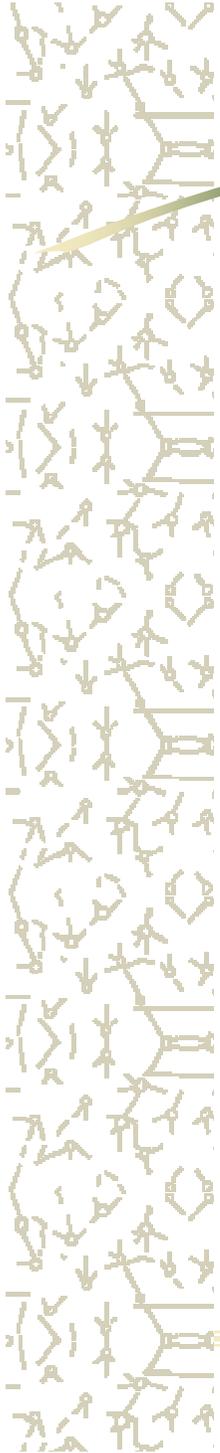


LES HYPERSENSIBILITÉS





I - DÉFINITIONS

HYPERSENSIBILITE : L'ensemble des phénomènes où les réactions d'immunité, devenues inappropriées, causent des lésions dans l'organisme qu'elles devraient protéger.

SENSIBILISATION : Développement d'une réaction immunitaire spécifique vis-à-vis d'un antigène suite à un contact préalable de l'organisme avec cet antigène.



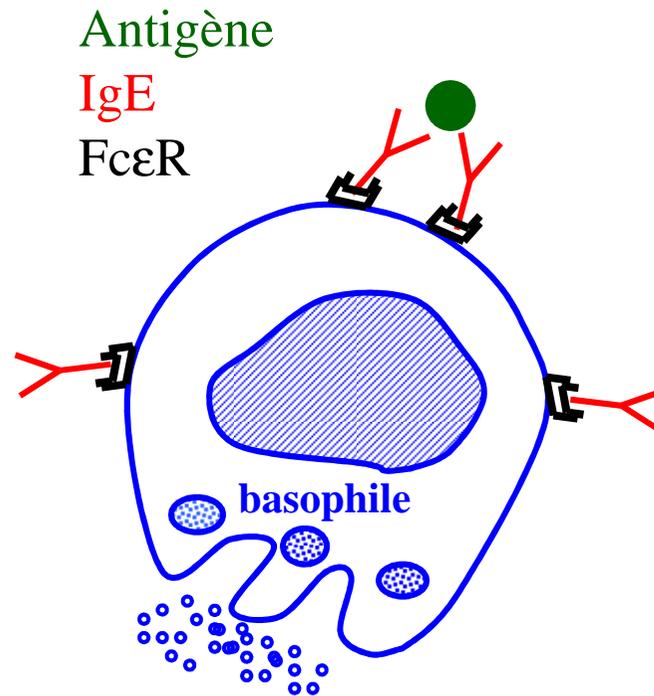
II - CLASSIFICATION

GELL et COOMBS :

Classification

- Nature de l'antigène
- Nature de l'anticorps
- Mécanisme effecteur mis en jeu
- Délai d'apparition des manifestations cliniques

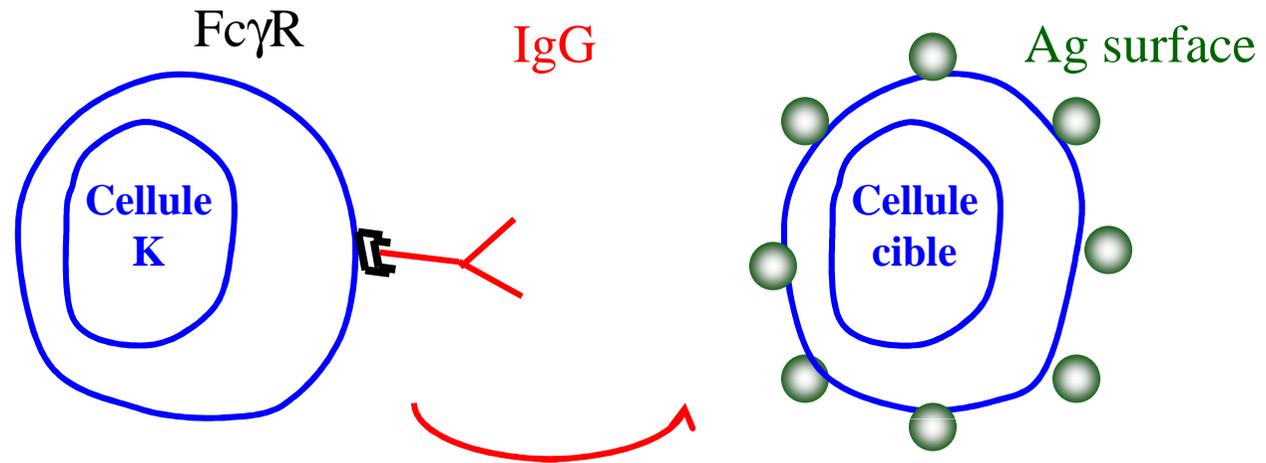
Hypersensibilité Immédiate (Type I)



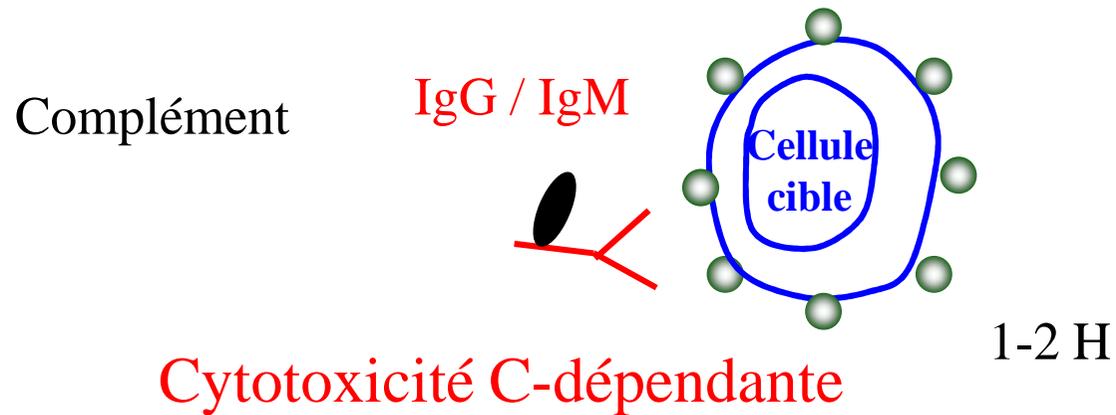
Dégranulation

15 min

Hypersensibilité Cytotoxique (Type II)

