

Physiopathologie de l'anaphylaxie

Luc COLAS
Allergologie - Immunologie clinique
MCU-PH en immunologie
PFTA & CR2TI - UMR 1064

Plan de l'exposé

- Définition concernant l'anaphylaxie
- Physiopathologie de l'anaphylaxie médiée par les IgE
- Physiopathologie de l'anaphylaxie non-médiée par les IgE
- Conclusion

L'anaphylaxie, c'est quoi ?

De brèves définitions afin de mieux se comprendre.

ANAPHYLAXIE : un peu d'étymologie ...

- Mot inventé en **1902** par Richet & Portier à partir de racines grecques à l'époque pasteurienne (vaccination) alors qu'ils cherchaient à protéger des chiens contre des venins de méduse.
 - ana « en sens contraire »
 - phulaxos « protection »

Manifestations cliniques des hypersensibilités immédiates = anaphylaxie

= réaction apparaissant rapidement/brutalement suivant l'exposition à un antigène n'appartenant au soi **ou** spontanément (pas d'allergène identifié a priori).

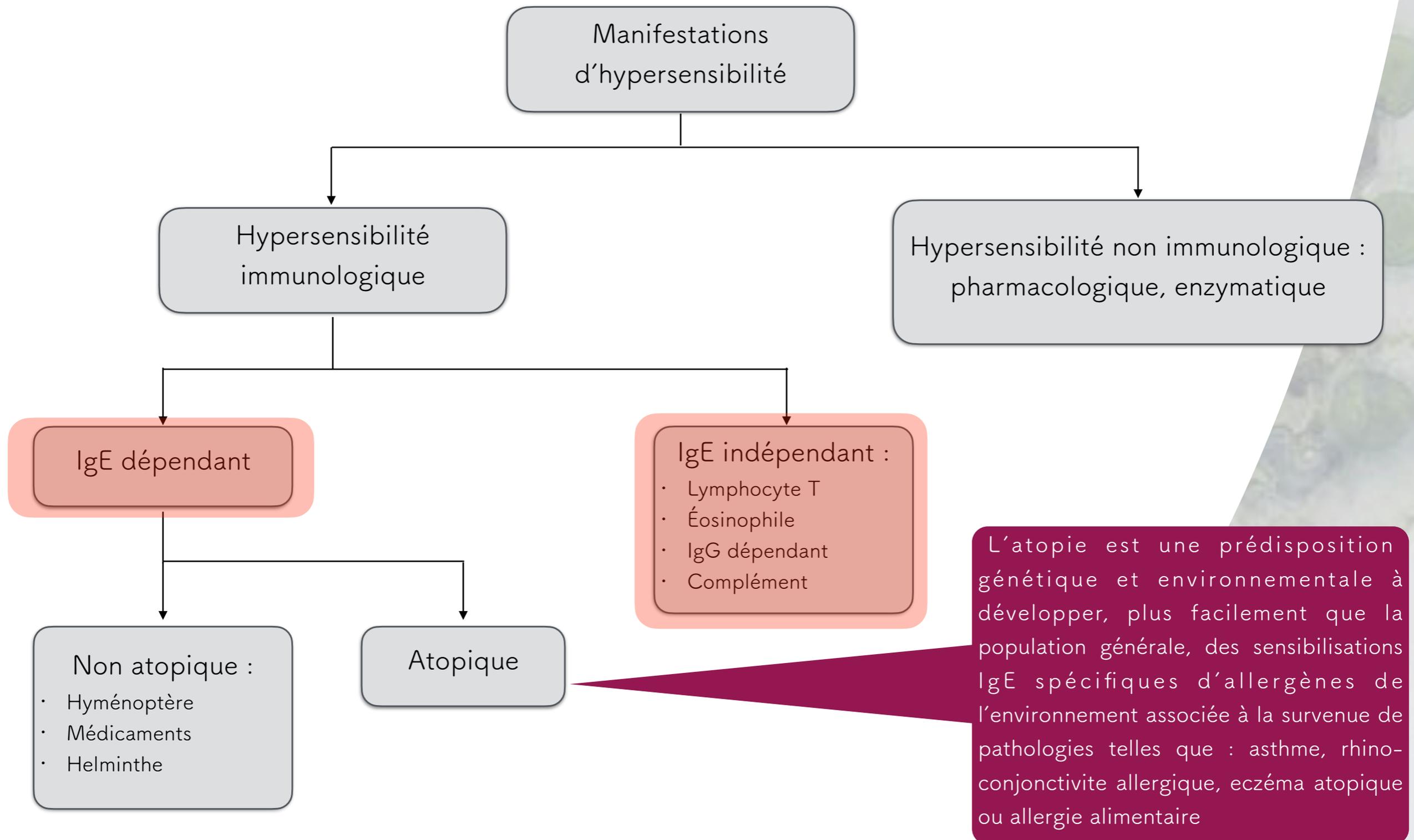
L'anaphylaxie est un syndrome (ensemble de signes cliniques) ne préjugant pas du mécanisme sous-jacent (IgE-dépendant, pharmacologique ... etc)

La réaction peut être :

- Cutanée : **Urticaire**
- et/ou Muqueuse : **angioœdème**
- et/ou ORL : rhinite, prurit laryngée, **œdème laryngé**, dysphonie
- et/ou respiratoire : toux, sifflements, bronchospasme
- et/ou Ophtalmologique : conjonctivite, œdème palpébrale
- et/ou Digestive : nausées, diarrées, douleurs abdominales, vomissements,
- et/ou Générale : malaise, **choc anaphylactique**

Présentation polymorphe

Ombrelle des hypersensibilités



Existe-il une différence entre hypersensibilité et allergie ?

- Allergie = réaction secondaire à l'exposition à un antigène n'appartenant pas au soi ayant un pouvoir immunogène (IgE et/ou LyT/B spécifiques) aboutissant à des manifestations cliniques et biologiques évocatrices de maladies allergiques.

⇒ **Mémoire immunologique = Immunisation = sensibilisation**

- Hypersensibilité : mécanisme(s) moléculaire(s) et/ou cellulaire(s) pathologique(s) non nécessairement immunologique(s) aboutissant à des manifestations cliniques diverses et variées.

⇒ **Réaction excessive non nécessairement immunisante**

Physiopathologie de l'anaphylaxie

2 grands mécanismes :

- **médiée par l'IgE = allergie immédiate**
- sans mémoire IgE = hypersensibilité NON allergique

Physiopathologie de l'anaphylaxie

2 grands mécanismes :

- **médiée par l'IgE = allergie immédiate**
- sans mémoire IgE = hypersensibilité NON allergique

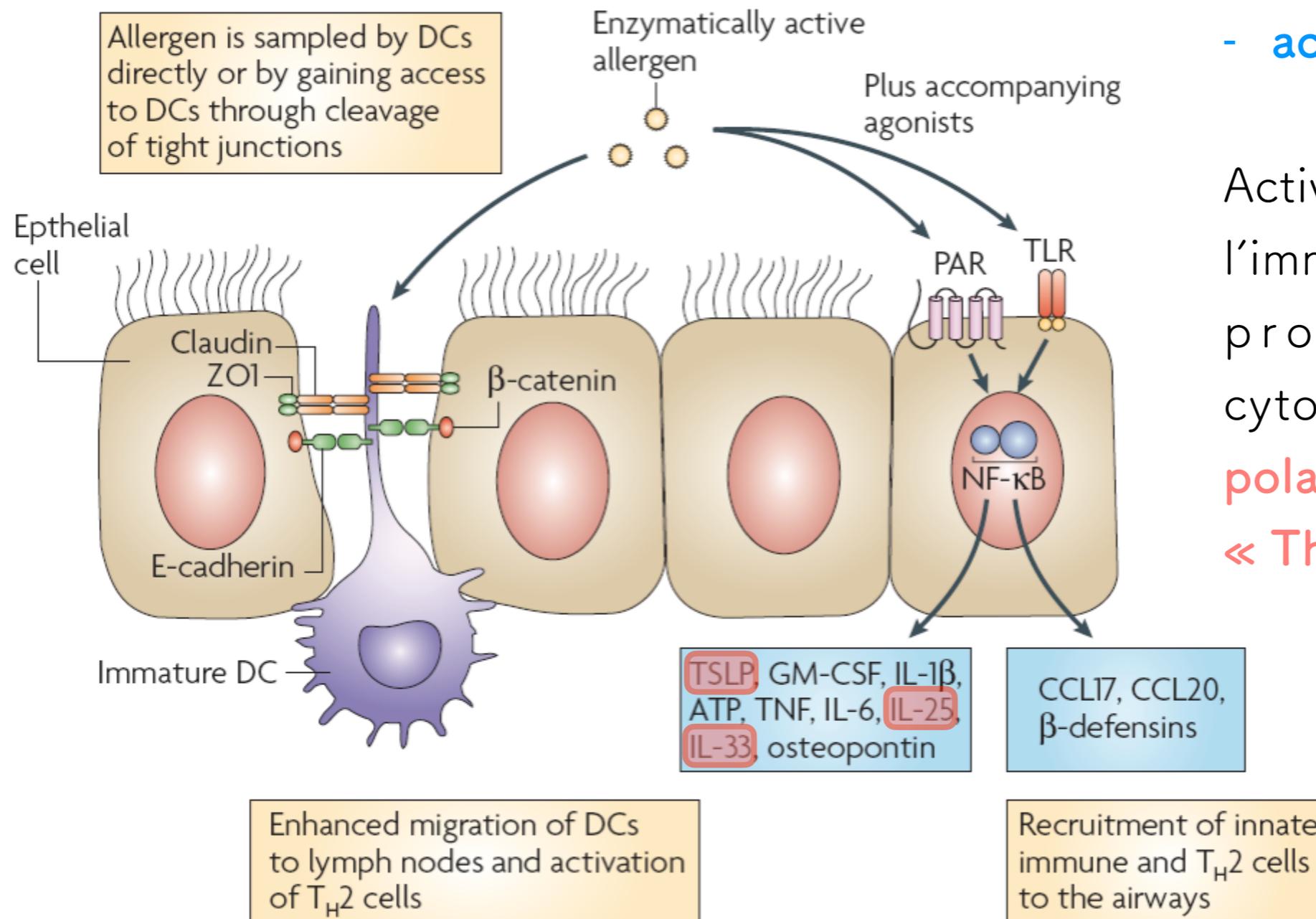
Physiopathologie de la réaction allergique IgE médiée

