Hypersensibilités

Adrian Duval
Adrian.duval@unil.ch

Sommaire

1. **Hypersensibilités (HS)** : définitions & classes
2. **HS type I** : immédiate
3. **HS type I** : manifestations cliniques & facteurs de risques
4. **HS type II** : cytotoxique
5. **HS type III** : à complexes immuns
6. **HS type IV** : retardée

Dermatite atopique

James Heilman, MD, Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported

Syndrome de Lyell

Aus: Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)

Hypersensibilité (HS) - Définition

- Réaction immunitaire inappropriée causant des dommages tissulaires
- La réaction immunitaire peut être dirigée contre des pathogènes/allergènes exogènes, mais aussi contre des antigènes du soi (auto-immunité)
- L'hypersensibilité est classée en 4 groupes, selon le mécanisme impliqué dans la réaction

Classes d'hypersensibilités

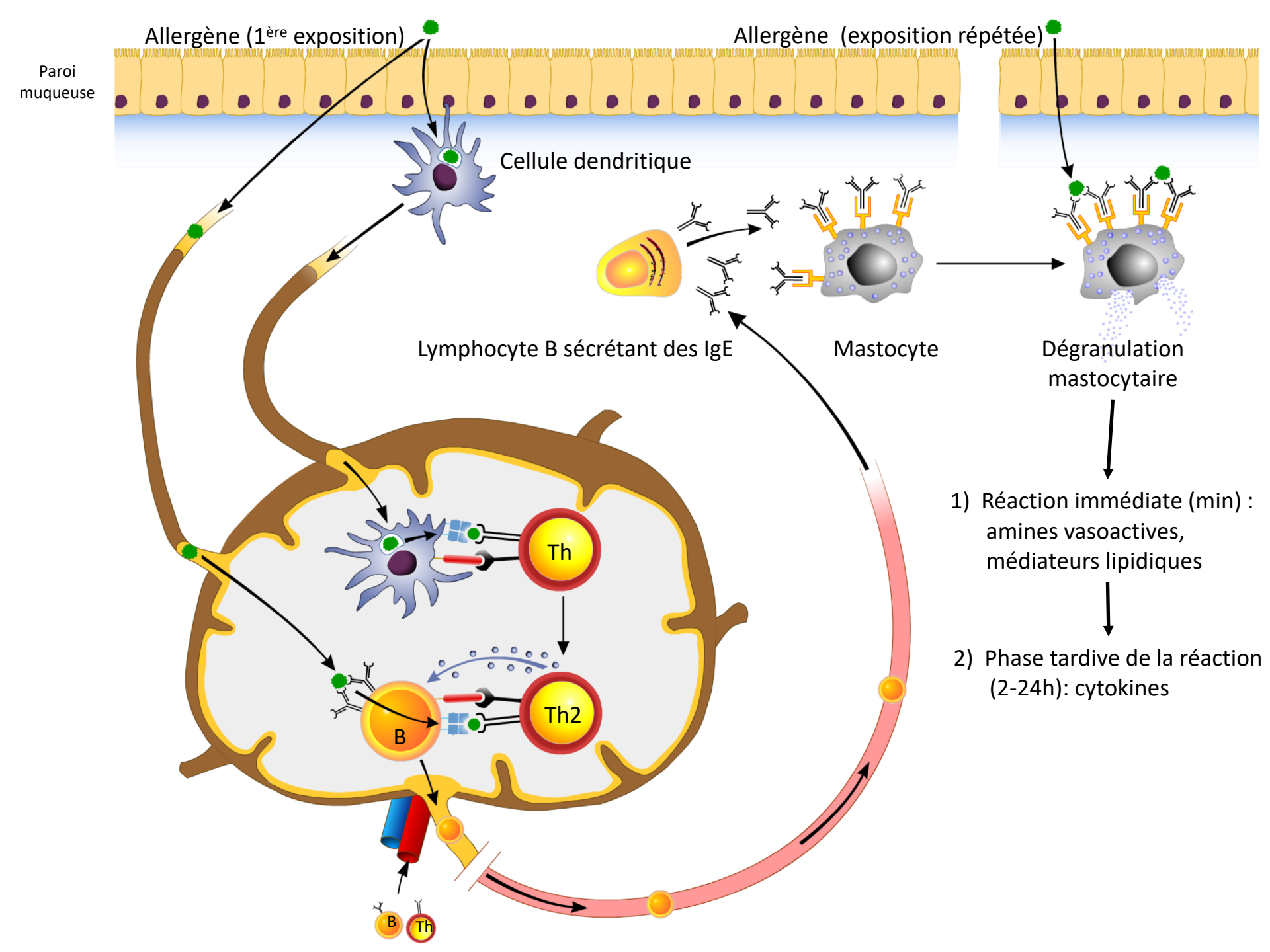
- **Type I**: « immédiate »
- **Type II**: « cytotoxique »
- **Type III**: « complexes immuns »
- **Type IV**: « retardée », médiée par les lymphocytes T

