Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Hôpitaux de Lyon

Lyon 1

IFR128 BioSciences Gerland - Lyon Sud

Hypersensibilité Immédiate

Pr Frédéric Bérard
Service d'Immunologie Clinique et Allergologie
UFR de Médecine Lyon Sud – Charles Merieux
28 Janvier 2010

Allergie = Hypersensibilité

I II III IV

HSI
(Hypersensibilité de type I)
= Anaphylaxie
= IgE

HSI

- **Description du premier cas en 1765 (Desbrest)**
- **Manifestations très rapides (qq minutes) après le contact avec l'antigène (allergène)**
- **Il y a parfois des manifestations d'HSI au cours de l'atopie, mais il existe aussi des réactions de type HSI chez les non atopiques**

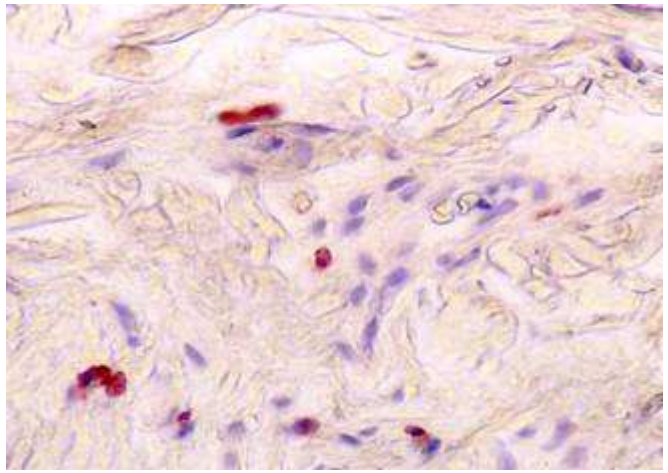
Mécanismes (1)

- **Expérience du chien de Richet et Portier (1902)**
- **Réaction de Prausnitz-Küstner (Anaphylaxie Passive, 1921)**
- **Expériences de <u>transfert de sérum</u> d'un animal sensibilisé :**
  - **IV puis Ag local (Prausnitz) : 2 phases histologiques (vasodilatation précoce, recrutement cell. 6-24H)**
  - **Intra dermique puis (Ag + bleu Evans) IV à 24h : (coloration bleu locale)**

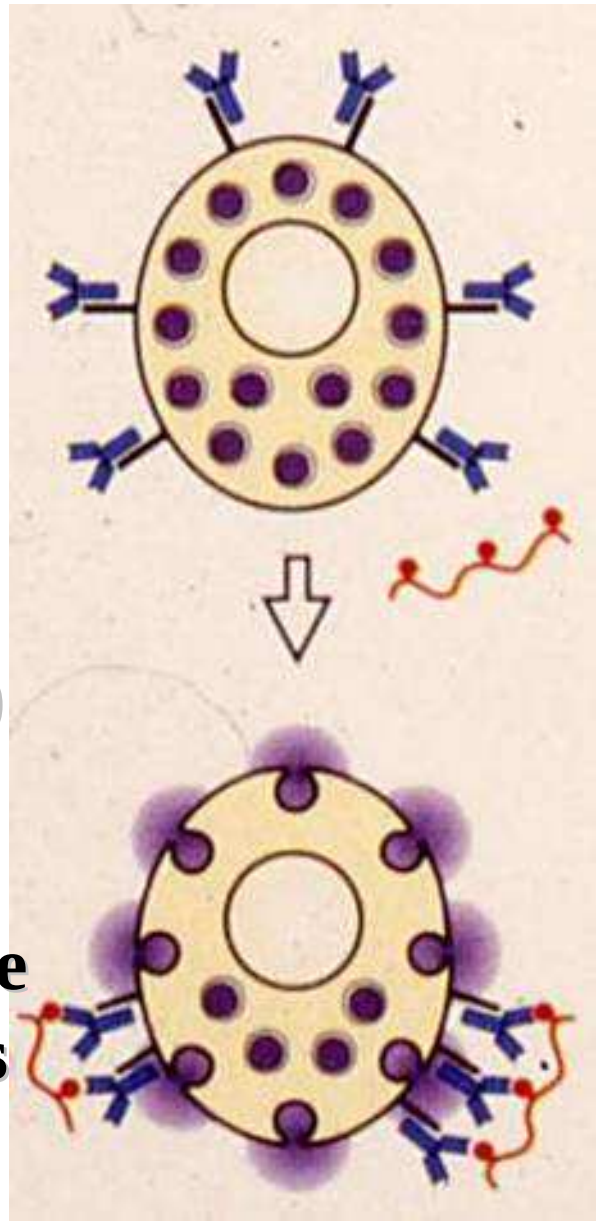
Mécanismes (2)

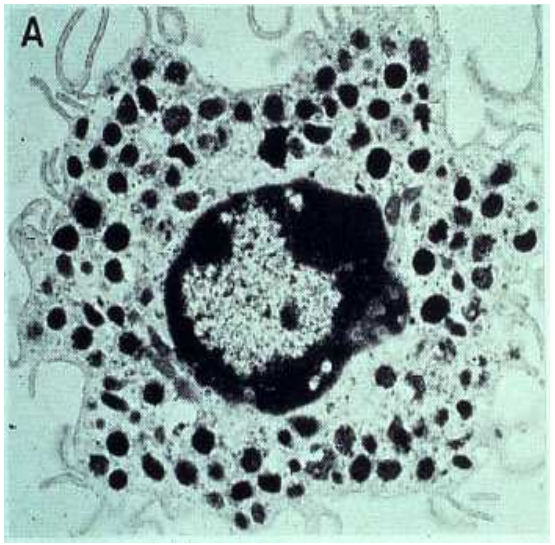
- **Homme : IgE +++ (certains IgG3 et IgG1)**
- **Taux : 50 à 100 UI/ml**
- **½ vie : serum 2-3J / x mois sur cellules**
- **Récepteurs de forte affinité à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles +++**
- **Egalement sur Langerhans, eosinophiles, macrophages, ...**
- **N'activent pas le complément**

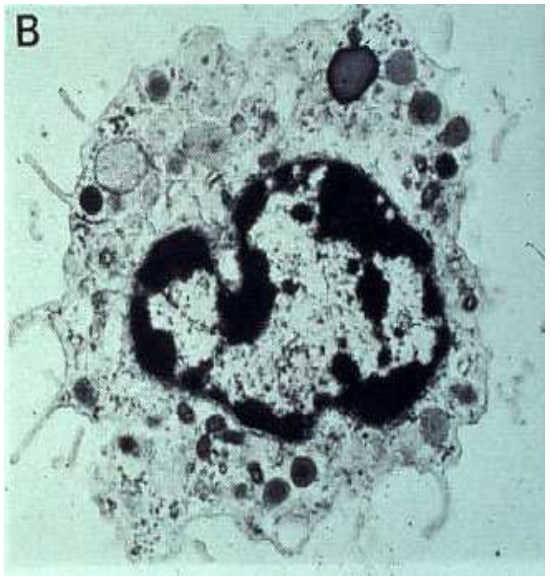
Le mastocyte



- Précurseur CD34
- c-kit (protooncogène) (ligand = facteur de croissance des masto)
- molécules du CMH de classe I et II, molécules de co-stimulation





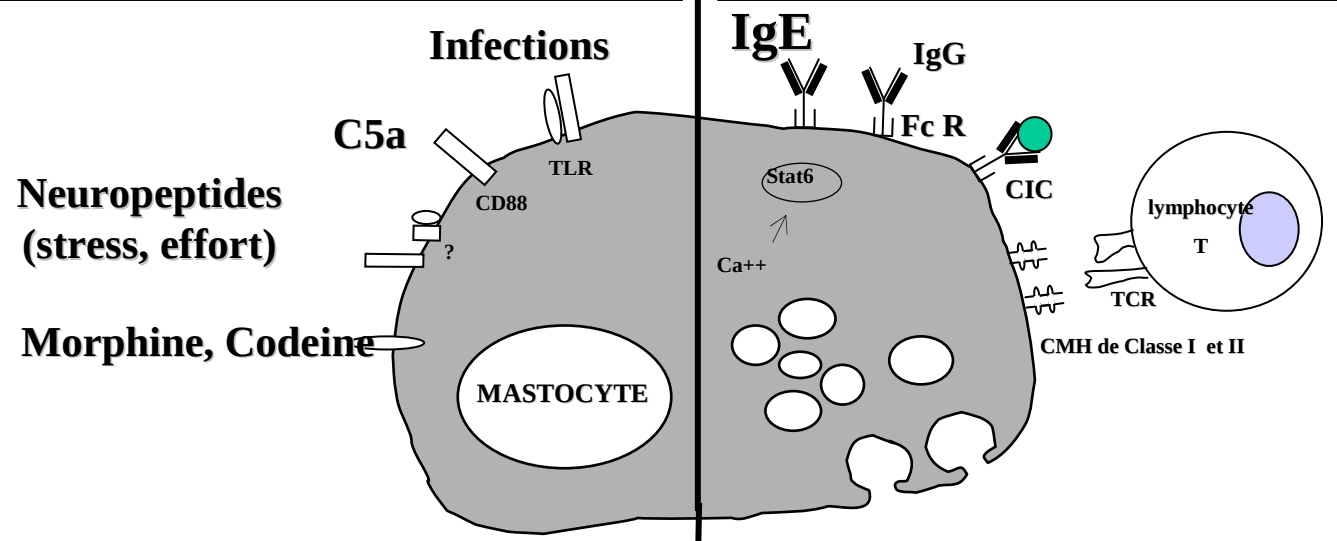


Mastocytes / Histamine

ACTIVATION MASTOCYTAIRE

ACTIVATION INNEE

ACTIVATION SPECIFIQUE D'ANTIGENE



LIBERATION HISTAMINE

CYTOKINES CHIMIOKINES

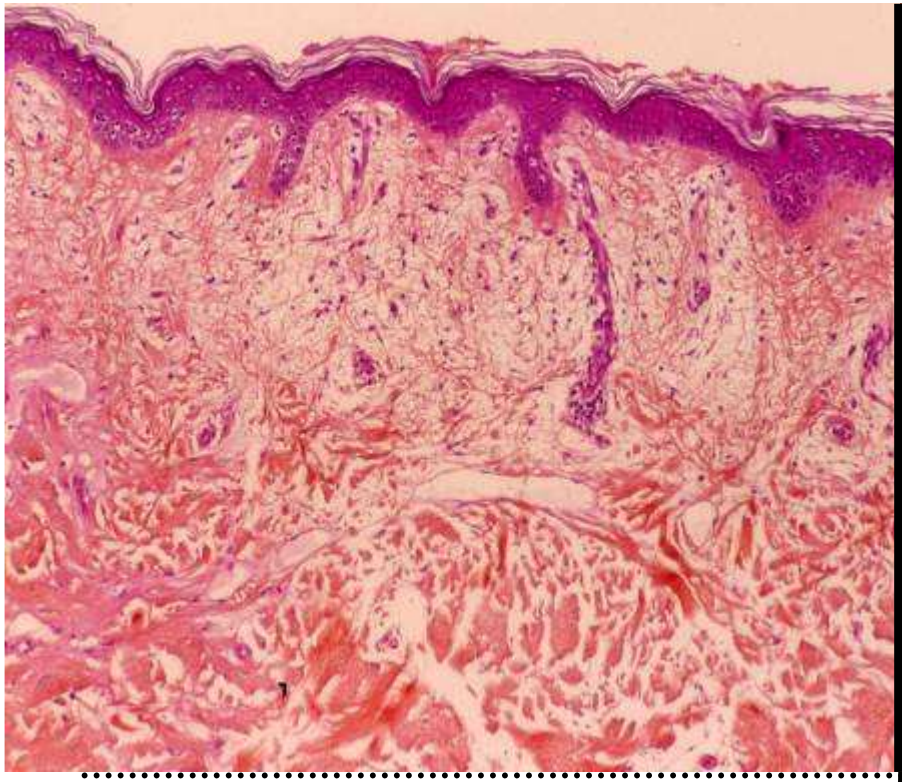
PROSTAGLANDINES LEUCOTRIENES

PHASE IMMEDIATE

PHASE RETARDEE

Oedeme - erythème

Infiltration (retardée)



