

TD n° 1

Mastocytes et basophiles

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

Pré-test de connaissances

Peu importe si vous vous trompez !

QCM n° 1 - Quelles affirmations sont vraies ?

- La dégranulation IgE médiée est la seule modalité effectrice des mastocytes
- Les mastocytes sont la principale cellule effectrice de l'hypersensibilité immédiate.
- Le basophile est le jumeau circulant du mastocyte.
- L'anaphylaxie suppose un mécanisme IgE médié exclusif.
- La tryptase est un biomarqueur spécifique du mastocyte.

QCM n° 2 - Quelles affirmations sont vraies ?

- L'activité fonctionnelle des IgE est dépendante du complément
- La production d'IgE spécifiques est sous la dépendance de l'IL-5
- L'IgE est majoritairement tissulaire.
- L'auto-immunité IgE médiée n'existe pas.
- La mémoire IgE est portée par les IgA.

Quelques rappels utiles



La différence entre hypersensibilité et allergie ?

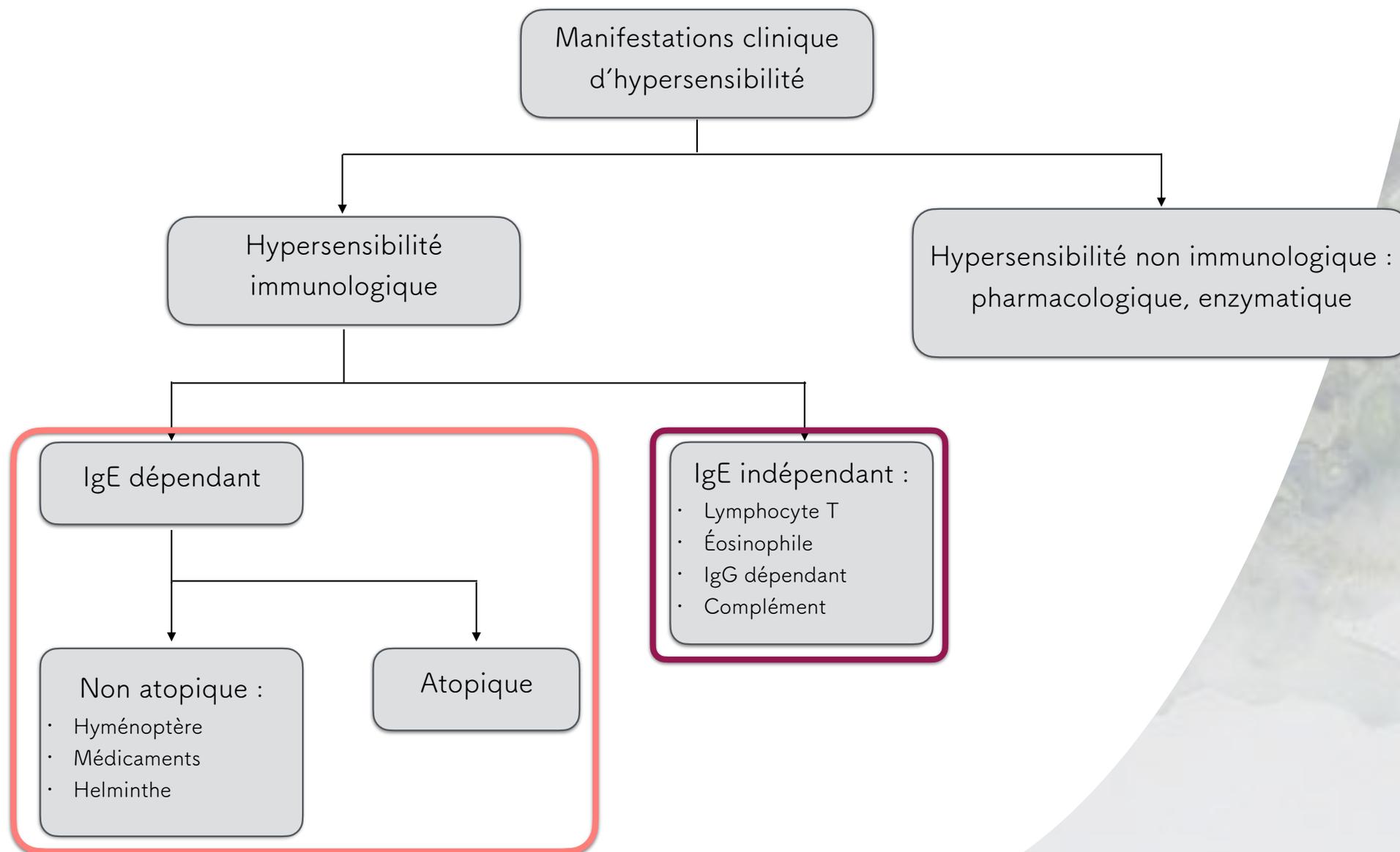
- Allergie = réaction secondaire à l'exposition à un antigène n'appartenant pas au soi ayant un pouvoir immunogène (IgE et/ou LyT/B spécifiques) aboutissant à des manifestations cliniques et biologiques évocatrices de maladies allergiques.

⇒ **Mémoire immunologique = Immunisation = sensibilisation**

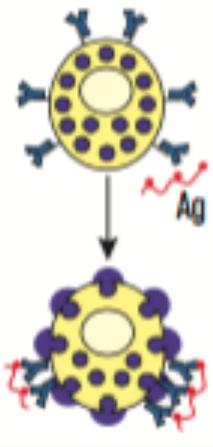
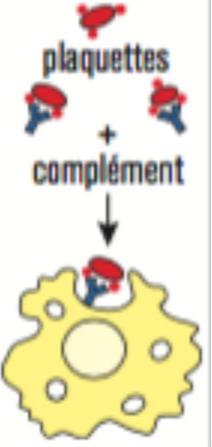
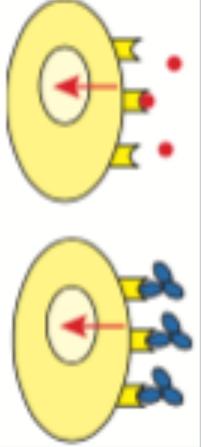
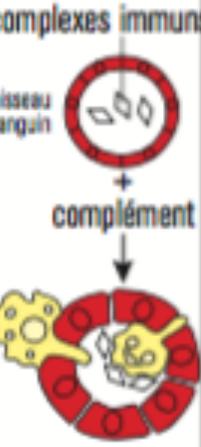
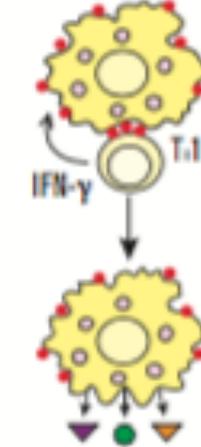
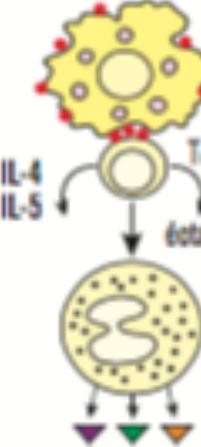
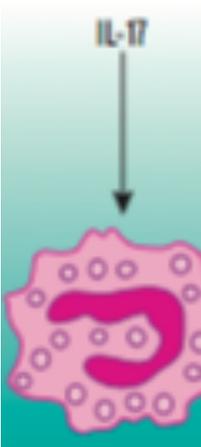
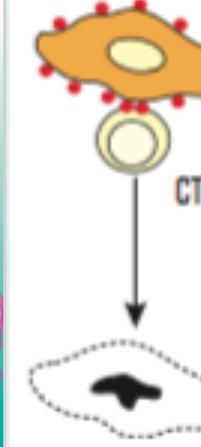
- Hypersensibilité : mécanisme(s) moléculaire(s) et/ou cellulaire(s) pathologique(s) non nécessairement immunologique(s) aboutissant à des manifestations cliniques diverses et variées.

