

I. INTRODUCTION :

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

- La réaction anaphylactique généralisée qui peut aller jusqu'au choc anaphylactique qui est l'expression systémique majeure de l'HS immédiate.
- 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 leur 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 (RFc ϵ) : les 2 principaux types sont : RFc ϵ I, RFc ϵ II.

- **RFc ϵ I** : le récepteur de haute affinité.

Il est 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 (α 1 et α 2) sur lesquels se fixent les IgE par leur partie Fc.

- **RFc ϵ II (CD 23)** : le récepteur de faible affinité.

Son expression est inducible 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 RFc δ 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 :

- Histamine ++++
- Sérotonine ++
- Protéases neutres
- Facteurs chimiotactiques
- Héparine
- Cytokines

Néoformés :

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

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 classe en :

- Pneumallergènes : Acariens (Dermatophagoïdes Ptéronyssinus +++), Pollens, Moisissures, Déchets et poils d'animaux, Plumages d'oiseaux...
- Trophallergènes : Aliments, Médicaments...
- Dermallergènes : Cosmétiques...
- 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.

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

Plusieurs facteurs interviennent pour une réponse de type IgE :

- Facteurs liés à l'antigène (allergène),
- Facteurs environnementaux,
- Facteurs génétiques,
- Les états d'hypersensibilité de type I sont complexes ; multigéniques et multifactoriels.

B. La phase déchaînante (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 toutes 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 : broncho constriction.
- 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 broncho constriction, 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.
- 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 (immunoenzymatiques, radio-immunologiques, Cytométrie en flux).

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 :

b. Recherche des IgE spécifiques fixées sur les basophiles :

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.

27 MAI 2010

10

Chir	nt
123	45

15,00

Les hypersensibilités Type II, III et IV

L'HYPERSENSIBILITE TYPE II (HS cytotoxique)

L'HS type II se caractérise par la production d'Ac dirigés contre des cibles cellulaires ou fixées sur des cellules.

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

- Phase de sensibilisation silencieuse.
- Phase de déclenchement à la réintroduction de l'Ag sensibilisant.

I. ELEMENTS DE L'HS TYPE II :

1 - Les Ac : Sont d'isotype IgG ou IgM.

2 - Les Ag : Sont des Ag cellulaires :

- Constitutifs : faisant partie de la membrane de la cellule cible (exemple : les Ag du système ABO sur les hématies).
- Adsorbés secondairement sur la membrane cellulaire (exemple : certains médicaments se fixe sur les cellules).

3 - Le système du complément : Il s'active par voie classique, l'activation en cascade aboutit à :

- La formation du complexe d'attaque membranaire qui détruit donc la cellule cible.
- La production de C3b qui intervient dans l'opsonisation/phagocytose.

4 - Les cellules effectrices :

Ce sont les cellules phagocytaires mono ou polynucléées et les cellules NK, elles expriment les FcγR (Récepteurs pour la partie Fc des IgG) et les CR (récepteurs pour certains composants du complément).