LIBERATION HISTAMINE

CYTOKINES CHIMIOKINES

PROSTAGLANDINES LEUCOTRIENES

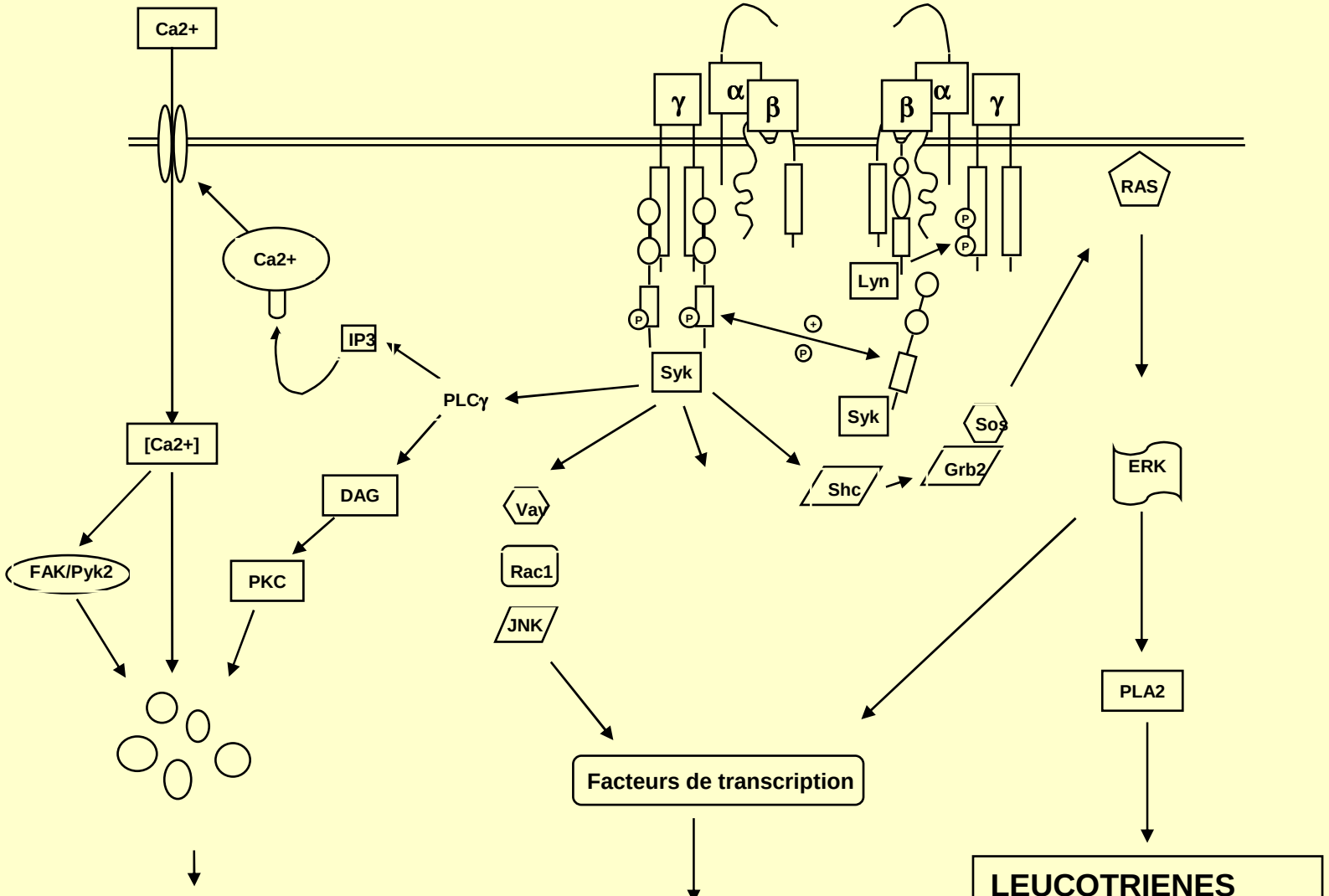
PHASE IMMEDIATE

PHASE RETARDEE

Oedeme - erythème

Infiltration (retardée)

Voie d ’activation du Mastocyte:



DEGRANULATION

Phase précoce
Histamine

CYTOKINES/CHIMIOKINES

Phase tardive
Recrutement infiltrat inflammatoire

LEUCOTRIENES
PROSTAGLANDINES

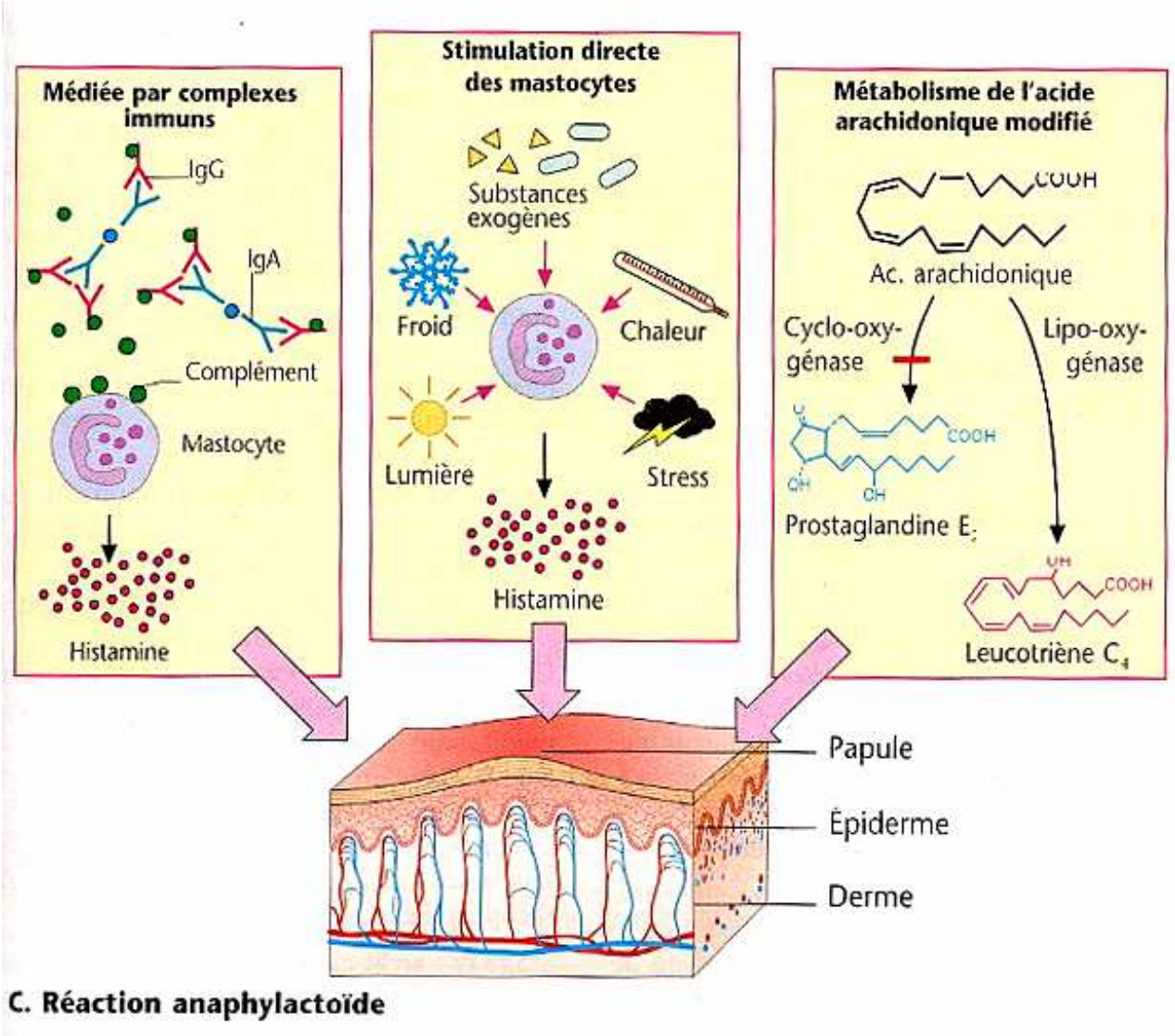
Phase intermédiaire
Inflammation

1- Libération de médiateurs préformés : Histamine +++

- **H1 : broncho[C], vasodilatation**
- **H2 : feed back (-), sécrétion gastrique**
- **H3 : SNC (somnolence)**

- **Aussi : libération de TNFalpha préformé, de facteur chimiotactique des PNE (ECF-A), sérotonine, héparine, d'enzymes protéolytiques activant le complément**