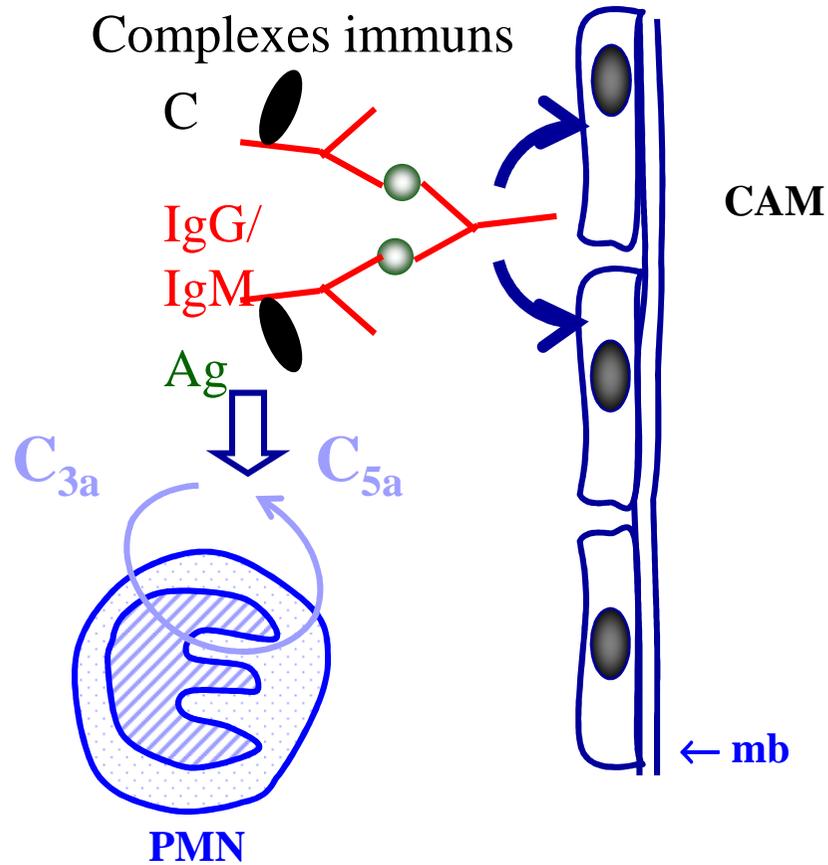


Cytotoxicité dépendante Ac



Cytotoxicité C-dépendante

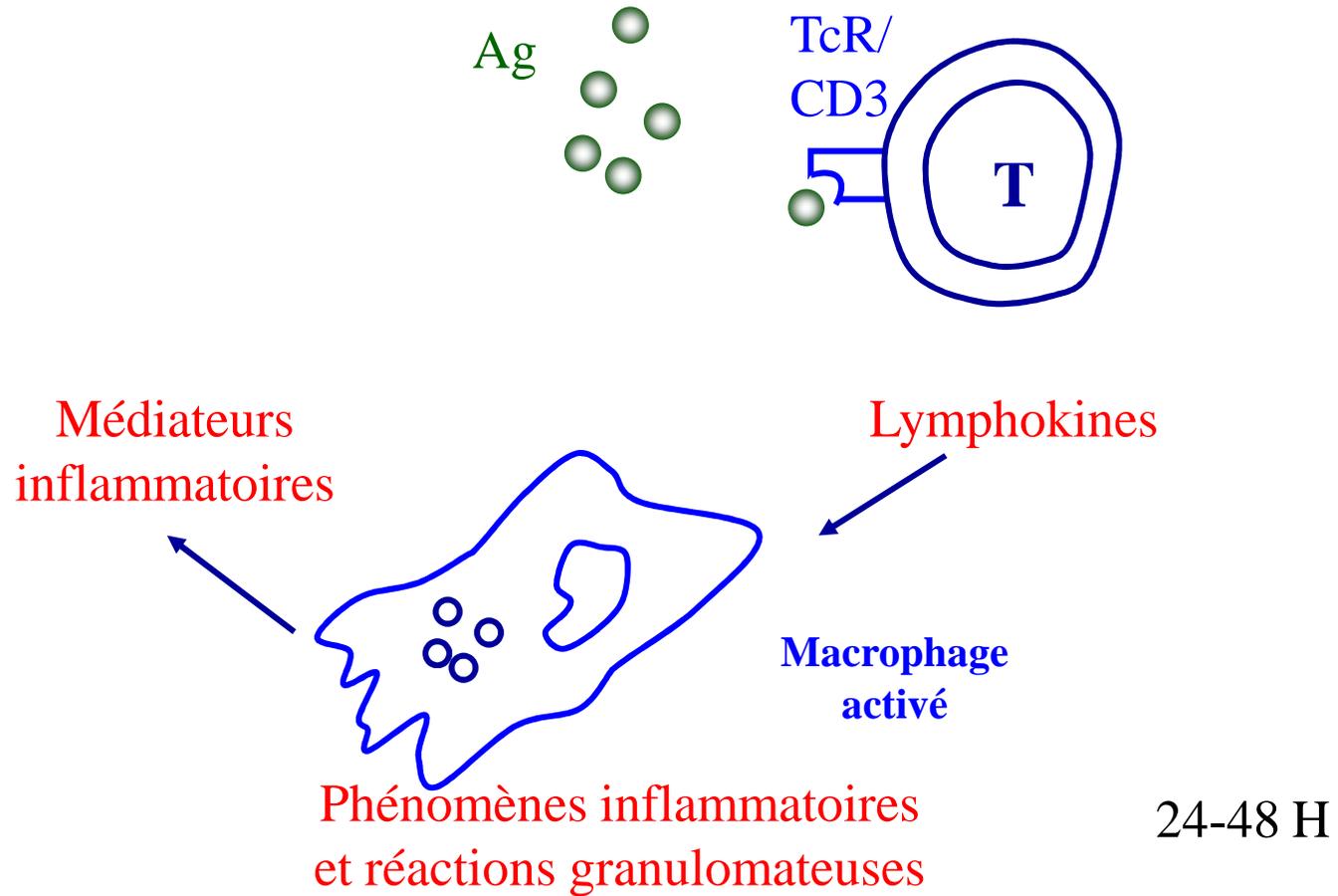
Hypersensibilité à Complexes Immuns (Type III)



Phénomènes inflammatoires
Domage tissulaire

3-10 H

Hypersensibilité Retardée (Type IV)





L'Hypersensibilité Immédiate

I - Définition

L'HSI est due à l'articulation d'un Ag dit allergène avec des molécules d'IgE ancrées sur la surface des mastocytes, entraînant une libération de substances vasoactives et vasospasmodiques.



II – Manifestations Cliniques de l’H.S.I.

II.1- Manifestations généralisées

- Choc anaphylactique avec collapsus cardiovasculaire
- rare
- Allergènes en cause :
 - Injection de sérum hétérologue (sérothérapie)
 - Piqûres d’insectes ou venin d’hyménoptères
 - Certains médicaments, pénicilline
- Traitement d’urgence : adrénaline, corticoïdes

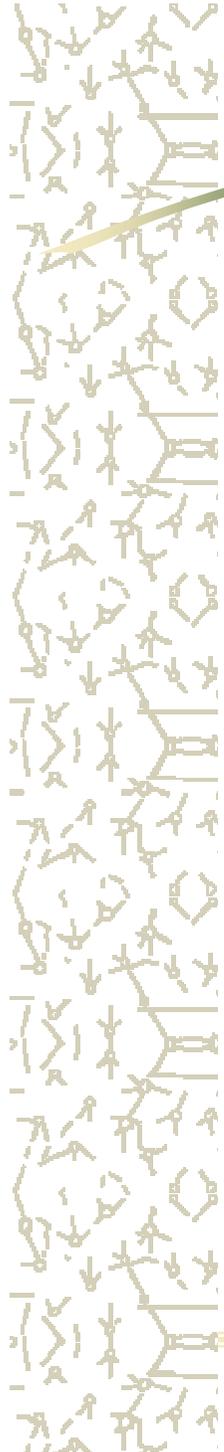


II.2- Manifestations respiratoires

Les plus fréquentes : asthme, rhino-sinusite, laryngite, toux spasmodique de l'enfant.

Allergène est environnemental : les pollens, les poussières (de maison ou autres), les squames et poils d'animaux, les moisissures atmosphériques, les émanations de certains insectes (coquerelles, hyménoptères), les fumées industrielles...

Saisonniers



II.3- Manifestations digestives

II.4- Manifestations cutanées

II.5- Autres manifestations





III – Mécanismes mis en jeu

III.1- Allergènes

PM. Variable, Haptène Antigène

Pneumallergènes

Pollens, Poussières, Squames...

Trophallergènes

Poissons, Crustacées, Fruits secs..