⇒ **Réaction excessive non nécessairement immunisante**

Ombrelle des hypersensibilités du non soi



Classification de Gell et Coombs = Hypersensibilités immunologiques

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 CTL
Ag solubles	Ag cellulaires	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles	?	Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Altération signalisation	Complément et phagocytes	Marcophages et phagocytes	Eosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
Anaphylaxie Rhinite Asthme	Réaction transfusionnelle Cytopénie médicamenteux Anémie hémolytique	Thyroïdite, Myasthénie Urticaire chronique	LEAD (pseudo) Maladie sérique Vascularites	Rejet de greffe DT1 Arthropathies inflammatoires EMP et DRESS	Asthme Rhinite Dermatite atopique DRESS	Psoriasis SEP MICI PEAG	Rejet de greffe, DT1 Eczéma de contact NET

Allergie immédiate

Allergie retardée

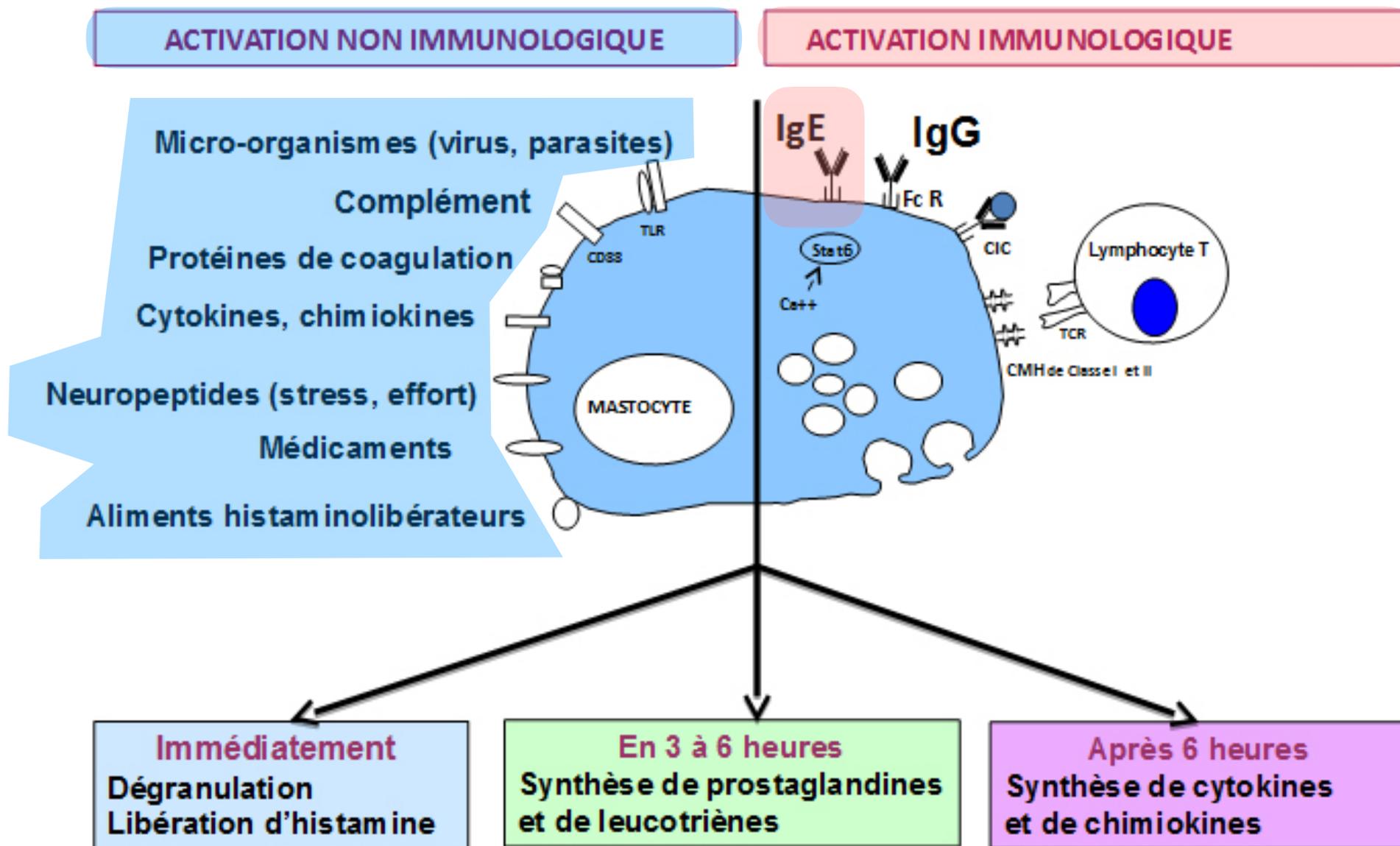
Manifestations cliniques des hypersensibilités immédiates = anaphylaxie

= réaction apparaissant rapidement suivant l'exposition à un antigène n'appartenant au soi ou spontanément

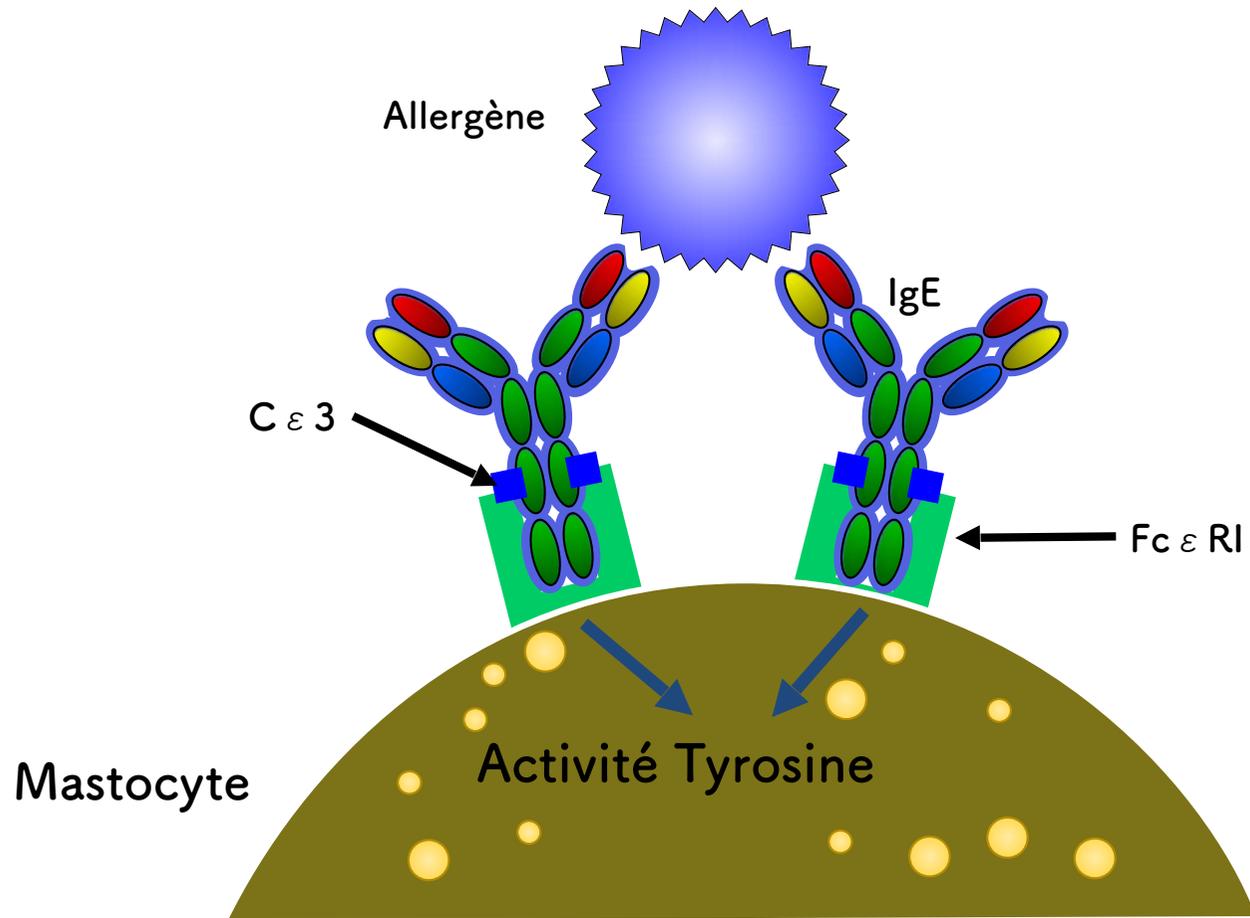
La réaction peut être :

- 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**

Physiopathologie de l'hypersensibilité immédiate



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.

