

L'Hypersensibilité type I

D^r H. BOUAB

Maitre assistant en Immunologie
HMRU Constantine
harounbouab@hotmail.fr

I. INTRODUCTION :

L'HS type I ou le phénomène anaphylactique : un phénomène IgE-dépendant lié à la libération de médiateurs pharmacologiquement actifs par les mastocytes et les basophiles et regroupant :

- ① • La réaction anaphylactique généralisée qui peut aller jusqu'au choc anaphylactique qui est l'expression systémique majeure de l'HS immédiate.
- ② • Toutes les réactions anaphylactiques locales : Atopie.

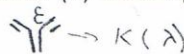
Atopie : tendance personnelle ou familiale à produire des Ac d'isotype IgE en réponse à de faible dose d'allergènes (inhalé, ingéré ou injecté) généralement des protéines et à développer des symptômes typiques comme l'asthme, rhino-conjonctivite, eczéma...

II. ELEMENTS DE L'HS TYPE I :

A- Les IgE et leurs récepteurs :

1- Les IgE :

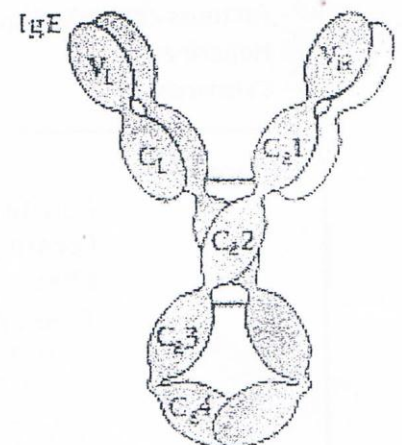
La molécule d'IgE est formée de 2 chaînes lourdes epsilon (ϵ) identiques entre elles et de 2 chaînes légères kappa (κ) ou lambda (λ) identiques entre elles (voir cours ; Les immunoglobulines).



Les chaînes lourdes ϵ possèdent 5 domaines (4 constants et 1 variable), les domaines CH3 et CH4 sont impliqués dans la sensibilisation des mastocytes et des basophiles.

La concentration sérique des IgE est très faible et leurs demi-vie est courte (2 à 3 jours).

Les IgE sont " homocytotropes " ; elles se fixent sur les mastocytes et les basophiles et leur demi-vie sera plus longue (plusieurs semaines).



2- Les récepteurs pour les IgE (RFcε) : les 2 principaux types sont : RFcε I, RFcε II.

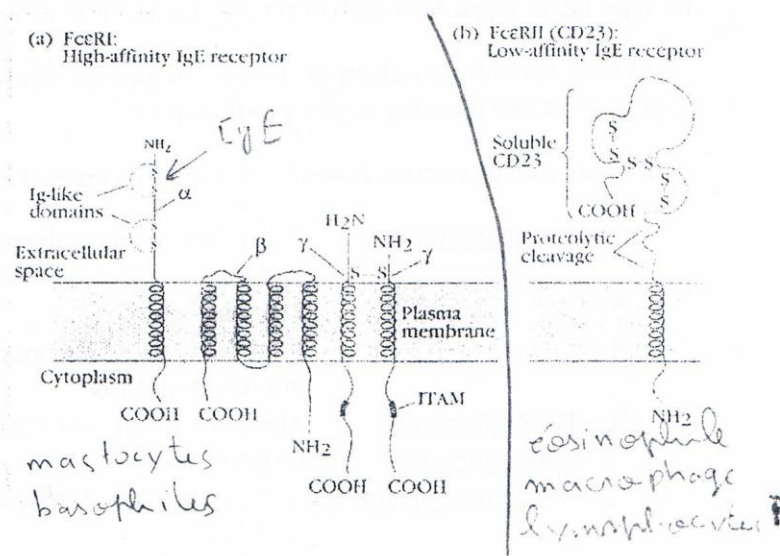
RFcε I : le récepteur de haute affinité.

Il exprimé de façon constitutive sur les mastocytes tissulaires et les basophiles circulantes.

Il est formé de 4 chaînes polypeptidiques (1 chaîne α , 1 chaîne β et 2 chaînes γ). La partie extracellulaire de la chaîne α (N terminale) forme 2 domaines ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) sur lesquels se fixent les IgE par leur partie Fc.

RFcε II (CD 23) : le récepteur de faible affinité.