II. MECANISMES DES LESIONS :

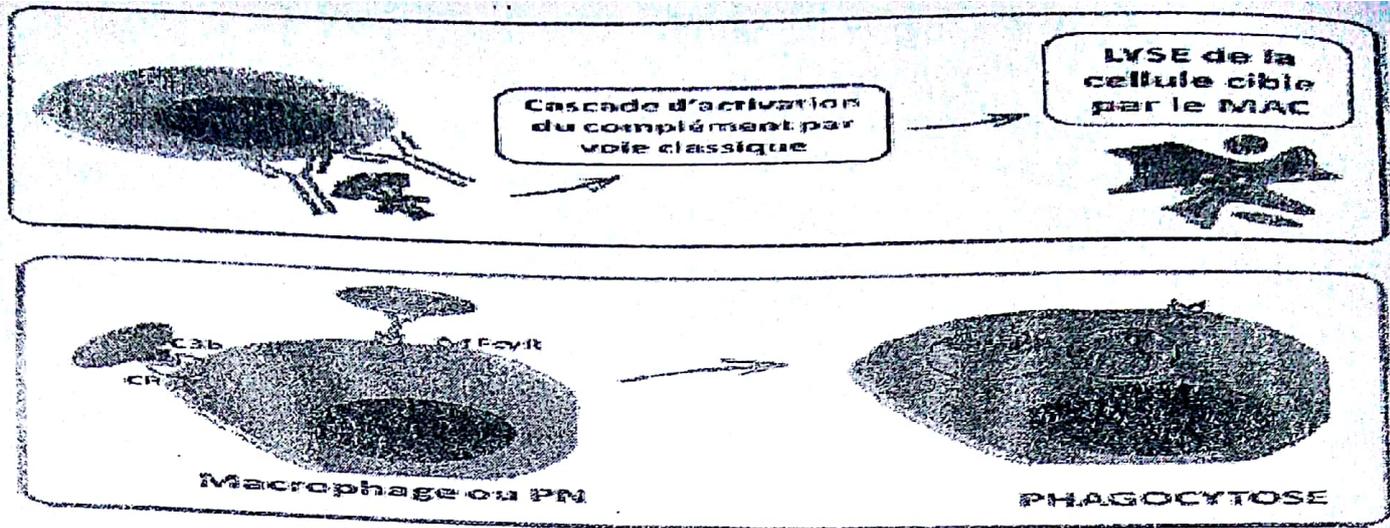
1 - La Cytotoxicité complément-dépendante :

Le MAC (complexe d'attaque membranaire) induit des lésions directes sur la membrane de la cellule cible qui est détruite par nécrose.

2 - L'Opsonisation/Phagocytose :

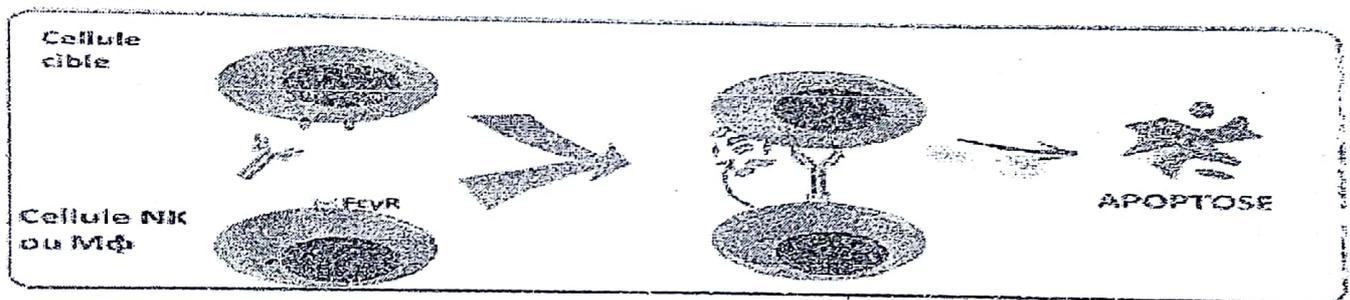
L'opsonisation du complexe immun par du C3b qui à son tour se lie aux cellules phagocytaires via leurs récepteurs spécifiques (CR) entraîne la phagocytose de la cible. L'opsonisation des cellules cibles peut se faire également par le couple Fc des IgG et FcγR sur les cellules phagocytaires.

Lorsque la cible est volumineuse, les cellules phagocytaires déversent le contenu de leurs granules à l'extérieur entraînant des lésions tissulaires.



3 - La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :

L'Ac reconnaît la cible d'une part et d'autre part il se fixe sur son récepteur exprimé sur les macrophages et les cellules NK ; il se fait un pont entre la cellule cible et la cellule effectrice qui déverse le contenu de ses granules (perforines et granzymes) à la zone de contact.



III. L'HS TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE :

1 - Réactions post-transfusionnelles :

Il existe au moins 20 systèmes de groupes sanguins et dans chaque système on peut avoir 02 ou plusieurs phénotypes (système ABO : 04 groupes).

