

# Hypersensibilité type I

# Hypersensibilité

- Mode de réponse de l'immunité *adaptative* face à un antigène (du soi ou du non soi) et qui se manifeste par des effets néfastes pour l'hôte

# Réactions de type I

- Réaction qui suit immédiatement l'exposition à un antigène de l'environnement (allergène)
- l'allergie désigne le développement d'un phénomène d'hypersensibilité face à un antigène de l'environnement

# Terminologie - Définitions

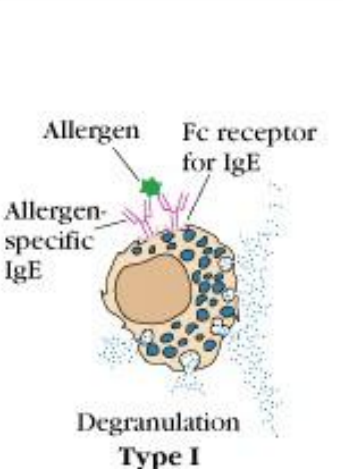
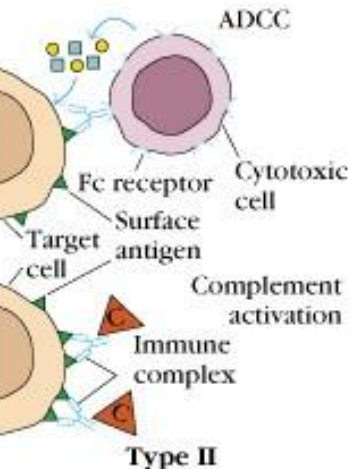
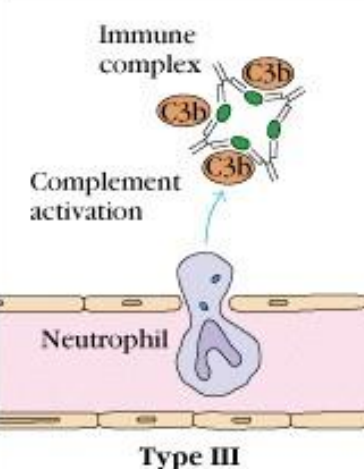
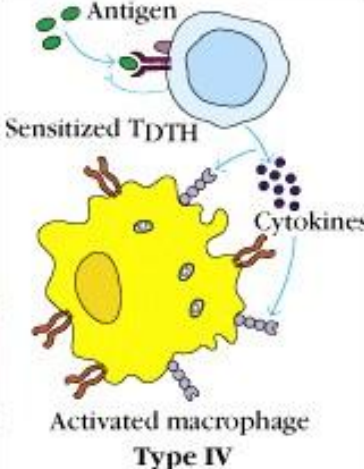
## Allergie

**Réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques à médiation humorale ou cellulaire.**

## Atopie

**Tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE en réponse à de faibles doses d'allergènes, généralement des protéines, et à développer des symptômes typiques, comme l'asthme, l'eczéma, ou dermatite.**

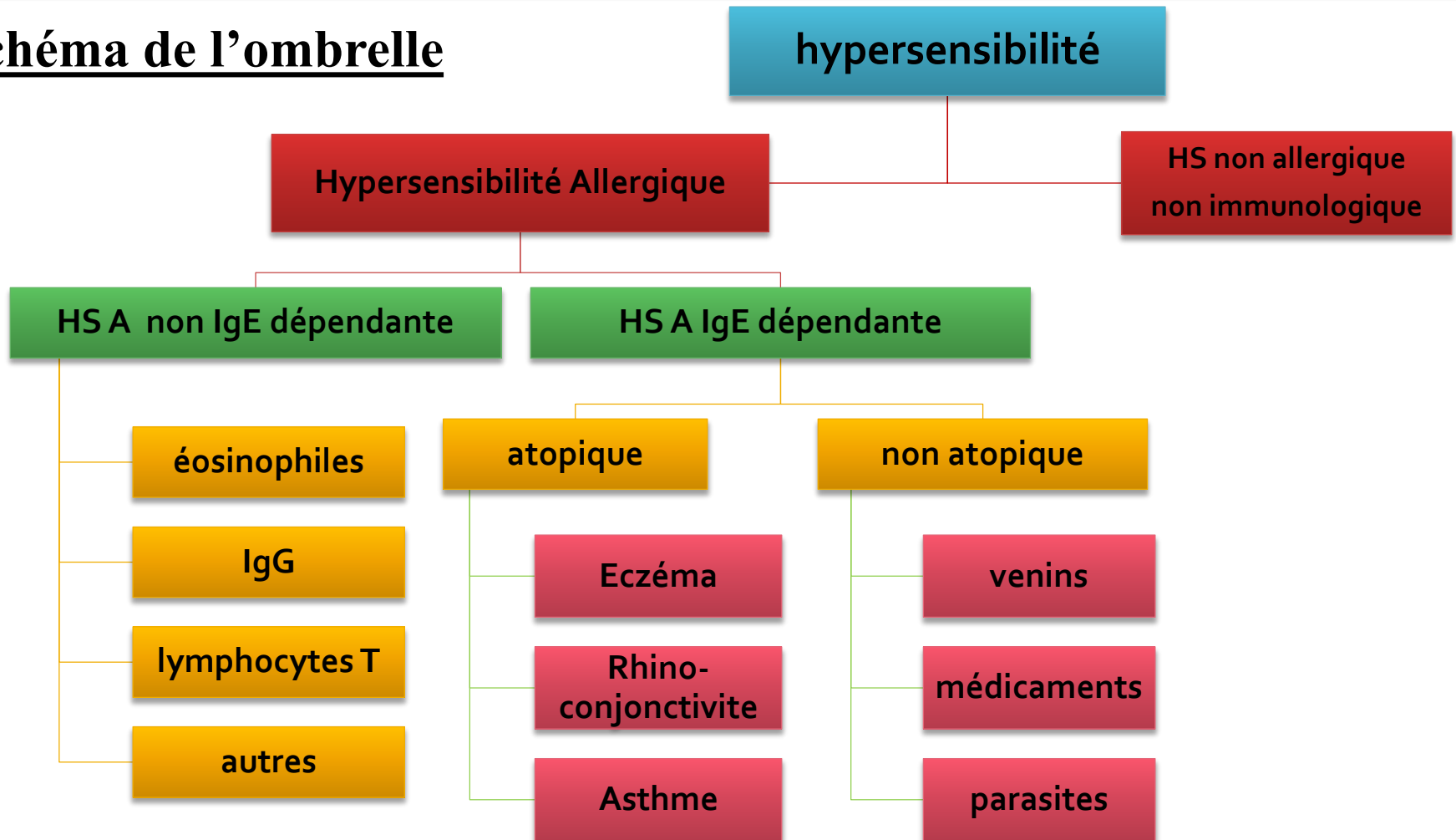
# Les hypersensibilités

 <p>Allergen Fc receptor for IgE Allergen-specific IgE Degranulation <b>Type I</b></p>	 <p>ADCC Cytotoxic cell Fc receptor Surface antigen Target cell Complement activation Immune complex <b>Type II</b></p>	 <p>Immune complex C3b Complement activation Neutrophil <b>Type III</b></p>	 <p>Antigen Sensitized T<sub>H</sub>1 Cytokines Activated macrophage <b>Type IV</b></p>
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators	Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC	Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils	Sensitized T <sub>H</sub> 1 cells release cytokines that activate macrophages or T <sub>C</sub> cells which mediate direct cellular damage
Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema	Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia	Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection

Classification de Gell et Coombs

# Classification des états d'hypersensibilité (2001)

## Schéma de l'ombrelle



## **Allergie IgE dépendante**

- **Allergies IgE dépendantes – Asthme/Rhinite**
- **Parmi les pathologies chroniques les plus fréquentes**
- **Maladies inflammatoires complexes**
- **Prévalence en augmentation constante**
- **Véritable problème de santé publique .**

**Les allergènes sont généralement des  
petites protéines (15.000 à 40.000 kd)  
ou des haptènes**



# Allergènes : classification

VOIE DE SENSIBILISATION	GROUPE	EXEMPLE
Pneumallergènes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pollens:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Graminées</li> <li>- Herbacées</li> <li>- Arbres</li> </ul> </li> <li>• Moisissures.</li> <li>• Urines et poils d'animaux.</li> <li>• Plumes d'oiseaux.</li> <li>• Acariens.</li> <li>• Insectes.</li> </ul>	<p>Ivraie, phléole, dactyle.            Ambrosia, armoise.            Olivier, hêtre.</p> <p>Aspergillus, ascomycètes.</p> <p>Chat, chien, lapin.</p> <p>Perruche, perroquet, pigeon.</p> <p>D. pteronyssinus, D. farinae.</p> <p>Blatte.</p>
Trophallergènes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aliments.</li> <li>• Médicaments.</li> </ul>	<p>Crustacés et poissons, arachide, légumes, lait, œuf, chocolat...</p> <p>Pénicillines, sulfamides, carbamazépine.</p>
Voie parentérale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>venin</b></li> <li>• Médicaments.</li> </ul>	<p>Abeille, guêpe, moustiques.</p> <p>Produits sanguins, produits de contraste iodés, médicaments.</p>