Son expression est inductible sur différents types cellulaires, en particulier, les éosinophiles, les macrophages et les lymphocytes B.



B - Les cellules effectrices et les médiateurs :

1- Les cellules :

Les cellules exprimant le RFcε I sont les principaux acteurs (les mastocytes tissulaires et les basophiles sanguines).

a- Les mastocytes :

Grosses cellules arrondies de 20 μ de diamètre, noyau arrondi, cytoplasme contenant de très nombreux granules. Localisés au niveau des tissus conjonctifs : peau, muqueuse respiratoire, paroi vasculaire, intestin...



b- Les basophiles :

Petits polynucléaires de 10 à 12 μ de diamètre, noyau polylobé, granules plus petits et en nombre moins élevé que les mastocytes.



c- Les éosinophiles :

Cellules arrondies ou ovoïdes, de localisation sanguine mais surtout au niveau de la peau et des muqueuses.

Ce sont des cellules de la phase retardée ; elles interviennent plus tard et sont responsables de la pérennisation de la réaction inflammatoire.

2- Les médiateurs :

Préformés :

- ① - Histamine ++++
- ② - Sérotonine ++
- ③ - Protéases neutres
- ④ - Facteurs chimiotactiques
- ⑤ - Héparine
- ⑥ - Cytokines

Néoformés :

- ① - Dérivés de l'acide arachidonique :
 - * Thromboxane (Tx)
 - * Prostaglandines (PG)
 - * Leucotriènes (LT)
- ② - Dérivés de la phosphatidil sérine
 - * Platelet Activating Factor (PAF)

Hitamine :

- Constituant majeur des granules.
- Formé par la décarboxylation de la L-histidine
- Effet immédiat (minutes qui suivent la dégranulation)
- Trois types de récepteurs :
 - H1: contraction musculaire lisse (intestin, bronches), sécrétion de mucus, perméabilité vasculaire accrue.
 - H2 : stimulation sécrétion acide par l'estomac.
 - H3 : modulent la transmission de neurotransmetteurs au extrémités présynaptiques.

C - Les allergènes :

C'est un Antigène capable dans certaines conditions et chez certains individus d'induire une réponse immunitaire de type IgE et de se fixer spécifiquement à lui et de provoquer une réaction inflammatoire.

Ils sont surtout de nature protéique ou glycoprotéique de structure plus ou moins complexe (au moins bivalent), soluble et stable dans les liquides biologiques.

Il existe plusieurs classifications, Selon leurs voies d'entrée, on les classer en :

- ① Pneumallergènes : Acariens (Dermatophagoïdes Ptéryonyssinus +++), Pollens, Moisissures, Déchets et poils d'animaux, Plumes d'oiseaux...
- ② Trophallergènes : Aliments, Médicaments...
- ③ Dermallergènes : Cosmétiques...
- ④ Allergènes injectables : Insectes, Médicaments...

III. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

Comme tout état d'hypersensibilité, elle évolue en 02 phases :

- phase de sensibilisation ; silencieuse.
- phase de déclenchement ; à la réintroduction de l'Ag sensibilisant (Allergène).

A- La phase de sensibilisation :

Après un premier contact avec l'allergène, il y a activation des lymphocytes B qui vont se différencier en plasmocytes avec production/sécrétion d'IgE spécifiques (Voir cours, les réponses immunitaires).

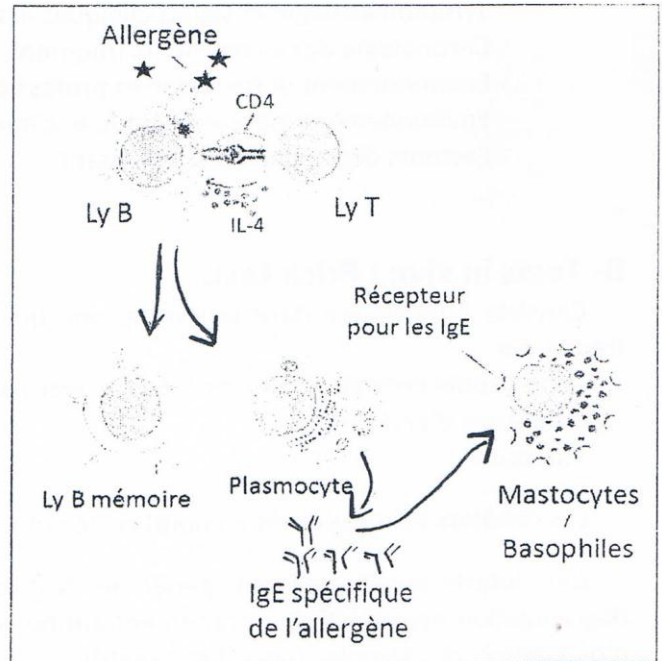
Ces IgE vont se fixer sur leurs récepteurs spécifiques exprimés par les cellules.

