

L'hypersensibilité (physiopathologie)

DFGSM-3
Ranguel 2012-13

Pr Michel Abbal
Pr Alain Didier

Le vocabulaire de base

L'académique et l'autre de tous les jours

Allergie au sens commun = souvent : IgE médiée

La notion de "sensibilisé" est spéciale au langage des allergologues

Les classifications

très ancienne clinique :

immédiate, intermédiaire, retardée

Ancienne physiopathologique : Gell et Coombs

Type I, II, III, IV

Récente : de Johanson

Le vocabulaire de base

Allergie : *est la réactivité immunologique exagérée inadaptée (au sens non pastorien de protectrice) dangereuse à un antigène. (définition non satisfaisante : l'auto-immunité en ferait partie, le rejet de greffe aussi !)*

Anaphylaxie : *Il s'agit d'une réponse immune différente de la protection, qui était considérée comme la réponse normale et qui dans certains cas se révèle être délétère, potentiellement mortelle, généralisée ou systémique.*

Hypersensibilité : *réaction intense, inappropriée dangereuse même à des doses très faibles qui chez les individus normaux ne s'accompagne d'aucune manifestation. Pratiquement synonyme d'allergie dans le langage courant*

Réaction anaphylactoïde : *Réaction ressemblant à de l'anaphylaxie ou de l'hypersensibilité mais ne relevant pas d'un mécanisme immunologique.*

Atopie : *correspond à une notion ancienne de terrain, caractérisé par la propension de certains individus plus que d'autres à développer des manifestations allergiques et à faire des IgE.*

"Sensibilisé" les allergologues parlent souvent d'un patient "sensibilisé" pour signifier qu'il a des anticorps de classe IgE spécifiques d'un allergène sans pour autant développer des manifestations cliniques au contact de cette substance.

La clinique

En principe, la symptomatologie devrait être assez **stéréotypée**, puisque non dépendante de la nature de l'allergène (qui souvent n'a pas d'effets biologiques propre), mais des médiateurs communs : **l'histamine ou les leucotriènes pour l'HS IgE médiée !**

Cependant en fonction du site de contact, de la diffusion ou non à l'ensemble de l'organisme, les manifestations peuvent être liées à la nature et la biodisponibilité des allergènes et leur diffusion d'où des expressions cliniques particulières :

œil = conjonctivite

bronches = asthme

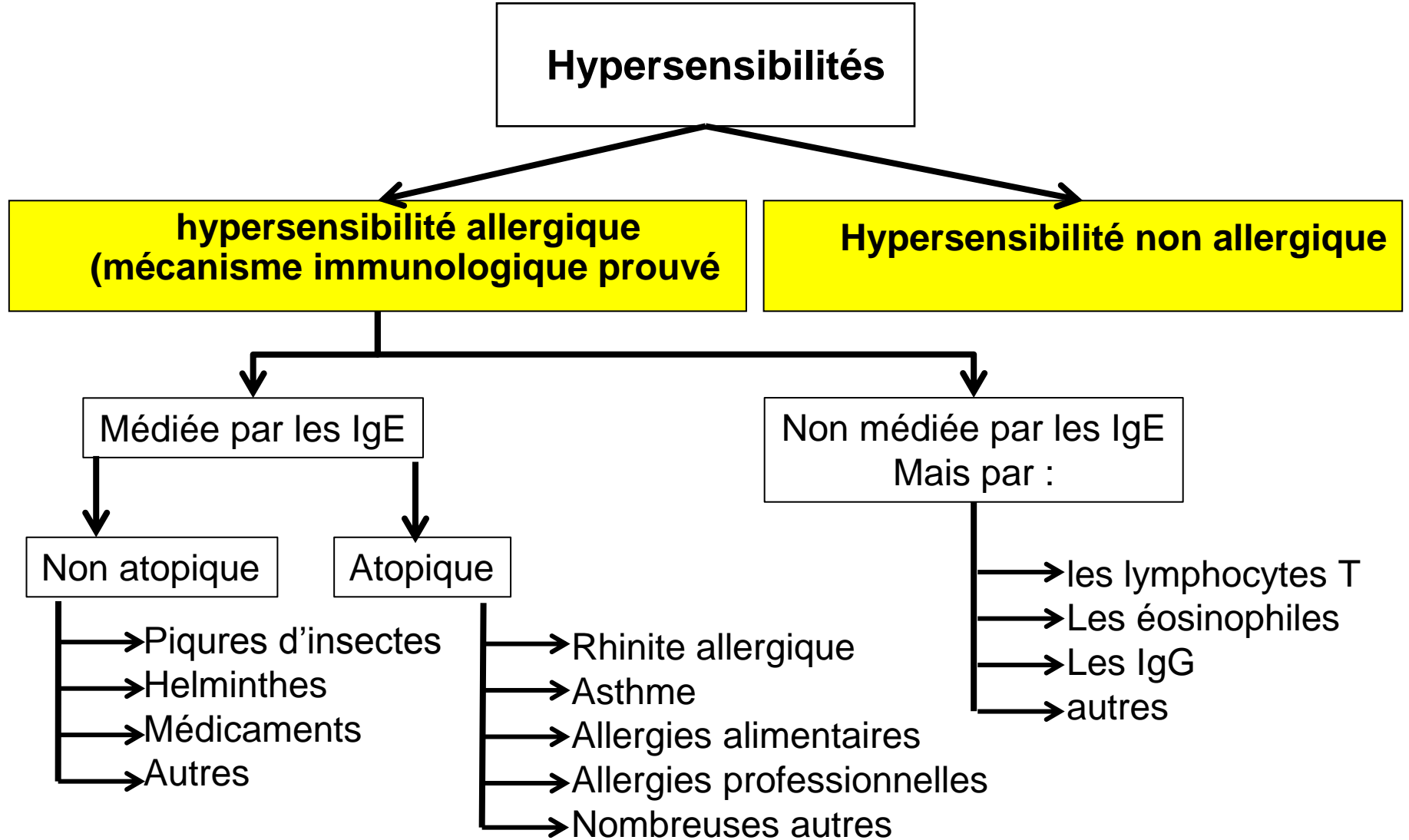
peau = urticaire, œdème,

La symptomatologie, la chronologie, l'environnement, la périodicité, la localisation et bien d'autres critères orientent le diagnostic.

Classification de Gell et Coombs

Type	I	II	III	IV
Effecteur	IgE	IgG(M)	IgG(M)	Cellules
Délais	immédiate	intermédiaire	intermédiaire	retardée
Cellules	Mastocyte basophile	(Phagocyte)	(Phagocyte)	Lympho macrophage
Médiateurs	Histamine leucotrienes	Complément ADCC	complément	cytokines
Traitement urgence	Adrénaline Anti histamine		Anti inflammatoire	corticoïdes
Traitement Au long cours	Éviction "désensibilisation"	éviction	éviction	éviction

Classification "actuelle" de Johanson

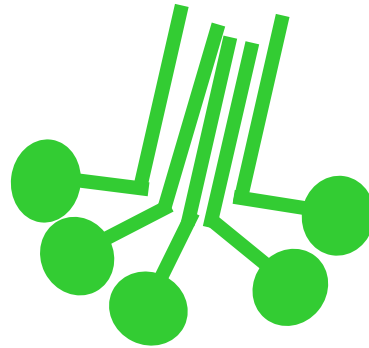
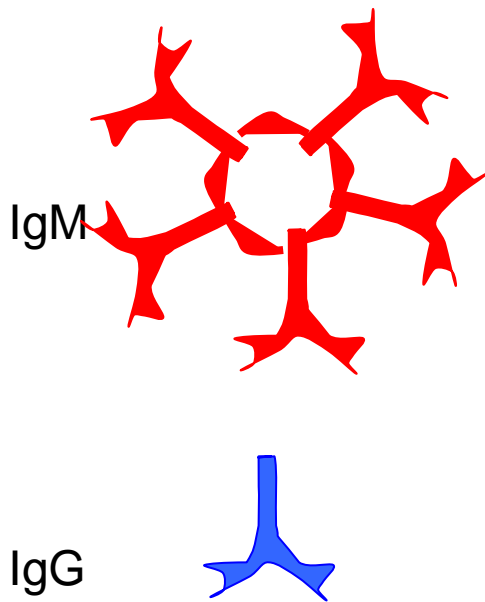


L'hypersensibilité de type II les cytopénies médicamenteuses

Les anticorps

Le complément

Les cellules
cibles



GR



→ Anémie

Pq



→ Thrombopénie

PN



→ Neutropénie

Diagnostic : la clinique ; pas de biologie fiable ; test de sevrage

Traitement : exclusion définitive du médicament

Hypersensibilité de type III

Lié à la formation et ensuite au dépôt de complexes immunes (Ag-Ac) et à l'activation du complément et le recrutement de PN:

Ag le + souvent c'est une protéine étrangère (autrefois séro-prévention avec anticorps animaux, opothérapie,..), cas particulier des premiers Ac monoclonaux non humanisés

Forme localisée :

phénomène d'Arthus quasi expérimental de nos jours

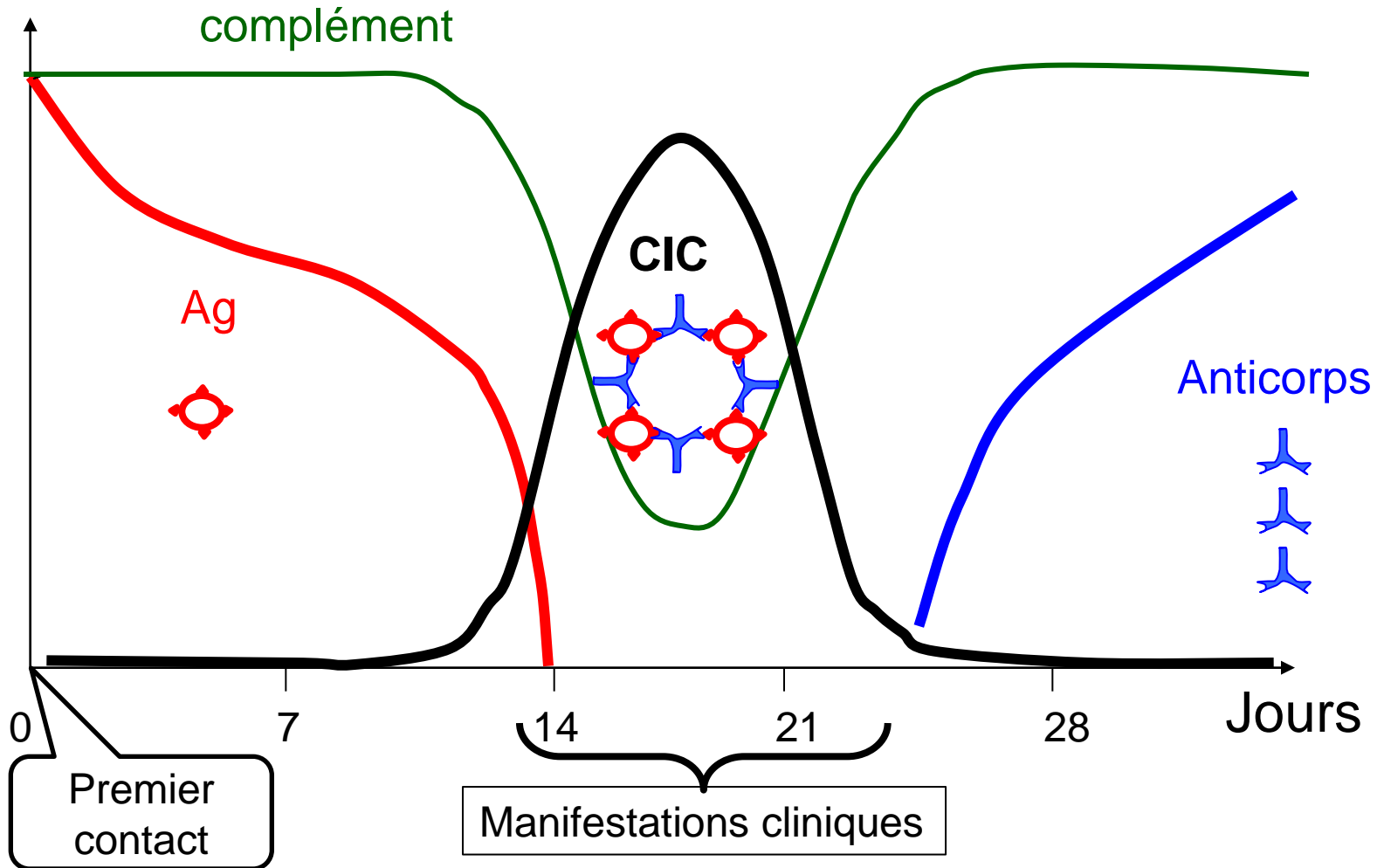
Forme généralisée : maladie sérique généralisée

Pathologies :

Pneumopathies allergiques extrinsèques :

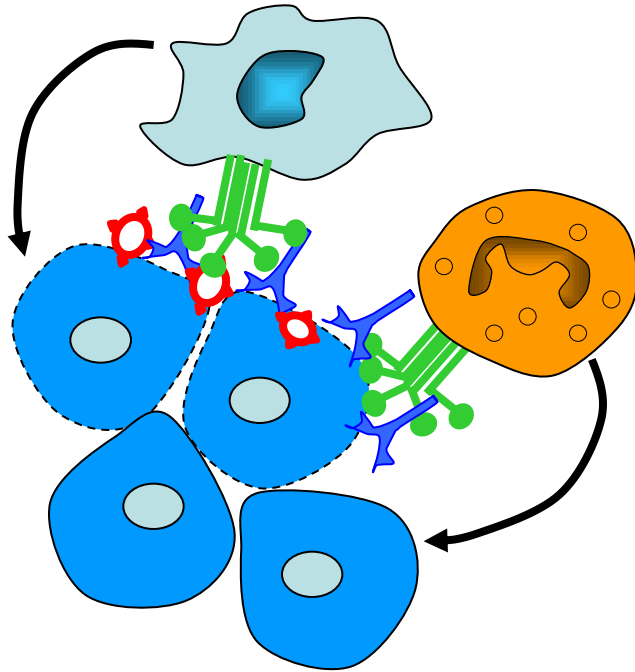
(protéines étrangères inhalées maladies des champignoniers) maladie sérique : dépôt dans les petits vaisseaux (glomérule, peau, articulations, ..) activation des cellules endothéliales, des PN, des plaquettes, ...

