

# **Physiopathologie des Hypersensibilités de type III**

**M1**

**Immunologie et mécanismes  
immunopathologiques**

**Lyon le 4/02/2010**

**Gilles Devouassoux  
Service de pneumologie, CHLS  
& INSERM U851**

# Plan

- \*HS III = Maladie à CI
- \*Trois grands types de maladies à CI
- \*HS II et HS III
- \*CI et réponse inflammatoire ++
  - Complément
  - Cellules effectrices
- \*Modèles expérimentaux
- \*Élimination des CI et facteurs en cause
- \*Dépôts de CI, lésions tissulaires et facteurs en cause
- \*Pneumopathie d'HS ou AAE: Plus complexe qu'une HSIII !!!

# Hypersensibilité de type III ou Maladies à complexes immuns

Complexes immuns formés chaque fois q'un Ag est reconnu par un Ac  
Élimination « rapide » par le système phagocytaire mononucléé

Pathologie si:

Persistance des CI et dépôt tissulaire

Lésions tissulaires /  
- Fixation et activation du complément  
- Mise en jeu de cellules effectrices

Lésions = Réactions HS type III ou **maladie à complexes immuns**

Sites de dépôt de CI sont déterminés

-Par la localisation tissulaire des Ag  
-Par le mode de dépôt des complexes

Trois groupes de pathologies à CI, selon l'origine de l'Ag

- Infections chroniques ou persistantes
- Maladies auto-immunes
- Administration (inhalation) de substances antigéniques

# Trois groupes de pathologies avec CI

## Infections persistantes avec faible réponse humorale

### Ag: Microbien

Lèpre  
Paludisme  
Dengue  
Hépatites virales (B)  
...

### Dépôt des CI

Organes infectés  
Rein

## Pathologies auto-immunes

### Ag: Auto-Ag

Arthrite rhumatoïde  
LED  
Polymyosites  
...

### Dépôt des CI

Rein  
Articulations  
Peau, artères  
...

## Pathologies secondaires à l'inhalation de matériel Ag

### Ag: Exogène (végétal, animal, moisissures...)

Poumon fermier (actinomycète)  
poumon éleveur oiseau (IgA)  
Poumon champignoniste, laveurs de fromage...

### Dépôt des CI

Poumon

# Hypersensibilités de type II et III: Mécanismes lésionnels proches

1) Distinction = Origine des Ag et mode de formation des complexes

Type II: Auto-Ac se fixent sur des auto-Ag « normalement » présents  
(Ag de paroi vasculaire ou membrane [Goodpasture]...)

Type III: Les cibles Ag sont plus variées

Dépôts tissulaires de CIC solubles

ou

Constitution de CI in situ (dépôt Ag seul puis fixation Ac)

2) Similitudes

Mécanismes effecteurs de l'inflammation

Lésions tissulaires

Interaction des Ac avec FcR

Capacité d'activation du complément

**→ Processus inflammatoires identiques**

# Complexes immuns et réponse inflammatoire

**Impliqués dans de nombreuses réactions amplificatrices de l'inflammation**

**1) Interaction avec basophiles et les plaquettes** par leurs récepteurs Fc

→ Libération d'amines vaso-actives

→ Augmentation de la perméabilité endothéliale

**2) Activation macrophagique**

→ Production et/ou libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1)

**3) Fixation du complément**

→ Libération des fragments C3a et C5a (anaphylatoxines)

→ Activation basophile et mastocyte (C3aR et C5aR)

→ Libération d'amines vaso-actives (histamine...)