Histamine ++
Tryptase ++

Leucotriènes

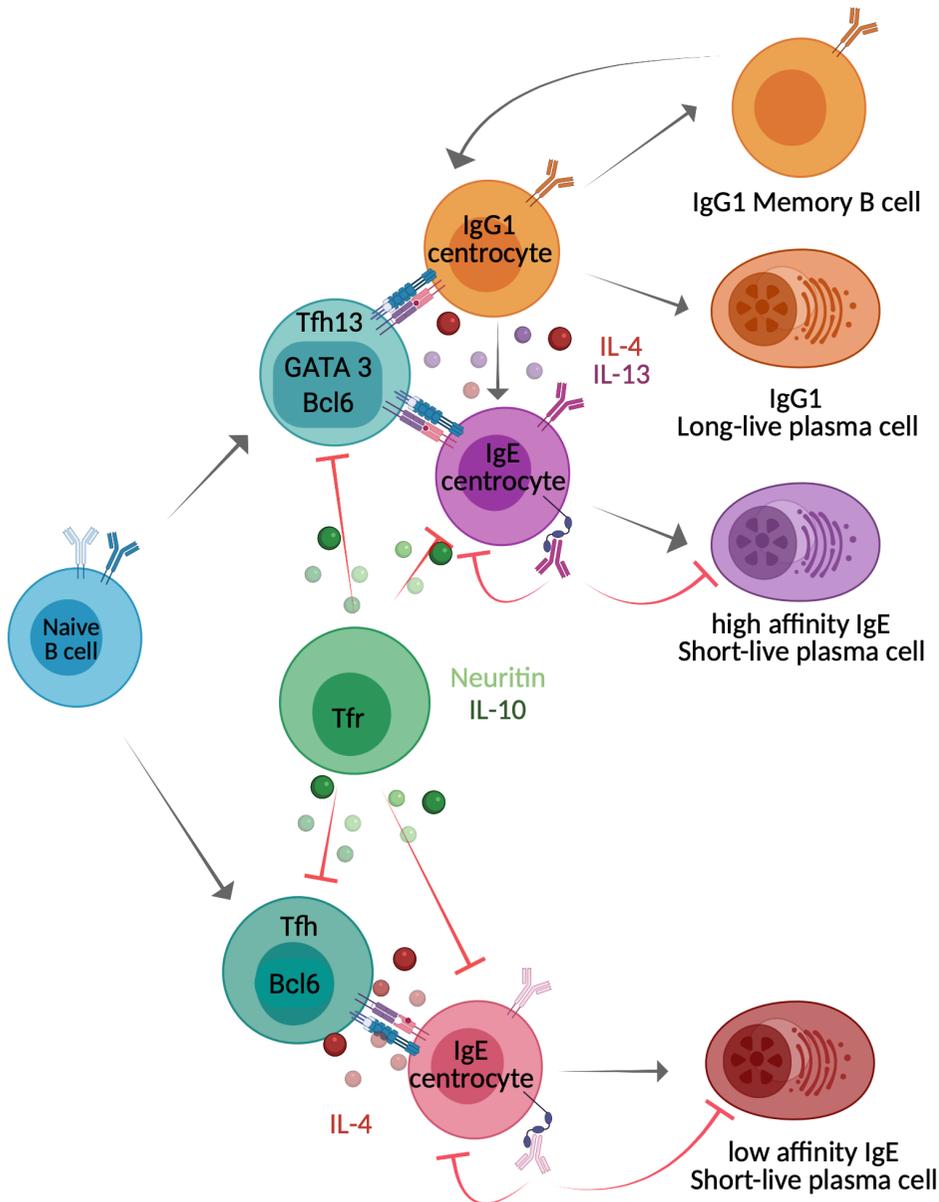
Cytokines

Qq min

Entre 3 et 6 h

Plus de 6 h

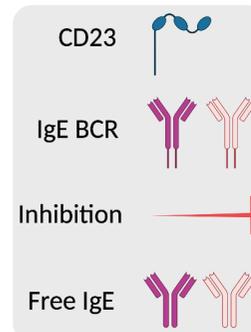
La sécrétion d'IgE spécifiques



La mémoire IgE de haute affinité est dépendant des IgG1

Existence de Tfh13 impliqués dans maturation d'affinité des IgE

Existence de Tfh régulateurs impliqués dans la production des IgE



Partons d'un cas clinique problématique

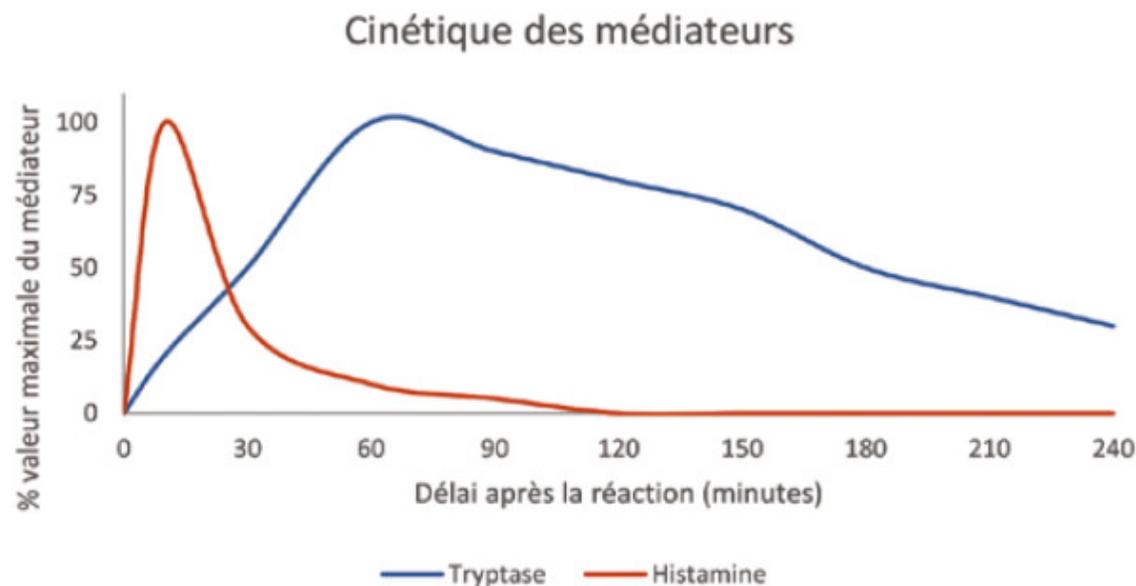


Mme H, 58 ans

- Patiente qui est adressée en consultation pour choc anaphylactique au moment au début de sa séance de dialyse.
- La patiente a été correctement traitée par l'équipe médicale.
- Un dosage de tryptase per-critique (à 1h30 du début du choc) et le lendemain a été réalisé sur conseil de l'allergologue.
 - H+1h30 = 45microg/l
 - H+24h = 9 microg/l

Que déduisez-vous de l'augmentation significative de la tryptase ?

Le dosage de la tryptase ... quel intérêt ?