Hypersensibilité de type III (maladie sérique à complexes immuns circulants CIC)

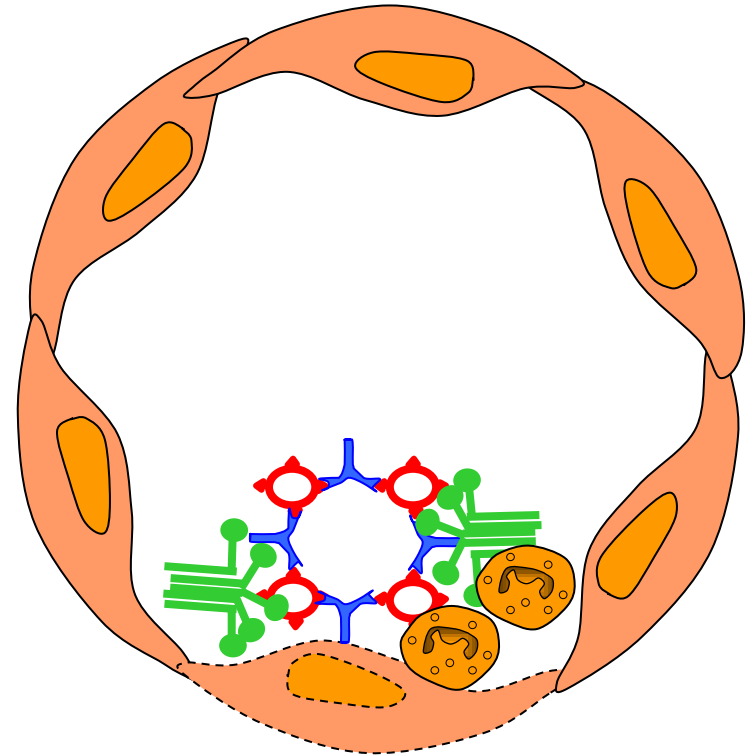


Lors des contacts ultérieurs les manifestations cliniques ont lieu dans les 2 heures
(exemple : alvéolite allergique extrinsèque (ex poumon des fermiers))

Hypersensibilité de type III



Antigène + anticorps (IgM ou IgG) + complément
dépôt sur cellule proche (endothélium, podocyte)
+ PN ou Macrophage
Libération de cytokines, enzymes, ..



Complexes immuns circulant
déposés sur endothélium
Activation de
PN, monocytes, plaquettes
Libération de cytokines, enzymes

Hypersensibilité de type III

Exploration :

Détection des complexes immuns :

pas de technique fiable de plus les complexes sont fixés lorsque la clinique parle.

Dosage du complément :

pour visualiser sa consommation (preuve indirecte)

Recherche et dosage des anticorps spécifiques de l'antigène :

oui dans les pneumopathies

Biopsie :

Recherche de complexes immuns déposés :

oui dans le rein et la peau

Hypersensibilité de type IV (plusieurs sous types)

Historique :

phénomène de Koch puis IDR à la tuberculine

Clinique :

eczéma (decontact) ; des exemples : Cr, Ni, ..

Les cellules :

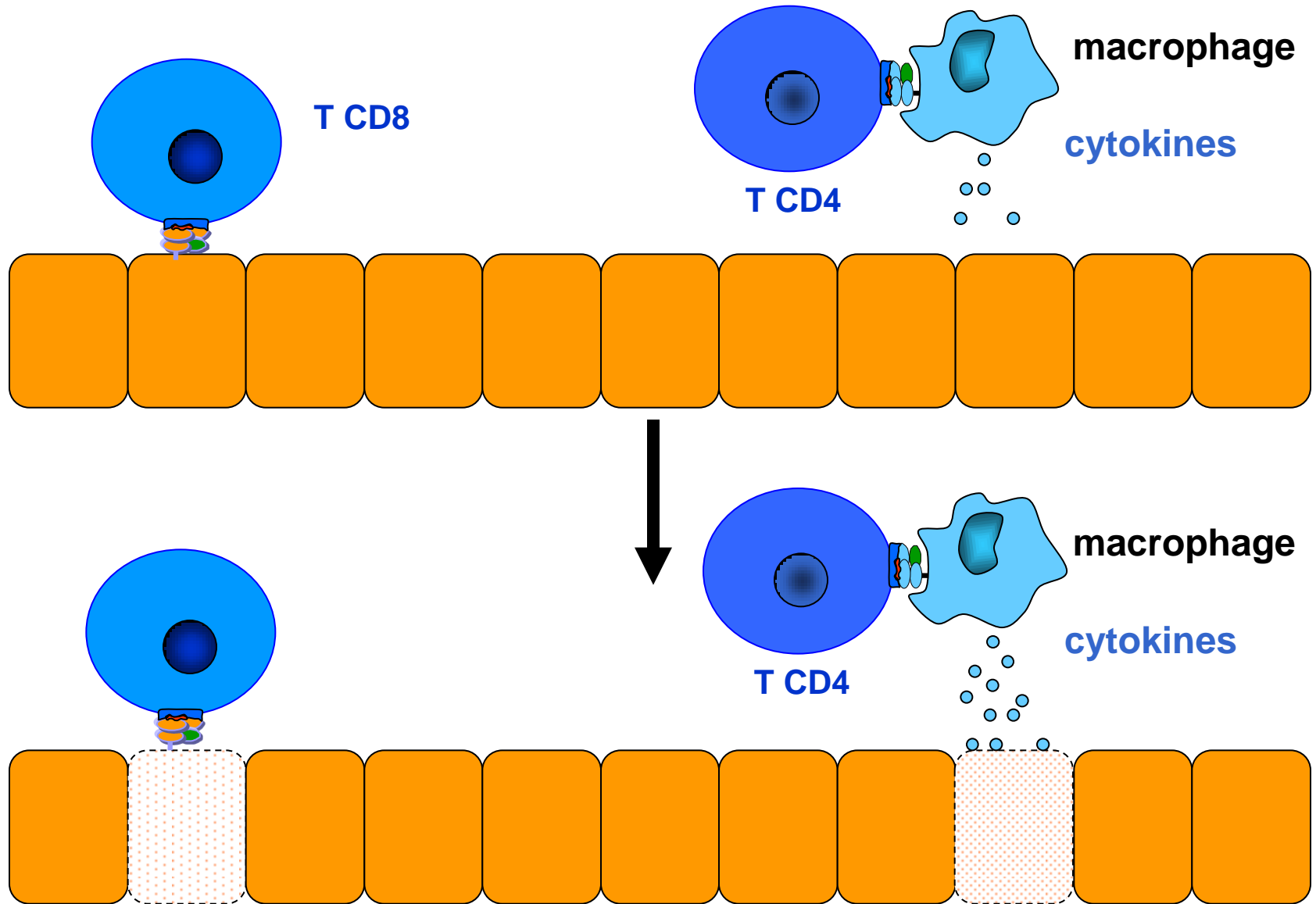
lymphocytes monocytes macrophage et PN :

tjs un afflux et une prolifération locale de cellules plus ou moins transitoire (si patch test lecture d'un test au toucher avec la pulpe du doigt au bout de 2 ou 4 jours)

Parfois une organisation cellulaire plus ou moins persistante
= granulome

des lésions collatérales possibles (surinfection, fibrose, sclérose)

Hypersensibilité de type IV



Patch tests

- Eczéma de contact
 - Patch tests
 - Tests ouverts



PPT LVA (SJ)
à 48h

OXYBENZONE

OCTOCRYLENE

KETOPROFENE

FRAGRANCE MIX

ETOFENATE

BAUME DU PEROU

FENOFIBRATE

10% eau

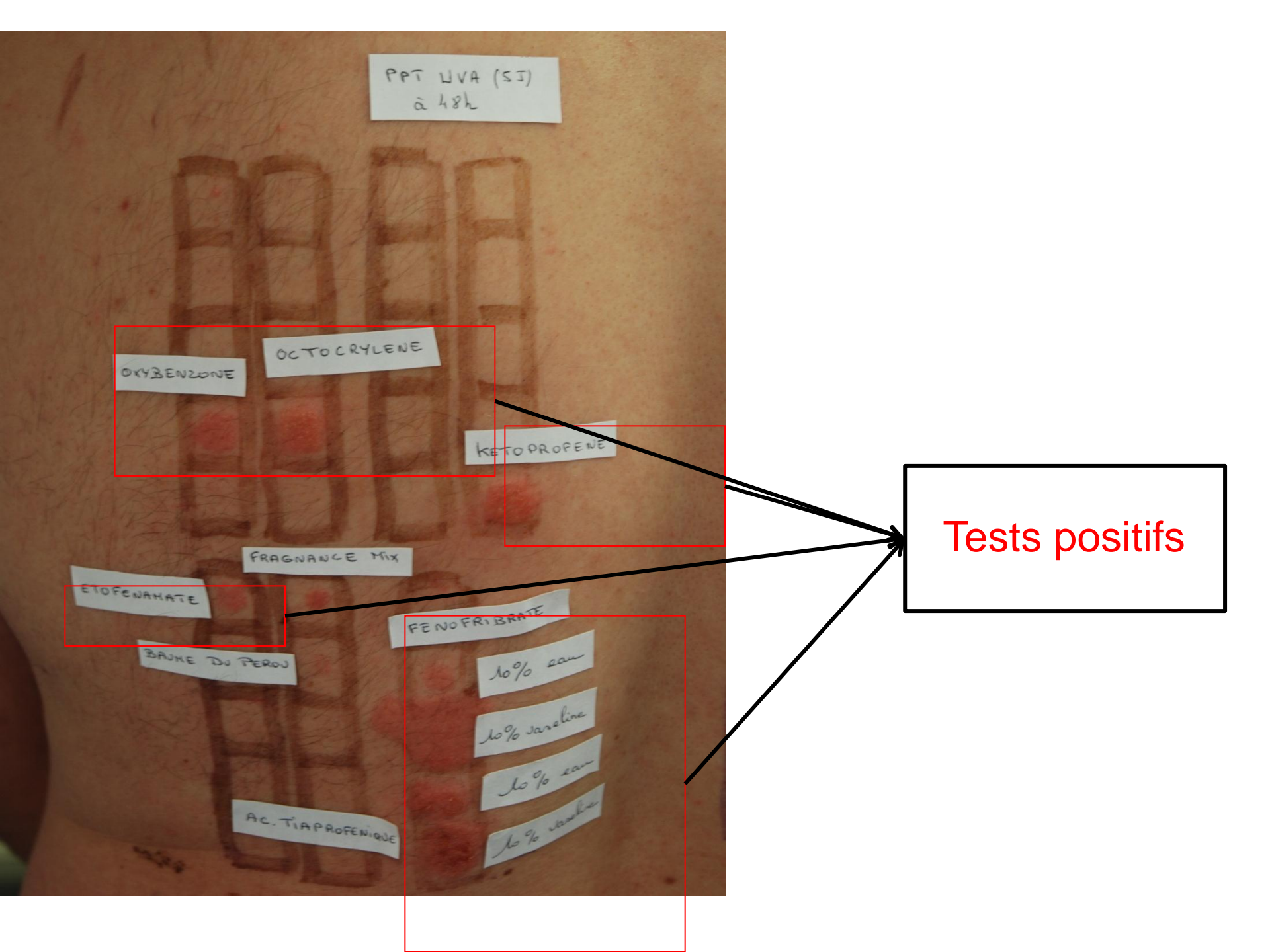
10% vaseline

10% eau

10% vaseline

AC. TIAPROFENIQUE

Tests positifs



Hypersensibilité de type II, III et IV
Et

Auto-immunité

relèvent souvent de mécanismes effecteurs similaires

L'allergie IgE médiée

constat

Très nette augmentation de la prévalence des allergies au cours de ces 40 dernières années. Mais aussi des MAI !

En contre partie diminution des infections

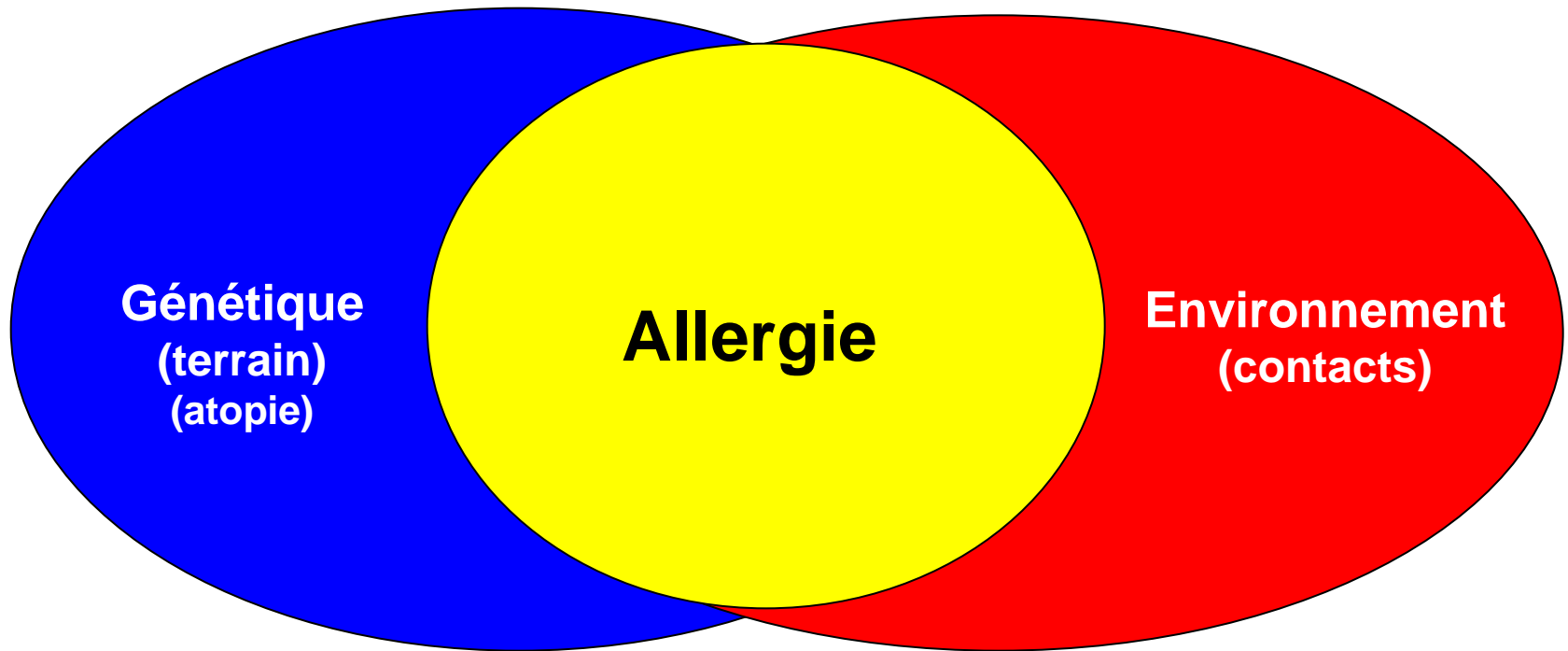
Peut être parce qu'on les détecte mieux ?

