

Immunopathologie des réactions allergiques

Céline Beauvillain

Inserm U1307-CNRS 607-Université d'Angers

Immunitaire innée et Cancer

Laboratoire d'Immunologie et Allergologie

CHU d'Angers

Réactions d'hypersensibilité

Définition :

Réponse immunitaire exagérée, inappropriée engendrant des lésions tissulaires et des maladies

Réactions d'hypersensibilité

Réponse immunitaire adaptative composante essentielle de la défense contre l'infection

Dans certains cas : réponse contre des antigènes non associés à un agent infectieux

Seule différence : la nature de l'ANTIGÈNE

Substances étrangères
inoffensives



Allergie

Antigène du Soi



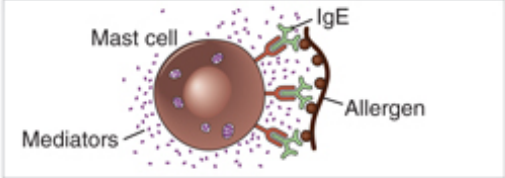
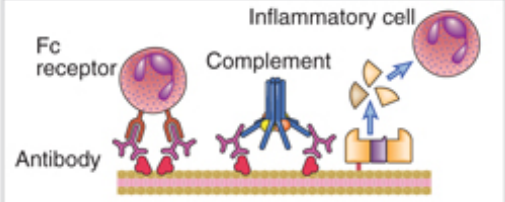
Auto-immunité

Cas où l'on retrouve des réactions d'hypersensibilité

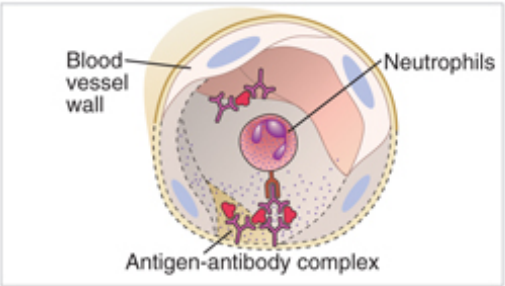
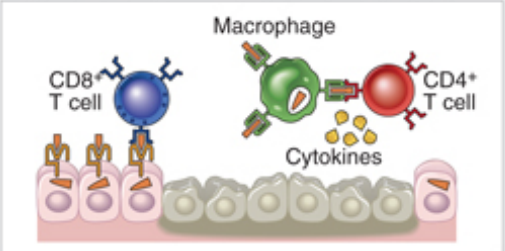
- Autoimmunité : 2 à 5% de la population des pays développés
- **Réactions contre les microbes** : si les réactions sont excessives ou si les microbes sont persistants → inflammation sévère, granulomes. Cas où présence de complexes immuns.
- **Réactions contre des antigènes environnementaux** : normalement pas de réactions mais 20% de la population réagit en produisant des IgE (allergie). Certains sont sensibles au contact par la peau de produits chimiques ou antigènes environnementaux → réponse T.

Mécanismes impliqués

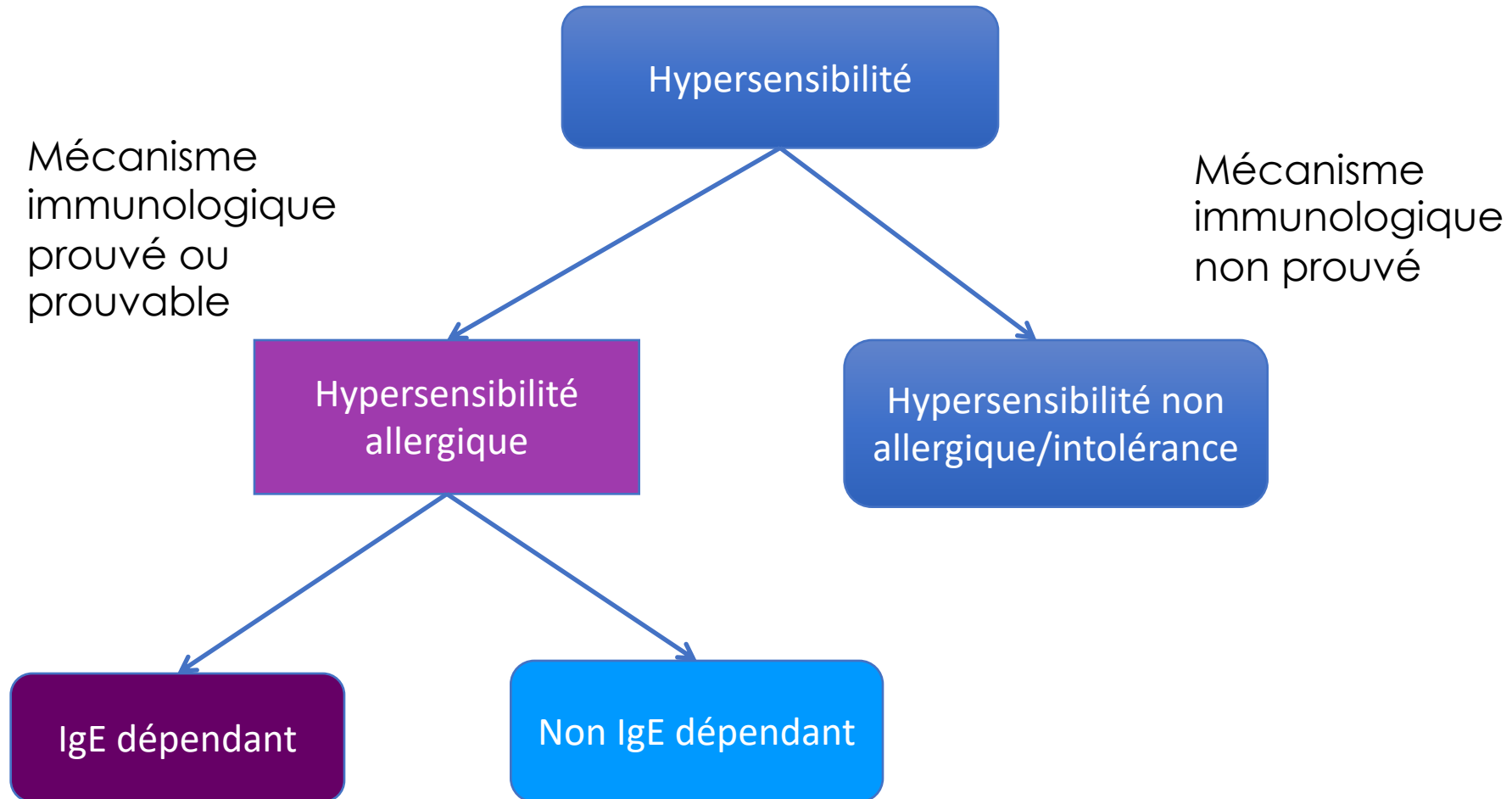
- Cellules de la réponse immunitaire innée
 - Anticorps
 - Lymphocytes T
 - Autres cellules effectrices
 - Médiateurs de l'inflammation
-
- → problème = maintien de la réponse d'hypersensibilité de façon inappropriée. Impossibilité d'éliminer l'antigène responsable (antigène du soi, microbes commensaux...), système de boucles d'amplification de la réponse immunitaire → absence de contrôle. Chronicité.

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	<p>T_H2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils</p> 	<p>Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines)</p> <p>Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)</p>
Antibody-mediated diseases (Type II)	<p>IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens</p> 	<p>Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages)</p> <p>Opsonization and phagocytosis of cells</p> <p>Abnormalities in cellular function, e.g. hormone receptor signaling</p>

Classification des hypersensibilités (Gell et Coombs)

Immune complex-mediated diseases (Type III)	<p>Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane</p> 	Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes
T cell-mediated diseases (Type IV)	<ol style="list-style-type: none"> 1. $CD4^+$ T cells (cytokine-mediated inflammation) 2. $CD8^+$ CTLs (T cell-mediated cytotoxicity) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation 2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation

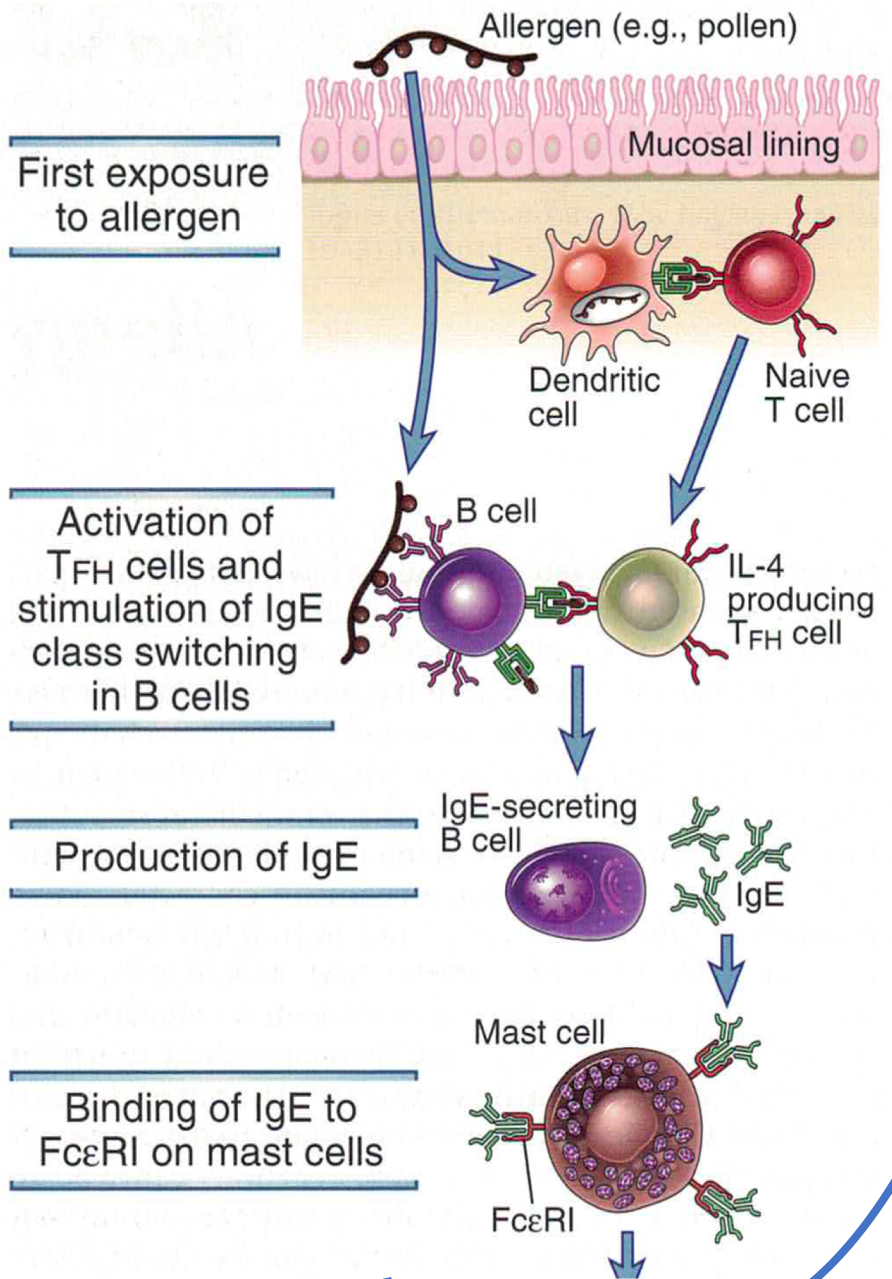
Hypersensibilité/allergie/intolérance



ALLERGIE

HYPERSENSIBILITE DE TYPE I

- 1- Mécanisme général
- 2- La réaction allergique
 - Sensibilisation
 - Réaction immédiate
 - Réaction retardée
- 3- Diagnostic
- 4- Principes thérapeutiques
- 5- A retenir



