

### I- Les états d'hypersensibilité

Ce sont des réactions inappropriées vis-à-vis des substances antigéniques non pathogènes par elles mêmes, pouvant induire des lésions tissulaires et/ou des réactions inflammatoires.

#### 1- Classification des états d'hypersensibilité

##### a- Classification de Gell et Coombs

Une classification ancienne mais toujours en vigueur, reposant sur le mécanisme immunologique mis en jeu a été élaborée par Gell et Coombs en 1954. Cette classification répartit les états d'HS en quatre types :

- HS type I : dite également HS IgE dépendante ou HS immédiate vu l'apparition précoce des signes cliniques.
- HS type II : est appelée HS cytotoxique, faisant intervenir des anticorps de classe IgG et IgM activateurs du complément.
- HS type III : HS semi-retardée, est due à la formation/l'accumulation des complexes immuns circulants.
- HS type IV : HS retardée, est due à mécanisme cellulaire faisant intervenir des lymphocytes T cytotoxiques et des macrophages.

##### b- Classification de l'EAACI

Une autre classification a été élaborée par l'académie européenne de l'allergologie et de l'immunologie clinique (EAACI) en 2004. Dans cette classification, le terme d'hypersensibilité est utilisé de façon plus large. On distingue :

- Des hypersensibilités non allergiques : mécanisme immunologique exclu.
- Des hypersensibilités allergiques : mécanisme immunologique confirmé ou fortement suspecté. Ce groupe peut également être divisé en deux sous groupes ; les HS IgE dépendantes et les HS non IgE dépendantes.

### II- Hypersensibilité de type I

Elle est dite également HS immédiate ou HS IgE-dépendante. Cet état est causé par le contact avec un antigène appelé allergène qui stimule la synthèse d'IgE spécifiques.

#### 1- Définitions

- **Anaphylaxie** : Réaction violente d'un organisme donné à l'introduction de dose même minime d'une substance à laquelle il a été déjà sensibilisé.
- **Atopie** : prédisposition héréditaire à développer des réponses Th2 et à synthétiser des IgE spécifiques des antigènes banaux de l'environnement
- **Allergène** : un antigène de l'environnement qui stimule une réponse spécifique Th2 et la production des IgE.

## 2- Mécanisme immunologique de l'HS immédiate

### 2-1- Les phases de déroulement de la réaction de l'HS immédiate

#### ▪ La phase de sensibilisation

Au cours de premier contact avec l'allergène, les LB s'activent et se développent en plasmocytes sécréteurs d'IgE et en LB mémoires sous l'effet des cytokines produites par les cellules Th2 spécifiques notamment l'IL-4, IL-5 et IL-13. Les IgE spécifiques de l'allergène ainsi formées, étant très affines de leurs récepteurs de haute affinité présents à la surface de mastocytes et de basophiles, vont se fixer à la surface de ces derniers. Au cours de cette phase, aucun signe clinique n'est décelable.

#### ▪ La phase de déclenchement (phase effectrice)

Des contacts ultérieurs avec le même allergène conduisent à la liaison de ce dernier aux IgE spécifiques déjà fixés à leurs récepteurs sur les mastocytes et les basophiles. Le pontage par l'allergène entre deux IgE contigües conduit à l'activation de ces cellules et à la libération de leurs contenus granulaires représentés essentiellement par l'histamine, qui sera responsable des manifestations cliniques observées.

La phase effectrice est divisée en deux phases successives :

- La phase effectrice précoce : est due à la libération des médiateurs préformés par les mastocytes et les basophiles.
- La phase effectrice tardive : permet de maintenir et de perpétuer les effets provoqués par les mastocytes au cours de la phase précoce. Elle est assurée au début, par les médiateurs néoformés synthétisés par les mastocytes activés ce qui conduit au recrutement de plusieurs types cellulaires dont les éosinophiles, les basophiles, les PNN et les lymphocytes.

### 2-2- Les éléments intervenant dans la réaction d'HS immédiate

#### a- Les substances allergisantes

Ce sont des antigènes banaux de l'environnement qui sont tolérés par les sujets sains. Cependant, ces substances allergisantes provoquent chez les sujets atopiques des perturbations liées à une production excessive d'IgE.

Les substances allergisantes peuvent être classées en fonction de leur voie de pénétration en quatre groupes :

- Pneumallergènes (atmosphériques): voie respiratoire (Acariens, pollens, blattes, moisissures, phanères d'animaux)
- Trophallergènes (alimentaires): voie orale
- Allergènes injectés par voie parentérale comme les venins d'hyménoptères: (Guêpe, abeille, frelon,...), médicaments
- Dermallergènes : voie cutanée (Cosmétiques, métaux, produits chimiques,...)