→ Libération de facteurs chimiotactiques

→ Action chimiotactique directe de C5a sur basophile, éosinophile, neutrophile

## Complexes immuns et réponse inflammatoire (2)

### 3) Fixation du complément (suite)

#### Amines produites

- Augmentation perméabilité endothéliale
- Favorise le dépôt de CI dans la paroi des vaisseaux
- Fixation accrue du complément
- Génération « in situ » d'anaphylatoxines
- Amplification de la production locale d'amines ... → auto-entretien

#### Lésions endothéliales qui induisent des agrégats pariétaux de plaquettes

- Facilités par l'action des CI sur la membrane basale endothéliale
- Fc $\gamma$ RII $\alpha$  plaquettaire qui fixe directement le complément

#### Thrombi

- Production d'amines plaquettares: Amplification de la production C3a et C5a
- Production de facteur de croissance et prolifération cellulaire mésenchymateuse (arthrites rhumatoïdes et glomérulonéphrites)

# Complexes immuns et réponse inflammatoire (3)

## 3) Fixation du complément (suite)

Attraction de neutrophiles (C5a dépendant) et lésions tissulaires

- Phagocytose inefficace
- Libération d'enzymes lysosomiales
- Dégradation des tissus sous jacents

## **Complément: Médiateur important de l'hypersensibilité de type III**

Activation du complément est déclenchée de façon inappropriée

Entretient un cercle vicieux

- Plus de lésions tissulaires
- Plus d'inflammation
- Chronicité

### **Ex Maladies auto-immunes**

- Dépôts tissulaires de CI
- Activation locale du complément
- Inflammation
- Lésions locales cellulaires et tissulaires
- Perte fonctionnelle

→ Organes imprégnés de C3 et d'autres protéines du complément associées

→ Sang

Chute C3 et C4 par consommation tissulaire

Diminution de son activité biologique

Augmentation de ces fragments

# **Auto-Ac contre des composants de la voie du complément: Modulation de l'activité du complément**

**-Ac anti C1q** au cours du LED, associée à une atteinte rénale plus sévère

**-Ac anti-C3 convertase de la voie alterne** d'activation du complément

(C3 nephritic factor)

→ Stabilisation C3 convertase

→ Amplification de l'activation locale du complément

→ Maladie plus destructrice

**-Ac anti-C3 convertase de la voie classique**

→ Stabilisation de la convertase

→ Amplification de l'activation du complément

→ Maladie plus agressive

# Modèles expérimentaux de maladies à complexes immuns

## 1) Maladie sérique (infection persistante)

→ Complication de l'utilisation massive d'Ac pour traiter une infection (sérothérapie de la diphtérie)

Sérum de cheval anti-diphtérique et production d'Ac

CI et dépôt dans les parois vasculaires des glomérules rénaux (inconstant)

→ Injection IV au lapin d'ovalbumine bovine

J8: apparition Ac anti-BSA

Formation de CIC avec un maximum J10-J12

En excès d'Ag, les CIC sont de petites tailles

Élimination lente par le système phagocytaire

Persistance dans la circulation

Dépôt CI sur membrane basale du glomérule (filtration) et activation C

Avec le temps, augmentation de la production des Ac

CI de plus grande taille

Mieux éliminés et guérison

Si administration chronique et en excès des Ag, persistance de petits CI et maladie chronique

# Modèles expérimentaux de maladies à complexes immuns (2)

## 2) Souris NZB/NZW (maladie auto-immune)

→ Souris hybrides F1

Produisent après quelques mois de vie, une multitude d'auto-AC

Apparition de CI

Maladie proche du LED

Ac anti-ADN

Cellule LE

Anémie hémolytique

CIC

Dépôts glomérulaires de CI

Activation C

Perte fonctionnelle rénale...cérébrale...

Décès des animaux en quelques mois

## Modèles expérimentaux de maladies à complexes immuns (3)

### 3) Réaction d'Arthus par injection locale d'Ag (Ag exogène)

→ Animaux immunisés par des injections répétées d'Ag  
Obtention d'un taux AC élevé, précipitants, IgG  
Puis injection Ag S/C ou IDR

#### Inflammation au site de l'injection

Cedème et hémorragie

Intensité de la réponse inflammatoire est dépendante de la quantité d'Ag

Réponse maximale en 4-10h

IF: dépôt endo-vasculaire premier de CI et du complément

Puis infiltration cellulaire: neutrophiles

Agrégats plaquettaires, thromboses, nécroses

Réaction dépendante de Fc $\gamma$ RI et Fc $\gamma$ RIII

Réaction dépendante de TNF- $\alpha$

Disparition en 48h

## Elimination des CI par le système phagocytaire

CI active le complément

Formation C3b qui opsonisent les CI

Phagocytose par les cellules mononucléées CR1+ (C3b-R)  
(foie et rate)

Épuration des CI facilités par l'expression de CR1 par les érythrocytes

Formation de complexes de plus grande taille

Épuration au niveau des vaisseaux sinusoides hépatiques et spléniques

## Solubilisation des CI par le complément

L'interposition de C3b et C3d dans les CI empêche la fixation d'Ac supplémentaire  
(diminution du nombre d'épitopes disponibles pour d'autres AC ?)

