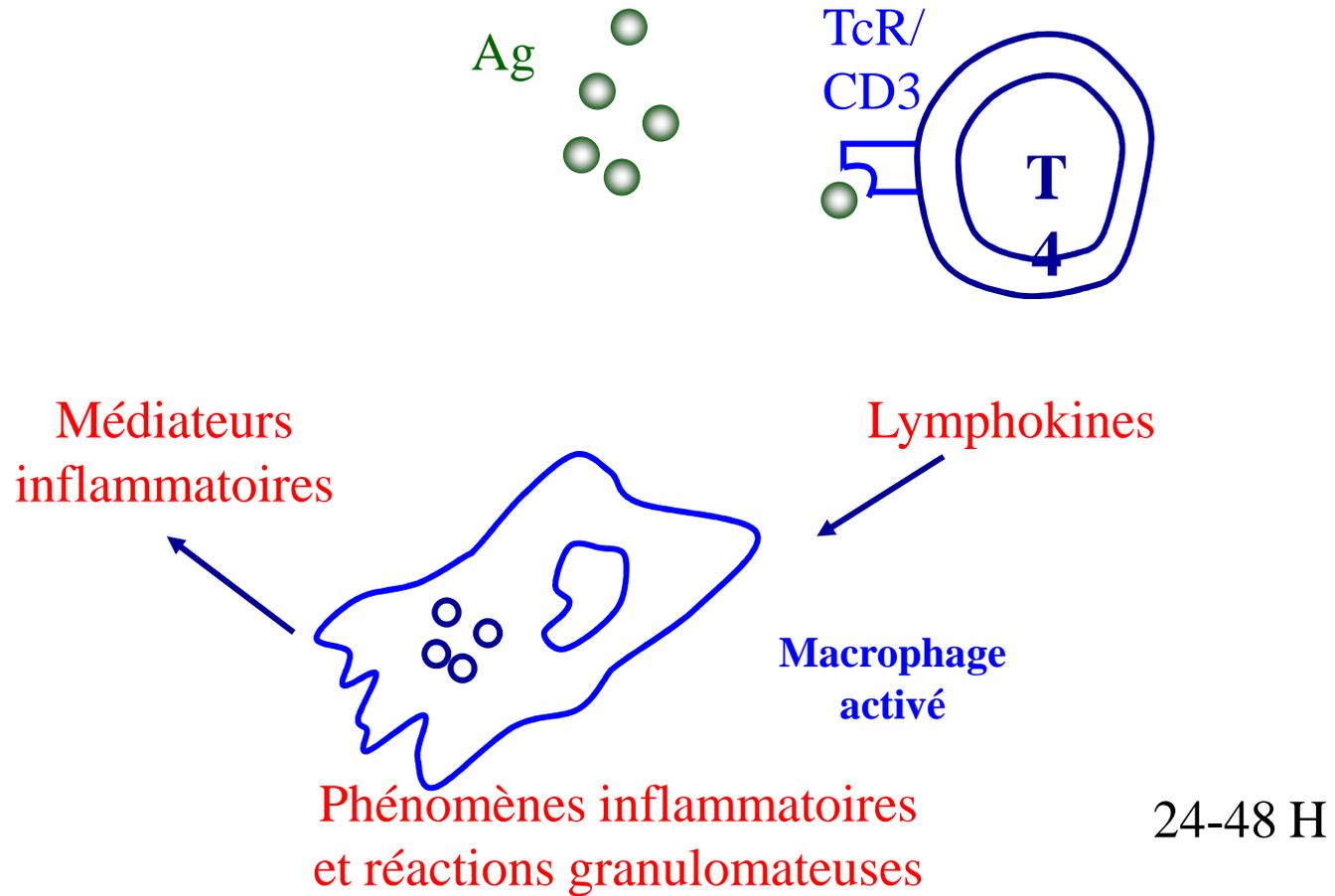
I - Introduction

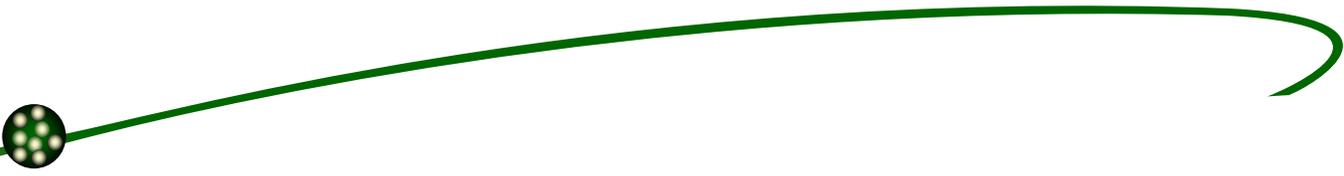
La réponse immune spécifique :
réponse humorale
réponse cellulaire

La réponse immune cellulaire
action spécifique des lymphocytes T
action médiée par des effecteurs non
spécifiques : cytokines
« Hypersensibilité retardée »

HSR décrite par Koch – 1881
bacille de Koch : Cobaye

Hypersensibilité Retardée (Type IV)





II – Définition

▲ Gell et Combs :