Repeated exposure to allergen

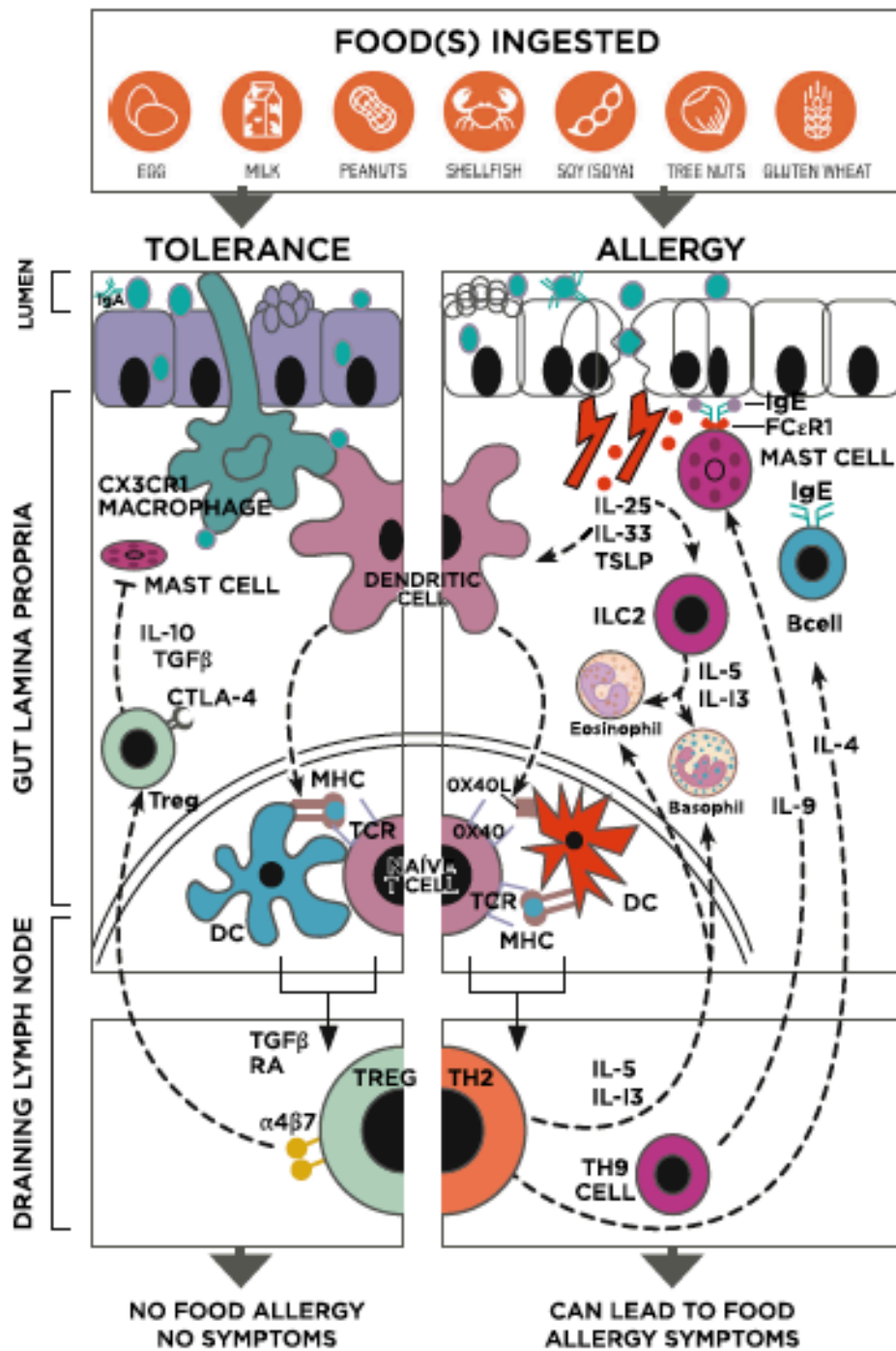
Activation of mast cell: release of mediators

Vasoactive amines, lipid mediators

Cytokines

Immediate hypersensitivity reaction (minutes after repeat exposure to allergen)

Late phase reaction (2-4 hours after repeat exposure to allergen)

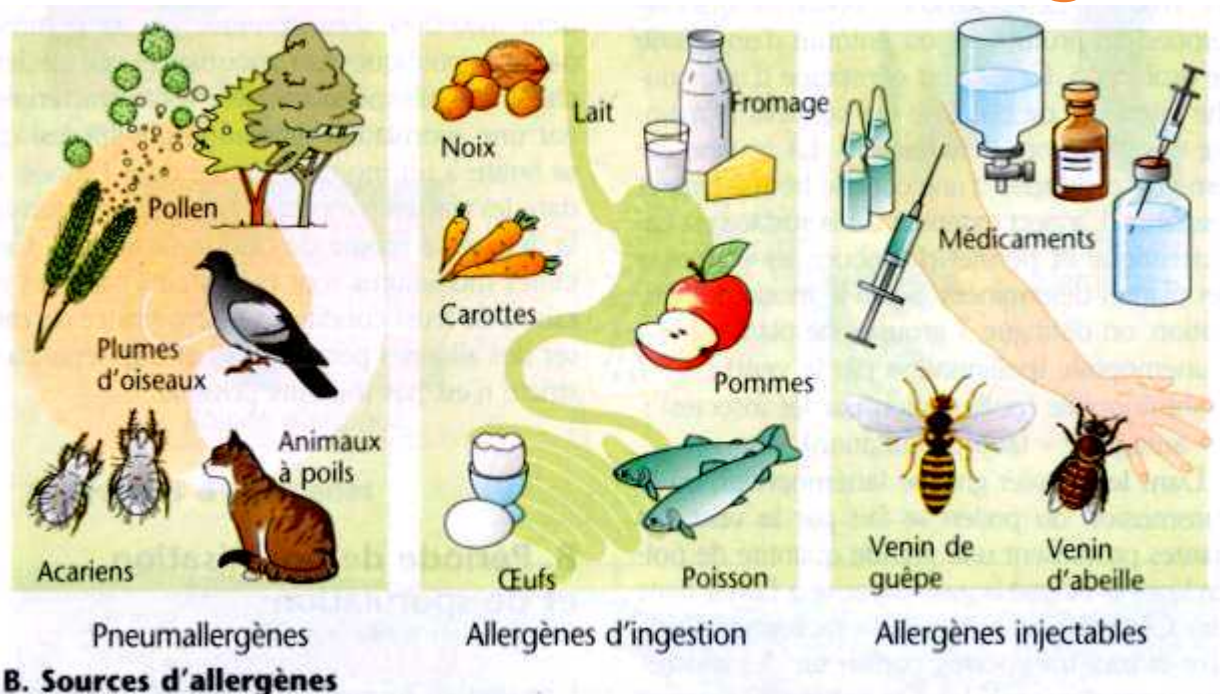


ALLERGIE

HYPERSENSIBILITE DE TYPE I

- 1- Mécanisme général
- 2- La réaction allergique
 - Sensibilisation
 - Réaction immédiate
 - Réaction retardée
- 3- Diagnostic
- 4- Principes thérapeutiques
- 5- A retenir

Sources allergéniques : 4 classes

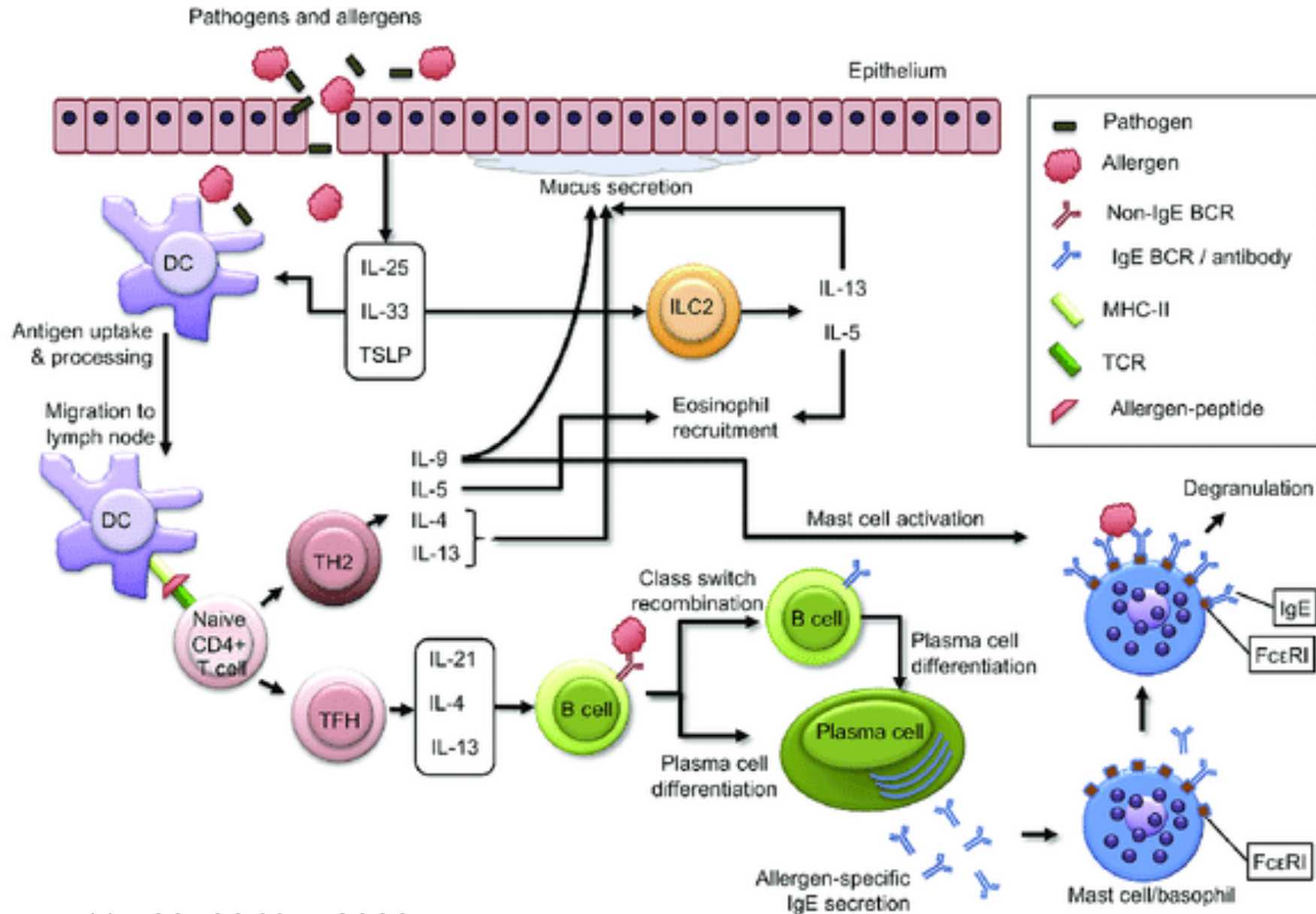


- Pneumallergènes
 - inhalés
- Trophallergènes
 - ingérés
- Allergènes transcutanés
- Allergènes injectables

Mode de pénétration ne préjuge pas du type de symptômes, de la gravité ni de l'évolution de l'allergie

