



## Hypersensibilité allergique immédiate (type I)

Fiche validée en octobre 2019

### Caractéristiques générales et physiopathologie

L'hypersensibilité (HS) immédiate, dite de type I dans la classification de Gell et Coombs, correspond aux réactions aux allergènes (allergies) dépendantes des IgE. La phase de sensibilisation (1<sup>er</sup> contact avec l'allergène), cliniquement asymptomatique, se traduit par la génération d'un répertoire de lymphocytes spécifiques de l'allergène et la synthèse d'IgE spécifiques. Les cellules effectrices principales sont les mastocytes et basophiles qui expriment des récepteurs spécifiques de haute affinité pour le fragment Fc des IgE (Fc $\epsilon$ RI). La phase effectrice, symptomatique, s'installe après un nouveau contact avec l'allergène : le pontage par l'allergène de deux IgE spécifiques fixées sur la membrane des cellules effectrices déclenche la dégranulation de ces cellules à l'origine de symptômes immédiats potentiellement très sévères (anaphylaxie). L'atopie correspond à un ensemble de symptômes associés à une prédisposition le plus souvent familiale à produire des IgE spécifiques d'allergènes.

### Mécanismes immunologiques

#### Phase de sensibilisation

- 1) Présentation de l'allergène aux lymphocytes T (LT) CD4 par les cellules dendritiques des tissus frontières de la porte d'entrée de l'allergène (peau, muqueuses respiratoire ou digestive). Cette présentation induit une polarisation préférentielle de type Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13) associée à un défaut de polarisation Th1 (défaut d'IFN- $\gamma$ ) favorables à la différenciation des lymphocytes B (LB) et à la production d'IgE.
- 2) Reconnaissance de l'allergène par un LB naïf via son BCR. Ce LB va ensuite présenter l'allergène à un LT CD4 de type Th2 qui en retour permet la commutation isotypique et la différenciation du LB en plasmocyte sécréteur d'IgE spécifiques de l'allergène. Ces IgE sont présentes dans le sang circulant et les tissus, libres ou fixées à la surface des mastocytes et des basophiles grâce aux récepteurs de haute affinité, Fc $\epsilon$ RI. Elles persistent plusieurs mois à la surface des cellules mais seulement quelques jours sous forme libre dans le sang périphérique.

#### Phase effectrice

- 1) Phase aiguë immédiate :
  - Interaction de l'allergène avec les IgE spécifiques fixées aux Fc $\epsilon$ RI des mastocytes et des basophiles
  - Agrégation des IgE (pontage) et induction d'un signal intracellulaire amplifié par les sous-unités du récepteur Fc $\epsilon$ RI
  - Migration et exocytose du contenu des granulations. Libération de médiateurs préformés : amines vaso-actives (principalement l'histamine), protéoglycanes, protéases (dont tryptase), chimiokines, cytokines et de médiateurs néoformés : prostaglandines, cytokines et leucotriènes.

- Ces médiateurs sont responsables d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire (urticaire, œdème des tissus profonds ou angioedème, insuffisance circulatoire...), d'un bronchospasme (asthme) et d'une hypersécrétion de mucus.
- 2) Phase inflammatoire : conséquence de l'action des protéases, du recrutement local d'éosinophiles et de la production différée de médiateurs néoformés. Ces médiateurs contribuent à une inflammation chronique et à un remodelage tissulaire. Cette deuxième phase survient plusieurs heures après la première. Son expression clinique est inconstante.

## Aspects épidémiologiques

Ces pathologies, de forte incidence dans les populations occidentales, sont de véritables maladies chroniques affectant toutes les tranches d'âge. Elles peuvent se résoudre dans des délais variables, qui se comptent souvent en années, mais peuvent aussi persister toute la vie. Elles constituent un problème de santé publique (consultations répétées, consommation médicamenteuse, hospitalisations...).

Facteurs influençant ces affections :

- **Facteurs environnementaux** : facteurs géographiques, mode de vie, habitudes alimentaires, précarité, niveau social, pollution environnementale....
- **Age** : allergies alimentaires plus fréquentes chez le nouveau-né et les nourrissons ; allergies respiratoires en général chez l'enfant plus âgé ou l'adulte ; allergies cutanées fréquentes chez les nourrissons et les jeunes enfants ; asthme souvent chez l'enfant (résolution à l'adolescence ou chronicité) ; rhinites allergiques chez l'adolescent ou l'adulte jeune ; allergies aux médicaments et aux venins d'hyménoptères surtout chez l'adulte.
- **Prédisposition génétique** : plusieurs gènes de susceptibilité associés aux maladies allergiques (molécules HLA de présentation des allergènes, chaîne  $\beta$  pour le récepteur de haute affinité pour les IgE, IL-4, récepteur  $\beta$ -adrénergique...)

## Allergènes sensibilisants les plus fréquents

- Pneumallergènes (inhalés) : pollens de graminées, d'arbres, d'herbacés, acariens, phanères d'animaux, moisissures...
- Trophallergènes (ingérés) : Blanc d'œuf, arachide, lait de vache, noix, légumineuses...
- Allergènes transcutanés : latex, cosmétique....
- Allergènes médicamenteux et professionnels
- Venins d'hyménoptères

## Manifestations cliniques

**Localisées dans des organes-cibles** :

- **nez** : rhinite et/ou sinusite allergique ; **œil** : conjonctivite allergique
- **larynx** : spasme laryngé ; **bronche** : asthme (dyspnée expiratoire)
- **tube digestif** : spasmes, œdème muqueux, diarrhée, urticaire colique, rectite allergique
- **peau** : angio-œdème, urticaire, eczéma (dermatite atopique)

**Systémiques** : œdème facial, angio-œdème (œdème de Quincke). Cas particulier du **choc anaphylactique** : vasodilatation généralisée et augmentation de la perméabilité capillaire (hypovolémie) conduisant à une insuffisance circulatoire se traduisant par une tachycardie ou encore une hypotension artérielle sévère pouvant conduire à un collapsus cardiovasculaire et à la mort par arrêt cardiaque.