C'est l'ensemble des manifestations inflammatoires locales, parfois focales, induites par une nouvelle pénétration de l'antigène sensibilisant et dont le début n'apparaît qu'à la 12ème heure, atteignant un maximum entre 48-72hs



4 Types d'hypersensibilité retardée (HSR) :

Réaction	Jones-Mote	24hs
HSR à	la tuberculine	8-72hs
HS de	contact	48-72hs
HS	granulomateuse	14 jours

Réaction de Jones –Mote

- modèle expérimental
- protéines sans adjuvant
- réaction inflammatoire locale de faible intensité, érythémateuse, transitoire
- l'infiltrat tissulaire : Basophiles



III – Modalités d'expression de l'HSR : HSR à la Tuberculine

Phase d'induction

Sujet contaminé par le bacille tuberculeux (BK) ou vacciné par le BCG

Délai : Quelques semaines

Phase d'expression

Un extrait de BK (0,1 μ g tuberculine)

→ injection intradermique (ID)

24 heures plus tard;

Réaction d'HSR à la tuberculine

érythème induration +++

± phlyctènes et nécrose

Le maximum : 48-72 heures





Phase d'expression (suite)

Histologie

Infiltration du derme par des cellules mononuclées (lymphocytes, lymphoblastes, macrophages) et peu de polynucléaires

Réaction focales

Adénite, arthrite...