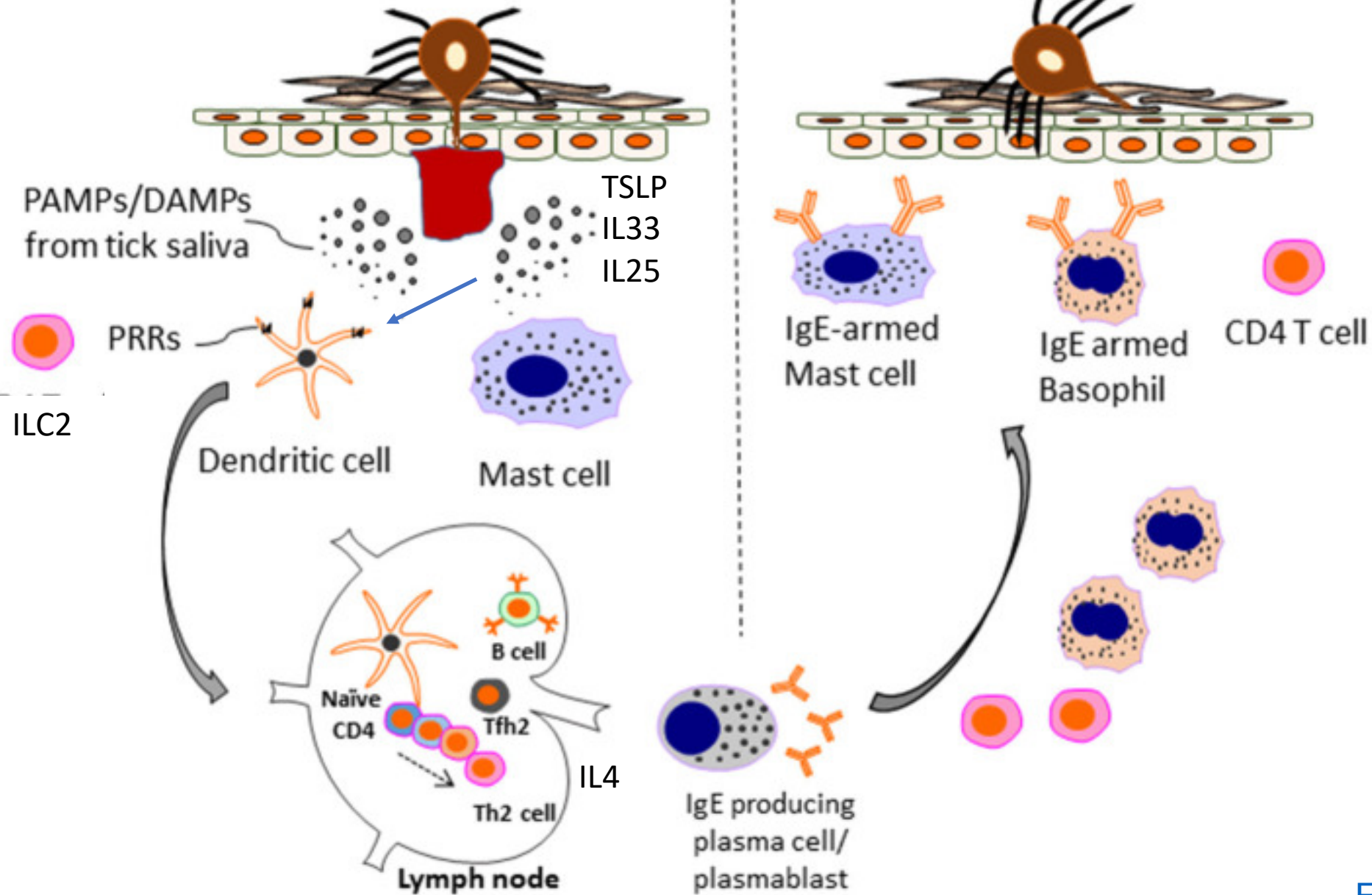
Allergénicité : faible PM (5-70 kD), solubilité, enzymes...

Mécanismes immunologiques de la sensibilisation



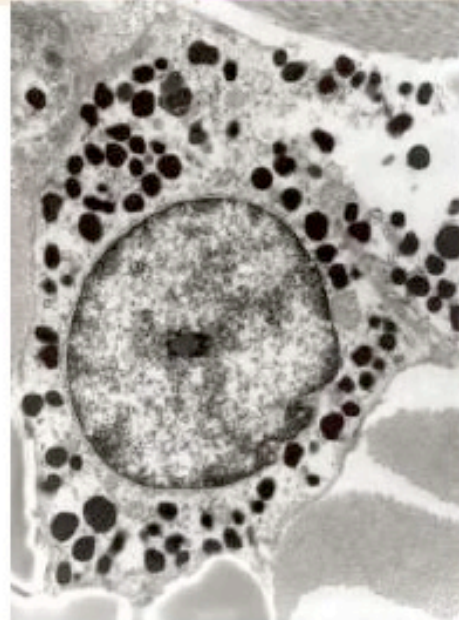
1^{er} contact

2^{ème} contact



Le mastocyte

- Cellules riches en gros granules contenant des amines vasoactives (histamine++) libérés lorsqu'ils sont stimulés.
- Expression constitutive de $Fc\epsilon RI$
- Dispersés dans l'organisme, surtout au niveau des muqueuses.
- Grande hétérogénéité en fonction de la localisation tissulaire.
- Rôle physiologique dans l'inflammation.
- Equivalent circulant du mastocyte: le polynucléaire basophile (lignée distincte).



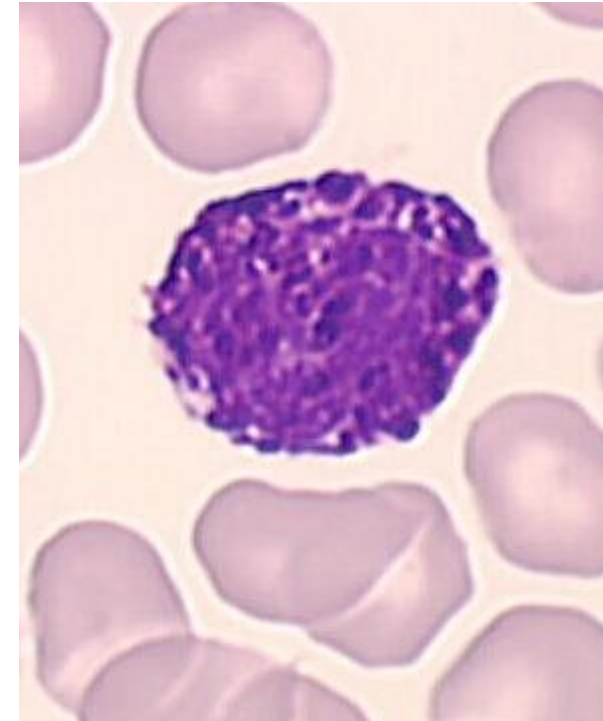
Le polynucléaire basophile

- **PNB** : noyau lobé + granulations cytoplasmiques prenant colorants basiques (bleu de méthylène)

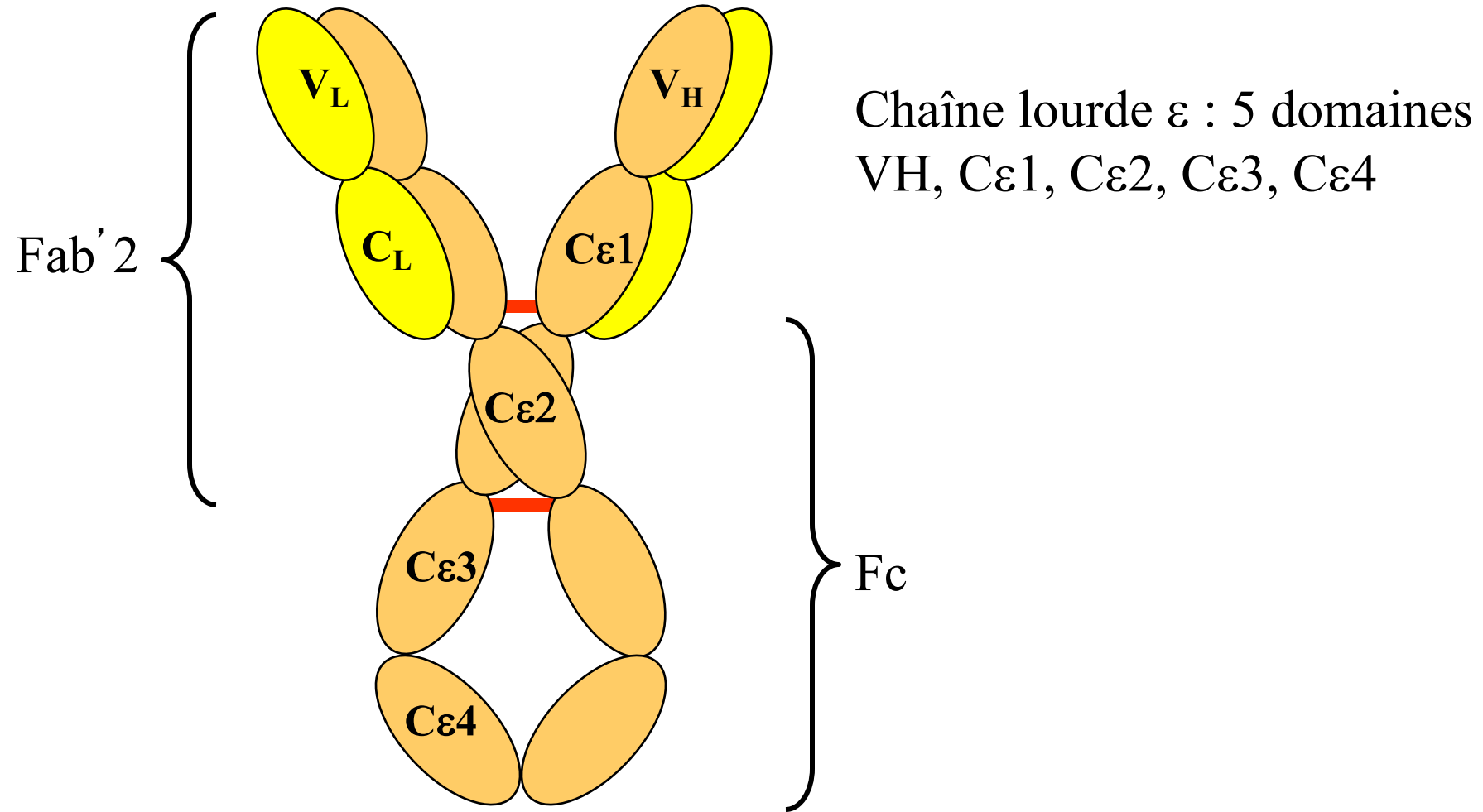
- Marqueurs des granuleux : **CD11a, CD11b, CD13**