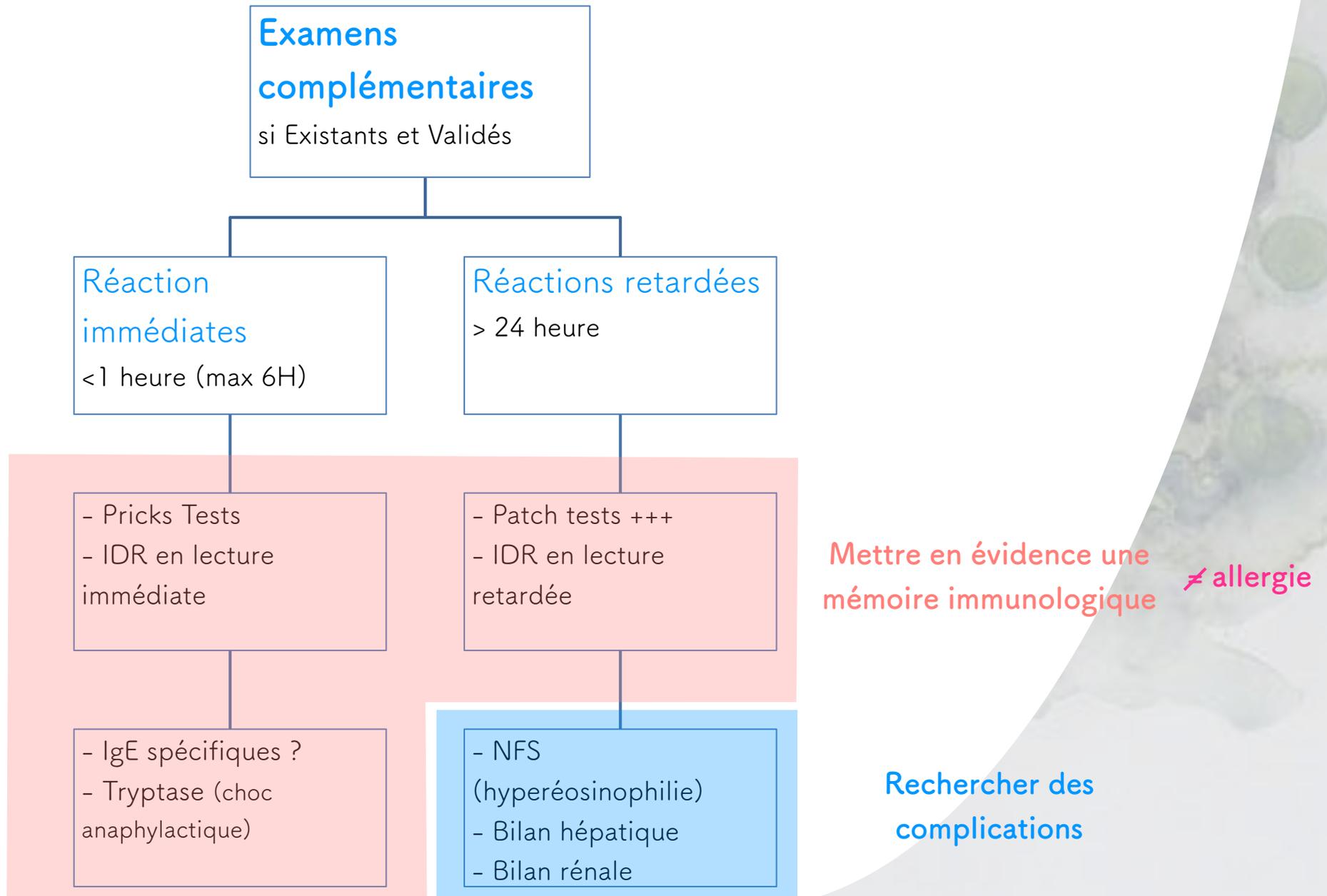
- Dépistage d'une réaction d'hypersensibilité liée à une activation systémique des mastocytes très probablement médiée par le pontage d'IgE spécifiques par un allergène.
- L'histamine a une demi-vie très courte (<1h)
- Le tryptase a une demi-vie plus longue
=> réalisation d'une cinétique utile au plan clinique.

Mme H, 58 ans

- Patiente qui est adressée en consultation pour choc anaphylactique au moment au début de sa séance de dialyse.
- Vous concluez à une anaphylaxie par activation systémique mastocytaire.
- Votre bilan allergologique suspecte largement les héparines utilisées pour éviter la coagulation dans le circuit de dialyse.
- Vos tests cutanés ne retrouve pas de sensibilisation aux héparines.

Que déduisez-vous quant au mécanisme de l'anaphylaxie ?

Explorations allergologiques



Les tests cutanés allergologiques pour explorer l'hypersensibilité immédiate

Lecture à 15-20 minutes



Témoin positif
(histamine ou
codéine)

Témoin négatif
(sérum physiologique)

Les prick-tests permettent de **reproduire artificiellement** chez le patient **l'activation des mastocytes cutanés** par pontage d'un IgE par un allergène

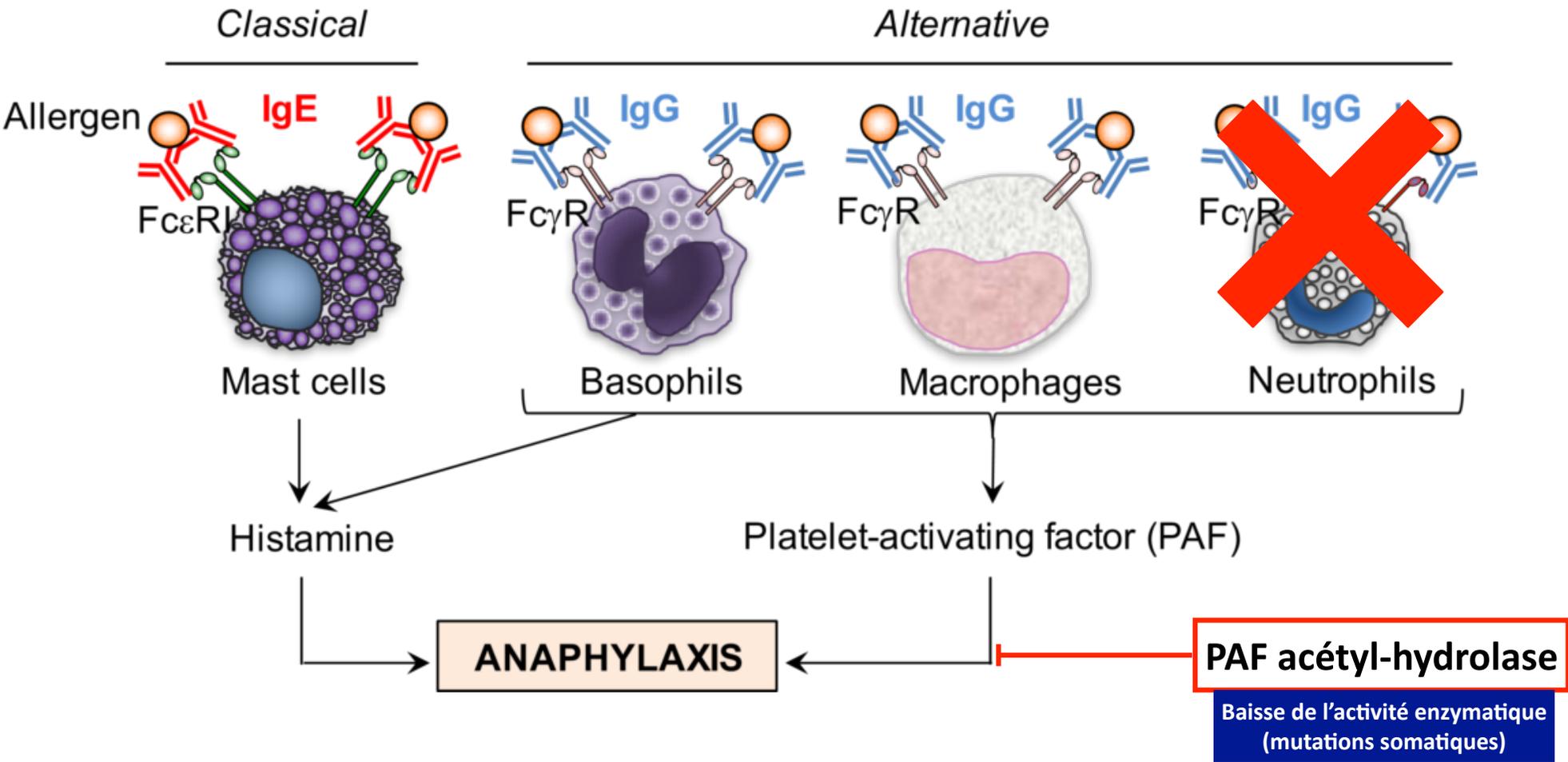
Cela traduit donc **la mémoire immunitaire**