sites d'ancienne IDR

Réaction générale : Fièvre

Phase de guérison

Restitution intégrale des tissus sans cicatrice



IV – Réactions cellulaires et mécanismes effecteurs

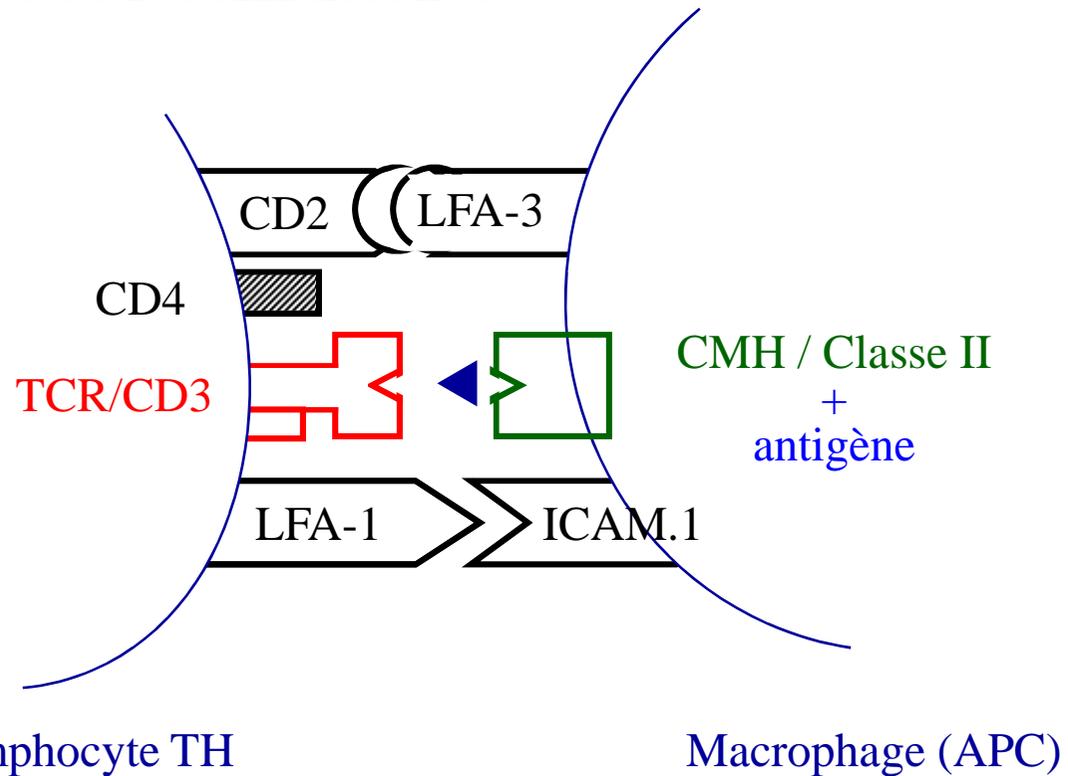
IV.1- Les Antigènes

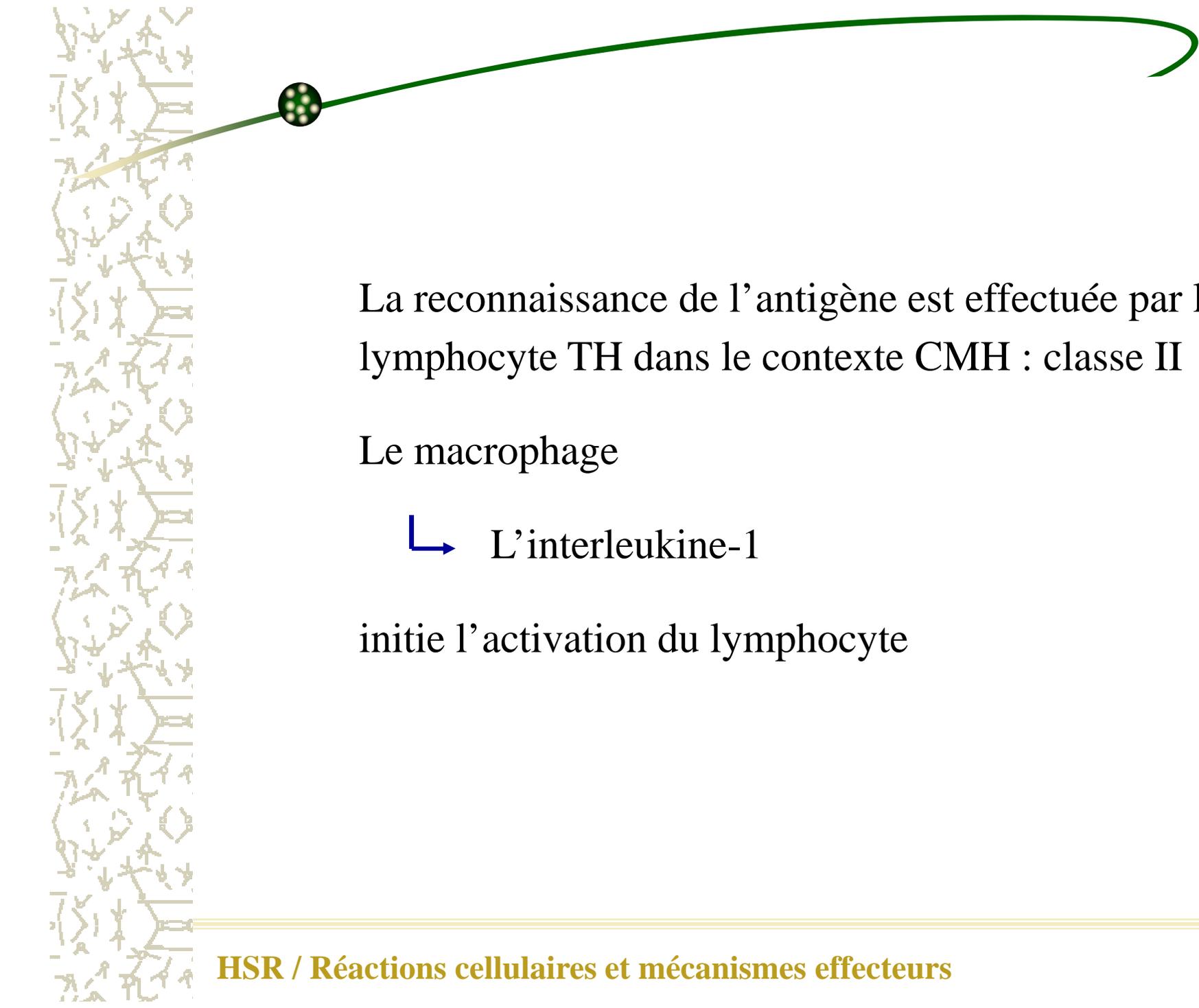
- Infections bactériennes, parasitaires, mycosiques et virales
Développement intracellulaire
- Antigènes protéiques
Poids moléculaires (P.M.) élevé
doses faibles
Injection ID ou sous-cutanée (SC)
- Antigènes portés par les allogreffes
Antigènes HLA / classe II
- Autres substances
Cosmétiques, produits d'entretien, industrie, ..
Dinitrochlorozène DNCB
Dinitrofluorobenzène DNFB
- Adjuvants
Adjuvant complet de Freund

Hypersensibilité Retardée

IV.2- Cellules et cytokines

■ Phase de reconnaissance



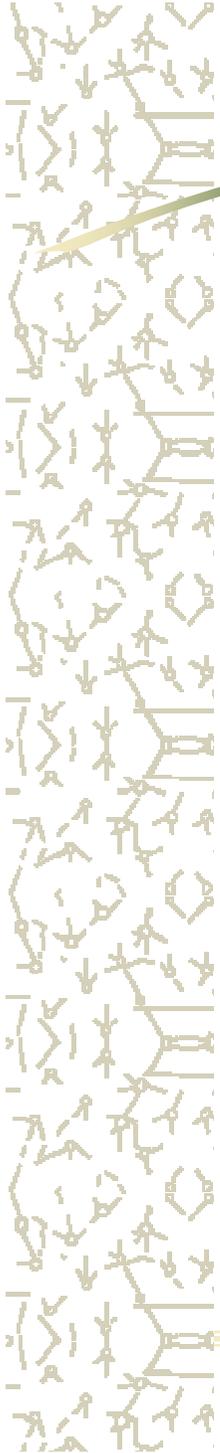
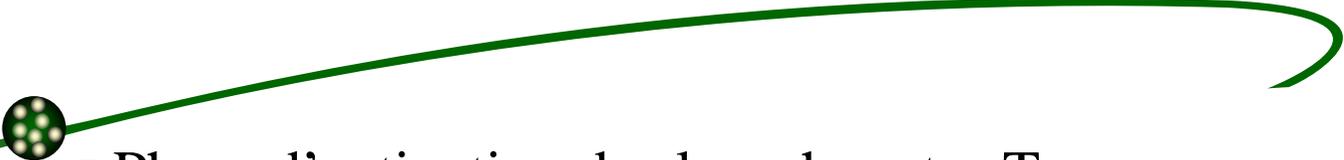