Type I: immédiate

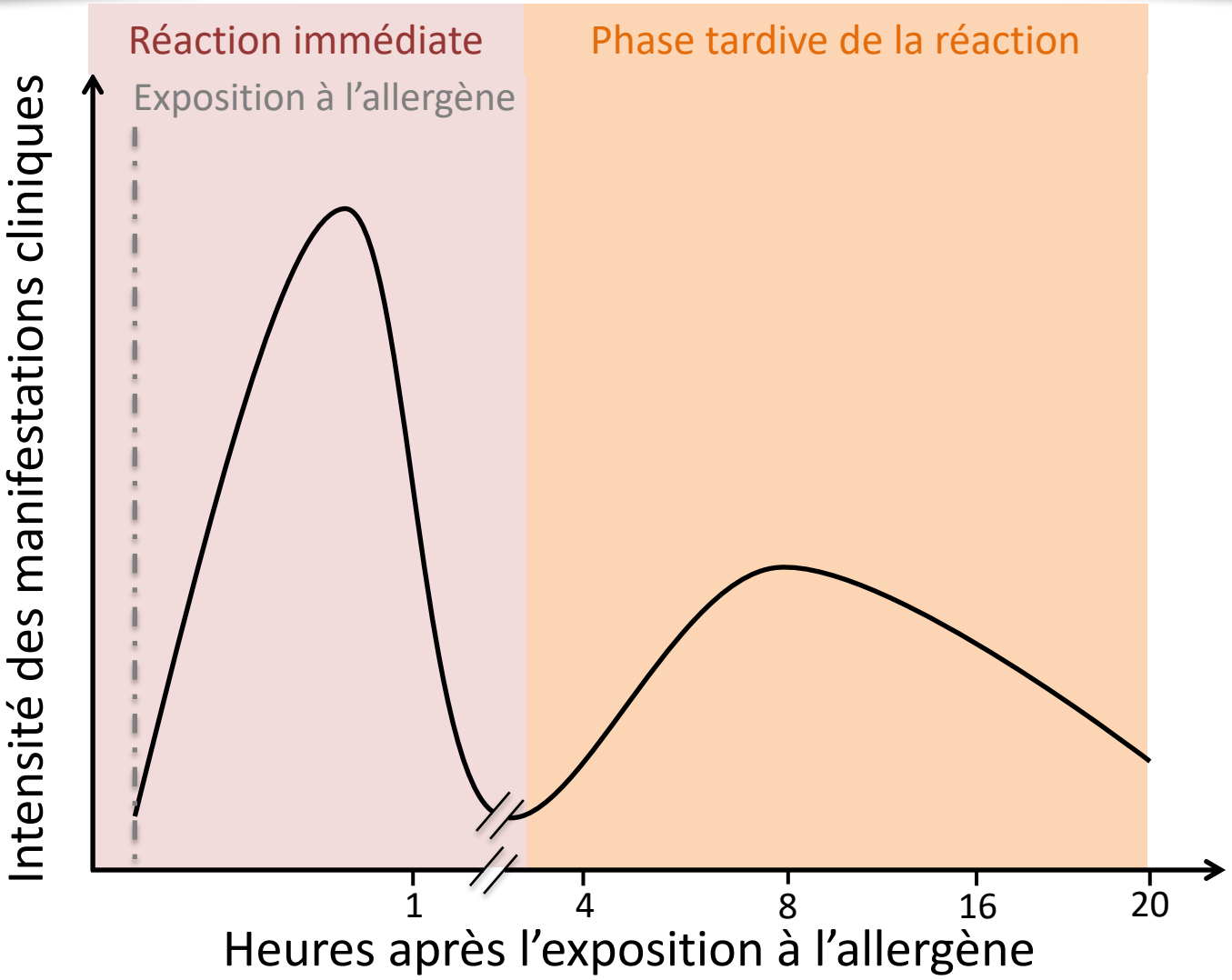
Type I: immédiate

- L'hypersensibilité immédiate est une réaction immunitaire rapide survenant quand un antigène se lie à un anticorps attaché à la surface d'un **mastocyte**, chez un individu ayant été précédemment **sensibilisé**.

- Souvent appelé **allergie**


Allergène (1ère exposition)
Allergène (exposition répétée)
Paroi muqueuse
Cellule dendritique
Lymphocyte B sécrétant des IgE
Mastocyte
Dégranulation mastocytaire
Th
Th2
B
B
Th
1) Réaction immédiate (min) : amines vasoactives, médiateurs lipidiques
2) Phase tardive de la réaction (2-24h): cytokines

Timeline


Réaction immédiate
Phase tardive de la réaction
Exposition à l'allergène
Intensité des manifestations cliniques
1
4
8
16
20
Heures après l'exposition à l'allergène

– **Réaction immédiate** – Dégranulation des mastocytes

- Exocytose de granules :
  - HISTAMINE
  - Protéases
  - Facteurs chémotactiques
- Sécrétion de médiateurs lipidiques :
  - Leukotrienes
  - Prostaglandines
- Sécrétion de cytokines :
  - P.ex.: TNF

Phase tardive de la réaction (2-24h)

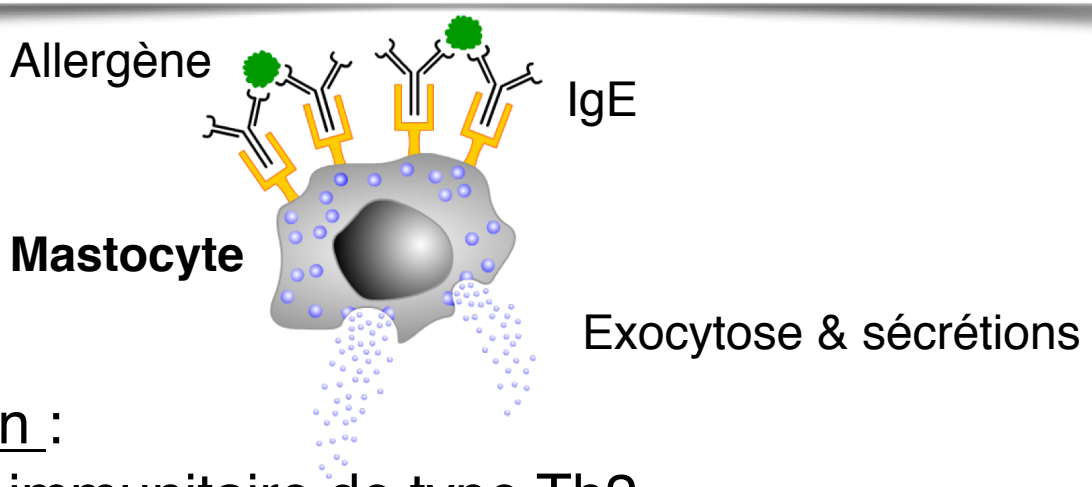
- Recrutement et infiltration de granulocytes:
  - Eosinophiles: dégranulation, ROS, lipides, cytokines
  - Neutrophiles: cytokines, dégranulation, phagocytosis
  - Basophiles: histamine

- Lymphocytes T : cytokines, cytotoxicité directe

- Lymphocytes B : IgE

Réaction immune → **inflammation**

Concepts clefs – HS type I



- <u>1ère exposition</u> :
  - Réponse immunitaire de type Th2
  - Sensibilisation via l'ancrage d'IgE à la surface mastocytaire lors de la 1ère exposition à l'allergène

- <u>Réexposition à l'allergène – réaction allergique en deux phases</u> :
  - *Immédiate* : dégranulation mastocytaire (histamine)
  - *Phase tardive (2-24h)* : recrutement d'**éosinophiles** & autres cellules du système immunitaire → **inflammation**