Mme H, 58 ans

- Patiente qui est adressée en consultation pour choc anaphylactique au moment au début de sa séance de dialyse.
- Vous concluez à une anaphylaxie par activation systémique mastocytaire.
- Vous suspectez un mécanisme non-IgE médié.

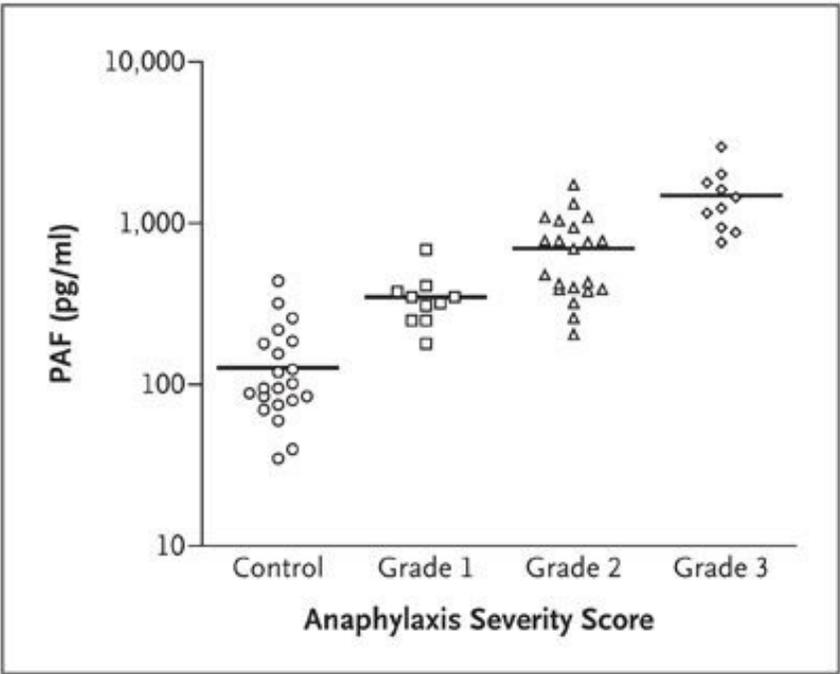
Quel(s) mécanisme(s) pouvez-vous suspectez pour expliquer cette réaction ?

Anaphylaxie médiée par les IgG



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

Anaphylaxie et métabolisme du PAF



Corrélation entre le taux de PAF et la sévérité de l'anaphylaxie

Autres mécanismes non IgE
Impliqués dans l'anaphylaxie ?

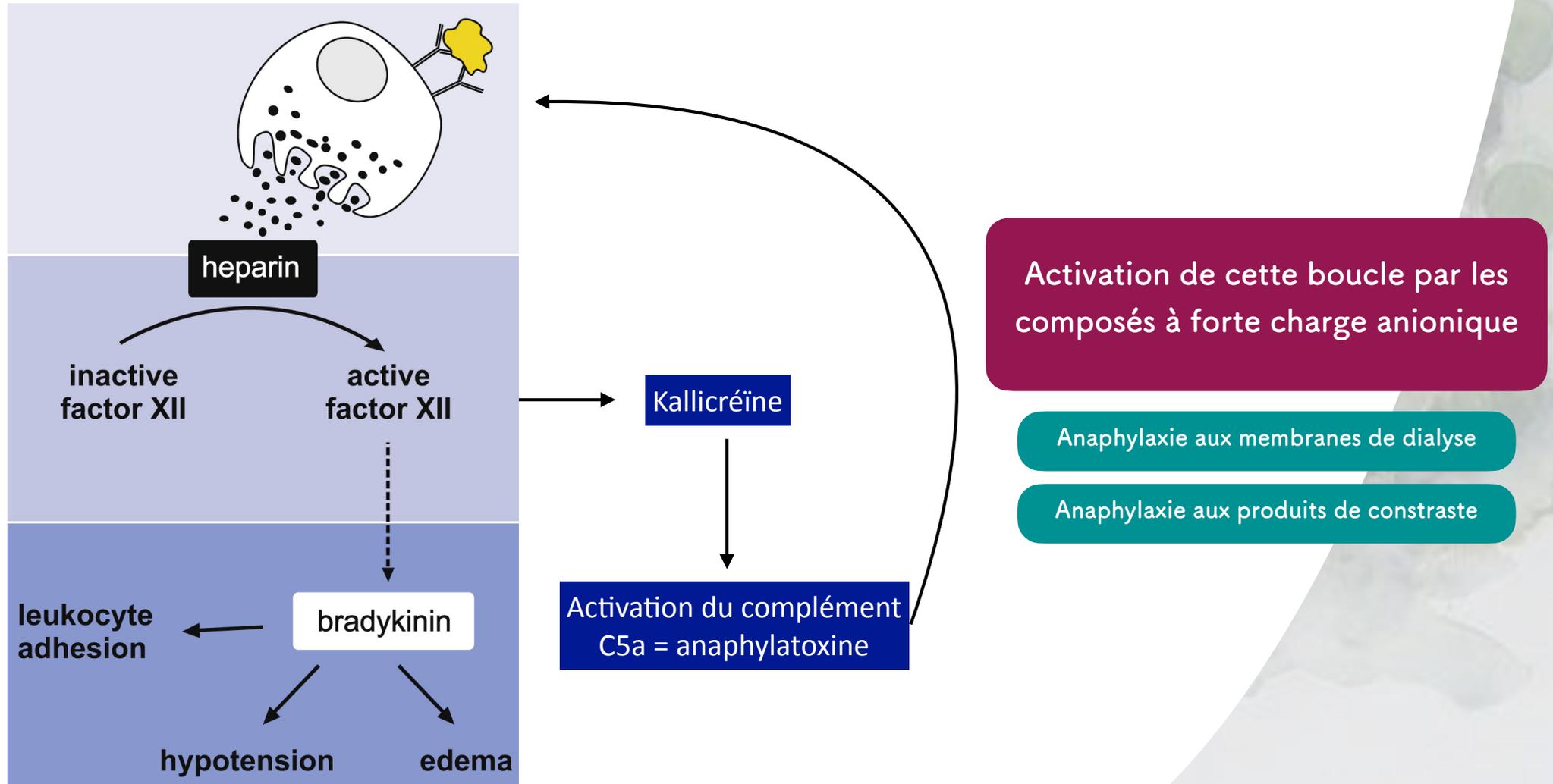
Corrélation entre l'activité de la PAF hydrolase et la sévérité de l'anaphylaxie

Table 1. Analysis of PAF Acetylhydrolase Activity According to Grade of Anaphylaxis.*