Mécanisme immunopathologique des HS IgE  
dépendante

# Mécanisme immunopathologique des HS

## IgE dépendante

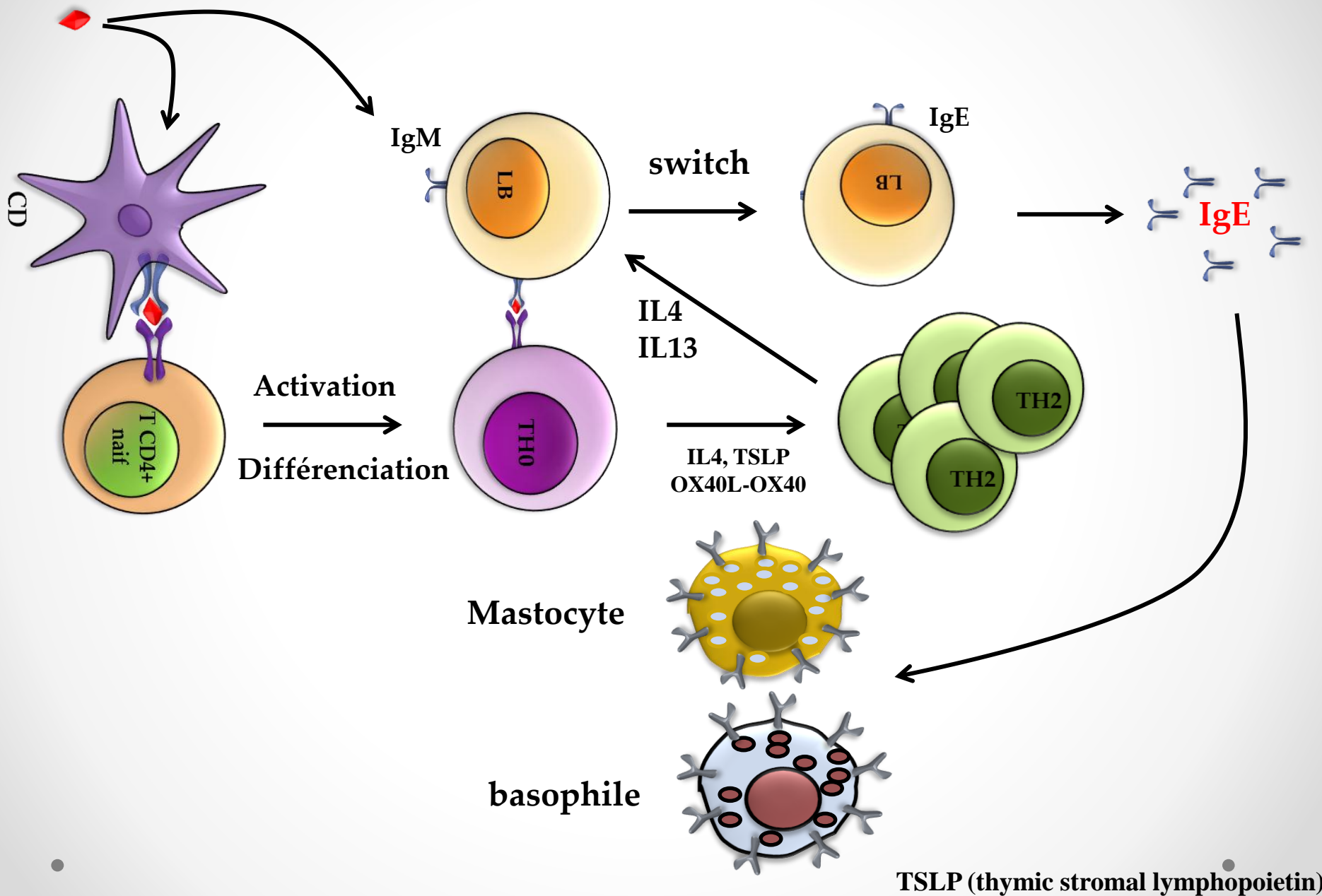
1. Phase de sensibilisation

2. Phase effectrice

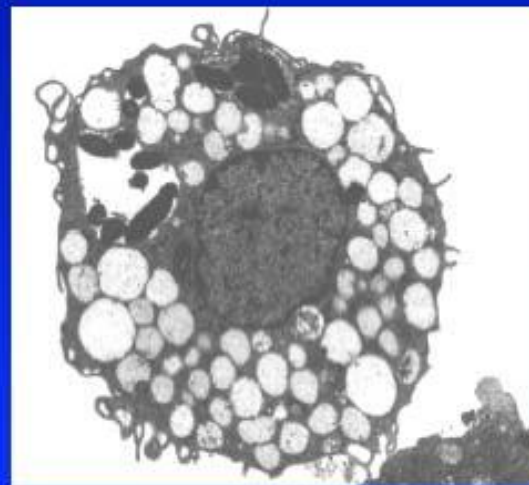
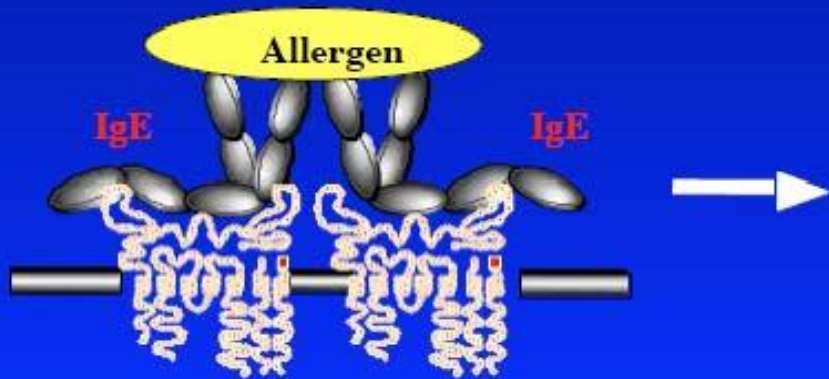
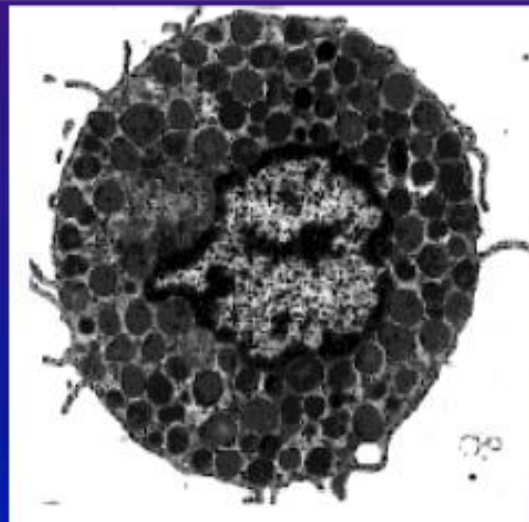
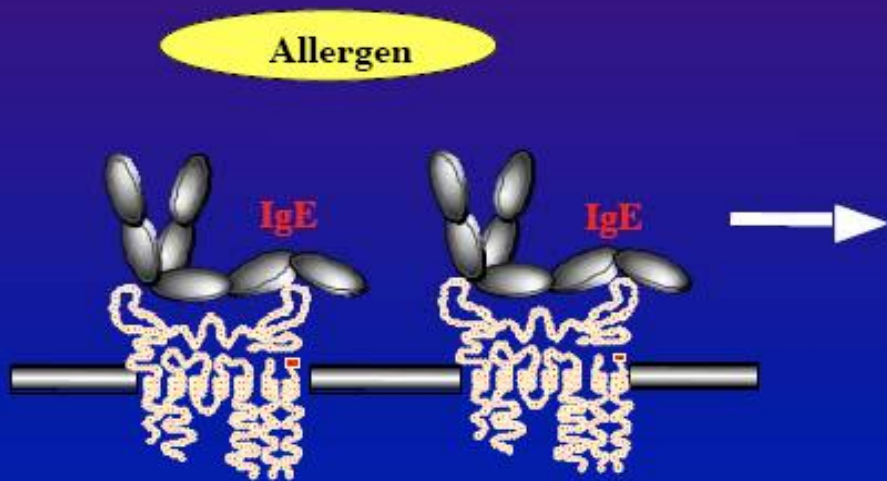
❖ précoce