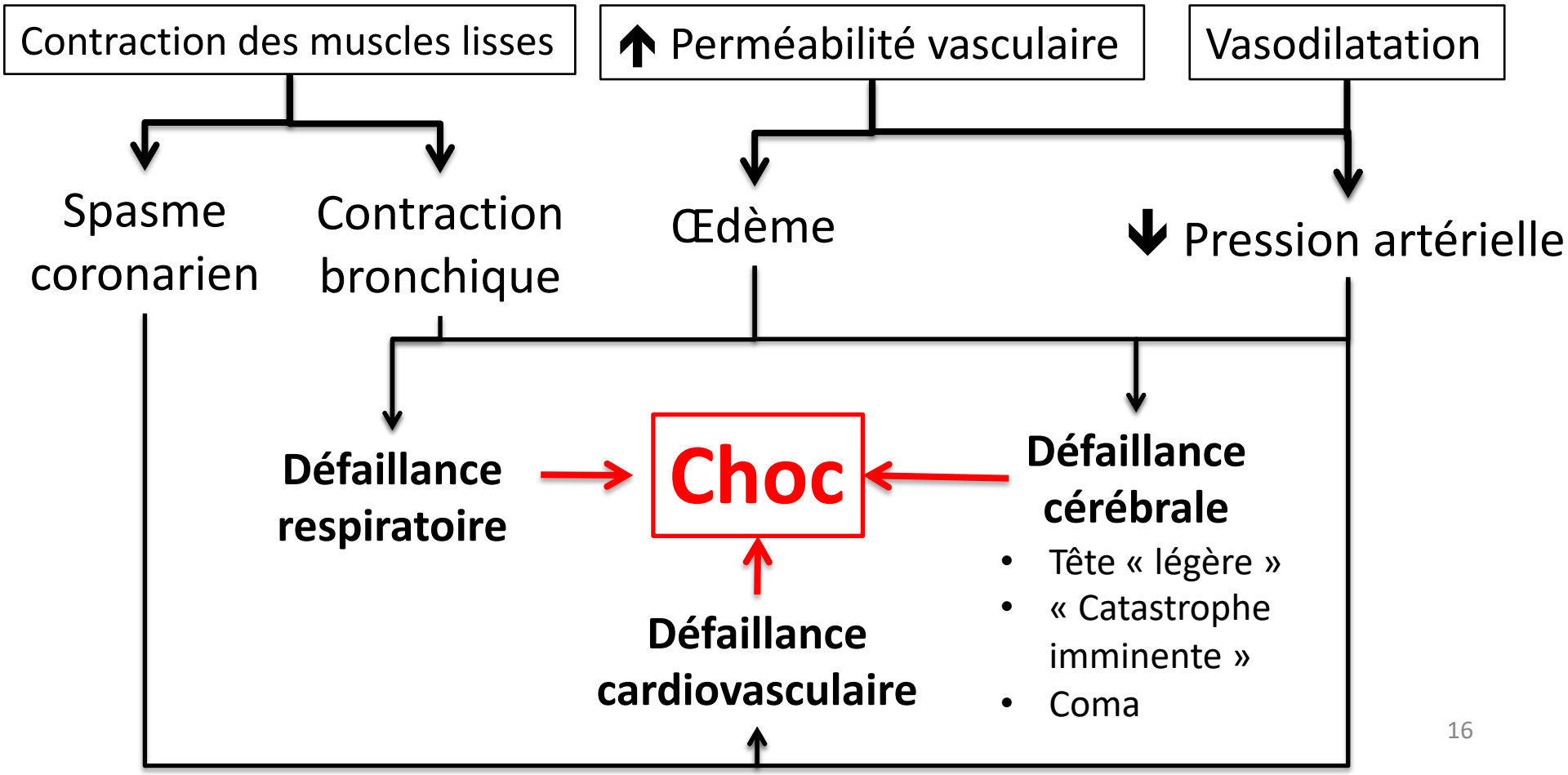
Manifestations cliniques

Manifestations cliniques

Réponses biologiques	Clinical sign example
Vasodilatation	Rash (= peau chaude, rouge)
Augmentation de la perméabilité vasculaire	Œdème
Contraction des muscles lisses	Stridor (respiration sifflante)
Sécrétion de mucus	Toux, éternuement
Lésions tissulaires	Nécrose de la peau, infarctus du myocarde

Anaphylaxie

Forme très sévère de l'hypersensibilité de type I



Anaphylaxie

https://www.pinterest.com/pin/306948530825248307/

James Heilman, MD

Epidémiologie des allergies

- Facteurs de risque :
  - *Prédisposition génétique* : p.ex.: mutation *5q312-33 et asthme
  - *Haut statut socioéconomique* : hypothèse de l'hygiène
  - *Enfants* : la marche allergique
- Evénements déclencheurs :

Pollen	Nourriture	Médicaments
Fourrure animale / plumes	Piqûres d'insectes	Stress
Activité physique	Moisissures	Latex
Virus	Parasites	Pollution (SO_2)

Epidémiologie des allergies

Prévalence des allergies des pays développés (2012-2015)

Rhinite allergique	**20%[1]**
Dermatite atopique	**20%[2,3]**
Asthme	1-18%[4]
Allergie alimentaire	6%[5]
Anaphylaxie	0.05-2%[6]

- Au moins 1/5 personne souffre d'une sorte d'allergie

- Allergie alimentaire: haute prévalence perçue publiquement – basse en réalité

[1]Wheatley, LM; Togias, A (29 January 2015). "Clinical practice. Allergic rhinitis". *The New England Journal of Medicine*. **372** (5): 456–63. doi:10.1056/NEJMcp1412282. PMID 25629743

[2]National Institute of Allergy and Infectious Diseases (July 2012). "Food Allergy An Overview »

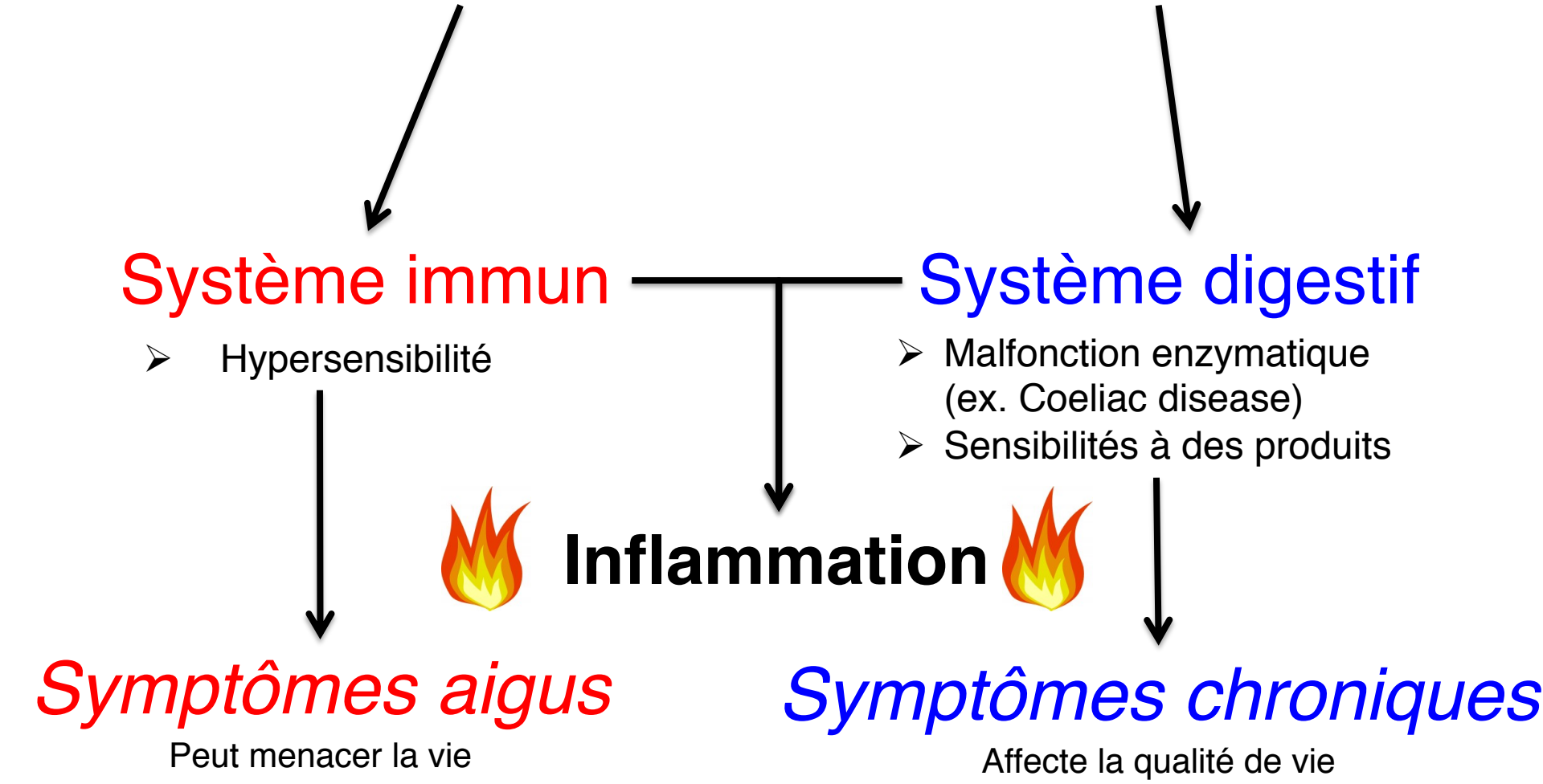
[3]Sicherer, SH.; Sampson, HA. (Feb 2014). "Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment". *J Allergy Clin Immunol*. **133** (2): 291–307; quiz 308. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.020. PMID 24388012