Allergènes par contact ou piquêre

Cosmétiques, Produits végétaux, Insectes

Allergènes médicamenteux

L'Hypersensibilité Immédiate



III.2- Anticorps = IgE

2 chaînes lourdes (ϵ) + 2 Chaînes légères

PM : 188.000

$\frac{1}{2}$ vie : 2 jours et demi

Concentration sérique

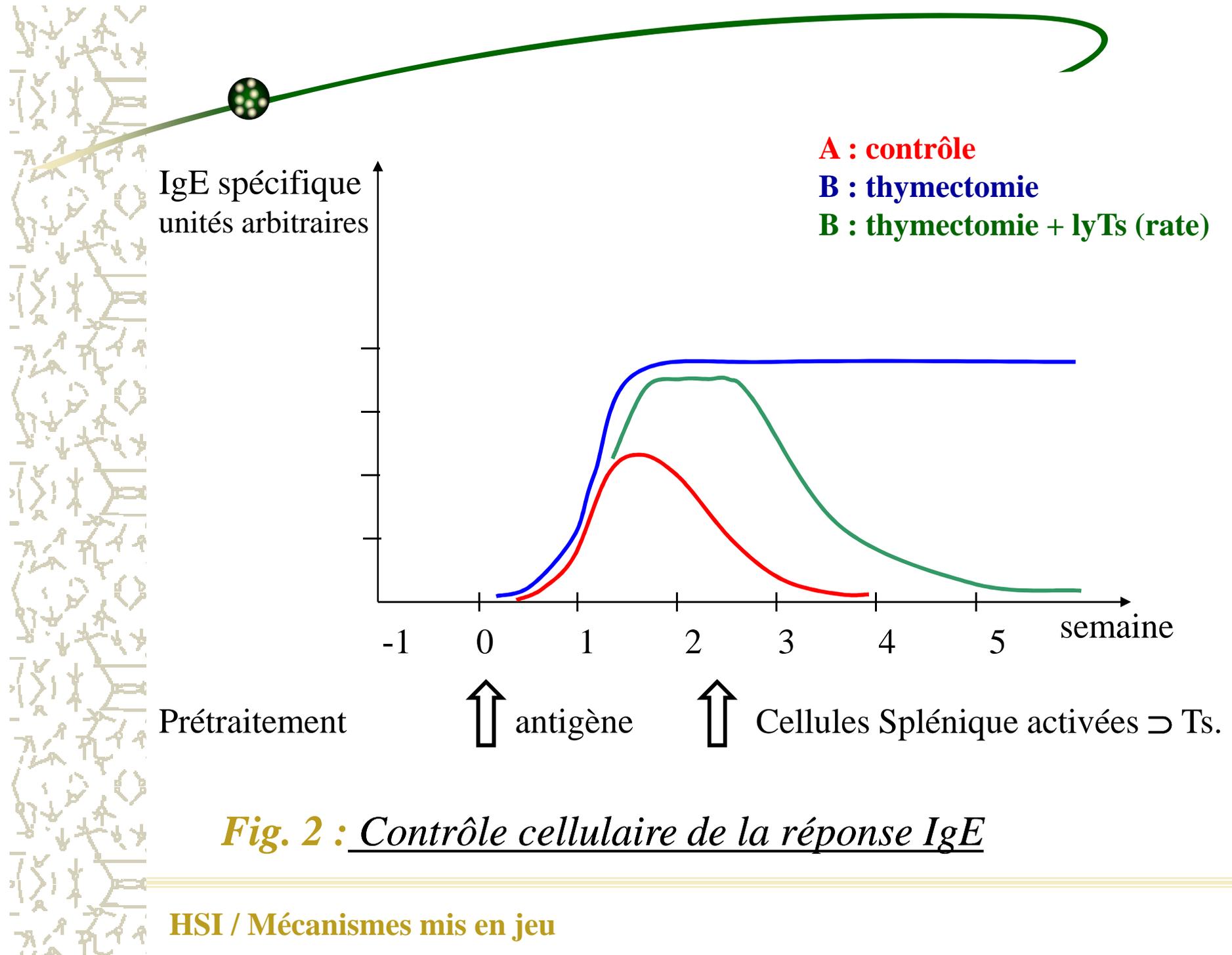
20-200 ng/ml

10-100 UI/mL

Ne fixe pas le Complément

Se fixe sur les Basophiles et les Mastocytes / Fc ϵ R de haute affinité

Régulation de synthèse: sous la dépendance d'un contrôle cellulaire (TH, Ts) et de facteurs moléculaires (Facteurs de liaison : IgE-BF, IgE-PF, IgE-SF, et facteurs de Glycosylation : GEF, GIF)