❖ tardive

# 1. Phase de sensibilisation

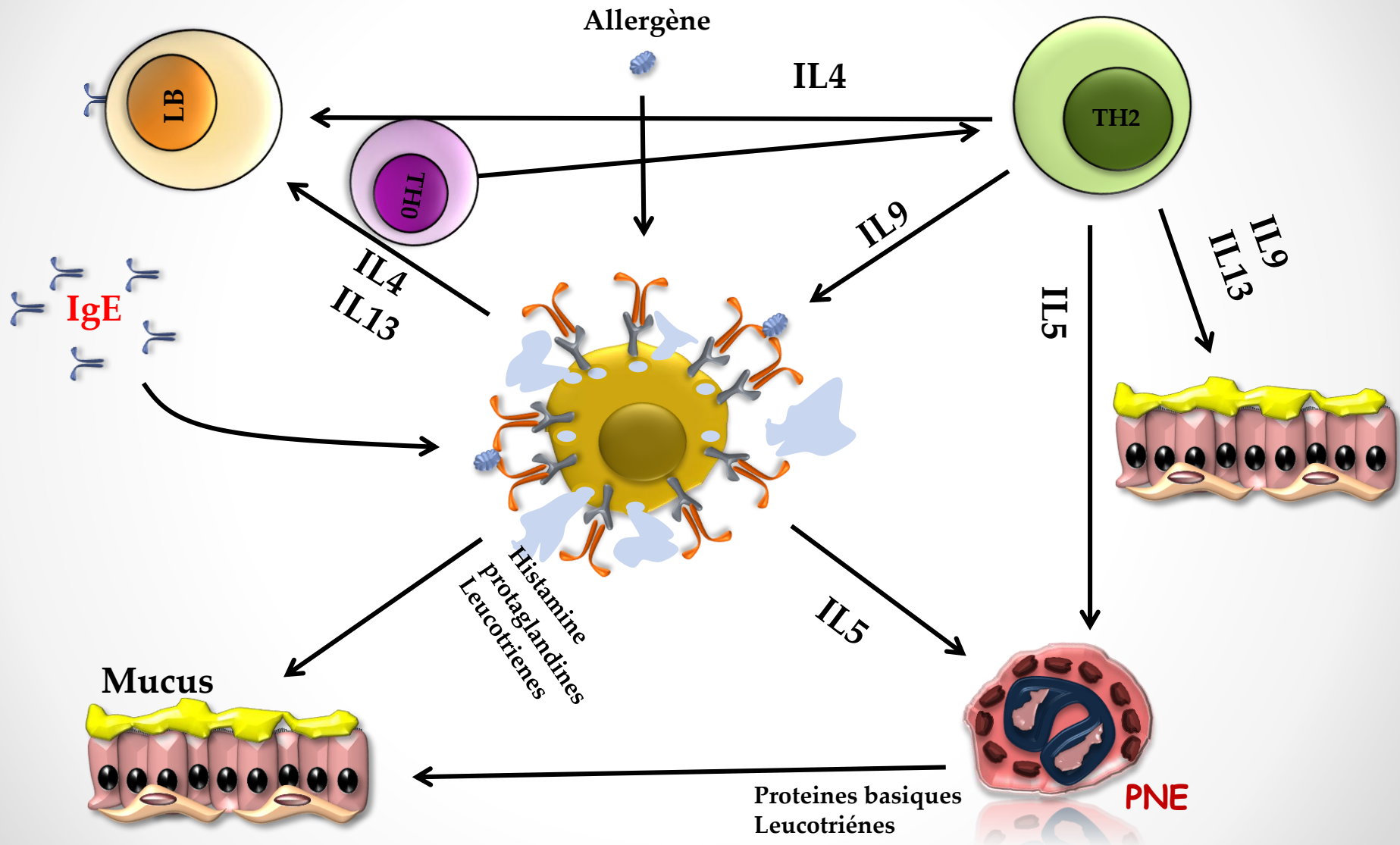


## Aggregation of Fc $\epsilon$ RI induces dramatic changes in mast cell morphology





## 2. Phase effectrice



**L'agglutination croisée (crosslinking) de plusieurs FcεRI par une même molécule d'allergène est indispensable**

**Les IgE et les cellules Fc $\epsilon$ RI<sup>+</sup>  
sont les acteurs de l'HS I :  
mastocytes et basophiles**

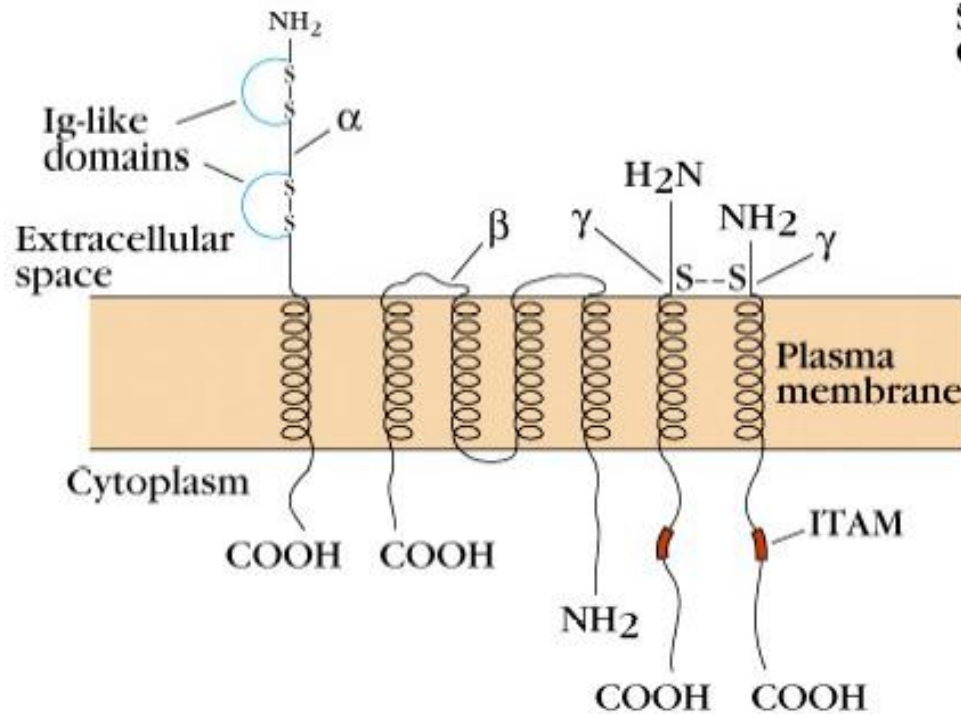


# IgE

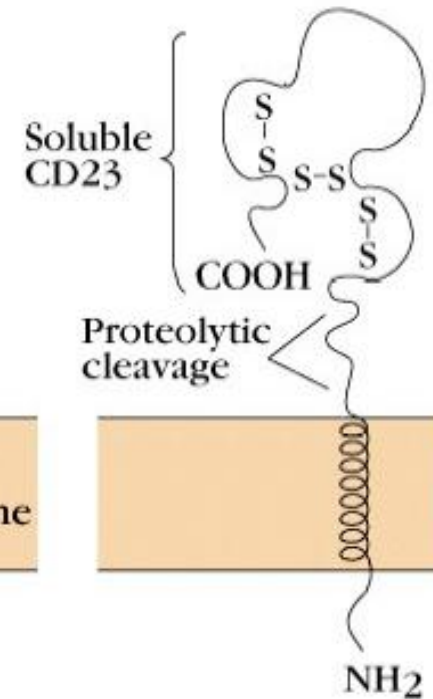
- **faible concentration dans le sérum (beaucoup plus faible que les autres classes), même chez les atopiques**
  - **concentration exprimée en UI/l et non g/l**
- **Demi-vie très courte (2-3 jours) mais très longue quand IgE fixées sur récepteurs**

# Deux types de récepteurs pour les IgE

(a) FcεRI:  
High-affinity IgE receptor

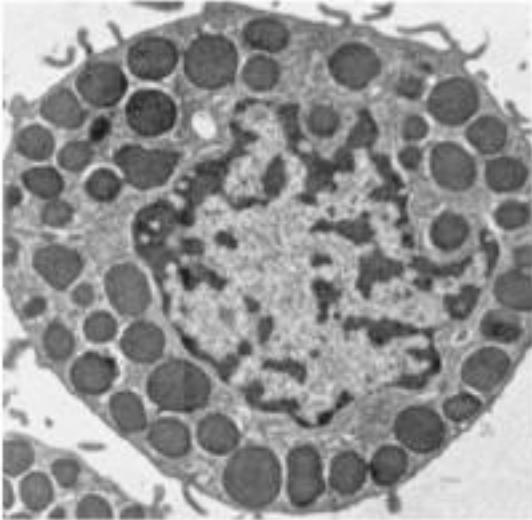


(b) FcεRII (CD23):  
Low-affinity IgE receptor

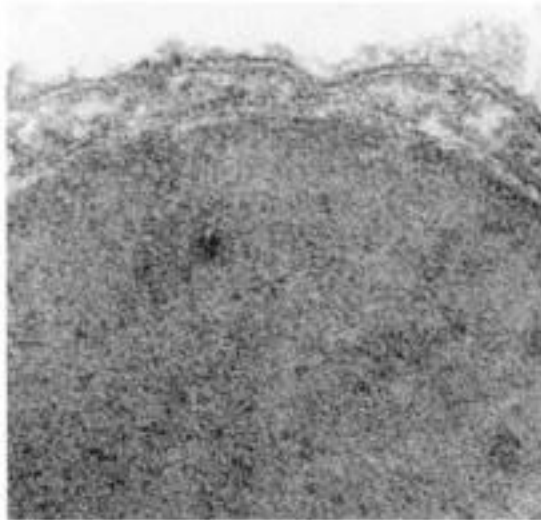


# Mastocyte

(a)



(b)



(c)



# Mécanismes de la dégranulation des mastocytes et des basophiles

- Mécanismes dépendants des récepteurs FcεRI (et des IgE qui y sont liées)
- Mécanismes indépendants des FcεRI
  - anaphylatoxines C3a, C4a, C5a
  - médicaments divers (ACTH synthétique, morphine, codéine, ...)
  - lectines (fraises, ...)
  - ionophores calciques

# Les médiateurs des réactions de type I

**TABLE 16-3 PRINCIPAL MEDIATORS INVOLVED IN TYPE I HYPERSENSITIVITY**

Mediator	Effects
<b>Primary</b>	
Histamine	Increased vascular permeability; smooth-muscle contraction
Serotonin	Increased vascular permeability; smooth-muscle contraction
Eosinophil chemotactic factor (ECF-A)	Eosinophil chemotaxis
Neutrophil chemotactic factor (NCF-A)	Neutrophil chemotaxis
Proteases	Bronchial mucus secretion; degradation of blood-vessel basement membrane; generation of complement split products
<b>Secondary</b>	
Platelet-activating factor	Platelet aggregation and degranulation; contraction of pulmonary smooth muscles
Leukotrienes (slow reactive substance of anaphylaxis, SRS-A)	Increased vascular permeability; contraction of pulmonary smooth muscles
Prostaglandins	Vasodilation; contraction of pulmonary smooth muscles; platelet aggregation
Bradykinin	Increased vascular permeability; smooth-muscle contraction
Cytokines	
IL-1 and TNF- $\alpha$	Systemic anaphylaxis; increased expression of CAMs on venular endothelial cells
IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TGF- $\beta$ , and GM-CSF	Various effects (see Table 12-1)

# Histamine

- Constituant majeur des granules (10%)
- Formé par la décarboxylation de la L-histidine
- Effet immédiat (minutes qui suivent la dégranulation)
- Trois types de récepteurs
  - **H<sub>1</sub>**: contraction musculaire lisse (intestin, bronches), sécrétion de mucus, perméabilité vasculaire accrue
  - H<sub>2</sub> : stimulation sécrétion acide par l'estomac
  - H<sub>3</sub> : modulent la transmission de neurotransmetteurs au extrémités présynaptiques

# Leukotriènes et prostaglandines

- **Mêmes types d'effets que histamine (notamment  $\text{PGD}_2$ )**
  - plus tardifs
  - plus prolongés
  - beaucoup plus puissants que ceux de l'histamine

# Cytokines

- **Rôle immédiat : par exemple TNF- $\alpha$  des mastocytes dans le choc anaphylactique (cf. choc septique sur LPS)**
- **Rôle chimiotactique avec conséquences plus tardives**
  - Éotaxine (ECF-A) et IL-5 : rôle essentiel dans le recrutement des éosinophiles
  - IL-8 : recrutement des polynucléaires
  - IL-4 : diffusion de la réponse Th2



# Quelques exemples cliniques

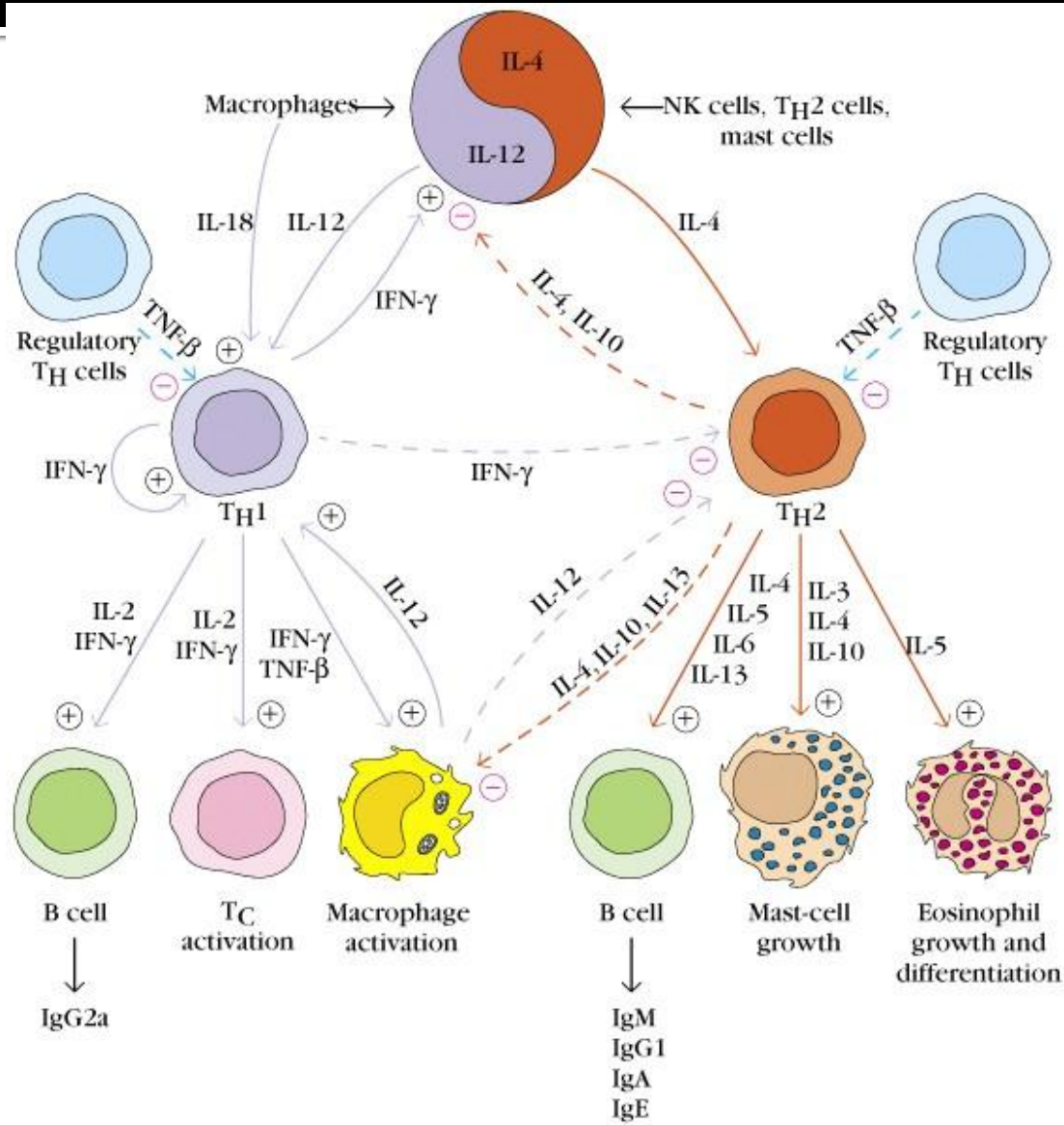
- **Choc anaphylactique**
- **Rhinite allergique**
- **Asthme**