La reconnaissance de l'antigène est effectuée par le lymphocyte TH dans le contexte CMH : classe II

Le macrophage

↳ L'interleukine-1

initie l'activation du lymphocyte

- 
- 
- Phase d'activation des lymphocytes T
: Se traduit par la prolifération et la libération de cytokines

L'interleukine-2

Rôle autocrine

Synthèse autres cytokines

Facteurs actifs sur les cellules endothéliales

TNF, IFN γ , IL-4

↗ expression de molécules d'adhésion

↗ Libération de facteurs chimiotactiques (IL-8, MCP-1)

Facteurs chimiotactiques et inhibiteurs de la migration des PN, Monocytes

⇒ ↗ Perméabilité vasculaire

Margination des leucocytes et extravasation

Inhibition de leur migration



■ Phase d'activation du macrophage : phase résolutive

Secondaire à L'IFN γ +++

↳ rôle central du macrophage

activité microbicide

enzymes lysosomiales
dérivés oxygénés

dommages et réorganisation tissulaire

dérivés oxygénés
activation fibroblastes (IL-1)

Fièvre, inflammation

L'interleukine-1

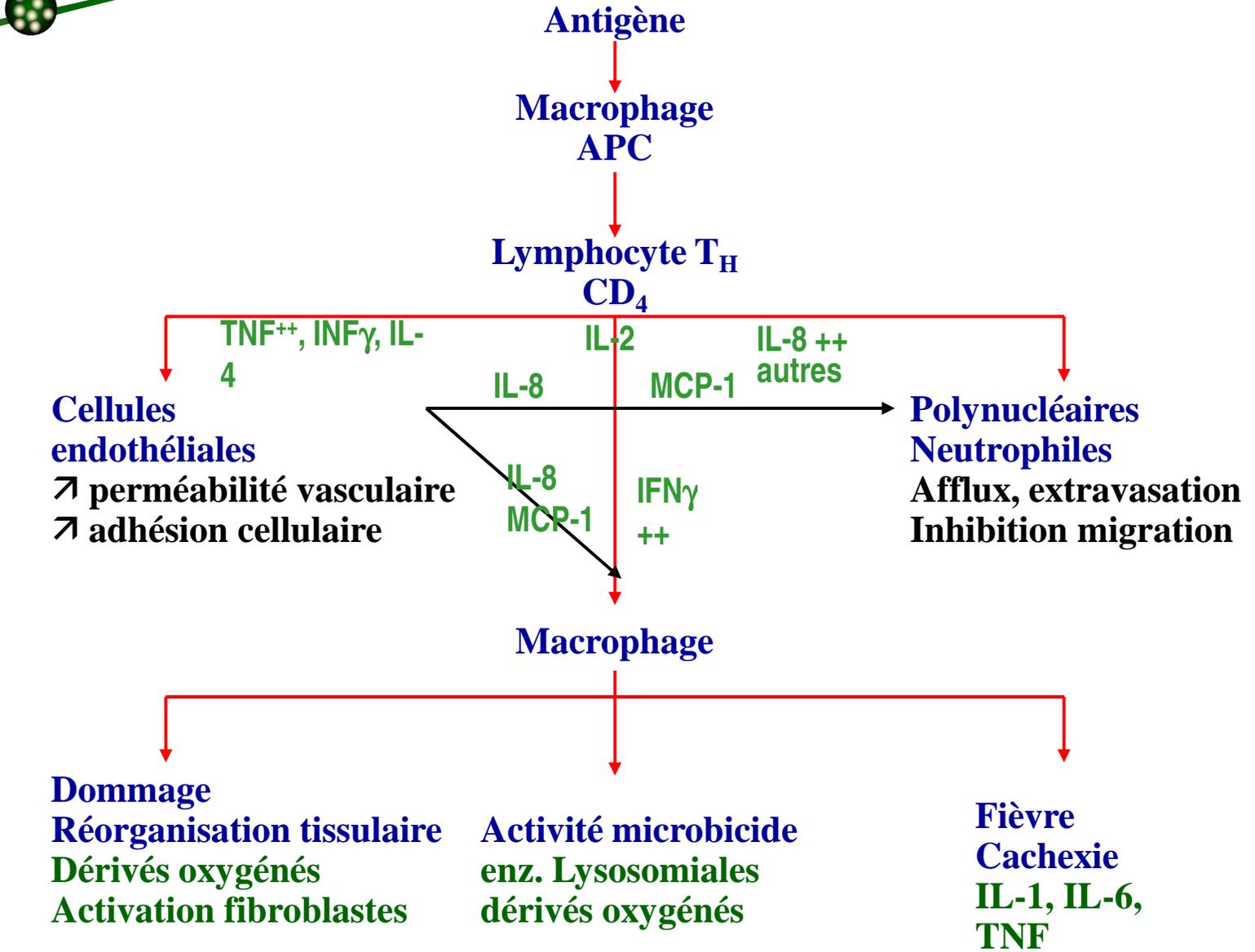
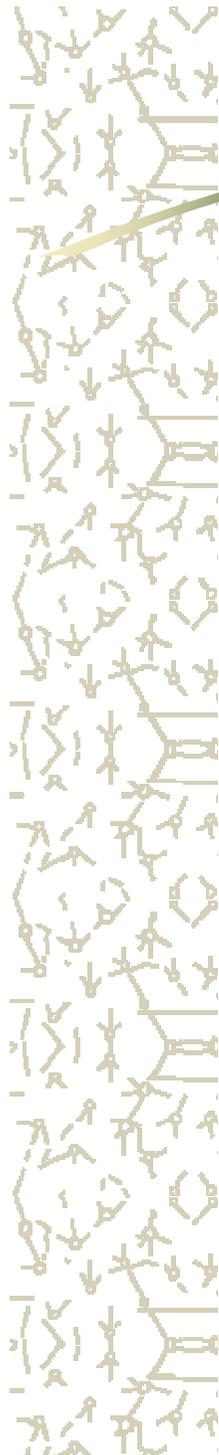
L'interleukine-6

