Immunologie : Allergies et hypersensibilité

Hypersensibilité : réponse anormale et excessive vis-à-vis d'une substance étrangère
- Allergique : reconnaissance spécifique par le SI (IgE ou non)
- Non allergique : reconnaissance non spécifique par le SI (TLRs)

Atopie : ensemble de symptômes associés à une prédisposition à produire des grandes quantités d'IgE

CLASSIFICATION DES HYPERSENSIBILITES GELL ET COOMBS :
- **Type I** : hypersensibilité immédiate. IgE-dépendante
- **Type II** : cytotoxicité dépendante des Ac
- **Type III** : hypersensibilité semi-retardée (dépendant des complexes immuns Ag/Ac)
- **Type IV** : hypersensibilité retardée (dépendant des LyT et des cytokines)

I. Hypersensibilité immédiate (type I)

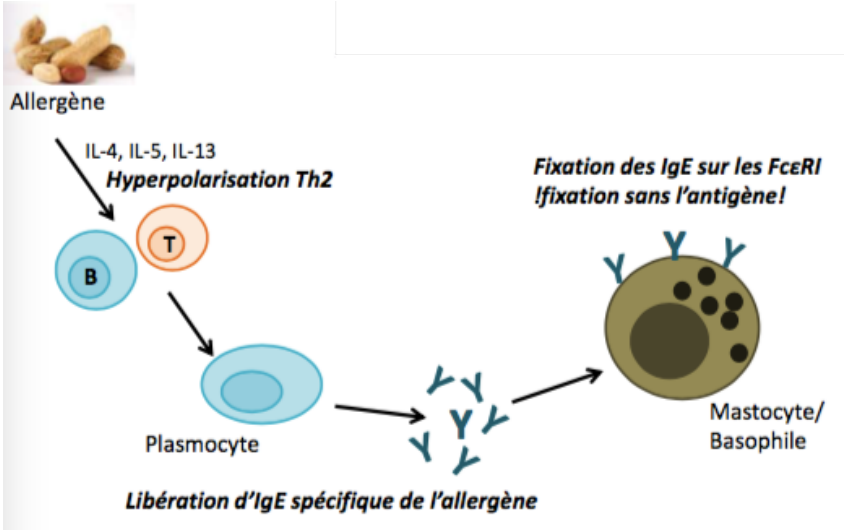
Acteurs			
Allergènes	**IgE**	**Récepteurs aux IgE**	**Mastocytes et basophiles**
• Ag induisant une réponse allergique • Généralement inoffensifs • Source allergénique->protéine allergénique->épitope allergénique	• Défense anti-parasitaire (helminthes) • ½ vie : 2-3j (sang), 3-4 semaines (sur les cellules) • Taux sérique augmente avec âge • Taux normal <200kU/l • Ne traversent pas le placenta, n'activent pas le complément ni les NK, ne neutralisent pas	**FcεRI** • Haute affinité • Mastocytes et basophiles • Eosinophiles • Pontage par allergène induit signal d'activation par motifs ITAM puis PKC **FcεRII** (CD23) • Faible affinité • Eosinophiles, LyB, macrophages, cell Langerhans	**Mastocytes** : • Granulations de tryptase, histamine, héparine • Immobiles • Dans épithéliums • Vie : pls mois **Basophiles** : • Noyau polysegmenté • Granulations histamine • Dans sang • Vie : qq jours

Phase 1 : Phase de sensibilisation :

1) Capture des Ag par les CD, puis présentation de Ag
2) Présentation aux LyT puis coopération pour donner réponse B spécifique
3) Production d'IgE par les plasmocytes (production polyclonale)
4) Fixation des IgE (via partie Fc) sur FcεRI *(Attention pas de fixation de l'Ag)*

La production d'IgE est liée à un environnement particulier en cytokines :
- → *Riche en IL4, IL5, IL13 (hyperpolarisation Th2)*
- → *Déficit relatif en IL10, TGFb (défaut de LyTreg)*
- → *Déficitaire en IFNg (défaut de polarisation Th1*

Ceci est également responsable d'une augmentation du nombre de mastocytes/basophiles/éosinophiles.