**Pourquoi certains individus développent-ils plus de phénomènes d'hypersensibilité immédiate?**

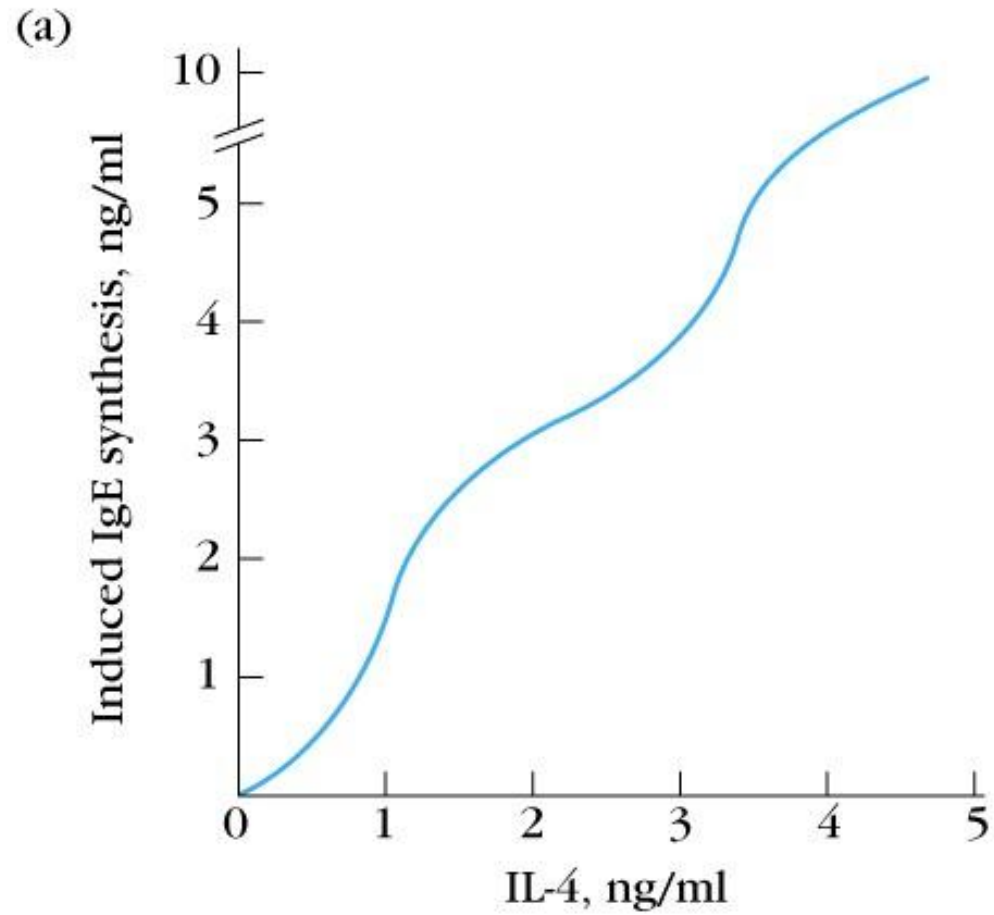
# Qu'est-ce qui rend un individu atopique?

- **Histoire familiale fréquente**
  - loci sur 5q lié à une région qui code pour plusieurs cytokines dont IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 et GM-CSF
  - loci sur 11q lié à une région qui code pour la chaîne  $\beta$  du récepteur de haute affinité pour les IgE
- **Mais rôle importants de facteurs de l'environnement (concordance <50% chez jumeaux homozygotes)**

# Lymphocytes Th1 et Th2

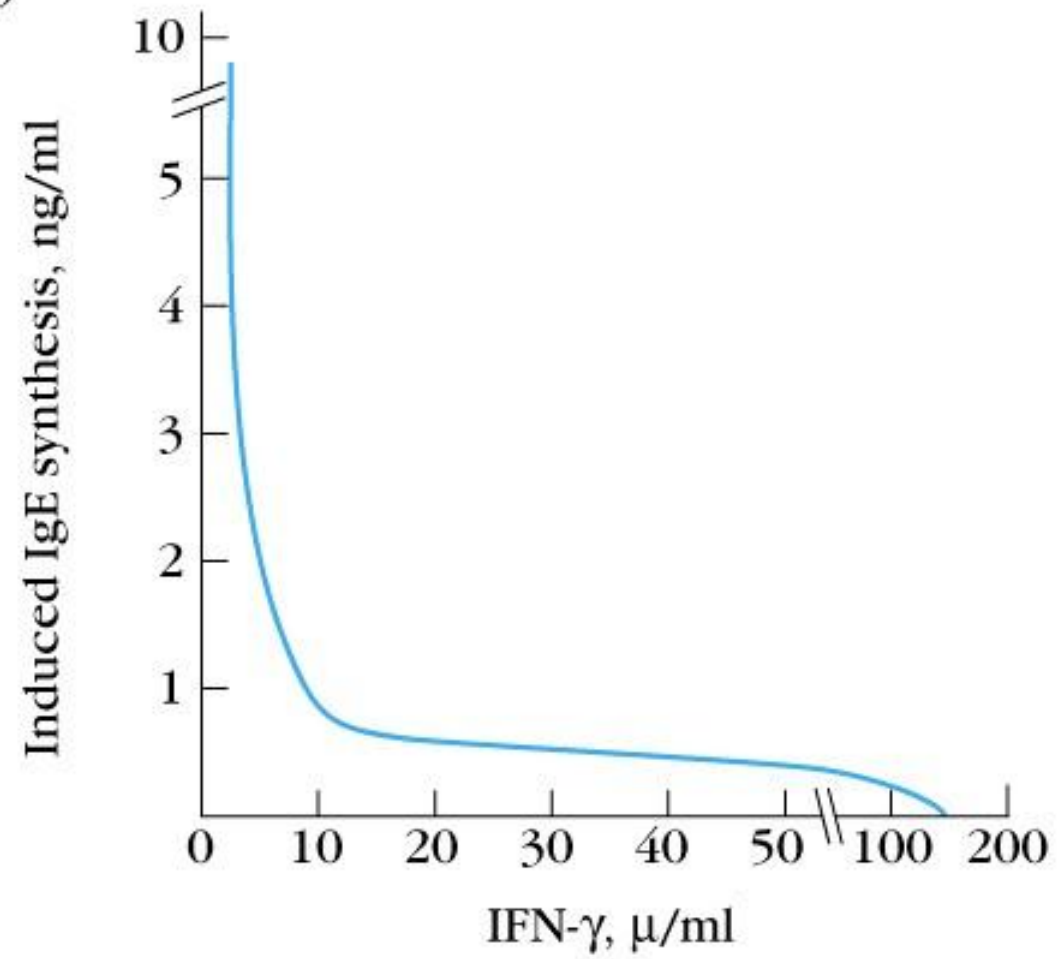


# IL-4 et IgE



# IFN- $\gamma$ et IgE

(b)



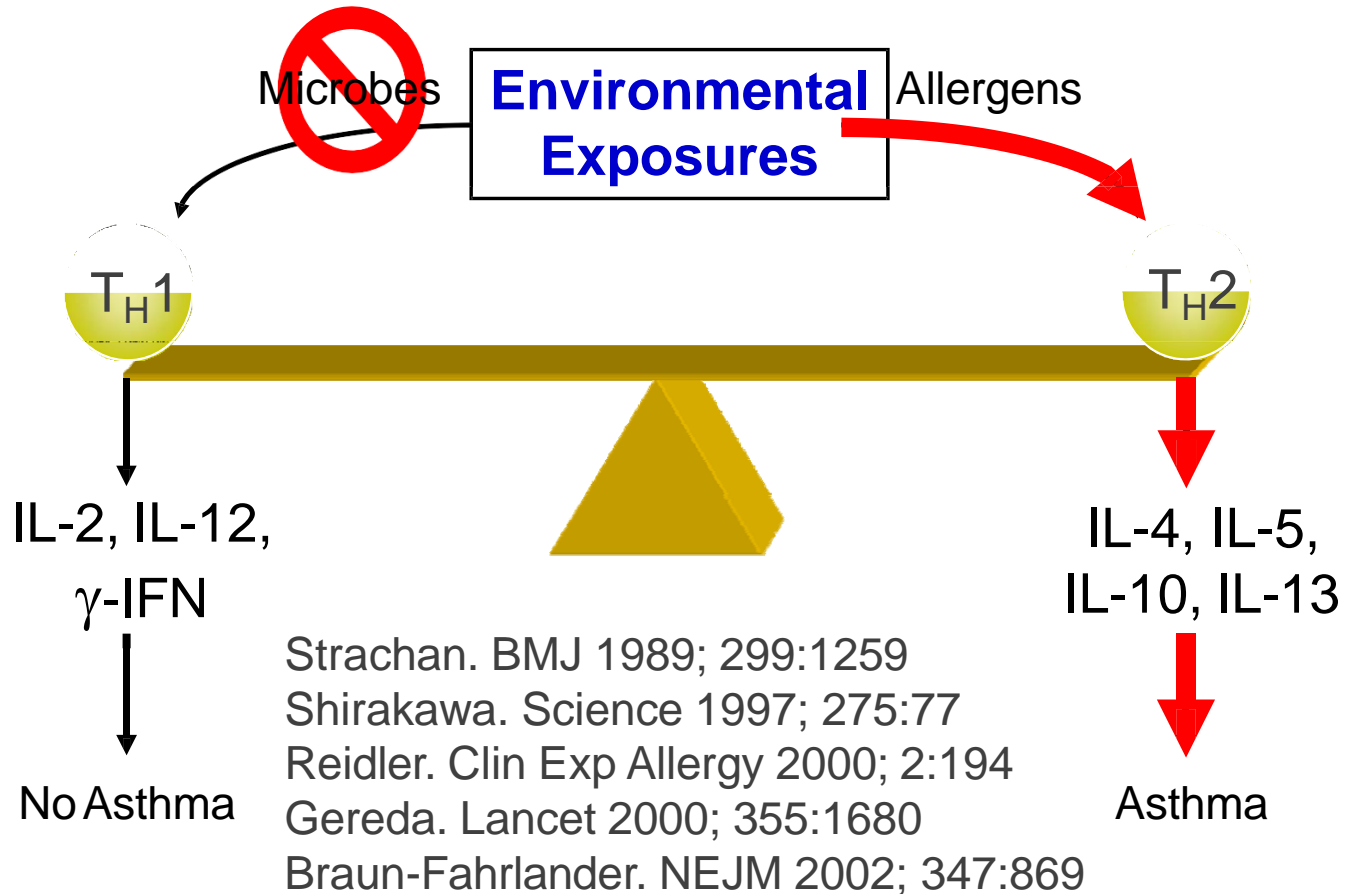
**La polarisation Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> des réponses  
dépend largement de la cellule  
présentatrice qui initie la réponse**