Phase de sensibilisation = la réaction épithéliale

Les allergènes :

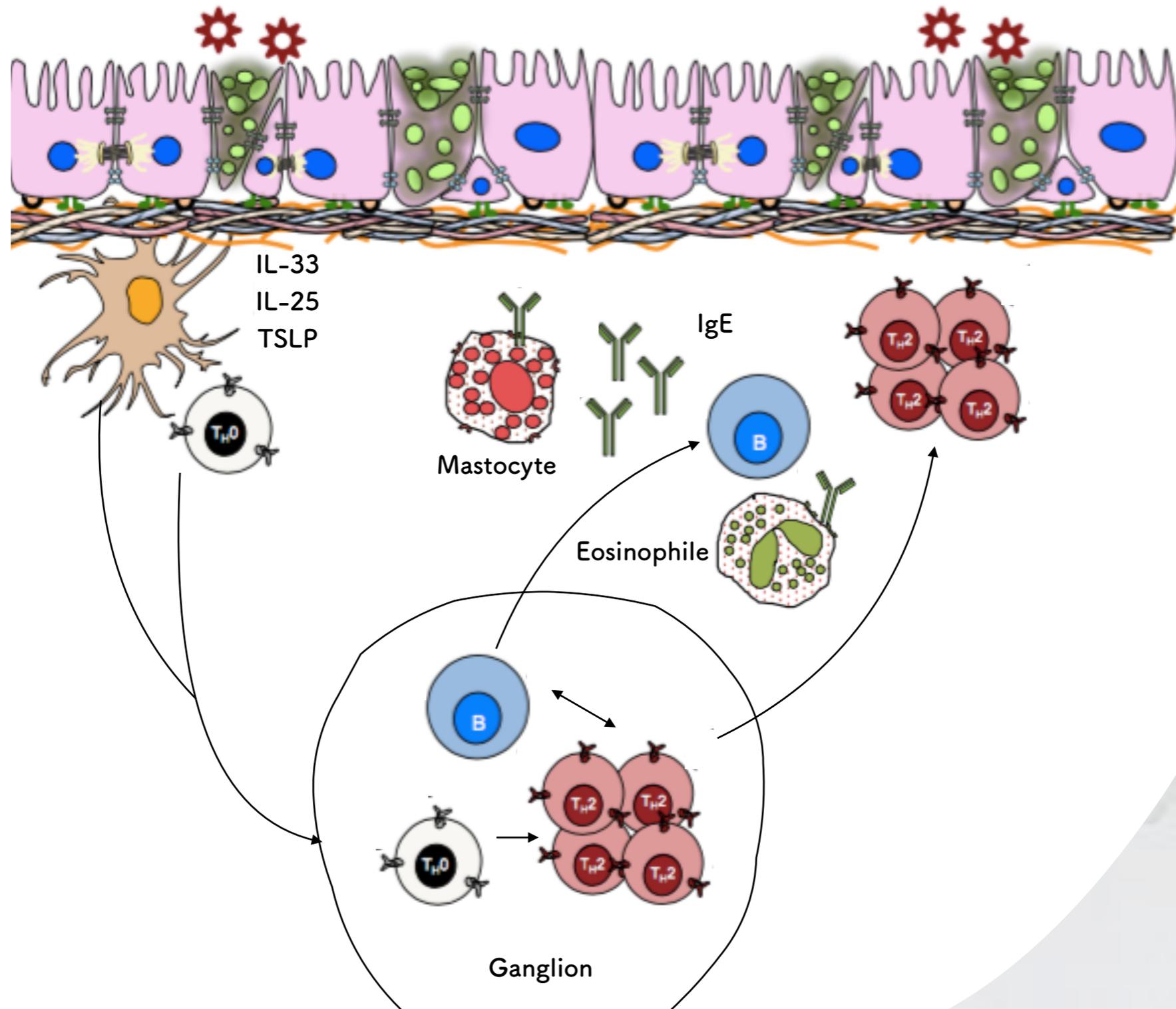
- nature protéique
- activité enzymatique propre

Activation des récepteurs de l'immunité innée (PRR) avec production précoce de cytokines pro-inflammatoires polarisant vers une réponse « Th2 »



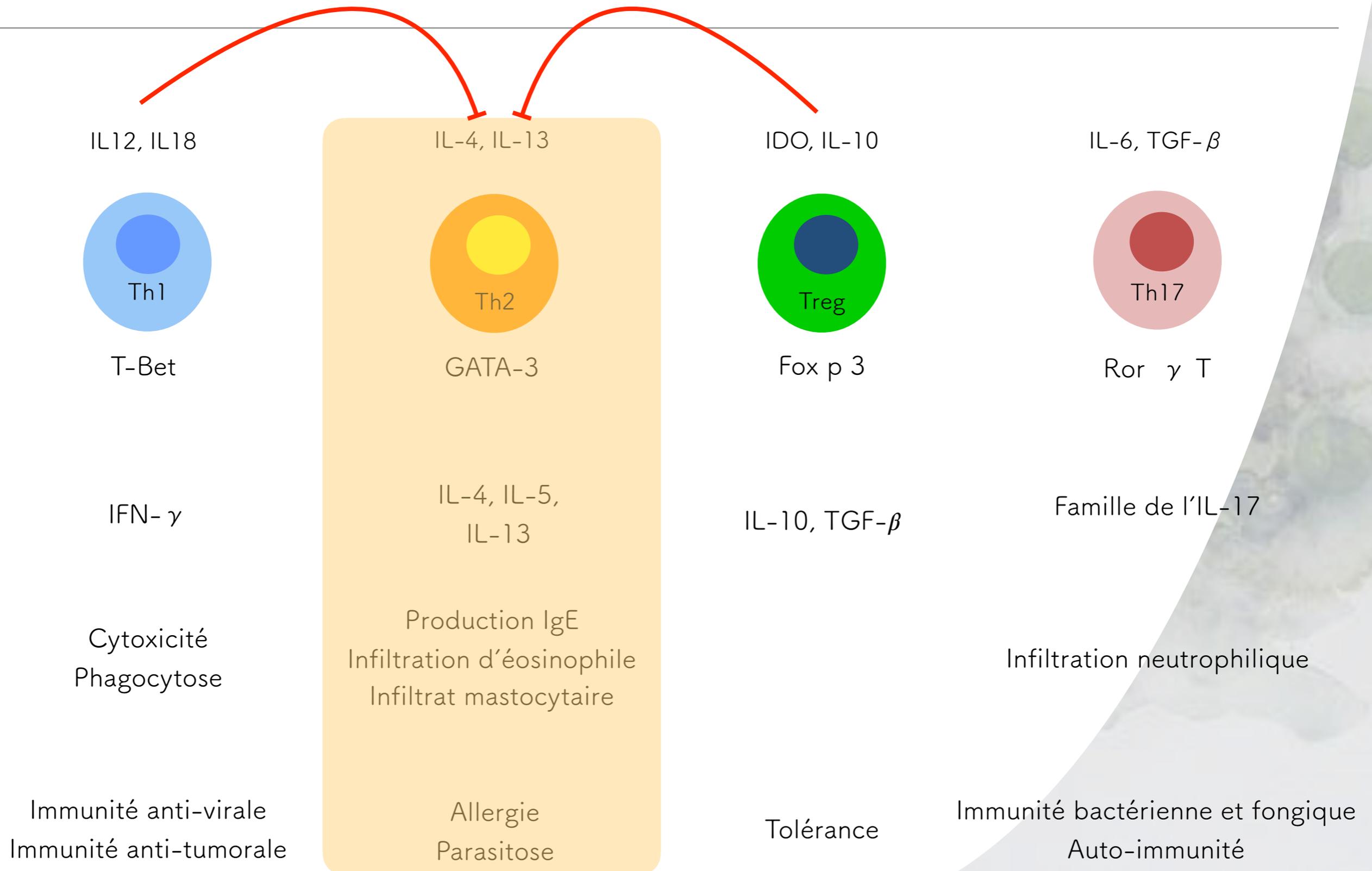
Physiopathologie de la réaction allergique IgE médiée

Phase de sensibilisation = la création d'une mémoire



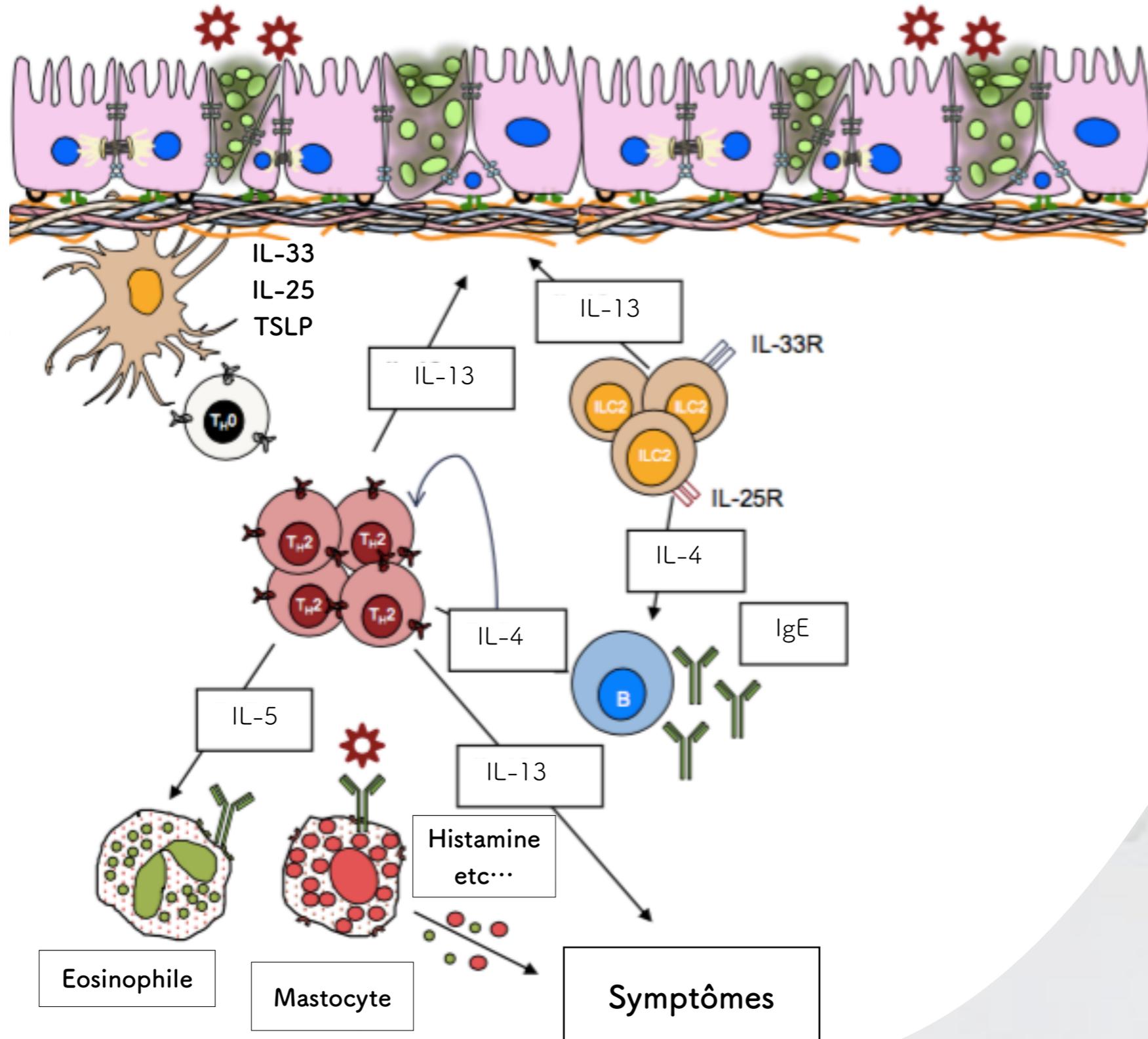
Physiopathologie de la réaction allergique IgE médiée