2- Médiateurs néoformés : phospholipides membranaires



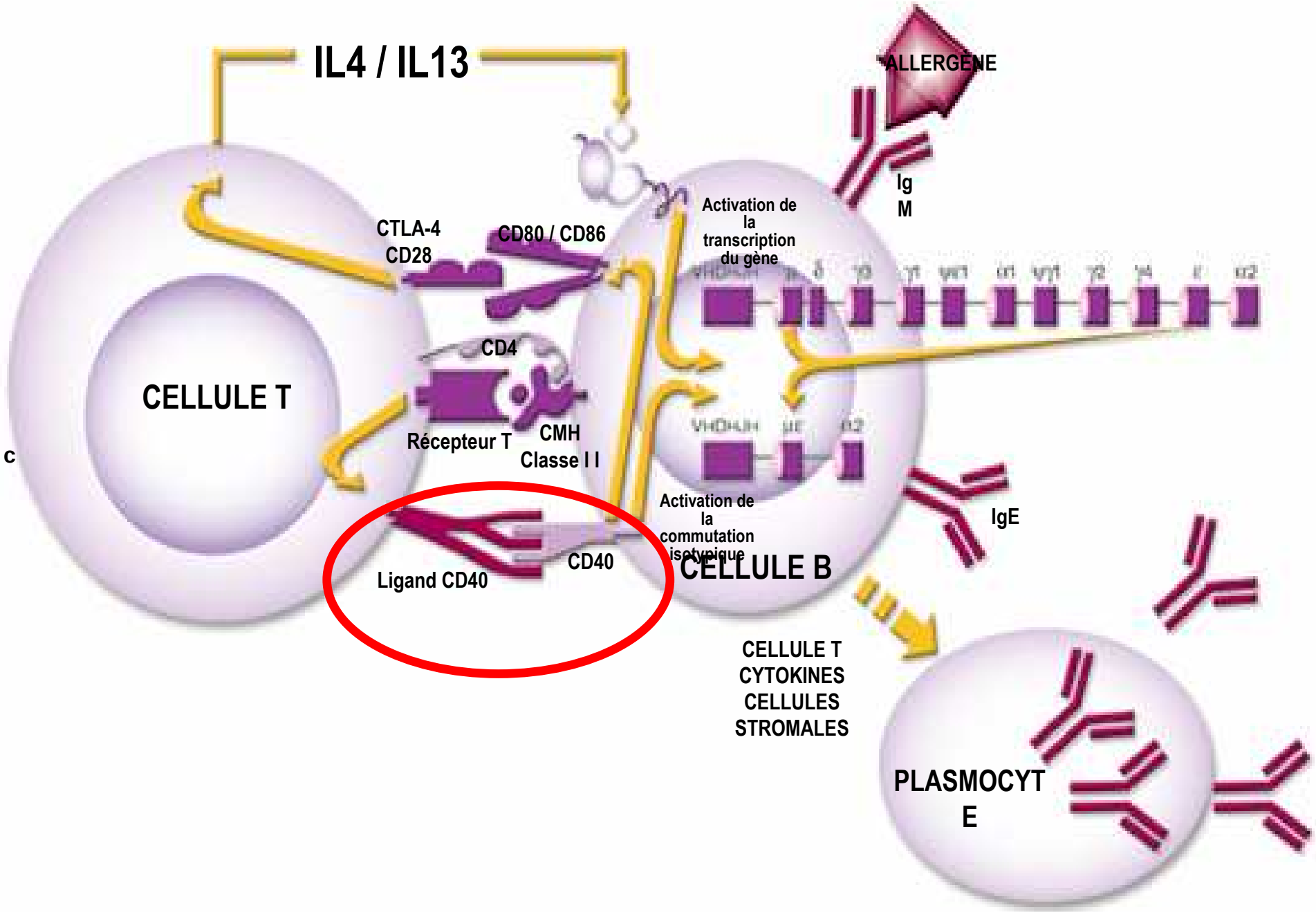
C. Réaction anaphylactoïde

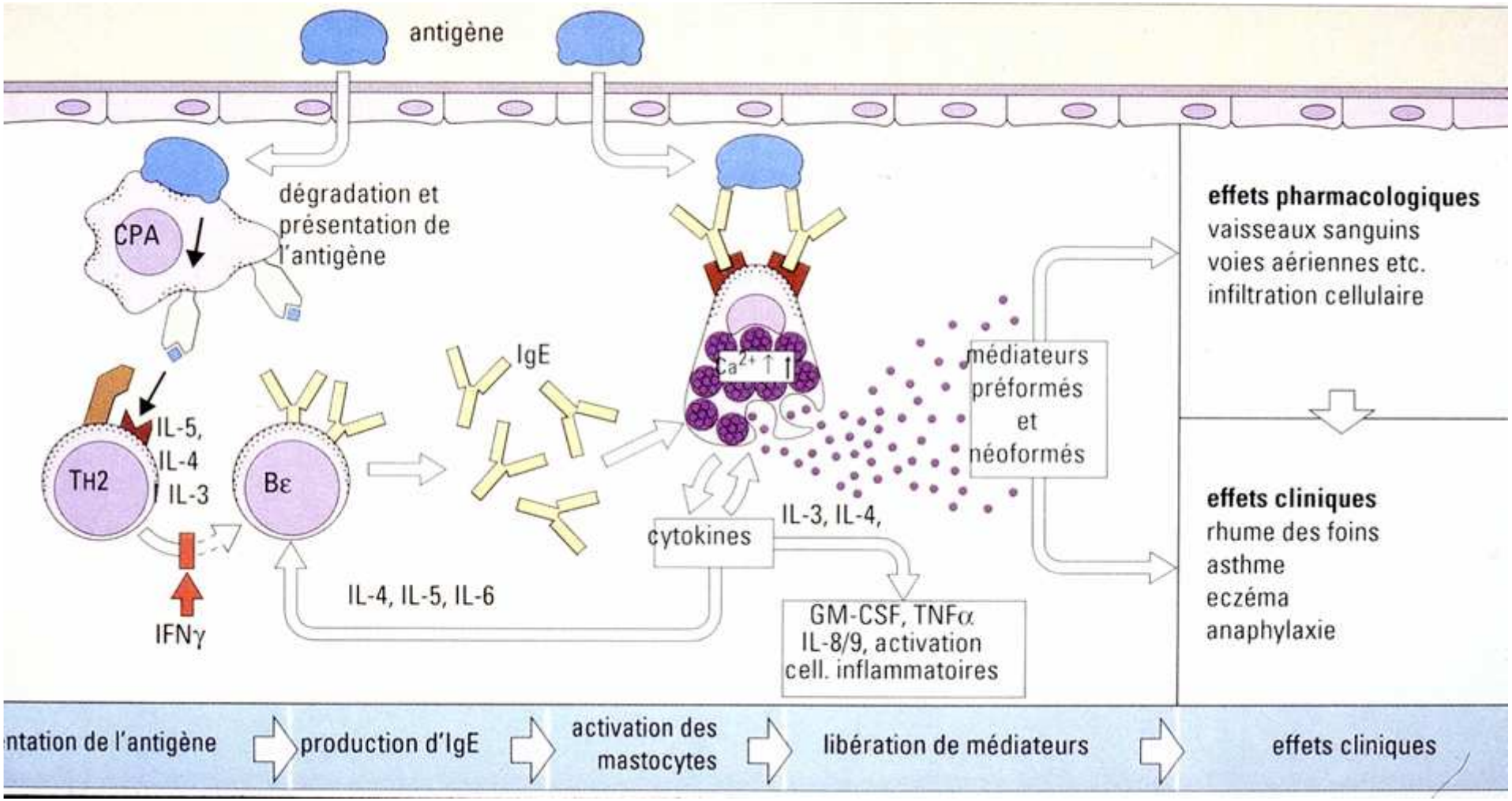
3- Synthèse tardive

- **Cytokines et chimiokines**
  - **IL-1, 3, 4, 5, 6, 10, TNF-alpha, GM-CSF**
- **CD40-L (activation des B et des APC)**
- **Permettent - entre autres - le recrutement tardif (6 à 24H) de cellules inflammatoires au sein du foyer**

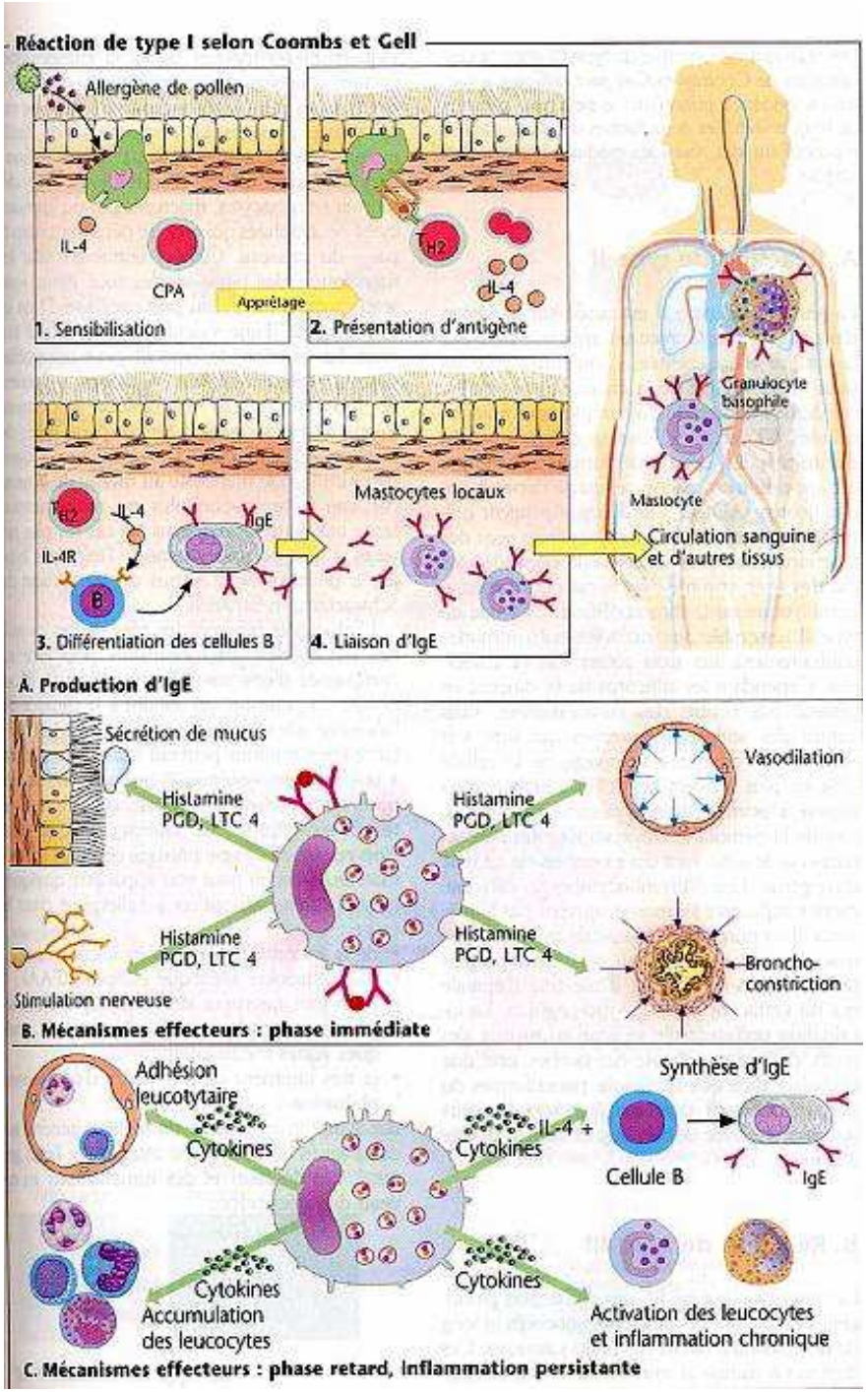
- **NB : AC anti-IL-5 ne bloque pas la phase aigue de l'asthme chez la souris, mais bloque la phase tardive avec abolition de l'aflux de PNE dans le poumon**

Déroulement de la réaction :
De la synthèse des IgE à l'expression clinique


IL4 / IL13
ALLERGÈNE
Ig
M
CTLA-4
CD28
CD80 / CD86
Activation de
la
transcription
du gène
CD4
CELLULE T
Récepteur T
CMH
Classe I I
Activation de
la
commutation
isotypique
IgE
CD40
Ligand CD40
CELLULE B
CELLULE T
CYTOKINES
CELLULES
STROMALES
PLASMOCYT
E



<u>Patient allergique :</u> LTH2 (IL-4 / IgE, IL-3 et 5 / PNE)
<u>Patient non allergique</u> : LTH1 (IFNg antagonise IL-4)



Phase tardive de l'HSI:

Eosinophiles :

Recrutement :

- ECF-A, Leucotriènes

- Cytokines, (IL5, IL3, eotaxine, GM-CSF...)