# Rôle des facteurs de l'environnement

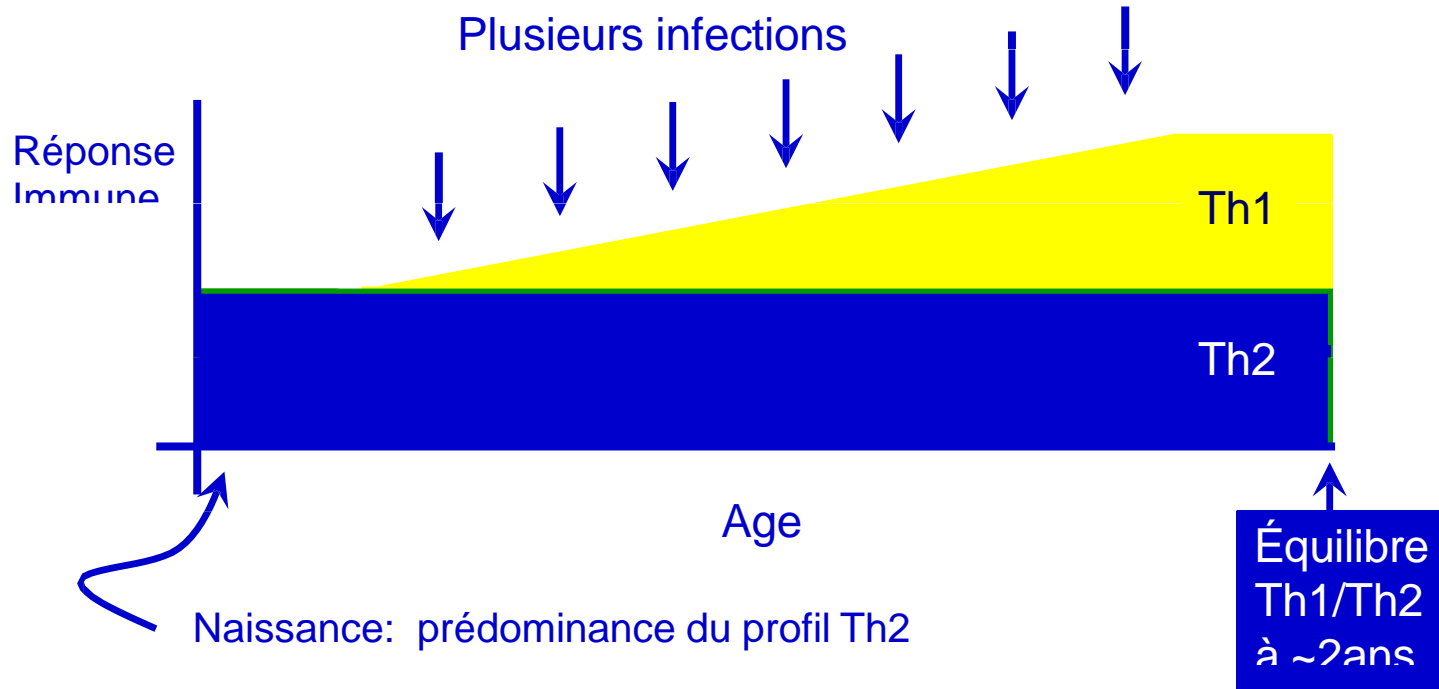
- Rôle protecteur de l'allaitement maternel
- Infections respiratoires
  - La moindre fréquence de certaines infections dans l'enfance (hygiène, vaccins) pourrait expliquer la plus grande fréquence de phénomènes atopiques
- Pollution (diesel)
  - les particules de diesel sont de puissantes inductrices des réponses de type Th<sub>2</sub> et de l'IL-4



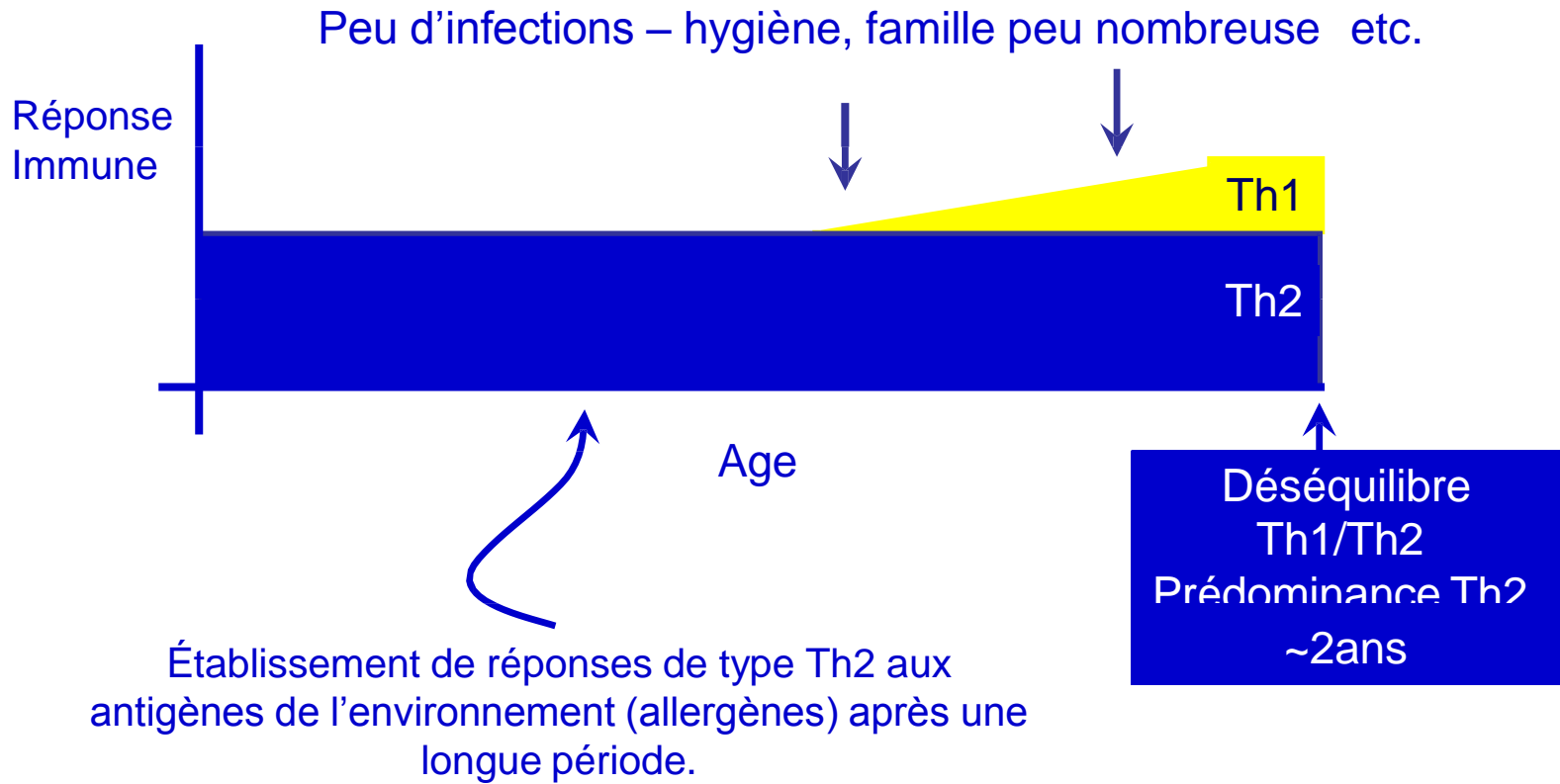
# Hygiene Hypothesis: Immunologic Framework