- Expression de **FcεR1**

- **PN Basophiles** 0,01 - 0,1 x 10⁹/L dans le sang

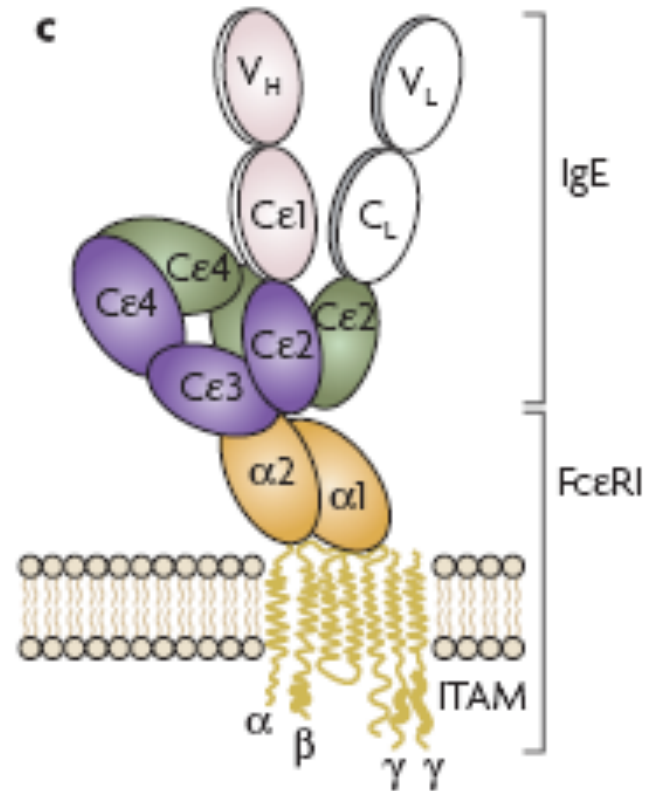


Structure de l'immunoglobuline E

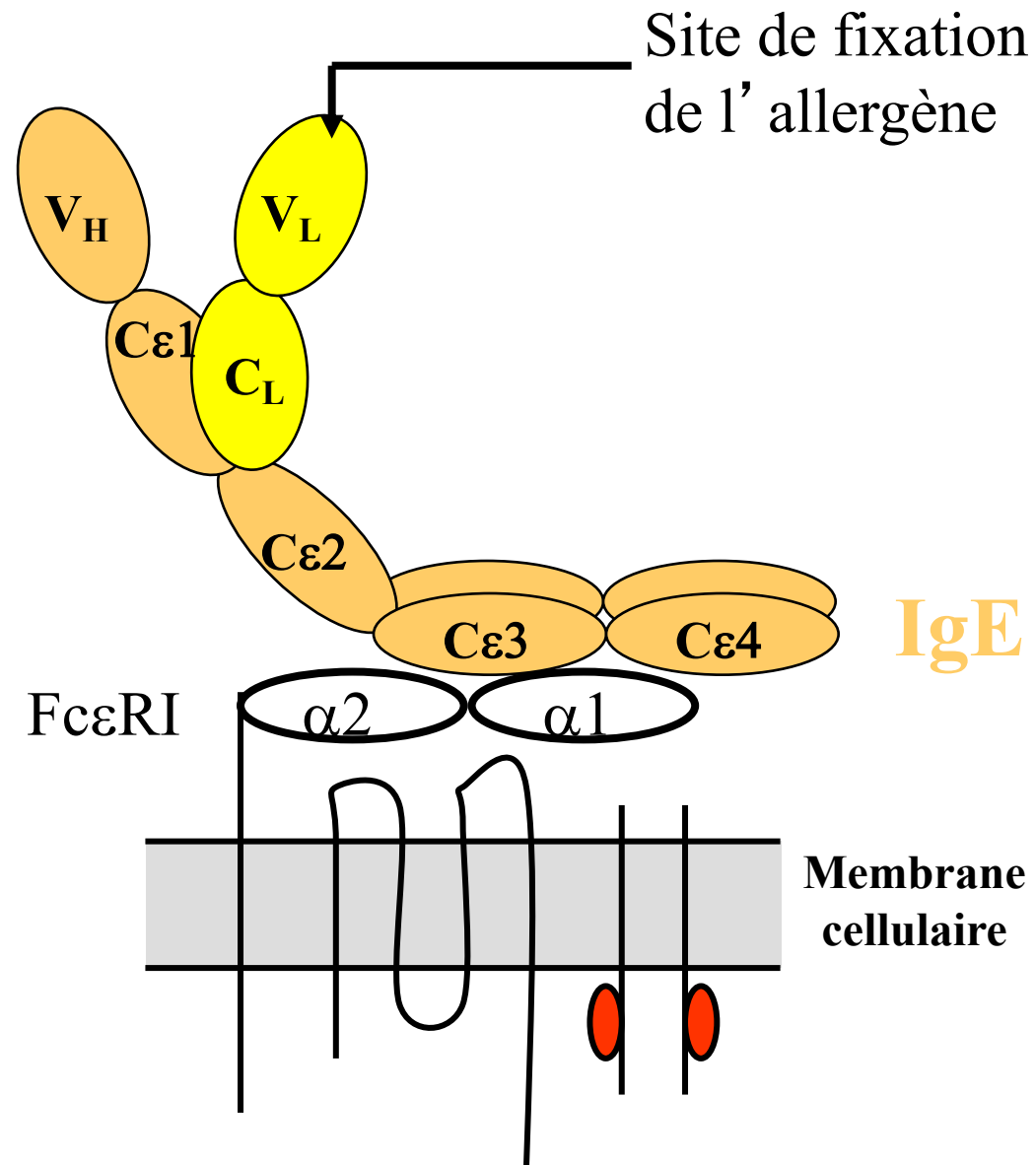


PROPRIETES DE L'IgE

- Ne fixe pas le complément
- Ne franchit pas le placenta
- Cytophilie :
 - RFc ϵ I
 - Demi-vie sérique : courte (= 2,5 jours)
 - Fixée aux cellules : longue (semaines, mois)
- Taux sériques : 10^{-4} g / L
 - les plus faibles des immunoglobulines
- Pas de dépôts d'IgE
- **Support de la réaction allergique**

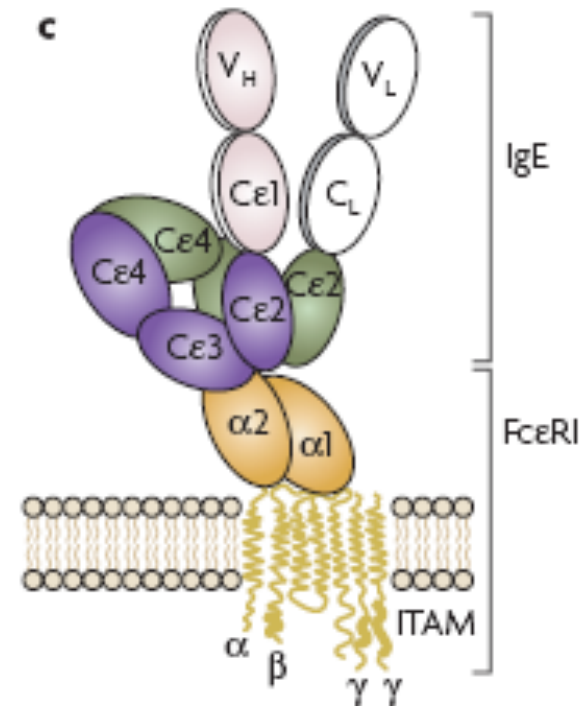
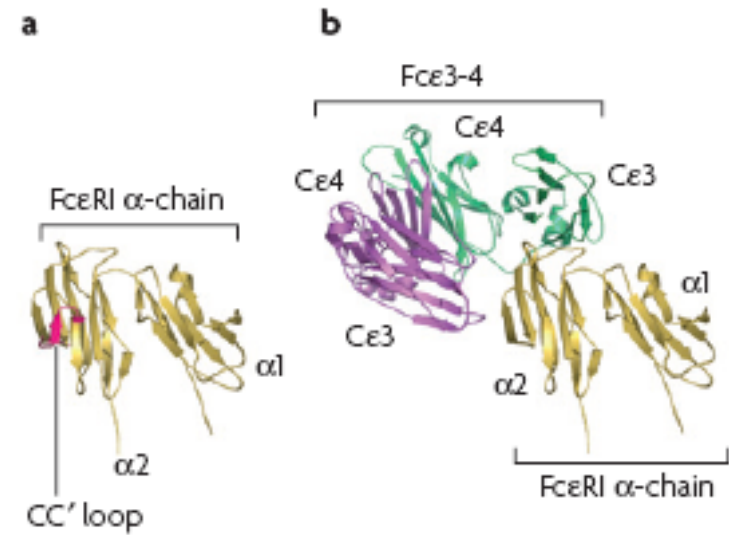


Fixation de l'IgE à la chaîne α du Fc ϵ RI



RECEPTEUR FC ϵ RI

- polynucléaires basophiles, mastocytes
- forte affinité \rightarrow fixe monomère
▼
Sensibilisation
- 4 chaînes
 - 1 chaîne α
 - 1 chaîne β
 - homodimère γ