Des chiffres 30 à 40% de nos populations seraient allergiques, chiffres exagérés ? (pourquoi ? Nombreuses personnes se disent allergiques (études basées sur des questionnaires))

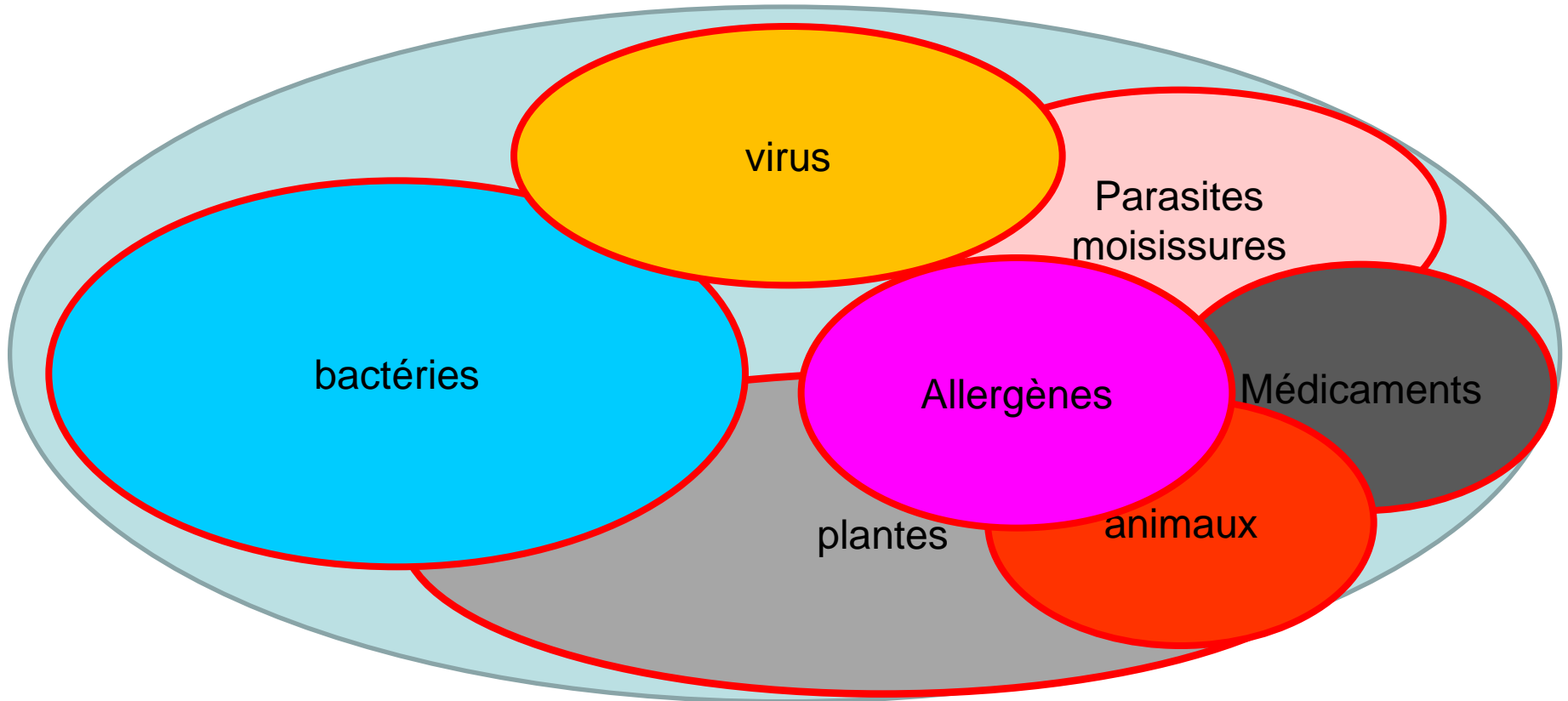
L'allergie va arriver au 3^{ème} rang des pathologies !

Pour faire de l'allergie il faut

Un allergène dans un contexte particulier



Les allergènes sont des antigènes



L'hypersensibilité de type I ou IgE médiée: des pathologies multifactorielles

Génétique

des pistes, mais pas de retombées pratiques

(ni évaluation d'un risque, ni mesures préventives)

notion de terrain atopique

Environnement

le mode de vie :

nouvelles habitudes alimentaire = nouveaux
allergènes

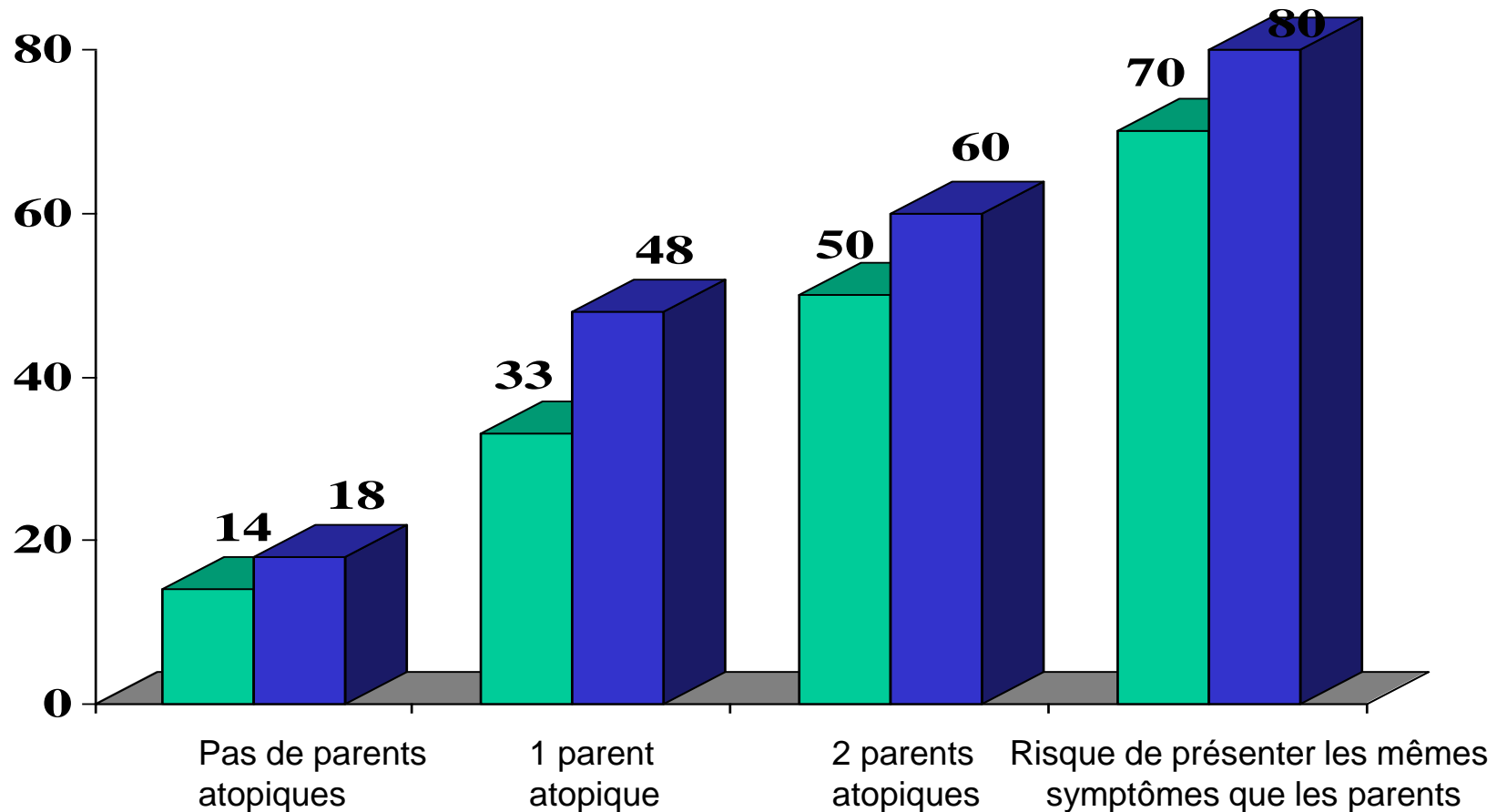
Les médicaments

l'hypothèse hygiéniste

Immunologie

balance Th1 / Th2 et Treg

Le risque allergique

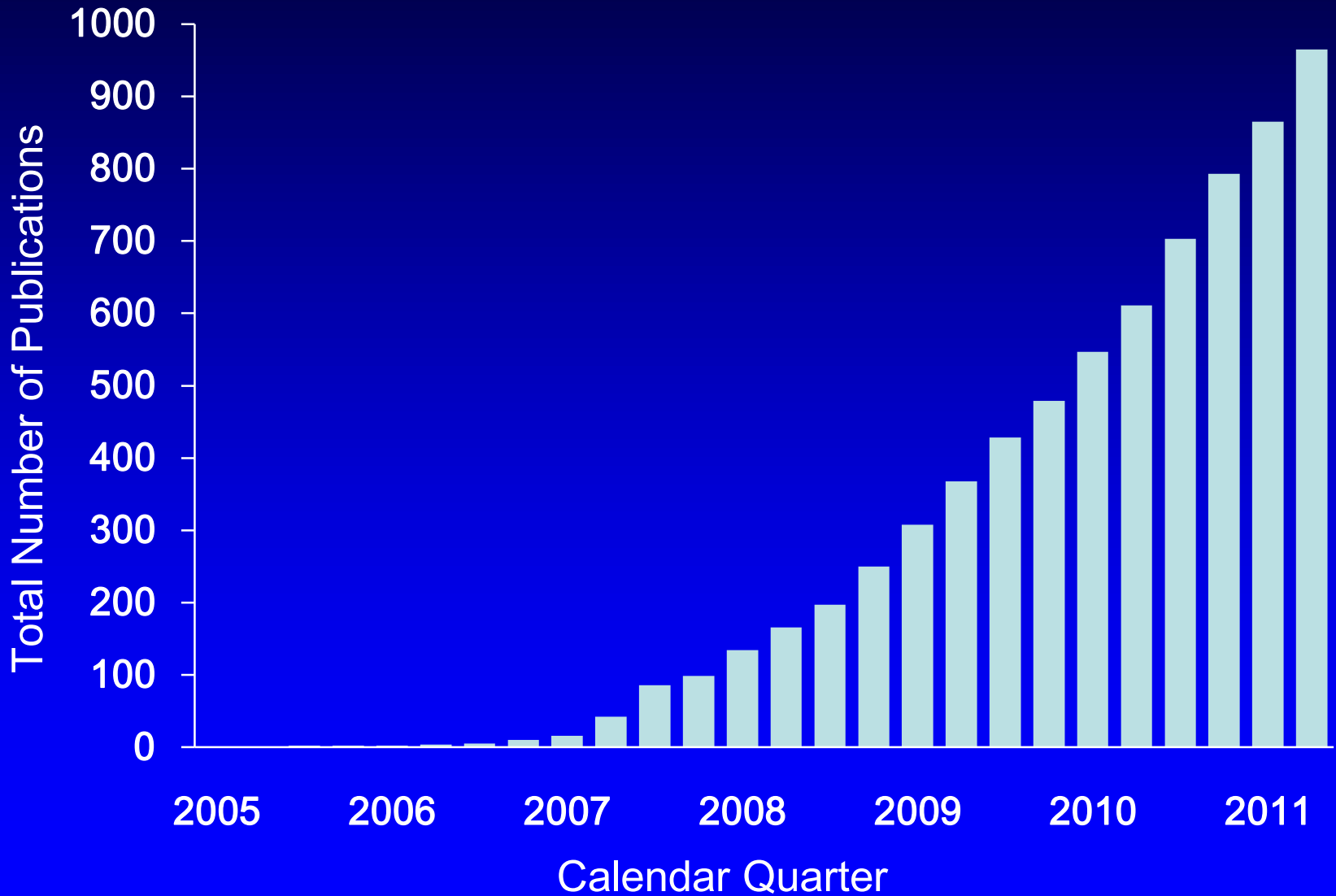


Hérédité maternelle. Kuehr J. Clin Exp Allergy 1993;23:600-5

Questionnaire standardisé. Murray AB. JACI 1995;96:588-96

Published GWA Reports, 2005 – 9/2011

1068



L'approche GWA

Première véritable étude GWA en 2007

Depuis plus d'un millier de gènes candidats en allergie et spécifiquement dans l'asthme

Table 1 Genome-wide association studies of asthma

Reference	Discovery set	Replication set(s)	Loc	Reported gene(s)	Strongest SNP P-value
L X et al. [31**]	473 cases; 1892 controls (European descent)	NR	5q31.1	RAO50	3×10^{-7}
			15q21.2	SOX3	2×10^{-6}
			20p13	KIAA1271	8×10^{-6}
Seman PM et al. [65**]	793 cases; 1988 controls (European descent)	917 cases and 1546 controls (European descent) 1667 cases and 2045 controls (African-American)	1q31.3	DEYND1B, CRB1	2×10^{-10}
Mathias RA et al. [66]	464 cases and 471 controls (African-American) 929 African-Caribbean family members	994 cases and 1243 controls (European descent) 2331 cases and 2874 controls (African descent)	NS	NS	NS
Hancock DB et al. [67**]	492 Mexican trios	177 Mexican trios	9q21.31	TLE4, CHCO9	7×10^{-7}
Himes BE et al. [68**]	422 cases and 1533 controls	10 replication sets: 3750 white cases and 13365 controls; 592 white trios; 1903 cases and 2432 controls (black); 929 black family members	5q12.1	POE40	3×10^{-8}
Mottatti MF et al. [3]	994 cases and 1243 controls (European descent)	2320 cases and 3301 controls (European descent)	17q12	ORMDL3	9×10^{-11}

