

PHYSIOPATHOLOGIE DES ALLERGIES

I. GENERALITES

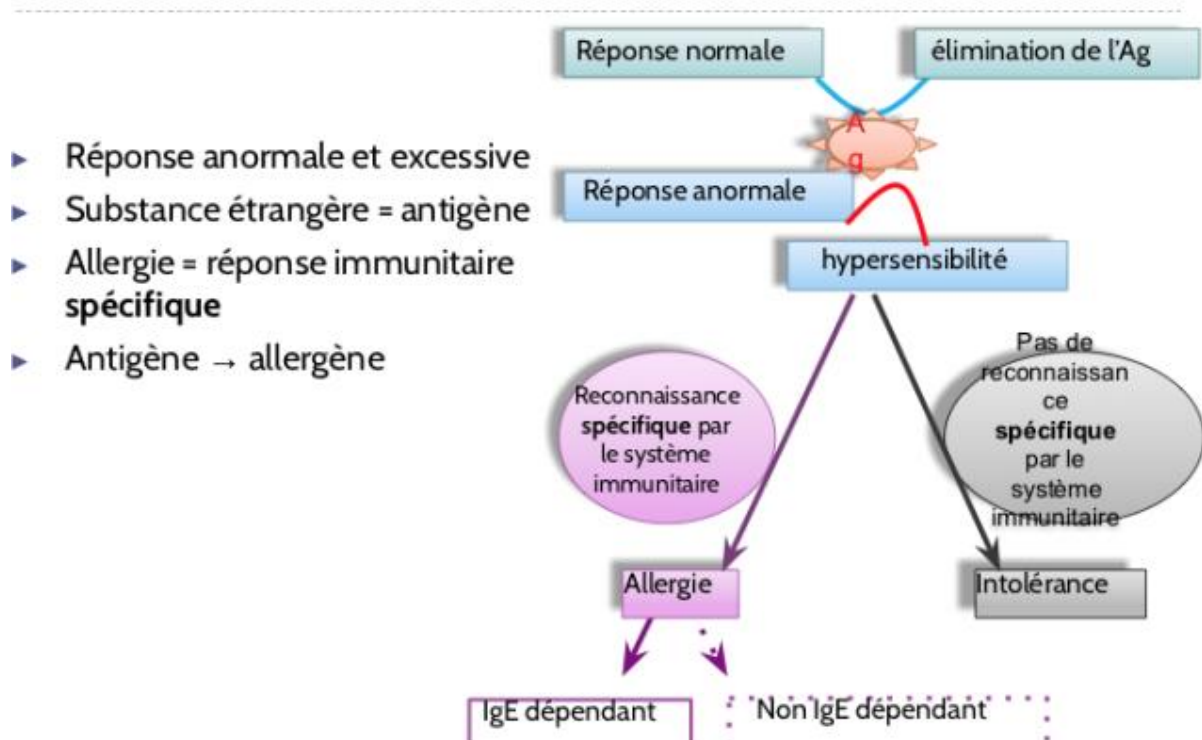
Les allergies sont une réponse immunitaire anormale.

Lorsque la réponse immunitaire est anormale on peut être face à des phénomènes d'hypersensibilité.

Cette hypersensibilité peut être soit une allergie soit une intolérance.

Il est important de savoir les différencier (allergie au lait vs intolérance au lactose), l'allergie est un vrai mécanisme immunitaire qui se met en route, c'est-à-dire une vraie production d'anticorps ou de cellules spécialisées dirigés contre un antigène particulier alors que l'intolérance n'est pas un vrai mécanisme immunitaire qui se met en place, c'est un problème métabolique.

Parmi ces allergies on a des allergies IgE dépendant qui sont les allergies classiques et qu'on voit le plus souvent mais on a aussi les allergies non IgE dépendant qui sont médiées par d'autres circuits de molécules.



