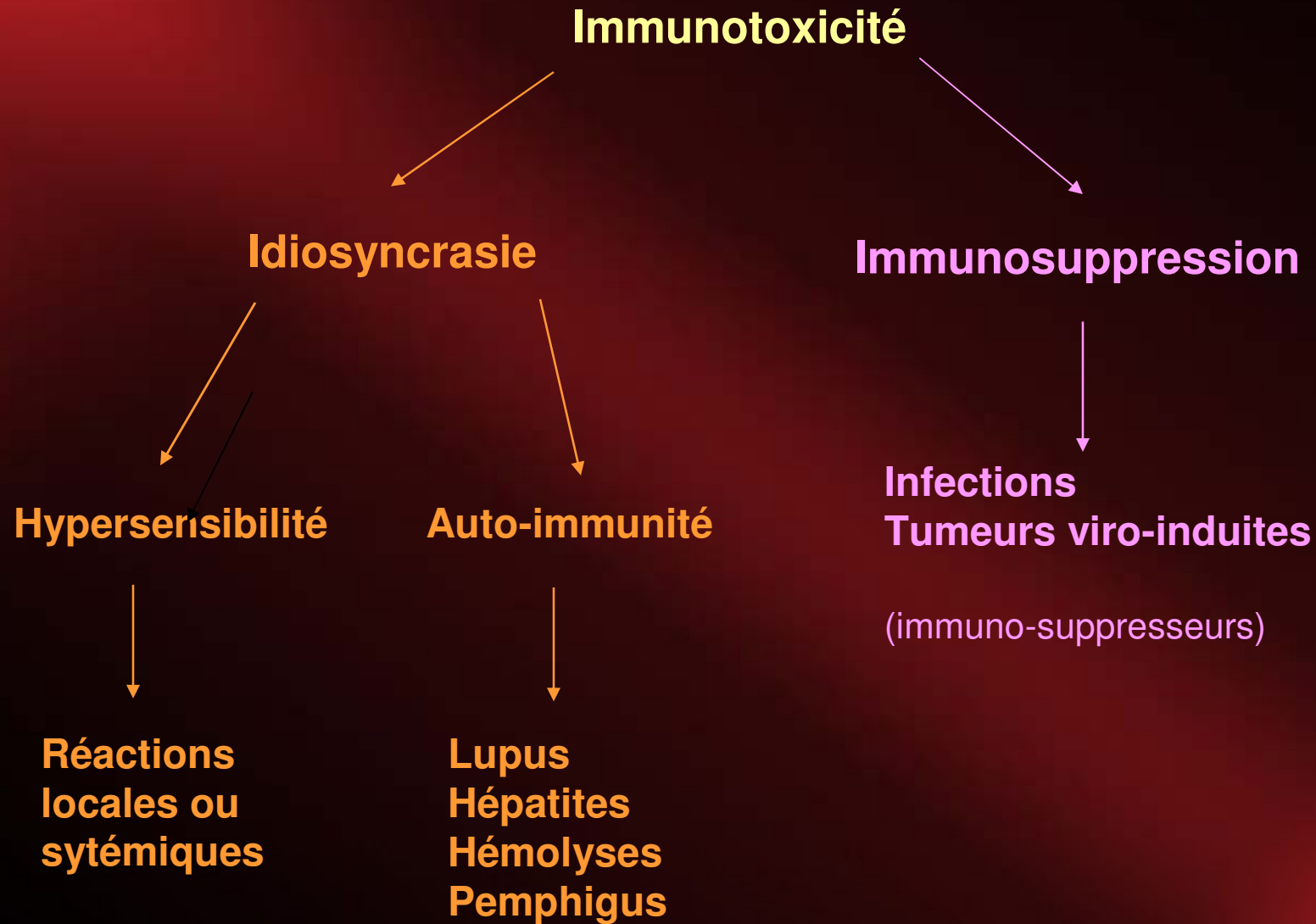


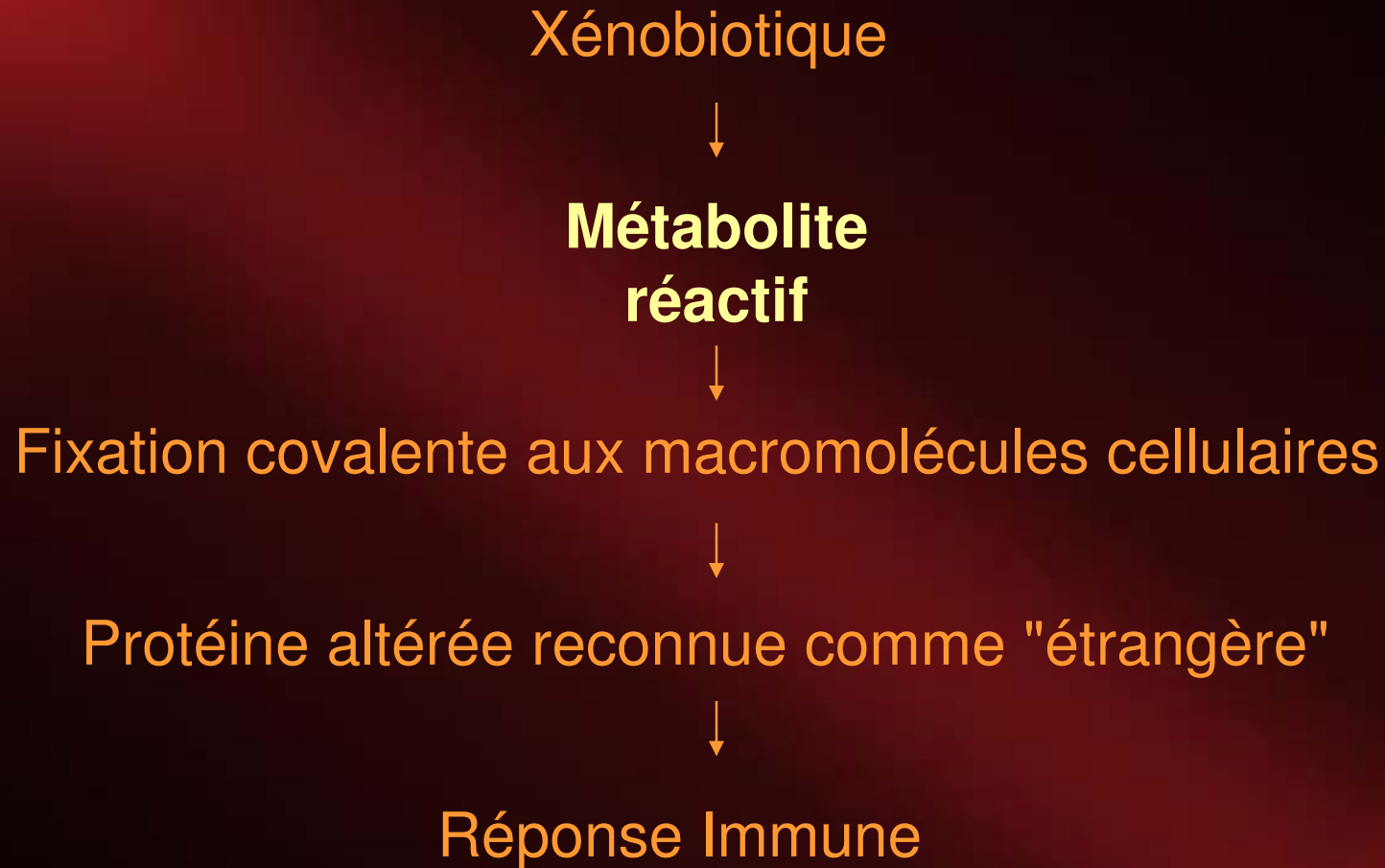
Immunotoxicité



Réaction d'Idiosyncrasie

- **Définition:** Réaction adverse qui:
 - Ne survient pas chez la plupart des patients
 - Ne met pas en œuvre les propriétés pharmacologiques connues du composé
 - Incidence de 1/100 à 1/100000
 - Problème clinique (accident assez grave non prévisible)
- **Rôle des xénobiotiques**
 - Hypothèse de l'haptène (métabolite réactif)
 - Hypothèse du "super-antigène"

Hypothèse de l'Haptène



Hypothèse de l'Haptène

- **Exemples**

- Anesthésiques volatils halogénés
 - métabolisés au niveau hépatique par le CYP2E1 en un métabolite électrophile: CF_3COCl
 - Halothane: 20% de la dose est métabolisée → hépatite cytolitique
 - Isoflurane: 0.2% de la dose est métabolisée → toxicité hépatique presque nulle
- Clozapine: transformée en métabolites réactifs au niveau du foie et des neutrophiles avec risques d'hépatite cytolytique et d'agranulocytose

Hypothèse de l'Haptène

- **Limites de cette hypothèse**

- Réactions d'idiosyncrasies → niveau cutané
 - Faible capacité métabolique de la peau
 - Implication de métabolites réactifs circulants (CBZ/iminoquinone)