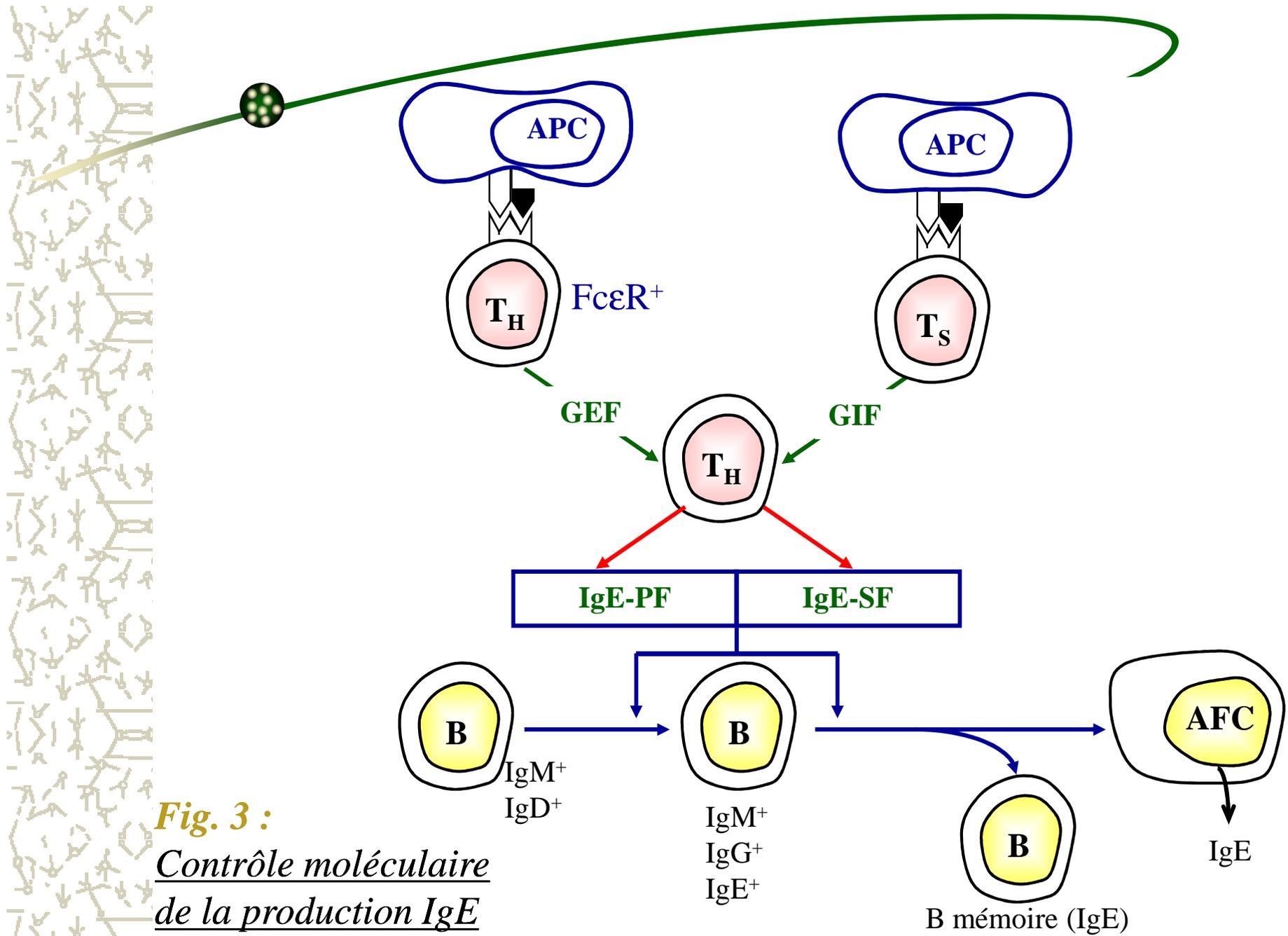


Fig. 3 :
Contrôle moléculaire
de la production IgE



III.3- Cellules Effectrices : Mastocytes et Basophiles

Basophiles < 0.2 % Leucocytes circulants

Mastocytes **Forme associée au tissu conjonctif et aux muqueuses**

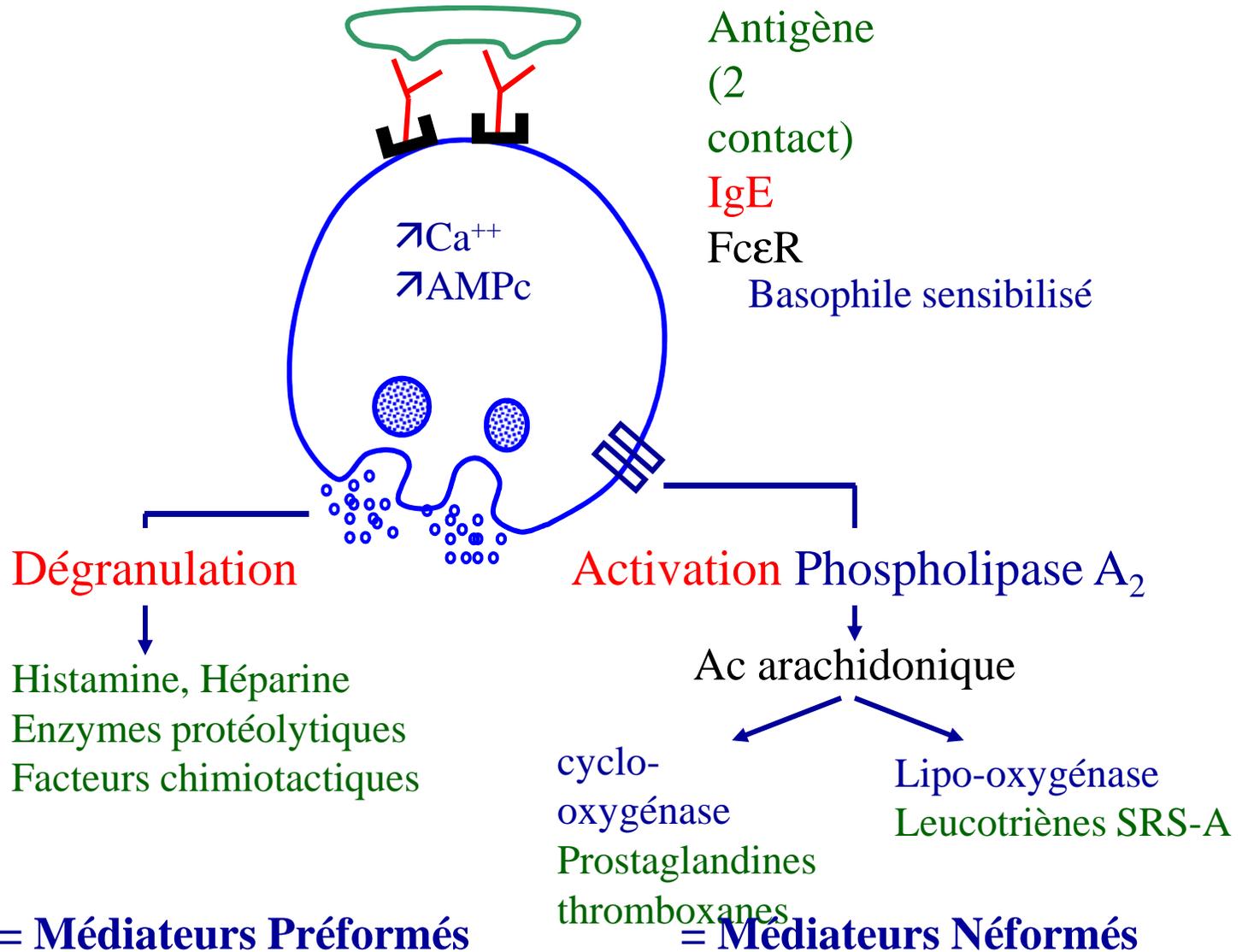
Granulations intracytoplasmiques

Récepteur de haute affinité IgE

FcεRI	lie	l'IgE (CH ₂ , CH ₃) : 10 ¹⁰ M ⁻¹
Ch. α ₁ α ₂		extracytoplasmique 55KD, glycosylée
Ch. β ₁ β ₂		membranaire 33 KD
Ch γ		intracytoplasmique 9KD

→ Activation des mastocytes (ci-après)

Dégranulation Anaphylactique des mastocytes





Activation des mastocytes

Facteurs activateurs Fig : 4 et Fig : 5

Le mastocyte peut être activé par l'intermédiaire

- du récepteur à l'IgE à haute affinité
- de récepteurs aux anaphylatoxines
- ou encore directement par certains composants pharmacologiques

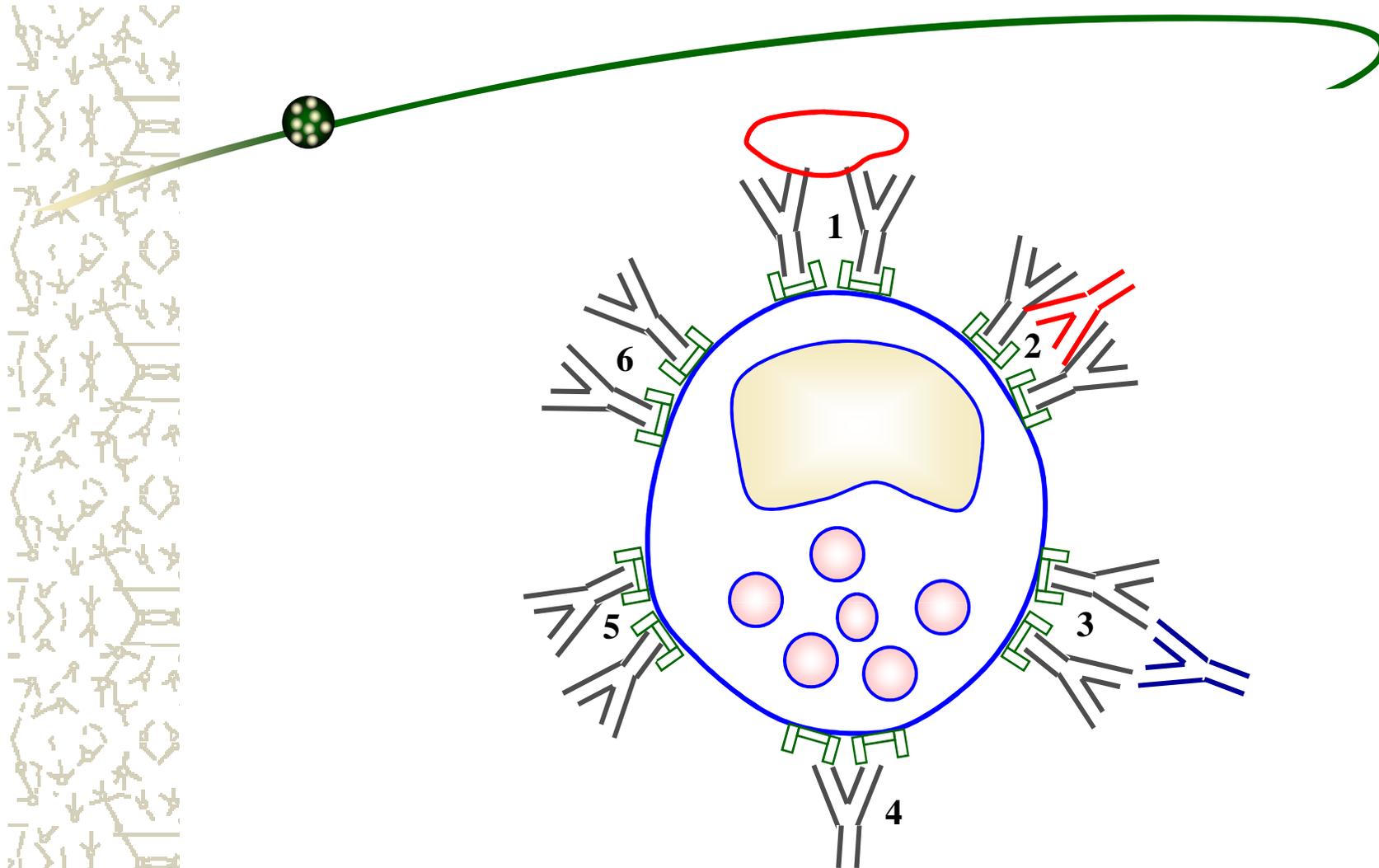


Fig 4 : Activation des mastocytes mediée par FcεRI

- | | | | |
|----|----------------|----|-------------------|
| 1. | Antigène | 4. | Anti-Fc récepteur |
| 2. | Anti-IgE | 5. | IgE cross linked |
| 3. | Anti-idiotypic | 6. | lectin |