Polarisation Th2 = voie maîtresse

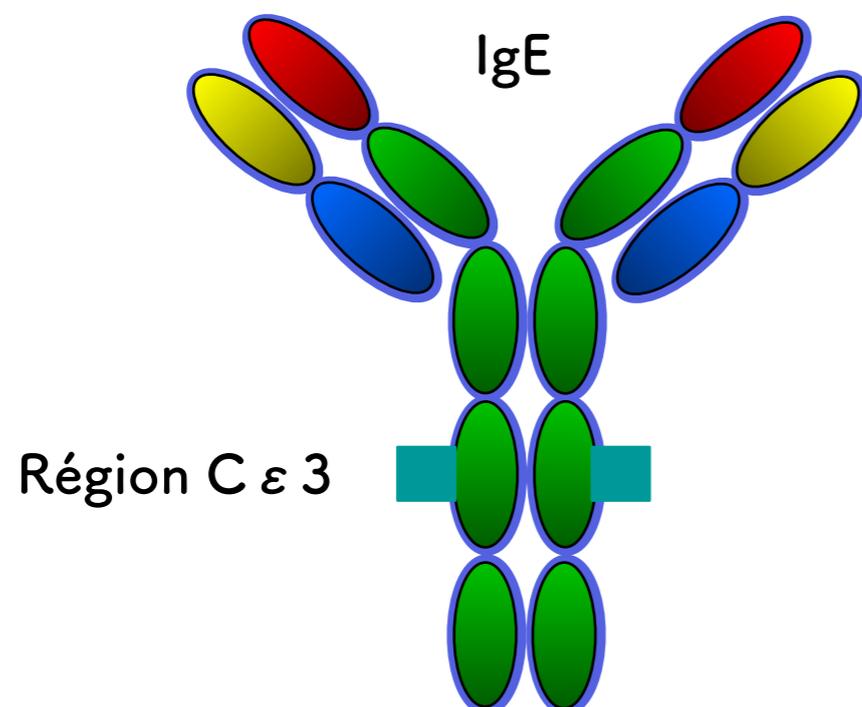


Physiopathologie de la réaction allergique IgE médiée

Phase de réaction à l'allergène



L'immunoglobulines d'isotype E

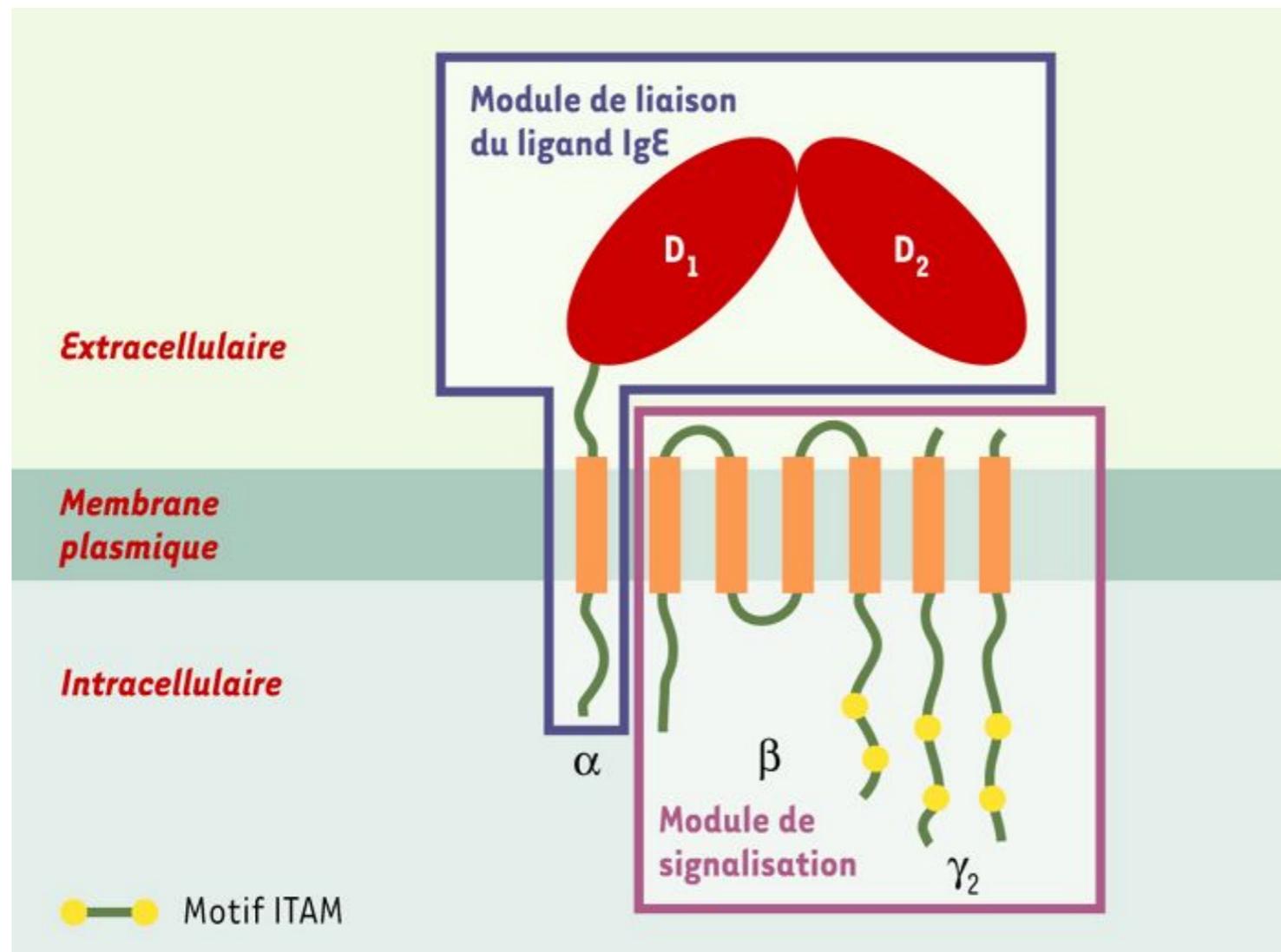


- Immunoglobuline plus grande que les IgG (un domaine constant supplémentaire).
- Concentration mille à dix-mille fois moindre que les IgG dans le sérum (< 1 microg/L).
- Présente des propriétés fonctionnelles spécifiques via son récepteur de haute affinité

- **Activation des mastocytes/basophiles**

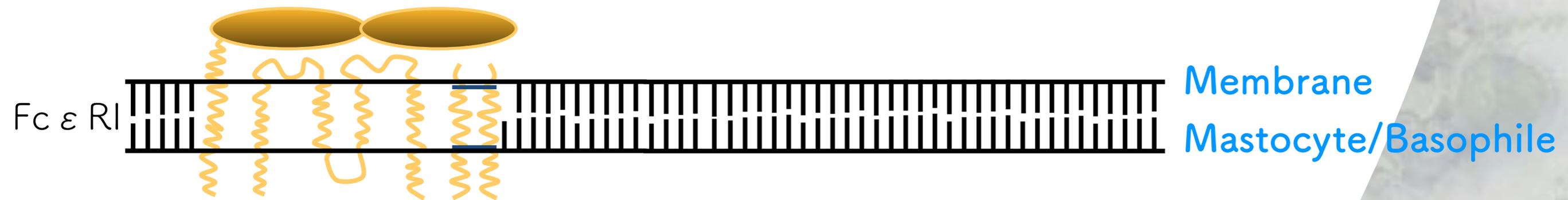
Capacité fonctionnelle	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgD	IgE
Activation du complément	++++	+++	+	++++	-	-	-	-
Opsonisation	+	+++	++	++	+	-	-	-
Activation cellulaire	-	+++	++	+++	-	+/-	-	+
Transport placentaire	-	++++	+	+++	+/-	-	-	-

L'immunoglobulines d'isotope E et son récepteur de haute affinité (Fc ϵ RI)