NR: not replicated; NS: no significant results were reported. Adapted from A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies available online at www.genome.gov/gwastudies

Unraveling the complex genetic underpinnings of asthma and allergic disorders

Daniel T. Swarra,b and Hakon Hakonarsonb,c,d

Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2010, 10:434–442

Beaucoup de candidats et très peu d'élus

Loci	Reported gene(s)	Strongest SNP <i>P</i> -value
1q32.1	<i>CH13L1</i>	1×10^{-13}
1q23.2	<i>FCER1A</i>	2×10^{-20}
5q31.1	<i>RAD50</i>	4×10^{-8}
12.q24.12	<i>SH2B3</i>	7×10^{-19}
3q21.3	<i>GATA2</i>	9×10^{-17}
2q12.1	<i>IL1RL1</i> (assoc with asthma) <i>IL5</i>	5×10^{-14}
5q31.1	<i>IKZF2</i>	1×10^{-10}
2q34	<i>WDR36, TSLP</i>	5×10^{-10}
5q22.1	<i>MHC</i>	1×10^{-6}
6p21.32		3×10^{-6}
4q31.22	<i>HHIP</i>	8×10^{-11}
4q31.21	<i>HHIP</i>	3×10^{-20}
4q24	<i>INTS12, NPNT,</i> <i>FLJ20184, GSTCD</i> <i>AGER, PPT2</i>	5×10^{-17}
6p21.32	<i>HTR4</i>	3×10^{-14}
5q32	<i>ADAM19</i>	1×10^{-11}
5q33.3	<i>GPR126</i>	1×10^{-10}
6q24.1	<i>FAM13A</i>	1×10^{-9}
4q22.1	<i>PTCH1</i>	1×10^{-7}
9q22.32		5×10^{-7}
4q24	<i>GSTCD</i>	2×10^{-23}
6p21.32	<i>AGER</i>	3×10^{-15}
15q23	<i>THSD4</i>	7×10^{-15}
4q31.22	<i>HHIP</i>	6×10^{-13}
2q35	<i>TNS1</i>	1×10^{-12}
5q33.1	<i>HTR4</i>	4×10^{-9}
6p21.2	<i>DAAM2</i>	8×10^{-8}
11q13.5	<i>C11orf30</i>	8×10^{-10}

Des gènes candidats directement impliqués dans le fonctionnement de l'immunité

IL4/IL4RA, IL13, GATA3

Gènes candidats asthme allergie alimentaire
rhinite allergique et dermatite atopique

Confirmation filagrine et dermatite atopique

Cas particulier de stat3 et syndrome hyper IgE

Cas particulier ou un seul gène est impliqué dans l'hypersensibilité

Abacavir et HLA B*5701

Risque majeur (Syndrome de Lyell , Stevens Johnson)

en conséquence

Typage HLA obligatoire préalable à tout TTT.

L'environnement

Nouvelles habitudes alimentaires "**nouveaux allergènes**"

l'exemple du Kiwi, du latex,...

l'exemple des grains de pavot de sésame

l'épeautre

Les médicaments :

Phases d'évaluation, mais aussi la veille sanitaire

L'hypothèse hygiéniste :

Relation nette entre niveau socioéconomique et risque d'asthme et autres manifestations d'hypersensibilité

Environnement saisonnier et date de naissance ?

(Une étude parmi d'autres qui peuvent être contradictoires)

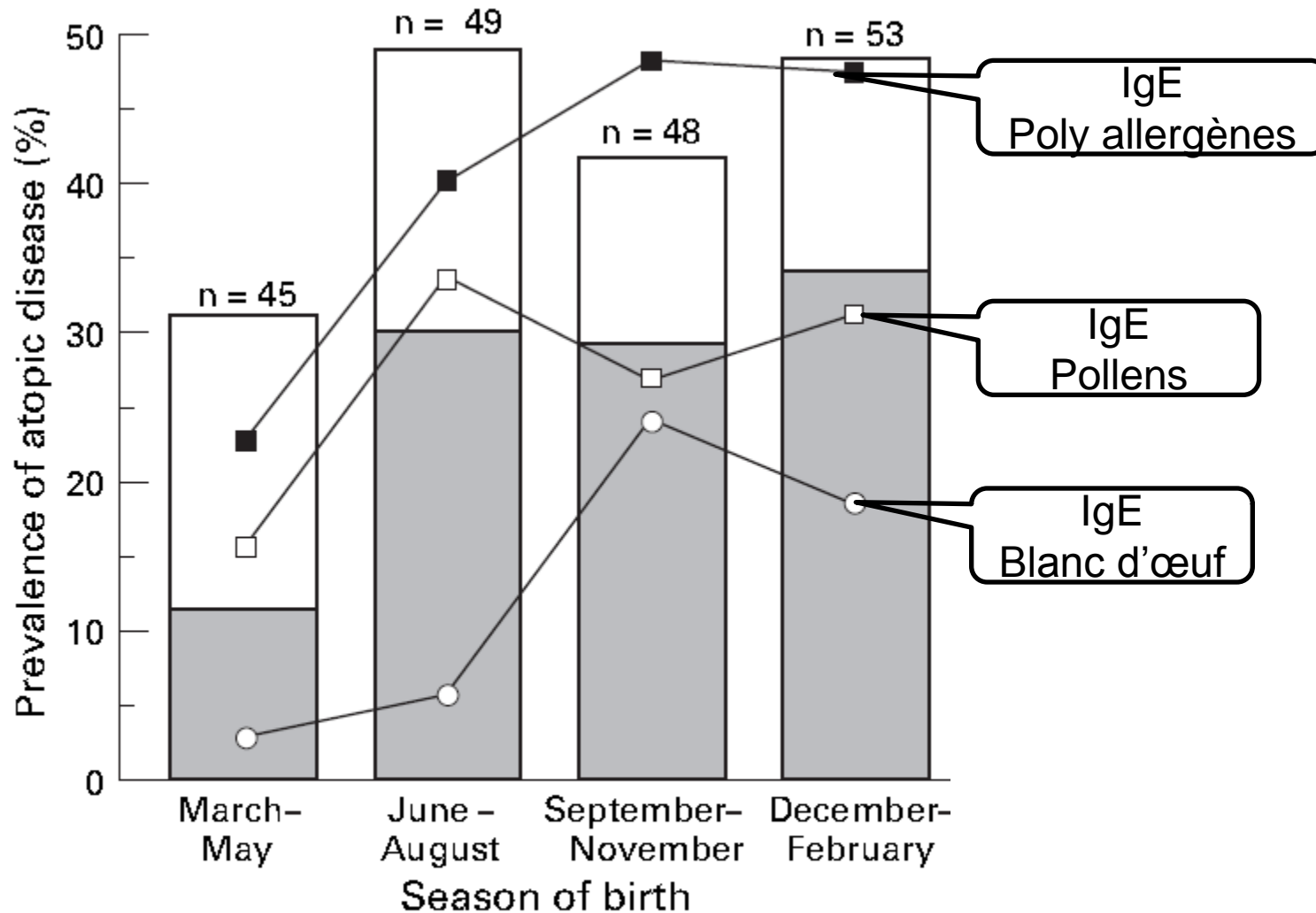


Figure 1 Prevalence (%) of any atopic disease at 12–15 years of age (whole columns) and allergic rhinoconjunctivitis (shaded columns), and presence of

L'hypothèse hygiéniste

Publication princeps :

(1989 : Strachan ; 1994 Von Mutius Am. J. Resp. Crit. Care Med.)

Répartition de l'asthme et de l'hypersensibilité bronchique à la suite de la réunification de l'Allemagne de l'ouest (niveau de vie plus élevé) et de l'Est (plus pollué plus de bronchites)

	Ouest	Est
âge	9 à 11 ans	9 à 11 ans
effectifs	5 030	2 623
Sensibilisation (aeroallergènes)	36,7%	18,2%
asthme	5,9%	3,9%
HRB	8,3%	5,5%

L'hypothèse hygiéniste

Par la suite nombreuses publications plus précises dans ce sens, mais quelques contradictions.

En résumé

Relation tranchée niveau de vie et environnement

Brésil, Finlande, Suède, USA, Australie, Europe

risque augmenté si :

famille haut niveau socio-économique, (hygiène médicalisation)
enfant unique,
allaitement maternel ≥ 9 mois

Risque diminué si :

Milieu défavorisé et peu médicalisé
Contamination par germe orofécaux
Rôle des endotoxines bactériennes (LPS) de l'environnement
Présence de plusieurs animaux
Plusieurs enfants dans la fratrie
Consommation AB et naissance par césarienne (flore vaginale/
intestinale)
Etc..

En synthèse : l'hypothèse hygiéniste

Mode de vie :

citadin / campagne (vrais et néo-ruraux)

Habitations :

Confinées, isolation, ventilation, chauffage.

Hygiène de vie

niveau socio-économique, médicalisation, vaccins ? ABs, anti inflammatoires,...

Habitudes alimentaires

sevrage trop précoce ou trop tardif, nouveaux allergènes

Présence d'animaux de compagnie :

Chiens, chats, nacs, (nombre diversité)

Pollution atmosphérique et Pollinisation (plus précoce plus diversifiée)

Obésité ? Sédentarité ?

Le microbiote (intestinal) et le risque allergique

Nombreux articles accréditant la notion que la présence de certains germes dans le tube digestifs sont protecteurs.

Mais 1 exemple choisi de publication

"Bacteroides fragilis or Clostridium coccoides colonization in the neonatal gut are thought to be protective against the development of asthma [22] ". The hygiene hypothesis revisited: does exposure to infectious agents protect us from allergy ?
Curr Opin Pediatr 2012, 24:98–102

L'article cité en référence 22 ci dessus : *"This means that, according to our findings, early intestinal colonization of infants with bacteria belonging to the Bacteroides fragilis group and/or to the Clostridium coccoides subcluster XIVa is associated with an increased risk for the development of asthma at the age of 3 years"*. Denaturing gradient gel electrophoresis of neonatal intestinal microbiota in relation to the development of asthma. Vael et al. BMC Microbiology 2011, 11:68

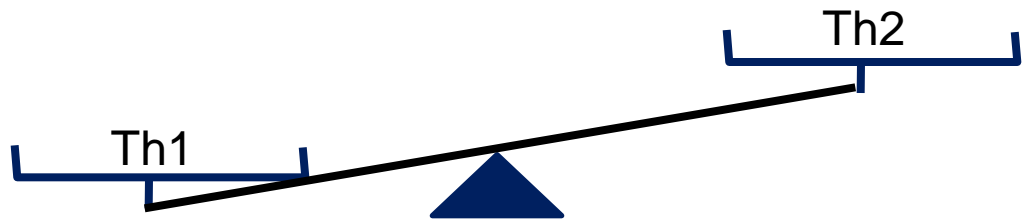
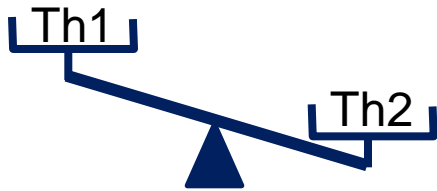
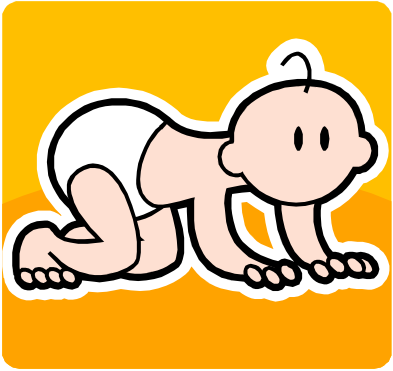
Intense activité "marketing" en faveur des probiotiques pour promouvoir une parade à l'atopie ????