[4]Thomsen, SF (2014). "Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment". *ISRN allergy*: 354250. doi:10.1155/2014/354250. PMID 25006501

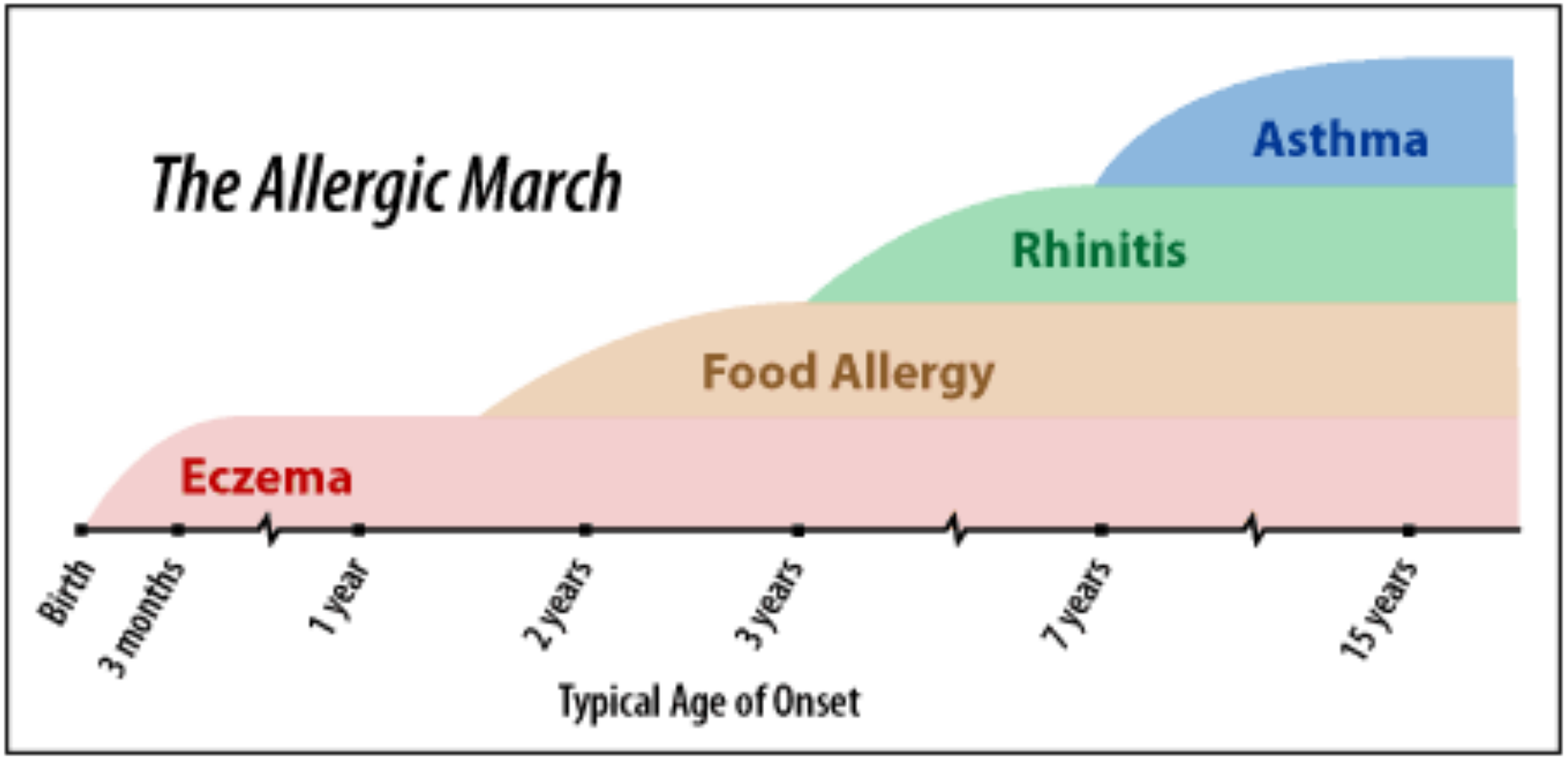
[5]Global Initiative for Asthma. 2011. pp. 2–5. Archived from the original (PDF) on July 2016

[6]Leslie C. Grammer (2012). *Patterson's Allergic Diseases (7 ed.). ISBN 978-1-4511-4863-3.*

Allergie alimentaire ≠ intolérance



Allergies chez les enfants



http://asthmaallergyclinic.in/allergy/allergy-march/

Exemples de facteurs de risque/protecteurs chez les enfants

↑ Risque :
- Utilisation d'antibiotiques chez les 0-2 ans
- Evénements stressants lors de la grossesse

↓ Risque :
- Allaitement
- Exposition aux poussières de ferme

Sans effet sur le risque d'atopie :
- Prématurité
- Petit poids à la naissance

Hypersensibilité immédiate (Type I)

- Aussi appelée réactions allergiques ou allergies.
- Induite par des antigènes environnementaux (allergènes) stimulant de fortes réponses de type T_H2 et la production d'IgE chez des individus génétiquement susceptibles.
- Les IgE recouvrent les mastocytes en s'attachant à leur récepteur $F_{C\varepsilon}$; une réexposition à l'allergène entraîne une interaction entre les IgE et récepteurs $F_{C\varepsilon}$, l'activation des mastocytes et le relâchement de médiateurs cellulaires (= dégranulation).
- Les principaux médiateurs sont l'histamine, les protéases, et autres contenus des granules ainsi que les prostaglandines, leukotriènes et cytokines.
- Les médiateurs sont responsables des réactions vasculaires musculaires lisses immédiates ainsi que du recrutement de cellules immunitaires, incluant les éosinophiles, qui élicitent la phase tardive de la réaction (inflammation).
- Les manifestations cliniques peuvent être locales ou systémiques et peuvent aller d'une simple rhinite à une anaphylaxie fatale.
- Le risque de développer des allergies dépend de facteurs de risques hérités génétiquement ainsi que de multiples facteurs de risques dus à l'exposistion à l'environnement, qui commencent avant la naissance.
- Les enfants sont particulièrement à risque de développer des allergies (immaturité du système immun) et ceux qui développent des allergies durant l'enfance ont un plus grand risque de développer d'autres symptômes liés aux réactions allergiques durant leur croissance et en tant qu'adulte (marche allergique).