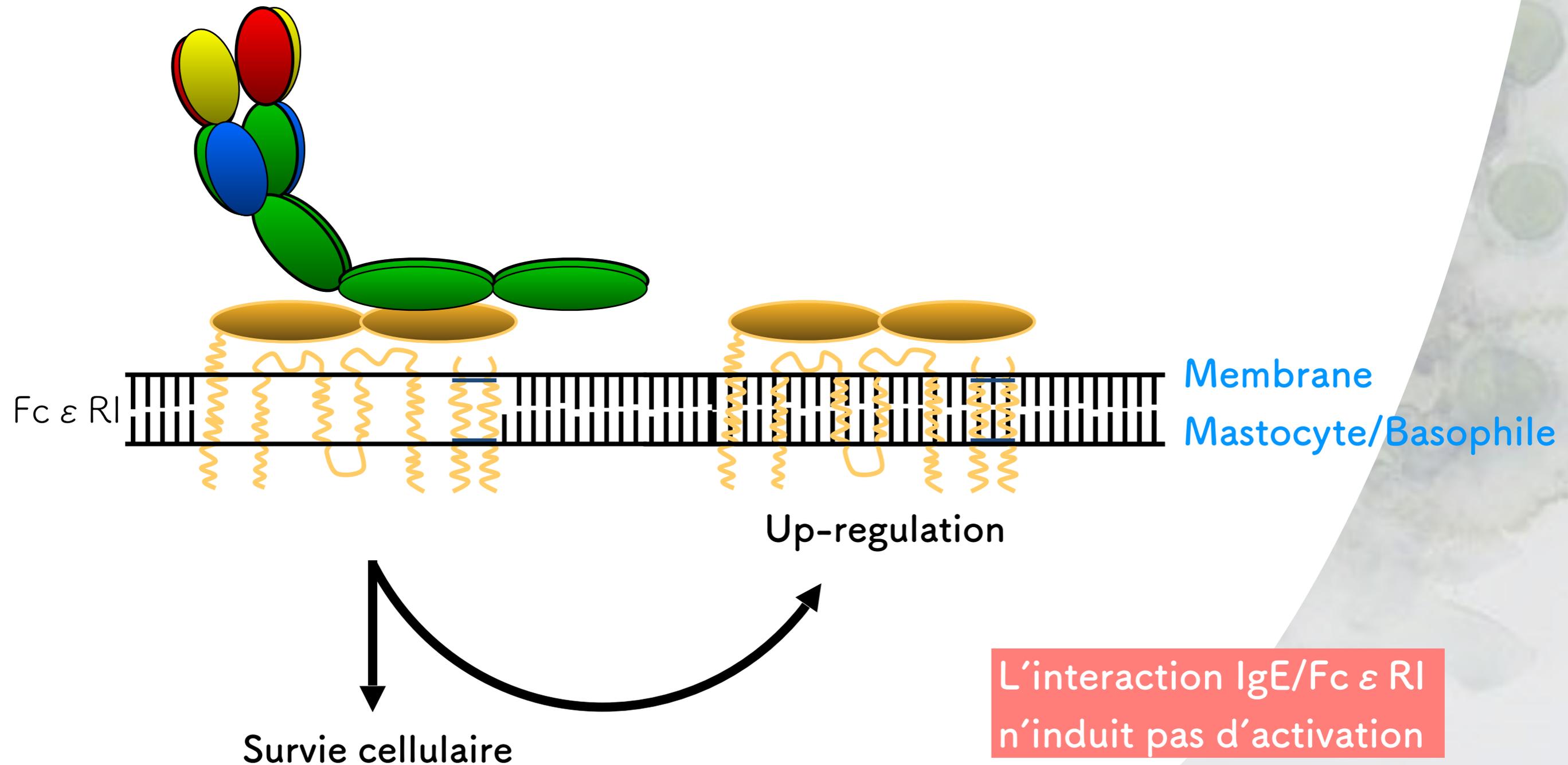
- **Interaction forte** avec l'IgE.
- Présent en très grande quantité à la **membrane des mastocytes et basophiles**

L'immunoglobulines d'isotope E et son récepteur de haute affinité (Fc ϵ RI)

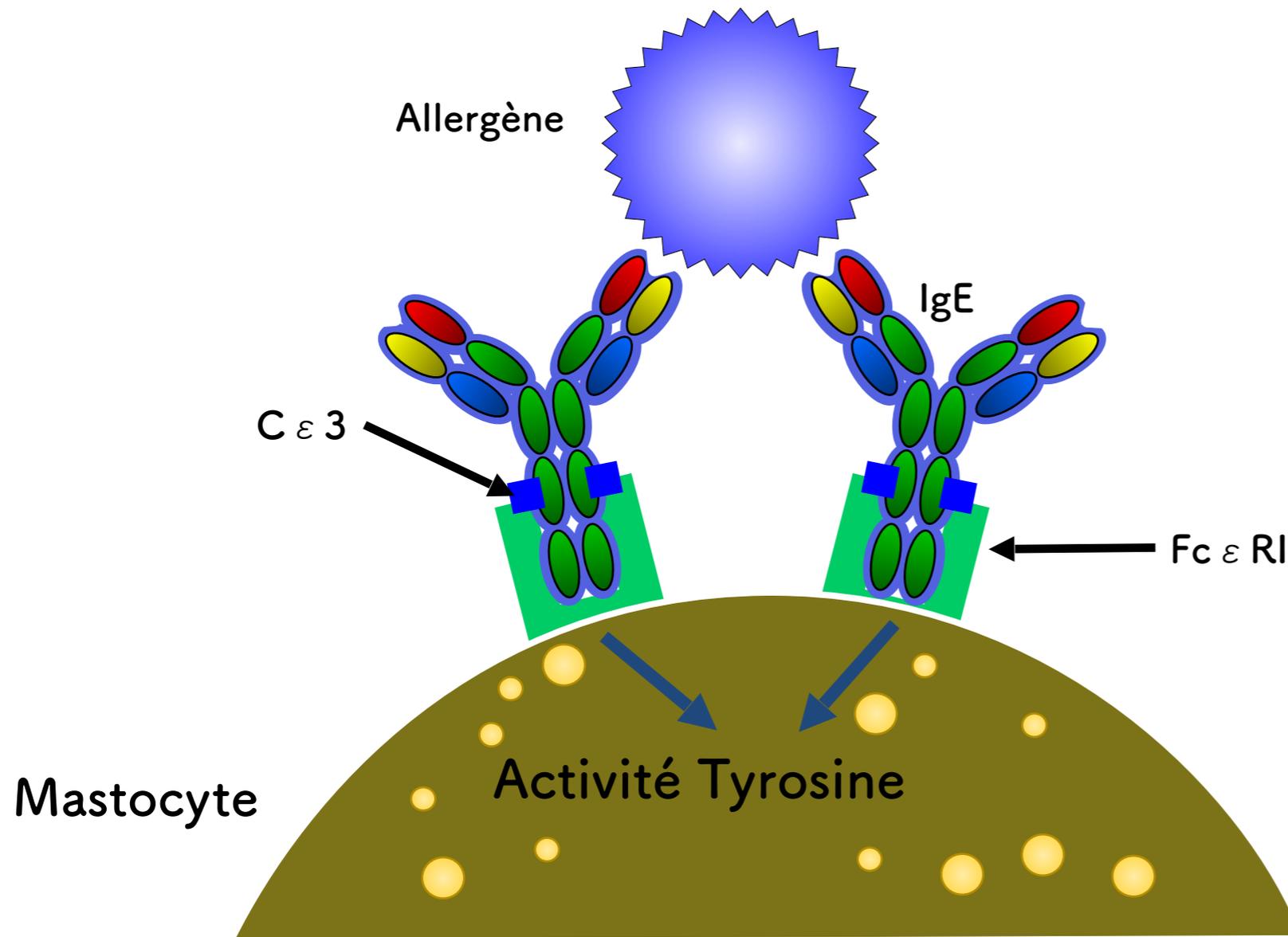


L'interaction IgE/Fc ϵ RI
n'induit pas d'activation

L'immunoglobulines d'isotope E et son récepteur de haute affinité (Fc ϵ RI)



L'immunoglobulines d'isotope E et son récepteur de haute affinité (Fc ϵ RI)



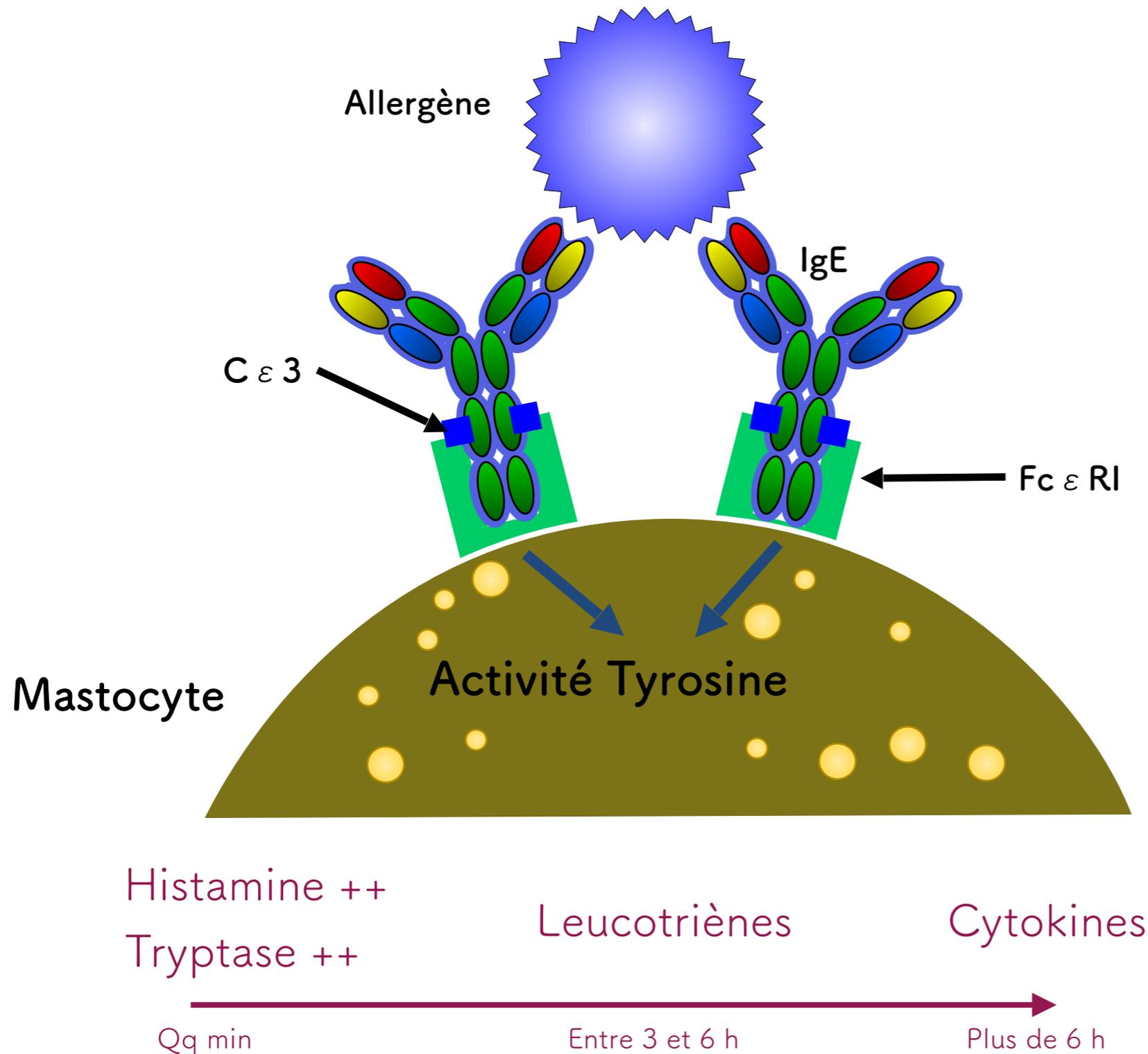
- Nécessité d'un pontage de l'allergène pour une activation via l'IgE
- Cette modalité d'activation du mastocytes est très rapide et vide entièrement le contenu des granules.