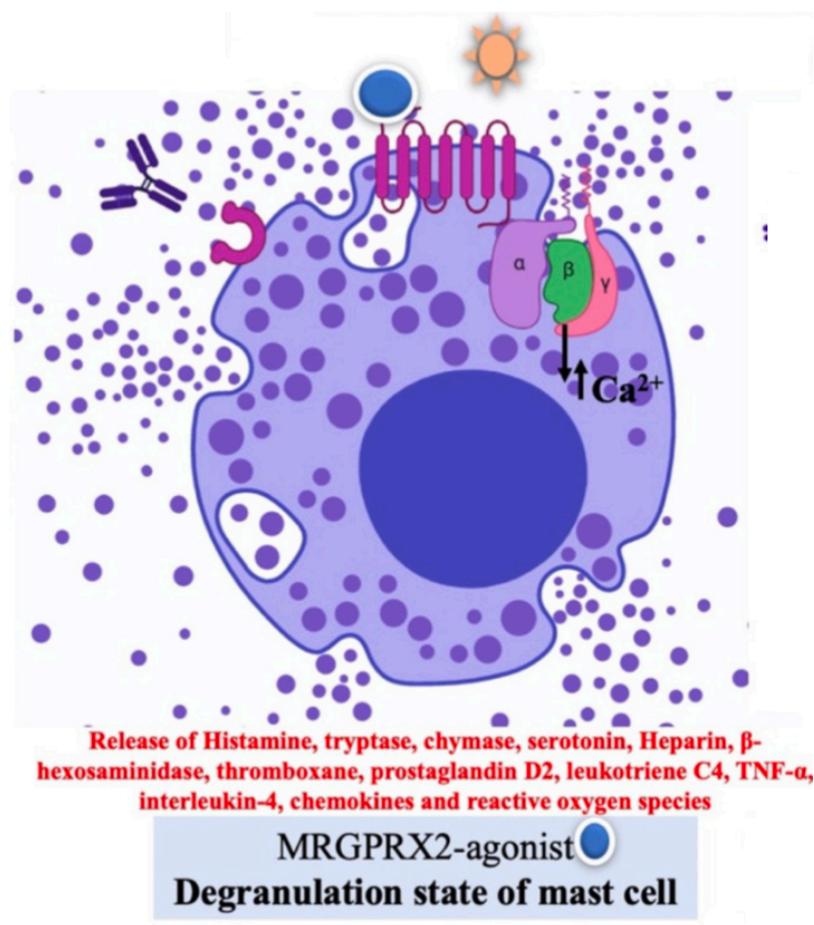
Variable	Control (N=23)	Grade 1 (N=10)	Grade 2 (N=21)	Grade 3 (N=10)	P Value
PAF acetylhydrolase activity — nmol/ml/min	30.7±8.2	29.5±9.7	25.9±8.3	22.1±9.0	0.13†
PAF acetylhydrolase activity ≤20 nmol/ml/min — no. (%)	0	0	5 (24)	7 (70)	<0.001‡

Anaphylaxie et bradykinine

Une interaction complexe



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

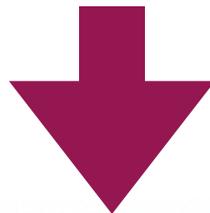
Mme H, 58 ans

- Patiente qui est adressée en consultation pour choc anaphylactique au moment au début de sa séance de dialyse.
- Vous concluez à une anaphylaxie par activation systémique mastocytaire.
- Vous suspectez un mécanisme non-IgE médié.
- L'absence d'IgG anti-héparine vous fait également exclure ce mécanisme.
- Votre attention est attirée par les mécanismes MRGPRX2 et liée au bradykinines.

Grâce au site <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, rechercher des arguments en faveur de l'un ou de l'autre des mécanismes suspecté ?

Mme H, 58 ans

- Patiente qui est adressée en consultation pour choc anaphylactique au moment au début de sa séance de dialyse.
- Vous concluez à une anaphylaxie par activation systémique mastocytaire.
- Vous suspectez un mécanisme non-IgE médié.
- L'absence d'IgG anti-héparine vous fait également exclure ce mécanisme.
- Vous vous orientez vers un mécanisme lié au bradykinines du fait de l'article suivant

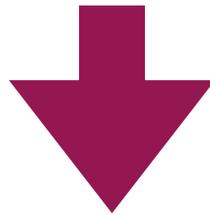


Mast Cells Increase Vascular Permeability by Heparin-Initiated Bradykinin Formation In Vivo

Chris Oschatz,^{1,2} Coen Maas,^{1,2} Bernd Lecher,⁴ Thomas Jansen,^{1,2,5} Jenny Björkqvist,^{1,2} Thomas Tradler,⁶ Reinhard Sedlmeier,⁷ Peter Burfeind,⁸ Sven Cichon,^{9,10,11} Sven Hammerschmidt,¹² Werner Müller-Esterl,¹³ Walter A. Wuillemin,^{14,15} Gunnar Nilsson,³ and Thomas Renné^{1,2,*}

Mme H, 58 ans

- Patiente qui est adressée en consultation pour choc anaphylactique au moment au début de sa séance de dialyse.
- Vous concluez à une anaphylaxie par activation systémique mastocytaire.
- Vous suspectez un mécanisme non-IgE médié.
- L'absence d'IgG anti-héparine vous fait également exclure ce mécanisme.
- Vous vous orientez vers un mécanisme lié au bradykinines du fait de l'article suivant



Les héparines et leurs dérivés permettent une activation du facteur XII et une accumulation de bradykinines avec une activité biologique.

Mme H, 58 ans

- Patiente qui est adressée en consultation pour choc anaphylactique au moment au début de sa séance de dialyse.
- Vous concluez à une anaphylaxie par activation systémique mastocytaire.
- Vous suspectez un mécanisme non-IgE médié.
- L'absence d'IgG anti-héparine vous fait également exclure ce mécanisme.
- Vous vous orientez vers un mécanisme lié au bradykinines.

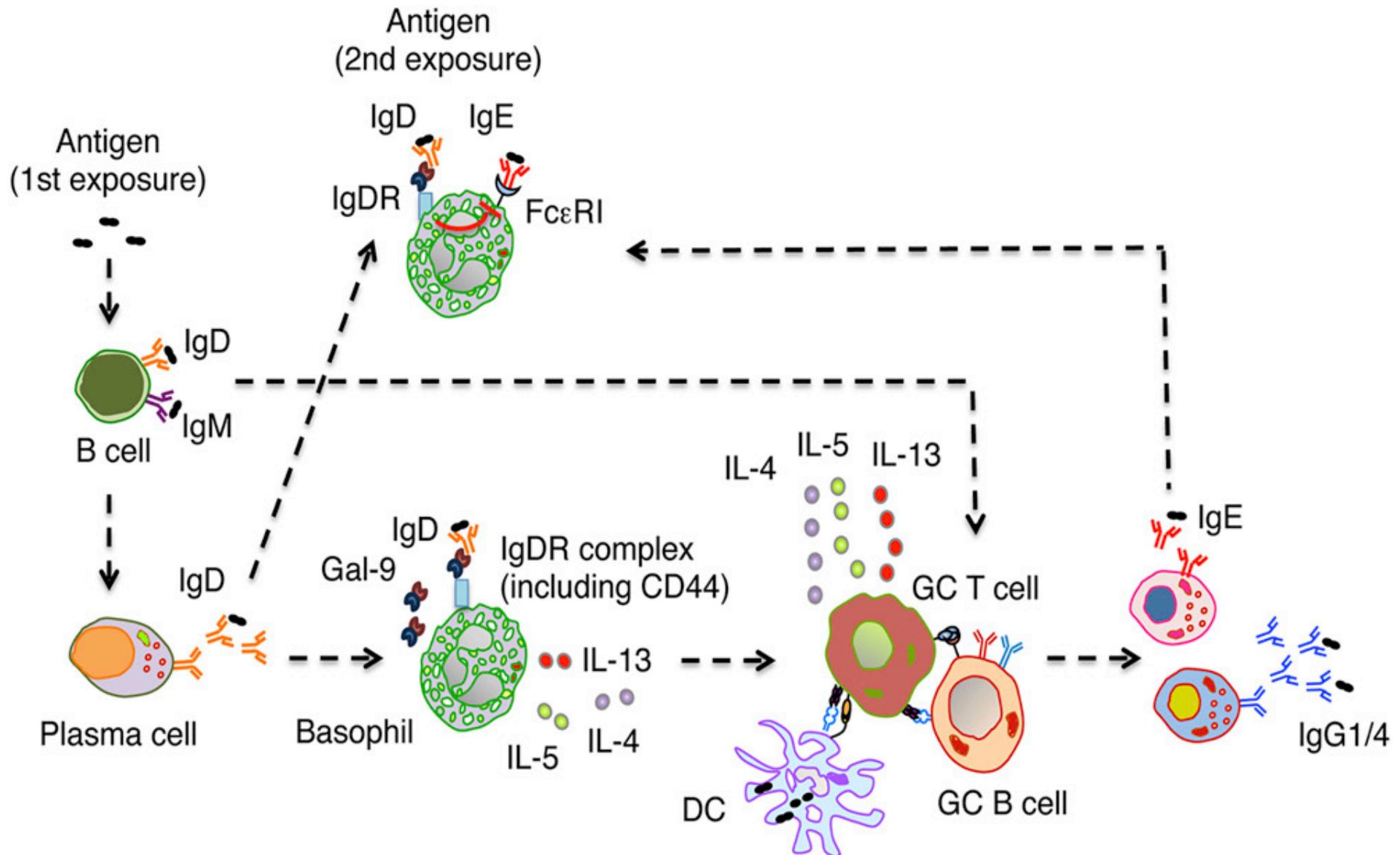
Par quel(s) mécanisme(s) peut-on expliquer l'activation mastocytaire observée chez cette patiente ?