STOP

Hypersensibilité
- Types II, III & IV -

Abbas, Basic Immunology, 4th edition, p. 207-223 and p.171-187
Robbins, Pathologic Basis of Disease, 9th edition

Adrian Duval
Adrian.duval@unil.ch

ÉCOLE POLYTECHNIQUE
FÉDÉRALE DE LAUSANNE

Classes d'hypersensibilités

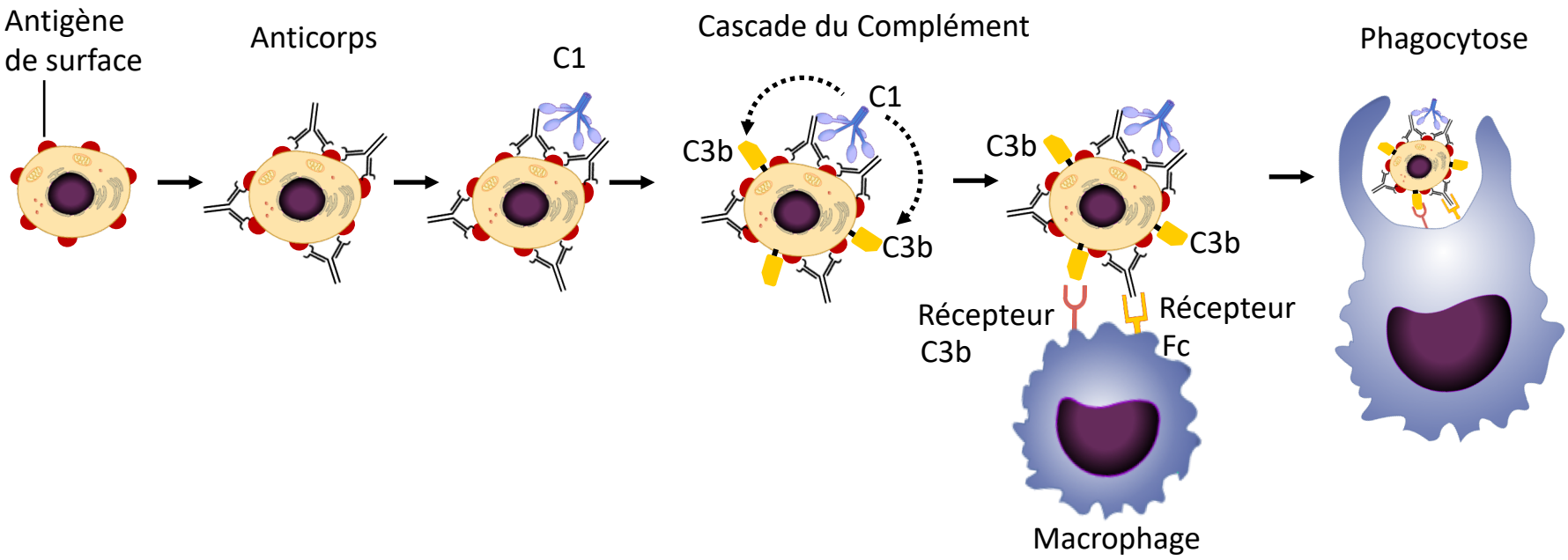
- **Type I**: « immédiate »
- **Type II**: « cytotoxique »
- **Type III**: « complexes immuns »
- **Type IV**: « retardée », médiée par les lymphocytes T

Type II: hypersensibilité cytotoxique

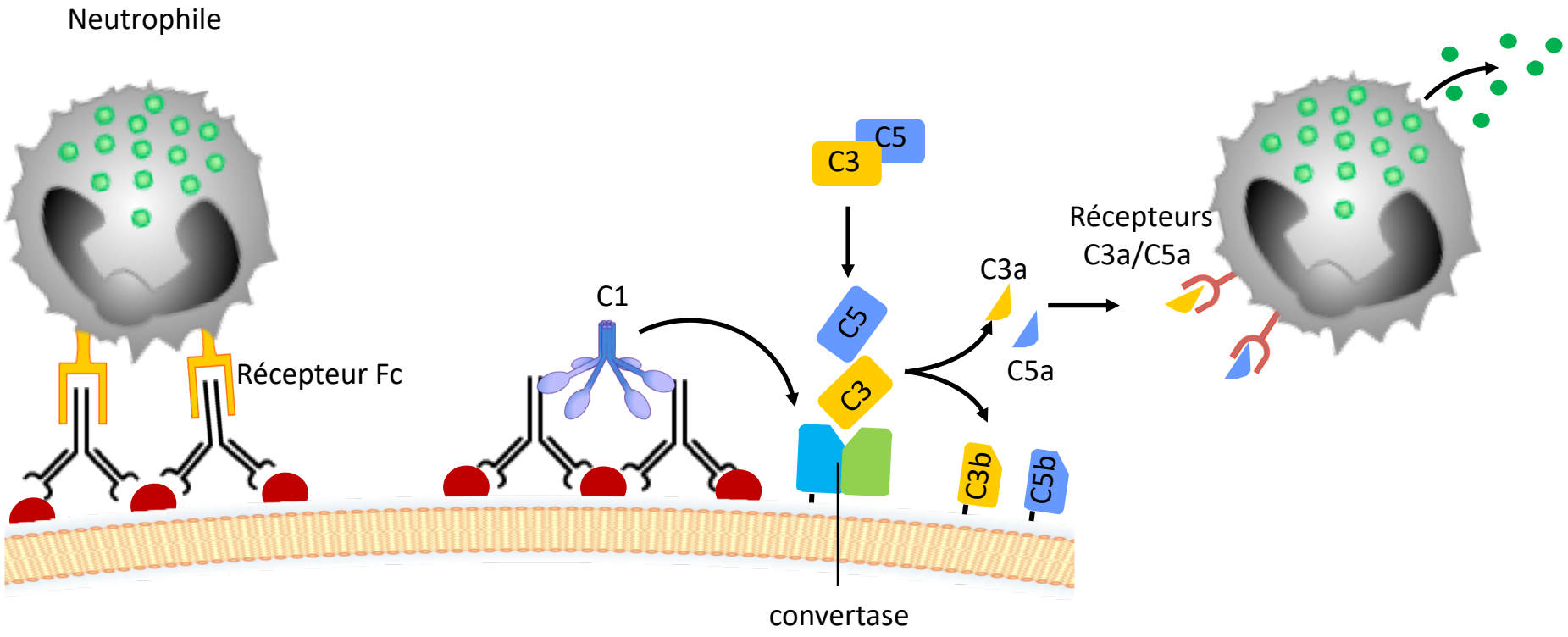
- L'hypersensibilité de type II est médiée par des anticorps **(IgM & IgG)** dirigés contre des antigènes présents à la surface des cellules ou dans la matrice extracellulaire.

- IgM & IgG :
  - Promeuvent la phagocytose
  - Induisent l'inflammation
  - Peuvent interférer avec la fonctionnalité cellulaire en se liant à des molécules ou récepteurs, déclenchant des maladies spécifiques (p.ex: paralysie musculaire, hyperthyroïdie)