I. EPIDEMIOLOGIE DE L'ALLERGIE :

Prévalence élevée dans les pays développés: X2 en 30 ans

4° Rang des maladies chroniques OMS

En France, 25 % de personnes en souffrent aujourd'hui.

D'ici à 2050, une personne sur deux sera allergique.

Rhinite allergique: 25% de la population générale, avec 7% chez enfants 14% chez adolescent

Asthme: Prévalence 10% 1500 Décès/an 100 000 hospitalisations

Dermatite atopique: Prévalence 15 à 20% Europe du Nord

En France 8% des enfants de 6ans, 5% des adultes **Allergie alimentaire:** incidence 19% à 1an, 27% à 3ans, 8% à 6ans 33à 50% des DA, 2à 8% des asthmes (facteur de sévérité), 1 à 5% des urticaires 10 à 40% des chocs anaphylactiques

II. DEFINITIONS

1. Hypersensibilité :

Symptômes objectifs, reproductibles, initiés par une exposition à un stimulus défini, à des doses tolérées par des individus sains. On distingue les :

- Hypersensibilités allergiques : mécanisme immunologique défini ou fortement suspecté
- hypersensibilités non allergiques : mécanisme immunologique exclu

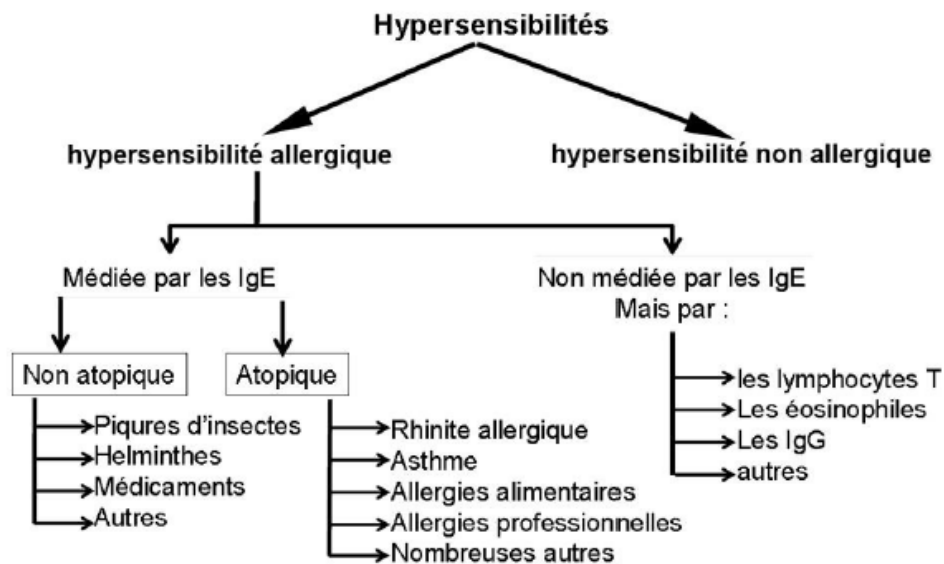


Figure 1 : classification actuelle des hypersensibilités.

2. Allergie :

L'Allergie est une réaction d'hypersensibilité provoquée par des mécanismes immunologiques.

L'allergie peut être médiée par des anticorps ou par des cellules. Le plus souvent, l'anticorps responsable appartient à la classe des IgE et les patients souffrent d'une allergie IgE-médiée. Les allergies associées aux IgE ne surviennent pas uniquement chez les patients atopiques. Dans les cas d'allergies non IgE-médiées, les anticorps peuvent être des IgG.

C'est le cas de l'anaphylaxie due aux immunocomplexes contenant du dextran ou des réactions dites de type III.

3. Atopie :

L'atopie est une prédisposition personnelle et/ou familiale se manifestant le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence à devenir sensibilisé et à produire des anticorps IgE spécifiques en réponse à une exposition naturelle à des allergènes, en général des protéines. En conséquence de quoi de tels individus peuvent développer des symptômes typiques d'asthme, de rhino-conjonctivite ou d'eczéma.