Un individu d'un groupe sanguin donné possède des Ac dirigés contre l'autre groupe. Ces Ac sont produits naturellement et en l'absence de toute immunisation.

La transfusion de sang incompatible s'accompagne de la destruction totale des globules rouges transfusés par les Ac présents chez le receveur. Ainsi les tests de compatibilité doivent être pratiqués avant toute transfusion sanguine.

2 - Allo-immunisation foeto-maternelle : La maladie hémolytique du nouveau-né :

C'est l'incompatibilité dans le système Rh : la mère est Rh - (dd), l'enfant est Rh + (Dd).

La première grossesse évolue normalement jusqu'à l'accouchement au cours duquel il y a passage d'hématies fœtales dans le sang maternel et sensibilisation de la mère avec production d'Ac anti-D (d'isotype IgM mais aussi d'isotype IgG). L'immunisation peut se faire au cours d'un avortement.

Lors de la deuxième grossesse : à partir du 6^{ème} mois, il y a passage via la barrière placentaire des IgG maternelles Anti-D dans le sang fœtal ; il s'en suit une destruction des hématies, c'est la maladie hémolytique du nouveau-né qui peut évoluer vers la mort in utéro.

Traitement :

* Curatif : le nouveau-né : exsanguino-transfusion.

* Préventif : sérothérapie anti-D : administration à la mère de sérum anti-D dans les 72 h après l'accouchement ou l'avortement.

NB : La MHNN peut être due à beaucoup d'autres types d'Ac que les Ac anti-Rh.

3 - Rejet aigu d'allogreffe :

Il est en rapport avec la préexistence chez le receveur d'Ac cytotoxiques dirigés contre les molécules HLA du donneur.

4 - Anémies hémolytiques auto-immunes :

Les malades produisent des Ac contre leurs propres globules rouges.

Elles peuvent être d'origine médicamenteuse, infectieuse ou toxique.

5 - Syndrome de GOOD PASTURE :

C'est une glomérulonéphrite caractérisée par la production d'auto-Ac anti-membrane basale glomérulaire (MBG).

On peut avoir également des manifestations pulmonaires à type d'hémorragies (due à l'antigénicité croisée entre MBG et Membrane Basale Alvéolaire).

Le système du complément et les polynucléaires sont les principaux effecteurs.

6 - Cytopénies médicamenteuses :

Trois mécanismes peuvent être mis en cause :

- Adsorption du médicament ou de son métabolite sur la membrane cellulaire, puis action de l'Ac et du complément et lyse cellulaire.

- Formation du complexe immun Ac-médicament puis adsorption sur la membrane cellulaire puis activation du complément et lyse cellulaire.

- Adsorption du médicament sur la membrane cellulaire ce qui entraîne la rupture de tolérance avec production d'Ac dirigés contre l'Ag membranaire.

L'HYPERSENSIBILITE TYPE III (Maladies à complexes immuns)

Les complexes immuns (CI) sont formés lors de toute réponse immunitaire humorale. Ces CI servent à la neutralisation et à l'élimination de l'Ag. Leur présence est normalement transitoire et n'a pas de conséquence pathogène. Parfois ces complexes peuvent persister et finir par se déposer dans différents tissus et organes. Ces dépôts entraînent des lésions dues à l'activation du complément et la mise en jeu de cellules effectrices ; on parle des réactions d'hypersensibilité type III.

Les CI peuvent être formés localement dans les tissus (réactions d'hypersensibilité type III localisées correspondant au modèle expérimental du phénomène d'Arthus), ils peuvent aussi se former dans le sang circulant et se déposer secondairement dans les organes et les tissus (réactions d'hypersensibilité type III généralisées correspondant au modèle expérimental de la maladie sérique).