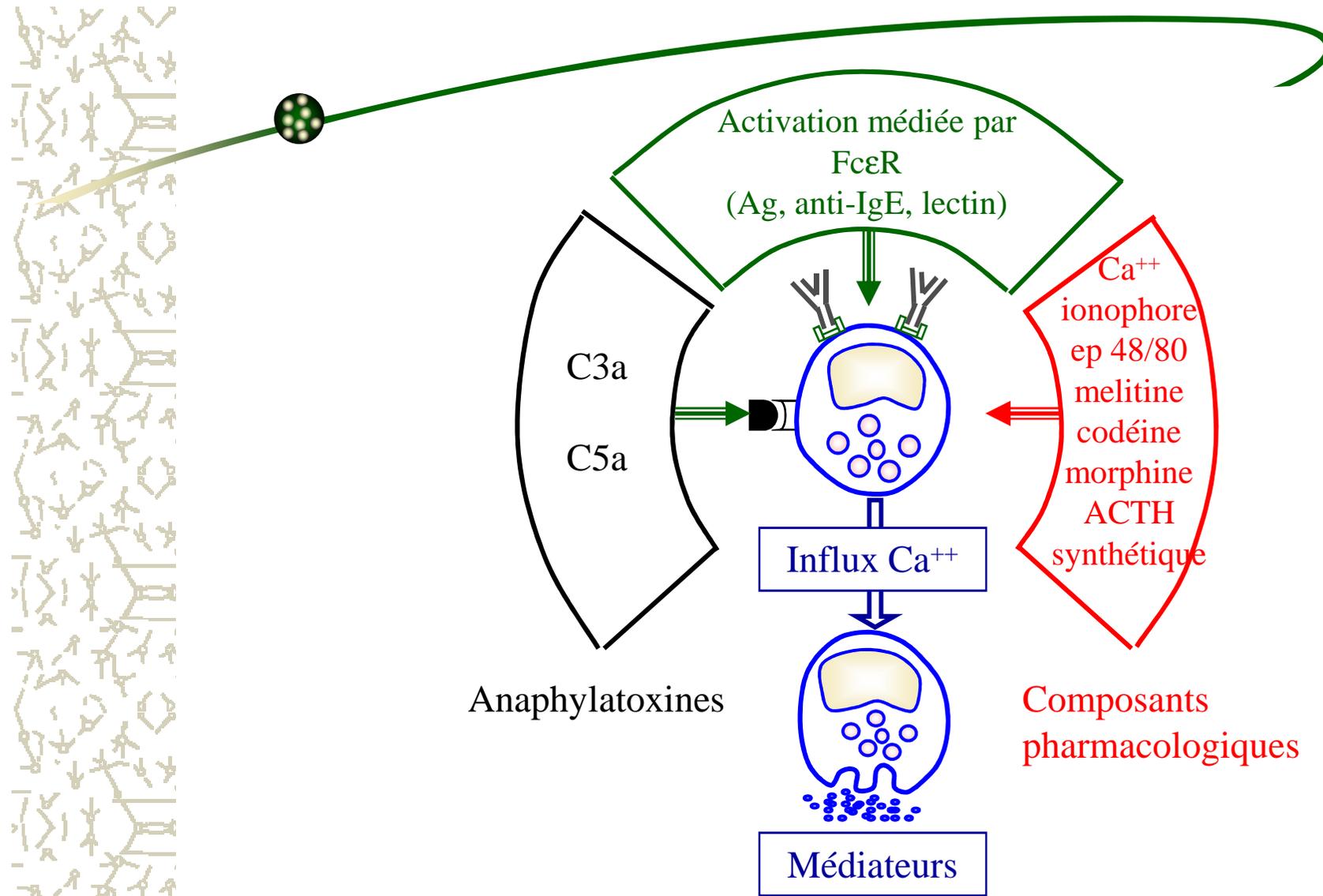


Fig 5 : Activation des mastocytes : Facteurs d'activation



Cellules effectrices

Remarque : Dégranulation non spécifique des
Basophiles – Mastocytes

Médicaments (anesthésique++)

C_{3a} , C_{5a}

Médiateurs de H.S.I.

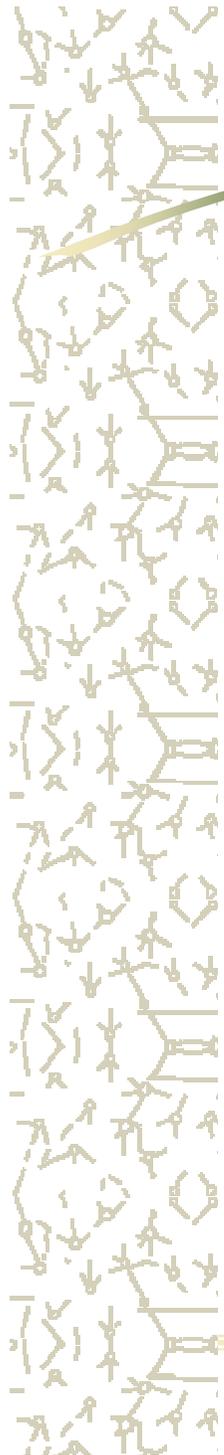
Chimiotactiques

NCF Neutrophiles

ECF-A Eosinophiles

LTB_4 Monocytes, Basophiles





Médiateurs préformés

Activateurs

Histamine Vasodilatation + perméabilité vasculaire

PAF Microthrombi

Tryptase Activation du C3

Kininogénase Vasodilatation œdème

Médiateurs néoformés

Spasmogènes

Histamine Contraction muscle

PGD2 Lisse bronchique

LTC4 Œdème muqueuse

LTD4 Sécrétion mucus



IV – Facteurs impliqués dans le développement de l'Allergie

IV.1- Exposition à l'Allergène

Nature de l'Allergène

De poids moléculaire variable, ils peuvent se comporter comme de vrais antigènes ou comme les **haptènes** se liant aux protéines de l'hôte.

Dose et voie d'administration de l'Allergène

Ce sont 2 paramètres importants dans l'induction de l'H.S.I.

Dose : dose très faible ex : Pollen 1 μ g/saison

Voie d'administration : à la surface des muqueuses



IV.2- Niveau de production des IgE

Un taux élevé d'IgE sérique est un facteur de risque dans le développement d'une H.S.I.. Cependant, des taux élevés d'IgE s'observent dans les infections parasitaires et à la suite de traitement immunosuppresseurs

Et un taux normal d'IgE ne peut exclure l'origine atopique d'une manifestation clinique donnée.

Des études familiales ont montré que le faible taux d'IgE sérique est associé à un gène dominant, différent du système HLA.



Par ailleurs, il existe des adjuvants de la réponse à IgE

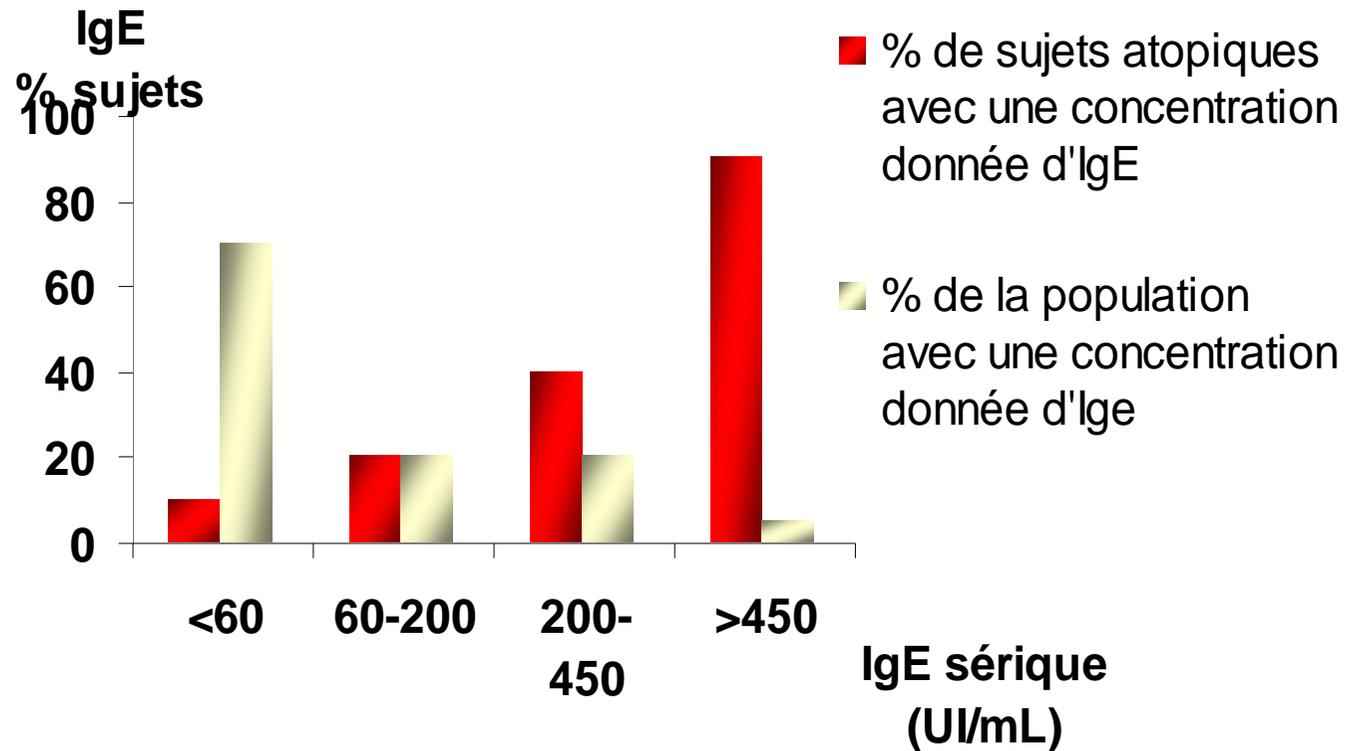


Fig. 7 : Niveau sérique d'IgE dans la population normale et chez sujets atopiques