4. Sensibilisation :

Se définit par la présence d'un test cutané positif à tel ou tel allergène, sans préjuger d'une réaction clinique quelconque de type allergique.

5. Allergènes :

Les Allergènes sont des antigènes capables d'induire une réaction d'hypersensibilité.

- Pneumallergènes (inhalés)
- Trophallergènes (ingérés)
- Allergènes professionnels
- Allergènes recombinants

III. PHYSIOPATHOLOGIE :**1. Classification de Gell et Coombs**

Type	I	II	III	IV
Effecteur	IgE	IgG(M)	IgG(M)	Cellules
Délais	Immédiate	intermédiaire	intermédiaire	retardée
Cellules	Mastocytes Basophiles	phagocytes	Phagocytes	Lymphocyte Macrophage

Médiateurs	Histamine leucotriene	complément	complément	cytokines
-------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	------------------

Réactions d'hypersensibilité – Classification de Gell et Coombs (1963)

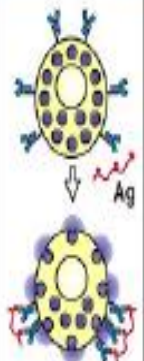
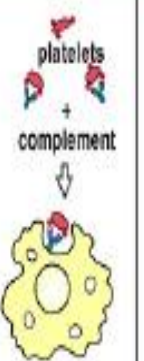
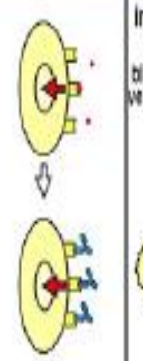
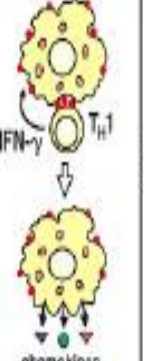
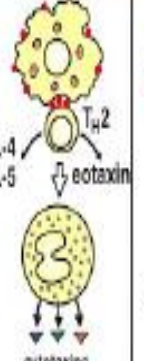
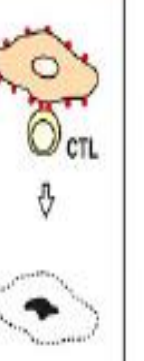
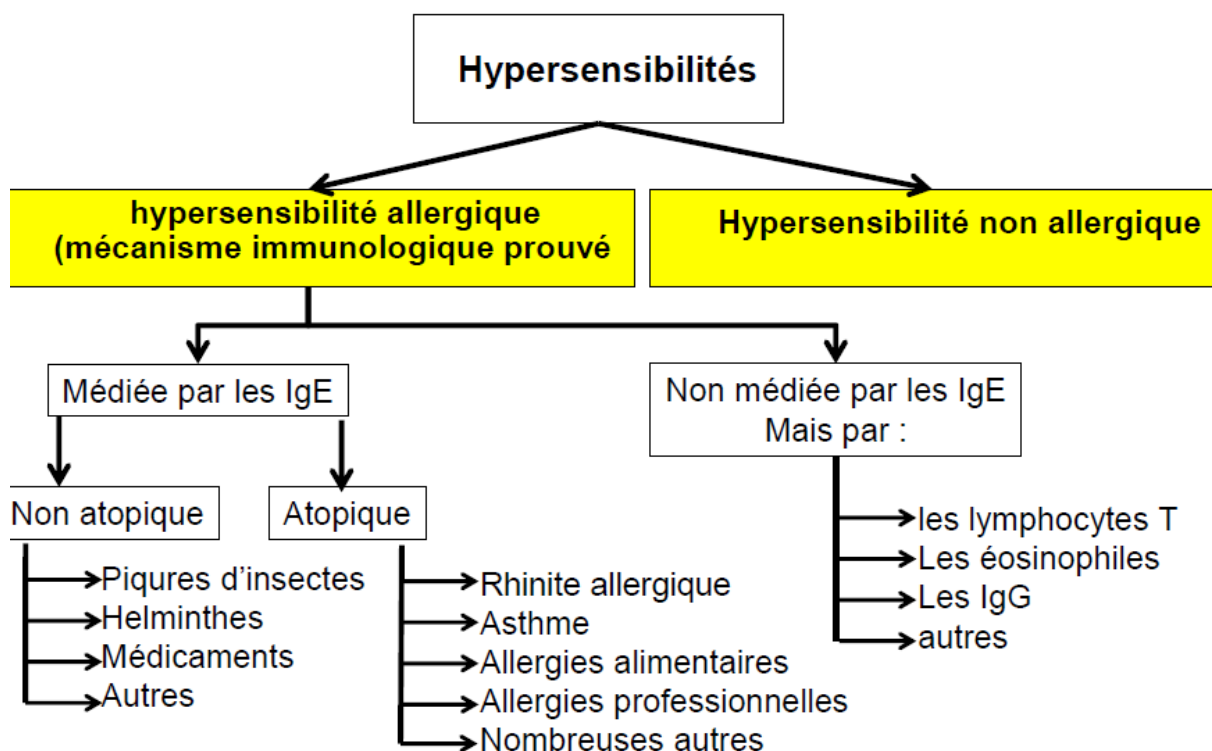
	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis
						