Type II: opsonisation et phagocytose

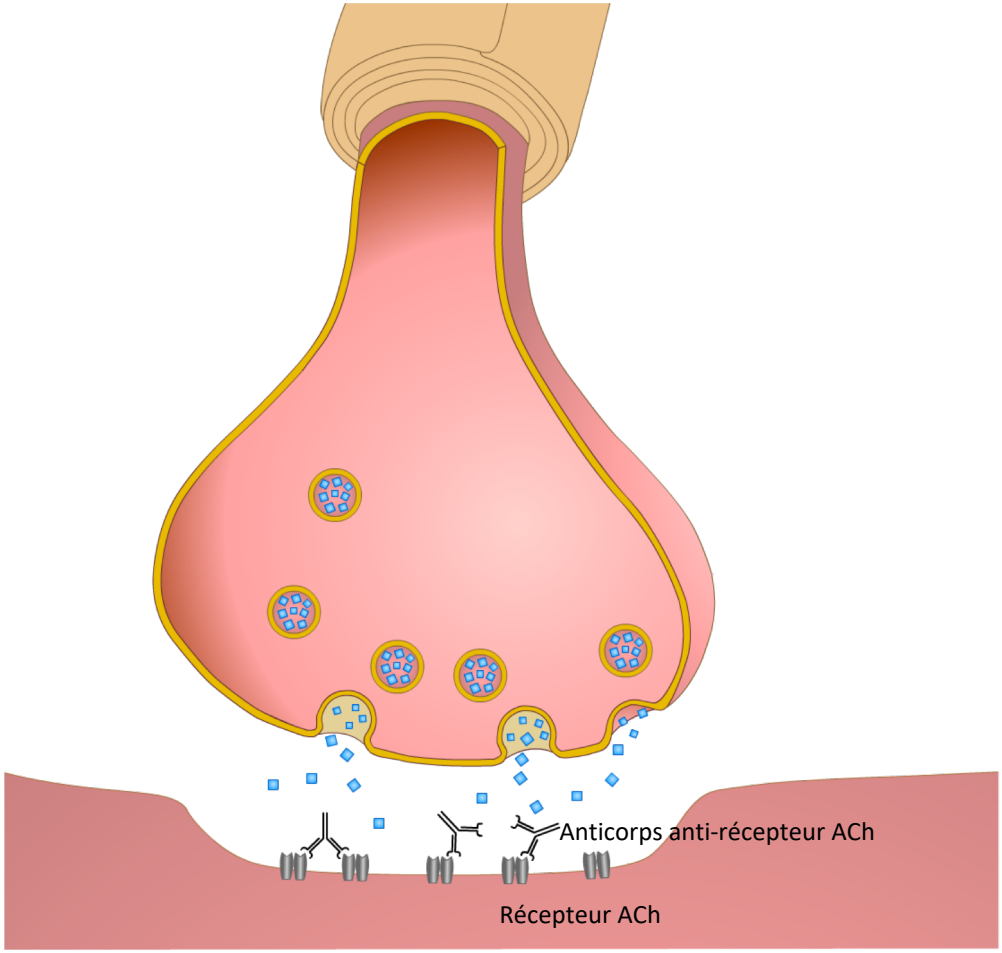


Type II: inflammation médiée par le Complément et le récepteur Fc

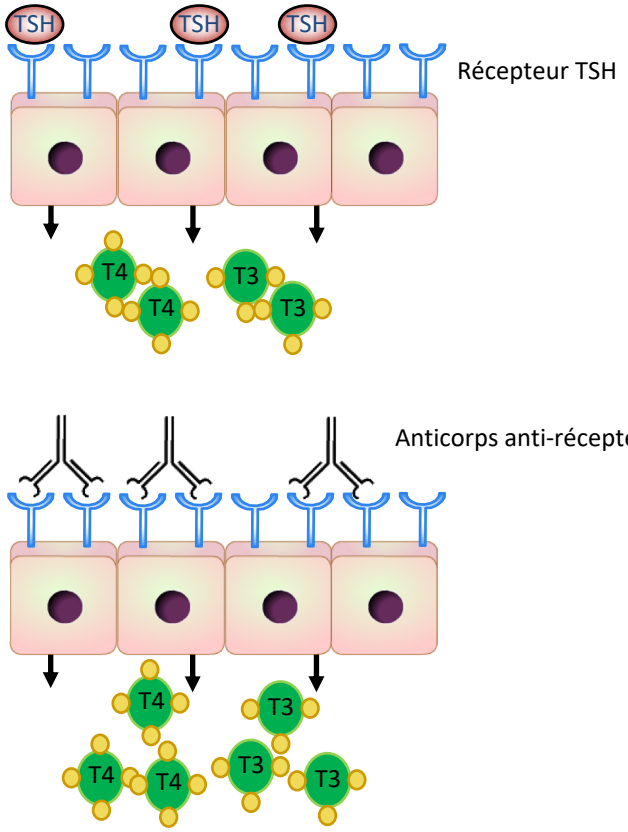


Type II: interférence fonctionnelle

Jonction neuromusculaire



Cellules épithéliales thyroïdiennes



Concepts clefs

- Anticorps (IgG, IgM) contre des antigènes du soi
- Recrutement et activation de leucocytes (neutrophiles, macrophages) induits par l'activation du Complément et des récepteurs Fc entraînant l'inflammation et dommages tissulaires
- Opsonisation et phagocytose cellulaire
- Anormalités fonctionnelles cellulaires, p.ex.: neurotransmission, récepteurs hormonaux