Activés / IgE (dégranulation)

Neutrophiles :

-Recrutement par LTB4 et IL-8

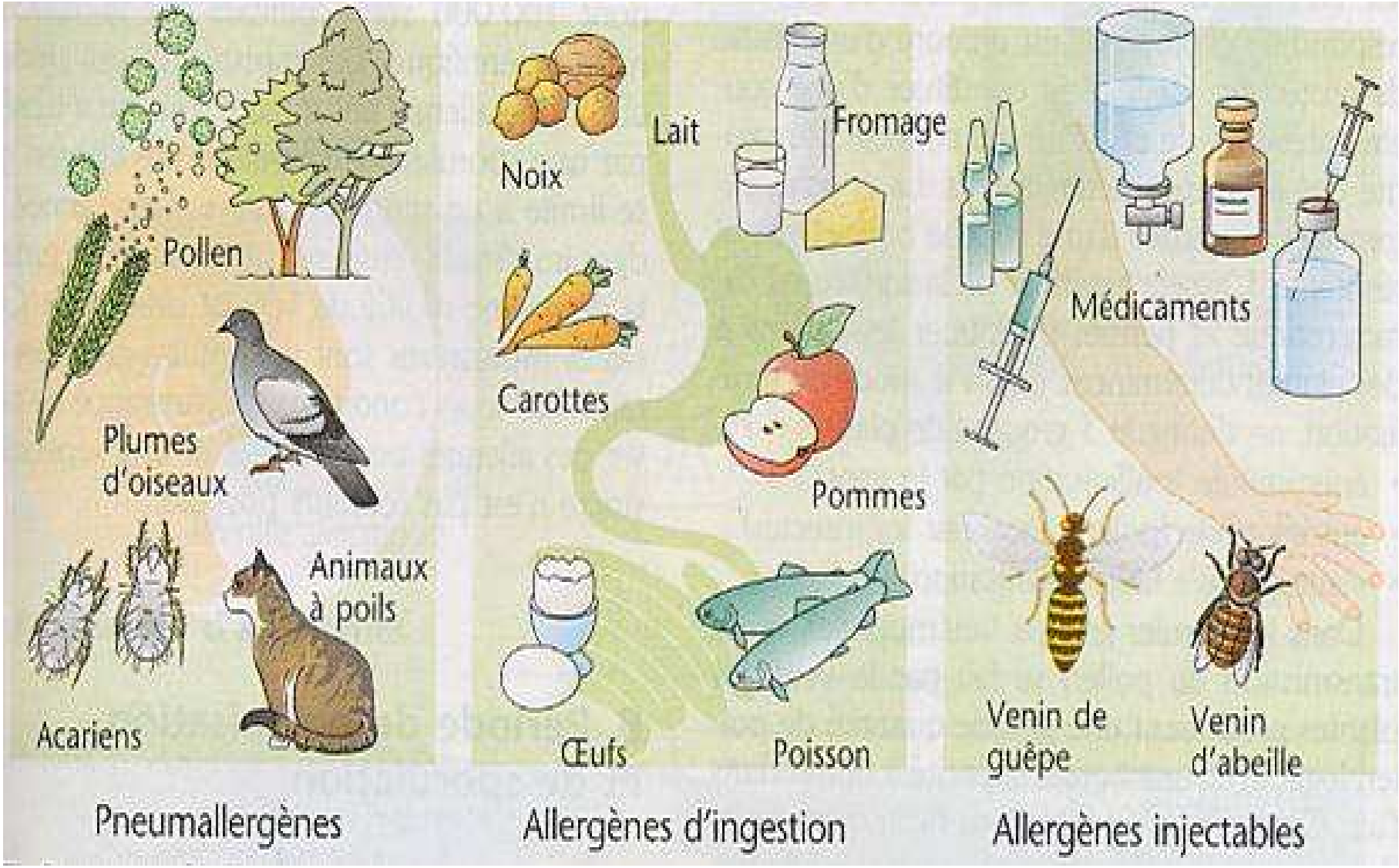
Macrophages

Plaquettes

Lymphocytes T et B (Σ IgE)

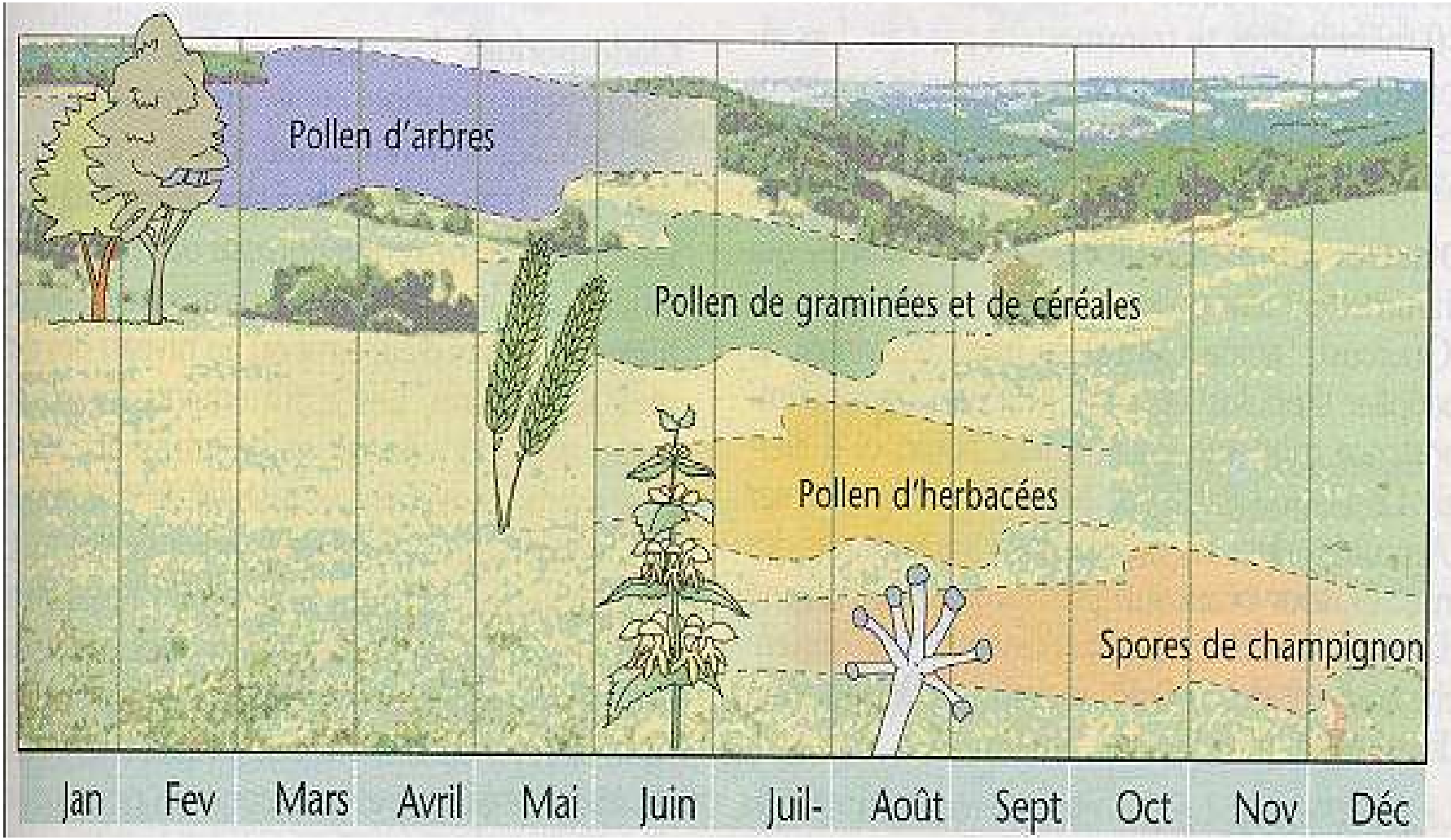
Les allergènes

ALLERGENES


Pollen
Plumes d'oiseaux
Animaux à poils
Acariens
Pneumallergènes
Noix
Lait
Fromage
Carottes
Pommes
Œufs
Poisson
Allergènes d'ingestion
Médicaments
Venin de guêpe
Venin d'abeille
Allergènes injectables

ALLERGENES SAISONNIERS

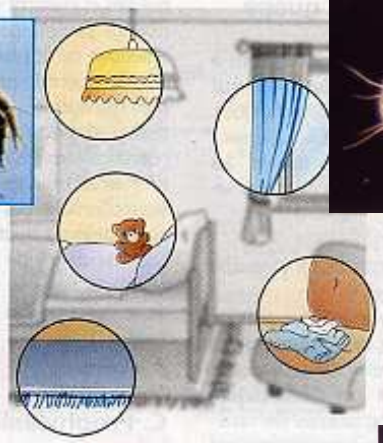
Calendrier pollinique



Allergies perannuelles

Acarien
- Taille : 250-450 µm
- Aliment :
  Squames d'humains et d'animaux, moisissures

Signification en allergologie : +++



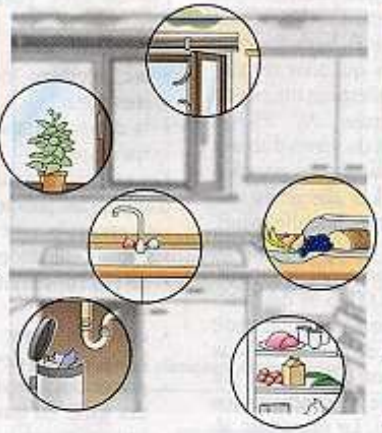
Acarien de stockage
- Taille : 750-550 µm
- Aliment :
  Céréales et autres aliments

Signification en allergologie : +

A. Acarien

Types d'Aspergillus
- Survenue : aliments, climatisation, habitations humides

Signification en allergologie : ++



Espèces de Penicillium
- Survenue : dans la terre, sur les plantes, poussières domestiques, poussière flottante

Signification en allergologie : ++

B. Moisissures

Chat
- Allergie la plus importante aux mammifères
- Allergies croisées marquées

Signification en allergologie : ++

Chien
- fréquentes allergies selon la race
- allergies croisées rares

Signification en allergologie : (+)

Oiseaux
- importante, perruches, perroquets, pigeons

Signification en allergologie : +

C. Allergènes animaux

Clinique

Les 4 grades de l’anaphylaxie

- **Grade I : signes cutanés (urticaire)**
- **Grade II : signes extra cutanés**
- **Grade III : signes sévères**
- **Grade IV : arrêt cardio respiratoire**

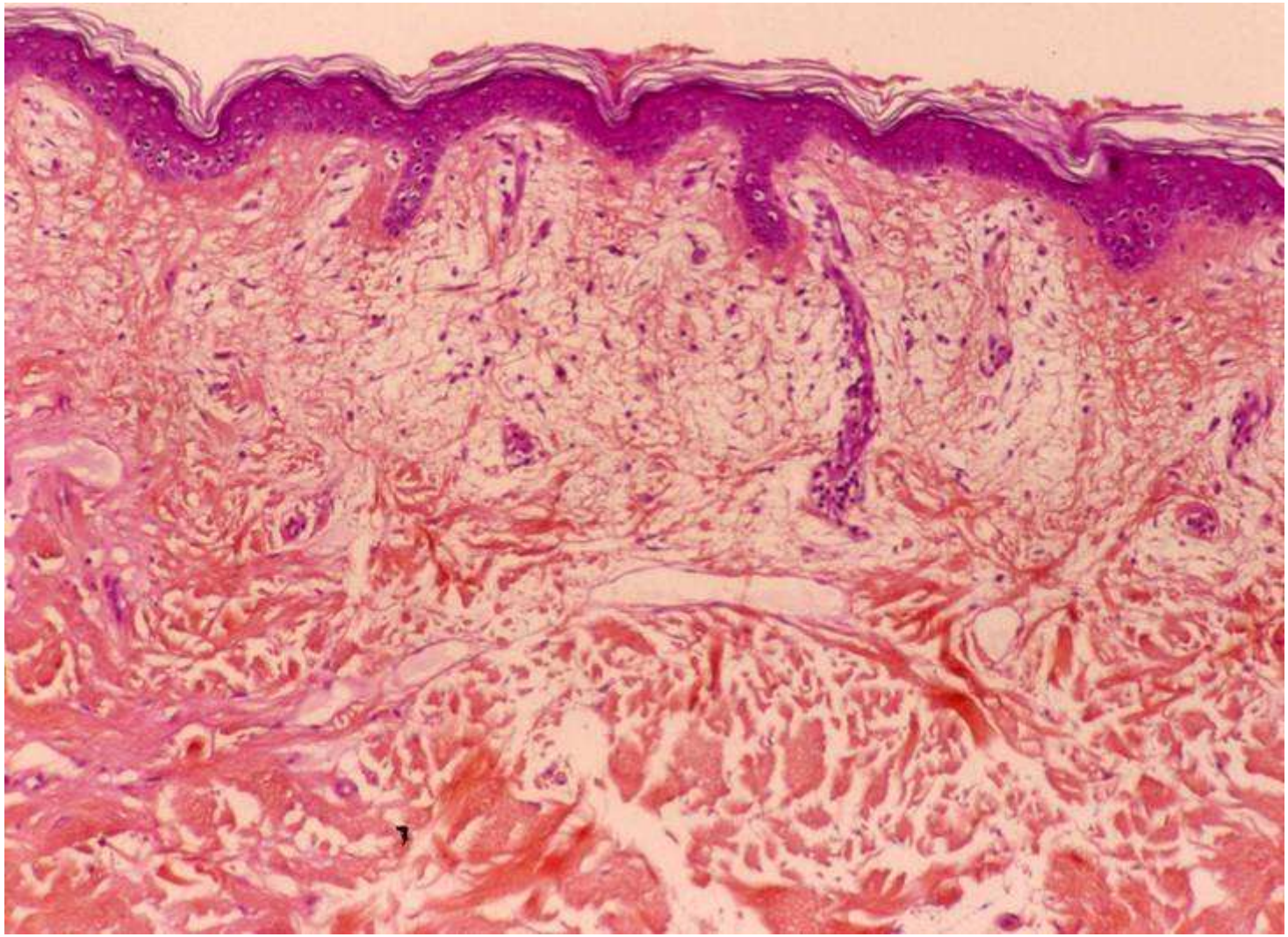
Urticaire

Réaction inflammatoire cutanée :