Autres fonctions de mastocytes / basophiles

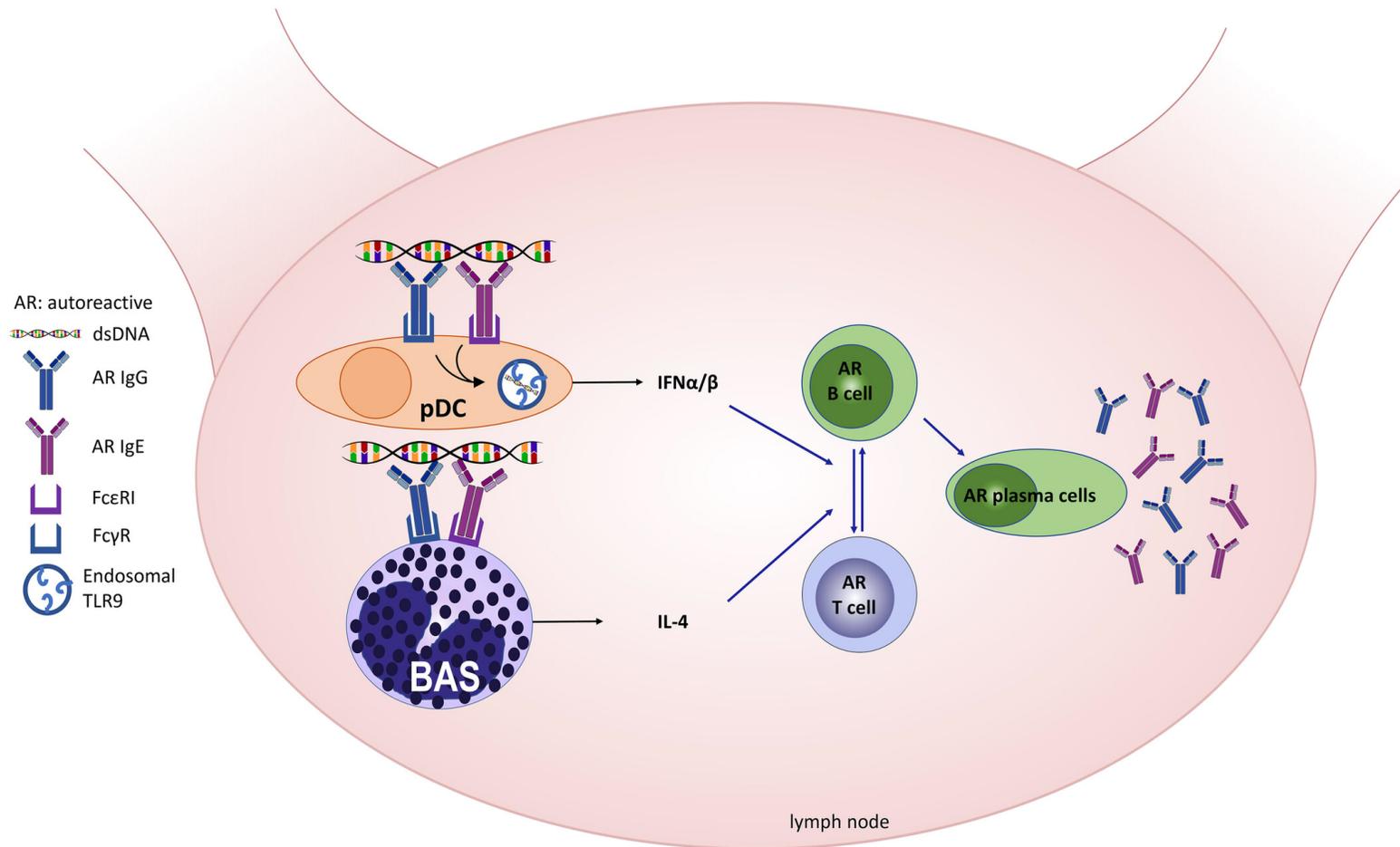
Ces cellules ne font pas que dégranuler !