IV.3- Facteurs Génétiques

Association réponse type Immédiate spécifique
d'Allergène et antigènes du CMH

S'apprécie sur le taux d'IgE spécifiques et les tests cutanées :

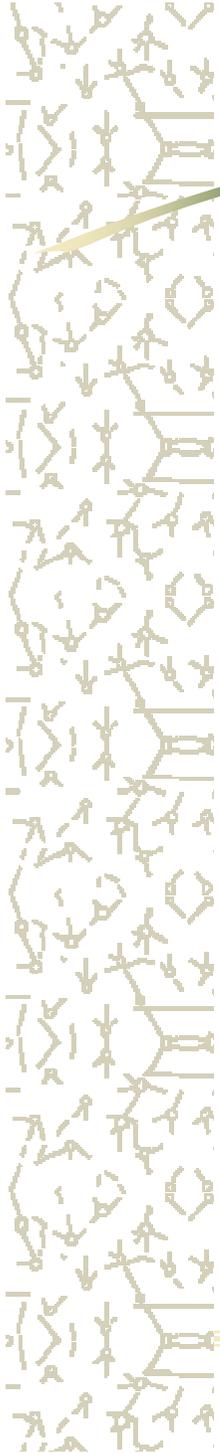
- les déterminants mineurs de faible P.M.

Ra5 (5000 D) : HLA-D_{W2} dans 90% cas

Ra3 : HLA-A2

- et les faibles taux d'IgE sérique.





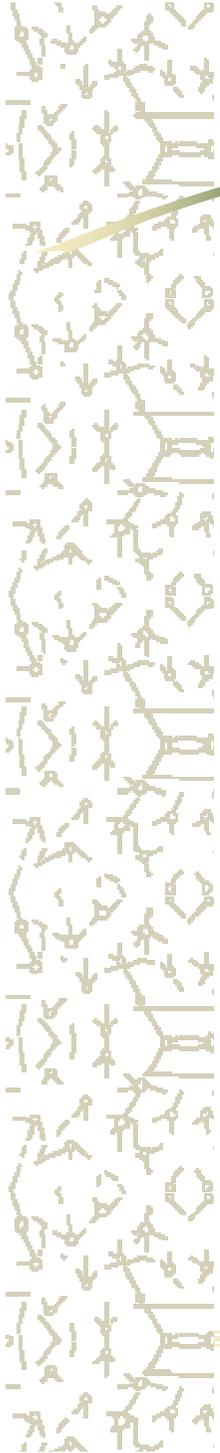
IV.3- Facteurs Génétiques (suite)

Association réponse type **Immédiate non spécifique** d'Allergène dite **hyper-réponse générale** et antigènes du CMH

Appréciée sur la positivité des tests cutanés vis à vis d'une large gamme d'allergène : il y a une association significative entre les Ag HLA-B₈ et HLA-B_{w3} chez les sujets allergiques.

L'histoire d'atopie familiale

Les **2 parents allergiques**, le risque pour l'enfant est de **50%**, **l'un des parents allergique**, le risque pour l'enfant est de **30%**.



IV.4- Facteurs Environnementaux

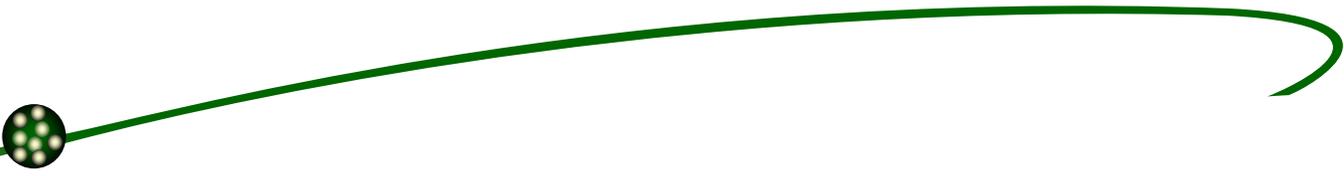
- Les Polluants

Ils agiraient soit comme adjuvant de la production d'IgE ou en augmentant la perméabilité des muqueuses et de là l'entrée de l'Allergène et la production d'IgE.

- Les infections virales sous-jacentes

Les virus agiraient en augmentant la libération d'histamine par les basophiles ou encore en augmentant l'entrée de l'allergène suite aux dommages tissulaires causés par le virus.

L'interféron serait le médiateur de l'action virale sur le basophile



V – Exploration d'une hypersensibilité immédiate

V.1- L'enquête clinique

Doit être **policière**

Elle recherchera un **terrain allergique**, **antécédents personnels et familiaux**

Elle précisera le type d'allergène impliqué

- Allergène inhalé, en fonction des saisons...
- Allergène ingéré
- Allergène cutané
- Allergène médicamenteux

Elle permet de ce fait **d'orienter des explorations complémentaires spécifiques.**



V.2- Les examens complémentaires

* Tests cutanés

Le choix des allergènes à tester est **guidé par l'interrogatoire**.

○ Les tests cutanés se font selon **plusieurs techniques**

- test par scorification ou Scratch-test
- test par piquûre ou Prick-test
- test intradermo-réaction

Dans la pratique, on injecte des batteries d'allergènes à différentes dilutions et on détecte l'apparition 15 à 20 min plus tard d'une papule ortiée, érythémateuse et souvent prurigineuse par comparaison avec **un témoin négatif (sérum physiologique)** et **un témoin positif (histamine)**





○ Valeur diagnostique des tests cutanés

- Indications :

Allergie respiratoire ++

Allergie au venin d'insectes ou à certains médicaments +

- Valeur diagnostique :

Un test cutané positif est très souvent corrélé avec un RAST (IgE spécifiques) et un test de provocation positifs

Cependant :

- *Tests cutanés faussement négatifs*

- **Hyporéactivité cutanée (témoin histamine négatif)**

→ Patient sous anti-histaminiques, sous Anti-dépresseur tricycliques et anxiolytiques

→ Enfants en bas âge

→ Dermatite atopique

→ Sujets âgés (peau hypotrophique)





- Réactivité cutanée normale (témoin histamine positif)

→ Le Prick test

→ Mauvaises qualité et stabilité des extraits allergéniques utilisés.

- *Tests cutanés faussement positifs*

- Le dermographisme

- test pratiqué par IDR

- La glycérine à 5% stabilisateur de l'extrait allergénique peut entraîner une irritation

- Extrait trop concentré





* Tests de provocation

Ils sont de réalisation délicate. Doivent être effectués **en milieu hospitalier** sous surveillance.

Il peut s'agir

- de tests d'inhalation
- de tests muqueux
- ou encore de l'addition d'un allergène à une alimentation

Leurs meilleures indications restent :

- Discordance entre l'interrogatoire, les tests cutanés et/ou le RAST
- Persistance d'une incertitude entre plusieurs allergènes donnant lieu à une réaction cutanée positive
- Quelques cas : Asthme professionnel, allergie digestive et médicamenteuse.





* Tests in vitro

- *Numération des Eosinophiles*

-NL : 1-3% des leucocytes circulants

→ 10-20% chez les sujets atopiques mais sans valeur diagnostique car également élevée dans les parasitoses. Eosino dans les sécrétions : ±

- *Dosage des IgE sériques totales*

Technique radio-immunologique ELISA ou RIA

- Résultats

Valeur normale

• grande variabilité : 10-100 UI/mL

adulte NL : 20-200 ng/mL





Valeur diagnostique d'un taux élevé d'IgE totales

Sans valeur en dehors d'un contexte clinique précis.

En effet une augmentation des taux IgE totales peuvent s'observer:

- c/° 20% de la population normale
- Parasitoses : taux très élevé
- Certains déficits sélectifs en IgA : Wiskott-Aldrich, Sd de Job et Sd de Bukley : taux moyennement élevé.
- Terrain atopique ou maladie liée à une H.S.I. médiée par les IgE.