- Vasodilatation, Oedeme et Prurit +++

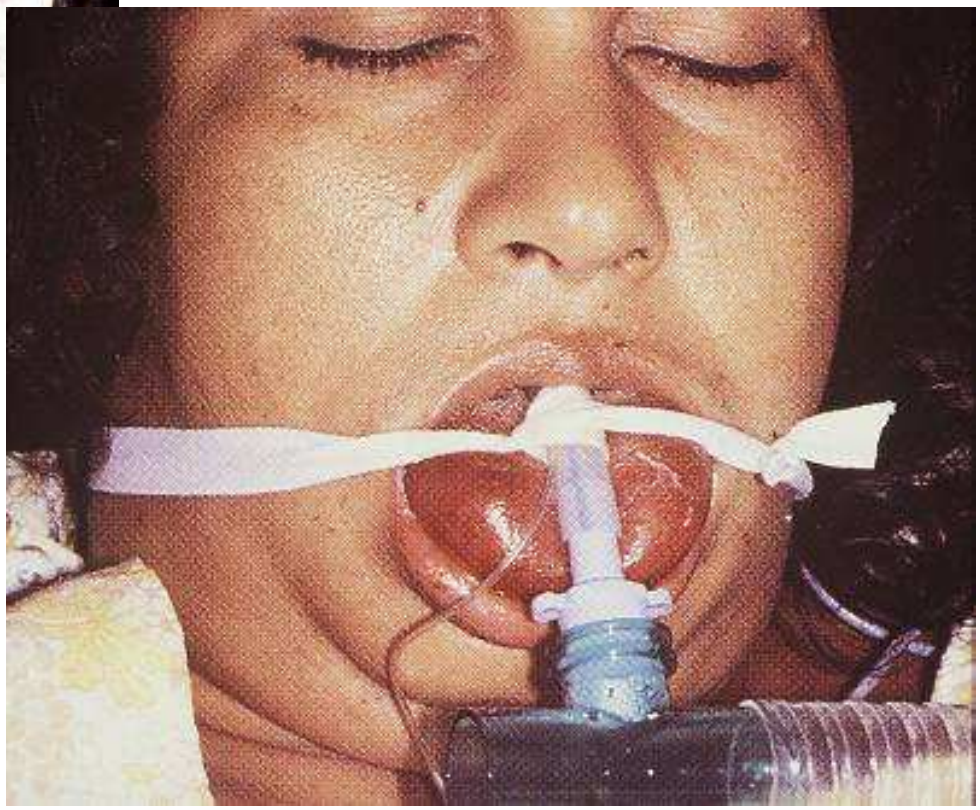
- Aiguë / chronique

Œdème du derme / Vaisseaux

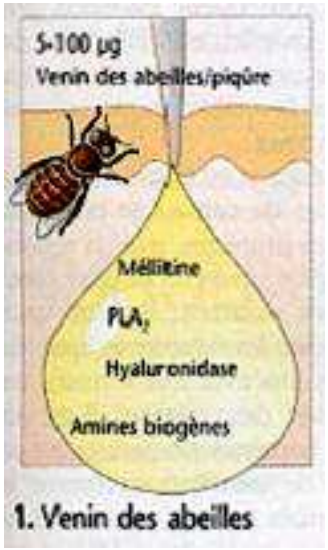


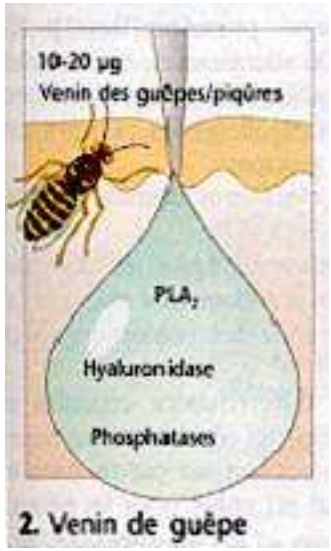
Angio-Oedeme (Quincke)