I. MALADIES A COMPLEXES IMMUNS :

Il existe chez l'homme des pathologies associées à des CI et peuvent être classées en 3 groupes :

1 - Inhalation de matériel antigénique :

C'est qu'on observe dans les alvéolites allergiques extrinsèques :

Maladie des poumons de fermier (actinomycète du foin moisie), Maladie des éleveurs d'oiseaux (Ag aviaires).

Les Ac produits sont des IgG ; quand l'ag pénètre à nouveau par inhalation, les CI formés localement dans les alvéoles initient une réaction inflammatoire et des lésions tissulaires.

2 - Infections persistantes ou chroniques :

Une maladie persistante avec réponse en Ac conduit à la formation continue de CI et à leur dépôt dans les tissus et organes.

Exemples : Hépatite virale, Paludisme...

3 - Maladies auto-immunes :

La production permanente d'auto-Ac dirigé contre un auto-Ag conduit à la formation de CI dont les systèmes d'épuration (phagocytes mononucléaires, système du complément, Globules rouges) ne suffisent pas à les éliminer ce qui entraîne leur dépôt.

Exemples : Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus Erythémateux Systémique...

II. MECANISME IMPLIQUES DANS L'HS III :

1 - Facteurs déterminant et/ou favorisant la persistance des CI :

- L'épuration moins efficace.
- Défaut de la phagocytose.
- Défaut de solubilisation des CI par le complément.
- Taille des complexes immuns :
- Les CI de grande taille sont rapidement éliminés
- Les CI de petite taille ou de taille intermédiaire sont plus lentement éliminés et ont tendance à se déposer dans les tissus et organes.

2 - Facteurs favorisant le dépôt des CI dans les tissus :

- Augmentation de la perméabilité vasculaire : elle semble être l'un des facteurs qui gouverne le dépôt tissulaire des CI. Elle peut résulter de différents mécanismes (Histamine, Sérotonine, C3a, C5a, ...)
- Augmentation de la pression artérielle et de la turbulence : les CI se déposent plus facilement dans les zones de turbulence et de haute pression artérielle (Glomérule+++).
- Taille des CI : la localisation des CI dépend en partie de leur taille :
- Complexes de petite taille : pénétration sous l'épithélium.
- Complexes de taille intermédiaire : dépôt sur la membrane basale.

3 - Mécanismes inflammatoires :

De nombreux processus sont déclenchés dont :

- Activation du complément par voie classique avec libération de C3a et C5a qui sont chimiotactiques sur les mastocytes, les basophiles, les macrophages et autres cellules qui libèrent les amines vaso-actifs.
- La liaison des CI au FcγR exprimé par les macrophages et les PNN entraînent la libération des amines vasoactifs.
- Libération de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages stimulés → Réaction inflammatoire.

4 - Mécanismes des lésions :

- L'augmentation de la perméabilité vasculaire (amines vaso-actifs) favorise davantage le dépôt des CI.
- Les CI déposés continuent à produire C3a et C5a par activation du complément par voie classique.
- Les plaquettes agrégées au contact du collagène de la membrane basale des vaisseaux forment des microthrombi et produisent l'histamine et la sérotonine augmentant ainsi la perméabilité vasculaire.
- Les PNN recrutés et activés ne peuvent pas phagocyter les CI déposés et libèrent le contenu de leurs lysosomes vers l'extérieur entraînant des lésions tissulaires.
- Les macrophages et les cellules NK interviennent en libérant différents facteurs et médiateurs et en lysant les cellules cibles par ADCC.

L'HYPERSENSIBILITE TYPE IV **(HS retardée ou HS à médiation cellulaire)**

L'hypersensibilité type IV se caractérise par deux caractères importants :

- Le délai d'apparition des symptômes (après 24 à 48 heures) d'où le nom d'HS retardée.
- Il s'agit d'une HS à médiation cellulaire.

Trois types d'HS type IV sont actuellement reconnus. Ils se distinguent par la nature de la réaction produite :

- Hypersensibilité de contact.
- Hypersensibilité tuberculique.
- Hypersensibilité granulomateuse.