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FcεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis

Figure 12-2 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

Figure 2 : classification de GELL et COOMBS

- Il existe 4 types d'hypersensibilité selon le mécanisme par lequel elle est déclenchée et selon sa phase d'activation :
- Type 1 : hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie ou allergie -> IgE dépendante
- Type 2 : hypersensibilité médiée par les anticorps -> IgG/complément dépendante
- Type 3 : hypersensibilité médiée par les complexes immuns (semi-retardée)
- Type 4 : hypersensibilité retardée (lymphocytes T dépendante)

2. Classification actuelle de JOHANSON :



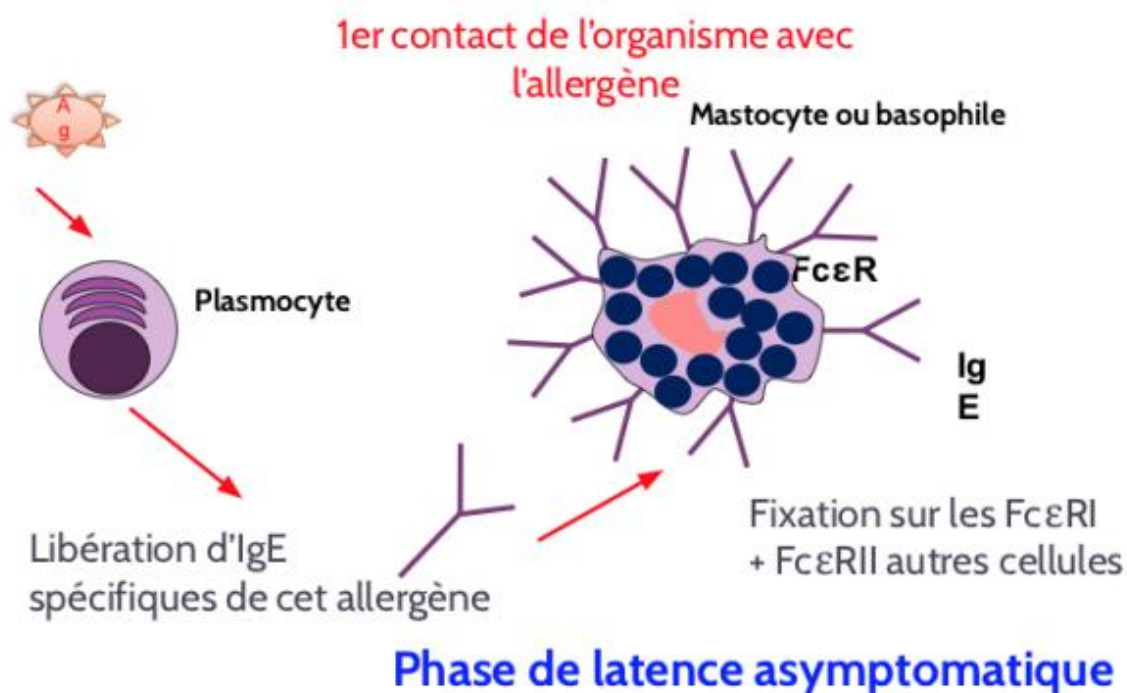
3. Le mécanisme de la réaction allergique (hypersensibilité de type I)