Le Tumor Necrosis Factor : TNF

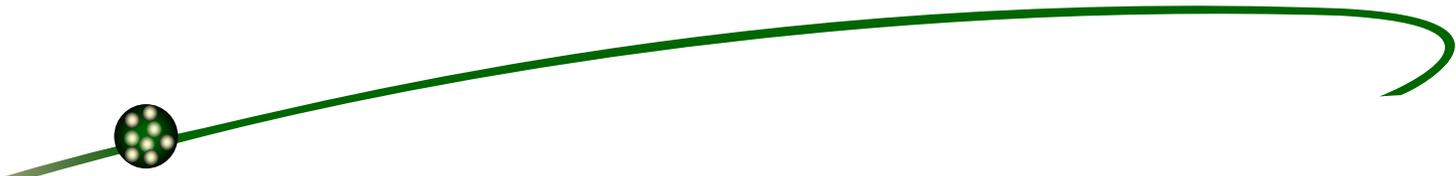
-Dans les formes chroniques

Granulome immunologique

- Transformation épithélioïde
→ Cellules géantes
- lymphocytes



HSR / Réactions cellulaires et mécanismes effecteurs



Activité Centrale du Macrophage

Inflammation et fièvre

- TNF et IL-1
- PG, C et Clothing facteurs médiateurs et protéine secrétées

Activité Microbicide

- O₂ dépendante H₂O₂, OH⁻, O₂⁻
- O₂ indépendant lysosome, protéines cationiques, hydrolases acides

Macrophage

Réorganisation tissulaire

- Elastase, collagénase
- Hyaluronidase
- FSF, Fact. angiogénique

Domage tissulaire

- H₂O₂, C₃a
- Hydrolases acides

Activation des lymphocytes

- APC : Processing / Présentation
- IL-1 : Production



IV.3- Régulation de l'HSR

- Modulation négative par les facteurs libérés par les cellules accessoires (PG, LTB4, Paf-acether)
- Tolérance spécifique vis à vis d'Ag inducteurs HSR
 - Forte doses
 - Voie d'administration : orale, iv
- Mécanisme
- Problème de la désensibilisation spécifique
- Modulation pharmacologique
 - Corticoïdes (inhibe la synthèse IL-1, INF α)
 - Cyclosporine (bloque la synthèse IL-2,4 FN γ)



V- Hypersensibilité retardée et pathologie humaine

V.1- Défense anti-infectieuse

- Infections bactériennes, parasitaires, mycosiques et virales
 - Mycobacterium tuberculosis, leprae
 - Brucella
 - Toxoplasma gondii
 - Leishmania major
 - Candida albicans
 - Rougeole, oreillons, herpes

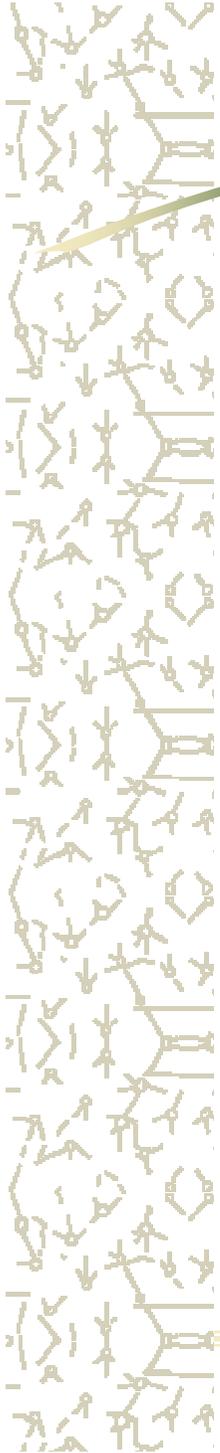
↳ L'HSR granulomateuse

Mécanisme de défense

L'HSR à la tuberculine

Test cutané de sensibilisation





Siège des lésions : MQ résidants
Poumon, Cerveau

- Autres lésions granulomateuses
 - Sarcoidose
 - Maladie Hodgkin
 - Granulomatose hépatique
 - Hépatite chronique