Plusieurs facteurs interviennent pour une réponse de type IgE :

- Facteurs lié à l'antigène (allergène),
- Facteurs environnementaux,
- Facteurs génétiques,
- ...

⇒ Les états d'hypersensibilité de type I sont complexes ;
multigéniques et multifactoriels.

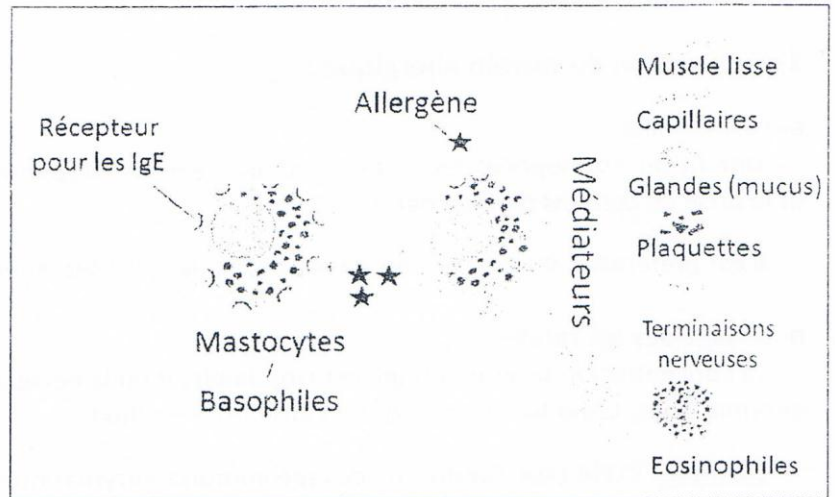
② ③



B- La phase déchaînée (effectrice) :

Lors de contact(s) ultérieur(s) avec l'allergène qui est au moins bivalent, cet allergène se fixe sur 2 molécules d'IgE adjacents (fixés sur leurs récepteurs), un pont entre les 2 molécules d'IgE ainsi formé provoque l'activation de la cellule.

Les RFce I s'agrègent, s'immobilisent puis s'internalisent provoquant une succession de réactions biochimiques qui vont entraîner une activation de toute sortes d'enzymes du métabolisme cellulaire et provoquer des remaniements intracellulaires qui vont se traduire par :



1- Libération des médiateurs préformés stockés dans les granules :

Ils seront responsables des signes cliniques observés :

- Contraction des muscles lisses : bronchoconstriction.
- Vasodilatation et Augmentation de la perméabilité vasculaire : congestion, œdème.
- Sécrétion du mucus : rhinorrhée.
- Chimiotactisme des leucocytes.

2- Production et libération des médiateurs néoformés :

Médiateurs formés à partir des phospholipides membranaires. Les thromboxanes, les prostaglandines et les leucotriènes sont responsables de l'agrégation plaquettaire, de la vasodilatation, de la bronchoconstriction, de l'augmentation de la sécrétion du mucus...

IV. EXPLORATION :

Le diagnostic de la maladie atopique repose sur 3 éléments essentiels :

A-Anamnèse :

C'est le point de départ, elle doit être rigoureuse et méthodique, elle permet d'orienter la conduite à tenir :

- Symptomatologie et signes cliniques associés.
- Chronologie des événements (moment, période, saison...).
- Environnement domestique et professionnel.
- Environnement météorologique et climatique.
- Facteurs déclenchant ou favorisant.
- ...

B- Tests in vivo : Prick test.

Consiste à introduire dans le derme, une quantité d'allergène. 10 à 20 minutes après, une réaction locale se traduit par :

- une papule centrale d'œdème > 5 mm avec pseudopodes.
- une zone d'érythème.
- un prurit.

Les résultats sont exprimés en nombre de croix : +, ++, +++, ++++.

Des interférences peuvent gêner le test et son interprétation (dermographisme, eczéma de contact, dégranulation non spécifique, traitement antihistaminique...), des faux positifs et des faux négatifs peuvent exister, d'où l'intérêt des témoins (positif et négatif).