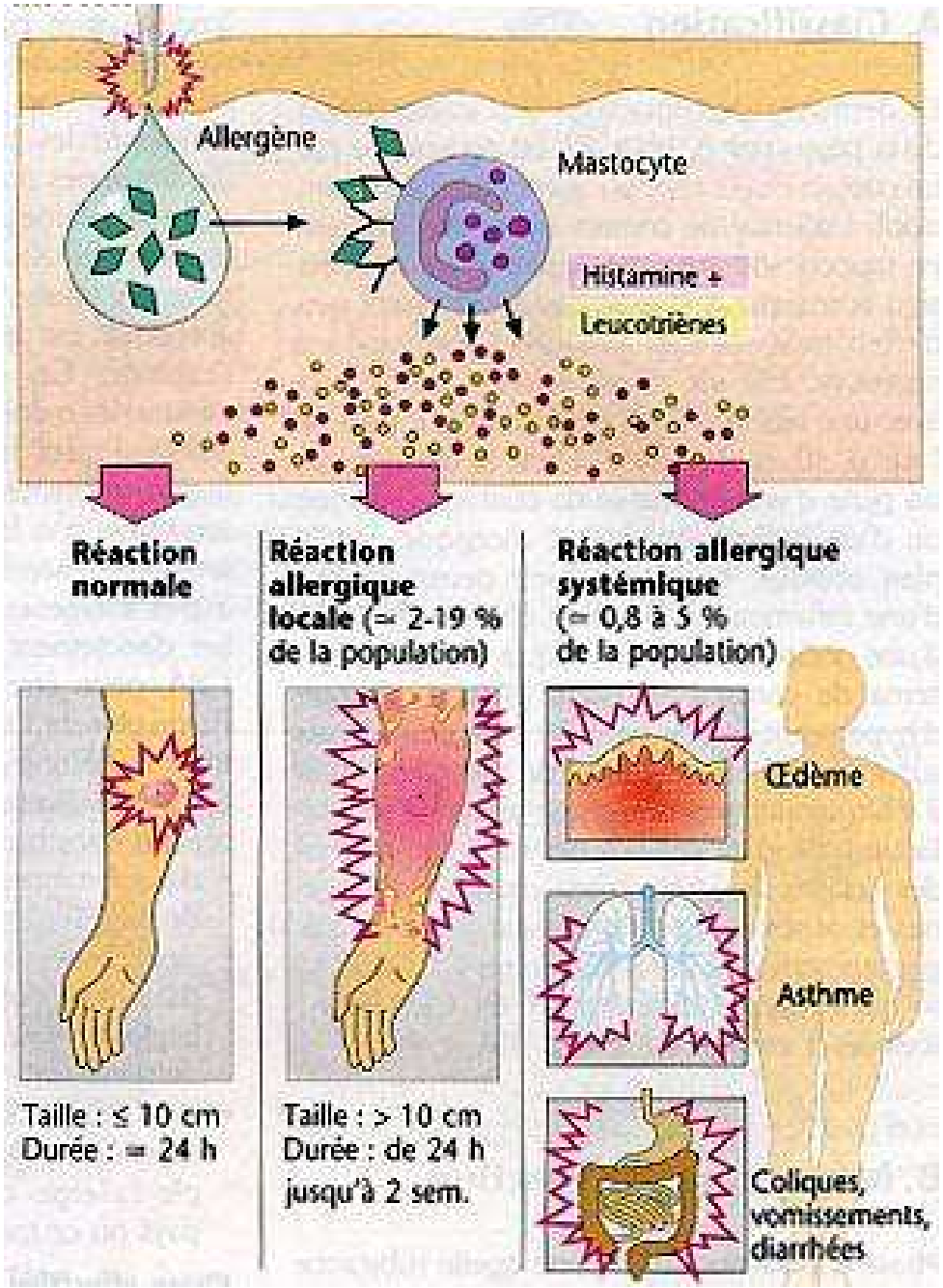
Choc anaphylactique

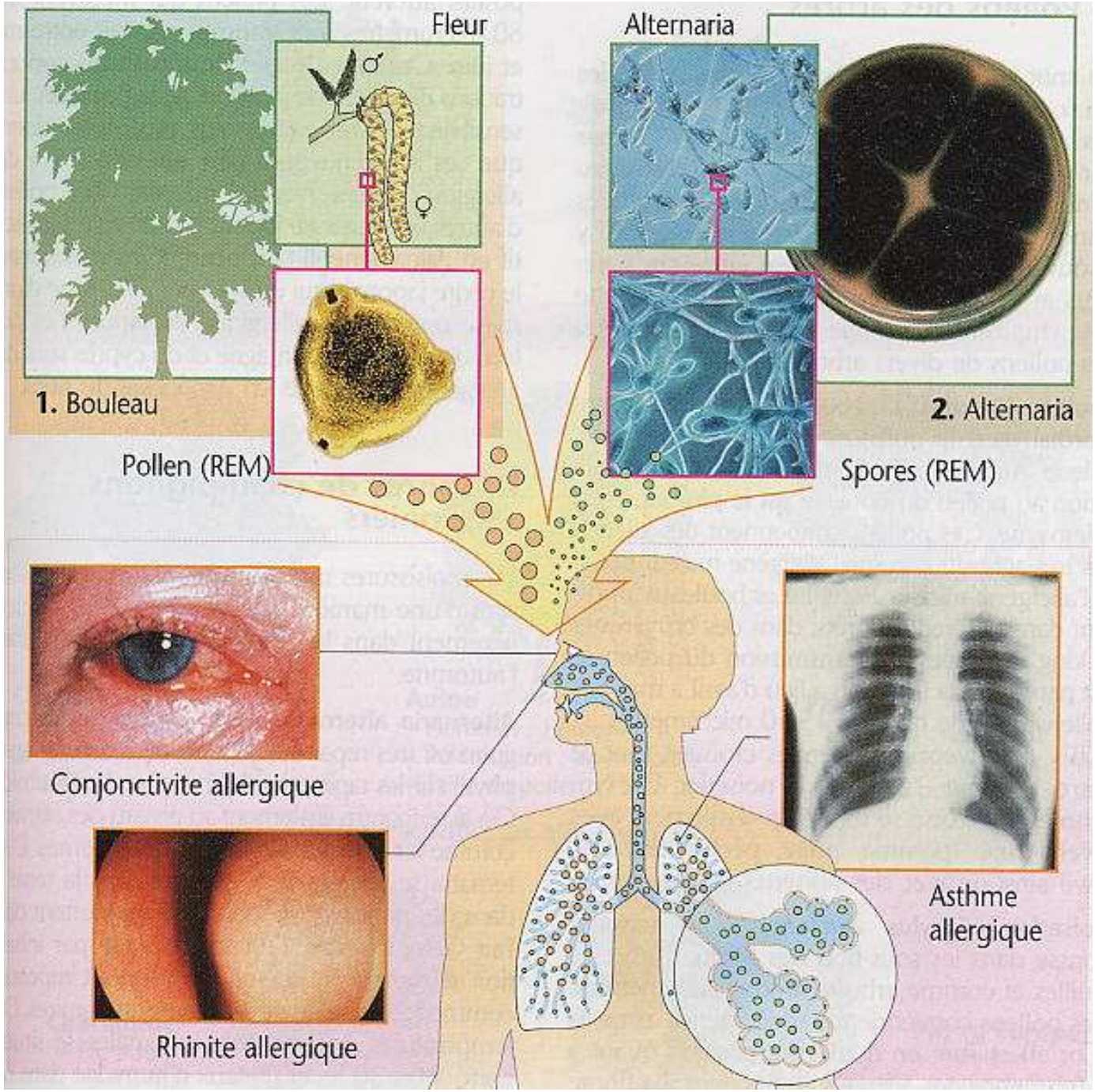


Allergie aux venins d'hyménoptères







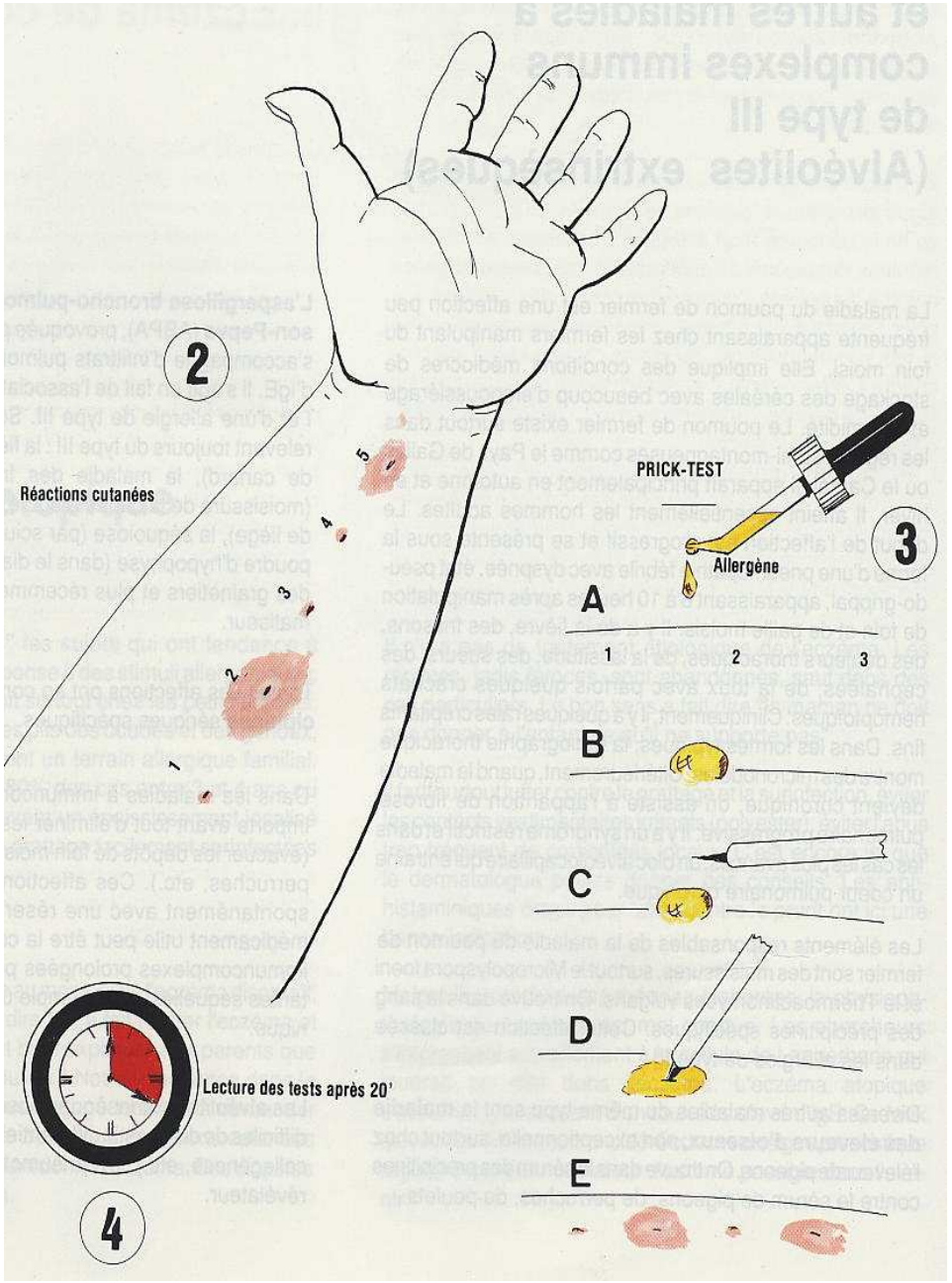

Fleur
♂
♀
Alternaria
1. Bouleau
2. Alternaria
Pollen (REM)
Spores (REM)
Conjonctivite allergique
Rhinite allergique
Asthme allergique

Les Tests Diagnostiques (Interrogatoire, sérologies, provocation)

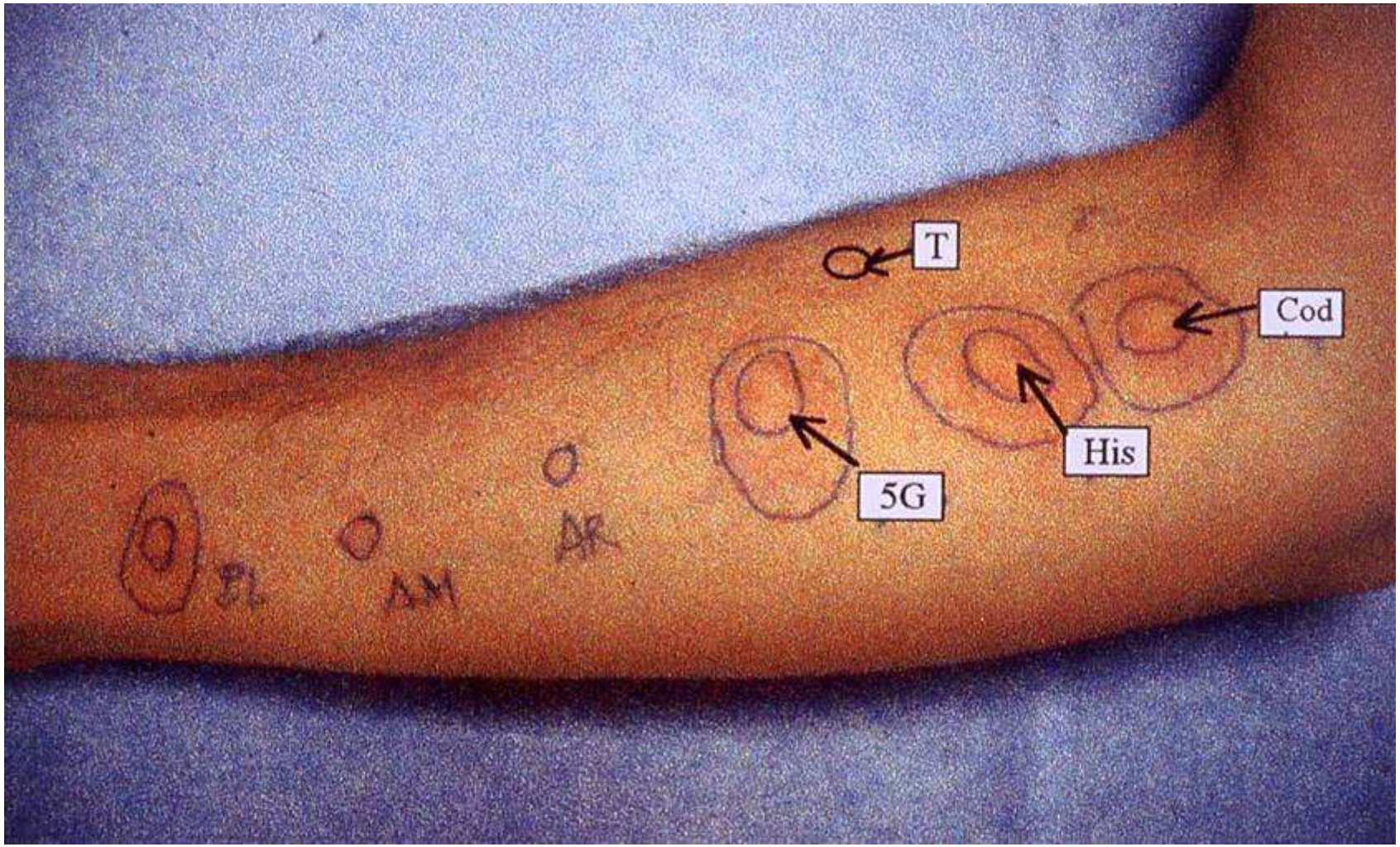
TESTS ALLERGOLOGIQUES

1

Allergènes pour tests à concentrations connues



Allergie – Hypersensibilité aux antigènes de l’environnement



Tests cutanés aux pneumallergènes chez un patient atopique

Autres Tests

- **Immunobiologie**

(cf cours Dr F. Bienvenu)

Traitement

- **Eviction de l’allergène +++**
- **REACTION PRECOCE / ANTI HISTAMINIQUES**
- **REACTION TARDIVE / CORTICOIDES**