V.2- HSR et rejet de greffe

Rejet de greffe aigu

Le greffon est toujours le siège d'un important infiltrat de cellules mononuclées

L'infiltrat est composé en majorité de lymphocytes CD_4^+

⇒ Diagnostic de rejet de transplantation cardiaque



V.3- HSR et auto-immunité

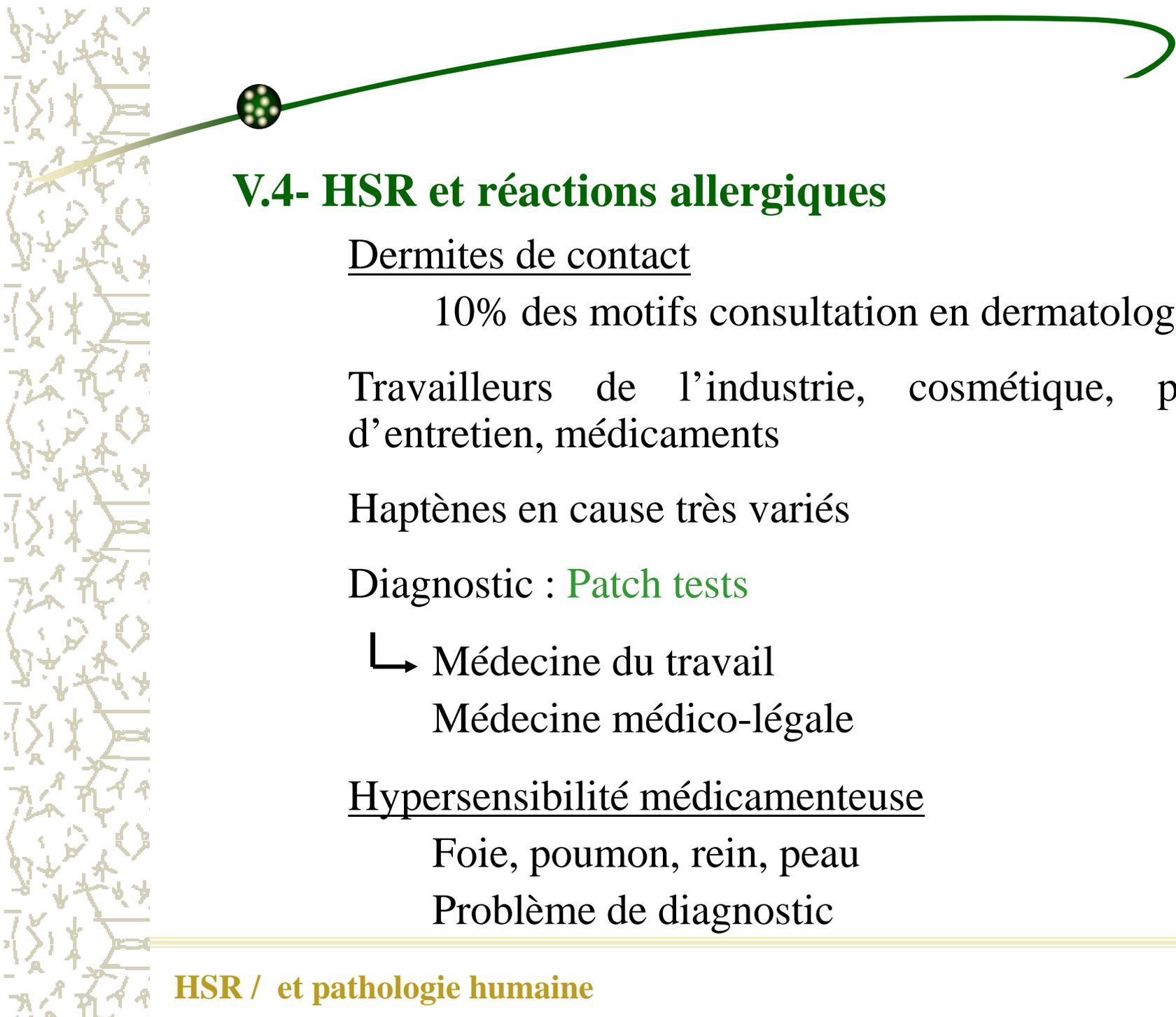
L'HSR serait à la base des mécanismes lésionnels dans

La thyroïdite

Le diabète insulino-dépendant

Modèle expérimental

Encéphalomyélite allergique expérimentale



V.4- HSR et réactions allergiques

Dermites de contact

10% des motifs consultation en dermatologie

Travailleurs de l'industrie, cosmétique, produits d'entretien, médicaments

Haptènes en cause très variés

Diagnostic : Patch tests

↳ Médecine du travail
Médecine médico-légale

Hypersensibilité médicamenteuse

Foie, poumon, rein, peau
Problème de diagnostic



VI- Exploration de l'H.S.R.