Facilite le maintien de petits CI solubles C3b+

Complexe érythrocytaire et épuration hépatique

Si déficit en complément, mauvaise solubilisation des CI

→ Dépôts tissulaires facilités probables.

## **Le déficit en complément freine l'élimination des complexes**

Déficit voie classique du complément  
Fixation faible des CI aux érythrocytes  
Forte déposition tissulaire  
Réaction inflammatoire majorée

→ Perfusion de PFC, riche en complément permet de rétablir les capacités d'épuration des CI

## **La taille des CI influence leur élimination**

Grands CI sont éliminés en quelques minutes par le foie

Avidité plus forte pour FcR

Activent davantage le complément

Liaison plus facile aux GR

Petits CI restent plus longtemps dans la circulation sanguine

Production préférentielle d'Ac de faible affinité?

Déficiences en complément?

## **L'élimination des CI dépend de la classe des Ig**

CI à IgG sont éliminés progressivement

(activation complément et épuration classique)

CI à IgA sont éliminés rapidement de la circulation mais précipitent dans les tissus

(pas d'activation du complément, épuration via Fc $\alpha$ R des monocytes)

## **Déficiences de la phagocytose et persistance des complexes**

Excès de CI peut dépasser les capacités d'épuration du système phagocytaire

→ Augmentation du taux de CIC et de dépôts tissulaires de CI

A priori il semble davantage s'agir de problème de saturation que de déficit primaire

## **Résidus glucidiques des Ac et élimination des CI**

Implication des résidus glucidiques dans les maladies à CI

IgG fixent plus FR si chaînes saccharidiques dépourvues de résidu galactosyl terminal

# Lésions tissulaires par les dépôts de CI

Présence de CI circulant n'est pas directement responsable d'un effet pathologique  
Le dépôt « tissulaire » est pathogène ++

- Quels sont les facteurs influençant le dépôt ?
- Pourquoi le dépôt est-il hétérogène ?

## 1) Perméabilité vasculaire: facteur majeur de dépôt

- Dépôt est dépendant de l'action préalable de substances vaso-actives
- Action « préventive » des anti-histaminiques dans la déposition
- Idem avec l'administration préalable et prolongée d'antagonistes des amines vaso-actives (chlorphéniramine et méthysergide)

## 2) HTA et les turbulences vasculaires favorisent la constitution des dépôts

- Pa 4 fois plus élevée dans les capillaires glomérulaires (site privilégié des dépôts)
- Dépôt ralenti par ligature partielle de l'artère rénale
- Dans la maladie sérique, les dépôts glomérulaires croissent avec l'augmentation de la TA
- Dépôts plus nombreux dans les zones de turbulence artérielles  
(bifurcations, ou filtres artériels: plexus choroïdes, corps ciliaires...)

## Lésions tissulaires par les dépôts de CI (2)

### Hétérogénéité ?

#### 3) Affinité des Ag pour certains tissus

LED: rein et PR: articulation

Rôle de l'Ag dans cette spécificité d'organe?

Charge électrique ?

Glycosylation ?

Anatomique ?

Ag et AC produits au sein d'un organe cible ?