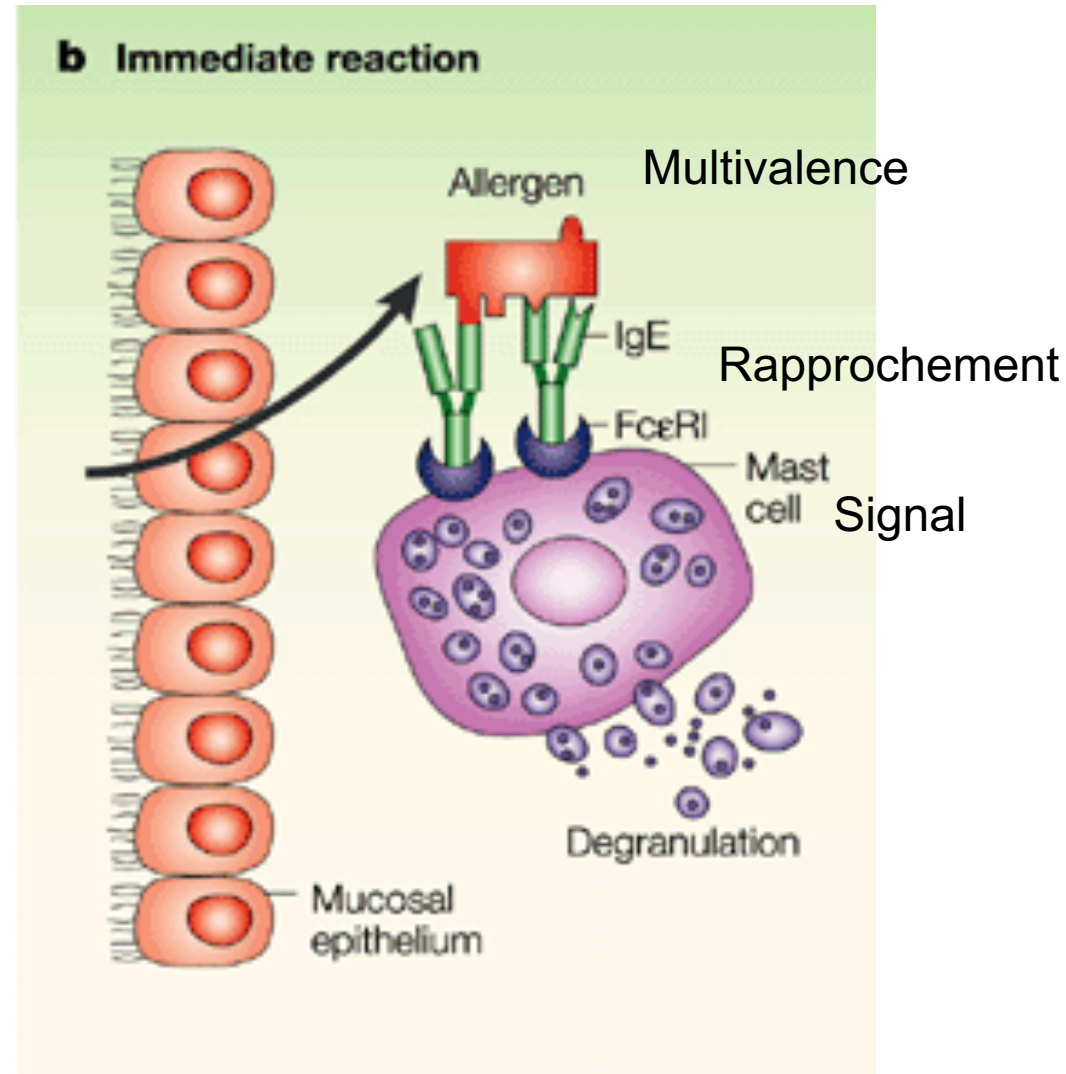


ALLERGIE

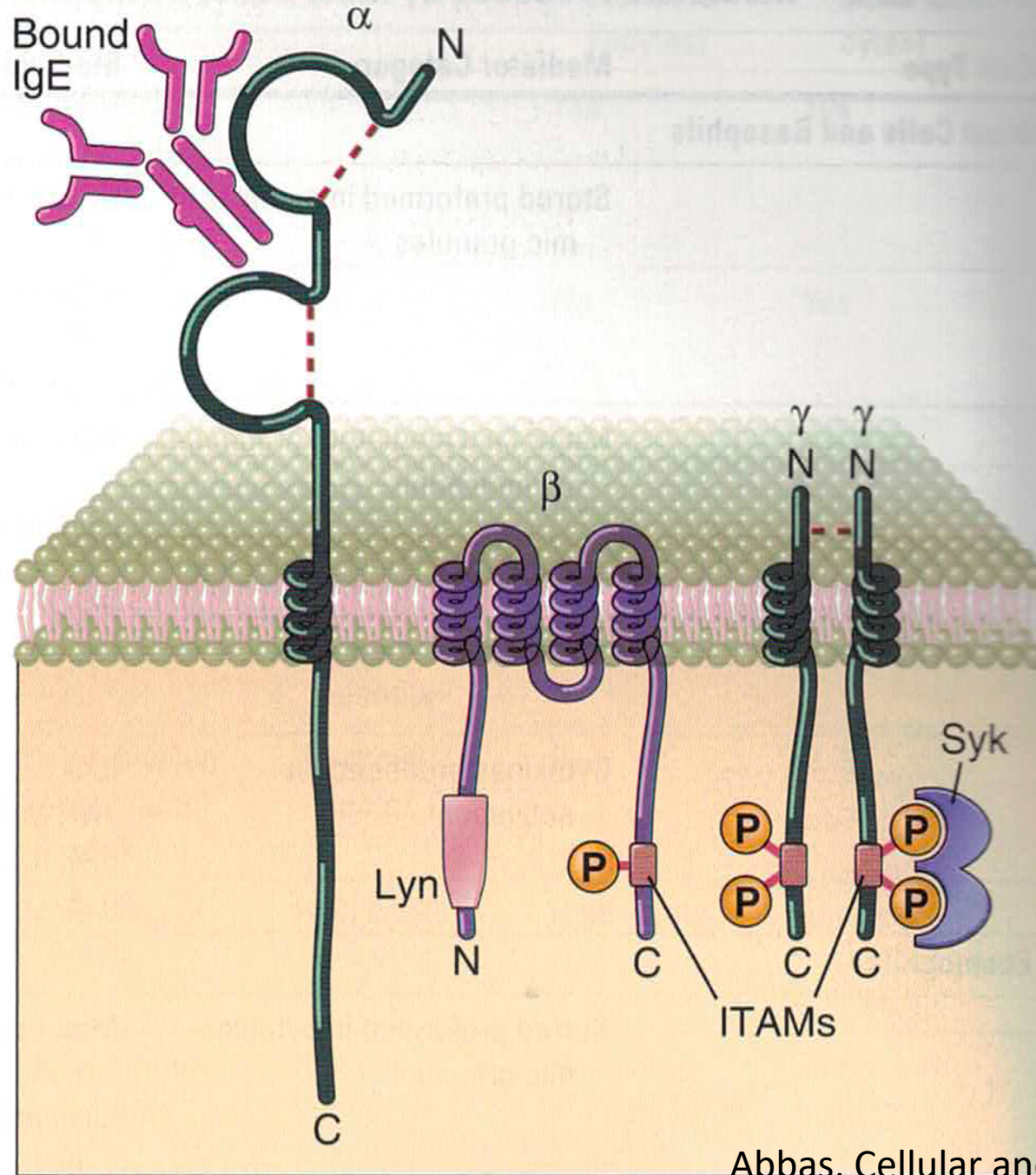
HYPERSENSIBILITE DE TYPE I

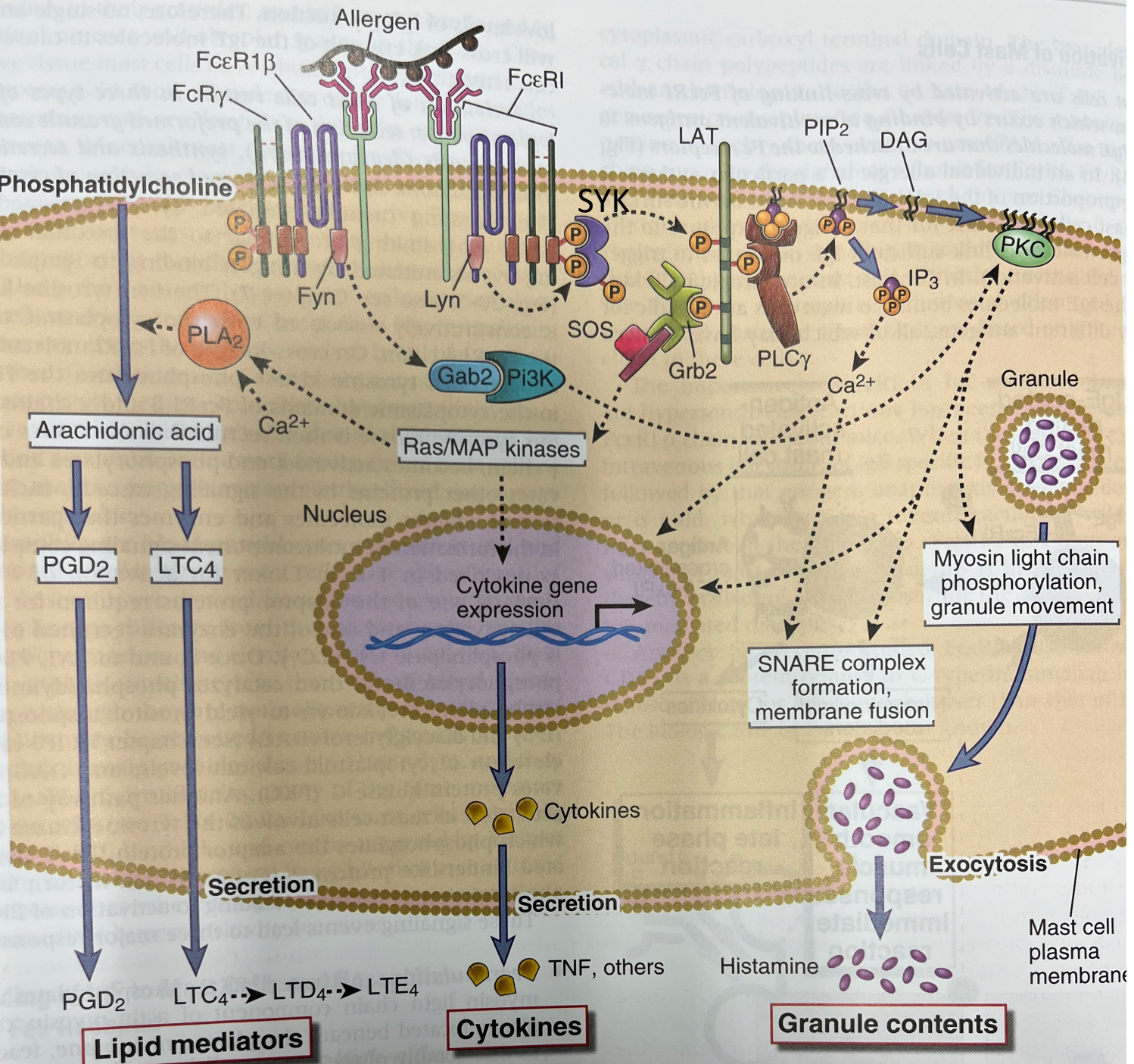
- 1- Mécanisme général
- 2- La réaction allergique
 - Sensibilisation
 - Réaction immédiate
 - Réaction retardée
- 3- Diagnostic
- 4- Principes thérapeutiques
- 5- A retenir

LA REACTION ALLERGIQUE : Déclenchement



FcERI





Evénements biochimiques au cours de l'activation des mastocytes

Médiateurs des mastocytes et effets biologiques

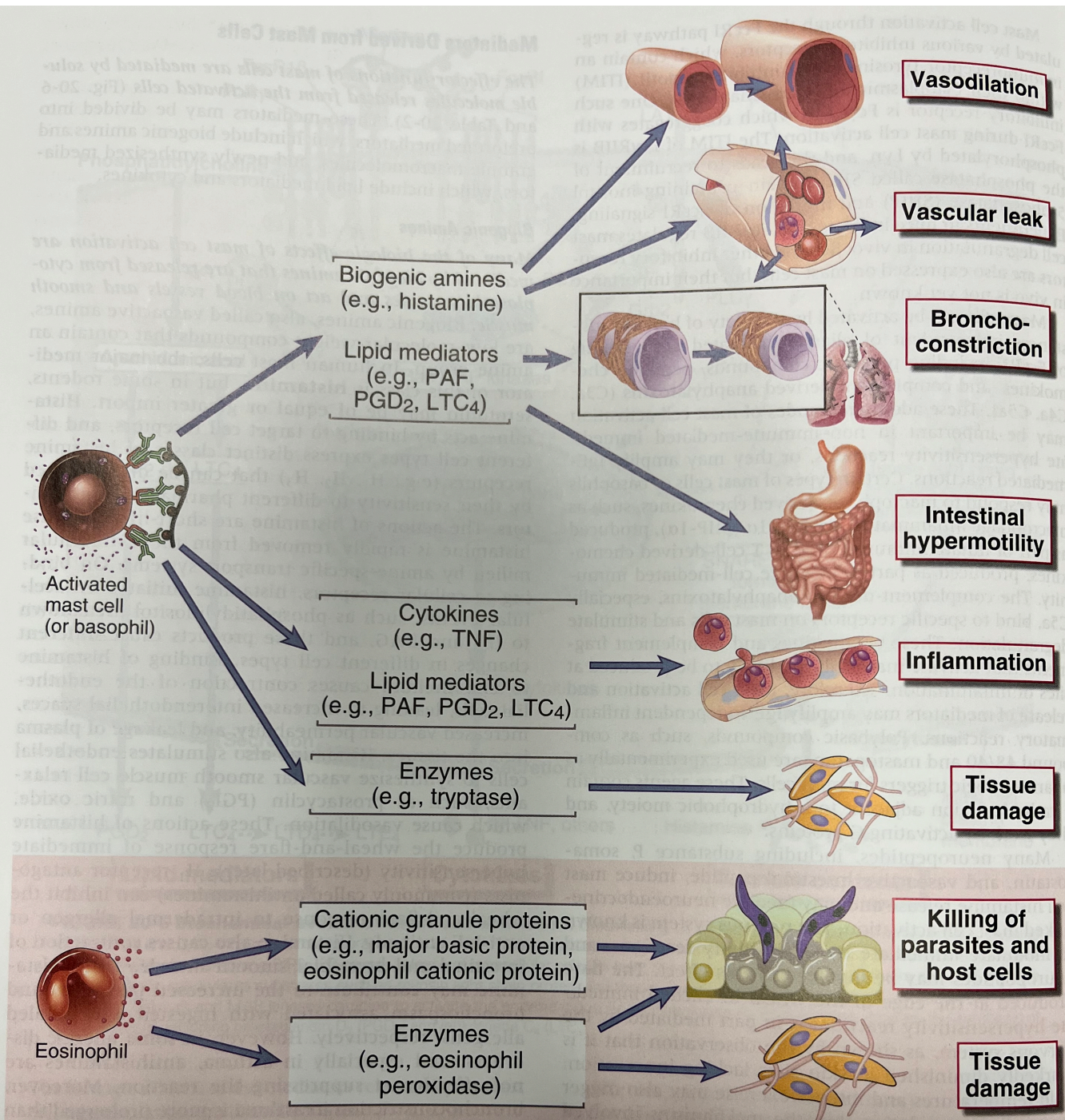
PREFORMES (granules)