Inflammation T2 et rôle propre du basophile

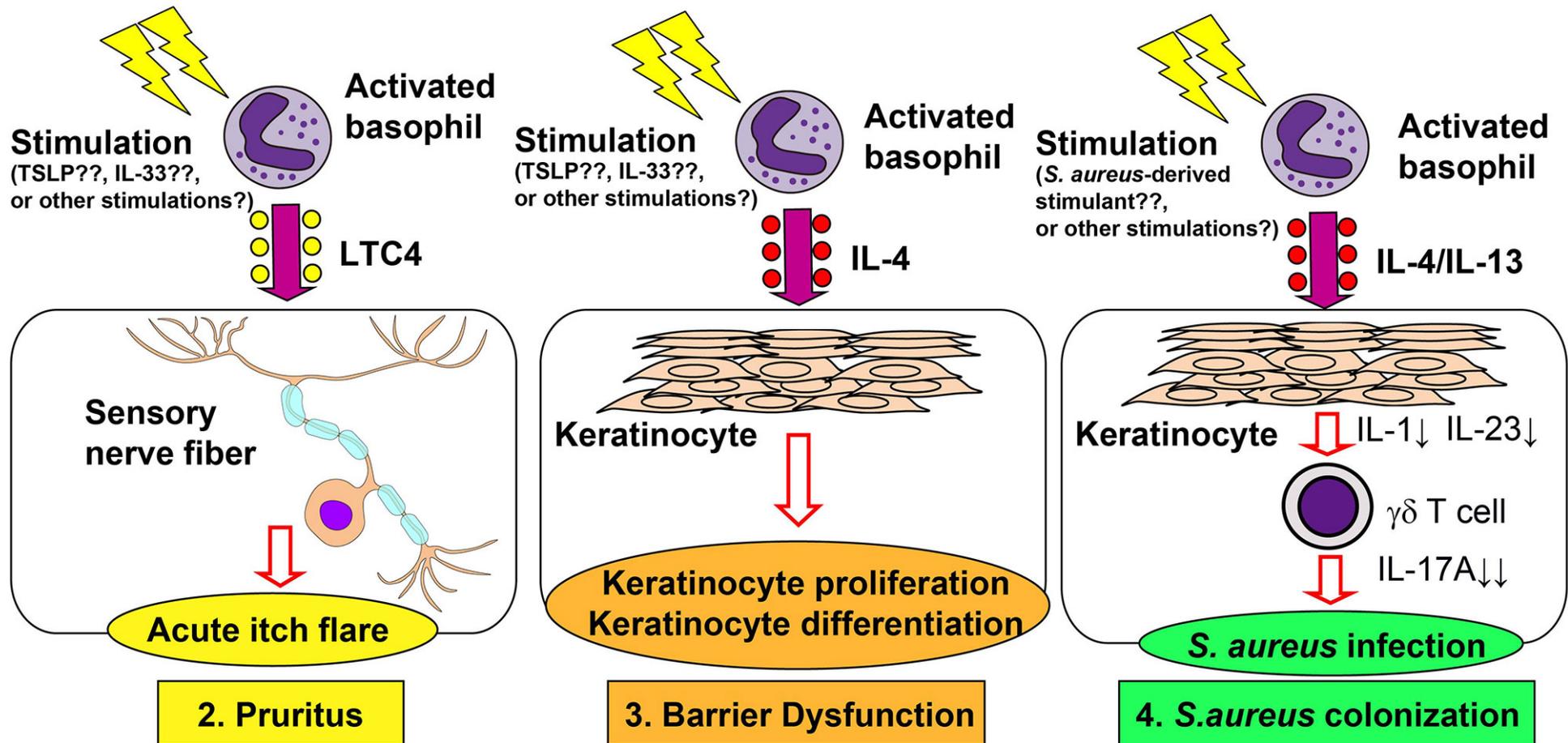


Basophiles et auto-réactivité IgE : l'exemple du LEAS



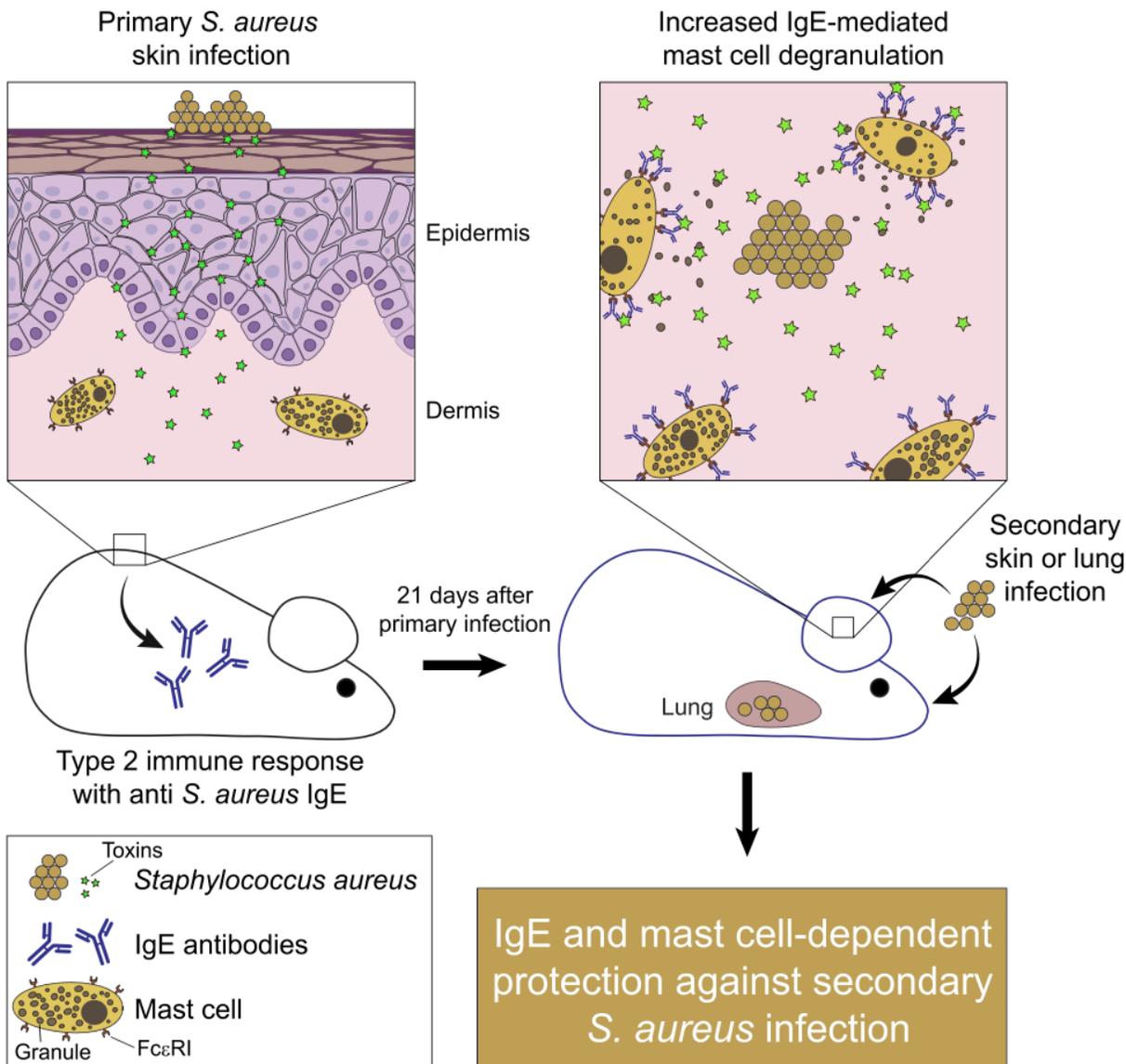
Promotion de la réponse inflammatoire T2 auto-réactive
Association à une atteinte rénale plus agressive

Une rôle au delà de la simple dégranulation ...



L'activation chronique des basophiles est une des causes récapitulant l'immunopathologie de la dermatite atopique.

IgE, mastocytes et bactéries ... une association inattendue



La primo infection à SA est associée la production d'IgE induisant la dégranulation des mastocytes

Les IgE fonctionnels induits par l'infection à SA interfère avec la croissance bactérienne de SA

Le déclenchement d'une réponse IT2 par voie cutanée protège contre une seconde infection

Post-test de connaissances

Normalement, ça devrait aller mieux !

QCM n° 1 - Quelles affirmations sont vraies ?

- La dégranulation IgE médiée est la seule modalité effectrice des mastocytes
- Les mastocytes sont la principale cellule effectrice de l'hypersensibilité immédiate.
- Le basophile est le jumeau circulant du mastocyte.
- L'anaphylaxie suppose un mécanisme IgE médié exclusif.
- La tryptase est un biomarqueur spécifique du mastocyte.

QCM n° 1 - Quelles affirmations sont vraies ?

- La dégranulation IgE médiée est la seule modalité effectrice des mastocytes
- Les mastocytes sont la principale cellule effectrice de l'hypersensibilité immédiate.
- Le basophile est le jumeau circulant du mastocyte.
- L'anaphylaxie suppose un mécanisme IgE médié exclusif.
- La tryptase est un biomarqueur spécifique du mastocyte.

QCM n° 2 - Quelles affirmations sont vraies ?

- L'activité fonctionnelle des IgE est dépendante du complément
- La production d'IgE spécifiques est sous la dépendance de l'IL-5
- L'IgE est majoritairement tissulaire.
- L'auto-immunité IgE médiée n'existe pas.
- La mémoire IgE est portée par les IgA.

QCM n° 2 - Quelles affirmations sont vraies ?

- L'activité fonctionnelle des IgE est dépendante du complément.
- La production d'IgE spécifiques est sous la dépendance de l'IL-5
- L'IgE est majoritairement tissulaire.
- L'auto-immunité IgE médiée n'existe pas.
- La mémoire IgE est portée par les IgA.

Bonne fin de journée.

Si vous avez des questions ... luc.colas1@univ-nantes.fr