Le taux IgE totales dépend

- de l'Allergène: Pollen >> poussière
 - Allergie monospécifique >> polyspécifique
 - Certains aspects cliniques, eczéma atopique : taux très élevé.
- 



- *Dosage des IgE spécifiques*

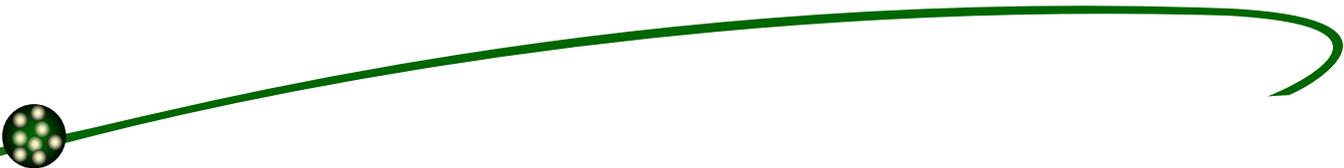
Se fait par une technique radio-immunologique ou immuno-enzymatique

Les valeurs mesurées sont comparées aux sérums de référence (parfois 4 sérums)

* Valeur diagnostique des RAST

- Faux positifs : rare
- Faux négatifs : s'expliquent par
 - présence d'Ac bloquant de classe IgG
 - test effectué à distance de l'exposition à l'allergène





- *Test de dégranulation des basophiles*

Test de libération d'Histamine

- Utilité du dosage

- Les 2 tests mesurent les IgE fixés sur les basophiles

- Utiles pour un malade présentant des symptômes cliniques positifs, mais des tests IgE sériques négatifs.

- Résultats

Les courbes de réponse (% de dégranulation ou % de libération d'histamine) obtenues en fonction de la dose d'allergène appliquée aux cellules, sont semblables dans les 2 tests.

Plus la concentration d'allergène nécessaire pour obtenir la libération de 50% de l'histamine par les cellules est faible, plus la sensibilité cellulaire de ces cellules est grande.

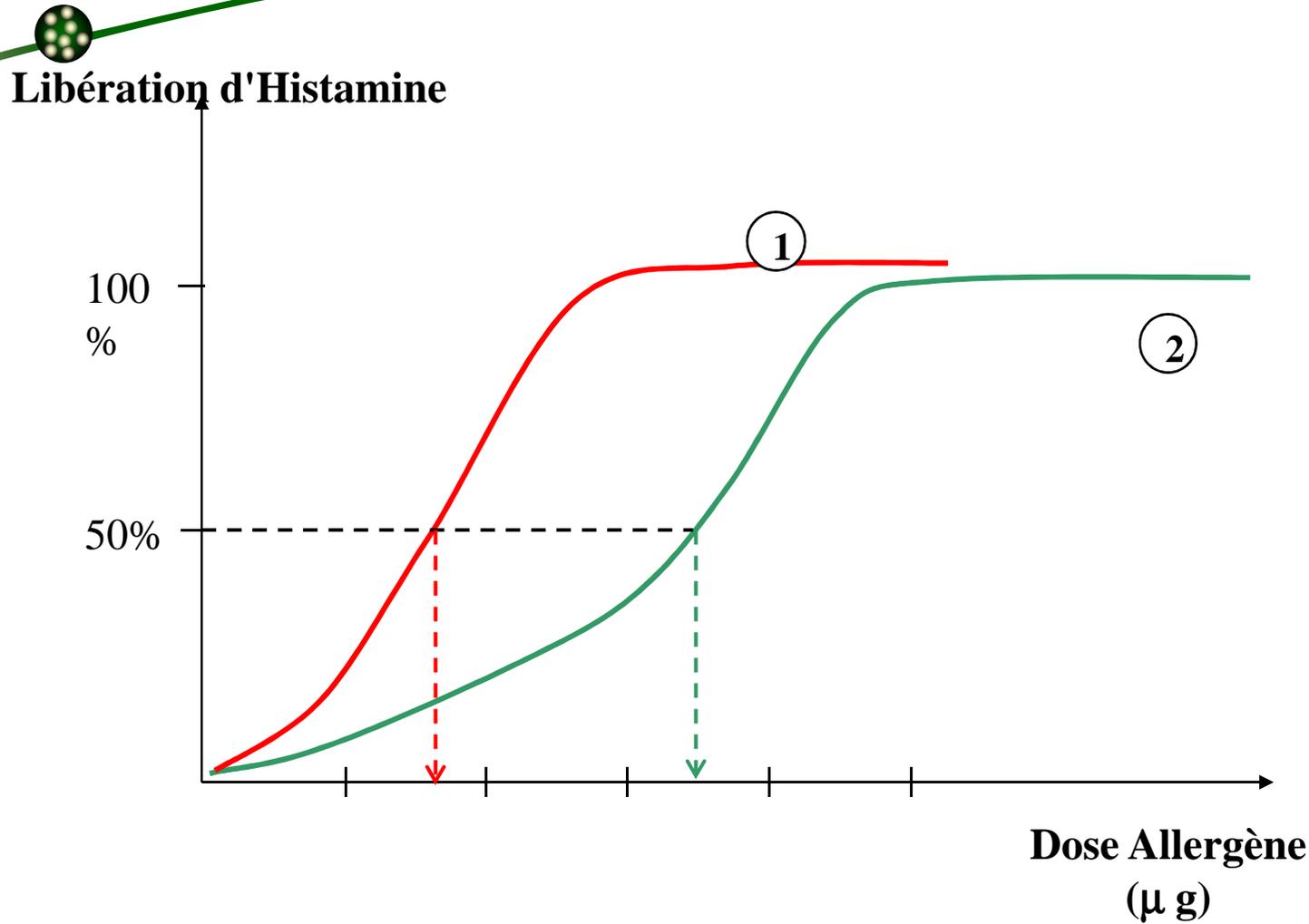
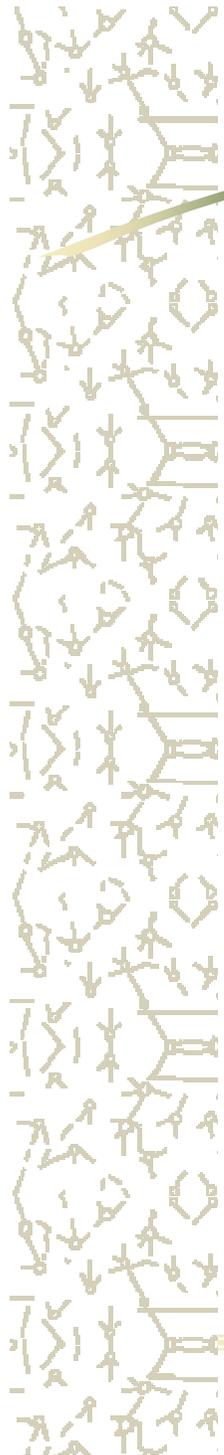
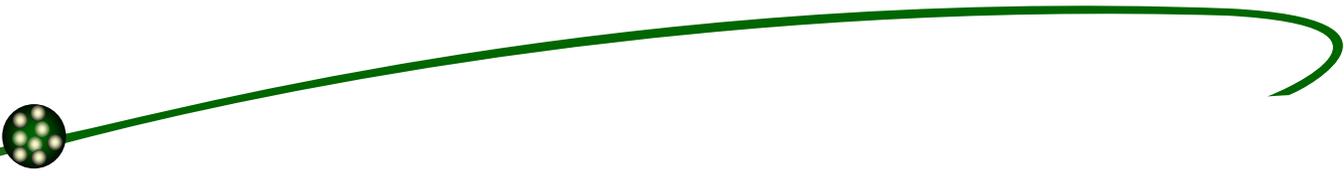


Fig. ** : Courbe dose-Réponse de libération d'histamine / basophile sensibilisés en présence d'Allergène