Le phénomène biologique conduisant au développement d'une allergie se réalise à partir de 2 phases successives : une phase initiale de « sensibilisation » asymptomatique (=sans symptôme) et une 2e phase de « réaction allergique » symptomatique (=avec symptômes).

A. Une première phase de sensibilisation ASYMPTOMATIQUE

La première étape est une étape de sensibilisation vis-à-vis d'un allergène. Cette première étape peut avoir lieu pendant la vie intra-utérine (allergènes traversant la barrière placentaire). Elle survient le plus souvent pendant la petite enfance. Cette sensibilisation

résulte de la présentation d'un allergène aux cellules T CD4 par des cellules spécialisées dans cette fonction : les cellules dendritiques et les cellules de Langherans de la peau. La présentation de l'allergène active les lymphocytes T CD4 qui se différencient en lymphocytes dits Th2 qui produisent de l'IL4 et de l'IL5. L'IL4 contribue à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et induit une production d'IgE par ces plasmocytes. Une sensibilisation est une condition nécessaire mais pas suffisante pour qu'une maladie atopique s'exprime.



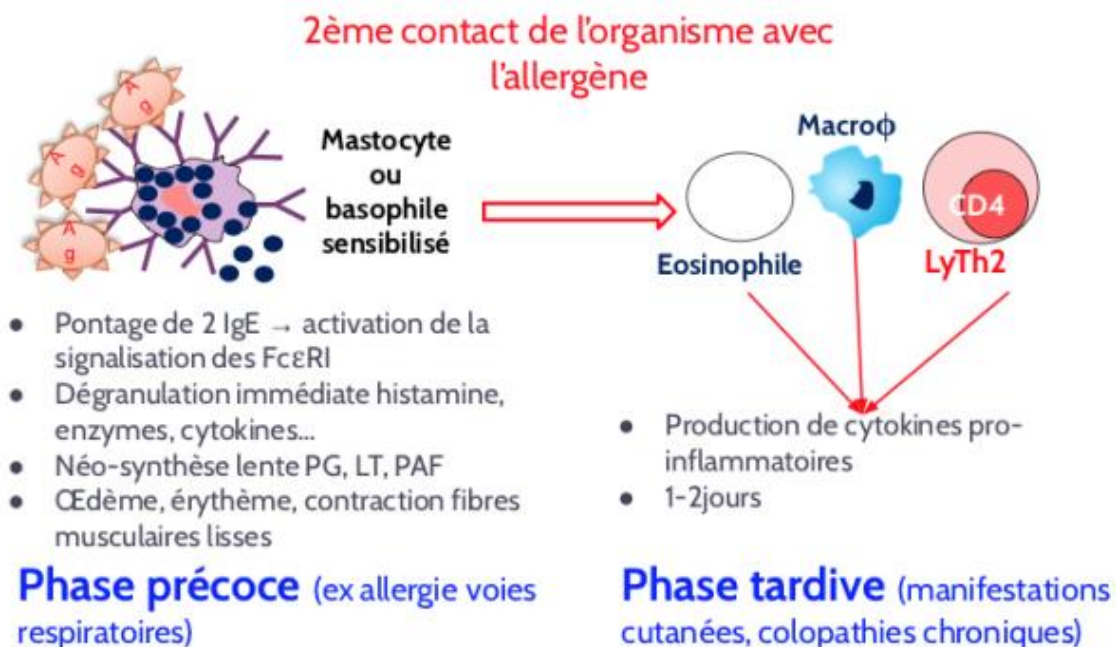
B. Une deuxième effectrice SYMPTOMATIQUE