VI.1- Tests cutanés

Le dépistage d'une sensibilisation vis à vis d'un antigène donné « *IDR à la tuberculine* »

Recherche d'un contact préalable avec le BK
vérifier la prise du vaccin BCG

Induration : 5mm

Positivité secondaire à une vaccination peut diminuer

Positivité secondaire à l'infection dure toute la vie

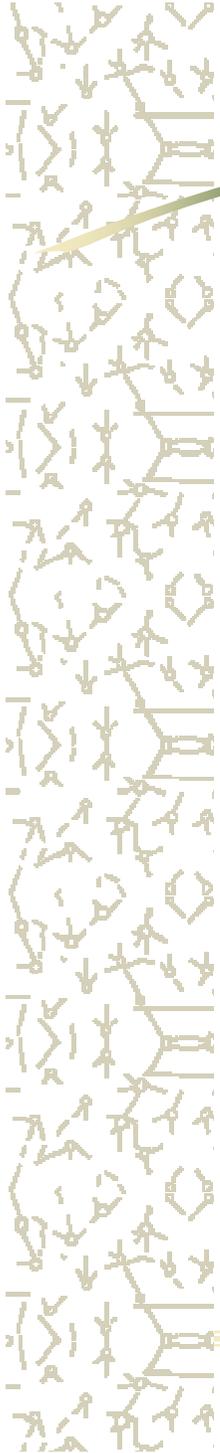
États d'anergie

Miliaire tuberculeuse

Sarcoïdose, lymphomes

Déficit de l'immunité cellulaire primitif ou secondaire

Hypersensibilité Retardée



VI.1- Tests cutanés (suite)

Le dépistage d'une diminution des réactions d'HSR

↳ dans le cadre de l'exploration d'un déficit de l'immunité cellulaire

↳ batterie d'antigènes de rappel 5 à 7 Ag

Intradermo réaction multiples

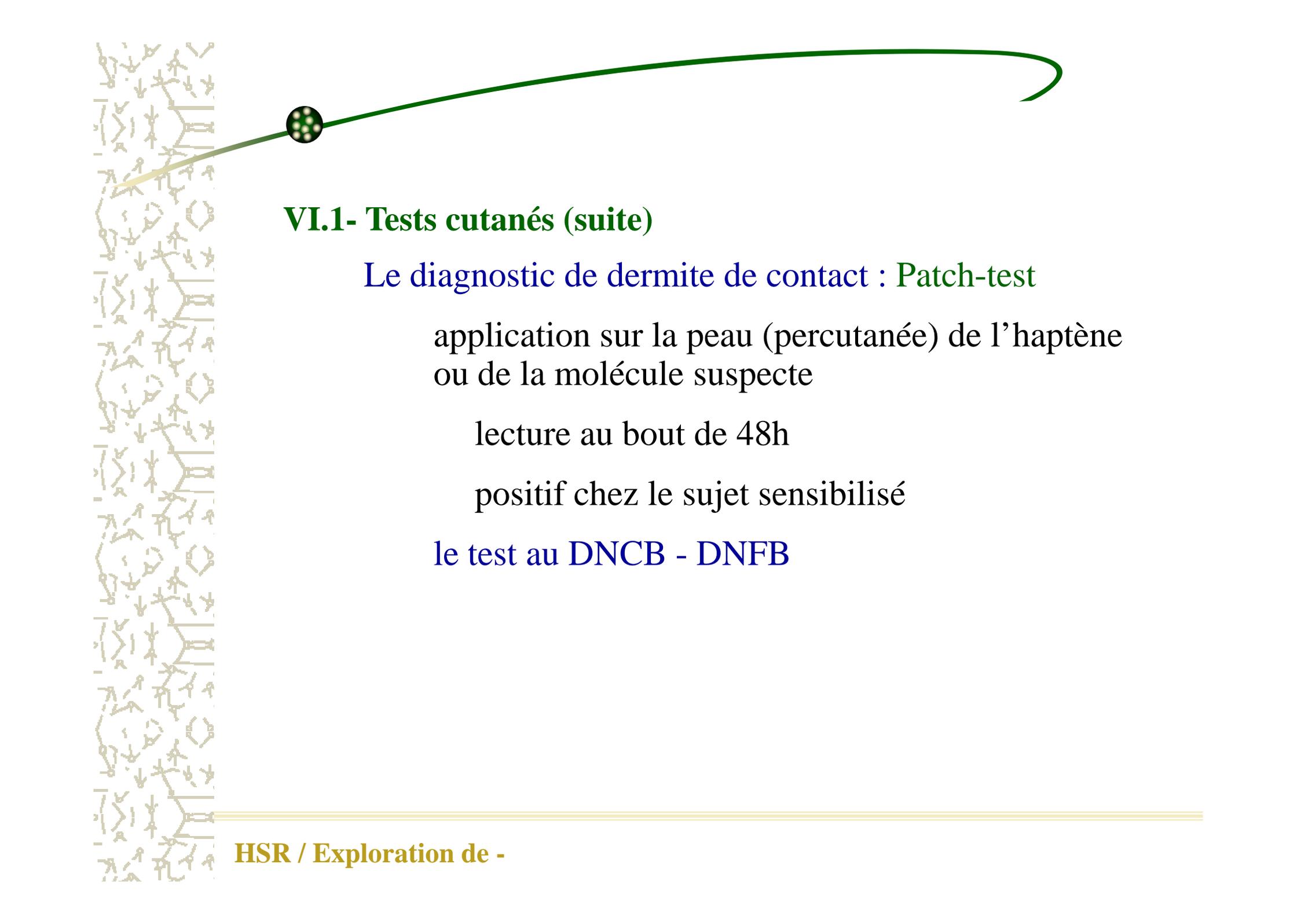
Tuberculine, candidine,...