PR ++

Réaction locale articulaire essentielle

#### 4) Rôle de la taille des CI

Petits CI traversent la Mb glomérulaire et se retrouvent au niveau épithélial

Grands CI s'accumulent au niveau endothélial, dans le mésangium

#### 5) Classe des Ig

LED: IgM majoritaires au début de la maladie

IgG2a apparaissent tardivement et coïncident avec l'atteinte rénale

# Pneumopathies d'hypersensibilité humaines

## Immunopathologie

Premiers éléments physiopathologiques

→ Biopsies pulmonaires

\*Présence d'Ac précipitants au sein de l'interstitium

Type IgG

Capable de fixer le complément

\*Infiltrat cellulaire mono-nucléé varié

\*Granulomes

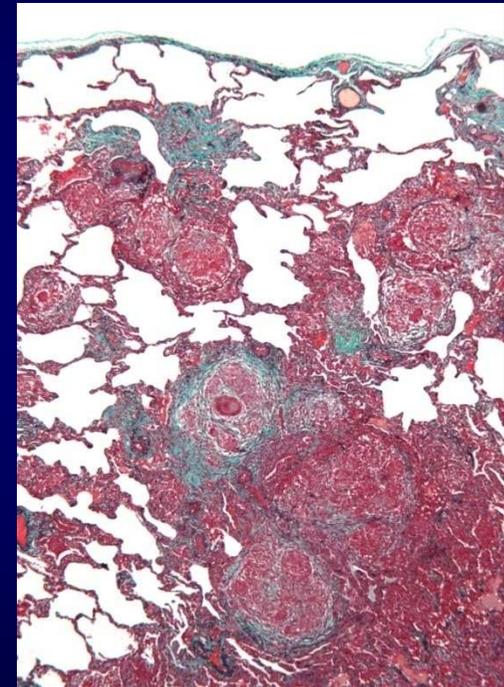
→

D'emblée considérée comme des pathologies complexes

Mécanismes multiples, dont hypersensibilité

Type III: complexe immun

Type IV: cellules T dépendant



# PH: Immunopathologie

## Les cellules

Forte cellularité pulmonaire avec une cinétique particulière

Accumulation alvéolaire et bronchiolaire initiale neutrophilique

Puis accumulation monocyttaire CD14+

Puis lymphocytes à H24 après contact Ag

### 1) Macrophage alvéolaire

Activé par C5a, après fixation du complément sur les CI intra-alvéolaires

Libération de facteur chimiotactique (IL-8, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ ...)

Libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6...)

Expression de molécules d'adhésion (CD80/86, ICAM-1...)

Diminution après arrêt exposition Ag ou corticostéroïdes

Rôle inhibiteur tabac (diminution CD80)

Rôle aggravant d'une co-infection virale (augmentation CD80)

Apprêtement Ag et CPA, activation T

# PH: Immunopathologie

## Les cellules

### 2) Neutrophiles

Lésions tissulaires par élastases et radicaux libres

→ Emphysème et fibrose

### 3) Lymphocytes !!!!

60-90% du contingent cellulaire du LBA, activés CD69 +  
IFN $\gamma$  abondant

Rôle de l'IL-2 et prolifération locale

Majorité de cellules T CD8 dans les formes chroniques, CD4 dans les formes aiguës

Forte population CD45RO mémoire

Capable de proliférer en présence de l'Ag +++

NK nombreux dans les PH aiguës

Moins nombreux dans les formes chroniques

# HP

## Plus complexe qu'une réaction d'Arthus +++

Maladie avec une forte implication lymphocytaire T

5-15% des individus exposés à l'Ag

Exposés, qui synthétisent les Ac et qui ne développent pas la maladie

Formes cliniques variées aiguës, subaiguës, chroniques

Instillation bronchique répétée chez la souris de *Saccharopolyspora rectivirgula*  
(poumon fermier canadien)

LBA initiaux riches en neutrophiles

Plus tardifs en cellules T CD4 et CD8+

Granulomes peri-bronchiques, péri-vasculaires

Mécanismes de recrutement cellulaire très incertains

Importance d'un phénotype Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-12)

Souris IFN- $\gamma$  KO sont protégées

Transfert cellules CD4+Th1 favorise le développement d'une HP

Phénotype Th2 est protecteur

Rôle IL-17 favoriserait développement HP

Sr Ag chez la souris induit une HP

Induction IL-17A

Augmentation des cellules Th17 dans le poumon

Souris IL-17 KO → Infiltration cellulaire pulmonaire diminuée

→ Protection vis-à-vis HP