L'hypothèse hygiéniste et l'immunité

La balance Th1 / Th2

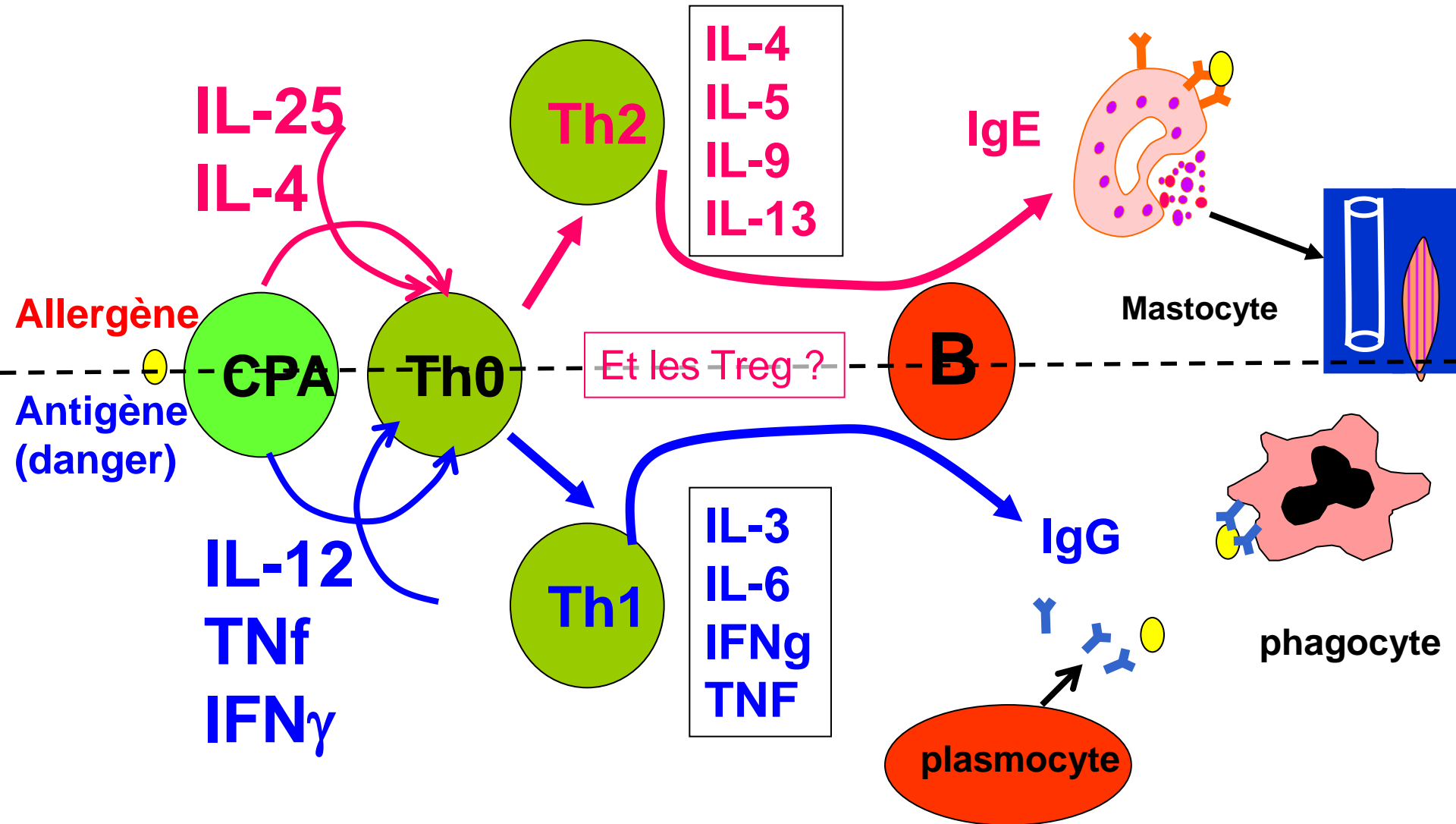
Les Treg

L'équilibre Th1/Th2 au cours de la vie



Vision "statistique"

L'orientation Th1 ou Th2 dépend de l'environnement et de la génétique et aboutit à des effets différents



L'allergie déficit en Treg ?

Oui

dans certaines formes de leur déficit on observe entre autre une fréquence élevée de manifestations allergiques. A noter par exemple qu'une mutation de TLR2 est associée à un déficit en Treg et une association à l'allergie

Chez les allergiques leur nombre est diminué

Au cours de la désensibilisation leur nombre semble augmenté

Mais comme en auto-immunité, on ne sait pas les induire pour reverser ou guérir une allergie.

L'allergie et Th17

Population de CD4 découverte plus récemment :
Très étudiée en autoimmunité, inflammation et allergie

Des cellules Th17 mis aussi des cellules intermédiaires à la fois Th17 et Th2 (de par leur production de cytokines)

Les Th17 seraient dominantes dans les forme d'asthme résistants aux corticoïdes (PN versus eosino)

Les allergènes

Ce sont des antigènes qui déclenchent des réactions d'allergie chez certains individus.

Donc l'appellation est toute relative, fonction de chaque individu :

Le pollen de platane :

n'est pas un allergène pour moi qui en respire sans Pbs

c'est un allergène pour mon voisin chez qui il déclenche une crise d'asthme

Mais si une molécule est souvent impliquée dans la population (ex acarien, pollen), elle prend alors le statut d'allergène en général.

Qu'est ce qui fait un allergène ?

- Qu'il soit d'abord un antigène
- Que le système immunitaire du sujet s'y prête ?
- Que ce soit plutôt:
 - Une petite molécule
 - Soluble (diffusible)
 - Stable (peu sujette à une dénaturation)
 - Ne représentant pas un "danger" pour l'organisme.

Qu'est ce qui fait un allergène ?

les allergènes en général ne représentent pas un danger (donc ne sont pas repérables par les détecteurs de danger comme les TLRs de l'immunité innée ou des cellules présentatrices).

La grande majorité des allergènes sont soit des protéines végétales soit des protéines alimentaires

Pourquoi déclenchent-ils la production d'IgE ?
aucune explication valable à ce jour !

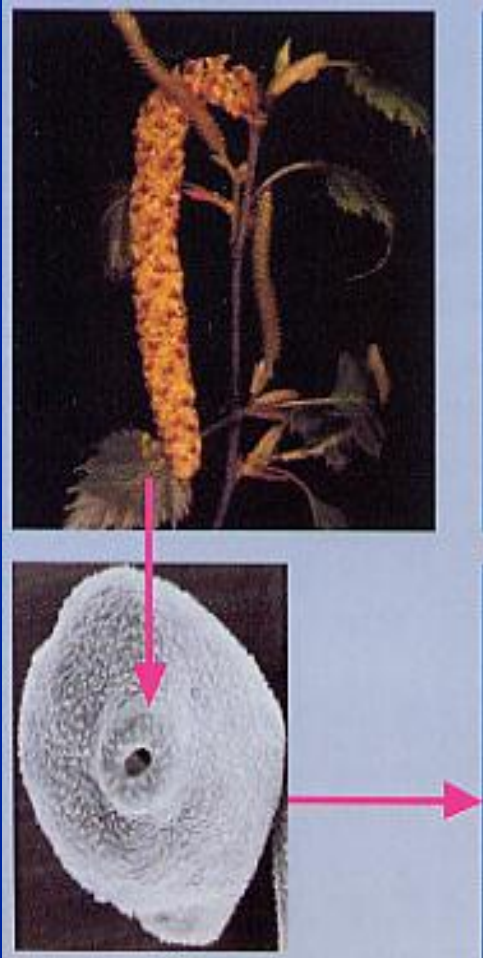
Comment aborder la question ?
en cherchant ce qui est commun à tous les allergènes recensés

Que trouve t-on ?
Certaines caractéristiques communes (des séquences en acides aminés (épitopes voisins))

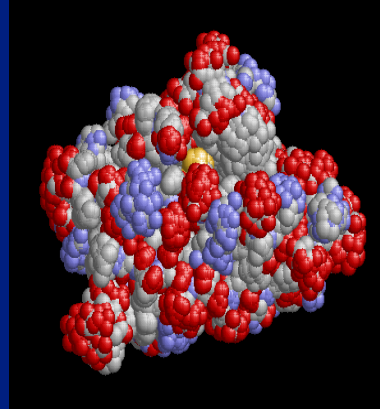
Une application parmi d'autres si on connaissait la réponse. Pourrait-on prévoir l'allergénicité par exemple d'une nouvelle molécule comme un aliment transgénique ?
(groupes de travail internationaux)

	Antigènes	Allergène
Glycoprotéines (protéines)	+++	+++
Polysaccharides	++	+ (?)
Glycolipides (lipides)	+-	-

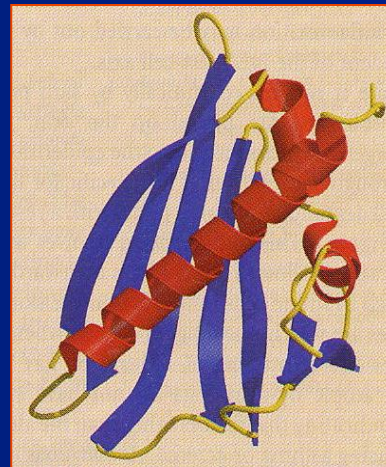
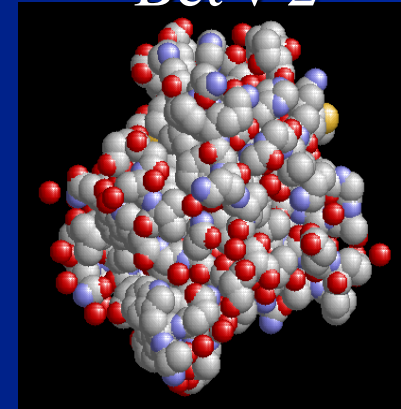
D 'une vision macromoléculaire vers une vision moléculaire des allergènes



Bet v 1



Bet v 2



Bet v 1, Gajhede 1995

Les allergènes

Nomenclature internationale

Depuis 1994  nouvelle nomenclature IUIS aux critères d'inclusion précis

- Ecriture droite, chiffres arabes
- Isoallergènes : ajout de 2 chiffres en suffixe

Ex : isoformes de l'Ambroise Amb a 1,01 Amb a 1,02

Ajout de 2 chiffres supplémentaires s'il existe des variants

Ex : Amb a 1,0101, Amb a 1,0102

- Préfixe « n » pour allergène naturel
Préfixe « r » pour allergène recombinant
Préfixe « s » si peptide synthétique

Ex : bouleau nBet v 1 & rBet v 1

- Dans certains cas, les allergènes qui ont un nom ancien le gardent

Ex : Ovalbumine, tropomyosine...

Dénomination courante des allergènes En fonction de la voie de contact avec l'organisme(2)

De nb fabricants commercialisent des allergènes à des fins de diagnostic in vitro: près d'un millier sont disponibles

Code lettre + chiffre

- Pneumallergènes : pollens de graminées (**g...**), d'herbacés (**w...**), d'arbres (**t...**), μorganismes (**m...**), animaux (**e...**), acariens (**d...**)
- Trophallergènes : Aliments d'origine végétale & animale (**f...**)
- Venins & insectes (**i...**)
- Médicaments (**c...**)
- Parasites (**p...**)
- Allergènes professionnels (**k...**)
- Intérêt des mélanges +++ (**lettre + x.....**)

Les allergènes sont restreints à certaines grandes familles de protéines

A ce jour on connaît la séquence d'un millier d'allergènes et d'environ 10 000 protéines. Les allergènes n'appartiennent qu'à 2% des familles recensées. Parmi elles :

les prolamines

(entre autre protéines de transport LTP..)

les cupines

(entre autre protéines de stockage)

les profilines (régulatrices)

les PR : (thermolabiles)

(Pathogenesis Related proteins) protéines de défense.

Une famille très riche en diverses molécules (allergènes) sera responsable d'HS multiples on sera tenté de parler de pan allergène.

Un exemple de pan-allergène (2)

Les profilines

- Molécules ubiquitaires du cytosquelette des plantes et des pro & eucaryotes
- Inhibent la lyse du PIP2 par les phospholipases C en se liant au substrat & contrôlent la polymérisation de l'actine en se liant à elle
- Leur responsabilité dans les allergies croisées entre pollens & aliments serait actuellement remise en cause

Les profilines

Molécules ubiquitaires du cytosquelette des plantes et des pro & eucaryotes

Source de profiline	% d'identité avec le bouleau	% d'identité avec la fléole
saccharomyces	31	33
acanthamoeba I	38	40
acanthamoeba II	41	44
tetrahymena	29	31
Dictyostelium I	45	49
Dictyostelium II	39	44
oursin de mer	28	29
souris	32	26
veau	34	30
homme	33	27
fléole	79	100
bouleau	100	79

Identification of profilin as an actin-binding protein in higher plants

Valenta 1993 Journal of biological chemistry vol 268 n°30

Une classification pratique des allergènes

Suivant leur nature et leurs propriétés physico-chimiques ont distingué des :

Pneumallergènes (aéroportés)

Trophallergènes (aliments)

médicaments

phanères

allergènes professionnels

Plantes

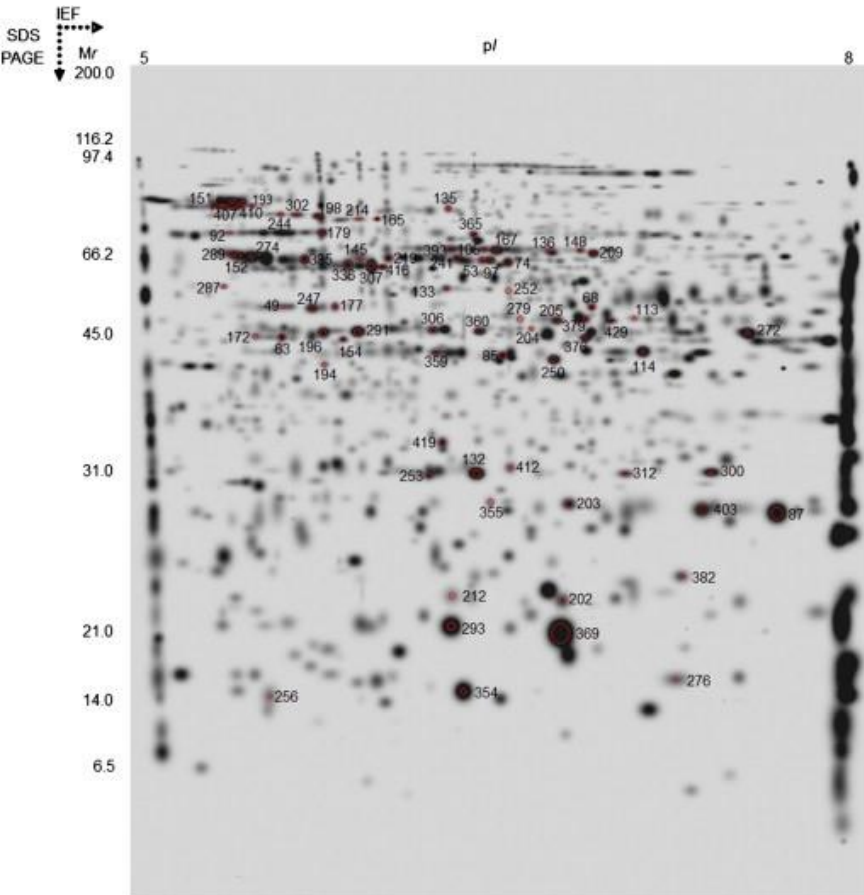
divers

Les allergènes de notre environnement sont souvent des mélanges complexes de molécules