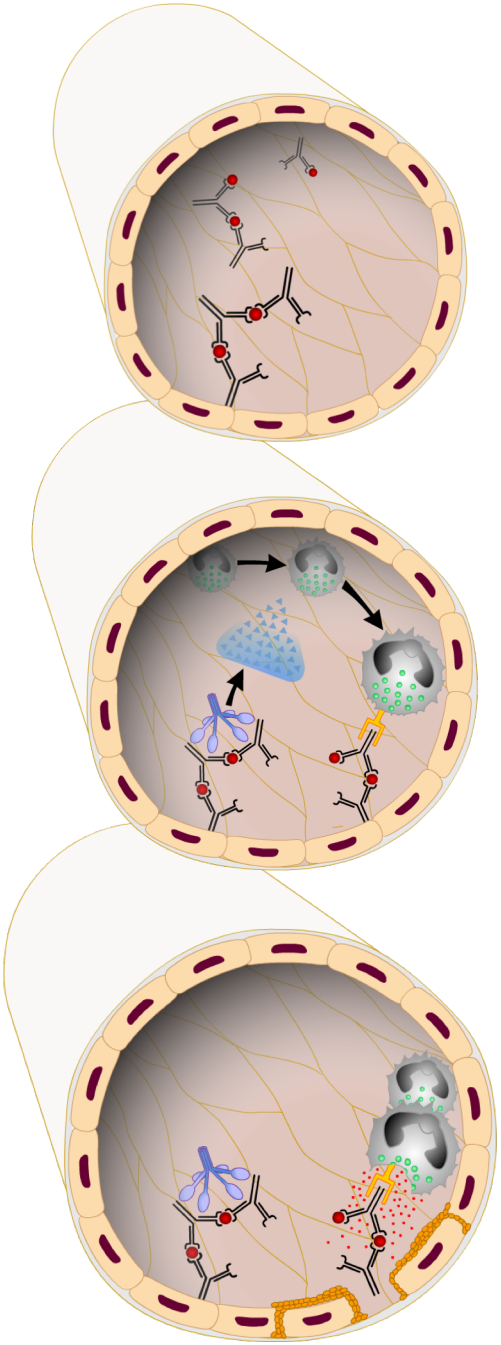
Type III: complexes immuns

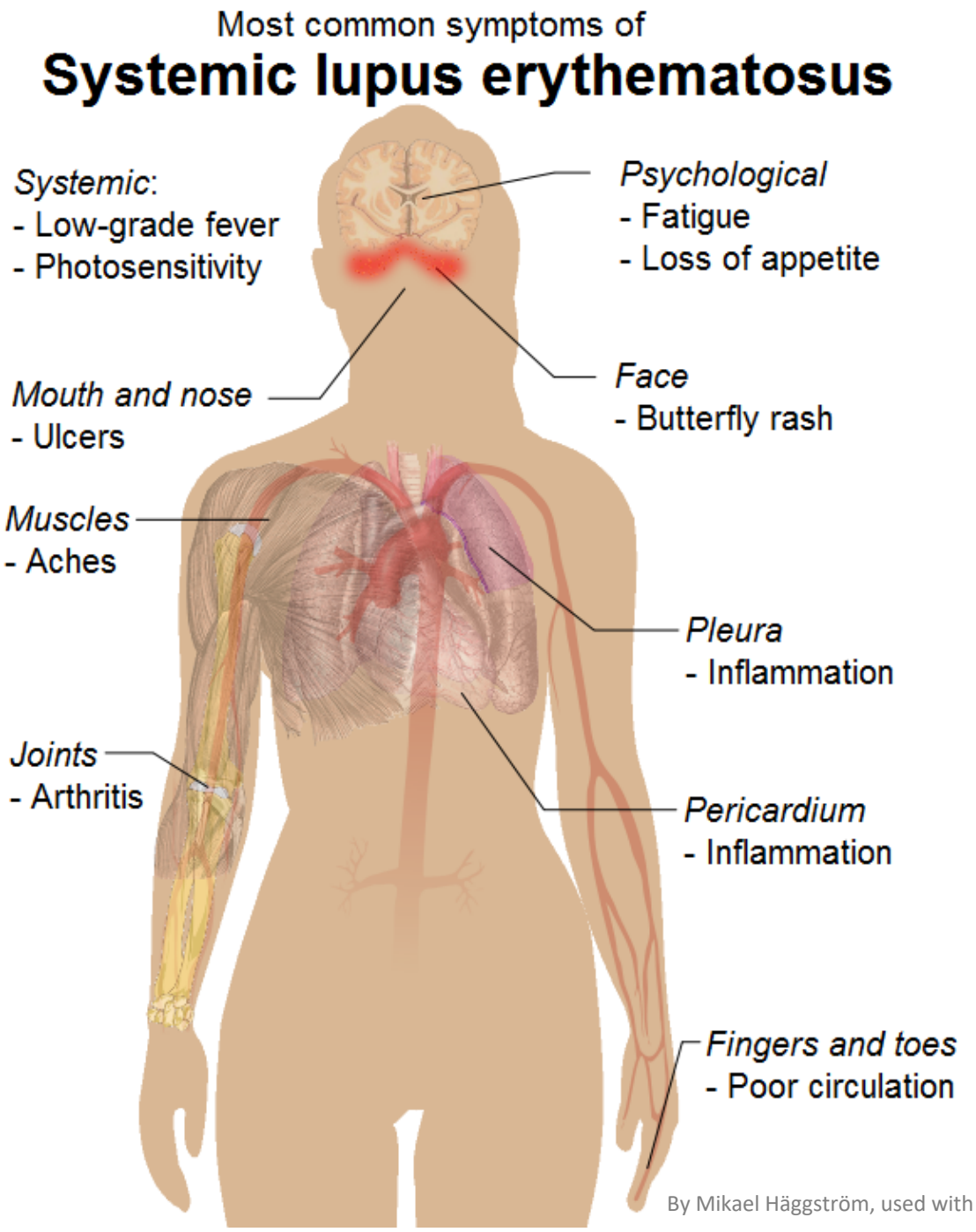
- **Des complexes antigènes-anticorps** infligent des lésions tissulaires principalement en déclenchant une inflammation au site de dépôt.
- La réaction pathologique est usuellement initiée quand un antigène se combine avec un anticorps de la circulation sanguine, créant ainsi des complexes immuns qui se déposent dans les parois des vaisseaux.

1. Des anticorps s'attachent à des antigènes et forment des complexes immuns

2. Dépôt de complexes immuns

3. Inflammation et lésions tissulaires induites par les complexes immuns





- **Plusieurs anticorps** contre des antigènes du soi
- La plupart sont des **antigènes nucléaires** relâchés par des cellules mourantes
- Peut toucher **n'importe quelle partie du corps**

By Mikael Häggström, used with permission. All used images are in public domain.

Lupus érythémateux disséminé (LED)

https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/

Concepts clefs

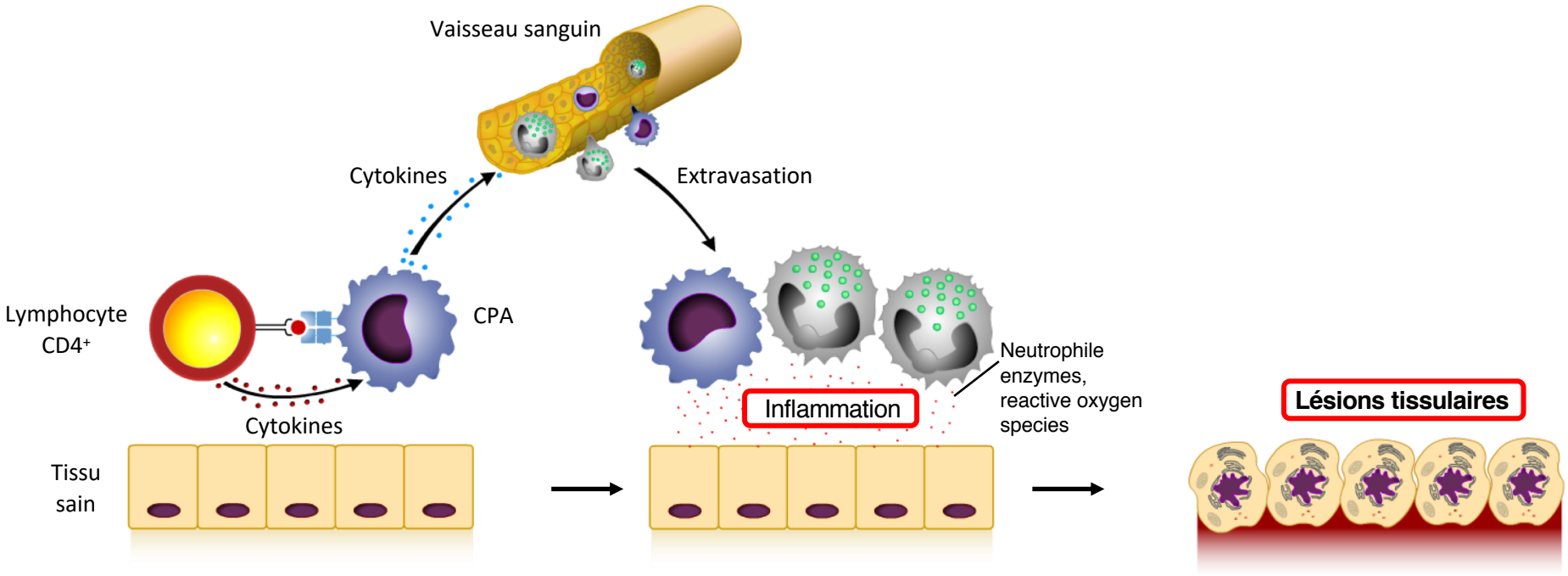
- Complexes immuns formés d'antigènes circulants et anticorps IgM et IgG
- Déposition des complexes dans les parois vasculaires
- Activation du Complément
- Recrutement de leucocytes