- b- Les IgE : c'est une classe particulière des Ig dont le taux sérique très faible est variable d'un sujet à un autre. Les IgE ont la particularité de se lier à leurs récepteurs présents à la surface de différents types cellulaires.
- c- Les récepteurs des IgE : il existe trois types de récepteurs pour les IgE : FcεR I, FcεR II (CD23), εBP (IgE binding protein).
  - FcεR I : c'est le récepteur de forte affinité pour l'IgE. Il est retrouvé à la surface des mastocytes et des basophiles. Il fixe les IgE libres. Ce récepteur est responsable de la dégranulation des mastocytes à l'origine des manifestations cliniques.
  - FcεR II (CD23) : c'est le récepteur de faible affinité retrouvés à la surface des LB, des macrophages et des éosinophiles. Ce récepteur comme le εBP ne fixe les IgE que lorsqu'elles sont complexées avec leurs antigènes.
- d- Les cellules effectrices : regroupent les mastocytes, les basophiles, les éosinophiles essentiellement. Ces cellules possèdent des granules cytoplasmiques riches en substances pharmacologiquement actives qui seront libérées dans le milieu extérieur après stimulation (c'est le phénomène de dégranulation). La dégranulation est dite spécifique si elle survient après pontage de deux IgE fixées à leurs récepteurs par l'antigène spécifique.

Les cellules dégranulent en absence d'IgE suite à une stimulation par les anaphylatoxines C3a, C5a, certaines substances comme la caféine, morphine, codéine, ou même après un traumatisme mécanique, effort,....

e- Les médiateurs solubles

- ❖ Les médiateurs préformés : sont stockés dans les granules cytoplasmiques et seront excrétés après dégranulation. Leurs effets sont immédiats, d'action intense mais de courte durée. Ils regroupent l'histamine, la sérotonine, les enzymes lysosomiales (tryptase, chymase, cathepsine G,...), des kinines et même certaines cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, GM-CSF,...).

Médiateurs	Effets
Histamine	Augmentation de la perméabilité vasculaire, contraction du muscle lisse, augmentation de la production du mucus
Sérotonine	Augmentation de la perméabilité vasculaire, contraction du muscle lisse
IL-5	Recrutement des éosinophiles
IL-8	Recrutement des PNN
Protéases	Remodelage de tissu conjonctif, destruction de la membrane basale vasculaire

- ❖ Les médiateurs néoformés : sont synthétisés après l'activation du mastocyte et sont représentés essentiellement par des dérivés lipidiques produits à partir des phospholipides membranaires et des cytokines.

### ■ Les dérivés lipidiques

La phospholipase A2 dégrade les phospholipides membranaires en deux molécules l'acide arachidonique et la phosphatidylcholine. Chacune de ces molécules va suivre une voie métabolique différente conduisant à la synthèse de dérivés dont les effets biologiques sont identiques à ceux de l'histamine mais leur action est plus lente et plus durable.

#### ✓ Les dérivés de l'acide arachidoniques

La voie de la cyclo-oxygénase : elle conduit à la synthèse des prostaglandines (PGD2, PGF2, PGI2, PGE2) et des thromboxanes (TXA2, TXB2). Les prostaglandines sont responsables entre autres de la survenue de la fièvre, du prurit et de la douleur, alors que les thromboxanes sont responsables de la contraction des muscles lisses.

La voie de la 4-lipo-oxygénase : génère les leucotriènes (leucotriène A4 et ses dérivés) responsables de la bronchoconstriction, augmentation de la perméabilité vasculaire, et de l'hypersécrétion muqueuse.

#### ✓ Les dérivés de la phosphatidylcholine : sous l'action de l'acetyl transférase, la phosphatidylcholine engendre le PAF (platelet activating factor) responsable de l'agrégation plaquettaire.

### 3- Les manifestations cliniques

Au cours des pathologies allergiques, la réaction anaphylactique peut être localisée ou généralisée.

Formes localisées	Forme systémique
Conjonctivite saisonnière	Choc anaphylactique
Rhinite allergique	
Asthme allergique	
Allergie alimentaire	
Dermatite atopique	

Il faut noter que les manifestations cliniques des allergies alimentaires ne sont pas purement digestives mais peuvent s'étaler à d'autres organes.

Par ailleurs, il faut noter l'existence de liens, largement affirmés par les observations cliniques entre le terrain allergique et les infections respiratoires.

Ainsi, la production excessive des IgE au cours des états allergiques est nocive car elle conduit à l'établissement d'un état inflammatoire des muqueuses ORL et respiratoire qui, en altérant les moyens de défense locaux, facilite la survenue et la dissémination des germes.