Phase 2a : Phase effectrice immédiate (2ème contact avec l'allergène) :

1) Liaison de Ag à la partie Fab des IgE fixées sur les mastocytes (pontage)
2) Activation cellulaire grâce motifs ITAM du récepteur puis PKC
3) Dégranulation :
    - Histamine (muscle lisse, cell endothéliales) => vasodilatation (érythème), œdème, hypotension, augmentation perméabilité vasculaire, bronchospasme
    - Enzymes (tryptase) => inflammation et dégradation tissulaire locale
    - Cytokines (TNFa, IL4) => orientation Th2
    - Protéoglycanes

Phase 2b : Phase effectrice tardive :

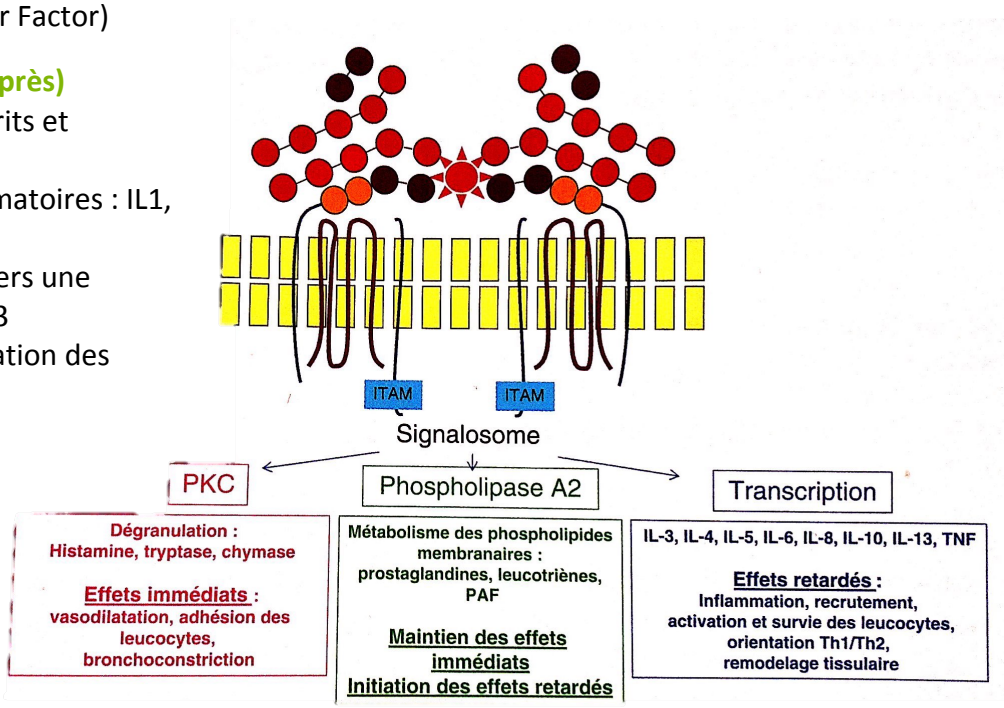
Dégranulation de médiateurs néoformés (6h après) : médiateurs lipidiques :

- Prostaglandines (PDG2) => contraction des muscles lisses, hyperperméabilité capillaire
- Thromboxane A2 : bronchoconstriction et activation des plaquettes
- Leucotriènes : chimiotactisme, contraction des muscles lisses, hyperperméabilité capillaire
- PAF (Platelet Activator Factor)

Phase 2c : Phase retardée (12-24h après)

Dégranulation de médiateurs transcrits et synthétisés de novo :

- Cytokines pro-inflammatoires : IL1, TNFa, IL6
- Cytokines orientant vers une réponse Th2 : IL4, IL13
- Recrutement et activation des éosinophiles
- Facteurs de croissance : SCT, GM-CSF



Manifestations cliniques

- Pneumallergènes =>
    - Asthme : Autonomisation de la réaction inflammatoire => déclenchement des crises sans allergènes
      Tt B2 mimétiques et corticoïdes, Omalizumab (anti-IgE)
    - Rhinite allergique
- Trophallergènes => œdème de Quincke, urticaire, allergie digestive
  Anaphylaxie : Tt : adrénaline, antihistaminique, corticoïde