Enzymes	Tryptase, chymase, cathepsine G, carboxypeptidase	Remodèlent la matrice du tissu conjonctif
Médiateurs toxiques	Histamine, héparine	↗ Perméabilité vasculaire Contraction des muscles lisses Toxiques pour les parasites

NEOFORMES

Cytokines	IL4, IL13	Stimulent la réponse Th2
	IL3, IL5, GMCSF	Production et activation des éosinophiles
	TNF α	Activation de l'endothélium, inflammation
Chimiokine	MIP1 α	Attire les mono/macrophages et PNN
Médiateurs lipidiques	Leucotriènes C4, D4, E4	Contraction des muscles lisses, perméabilité vasculaire, sécrétion de mucus
	PAF	Attire les leucocytes, ↗ la production des médiateurs lipidiques, active les PNN, les éosinophiles et les plaquettes

Effets des médiateurs de la réaction immédiate



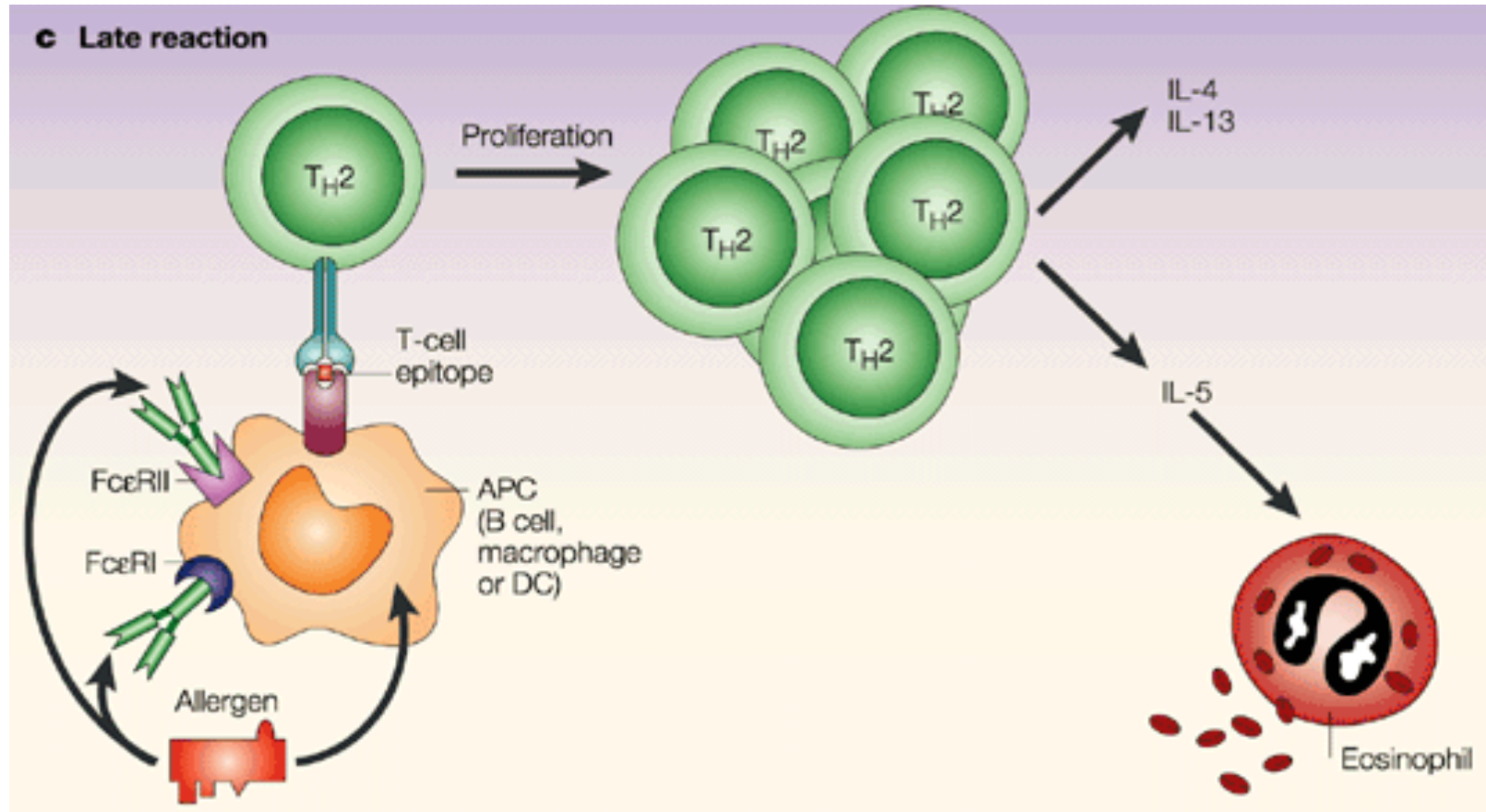
ALLERGIE

HYPERSENSIBILITE DE TYPE I

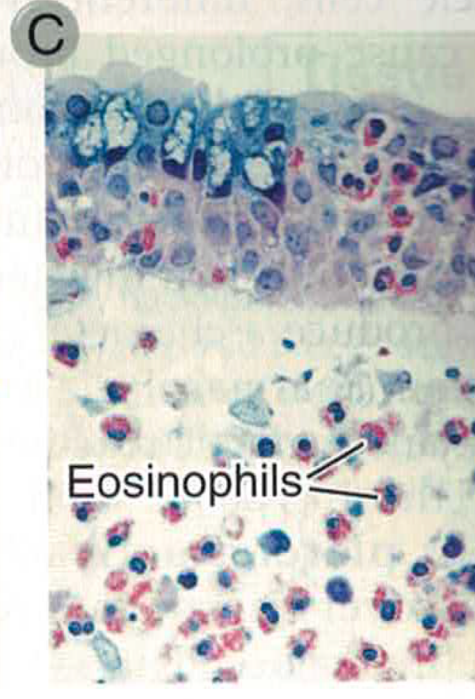
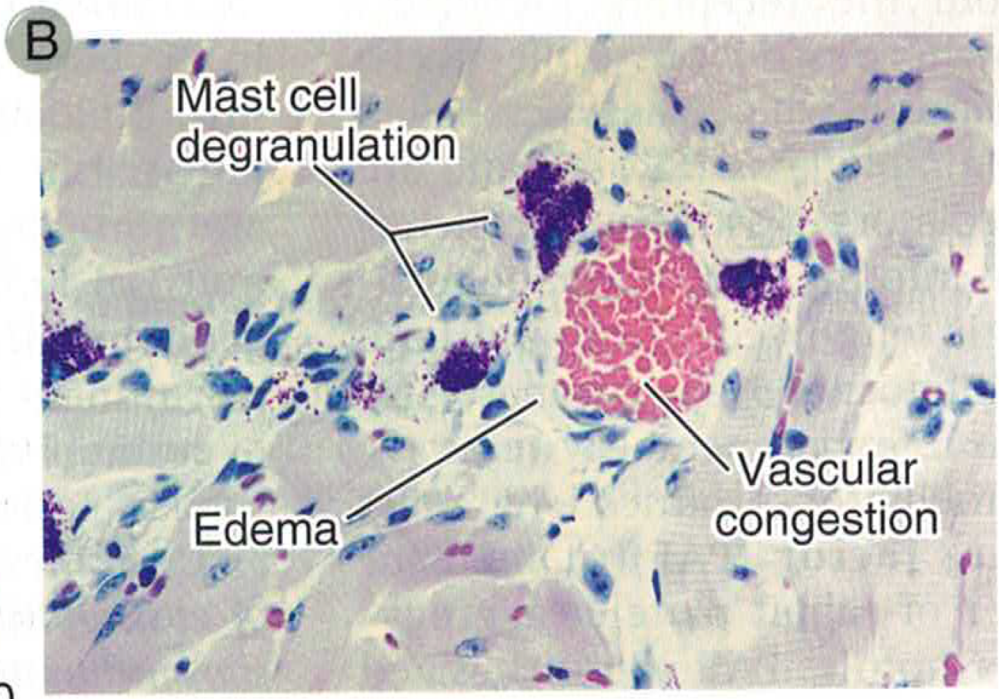
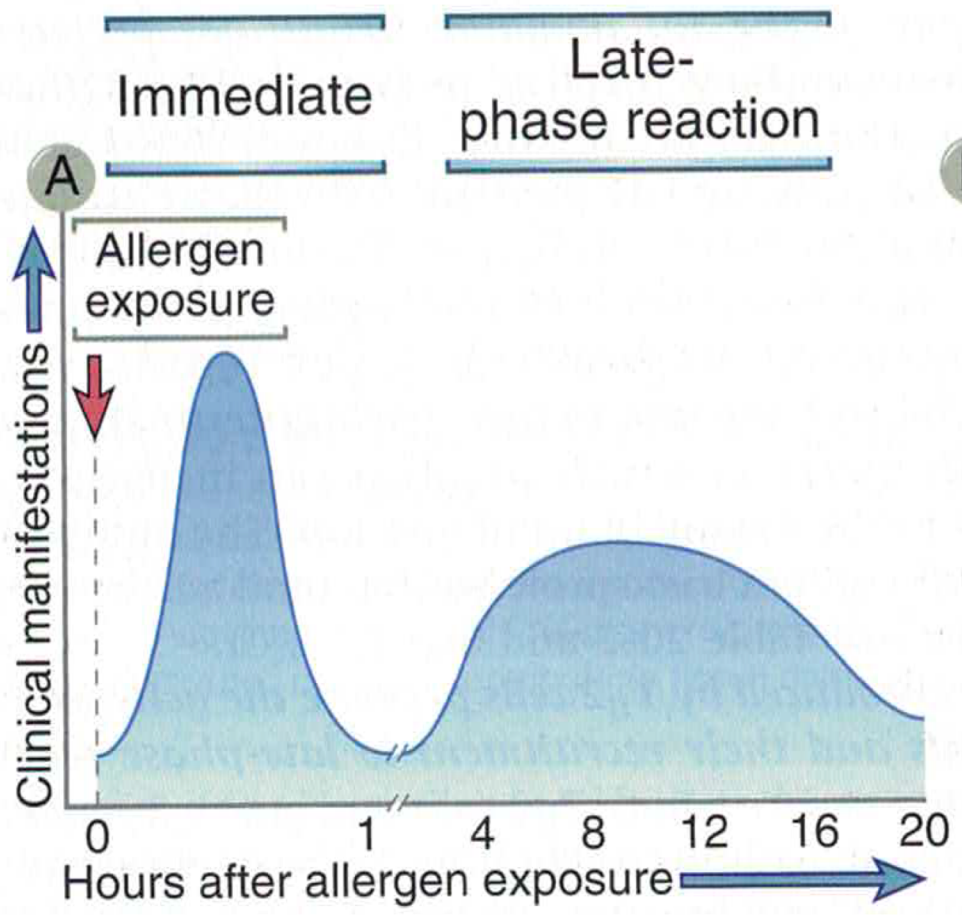
- 1- Mécanisme général
- 2- La réaction allergique
 - Sensibilisation
 - Réaction immédiate
 - Réaction retardée
- 3- Diagnostic
- 4- Principes thérapeutiques
- 5- A retenir