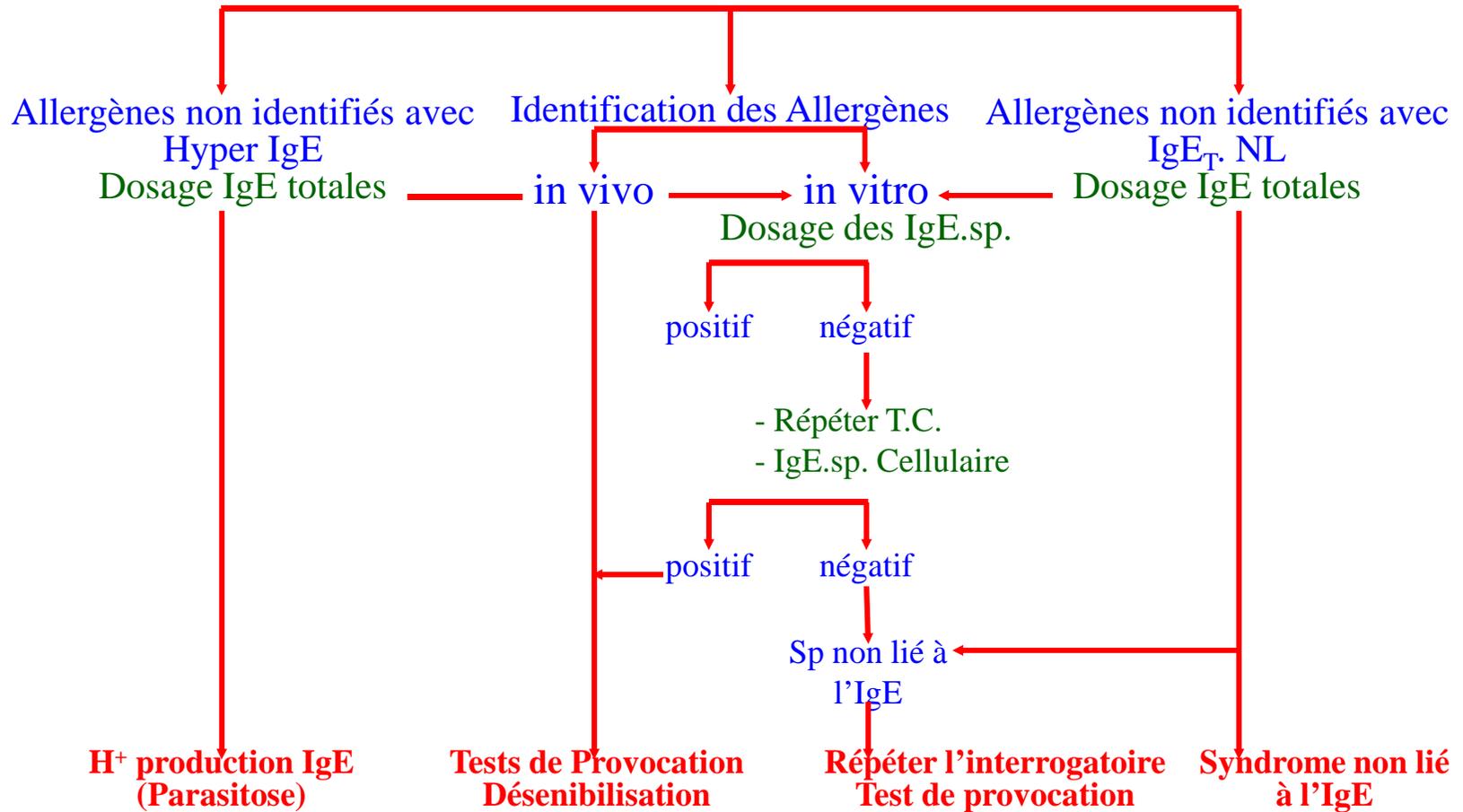
Conclusion

Les tests biologiques centrés sur le dosage des IgE donnent des résultats bien corrélés avec la clinique. Cependant ils doivent toujours être corrélés aux résultats de toutes les autres investigations et s'inscrire dans une logique telle qu'elle est définie dans le tableau.



Tabl. : *Diagramme de décision : Diagnostic biologique d'une HS médiée par IgE*

Symptômes Allergiques
Interrogatoire
et
Test Cutanée



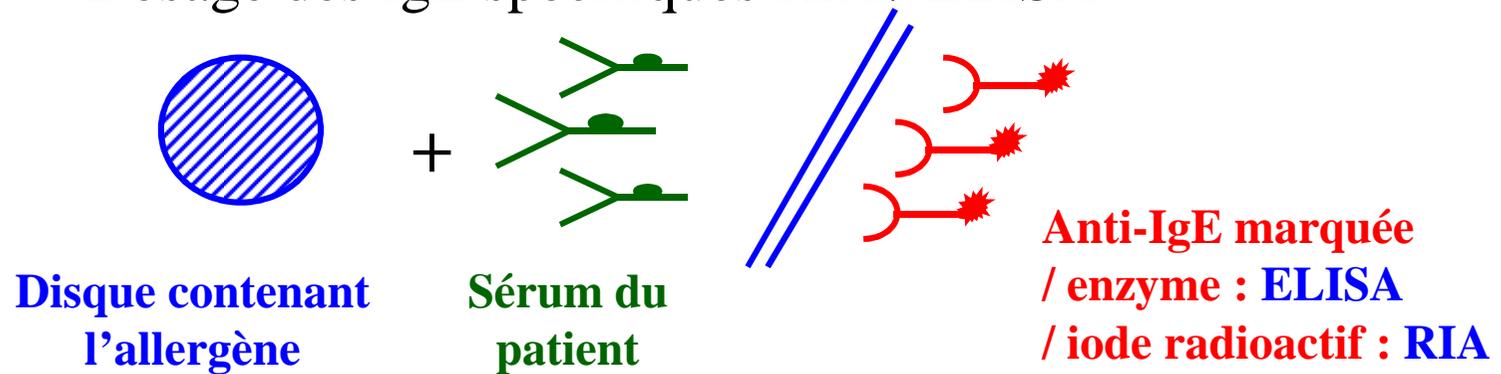
HSI / Conclusion

- Evolution du taux des IgE en fonction de l'âge

L'Allergie atopique est hautement probable pour des valeurs (en UI/mL) supérieur à :

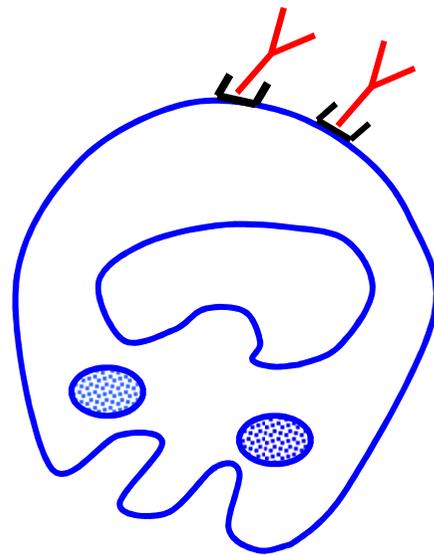
Cordon	2	2-4 ans	45
1-6 mois	15	4-6 ans	60
6-12 mois	20	6-8 ans	100
1-2 ans	30	≥ 8 ans	150

Dosage des IgE spécifiques RIA / ELISA



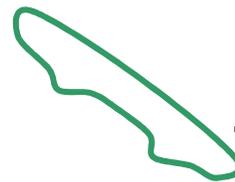
Valeurs sont comparées aux sérums de référence

Test de dégranulation des Basophiles / Histamino
libération

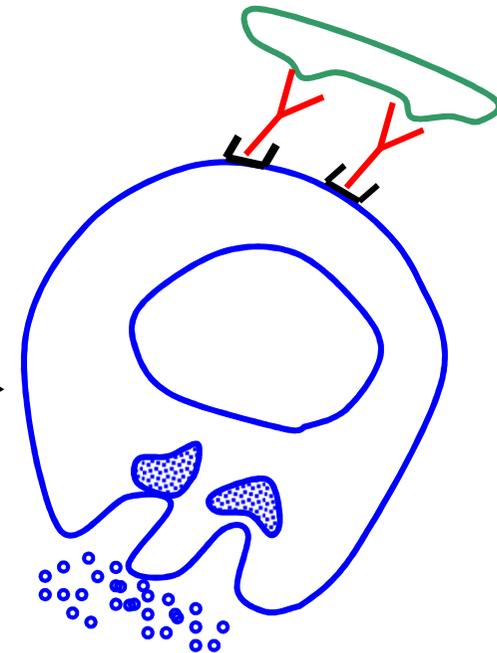


Basophile sensibilisé

+



Allergène



Dégranulation

Histamine

Numération des
basophiles dégranulés /
bleu de Toluidine

Dosage Histamine /
Fluorométrie



VI – Principes de la thérapeutique dans l’HSI à IgE

Traitement symptomatique

VI.1- Les anti-histaminiques de type H1

Bloquent l’action de l’histamine sur les vaisseaux et la fibre musculaire lisse

↳ Caractère incomplet de leur action

VI.2- Les sympathomimétiques - β adrénergiques

Favorisent la broncho-dilatation et la vasoconstriction.

VI.3- Théophylline et ses dérivés

Agissent essentiellement comme broncho-dilatateurs.



VI.4- Les Corticoïdes

Agissent comme anti-inflammatoires en diminuant la perméabilité des endothélium, en limitant l'œdème et en freinant le chimiotactisme.

La désensibilisation spécifique

Consiste à injecter par dose infinitésimales de l' extrait allergénique spécifique en augmentant la concentration au fur et à mesure des injections.

Elle vise à faire produire des Ac bloquants de type IgG et à stimuler les cellule T suppressives.

Son succès réside dans l'identification de l'allergène en cause et dans la pureté de l'extrait allergénique utilisé dans la désensibilisation.