C- Tests in vitro :

1- Exploration du terrain allergique :

a- Eosinophilie :

Une hyper-éosinophilie est en faveur d'une réaction atopique mais elle se voit aussi lors de certaines parasitoses et la prise de certains médicaments.

Il est préférable de chercher les éosinophiles dans les sécrétions.

b- Dosage des IgE totales :

La concentration sérique des IgE est trop faible, d'où la nécessité d'utiliser des techniques très sensibles (immuno-enzymatiques, radio-immunologiques, cytométrie en flux).

Exemple : ELISA type Sandwich : dosage immuno-enzymatique qui se déroule en 2 temps :

- Réaction des Ac (IgE) présents dans le sérum à tester avec les anti-IgE coaté sur les microplaques.
- Révélation des Ac fixés par un conjugué marqué par une enzyme (Anti-IgE/Enzyme). Cette révélation est faite après lavage par un substrat chromogène dont la densité de la couleur sera proportionnelle à la quantité d'Ac fixée. La concentration des Ac (IgE) est déduite à partir d'une courbe d'étalonnage.

Limites du dosage des IgE totales :

- 20% des sujets atopiques ont des IgE totales normales.
- 20% des sujets normaux (sains) ont des IgE totales élevées.

⇒ D'où l'intérêt de la recherche des IgE spécifiques.

2- Recherche de l'agent causal :

Etape fondamentale, surtout si la réalisation des tests cutanés est rendu délicate ou en cas de discordance entre l'anamnèse et les différentes explorations.

a- Recherche des IgE spécifiques circulantes :

Elle peut se faire de 2 façons :

- soit par des tests multi-allergéniques (= tests de screening = tests de dépistage) utilisant un mélange d'allergènes fixé sur un support solide.
- Soit par des tests unitaires utilisant des allergènes isolés.

Différentes techniques très sensibles peuvent être utilisées (immuno-enzymatiques, radio-immunologiques, cytométrie en flux, chimiluminescence).

b- Recherche des IgE spécifiques fixées sur les basophiles :

Elle constitue un complément biologique utile chez les sujets cliniquement atopique mais avec des IgE spécifiques circulantes négatives ou en cas de discordance entre les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques circulantes.

⇒ Test de dégranulation des basophiles humaines :

Il permet l'étude de la sensibilité allergique au niveau cellulaire par la mise en évidence d'IgE fixées à la surface des basophiles grâce à leurs propriété de faire dégranuler ces leucocytes en présence de l'allergène spécifique.

Cette dégranulation engendrée par la combinaison allergène/IgE spécifique membranaire, fait perdre à ces cellules leur capacité de se colorer au bleu de toluidine, colorant spécifique des granules intra-cytoplasmiques en rouge violacé.

* Résultats et interprétation :

Si coloration ⊕ (rouge violacé)	→ Pas de dégranulation	→ Absence d'IgE spécifiques.
Si coloration ○	→ il y a eu dégranulation	→ Présence d'IgE spécifiques.

V. TRAITEMENT :

A- L'éviction de l'allergène :

C'est le moyen thérapeutique le plus adéquat ; mais elle n'est pas toujours possible (il est facile d'éliminer les crustacés ou les œufs de son alimentation mais il est très difficile de se réinstaller dans une région où l'on ne se trouve pas le pollen ou d'acariens).

B- Les médicaments :

Le traitement est le plus souvent symptomatique et vise à empêcher la dégranulation des mastocytes ou à lutter contre les effets des médiateurs libérés :

- Anti-inflammatoire :
 - Corticoïdes (systémique ou inhalation).
 - Chromoglycate de sodium (empêche la dégranulation des mastocytes)
- Bronchodilatateurs,
- Antihistaminiques,
- Anti-IgE (omalizumab),
- Adrénaline en cas de choc anaphylactique.

C- La désensibilisation :

Injections répétées et à dose très faible puis croissante, de l'allergène jusqu'à une dose d'entretien poursuivie pendant 2 à 3 ans.

Entraîne un switch vers la synthèse d'IgG spécifiques de l'allergène ou induit une tolérance.

Réservée à certains cas ; Efficace particulièrement, vis à vis des pneumallergènes et des venins d'hyménoptères.

Everything will be OKAY in the end... ... if it's not OKAY ; it's not the end.