La deuxième étape est une étape effectrice responsable des manifestations allergiques. Elle survient à l'occasion d'une nouvelle rencontre de l'allergène. Elle se décompose elle-même en deux phases : la phase aiguë et la phase inflammatoire :

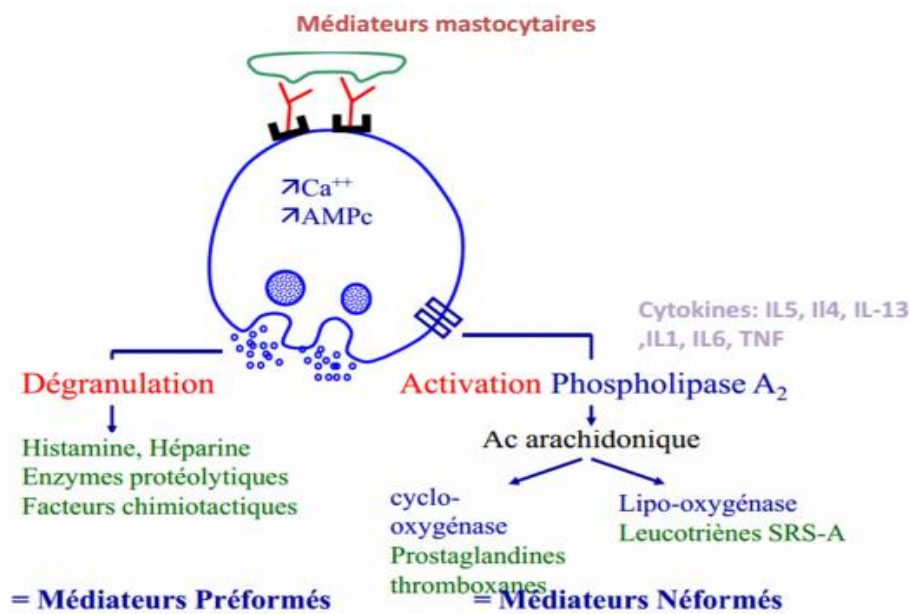
la phase aiguë résulte d'une réaction d'hypersensibilité immédiate : l'allergène interagit avec les IgE préformées fixées sur les récepteurs de haute affinité pour les IgE (FcεRI) sur les mastocytes. Ces cellules libèrent des médiateurs variés contenus dans des granules (principalement l'histamine) ou synthétisés à partir des phospholipides membranaires (leucotriènes, PAF-acéter) qui sont responsables de la phase aiguë, caractérisée par une vasodilatation, avec œdème et hypersécrétion muqueuse, et une contraction des muscles

lisses (en particulier, bronchoconstriction). Ces effets, et leurs médiateurs, sont les cibles des principaux traitements symptomatiques de l'allergie (antihistaminiques, antileucotriènes, antidégranulants du mastocyte, bêta-stimulants...). Les mastocytes libèrent également des chimiokines et des cytokines qui contribuent au recrutement d'effecteurs secondaires dont les éosinophiles ;

la phase inflammatoire est due au recrutement local d'éosinophiles mais également de macrophages, secondaire à la libération de cytokines et de chimiokines par les lymphocytes T CD4, les mastocytes et les basophiles. Cette deuxième phase survient quelques heures après la première. Son expression clinique est inconstante.