Type IV: retardée

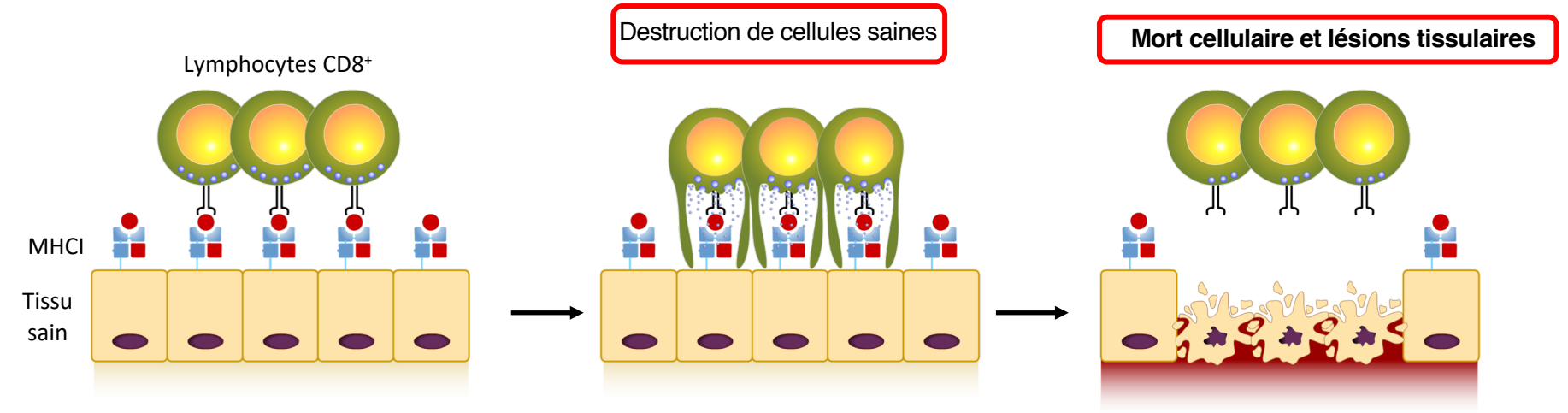
L'hypersensibilité de type IV est médiée par les lymphocytes T (LT) qui causent l'inflammation via :

- Des cytokines produites par des by **LT CD4$^+$** (type retardé)
- Mort cellulaire induite par des **LT CD8$^+$** (cytotoxicité directe)

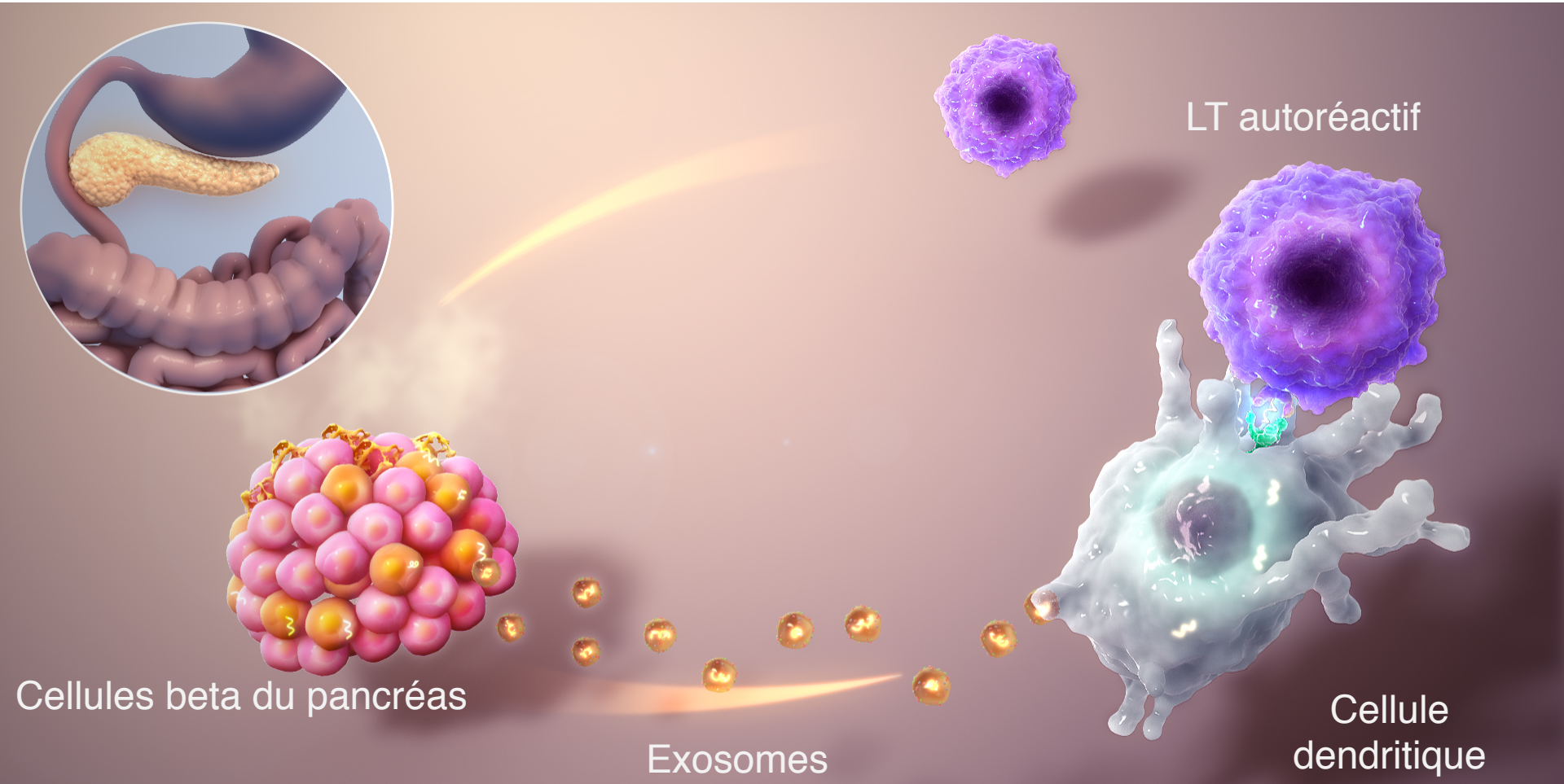
Inflammation induite par les cytokines



Cytolyse directe par lymphocytes T CD8+



Exemple clinique
– Diabète de type I –



By Manu5 - http://www.scientificanimations.com/wiki-images/, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=65242912

Mécanismes des réactions HS de type IV – résumé-

- L'HS de type IV, connue sous le nom d'"hypersensibilité retardée" est une réaction inflammatoire médiée par les lymphocytes T (LT).
- **Inflammation induite par les cytokines** : les LT CD4+ sont activés par l'exposition à un antigène protéique et se différencient en effecteurs T_H1 ou T_H17. Une réexposition au même antigène provoque la sécrétion de cytokines, comme l'IFN-γ qui active des macrophages qui produisent des substances causant des lésions tissulaires et promouvant la fibrose. L'IL-17 et d'autres cytokines sont aussi sécrétées et recrutent d'autres leucocytes qui promeuvent et maintiennent l'inflammation.
- Cytotoxicity directe : les LT cytotoxiques CD8+ dirigés spécifiquement contre un antigène reconnaissent les cellules exprimant cet antigène et les suppriment. Ils peuvent aussi sécréter de l' IFN-γ qui promeut les lésions tissulaires et la fibrose.

Hypersensibilités - résumé

- **Type I**: « immédiate »
- **Type II**: « cytotoxique »
- **Type III**: « complexes immuns »
- **Type IV**: « retardée », médiée par les lymphocytes T

Réponse immune anormale à un trigger externe

Réponse immune anormale à un antigène du soi (= auto-immunité)