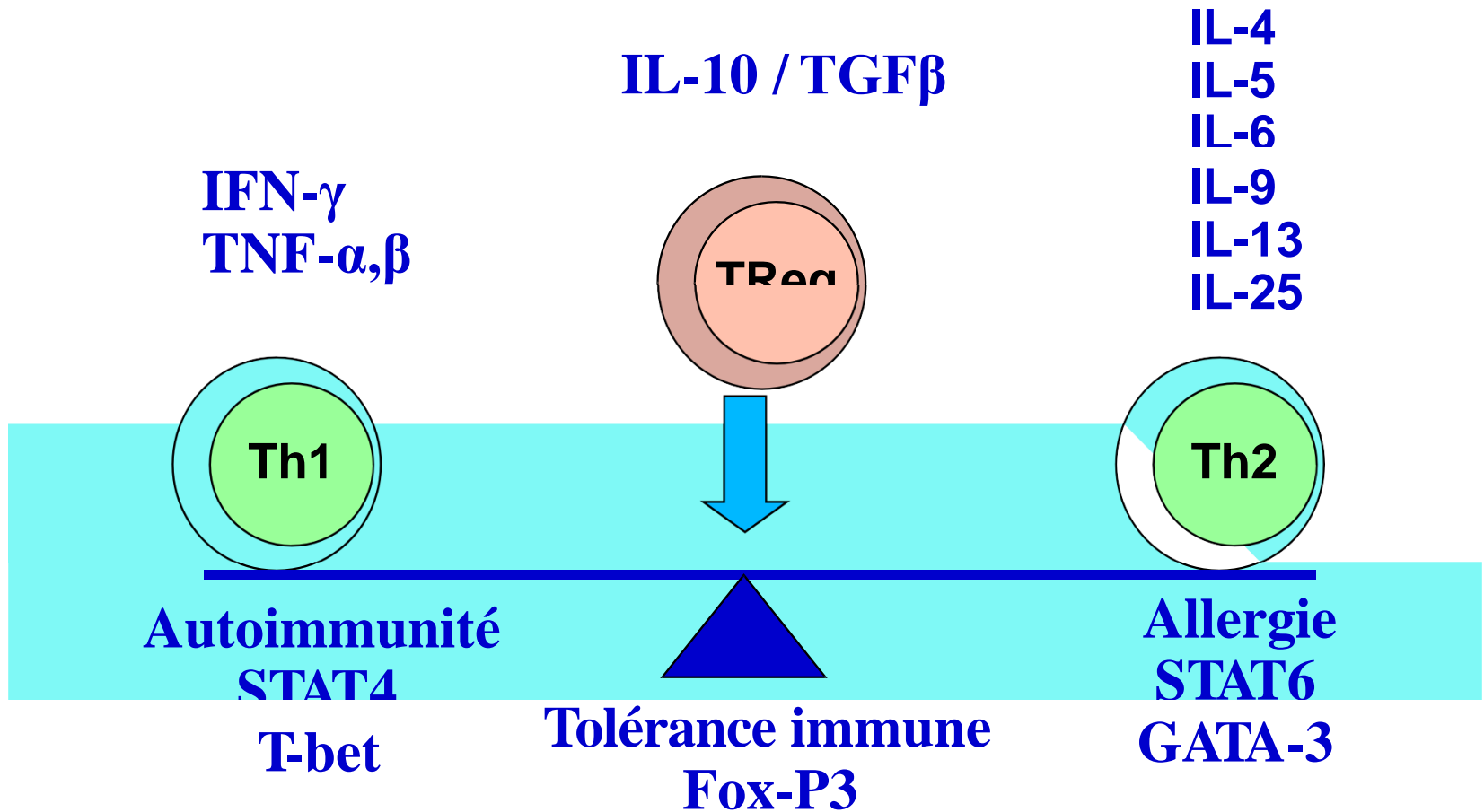


# Systeme immunitaire chez le nouveau-ne et le jeune enfant

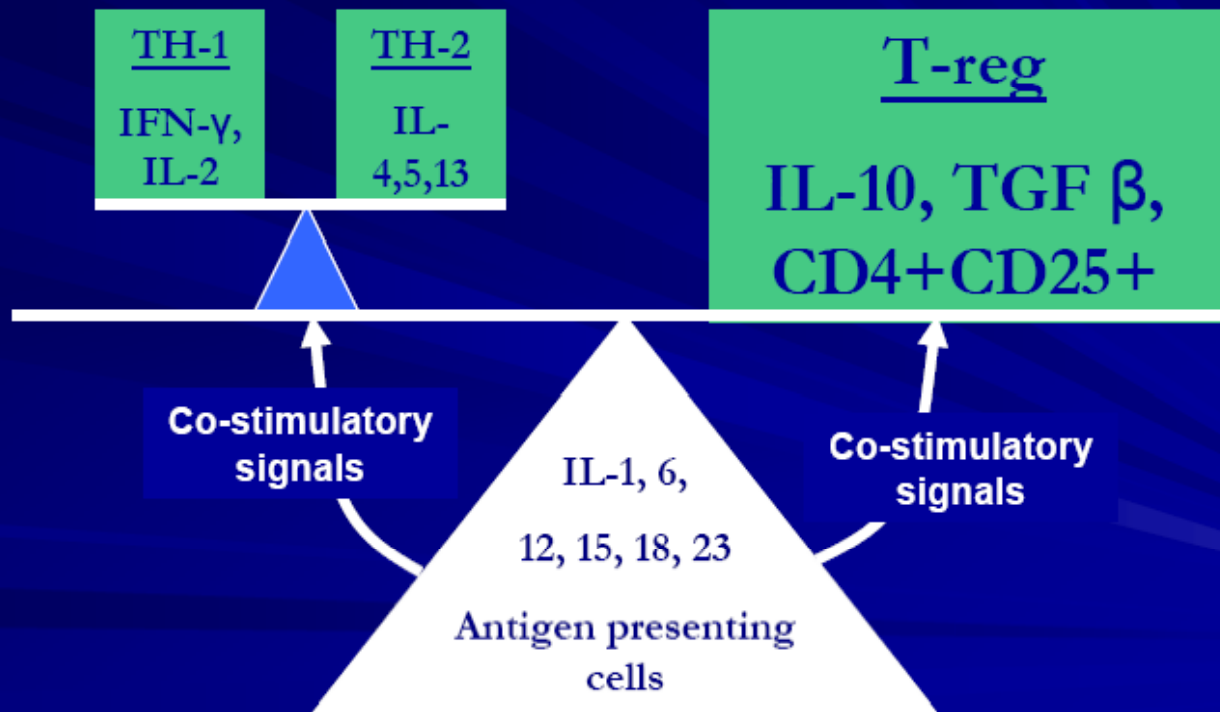


# Défaut de maturation de la





# The extended Th1/Th2 paradigm

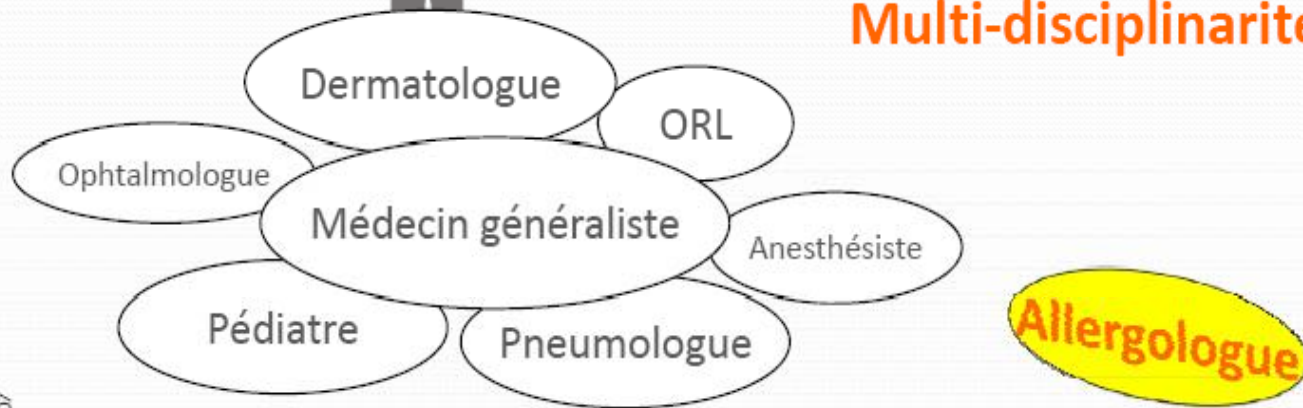


# Diagnostic de l'allergie IgE dépendante

# Exploration des hypersensibilités à IgE



**Multi-disciplinarité**



**...Et le biologiste ?**

# Hypersensibilité à IgE

## Diagnostic allergologique

### Interrogatoire +++

#### Recherche et imputabilité des allergènes

- Chronologie des évènements (allergie professionnelle, médicaments)
- Période (rhinites saisonnières).

### Tests cutanés

Prick tests (Intradermo-réaction)

**Tests de provocation** : Oraux, bronchiques... à l'hôpital !!

**Disparition des signes à l'éviction de l'allergène**

**+/- Biologie !**



# Hypersensibilité à IgE

## La biologie

### Tests non spécifiques

Q Hyperéosinophilie

Q IgE totales



### Tests « spécifiques »

IgE spécifiques (tests multiallergéniques et unitaires)

### Autres tests

Origine allergique ?

# TESTS CUTANÉS ÉPIDERMIQUES

## EXAMEN DE RÉFÉRENCE

- Q **Hypersensibilité immédiate**  
**présence d'IgE spécifiques fixées sur**  
**les mastocytes.**
- Q **Faciles, résultats rapides.**
- Q **Peu coûteux**
- Q **Possibles à tout âge.**
- Q **Extraits standardisés ou**  
**«prick to prick » (aliment natif)**



# TESTS CUTANÉS ÉPIDERMIQUES

Lecture : 15 à 20 min

Mesure des papules

## Témoins

- positif (codéine, histamine)
- négatif (solvant)

## Allergènes

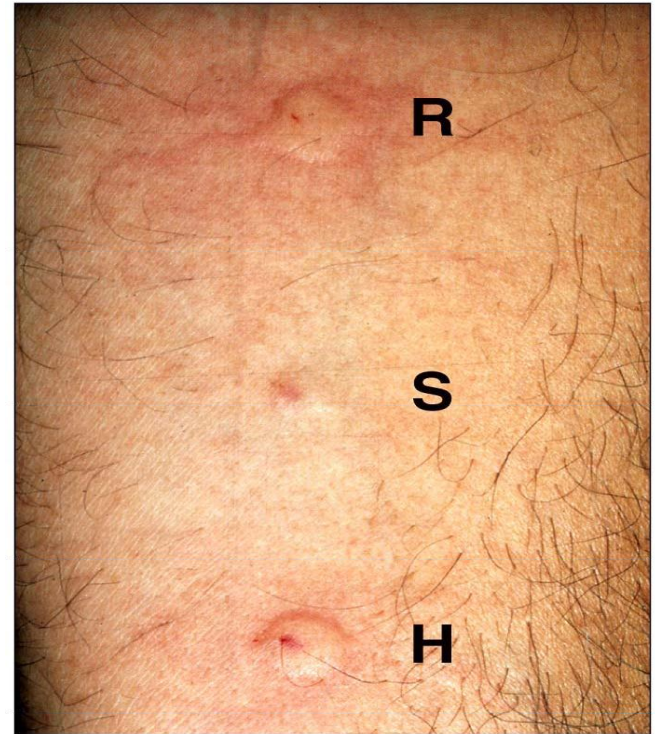


Figure 10-24 part 2 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

**Diamètre  $\geq$  3 induration mm / témoin négatif**

# TESTS CUTANÉS = LES LIMITES

## ❖ Éviter les zones

d'eczéma,

de Trt corticoïdes ou immunomodulateurs.

## ❖ Tests ininterprétables, si :

certaines traitements(antihistaminiques, kétotifène,  
certains sirops antitussifs...),

Dermographisme

hyporéactivité cutanée

# Dosage des IgE totales

## Valeur

### Test non spécifique

Concentrations variables. **Interprétation / âge**

Normales définies par tranches d'âge

Résultats en UI (standard OMS) : 1 UI = 2,4 ng



### Valeur diagnostique ?

20% des sujets sains : concentrations élevées (réaction inflammatoire)

20% de la population allergique : concentrations faibles

◁ ***mono / polysensibilisés, nature de l'Ag, saison, traitement***

**Le dosage des IgE totales n'est pas un test de dépistage de l'allergie !**

**Atopie, mais aussi...**

- Infections (parasitaires, virales)
- Maladies inflammatoires et dysimmunitaires (pemphigoïde bulleuse)
- Déficits immunitaires congénitaux (syndrome de Job)

# Dosages des IgE spécifiques

## Indications

Pas en première intention !

**En théorie : Si tests cutanés peu ou pas interprétables :**

*Dermographisme, Eczéma étendu, Traitements  
(anti-histaminiques)*

**En pratique :**

- En **débrouillage diagnostique** « confirmation de l'impression clinique »)
- En **suivi (? !)** de désensibilisation d'éviction

## **Sensibilisation ou allergie?**

### **Sensibilisation:**

**test cutané et/ou biologique positif**

### **Allergie:**

**test cutané et/ou biologique positif  
+ symptomatologie clinique**

# Autres tests in vitro

- Histamino-libération et test dégranulation basophiles humains.
- Cytométrie en flux



Indication de ces méthodes:

Laboratoires spécialisés



# Test dégranulation basophiles

## Le principe:

- ❖ isoler les basophiles d'un patient allergique à partir d'un prélèvement sanguin, puis de les mettre en présence de l'allergène.
- ❖ La capacité d'un aliment à induire la dégranulation des basophiles peut être quantifiée par la mesure de libération de médiateurs tels que l'histamine

# Test dégranulation basophiles

- certains patients ont des basophiles qui ne dégranulent pas suite à l'activation par des allergènes.
- l'obtention de basophiles peut s'avérer délicate (jeune enfant allergique).
- Nolte et coll. préconisent alors l'utilisation de basophiles provenant de donneurs non allergiques qui seront ensuite sensibilisés passivement avec les IgE sériques de patients allergiques