### 4- Diagnostic

Le diagnostic des maladies atopiques repose sur trois éléments essentiels ; l'anamnèse, les tests cutanés et le bilan immunologique in vitro. Cependant, dans certains cas, on doit avoir recours à des tests spécifiques reposant sur l'identification de la relation cause à effet en établissant le rapport entre l'allergène et l'absence ou la présence des signes cliniques. Il s'agit des tests d'éviction et de provocation.

#### a- Anamnèse

L'interrogatoire du malade constitue le point de départ de l'enquête allergologique. Il doit être minutieusement mené car il est déterminant dans la conduite à tenir ultérieure, particulièrement dans la mise en pratique des tests allergologiques.

Le médecin devra analyser systématiquement l'environnement domestique et professionnel, l'environnement climatique et météorologique, les antécédents médicaux personnels et familiaux ainsi que les facteurs associés : infectieux, toxiques (tabac), endocriniens,....

#### b- Tests cutanés (prick test)

Constitue l'examen de référence dans le diagnostic de l'allergie. Il permet de vérifier in vivo la présence d'IgE spécifique de l'allergène suspecté fixé sur les mastocytes. Il est réalisé en introduisant en sous cutané une faible dose d'une solution de l'allergène dans l'avant bras en présence de témoin positif (codéine, histamine) et de témoin négatif (solvant). La lecture aura lieu 15-20 minutes après.

La réaction positive se traduit par une réaction locale : une papule formée autour du point de l'injection dont le diamètre est supérieur à 5mm avec pseudopodes, prurit et zone d'érythème (triade de Lewis).

Le diamètre de la papule est en fonction de l'intensité de la réponse.

Cependant, la lecture peut être faussée en cas d'utilisation de médicaments (anti-histaminiques, corticoïdes), dermatographisme, eczéma,...

c- Bilan immunologique in vitro : est prescrit en complément des tests cutanés, et consiste en des examens ayant pour objectif de :

- Explorer le terrain atopique
- Rechercher l'agent causal

#### Recherche de l'agent causal

Consiste en la recherche des IgE spécifiques circulantes ou fixées à la surface des basophiles. Cette étape du diagnostic est fondamentale surtout si la réalisation des tests cutanés est rendu délicate ou en cas de discordance entre l'anamnèse et les tests cutanés.

- Recherche des IgE spécifiques circulantes

Cette analyse peut être qualitative ou quantitative :

- L'analyse qualitative utilise des tests multiallergéniques, appelés également test de dépistage précoce, et qui font appel à un mélange d'allergènes fixés sur un support solide.
- L'analyse quantitative utilise des tests d'allergènes isolés

Les techniques mises en jeu reposent soit sur la radio-immunologie, soit sur l'immunoenzymologie, soit sur la fluorométrie ou la chimiluminescence.

La recherche des IgE spécifiques est demandée dans les situations suivantes :

- ✓ Tests cutanés sont impraticables ou ininterprétables
- ✓ Discordance entre la clinique/tests cutanés
- ✓ Avant d'entreprendre une désensibilisation
- ✓ Avant de réaliser un test d'éviction
- ✓ Permet de suivre l'évolution et l'efficacité de la désensibilisation

- Recherche des IgE spécifiques fixées sur les basophiles

La recherche des IgE spécifiques fixées sur les basophiles constitue un complément biologique utile chez les sujets présentant des symptômes cliniques d'atopie mais un test d'IgE spécifiques circulantes négatif, ou bien en cas de discordance entre les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques circulantes.

Cette recherche peut s'effectuer soit par :

- ❖ Test de dégranulation des basophiles humains (TDBH)
- ❖ Test de libération de l'histamine (TLH)

Les deux tests permettent de simuler une dégranulation des basophiles du patient in vitro en présence de l'allergène suspecté

#### 5- Traitement

- Eviction de l'allergène
- Traitement symptomatique
- ❖ Anti-histaminiques
- ❖ Médicaments bloquant la dégranulation des mastocytes (ex: cromoglycate de sodium)
- ❖ Anti-inflammatoires
- ❖ Broncodilatateurs
- ❖ Adrénaline
- Désensibilisation

Introduire des doses croissantes de l'allergène en sous-cutané permettant d'orienter la différenciation des LTCD4+ en Th1 au lieu de Th2

Une autre approche consiste à provoquer l'anergie des LT aux allergènes (induction d'une tolérance à l'allergène)

- Anticorps monoclonaux anti-IgE: utilisation récente, asthme sévère non contrôlé. Ils tendent à empêcher la fixation des IgE sur leurs récepteurs.