Qq min

Entre 3 et 6 h

Plus de 6 h

L'immunoglobulines d'isotope E et son récepteur de haute affinité (Fc ϵ RI)



- Nécessité d'un pontage de l'allergène pour une activation via l'IgE
- Cette modalité d'activation du mastocytes est très rapide et vide entièrement le contenu des granules.

Physiopathologie de l'anaphylaxie

2 grands mécanismes :

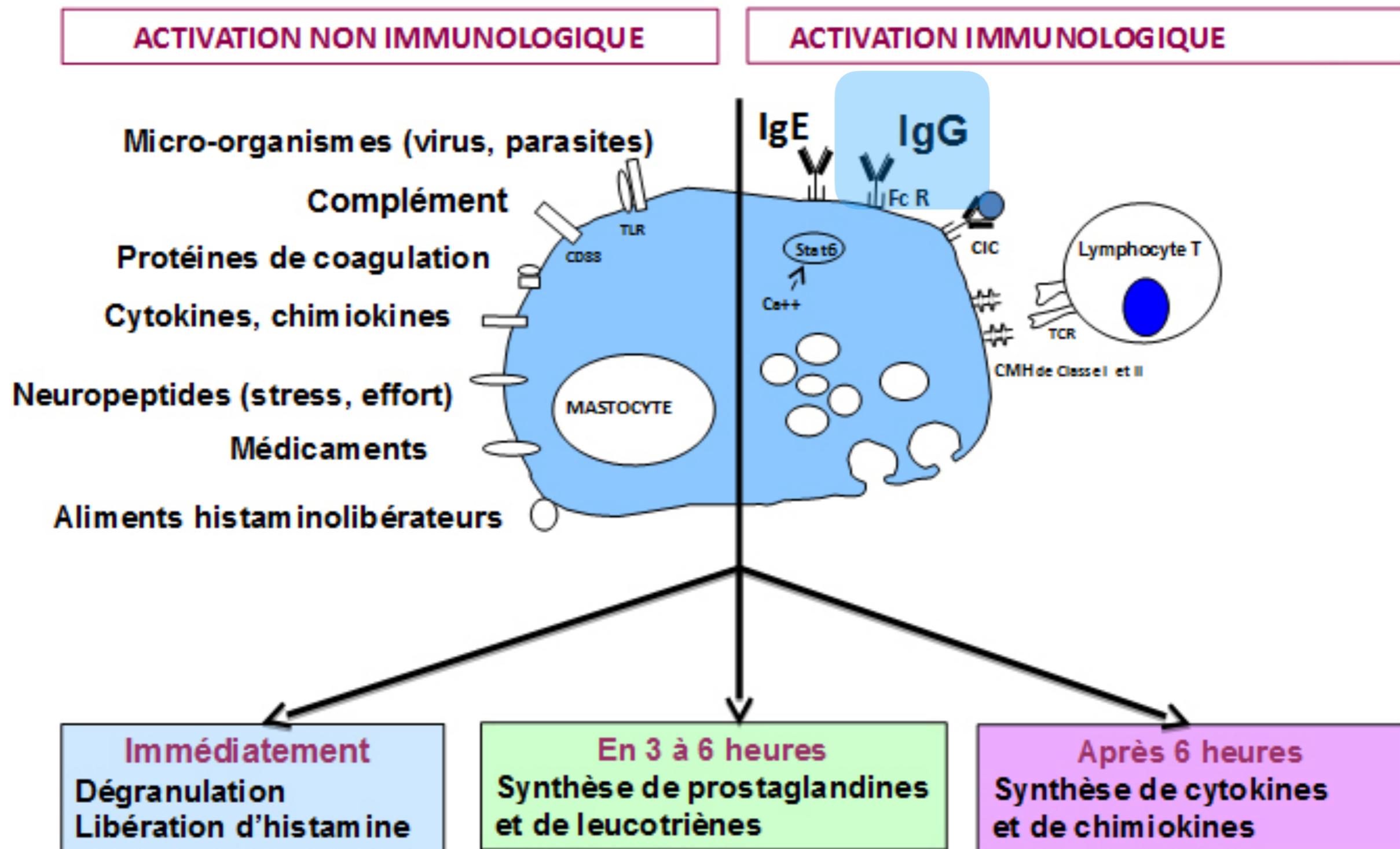
- médiée par l'IgE = allergie immédiate
- sans mémoire IgE = hypersensibilité **NON** allergique

Physiopathologie de l'anaphylaxie

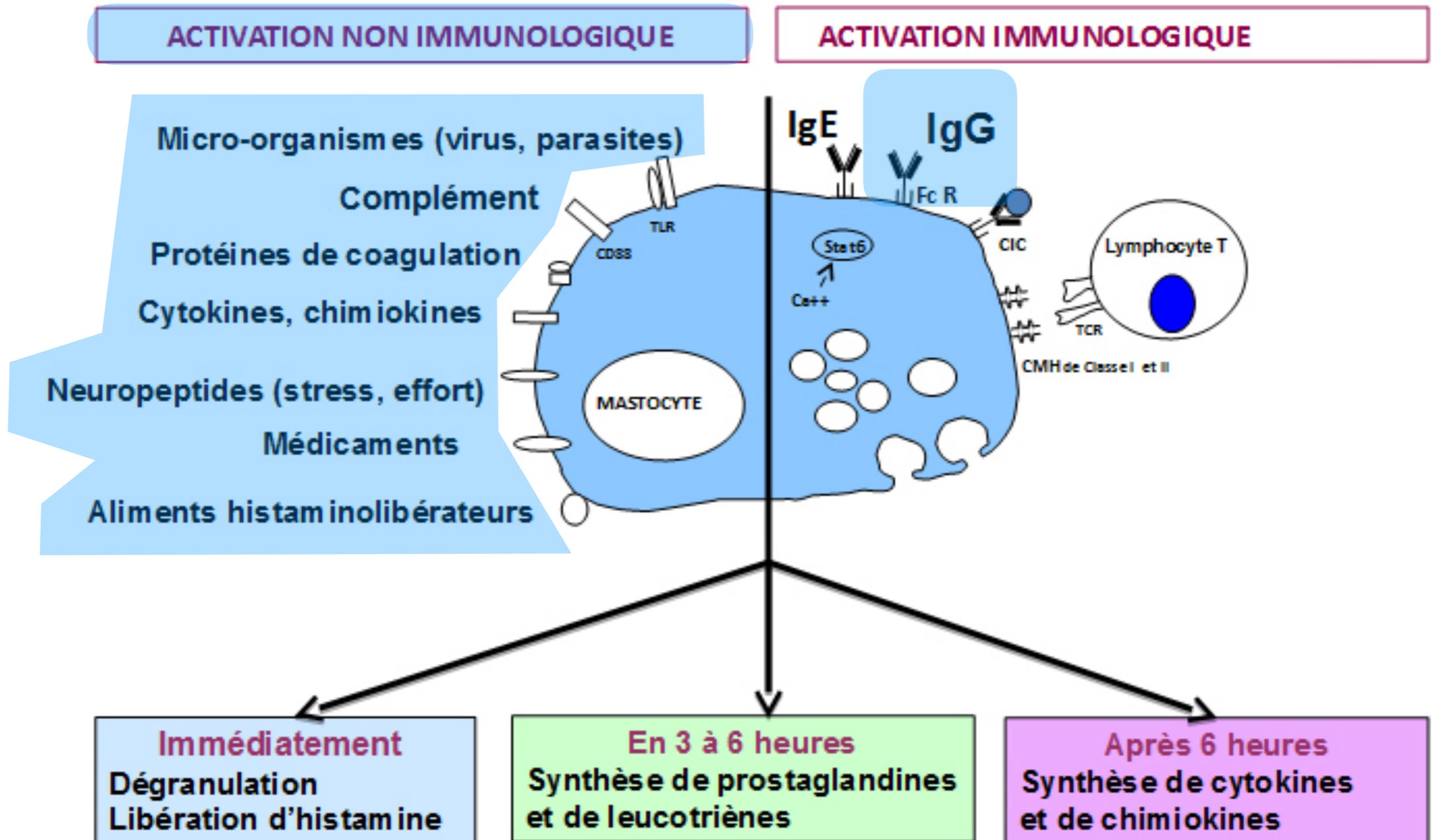
2 grands mécanismes :

- médiée par l'IgE = allergie immédiate
- **sans mémoire IgE = hypersensibilité NON allergique**