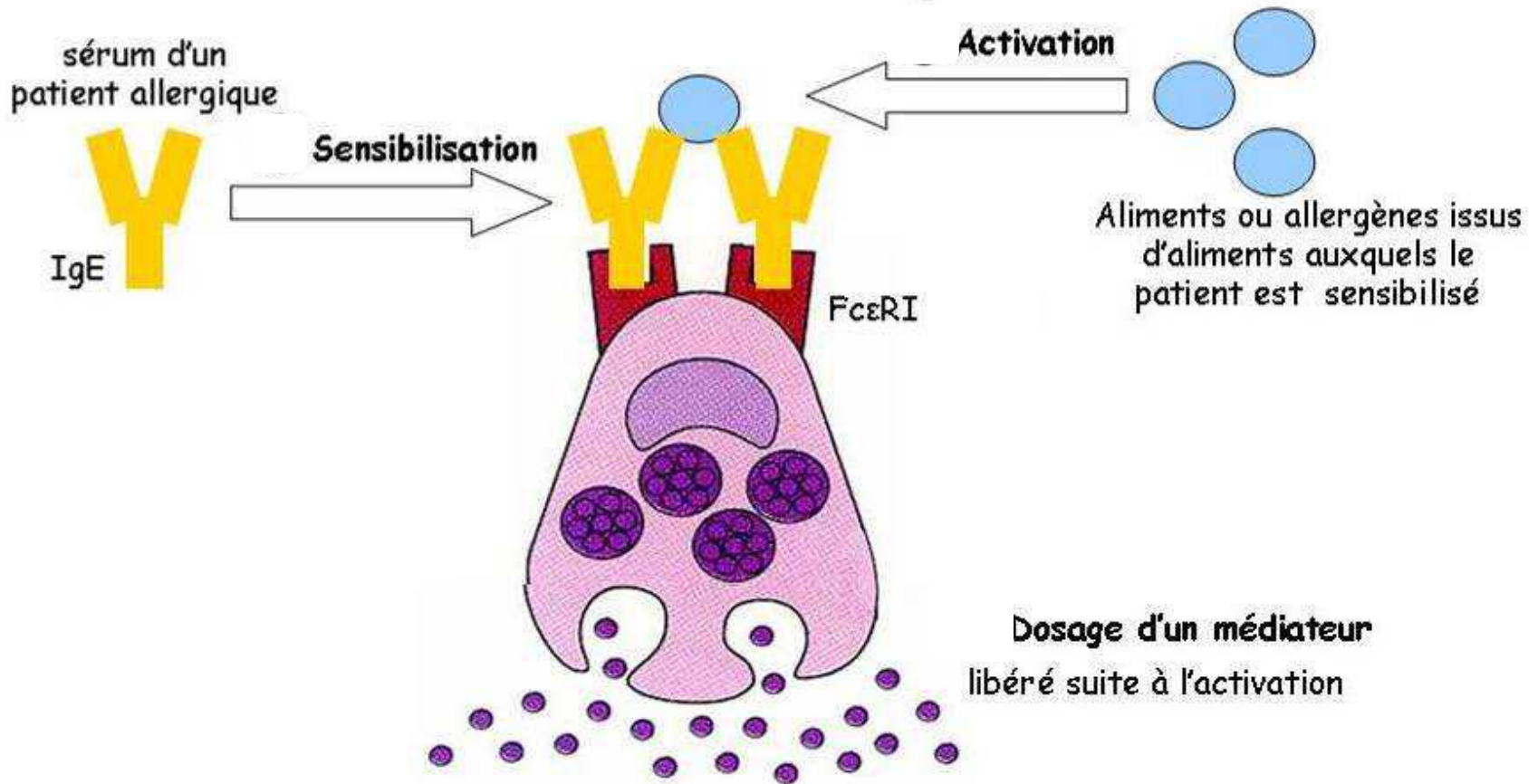
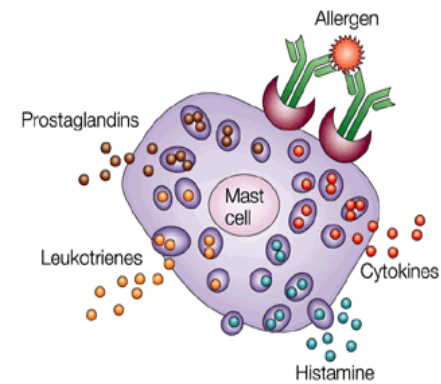


Figure : Principe du test cellulaire de dégranulation.

## Le dosage d'histamine



Nature Reviews | Immunology

- Une méthode radioimmunologique.
- Le seuil de positivité est de 9nmol / L.
- Le dosage se fait par compétition, vis-à-vis de l'anticorps monoclonal fixé sur le tube, entre l'histamine du patient, et l'histamine radioactive
- Les valeurs normales sont de 1,6 - 6 nmol /l, chez le sujet anesthésié sans réaction.
- Les concentrations supérieures à 9 nmol /l sont considérées comme pathologiques, et comme suspectes entre 6 et 9 nmol l<sub>-1</sub>.
- Des **faux négatifs** chez les femmes enceintes ( diammine oxydase mille fois sup a la normale, à partir de 2eme trimestre de gestation)

# Tryptase

## Intérêts du dosage

- ❑ Confirmer le diagnostic d'histaminolibération en apportant la notion de dégranulation mastocytaire
- ❑ Meilleure sensibilité par rapport au dosage de l'histamine.

## LIMITES DU DOSAGE

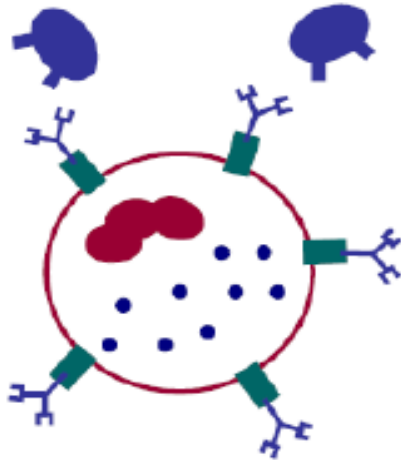
- Faux positifs : mastocytose systémique, prélèvements post-mortem intracardiaque ou en cas de manoeuvres externes de réanimation.
- Faux négatifs : réactions peu sévères , prélèvement trop précoce ou trop tardif.

# Principe du test d'activation des basophiles

- Reproduire *in vitro* les conditions ayant conduit aux phénomènes allergiques cliniques observés chez le patient :

Incubation des basophiles sensibilisés avec l'allergène ayant provoqué la réaction

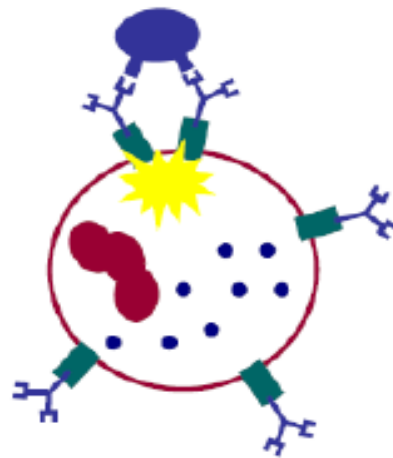
Allergène



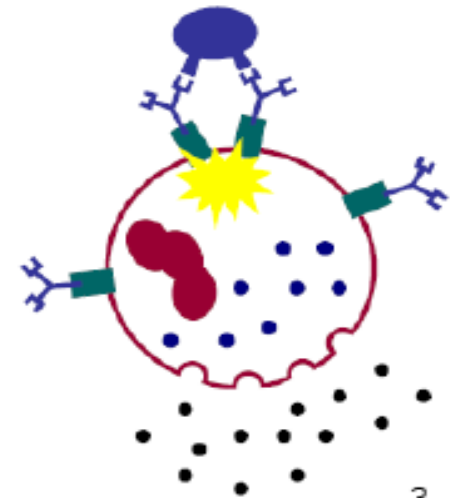
■ : Récepteur FcεRI

Y : IgE

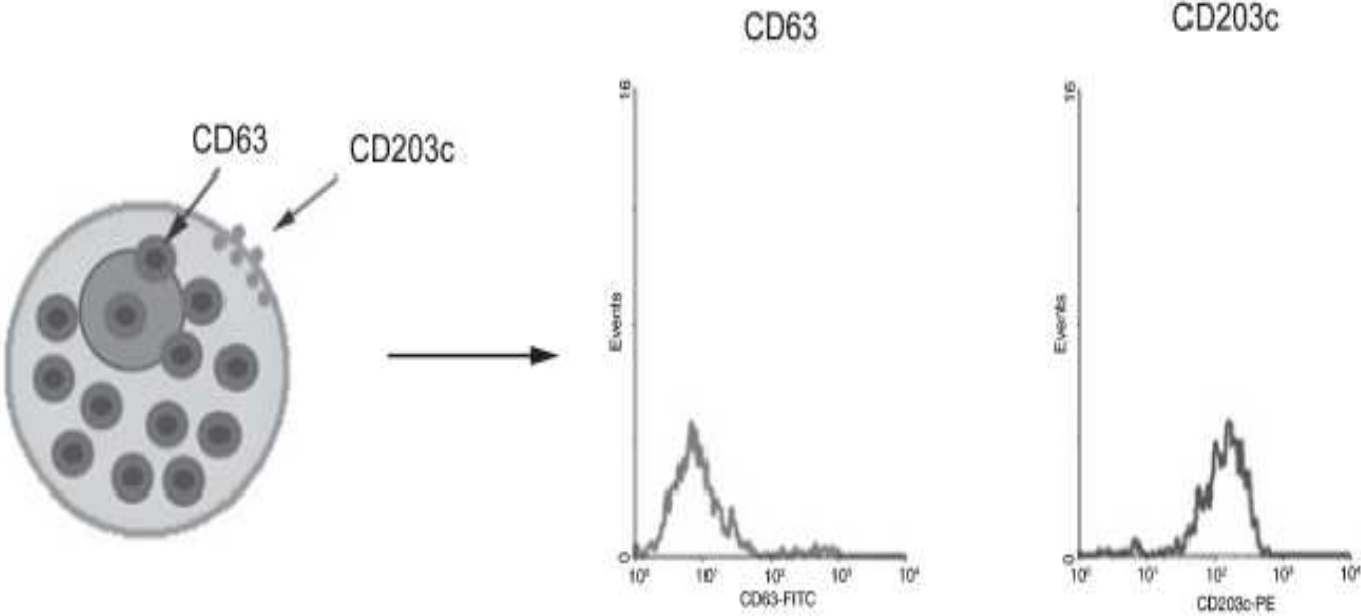
Pontage des récepteurs FcεRI par l'allergène



Libération des médiateurs et modification du phénotype du basophile



# Principaux marqueurs d'activation



# Test de provocation labial (TPL)

- Réalisation plus simple et plus rapide .
- Méthode : 1 goutte ou 1 fragment aliment sur bord extérieure lèvre inférieure .
- Critère de positivité : Apparition , 15 min plus tard , réaction locale.

Grade 1 : œdème labiale au site d'application .

Grade 2 : Erytheme et papule urticariennes .

Grade 3 : Extension urticaire à l'hémiface .

Grade 4 : Manifestations à distance .

**Test de grade  $\geq 3$  confirme diagnostic de l'AA .**

Si TPL+ , toujours confirmé par TPO .



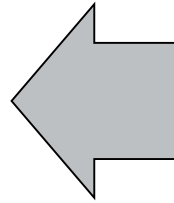
# EPREUVE D'EVICITION- REINTRODUCTION

- Méthode lourde
- Ces régimes peuvent être à l'origine de déséquilibres nutritionnels et de troubles du comportement alimentaires.
- Se justifie en cas d'échec ou d'impossibilité de réalisation des tests de provocation.