LA REACTION ALLERGIQUE

La phase tardive



- A la réaction immédiate fait suite chez certains patients, une réaction inflammatoire tardive (retardée / 4-6 h après contact)
- Acteurs de phase tardive : **éosinophiles, lymphocytes Th2**



La phase tardive ou réaction inflammatoire localisée

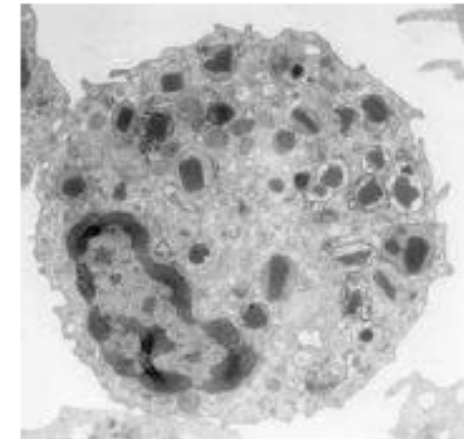
- 4-6 heures après initiation de la réaction allergique - dure 1 à 2 jours
- Infiltration de cellules dites inflammatoires
 - éosinophiles (30%) : la cellule responsable des dégâts tissulaires
 - neutrophiles (30%)
 - lymphocytes T CD4+ activés
 - basophiles
- Médiateurs produits pendant la phase précoce favorisent le recrutement local et l'activation de cellules inflammatoires
 - cytokines : IL-4, TNF α , IL-1
 - chimiokines : IL-8, éotaxine, Rantes, MIP-1a, MCP-3 ..
 - histamine : active les cellules endothéliales (IL-6, IL-8)
 - IgE : activation cellules CD23+

Les polynucléaires éosinophiles

- Noyau bilobé + granules cytoplasmiques fixant colorants acides (éosine)
- Faible quantité dans le sang et le tissu conjonctif associé aux muqueuses respiratoires, intestinales et urogénitales : 2-5 % leucocytes sg - $0,04 - 0,5 \times 10^9/L$
- Hyper éosinophilie : allergie, helminthe
- Les granules contiennent des protéines toxiques et des radicaux libres utilisés dans la défense anti-parasitaire
- Production stimulée par l'IL-5, migration tissulaire contrôlée par une chimiokine spécifiques : l'éotaxine produit normalement par l'épithélium et les macrophages. Les éosinophiles migrent du sang vers les tissus.



Université d'Angers



UCSF school of medicine

Les polynucléaires éosinophiles

Recrutement via PAF-acether, LTB4 et cytokines produites par les mastocytes et les Ly T (IL-3, IL-5, GM CSF)

Activation par les IgE fixées à leurs récepteurs FcεRI et FcεRII

Libération des médiateurs cytotoxiques de l'allergie :

- . MBP : protéine basique majeur**
- . ECP : protéine cationique**
- . EPO : peroxydase**
- . EDN : neurotoxine**

→ Destruction cellulaire, activation non-spécifique des mastocytes, ciliotoxicité pour l'épithélium bronchique → asthme, eczéma atopique

ALLERGIE

HYPERSENSIBILITE DE TYPE I

- 1- Mécanisme général
- 2- La réaction allergique
 - Sensibilisation
 - Réaction immédiate
 - Réaction retardée
- 3- Diagnostic
- 4- Principes thérapeutiques
- 5- A retenir

ALLERGIE

HYPERSENSIBILITE DE TYPE I

- 1- Mécanisme général
- 2- La réaction allergique
 - Sensibilisation
 - Réaction immédiate
 - Réaction retardée
- 3- Diagnostic
- 4- Principes thérapeutiques
- 5- A retenir

ALLERGIE : principes thérapeutiques

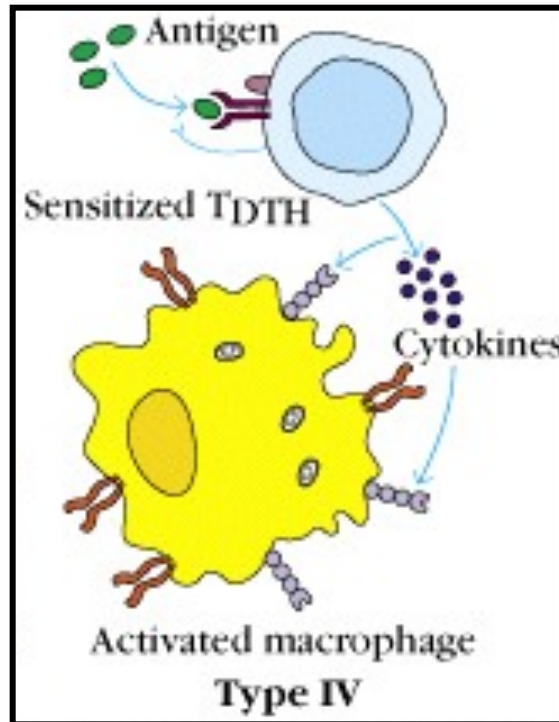
- Eviction
- Désensibilisation :
 - Venin d ' hymenoptère
 - Aéroallergènes
- Symptomatique
 - Corticoïdes
 - Anti-histaminique
 - Bronchodilatateurs
 - Adrénaline (choc)

Anticorps anti-IgE (omalizumab), anti cytokines (anti IL5-
mepolizumab), anti-recepteur de cytokine (anti-recepteur IL4)

HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV

HSR (hypersensibilité retardée)

DTH (Delayed-type hypersensitivity)

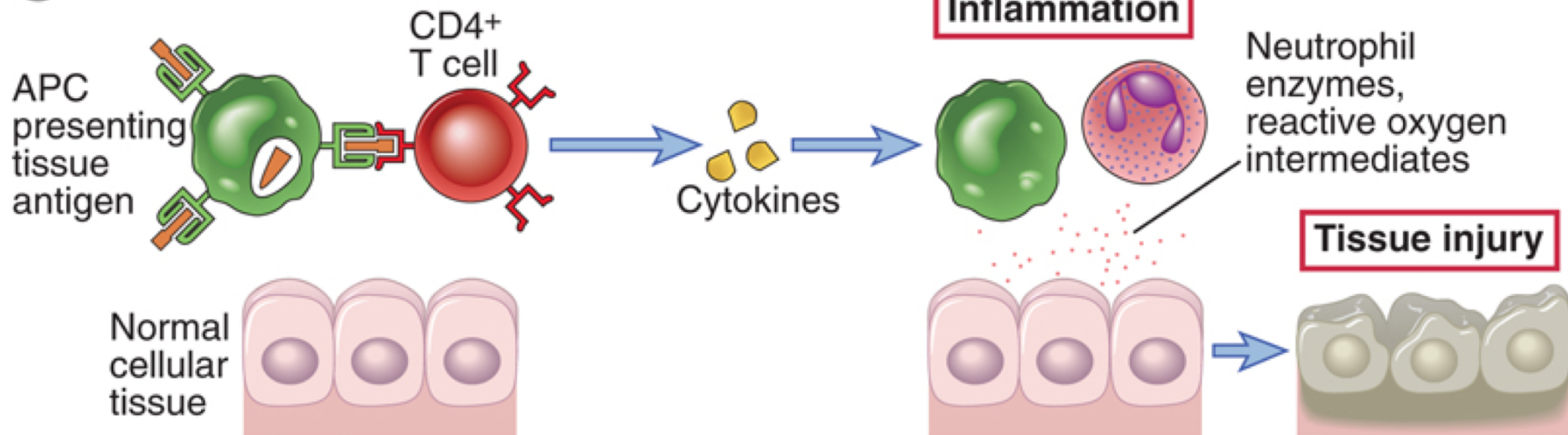


Hypersensibilité de type IV

- Hypersensibilité à médiation cellulaire
 - Hypersensibilité retardée
 - Exemple du Test tuberculinique
 - Impliquée dans beaucoup de maladies auto-immunes, maladies infectieuses et allergie
 - Autre forme : dermatite de contact
-
- Clairement provoquées par cellules T : sujets agammaglobulinémiques
 - Transmission entre animaux d'expérience par transfert de cellules T purifiées ou de lignées de cellules T clonées.

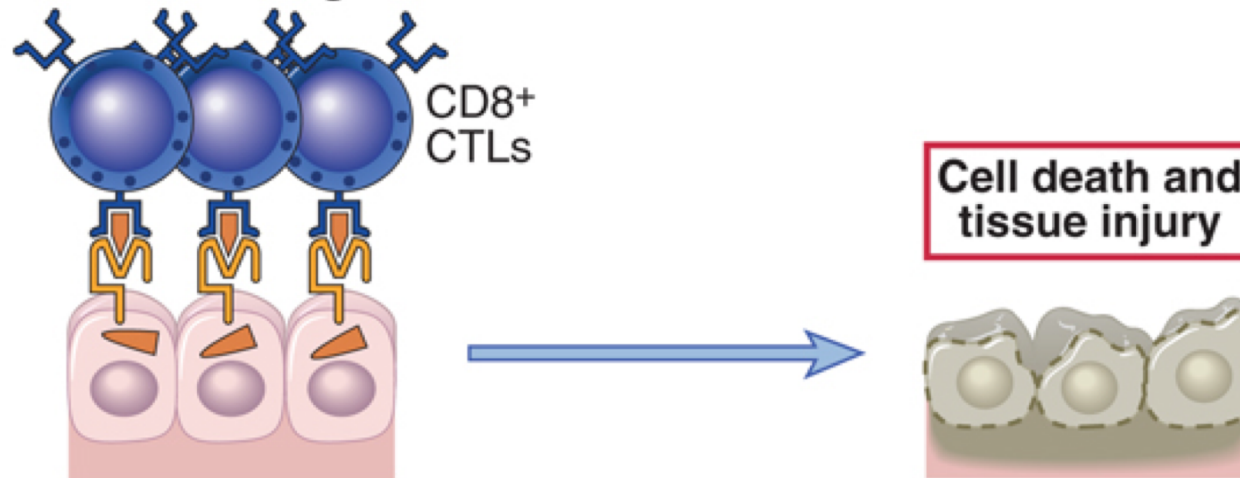
Mécanismes de l'hypersensibilité de type IV : cytokines