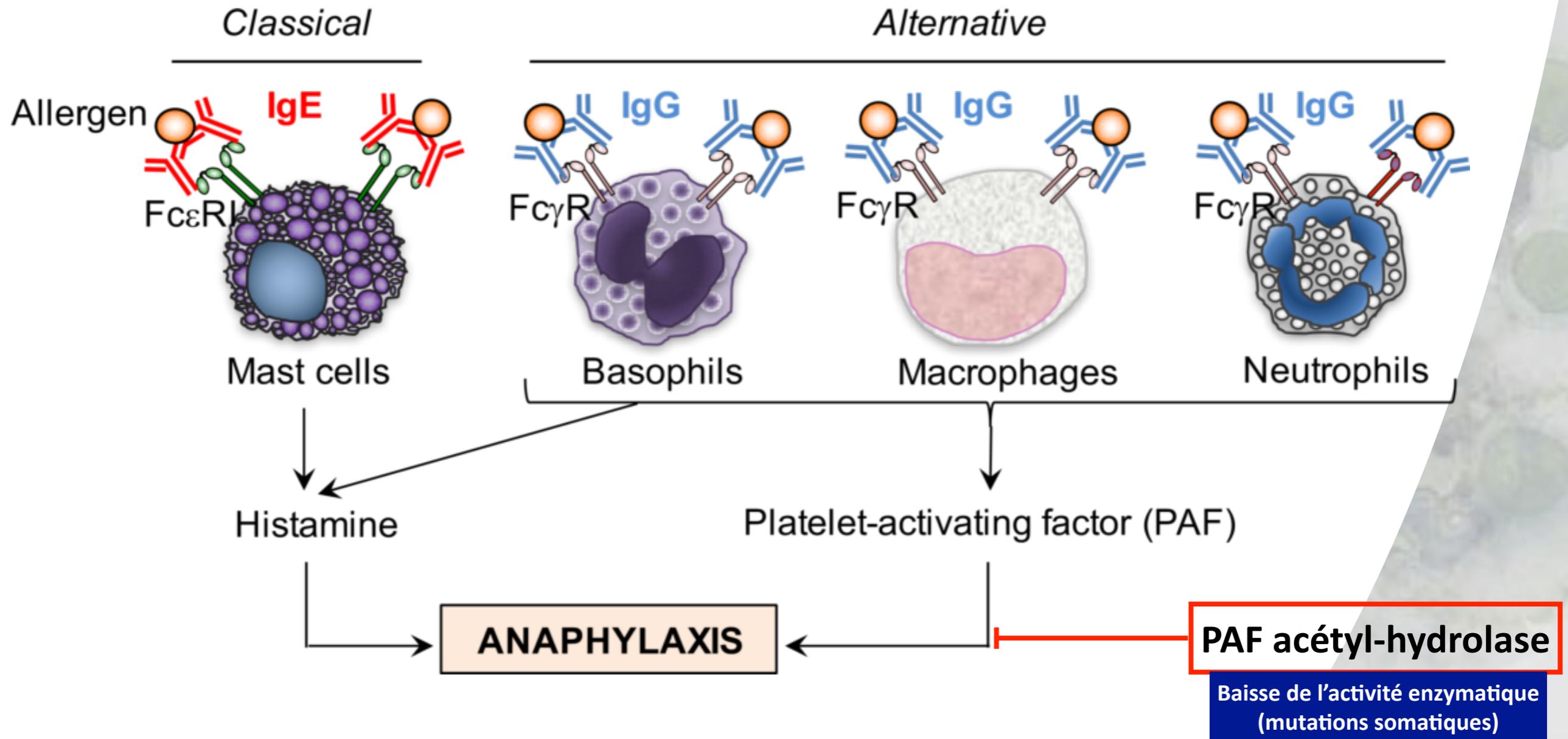
Activation mastocytaire et hypersensibilité immédiate **NON** IgE médiée



Activation mastocytaire et hypersensibilité immédiate **NON** IgE médiée



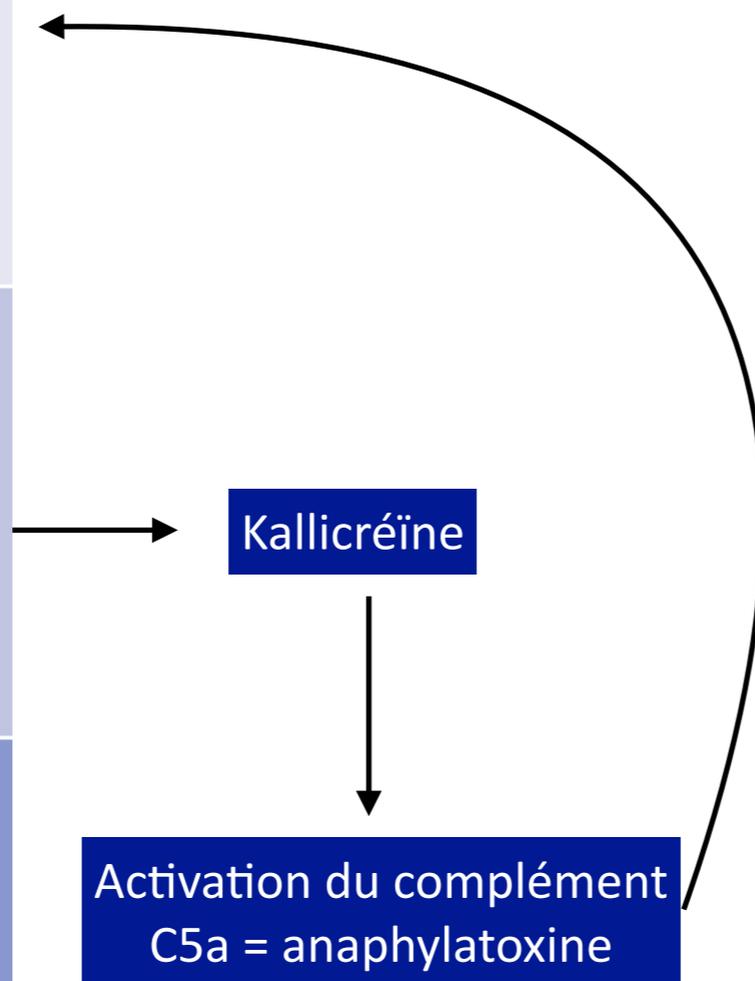
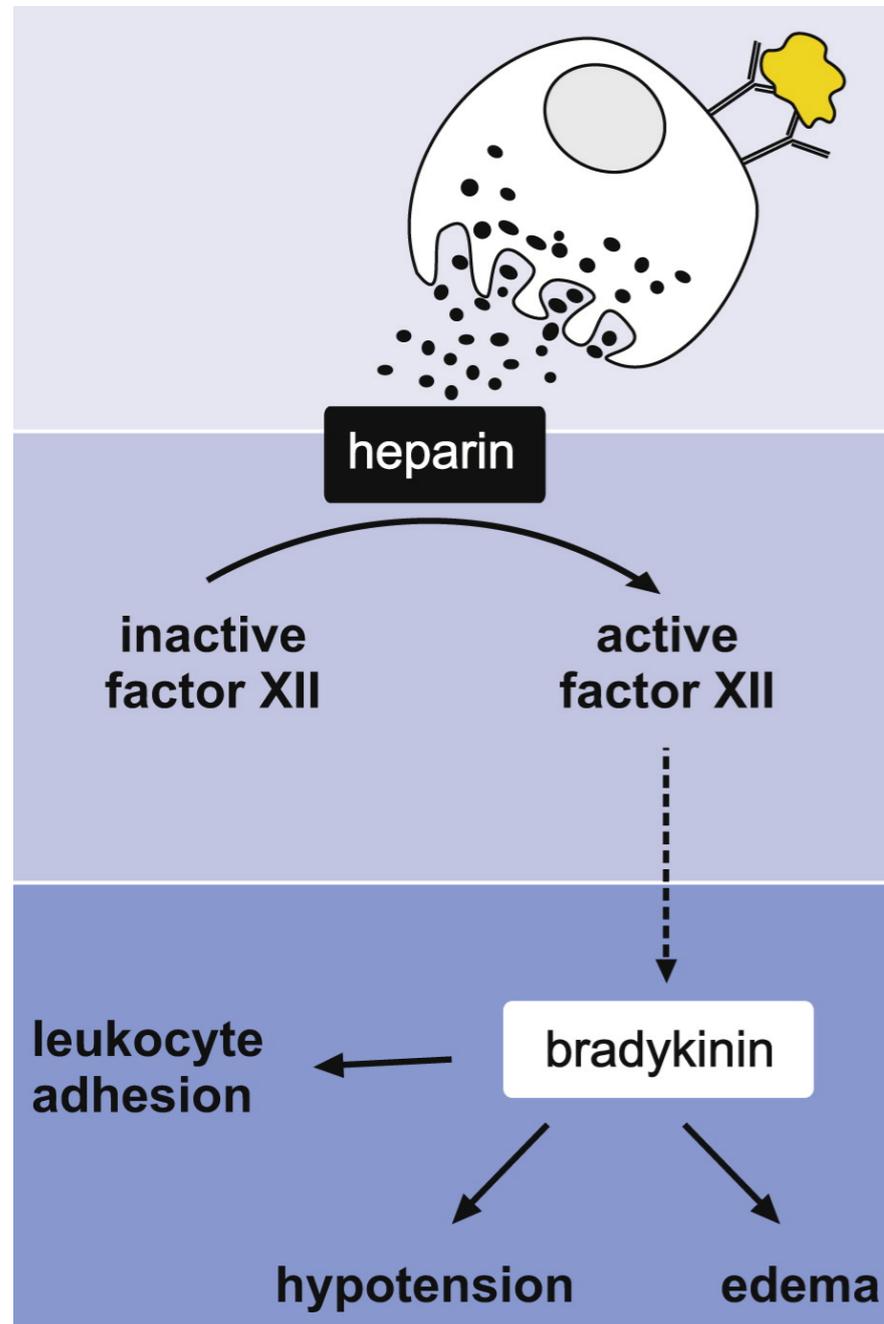
Anaphylaxie médiée par les IgG



Interaction possible/probable entre les deux voies
(Sévérité de l'anaphylaxie ?)