### III. Traitement des maladies allergiques

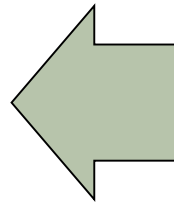
### III. Traitement des maladies allergiques

**Environnement  
(allergènes)**



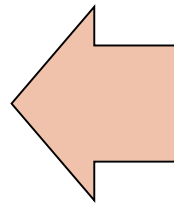
**Eviction ++++**

**Symptômes cliniques  
d'allergie**



**Pharmacothérapie  
classique**

**Mécanismes cellulaires et  
moléculaires impliqués**



**Immunomodulation  
et biothérapie**

## A. Eviction ++++

**L' éviction est capitale dans le traitement de l' allergie mais peut être difficile à mettre en œuvre surtout pour les pneumallergènes .**

- Eviction des allergènes identifiés (en modifiant l' environnement à l' intérieur de la maison ou le régime alimentaire).
- Une **éducation rigoureuse** .
- Patients sous thérapie conventionnelle .

## B. Pharmacothérapie classique

### Principaux médicaments en allergologie

Médicaments	Voie locale	Voie générale
Broncho-dilatateurs	Asthme	Asthme grave
Antihistaminiques	Nez (rhinite) Œil (conjonctivite)	Nez Urticaire
Adrénaline	0	Anaphylaxie
Corticoïdes	Nez Bronches Peau	Asthme Anaphylaxie

## C. Immunothérapie spécifique (ITS)

2. Immunomodulation : Désensibilisation

3. Anticorps monoclonaux (AcM) et protéines de fusions (PF)

# 1. Définition

- ❖ Les biothérapies correspondent à l'utilisation de molécules, de cellules, voire de tissus, à des fins thérapeutiques.
- ❖ Utilisation de connaissances nouvelles touchant à différents domaines de la biologie
- ❖ Une expertise moléculaire et cellulaire sophistiquée.

## 2. Immunomodulation : Désensibilisation

**La désensibilisation** = hyposensibilisation = **vaccination allergénique**

➤ une méthode d'immunothérapie spécifique qui consiste à administrer à des doses croissantes d'un allergène sous une forme qui permet d'inhiber la réponse Th2 et la production d'IgE afin d'obtenir un état de tolérance clinique vis-à-vis cet antigène.

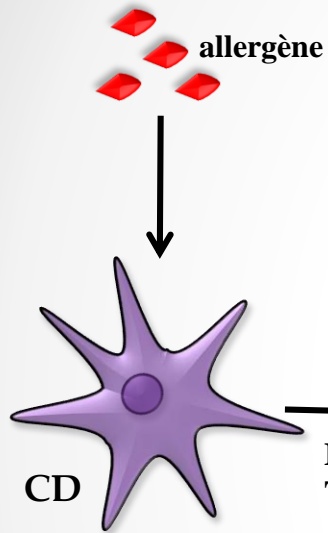


## a. Historique

- Les premiers essais datent de 1911.
- la voie sublinguale (**ITSL**), les premières publications datent de 1986.
- Elle a été reconnue par l'AEAIC (Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique) en 1993, l'OMS en 1998 et l'ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) en 2001.
- La désensibilisation représente actuellement l'unique traitement curatif de ces maladies.

## b. Mécanisme d'action

Muqueuse buccale

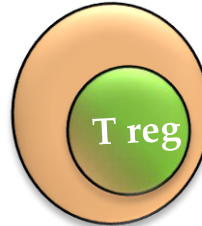
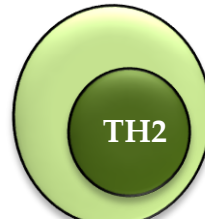


IL10  
TGFβ

Gg lymphatiques drainants



Induction



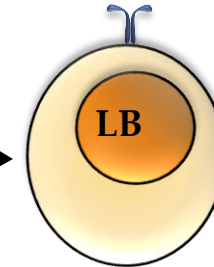
Inhibition de la présentation Ag  
et de la maturation

Effet inhibiteur direct ou indirect

Sg périphérique, tissus

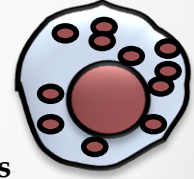
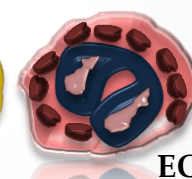
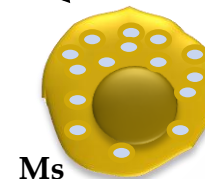


Diminution de sécrétion du mucus  
et la réactivité bronchique



IgE dim

IgG4 augm



Ms

EOs

Bs

Diminue l'activation IgE dépendante et la survie

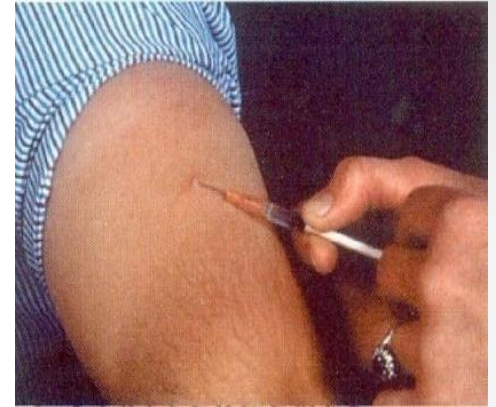
- L'allergène peut être administré sous forme :

**Extraits allergéniques**

**Allergènes recombinants**

## e. Voies d'administration

- **Peau** : injection sous cutanée.
- **Muqueuse orale** :
  - Comprimés voie orale
  - Solution (gouttes) voie sublinguale
  - Comprimés voie sublinguale
- **Muqueuse nasale** : Spray nasal



# Quelle est la durée de la désensibilisation?

- ❑ Moyenne de 3 à 5 ans.
- ❑ L'immunothérapie doit être reconsidérée en :
  - l'absence d'un bénéfice clinique suffisant au bout de 6 mois d'un Trt correct.
  - chez les patients qui développent des réactions systémiques ou anaphylactiques
  - coopération insuffisante du patient.

## Rush immunothérapie

- ❖ La rush immunothérapie ou La vaccination allergénique rapide est une désensibilisation rapide effectuée en quelques jours (rush immunothérapie) à quelques heures (ultrarush immunothérapie) en milieu hospitalier.
- ❖ Utilisé surtout pour la désensibilisation contre le venin d'hyménoptères
- ❖ Le patient est hospitalisé 8 heures en milieu de soins semi-intensifs.
- ❖ La dose maximale d'allergène est administrée en quelques heures a quelques jours

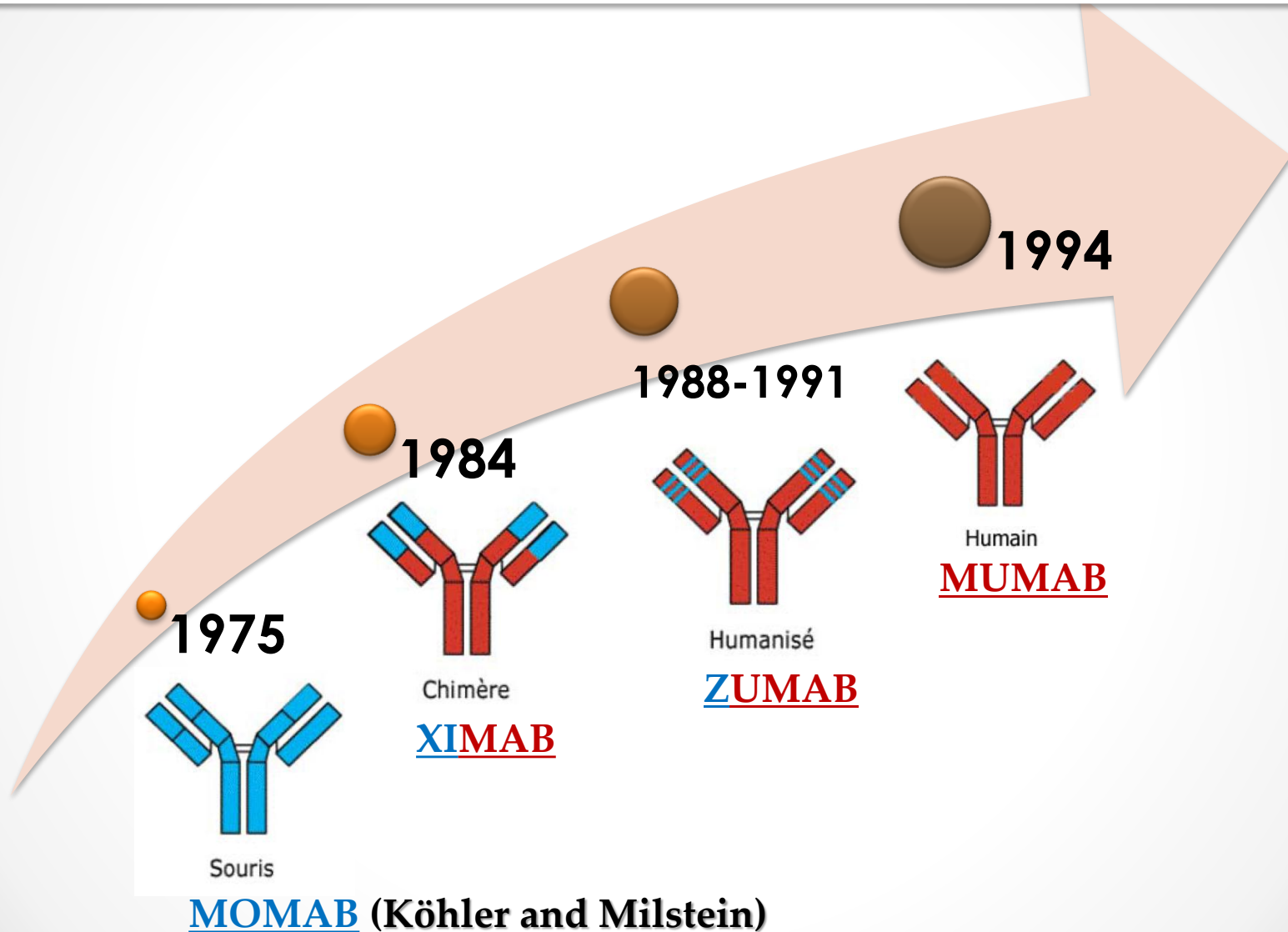
- ❖ Les patients reçoivent dans les 72 heures qui précèdent la rush thérapie des corticoïdes et des antihistaminiques
- ❖ Le patient reçoit en injection sous-cutanée des doses croissantes de venin d'hyménoptères à intervalles de 30 minutes pour les quatre premières et d'une heure pour les deux dernières. La dose totale administrée correspond environ à une piqûre d'abeille.
- ❖ Ensuite le patient bénéficie en ambulatoire à J+7 et à J+21 d'une dose d'entretien. Puis il rejoint la fréquence mensuelle de l'immunothérapie classique.

### 3. Anticorps monoclonaux (AcM) et protéines de fusions (PF)

- Leur utilisation a une croissance rapide depuis leur introduction dans les années 1980.
- Ils sont devenus, notamment grâce à une remarquable ingénierie moléculaire :
  - des outils thérapeutiques de premier plan
  - dans des domaines cliniques très divers



# Evolution dans l'ingénierie des anticorps monoclonaux



# Différentes stratégies

## 1. Stratégies ciblant les IgE et leurs récepteurs:

- Anti-IgE
- Anti-CD23

## 2. Stratégies ciblant les cytokines Th2:

- Anti-IL-4
- IL-4R $\alpha$
- Anti-IL-13
- Anti-IL-5
- Anti-IL-9

## 3. Stratégies ciblant la sécrétion des cytokines Th2:

- Suplatast
- OX40L antagoniste