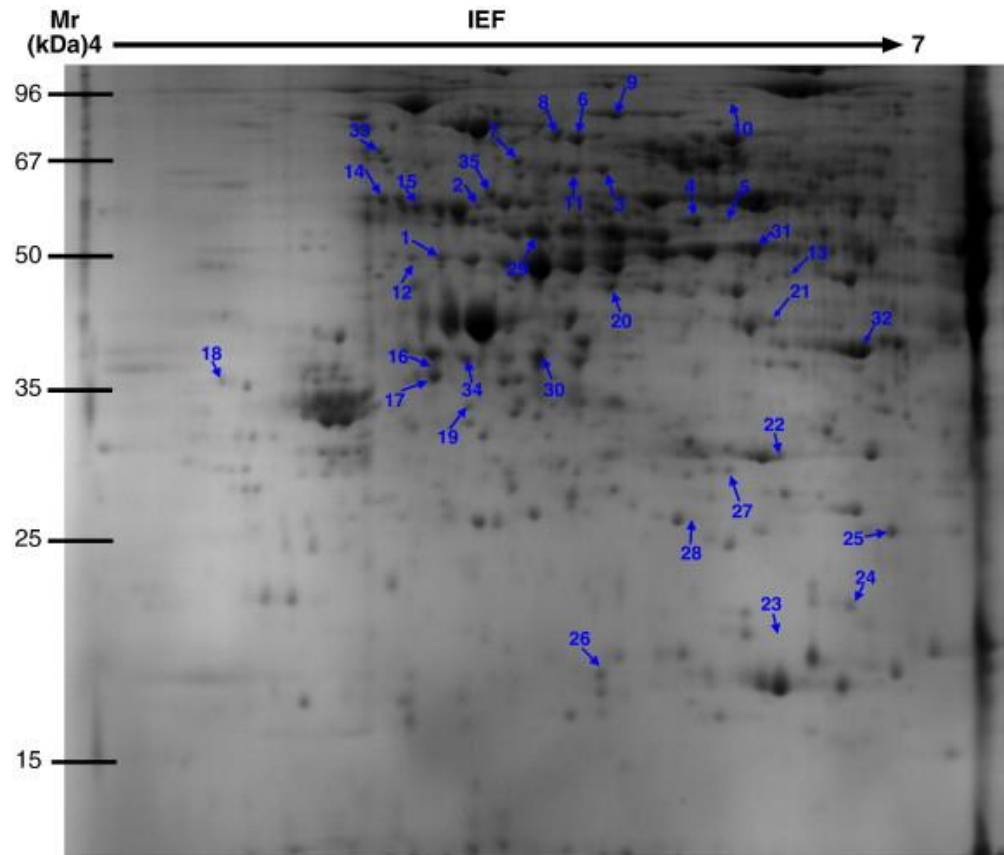
Si la molécule est responsable d'allergie chez plus de 50% des patients allergiques au produit naturel non purifié c'est un **allergène majeur**

On dispose maintenant d'allergènes natifs purifiés ou d'allergènes recombinants

La complexité des allergènes



Protéines de pollen de chêne



Protéines de pêche

Quelques allergènes des animaux domestiques

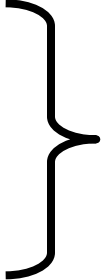
Liste des animaux domestiques

(différent des allergènes domestiques dont les principaux sont les acariens et les blattes) :

- Chat
- Chien
- cheval
- Hamster
- Perruches
- Souris (Pb des professionnels dans les élevages de rat souris et ..)
- Lapin (demande importante actuelle)
- Vache chèvre porc

•Source des allergènes

- Salive
- Urine
- Sueur
- Squames
- Déjections



Contamination secondaire des poils qui servent ensuite de vecteur

Les allergènes recombinants

Copie presque conforme de la molécule naturelle

Sauf que leur vecteurs d'expression : E coli ou piscia pastoris ou plante ne glycosylent pas comme la nature

Avantage / à la nature :

On dispose d'une seule molécule en grande quantité et universellement disponible, au lieu d'un mélange d'allergènes

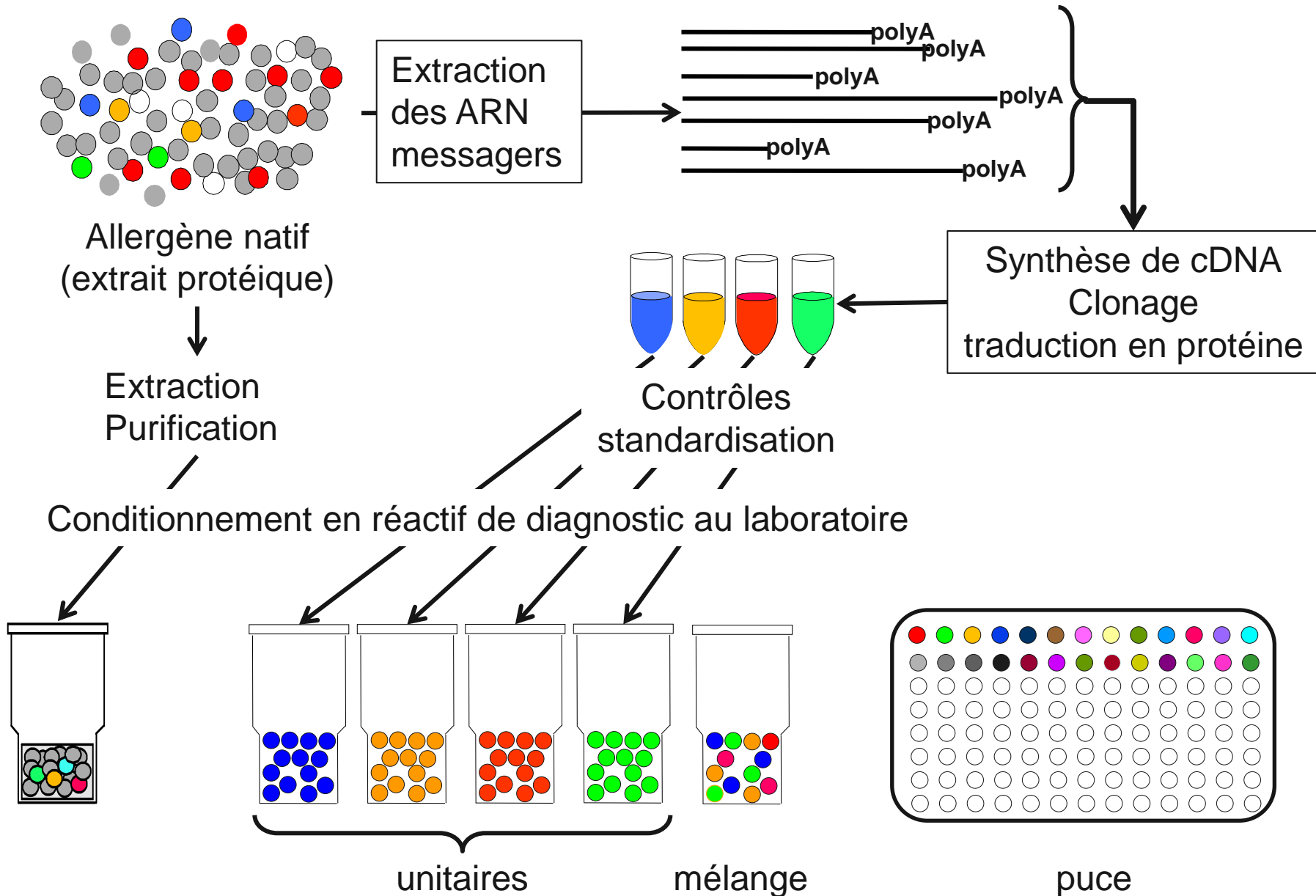
Standardisation du produit : reproductibilité, stabilité, concentration, ...

Possibilité de dissociation moléculaire des composants allergisants d'un mélange

Approche plus facile des épitopes en cause

Filiations similitudes entre extraits brut d'allergènes et réactions croisées

Production des allergènes recombinants



Les allergènes recombinants

Intérêt :

Avantages :

Produit industriel donc stable reproductible parfaitement calibré de portée universelle (dans le temps et l'espace).

Comparaison des résultats d'un bout à l'autre de la planète

Inconvénients :

Ce n'est qu'un des allergènes possibles / à la nature et chaque patient s'immunise contre un ou plusieurs des composants qu'ils soient majeurs ou mineurs

Pour les tests de dépistages il faudrait disposer d'un mélange reproduisant la nature mais en faisant en sorte que tous els composants soient à des concentrations détectables.

Application pour le dosage des "IgE spécifiques"

Individuels en routine

Groupés (puce) semi routine (cout élevé)

Les allergènes recombinants

Intérêt :

Diagnostique (actuel) :

Dans certains cas l'hypersensibilité contre tel allergène d'un pollen est associée à un risque majeur et pour tel autre du même pollen le risque est minime.

Ou la désensibilisation contre tel allergène est vouée à l'échec donc déconseillée ou au contraire probablement très efficace

Ou cet allergène étant thermolabile on pourra consommer l'aliment sans Pb s'il est cuit.

Les allergènes recombinants

Intérêt thérapeutique (futur):

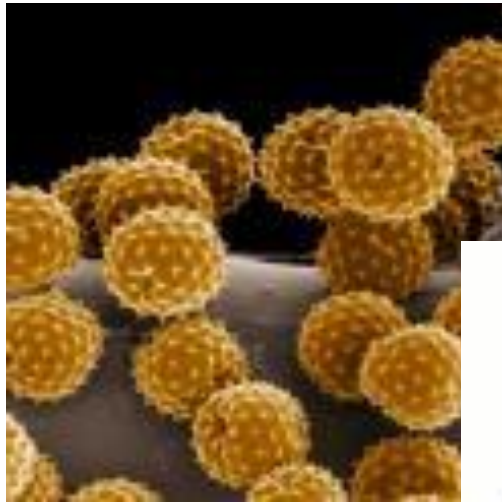
ITS (ImmunoThérapie Spécifique)

On peut dès lors ne "désensibiliser" qu'avec la seule molécule contre laquelle le patient est immunisé.

On contrôle bcp mieux les doses et leur reproductibilité

Le produit sera toujours disponible sous la même forme dans le futur.

Quelques champions (c'est différents chez l'adulte et l'enfant)



Allergies croisées pollens - aliments



Bouleau

pomme, noisette, abricot, pêche, prune, poire, cerise, brugnion, carotte, céleri, nectarine, pomme de terre

Aulne

amande, céleri, cerise, noisette, pêche, persil, pomme, poire

Noisetier

noisette, noix

Ambroisie

melon, pastèque, banane, concombre

Armoise

céleri, coriandre, fenouil, poivre, moutarde, anis, cumin, curry, carotte, persil, piment

Composées

gelée royale, miel

Graminées

pomme de terre, tomate, blé



Un exemple la famille des Chitinases



Latex d'hévéa



Avocat



Banane



Châtaigne



Kiwi



Papaye

Un mot de l'allergie alimentaire

Enfant / adulte

Chez l'enfant

Certaines régressent ou disparaissent avec l'âge, comme l'allergie au lait de vache (si on fait un régime d'exclusion)
D'autres peuvent persister comme l'allergie à l'arachide

Les allergènes sont différents :

Voir diapo suivante

Prise en charge

Chez l'enfant risque d'alimentation déséquilibrée carencée
Si risque de choc anaphylactique nécessité d'une information du patient, des parents et entourage (école)
Trousse d'urgence (adrénaline)

Le hit parade

Trophallergènes

Variable d'un pays à l'autre :

Japon : riz,

Italie : tomate, blé

scandinavie : poisson,

France : fruits, ombellifères (céleri, carotte, persil fenouil...), légumineuses (arachide, soja, lentilles, lupin..) lait, crustacés

Enfant : œuf arachide lait

Adulte : fruits et légumes (réaction croisée avec els pollens)

Risque vital : Arachide et fruits à coque

Pneumallergènes :

acariens, pollens (.....)

Médicaments :

AB, curares risque vital de choc (surtout si injectés).....

Insectes :

piques d'hyménoptères

Professionnels :

farine, colles, bois, spores, ...

Clinique de l'allergie alimentaire

Bien qu'IgE médiée, donc en principe immédiate, la survenue des symptômes a lieu plusieurs 10 minutes ou 2 heures après la prise : (sauf syndrome oral)

Signes digestifs :

Douleur, vomissement, diarrhée,

Signes cutanés :

Rash, urticaire,

Asthme (asthme d'effort suite à prise d'un aliment)