## Démarche diagnostique

### Diagnostic de maladie atopique devant :

- Signes cliniques compatibles
- Anamnèse évocatrice : maladie chronique, chronologie post-exposition à l'allergène compatible, antécédents personnels et familiaux d'atopie ou de réactions sévères.

### Imputation des manifestations cliniques à l'allergène lors d'un interrogatoire rigoureux.

#### Objectifs :

- Faire le diagnostic d'allergie
- Imputer les manifestations allergiques à un ou plusieurs allergènes
- Dégager une potentielle stratégie thérapeutique (évitiction) et préventive (éviter les facteurs sensibilisants)

### Examens complémentaires :

- **Les tests cutanés : prick tests** : les plus utilisés, lecture en quelques minutes. **Les test intradermiques (IDR)** : intérêt pour les allergies aux venins d'hyménoptère et aux médicaments.
- **Dosage des IgE spécifiques** sous forme multi-allergénique ou unitaire. Intérêt croissant pour les réactifs utilisant des allergènes recombinants afin de définir des profils de sensibilisation et prédire la sévérité des réactions.
- **Tests de provocation** (milieu hospitalier)
- **Technique spécialisée : Test d'activation des basophiles (TAB)**  
L'objectif de ce test est de reproduire la réaction physiopathologique d'une réaction d'HS immédiate en activant les basophiles d'un échantillon sanguin en présence de l'allergène candidat. L'exploration de l'activation de ces cellules est réalisée par l'analyse par cytométrie en flux d'une surexpression membranaire des marqueurs CD63 ou CD203c. Différentes circonstances amènent à réaliser ce test spécialisé : immunothérapie allergénique (mise en place et suivi) ou pour palier à une carence des tests cutanés (risque clinique) ou des dosages d'IgE spécifiques (absence de réactifs commerciaux).
- **Exploration du choc anaphylactique : dosage de la tryptase**  
Ce dosage est réalisé sur deux prélèvements : l'un effectué entre 45mn et 2h après la survenue du choc, l'autre à distance de l'évènement pour évaluer la tryptase basale. L'augmentation transitoire de la tryptasémie prouve l'origine allergique des symptômes observés. A distance de ce dosage, seront réalisés secondairement les tests cutanés et le TAB pour confirmer le diagnostic par l'identification de l'allergène responsable du choc anaphylactique.

Le dosage des IgE totales circulantes ne peut être utilisé pour le dépistage d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. En effet, une valeur normale d'IgE totales est un argument fort contre l'existence d'un terrain atopique ; *a contrario*, une élévation de leur concentration sérique n'est pas spécifique d'un état atopique puisque pouvant être retrouvée dans d'autres contextes pathologiques : infections parasitaires, déficit immunitaires....

## Prise en charge thérapeutique et mesures associées

La prise en charge thérapeutique est décrite de manière succincte et nécessite d'être complétée par le cours de pharmacie clinique.

- **Les Corticoïdes** : efficaces sur la majorité des manifestations atopiques par voie locale ou *per os*. Agissent sur tous les signes de l'inflammation : œdème, érythème et prurit. Peut-être utilisé par voie parentérale pour le traitement en urgence des manifestations œdémateuses, urticariennes généralisées, et pour prévenir la phase secondaire de l'anaphylaxie.
- **Les Anti-histaminiques H1** : efficaces *per os* sur les rhinites et conjonctivites, l'urticaire, et les phénomènes œdémateux allergiques en application locale. Utilisation des anti-H1 par voie parentérale dans les phénomènes œdémateux et urticariens généralisés en urgence.
- **Autres traitements** : anticholinergiques, anti-leucotriènes, cromones
- **Adrénaline** : utilisée par voie IM (stylo pré-injecteur) ou IV, dans le traitement de base des chocs anaphylactiques
- **Biomédicaments** :
  - **Omalizumab** : anticorps monoclonal humanisé anti-IgE. La dose administrée dépend du poids et de la concentration sérique des IgE totales.
  - **Mépolizumab** : anticorps monoclonal humanisé anti-IL-5.
  - **Dupilumab** : anticorps monoclonal humain inhibiteur des cytokines Th2 : IL-4 et IL-13.
- **Immunothérapie allergénique** proposée en fonction de la nature de l'allergène (venins, pollens de graminées) et du profil de sensibilisation. Il s'agit d'un traitement personnalisé au cours duquel sont administrées des doses croissantes et répétées de l'allergène responsable dans le but d'induire un état de tolérance immunologique vis-à-vis de cet allergène.
- **Inductions de Tolérance Orale (ITO)** d'usage hospitalier proposées pour élever le seuil réactogène lors d'allergie alimentaires sévères (arachide).

### Mesures associées

- Eviction : éviction si possible de l'allergène en cause.
- Contrôler l'environnement : donner des conseils pour rendre l'environnement moins sensibilisant (entretien de la literie, hydrométrie normale, espaces dédiés pour les animaux domestiques...), tenir compte des calendriers polliniques, se référer au tableau des maladies professionnelles.
- Education du patient : arrêt du tabac, règles hygiéno-diététiques.