Facteurs génétiques et environnement

- **Prédisposition génétique** (gènes HLA, chaine beta pour R aux IgE, IL4, TNF, CD14)
- **Fatceurs environnementaux** : théorie hygiéniste

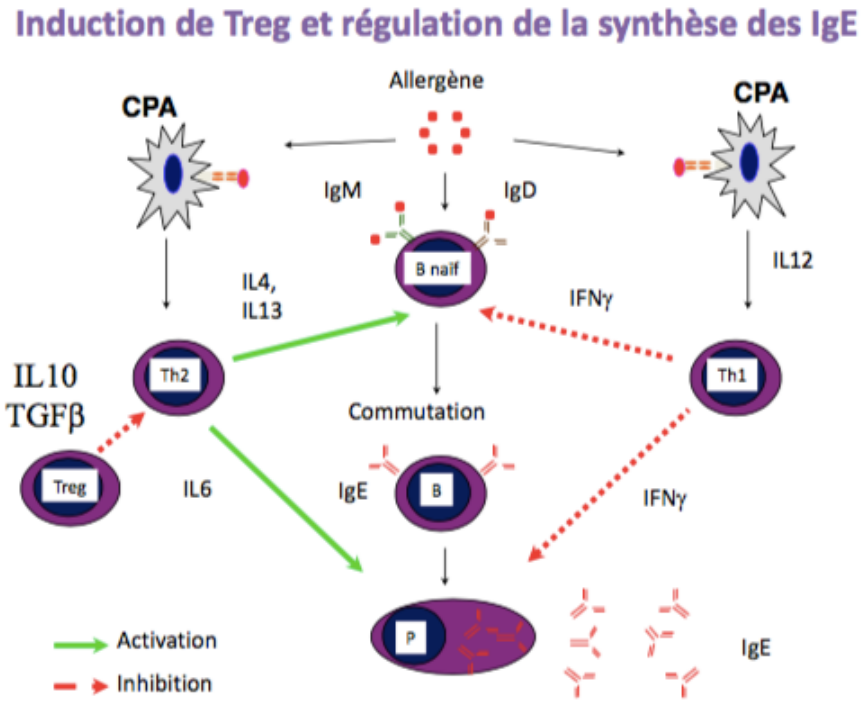
Orientation diagnostique :

- In vitro : dosage des IgE totales (atopie), détection des IgE spécifiques d'allergènes
- In vivo : prick-tests, voie intra-dermique, test de réintroduction

Désensibilisation

Immunothérapie spécifique consistant en **l'administration régulière à doses croissantes d'allergènes** pour induire une tolérance immunologique et clinique.

- **Augmentation des IgG**: inhibition des IgE et neutralisation de l'allergène
- **Normalisation de la balance Th1/Th2**
- **Diminution de la réactivité** des mastocytes et basophiles - Induction de lymphocytes T régulateurs



II. Hypersensibilité de type II : Cytotoxicité dépendante des anticorps

- Acteurs : IgM/IgG
- Cibles : Ag à la surface de la cellule
- 3 mécanismes : opsonisation et phagocytose, activation du complément et Fc récepteurs, modulation de fonctions cellulaires

Pathologies associées à HS II			
Pathologie	**Antigène cible**	**Mécanismes**	**Manifestations cliniques**
Anémie hémolytique auto-immune	Protéines de membrane (Rh, I)	Opsonisation et phagocytose Lyse médiée par le complément	Anémie
Purpura thrombopénique immunologique	GPIIb-IIIa	Opsonisation et phagocytose	Hémorragies
Pemphigus vulgaire	Desmogléine	Activation du complément, activation des rotéases, recrutement PN	Vésicules bulleuses
Myasthénie	Récepteur à Ach	Inhibition fixation Ach et down régulation des récepteurs	Faiblesse musculaire, paralysies
Maladie de Basedow	Récepteur à TSH	Stimuation des récepteurs à la TSH	Hyperthyroïdie

III. Hypersensibilité de type III : Dépendante des complexes immuns Ac-Ag

- Acteurs : IgF/IgA
- Cibles : Ag soluble
- Délai : qq jours à qq mois
- Pathogénèse : dépôt de complexes immuns, activation du complément, réaction inflammatoire