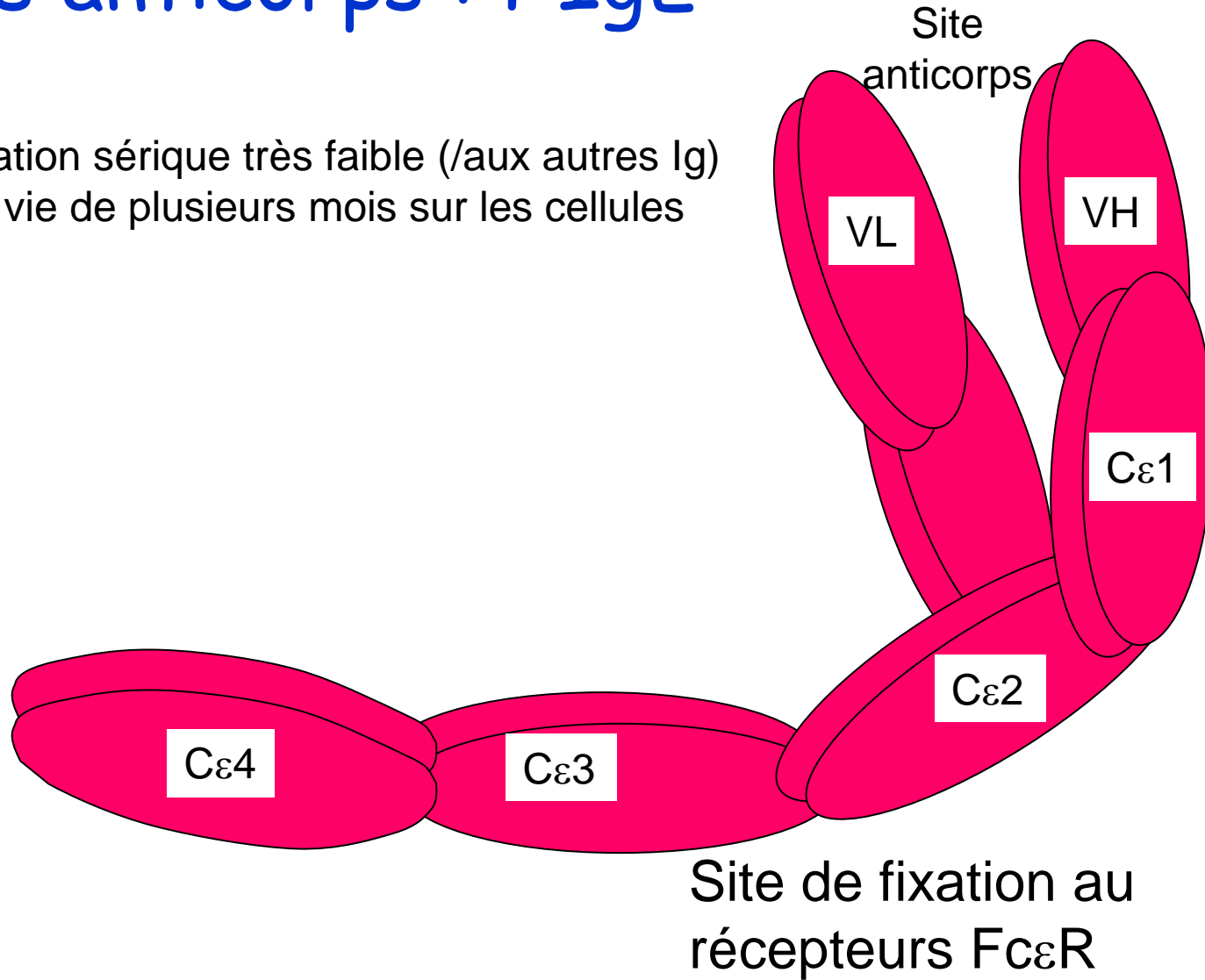
Mesures d'éviction

Désensibilisation

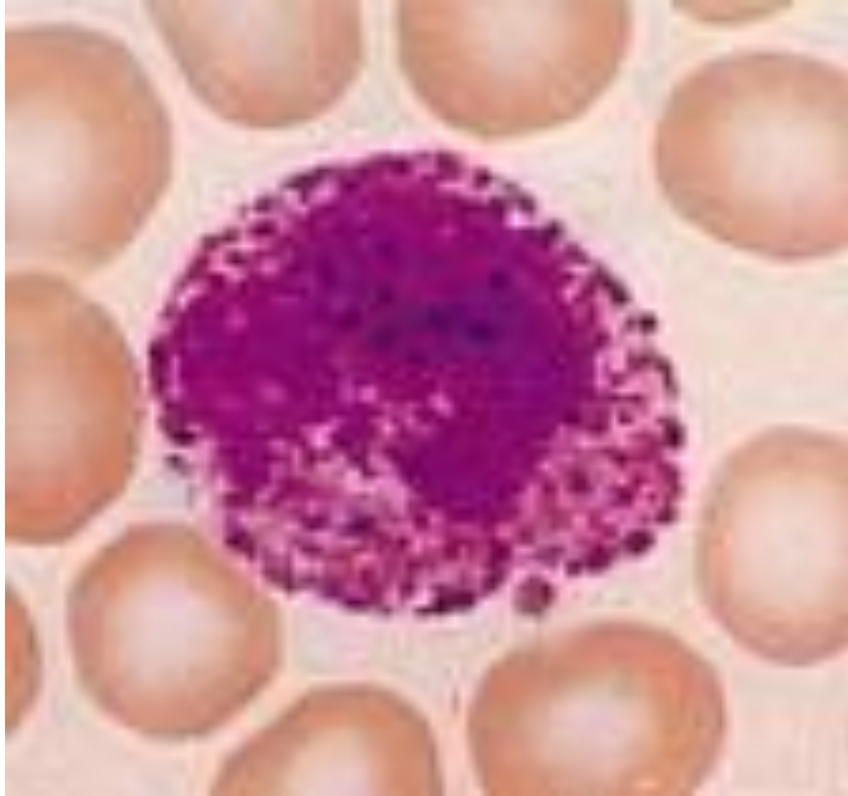
Réintroduction

Les anticorps : l'IgE

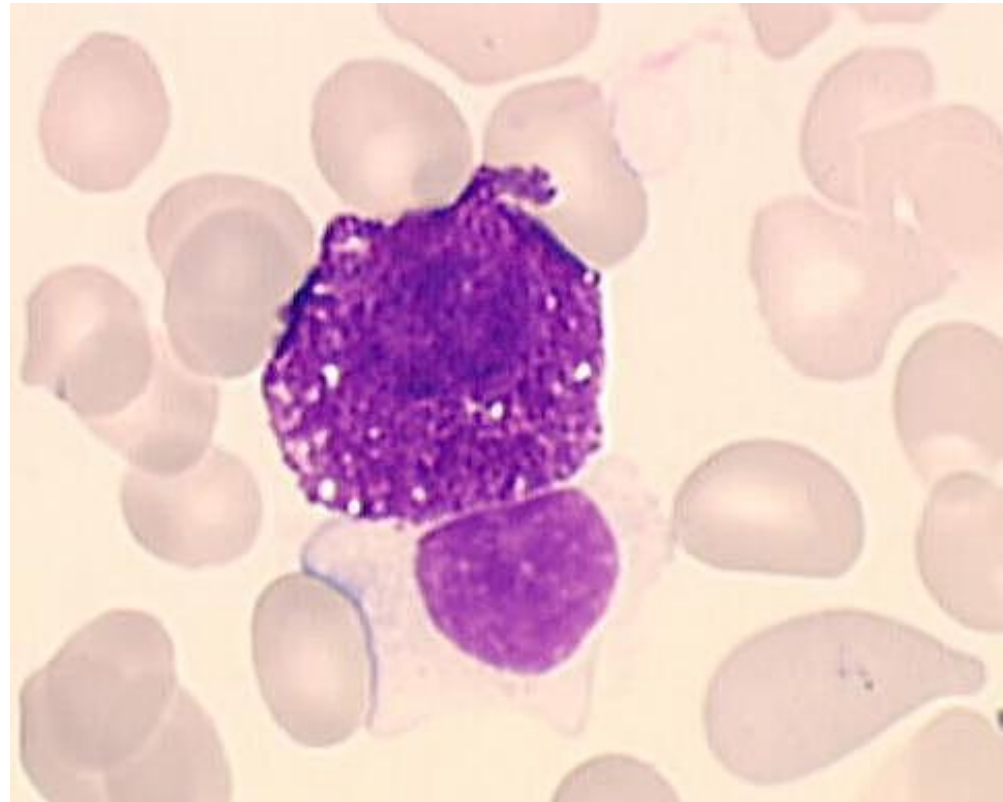
Concentration sérique très faible (/aux autres Ig)
Durée de vie de plusieurs mois sur les cellules



Les cellules

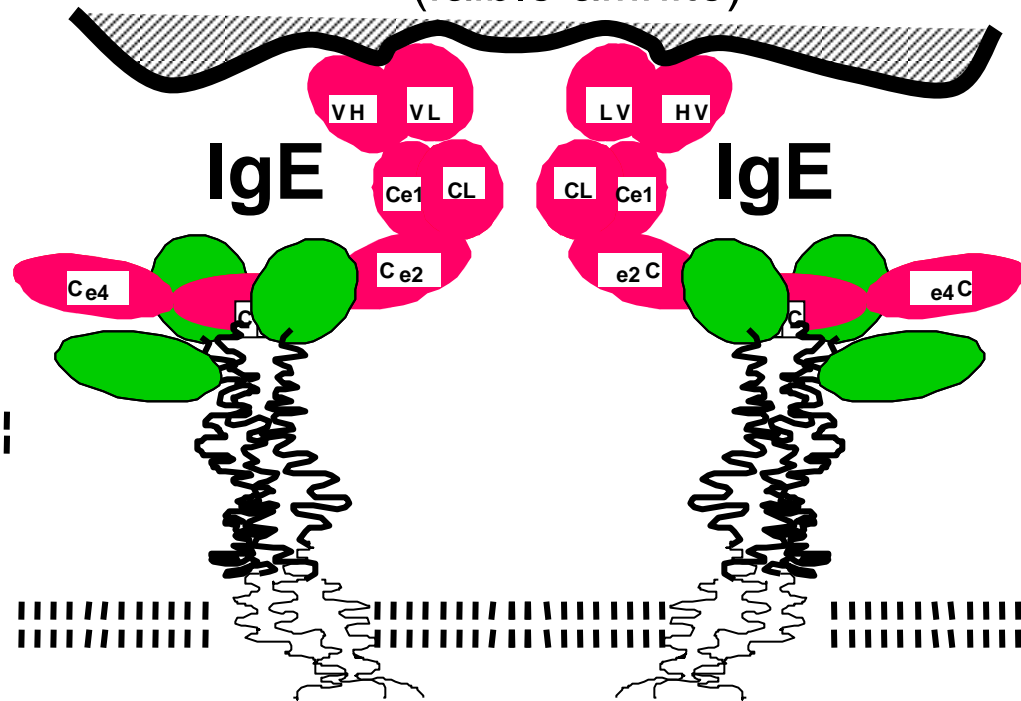
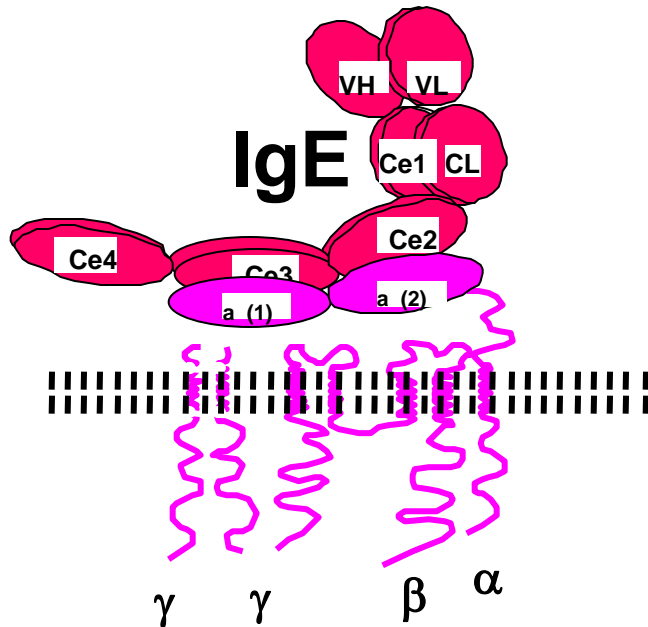
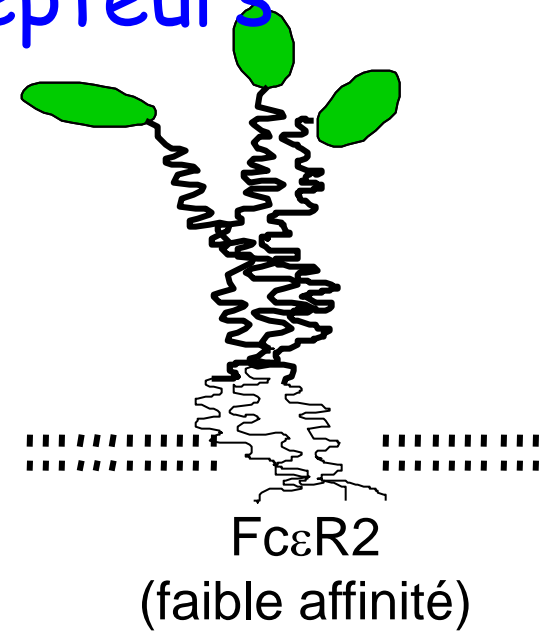
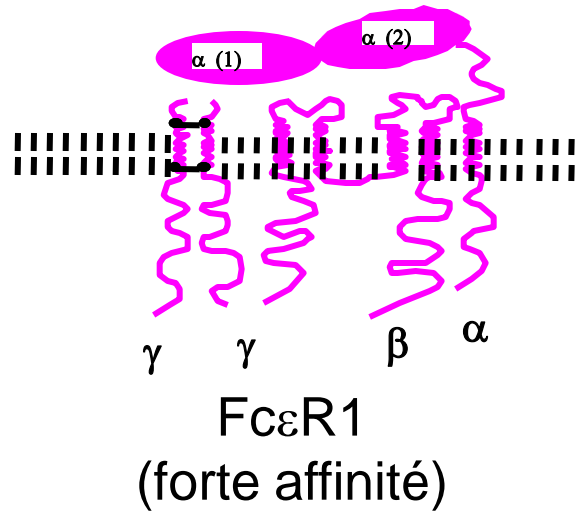


Sang
(basophile)