Principales molécules

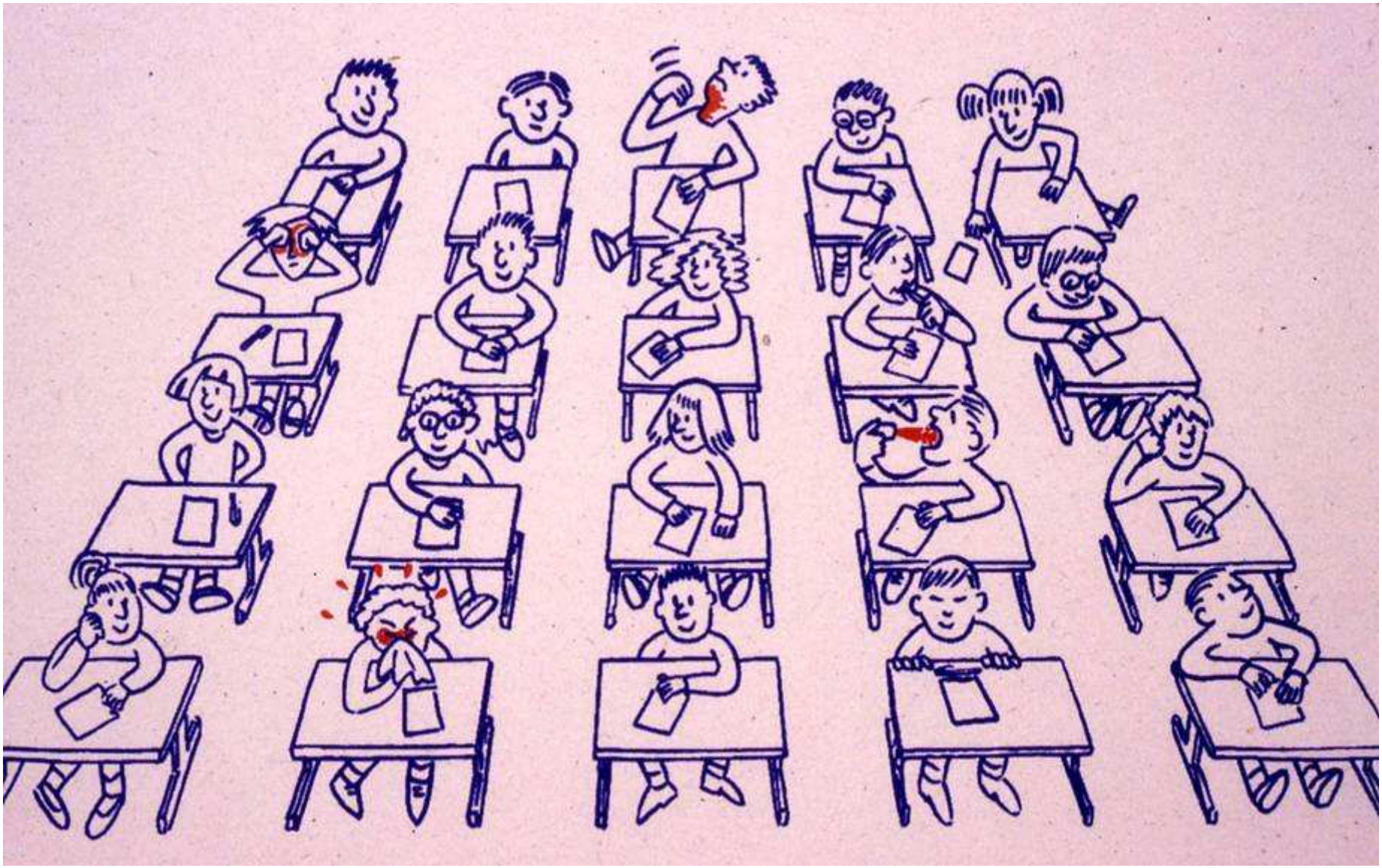
- **Anti-histaminiques de 1ere génération : sédatifs et anti-chol (CI / prostate, glaucome)**
- **2° génération : anti H1 plus spécifiques**
- **anti H2 peuvent être associés dans formes rebelles**
- **Inhib. entrée calcique : Nalcron (cromoglycate disodique)**
- **Anti LKT**

Prise en charge de l'anaphylaxie au delà de l'urticaire

- **Grade II : signes extra cutanés**
- **Grade III : signes sévères**
- **Grade IV : arrêt cardio respiratoire**

- **Dans les 3 cas, adrénaline IV (0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg) +/- remplissage**

L’ATOPIE
« tendance génétique à développer des réponses Th2 contre des protéines de l’environement »
(donc facilité à élaborer une réponse IgE)



« EPIDEMIE » DE MALADIES ATOPIQUES
(Atopie : Coke et Coca 1921)

4 grandes manifestations cliniques

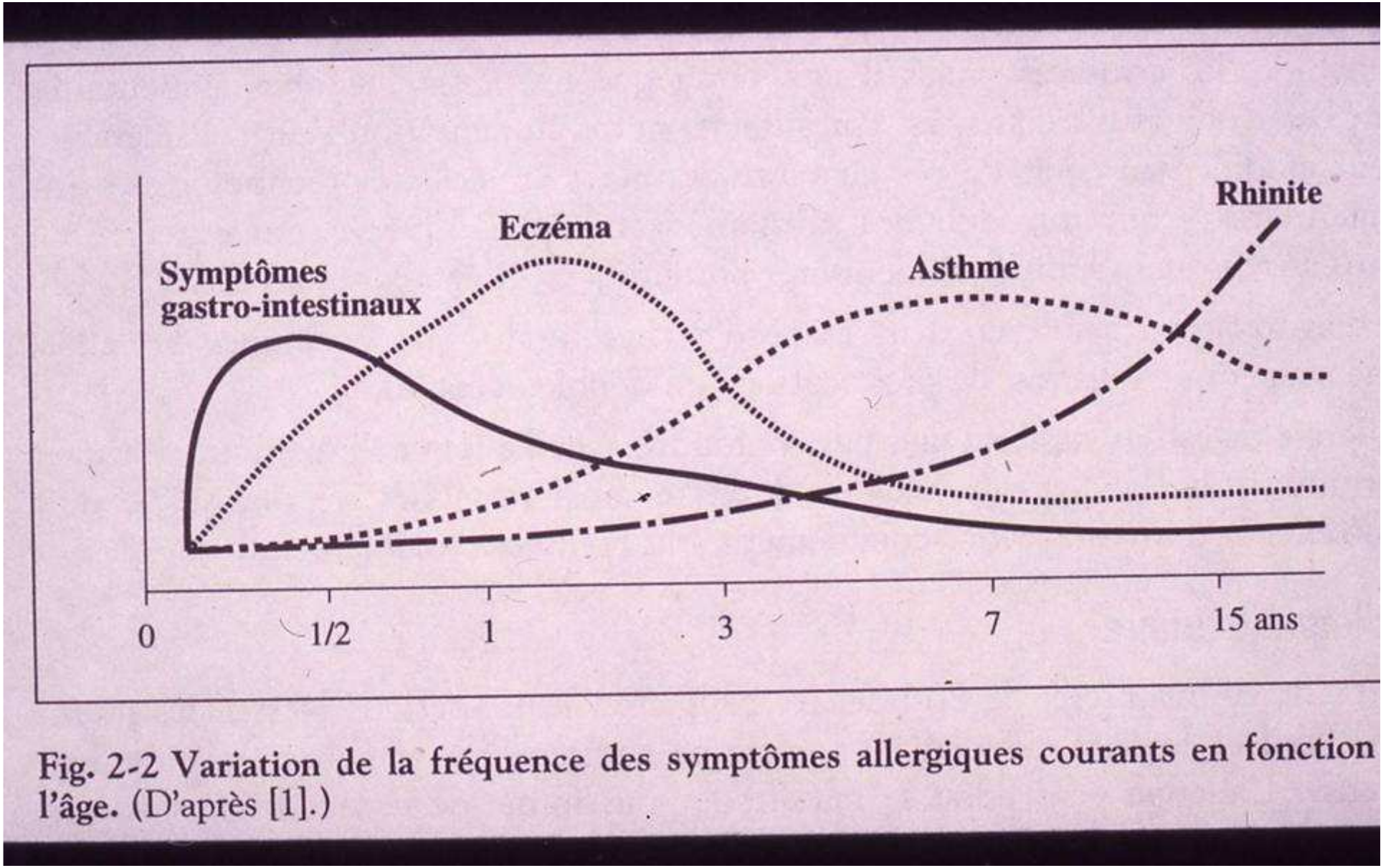
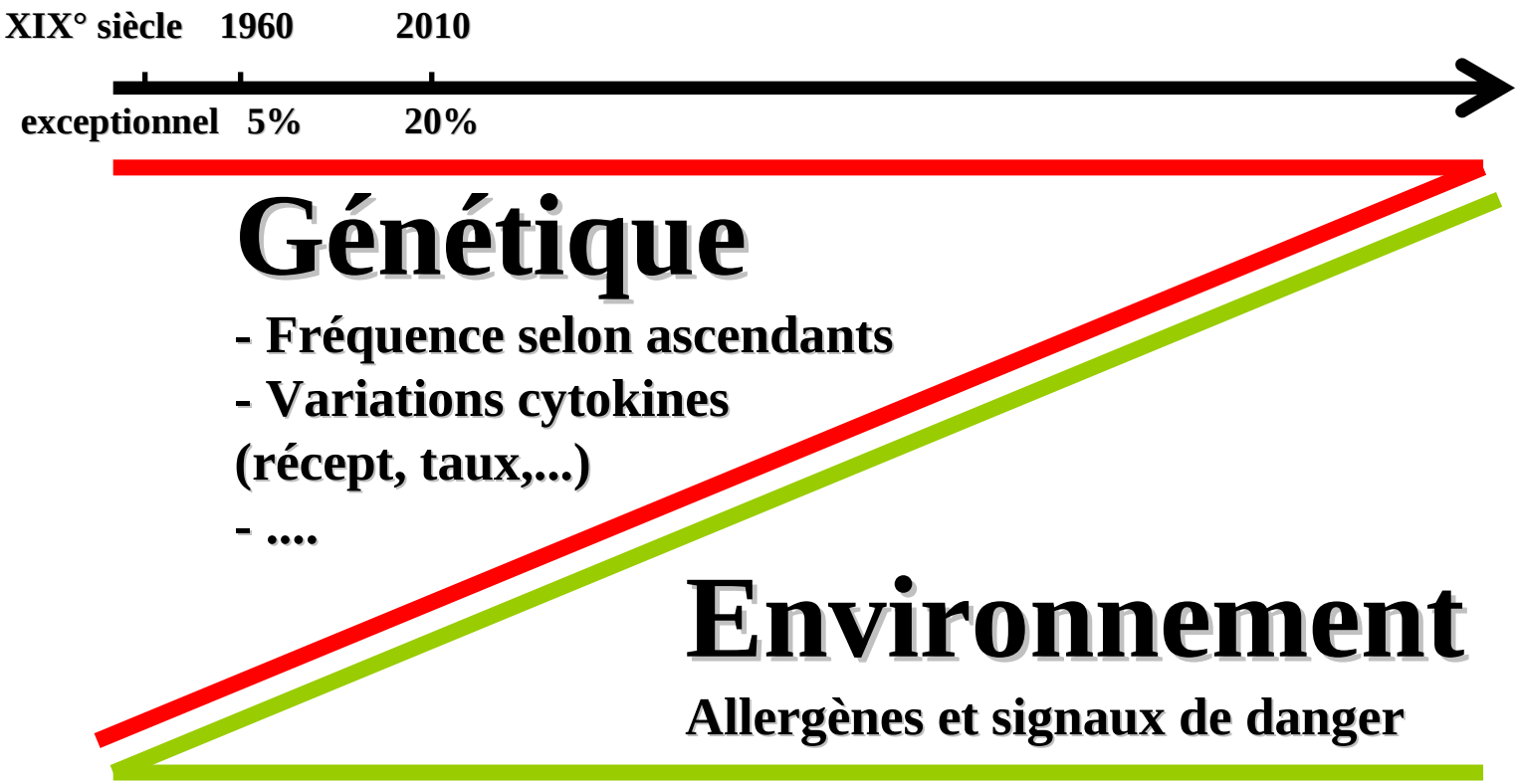
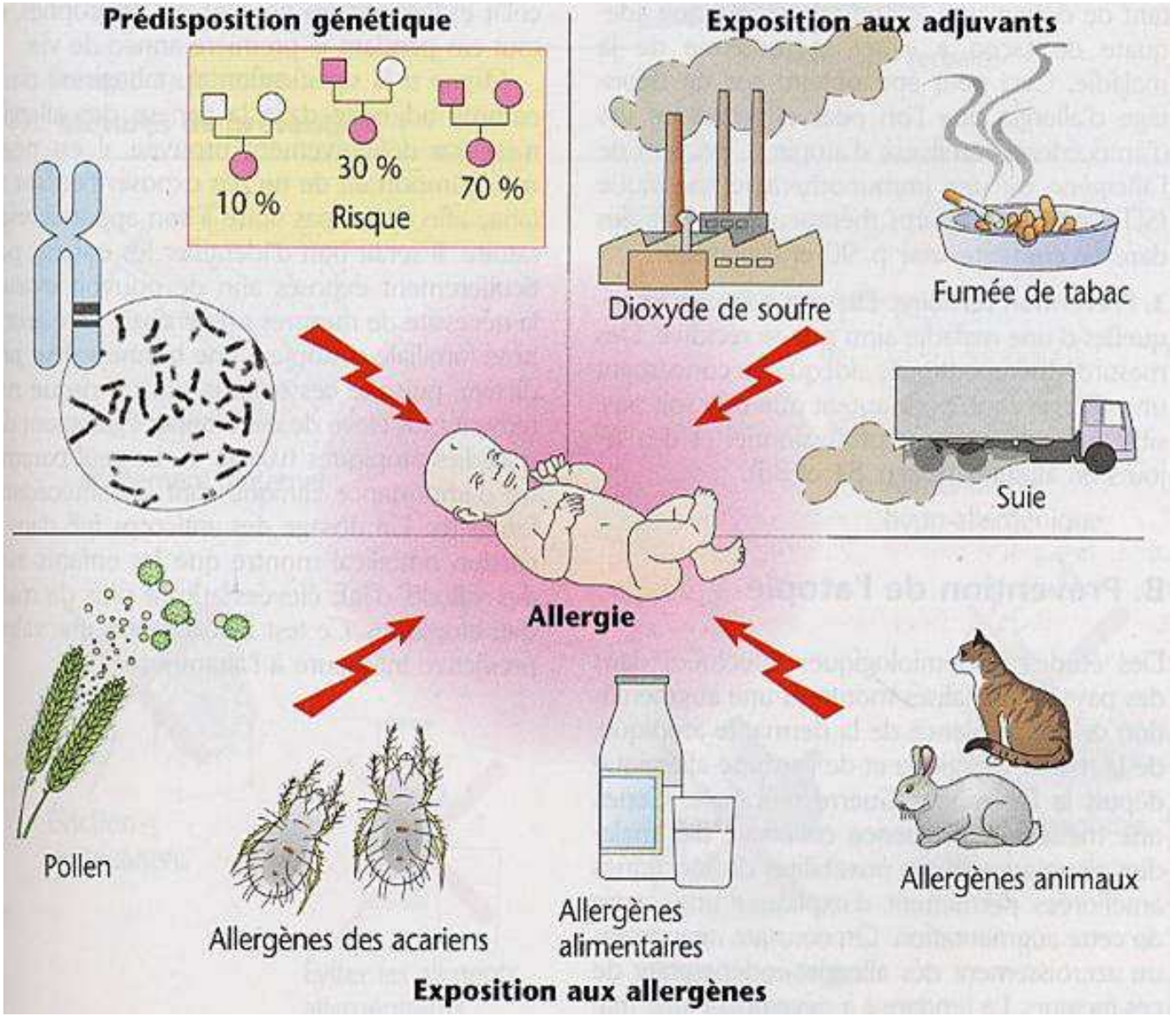