C. Médiateurs mastocytaires



D. Récepteurs à l'histamine

- Récepteurs H1 : – Bronches : constriction – Artères : vasodilatation, perméabilité – Peau – Iléon : contractions
- Récepteurs H2 : – Estomac : sécrétion acide – Cœur : accélération
- Récepteurs H3 : cerveau : somnolence

E. Effets de l'histamine

- Signes cutanéomuqueux : - Urticaire, érythème, œdèmes
- Signes cardiovasculaires : - Hypotension, tachycardie
- Signes respiratoires : - Toux, dyspnée, bronchospasme
- Signes digestifs : - Vomissements, diarrhée.

4. Hypersensibilité de type ii (HS II) :

HS II est une hypersensibilité médiée par l'anticorps IgG ou IgM spécifique d'un antigène. Ils peuvent être des auto-anticorps ou allo-anticorps.

HS II intervient le plus souvent dans les anémies hémolytiques. En effet, dans HS II, les globules rouges (GR) sont pris pour cible car un GR recouvert IgG anti-GR, va attirer le système du complément qui va lyser le GR.

HS II intervient dans l'élimination des agents pathogènes, des cellules infectées, et des cellules tumorales. On peut aussi retrouver HPS II dans des réponses pathologiques anormales comme les anémies hémolytiques auto-immune médié par les anticorps, les chocs transfusionnels (agglutinines des groupes sanguins) ou encore l'incompatibilité rhésus (mère –foetus +/-allo-anticorps).

5. Hypersensibilité de type III (HS III)

HS III correspond aux vascularites médiées par le dépôt du complexe immun (CI) sur les parois des vaisseaux ou sur les membranes basales. Le CI est présent principalement dans les maladies autoimmuns (lupus ou maladie rhumatoïde) et les maladies infectieuses (glomérulonéphrite post –streptococcique).

6. Hypersensibilité de typer IV (HS IV)

HS IV ne fait pas intervenir d'Anticorps, ni de complexe immun. C'est une réaction à médiation cellulaire retardée (48-72h) car il faut que l'Ag rencontre le LT et qu'il prolifère. Il doit également y avoir migration des monocytes/macrophages.

Comme pour HS I, elle a besoin d'un premier contact avec l'antigène mais dans l'HS IV il n'y aura pas de production d'IgE spécifique, mais production de LT4 spécifique de l'antigène.

On va avoir 2 phases :

- D'abord une phase de sensibilisation grâce au premier contact avec l'antigène : Les LT CD4 Th1 mémoires sensibilisées à l'Ag, prolifèrent et produisent des chimiokines et cytokines (contrairement à HS I où Th2 est favorisée).
- Puis une phase de révélation au 2eme contact avec l'antigène grâce aux chimiokines et cytokines produite par les LT4 mémoires sensibilisé : Il va y avoir une accumulation de macrophages qui vont libérés des produits lytiques causant des lésions tissulaires.

IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Une anaphylaxie systémique (ou généralisée) peut entraîner un choc anaphylactique, c'est-à-dire que tout le système s'emballe avec une vasoconstriction, défaut de contractilité cardiaque et une bronchoconstriction se traduisant par une détresse respiratoire, une hypotension et pouvant entraîner la mort.

Ex : Venins d'Hyménoptère, médicaments (pénicilline, curare).

Une anaphylaxie localisée est due à la dégranulation des cellules (mastocytes) dans la muqueuse :

- ORL : œil, nez, tractus respiratoire supérieur -> Rhinite allergique « rhume des foins »

(allergènes aériens)

- Pneumo : tractus respiratoire inférieur -> Asthme (allergènes aériens)

- Dermato (cutanée) -> urticaire, réaction papuleuse avec œdème et érythème, dermite atopique (eczéma allergique)

- Allergies alimentaires : vomissements, diarrhée, asthme, urticaire.

V. DIAGNOSTIC :

Tests cutanés:

PRICK test

IDR

tests épicutanés

Dosage des IgE totales et spécifiques

Dosage de l'histamine et la tryptase

VI. TRAITEMENT

Eviction de l'allergène

Désensibilisation ou immunothérapie spécifique

Antihistaminique et corticoïdes