Ⓐ Cytokine-mediated inflammation



Mécanismes de l'hypersensibilité de type IV : CTL

Ⓑ T cell-mediated killing of host cells



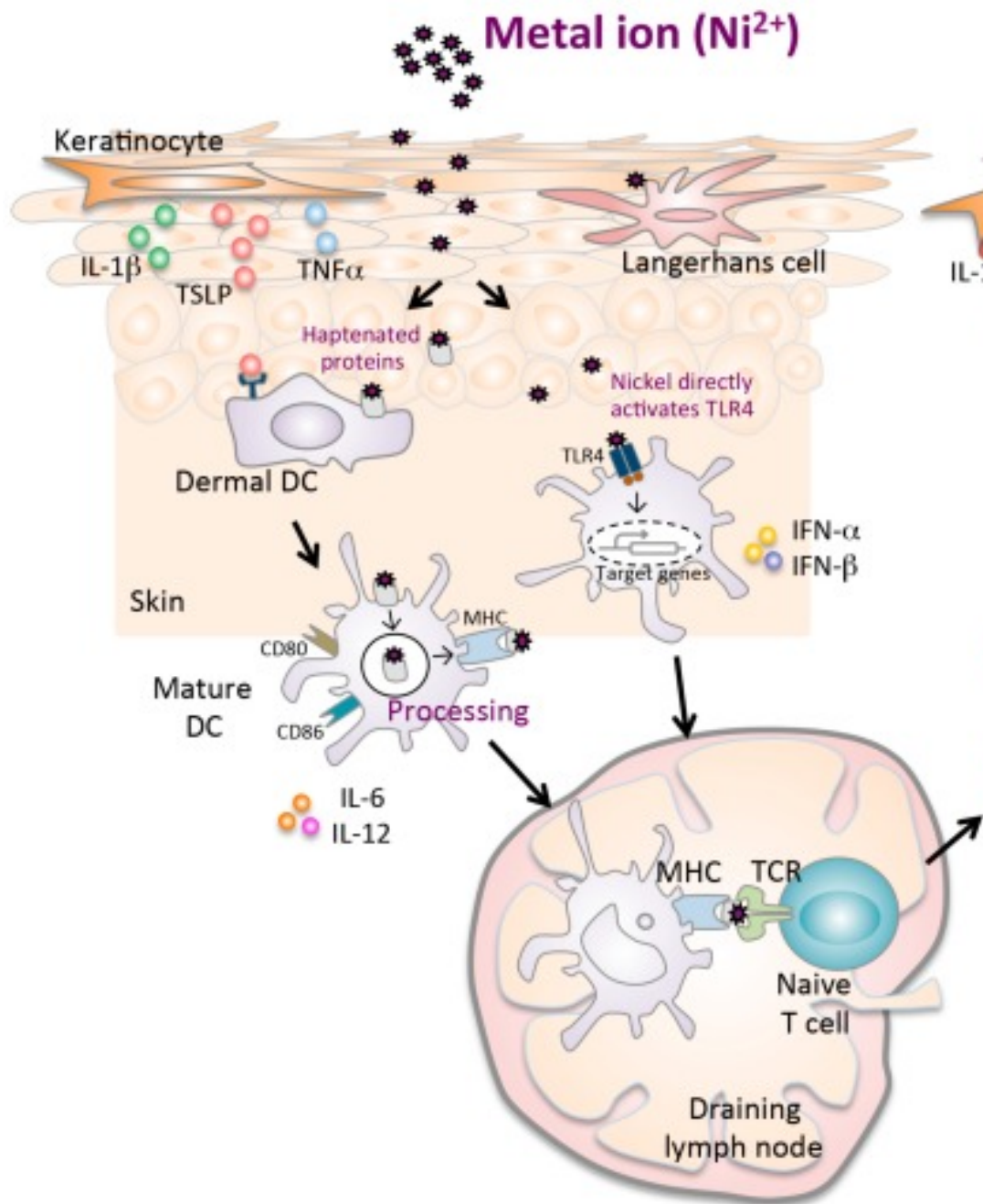
Abbas et al: Basic Immunology, 4e
Copyright © 2014, 2011, 2009, 2006, 2004, 2001 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc

Exemples

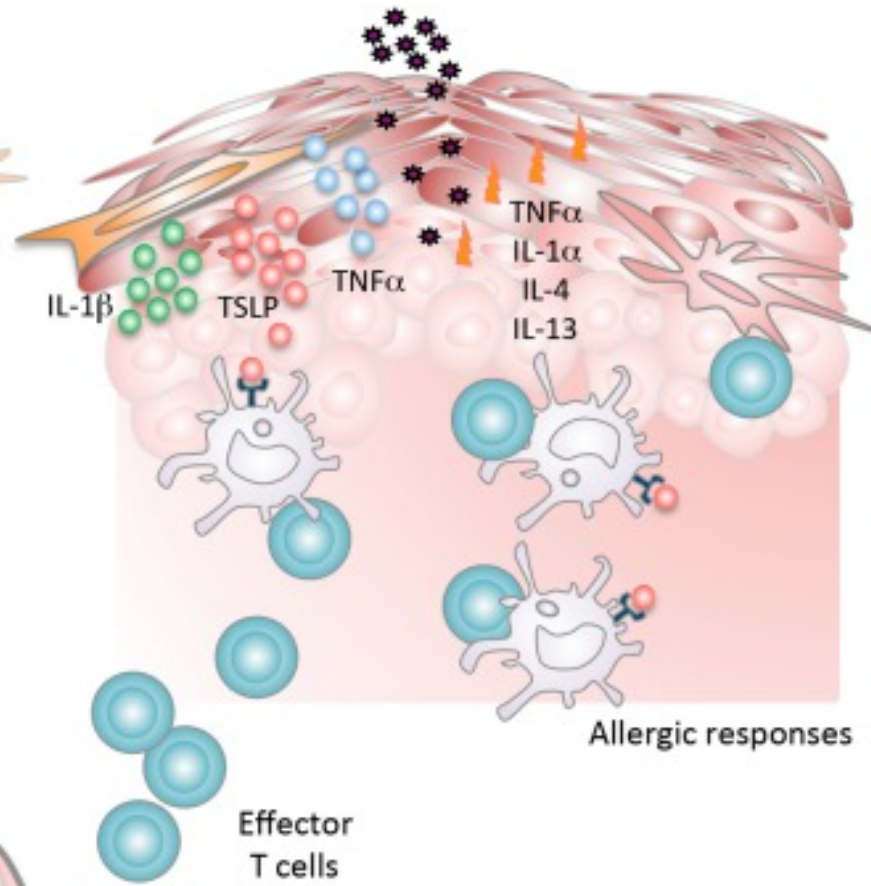
1) HS de contact

- Classique=nickel ou pentadécacatéchol (sumac vénéneux), poison ivy
 - Haptènes < 1kDa
 - Pénétration de l'épiderme par l'haptène et complexation avec protéines tissulaires
 - Exemple classique = DNCB (dinitrochlorobenzene) se lie au complexe CMH-peptide
- hypersensibilité de contact à type eczéma : nickel, fibres, produits chimiques et cosmétiques.

Sensitization phase



Elicitation phase



Allergie au nickel

HS IV (suite)

1) HS de contact



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Sumac vénéneux

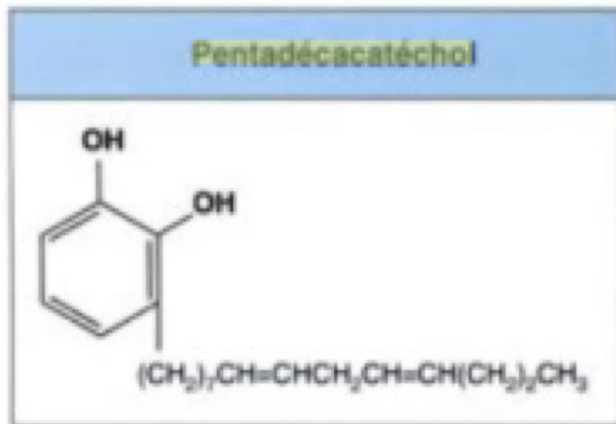
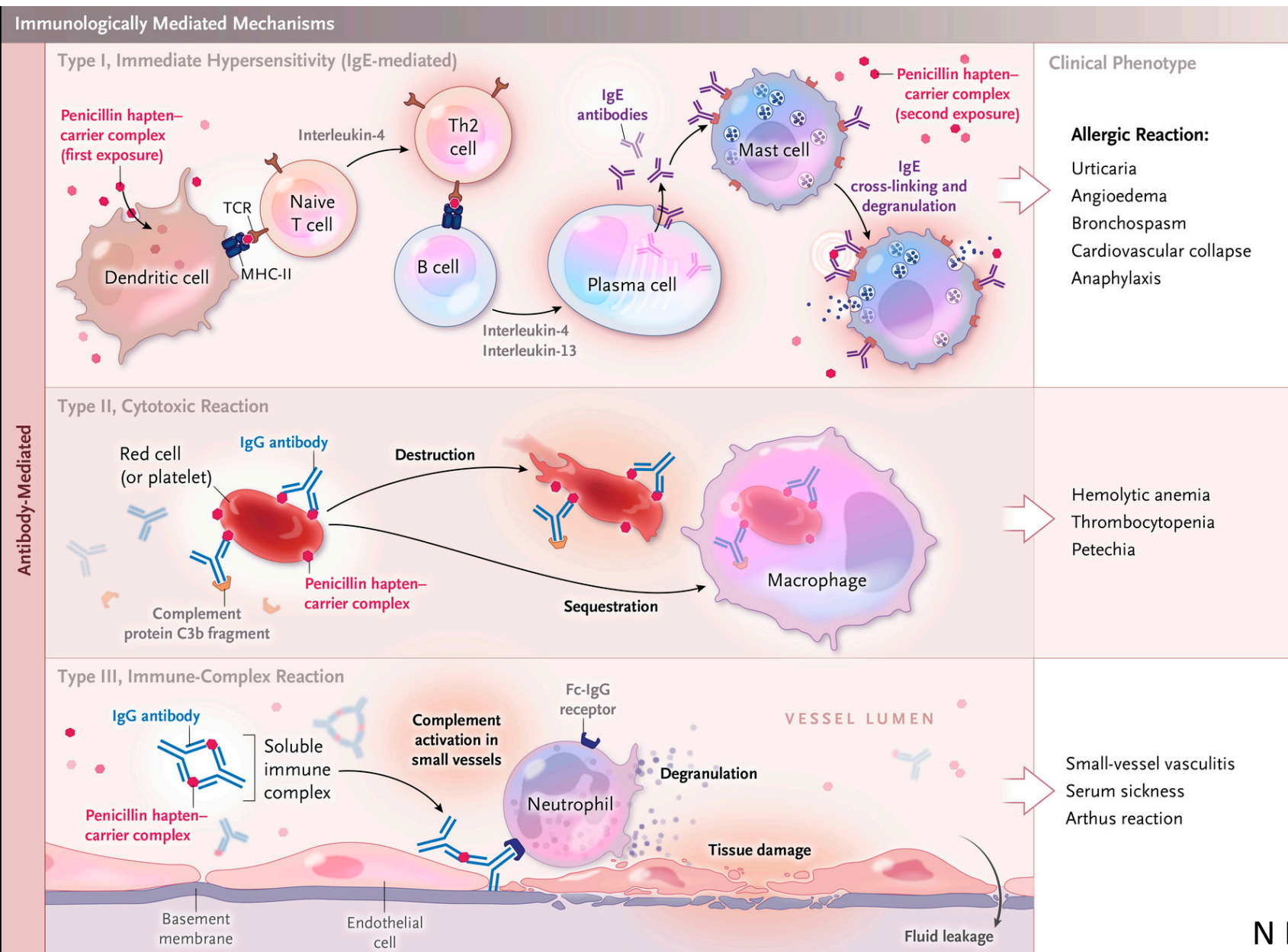


Figure 10.35 Le contact physique avec le sumac vénéneux transfère du pentadécacatéchol, qui provoque la dermatite de contact. La structure chimique du pentadécacatéchol est représentée dans le panneau supérieur. La photographie montre les lésions vésiculaires de la peau sur la main d'un patient avec une dermatite causée par contact avec le sumac vénéneux. Document de R. Geha.

Conclusion : exemple de l'allergie aux pénicillines



Conclusion : exemple de l'allergie aux pénicillines