Fig. 2-2 Variation de la fréquence des symptômes allergiques courants en fonction l'âge. (D'après [1].)

Atopie


XIX° siècle
1960
2010
exceptionnel
5%
20%
Génétique
- Fréquence selon ascendants
- Variations cytokines
(récept, taux,...)
- ....
Environnement
Allergènes et signaux de danger

Etiologies de l’atopie



Maladies allergiques

Facteurs environnementaux

- Diminution des infections
  - Vaccination, antibiotiques, aliments, extrême propreté
- Aliments:
  - Diversification trop précoce, habitudes alimentaires nouvelles
- Fragilisation des épithéliums de revêtement
  - Lavages trop fréquents, antiseptiques, pollution industrielle
- Habitat urbain
  - Chauffage, tapis, moquettes, confinement
- Stress de la vie moderne
- Monde rural
  - Terrains non cultivés

La dermatite atopique:
notions relatives aux IgE
(pour le reste, cours du Pr JF Nicolas)

Dermatite atopique : 2 entités ?

- **Extrinsèque (2/3) :**
  - **IgE élevées**
  - **Allergènes (protéines) de l'environnement**
  - **Tests cutanés (+)**

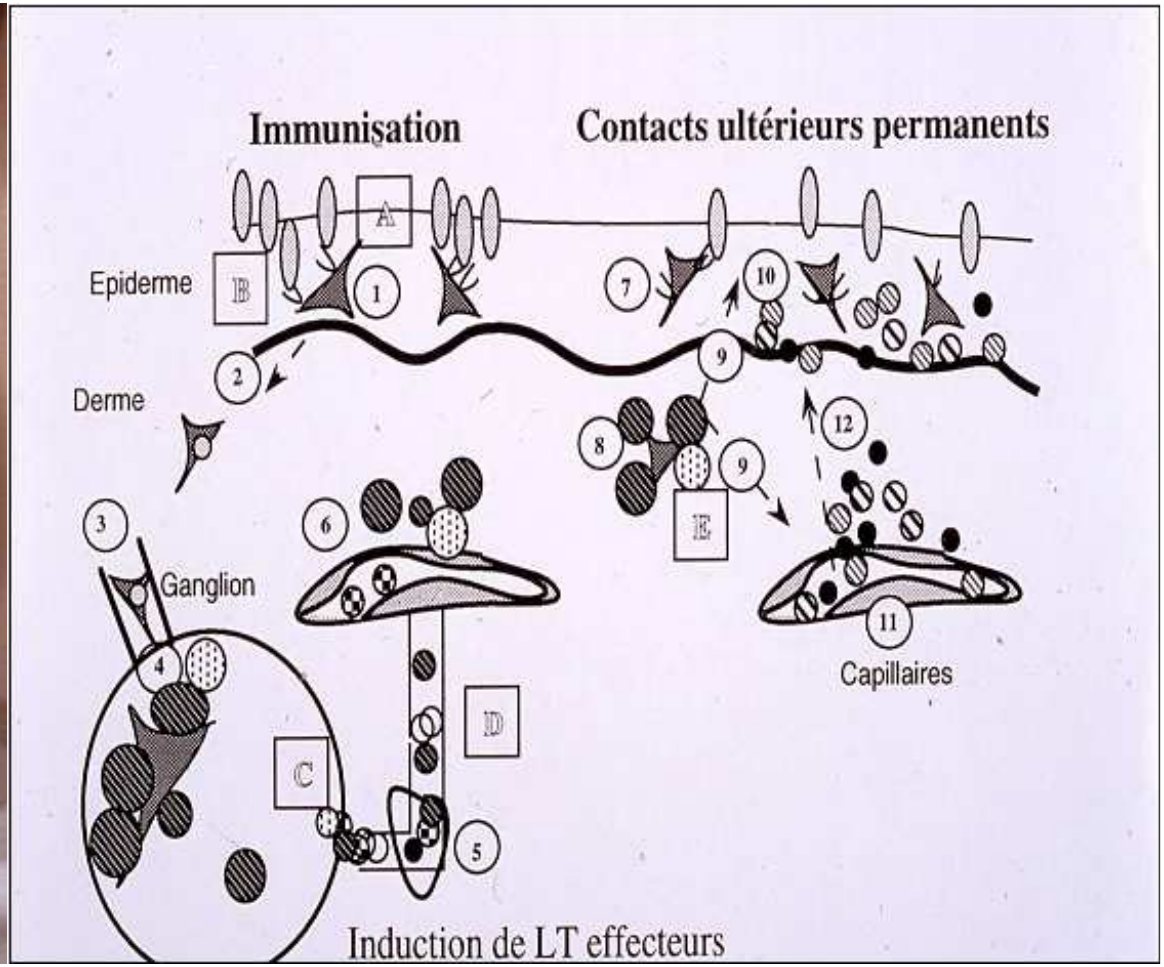
Dermatite atopique : 2 entités ?

- **Extrinsèque (2/3) :**
  - **IgE élevées**
  - **Allergènes (protéines) de l'environnement**
  - **Tests cutanés (+)**

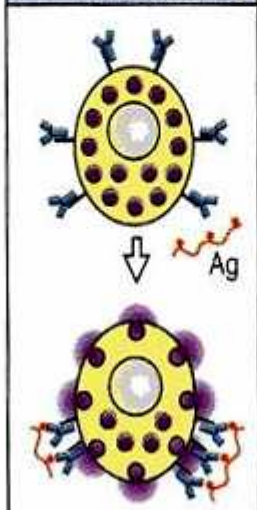
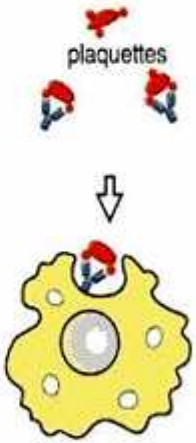
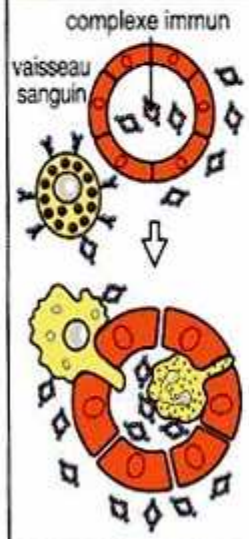
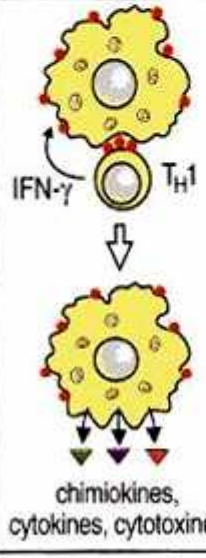
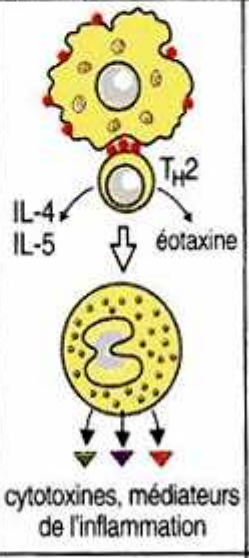
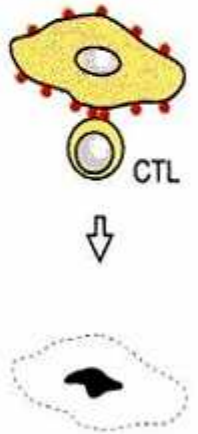
- **Intrinsèque (1/3) :**
  - **IgE normales**
  - **Maladie auto-immune**
  - **Tests cutanés (-)**

- **MAIS :**
  - **IgE anti auto-antigènes épidermiques dans certains cas étiquettés « allergiques » (Hom s 1-5, DSF 70)**
  - **Les 2 formes :**
    - **Atteinte cutanée ie à l'interface entre SI et environnement**
    - **Xérose cutanée +++**

DA = Rupture de tolérance aux protéines par HSR



Atopy Patch Tests
(DA extrinsèque)

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Facteur immunitaire en cause	IgE	IgG	IgG	Cellules T_H1	Cellules T_H2	CTL
Antigène	Antigène soluble	Antigène associé à la cellule ou à la matrice	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène cellulaire
Mécanisme effecteur	Activation des mastocytes	Cellules FcR^+ (phagocytes, cellules NK)	Cellules FcR^+ Complément	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles	Cytotoxicité
						
Exemple de réaction d'hypersensibilité	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie systémique	Allergie à certains médicaments (e.g. pénicilline)	Maladie sérique, réaction d'Arthus	Dermatite de contact, réaction tuberculinique	Asthme chronique, rhinite allergique chronique	Dermatite de contact

Modifié d'après Janeway et col. 2° édition Française 2003

Maladies allergiques - Perspectives

- **Maladies récentes**
  - **liées au mode de vie urbain**
- **Traitements actuels:**
  - **Éviction**
  - **Symptomatique**
- **Traitements futurs:**
  - **Induction de tolérance spécifique**
- **Prévention:**
  - **Education, information**
  - **Formation des soignants**
  - **Prise en charge du stress**