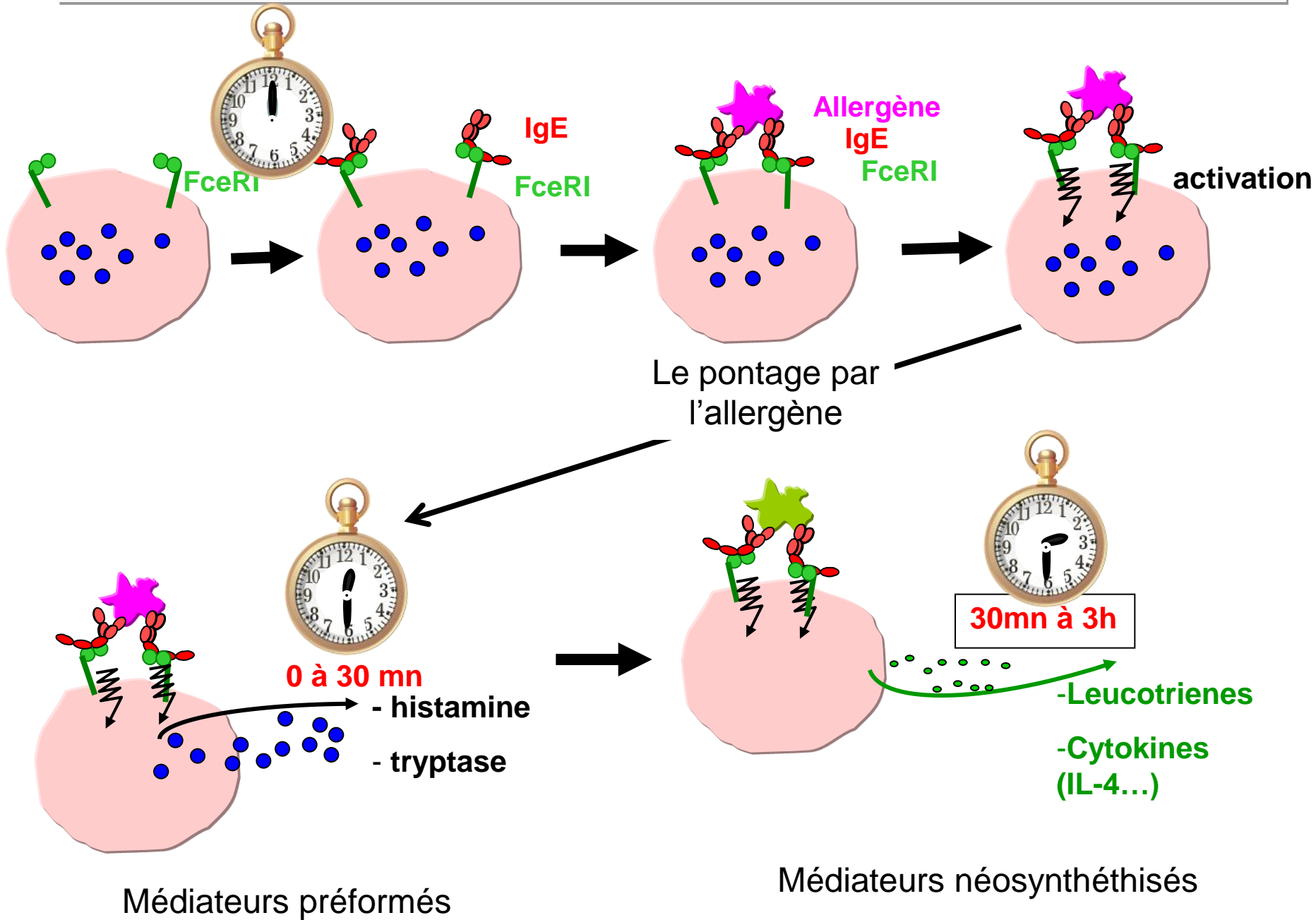


Tissus
(mastocyte)

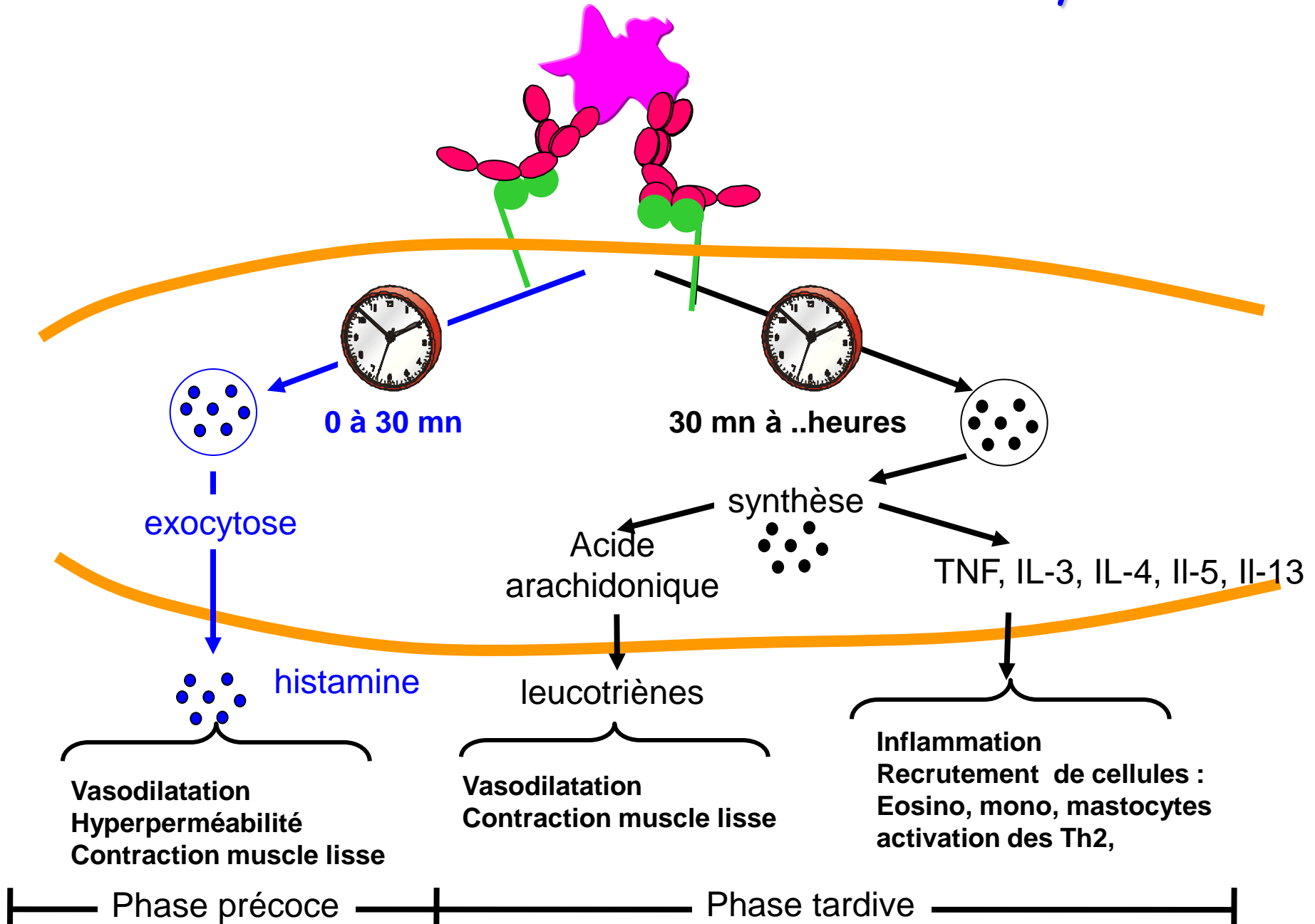
L'IgE et ses récepteurs



Chronologie de l'activation des mastocytes IgE médiée



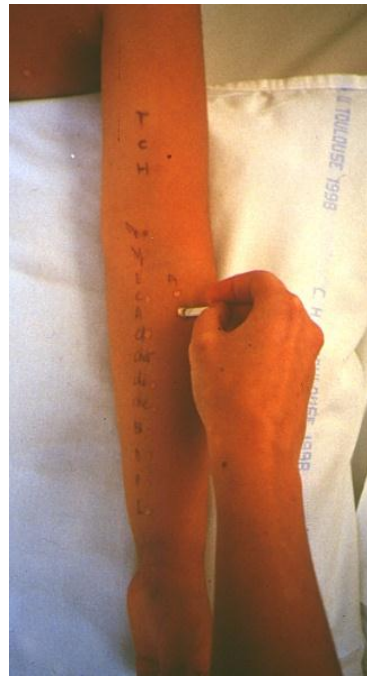
Les effets de l'activation des mastocytes



Diagnostic

Les tests cutanés

- Prick-tests
- IDR
- *Tests épicutanés*



15 mn





Figure 3 : prick tests

PRENOM : Audrey.

Toulouse, le 23.06.03.

TESTS STANDARDS PRICK

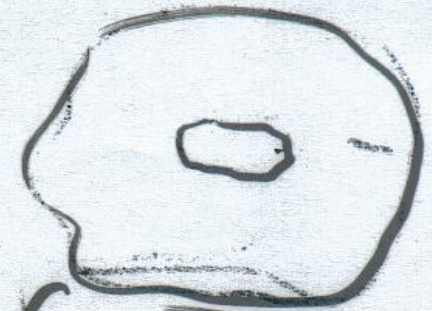
Cladosporium



Blatte



Graminées



D. Ptéron.

Chat

Armoise



Fariane

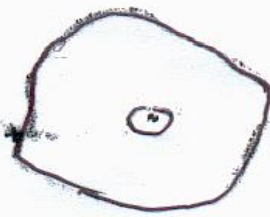


Chien

Bouleau



Témoin



Latex



Dosage des IgE

IgE totales (sans distinguer de leur activité anticorps) :

taux élevé dans certaines parasitoses (cycle tissulaire), certaines viroses

Intérêt modéré chez l'enfant (atopie) mais attention le taux varie

considérablement en fonction de l'âge.

pas d'intérêt chez l'adulte.

IgE "spécifiques"

intérêt pratique grand car signe précisément la présence d'anticorps
donc l'imputabilité d'un allergène.

Intérêt grandissant des allergènes recombinants (quasi dissection
moléculaire et presque épitopique par le biais des réactions
croisées

Le gold standard reste les tests de provocation in vivo (cutanés et autres).

Dosage de :

Histamine et tryptase :

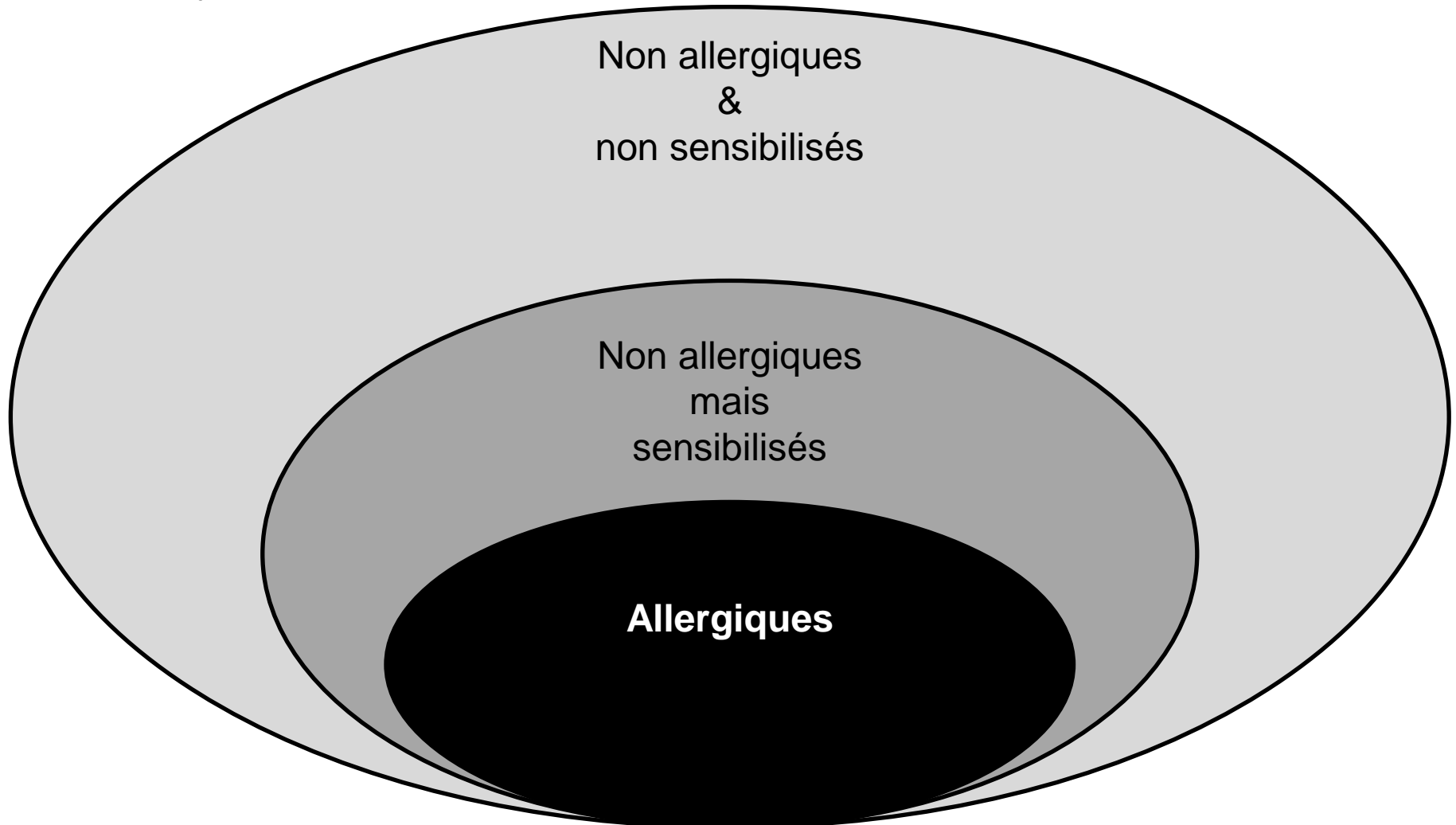
diagnostic rétrospectif d'un accident par activation des basophiles
et mastocytes

intérêt médico-légal

Allergie et sensibilisation

"Sensibilisé" =

Présence d'IgE spécifiques ou même de test cutané positif
mais asymptomatique !



Comment peut on avoir des IgE spécifiques d'un allergène et ne pas être allergique à cet allergène ?

Par exemple en ayant des :

- IgE dirigées contre un épitope unique
- IgE et des IgG en grande quantité. Les IgG empêchant l'IgE minoritaire de se lier à l'allergène

En conséquence malgré la présence d'IgE pas de pontage possible à la surface du mastocyte donc pas d'activation et pas de libération d'histamine

Thérapeutique de l'hypersensibilité IgE médiée (comme tjs étiologique sinon symptomatique)

- 1 l'éviction pas toujours possible et souhaitable à considérer suivant :
 - L'âge du patient (maturation du système immunitaire)
 - La nature de l'allergène (œuf lait soja ou arachide fruit à coque ou acarien ou pollen) (certains régressent et guérissent)
 - L'urgence vitale
- 2 la désensibilisation ou Immunothérapie spécifique, dont le but est de :
 - Dévier la réponse vers IgG
 - Induire une tolérance par stimulation des Treg
- 3 anti histaminiques corticoïdes beta mimétiques adrenaline etc... suivant les pathologies et la gravité en préventif ou curatif
- 4 perspectives ?
 - Vacciner avec des allergènes modifiés pour induire une réponse à volonté Th1 ou (plus lointain Treg)

En synthèse



Anamnèse

Tests cutanés

Dosage des IgE

Test de provocation

Identification de l'allergène responsable

Traitement