Anaphylaxie et bradykinine

Une interaction complexe

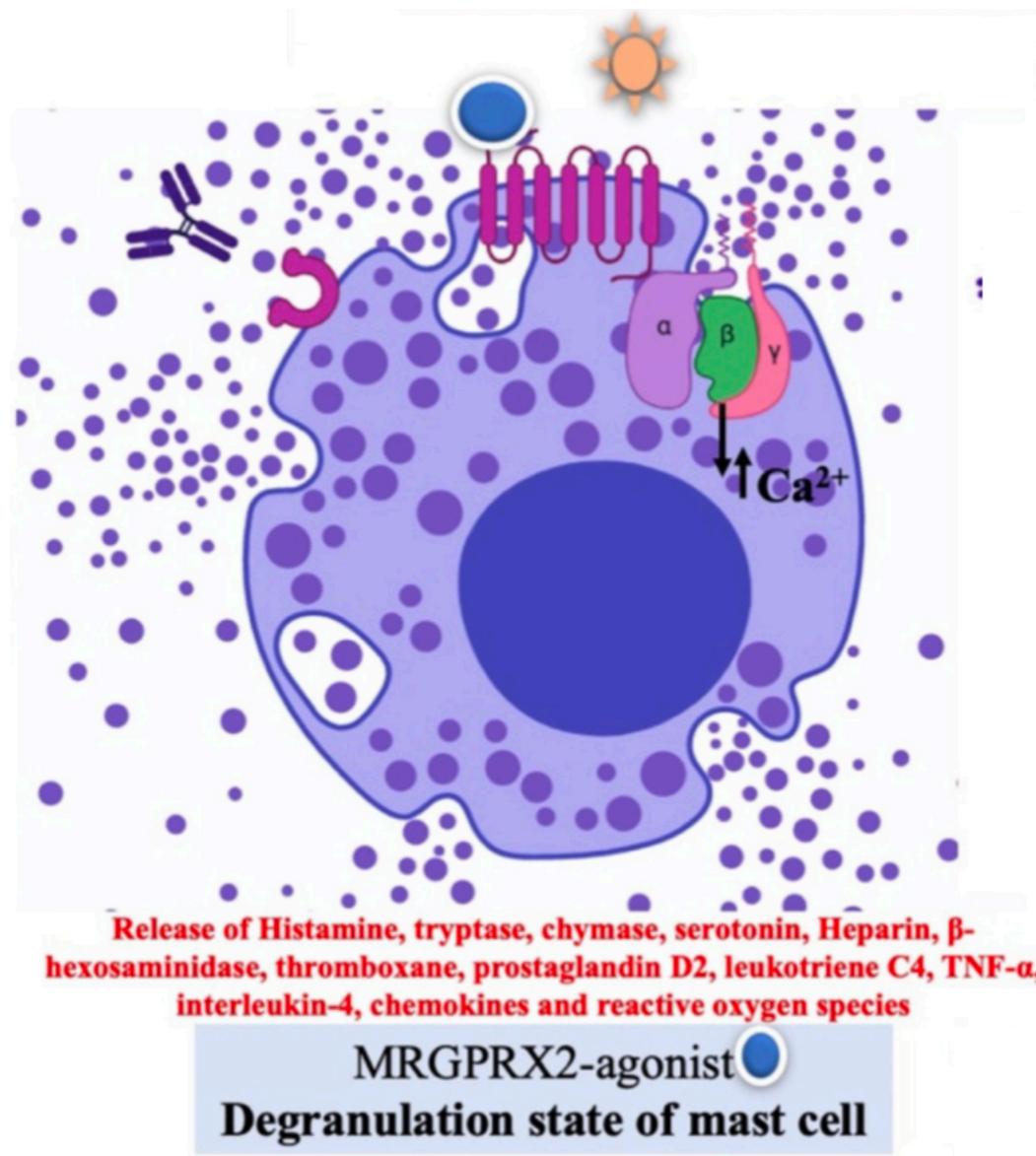


Activation de cette boucle par les composés à forte charge anionique

Anaphylaxie aux membranes de dialyse

Anaphylaxie aux produits de contraste

Récepteur MRGPRX2 et anaphylaxie



Nombreux agonistes notamment médicamenteux (quinolone, curares) et endogène (substance P).

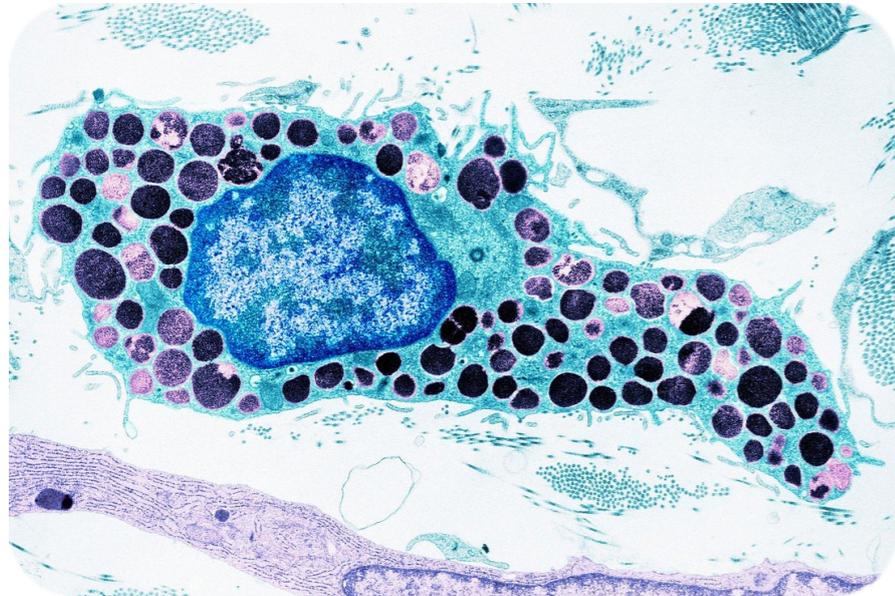
N'est pas liée à une immunisation humorale (IgE ou IgG)

Mutation faux sens associée => gain de fonction

Co-existence possible avec d'autres mécanismes d'anaphylaxie

La mastocytose

Une étiologie particulière d'anaphylaxie



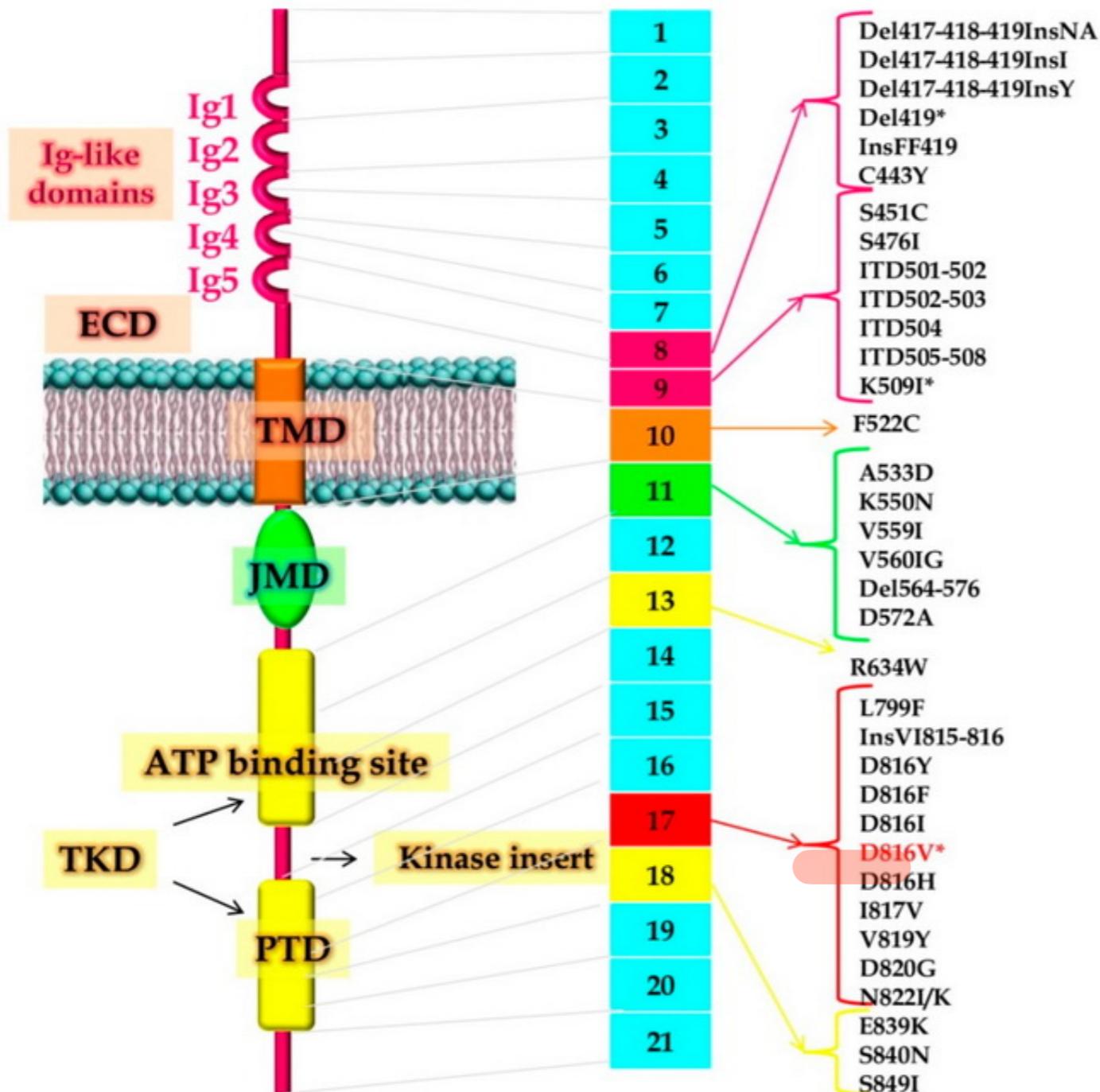
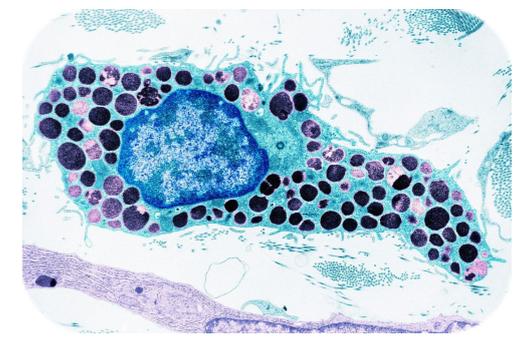
Groupe hétérogène d'affections liées à l'accumulation avec ou sans activation de mastocytes pathologiques clonaux dans un ou plusieurs organes

- Décrite par Nettleship en 1869
- Maladie rare (2/1000000) mais plus orpheline (environ 2800 cas européen)
- Atteinte essentiellement de l'enfant (60-70% des cas)
- Atteinte de l'adulte survient en moyenne vers 45 ans

