



Hypersensibilité retardée (type IV)

Fiche validée en mai 2020

Caractéristiques générales

L'hypersensibilité retardée (HSR), dite de type IV dans la classification de Gell et Coombs, correspond aux réactions d'hypersensibilité à médiation cellulaire. L'HSR est la manifestation pathologique des réponses immunitaires à médiation cellulaire. La phase de sensibilisation correspond à la sélection et à la prolifération d'un clone de lymphocytes T (CD4 ou CD8) spécifique suite à une présentation antigénique par une cellule dendritique. Lors d'un contact prolongé ou d'un nouveau contact avec l'allergène, l'activation lymphocytaire et macrophagique est responsable de la symptomatologie clinique.

Mécanismes immunologiques

Phase de sensibilisation : Capture d'un allergène par une cellule dendritique puis migration dans les organes lymphoïdes secondaires. Présentation à un lymphocyte T (LT) naïf de l'allergène via le CMH. Sélection et expansion d'un clone de LT spécifique de l'allergène.

Phase effectrice : nouveau contact ou contact prolongé avec l'allergène.

Phase d'activation des LT :

- Production d'IL-2 qui amplifie et maintient l'activation T
- Production de facteurs actifs sur les cellules endothéliales (IFN- γ , TNF- α)
- Production de facteurs chimiotactiques (IL-8, CCL2) et d'inhibiteurs de la migration des neutrophiles, monocytes

Phase d'activation des macrophages (secondaire à la production d'IFN- γ) :

- Activité microbicide
- Dommages et réorganisation tissulaires
- Fièvre, Inflammation (IL-1, IL-6, TNF- α)

Si chronicité :

- Formation d'un granulome

Allergènes sensibilisants

- Antigènes protéiques (PM élevé) :
 - Germes à développement intracellulaire (mycobactéries)
 - Portés par les greffons lors des allogreffes
- Antigènes de nature chimique de faible PM (haptènes) couplés à une protéine porteuse
 - Nickel, p-Phénylènediamine (PPD), Dinitrofluorobenzène (DNFB), parfums, cosmétiques...
 - Médicaments
- Utilisés à des doses faibles
- Sensibilisation renforcée par l'utilisation d'adjuvants

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de type IV sont de localisation **tissulaire** et apparaissent dans différents **contextes** :

- HSR tuberculinique : phénomène qui apparaît suite à la réinjection par voie intradermique de BK chez un individu vacciné ou primo-infecté (principe de l'IDR à la tuberculine)
- Eczéma de **contact** ou dermatite de **contact** : prévalence de 2 à 10% (notion de maladie professionnelle), lésion d'eczéma (érythème, œdème, vésicules intradermiques) au contact de certaines substances
- Toxidermies médicamenteuses :
 - Atteintes localisées :
 - exanthème maculo-papuleux
 - érythème pigmenté fixe
 - Atteintes systémiques :
 - syndrome de Lyell
 - syndrome de Stevens-Johnson,
 - DRESS (Drug Reaction Eosinophilia Systemic Symptoms)
 - PEAG (Pustulose Exanthématique Aigüe Généralisée)
- HSR et rejet cellulaire d'allogreffe
- HSR et maladies auto-immunes : diabète, thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde par exemple

Démarches diagnostiques et prises en charge thérapeutique

1) Diagnostic de l'eczéma de contact devant :

- Signes cliniques compatibles apparaissant lors d'un contact avec un allergène particulier.

Imputation des manifestations cliniques à l'allergène lors d'un **interrogatoire rigoureux**.

Objectifs :

- Faire le diagnostic
- Imputer les manifestations allergiques à un ou plusieurs allergènes (activités récentes, professionnelles, occasionnelles, récréatives sur les produits d'hygiène et de cosmétologie, prise de médicament)
- Instaurer une stratégie thérapeutique

Examens complémentaires :

- Patch-tests consistant à appliquer l'allergène sur la peau pendant 48h avec lecture entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour. Existence d'une batterie standard européenne de patch-tests permettant le test d'une vingtaine d'allergènes les plus courants simultanément.
- Exploration *in vitro* possible mais peu réalisée encore (tests d'activation lymphocytaire variés, dont la technique ELISPOT)

Prise en charge :

- Éviction (si possible) de l'allergène avec conseils sur les sources possibles.
- Protection/prévention (milieu professionnel) : vestimentaire (gants), crèmes barrières, ventilation adéquate, hottes aspirantes, remplacement par des substances moins allergisantes
- Lésions pouvant être traitées par des dermocorticoïdes

2) Diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL) : HSR tuberculinique

- A l'embauche pour le personnel hospitalier (exclusion d'une tuberculose active)
- Avant la mise sous traitement par anti-TNF (risque de réactivation d'une tuberculose latente)

- Chez les immunodéprimés, les dialysés
- Lors d'enquêtes autour d'un cas

Le diagnostic de la tuberculose latente est réalisé devant :

- Un interrogatoire évocateur (notion de contage, origine ethnique)
- L'exclusion d'une tuberculose active (absence de signes généraux à l'examen clinique, imagerie et examens mycobactériologiques négatifs)
- La mise en évidence d'une immunité cellulaire (LyT mémoires spécifiques) (qui ne permet pas de distinguer les formes latentes des formes actives) :
 - o IDR à la tuberculine positive avec lecture du diamètre d'induration 72h après l'injection ID de tuberculine
 - o Test *in vitro* de mesure de la production d'IFN- γ (test IGRA), comme le QuantiFERON® (méthode ELISA) ou des techniques ELISPOT

Traitement de l'ITL n'est pas systématique et concerne :

- Enfants < 15 ans avec notion d'ITL jamais traitée
 - Adultes avec notion de contamination récente (< 2 ans) et cas contacts
 - Patients immunodéprimés ou à risque d'immunosuppression
- Mono ou bithérapie : isoniazide pendant 9 mois ou rifampicine-isoniazide pendant 3 mois ou rifampicine-pyrazinamide pendant 2 mois

3) Toxidermies médicamenteuses retardées allergiques :

- **Diagnostic** (2 étapes)

Phase aigüe :

- Nature des lésions
- Délai d'apparition des lésions
- Imputabilité du médicament

Phase tardive (6 semaines à 6 mois après résolution), recherche d'une sensibilisation médicamenteuse :

- Patch-tests
- IDR à lecture retardée
- Exploration *in vitro* possible mais peu réalisée encore (tests d'activation lymphocytaire variés, des techniques basées sur l'ELISPOT)

Du fait du risque de reproduire les symptômes chez les patients allergiques, ces tests sont contre-indiqués pour les formes sévères (DRESS, Lyell, Stevens-Johnson).

Si l'imputabilité du médicament est faible et les tests sont négatifs, une réintroduction en milieu hospitalier permettra d'exclure la nature allergique de la réaction ;

- **Prise en charge :**

Courrier et carte d'allergique délivrés au patient indiquant :

- Liste des médicaments **autorisés**
- Liste des médicaments **contre-indiqués**
- Interdiction d'automédication
- Signaler cette hypersensibilité à tout nouveau médecin consulté