5mm

Multitest 7 Ag en une application

2 mm

Positif : au moins 2 à 3 Ag



VI.1- Tests cutanés (suite)

Le diagnostic de dermite de contact : Patch-test

application sur la peau (percutanée) de l'haptène
ou de la molécule suspecte

lecture au bout de 48h

positif chez le sujet sensibilisé

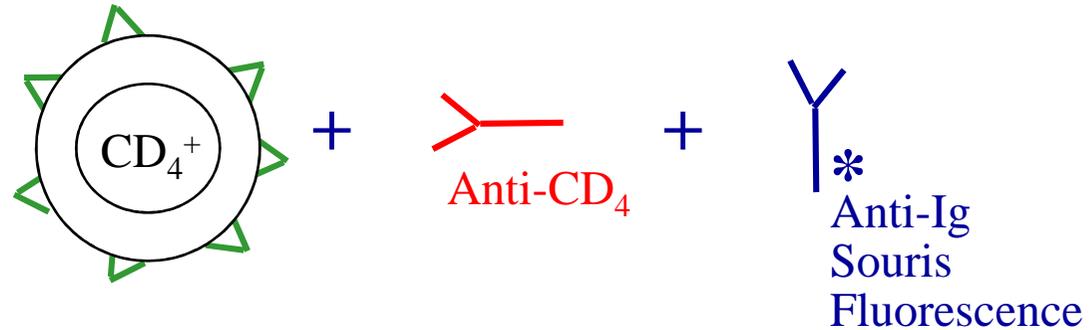
le test au DNCB - DNFB



VI.2- Tests in vitro

Formule leucocytaire

Numération des lymphocytes



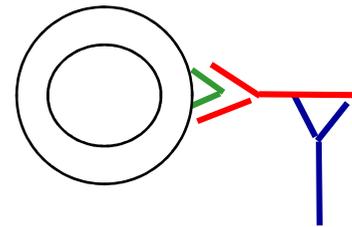
- Microscope à fluorescence

- Cytométrie de Flux

T3 75-80% λ périp.

T4 50-60%

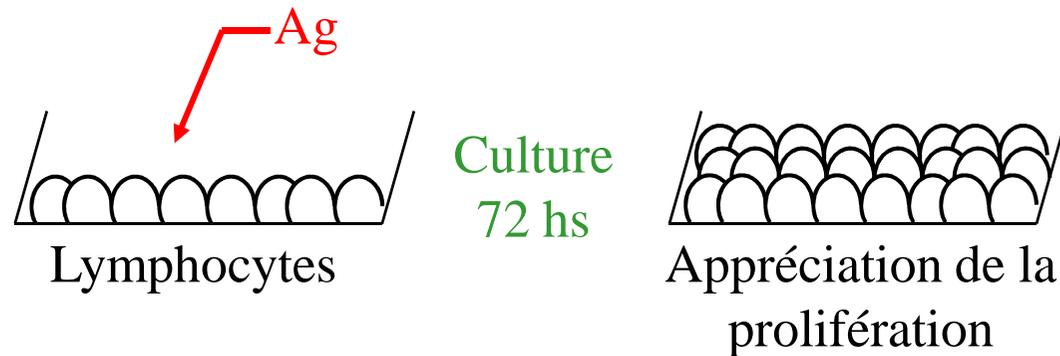
T8 20-30%



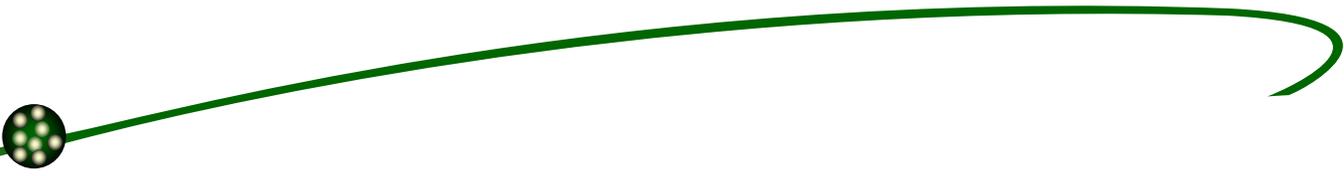


VI.2- Tests in vitro (suite)

Test de transformation
Lymphoblastique TTL



- Test d'inhibition de la migration des leucocytes
- Dosages des cytokines
- Appréciation du chimiotactisme, de la phagocytose et de la bactéricidie



VII- Conclusion

L'HSR est le mécanisme fondamental de l'immunité vis à vis des micro-organismes à développement intracellulaire.

Si la réaction d'HSR initiée par le lymphocyte T est spécifique de l'antigène, le rôle majeur est joué par le macrophage et ce de façon non spécifique

Sa régulation est encore l'objet de nombreux travaux.

Le dosage des cytokines doit pouvoir s'associer aux tests cutanés pour constituer les meilleurs moyens d'exploration de l'H.S.R.