Pathologies associées à HS III		
Pathologie	**Mécanisme**	**Manifestations cliniques**
Maladie sérique, phénomène d'Arthus	Immunisation contre des protéines animales (injection de sérum)	Vascularite, arthrite, glomérulonéphrite
Glomérulonéphrite post-streptococcique	Après une pharyngite, dépôt de complexes immuns dans la membrane basale glomérulaire => lésions	Hématurie, protéinurie
LED		Néphrite, arthrite, vascularite
Alvéolite allergique extrinsèque		

IV. Hypersensibilité retardée (type IV) : Cytotoxicité cellulaire

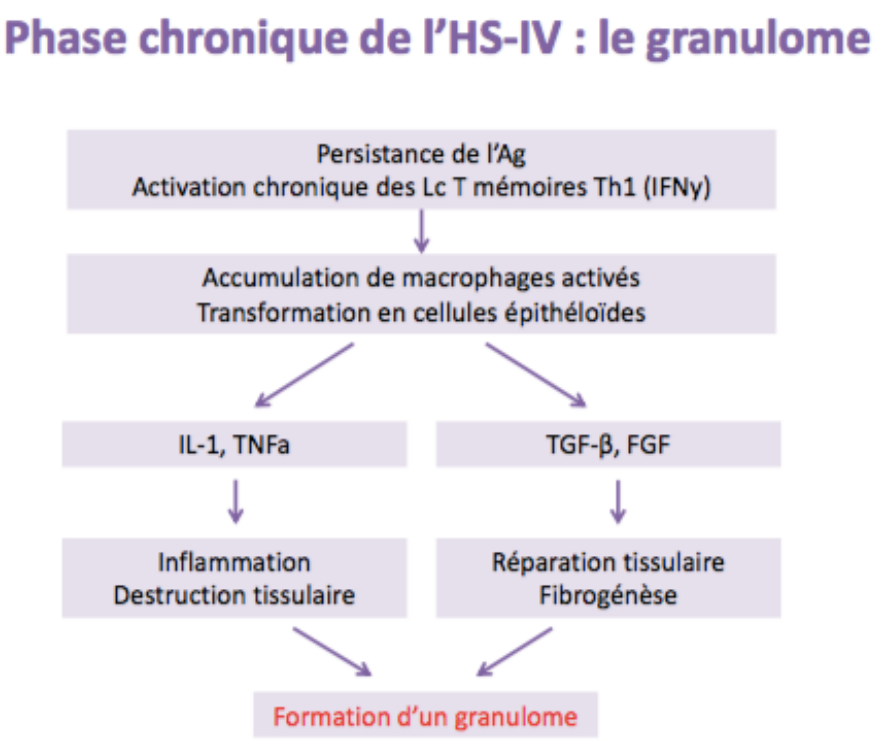
= Exacerbation d'une réponse à médiation cellulaire Th1

- Acteurs : LyT, cytokines,macrophages
- Cibles : Ag soluble
- Délai : 48-72h après exposition
- 2 étapes : phase de sensibilisation et phase effectrice

Phase effectrice

1) Reconnaissance par LyT mémoires
2) - **Activation des LyT cytotoxiques** => libération de perforine/granzyme => lyse cellulaire
   - **Activation des LyTh1** => sécrétion de cytokines (IFNg, TNFb, IL2) et chimiokines (IL8) => recrutement et activation des macropahges
   - **Libération de facteurs pro-inflammatoires** (amines vaso-actives, sérotonine…)

=> Inflammation tissulaire aigüe



Pathologies associées à HS IV :

- Infections bactériennes (tuberculose, lèpre, brucellose)
- Infections fongiques (histoplasmose, blastomycose)
- Infections virales (oreillons)
- Eczéma de contact :
  - Lésions intitales au site de contact, puis diffusion
  - Vésicule sur peau érythémateuse, contenu translucide liquide
  - Odeème épidermique
  - Haptènes : ATB, métaux (nickel, chrome), cosmétiques

Tests diagnostiques :

- IDR
- Patch tests
- T-spotTB (mise en contact des LyT avec des Ag spécifiques de TB puis dosage de IFNg sécrété par LyT activés)