Syndrome myélodysplasique

La mastocytose

Une étiologie particulière d'anaphylaxie



Récepteur au SCF ou c-Kit ou CD117

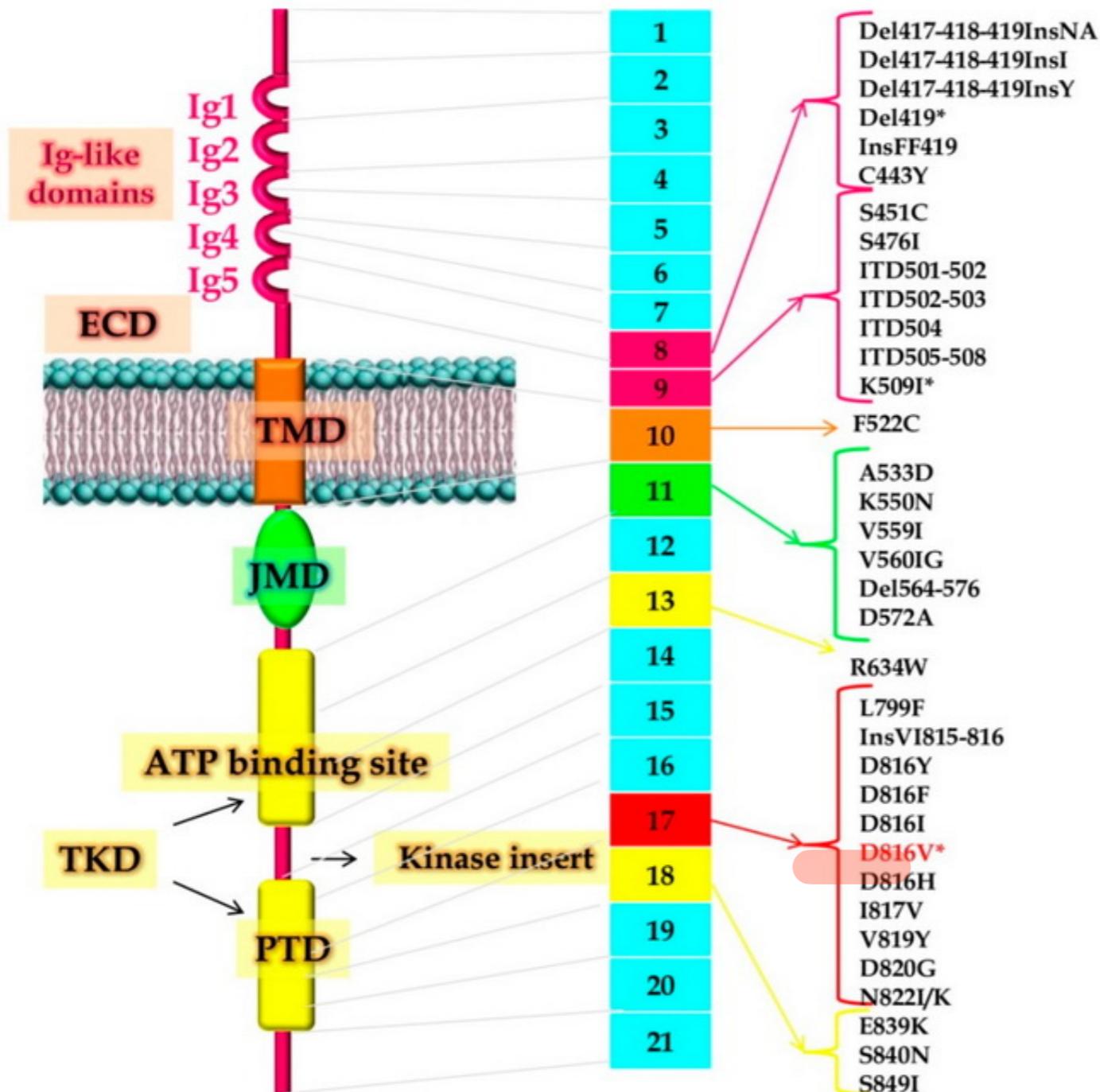
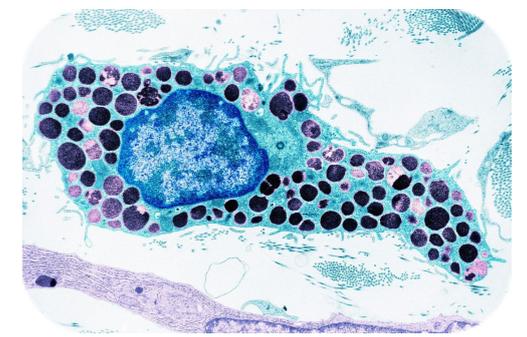
Mutation du récepteur C-Kit ou CD117
=> activation continue du récepteur

Libération de médiateurs mastocytaires
continue et/ou aigu

Anaphylaxie spontanée et/ou interaction
avec d'autres mécanismes

La mastocytose

Une étiologie particulière d'anaphylaxie



Récepteur au SCF ou c-Kit ou CD117

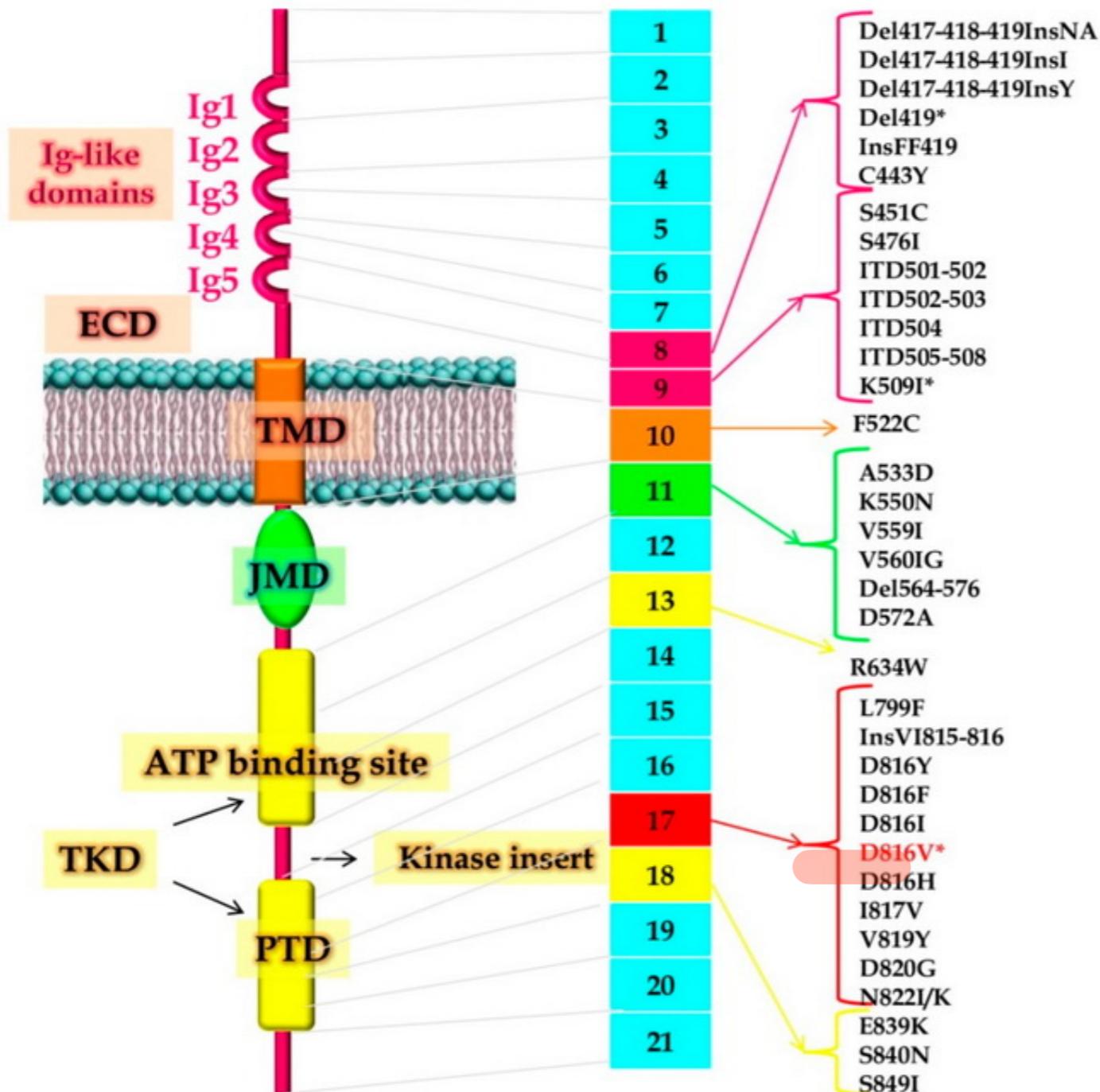
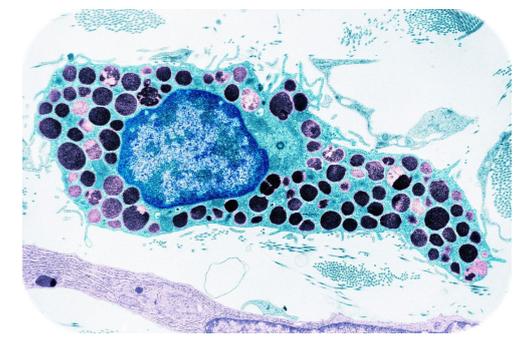
Mutation du récepteur C-Kit ou CD117
=> activation continue du récepteur

Libération de médiateurs mastocytaires
continue et/ou aigu

Anaphylaxie spontanée et/ou interaction
avec d'autres mécanismes

La mastocytose

Une étiologie particulière d'anaphylaxie



Récepteur au SCF ou c-Kit ou CD117

Mutation du récepteur C-Kit ou CD117
=> activation continue du récepteur

Libération de médiateurs mastocytaires
continue et/ou aigu

Anaphylaxie spontanée et/ou interaction
avec d'autres mécanismes

En conclusion

Take Home Messages

L'anaphylaxie est un syndrome (de l'urticaire isolée au choc anaphylactique)

Les mécanismes en jeu sont d'origine immunologique :

- mémoire IgE et dégranulation mastocytaire => histamine +++
- mémoire IgG et dégranulation basophile/neutrophile/macrophage => PAF +++
- sans mémoire conventionnelle (bradykinine, récepteurs MRGPRX2).
- pré-activation mastocytaire (c-Kit, MRGPRX2, PAF acetyl-hydrolase)

Co-existence possible des différents mécanismes => association à la sévérité de l'anaphylaxie ?

Merci de votre attention

Je suis à l'écoute de vos questions ...

Pour les plus timides : luc.colas1@univ-nantes.fr