- Relation entre la quantité de métabolite réactif formé et le risque d'idiosyncrasie (ex: halothane et isoflurane) or les réactions d'idiosyncrasie sont considérées comme étant indépendantes de la dose
- On ne peut pas toujours mettre en évidence d'anticorps "anti-médicament". Si ils sont présents on ne connaît pas leur rôle exact.

Hypothèse du Superantigène

- Un xénobiotique pourrait se comporter comme un "superantigène" en interagissant de façon non covalente avec des effecteurs du CMH

Réactions d'hypersensibilité aux xénobiotiques

- **Les Polyisothiocyanates** (ex: toluène diisocyanate)
 - Réactions de type I à IV
 - Largement utilisés dans l'industrie (adhésifs, élastomères, durcisseurs de peinture...)
 - Principale cause de troubles pulmonaires d'origine professionnelle. Les troubles persistent plusieurs années après cessation du contact
 - Exposition: inhalation et contact cutané
 - Seuil de concentration
- **Les acides anhydres** (ex: acide trimellitique anhydre)
 - Inhalation: réactions de type I à IV
 - Contact cutané: réaction de type IV
 - Industrie (peintures, vernis, adhésifs, colles...)

Réactions d'hypersensibilité aux xénobiotiques

- **Les métaux**

- Réactions d'hypersensibilité de contact (ex: eczéma) ou pulmonaire (ex: rhinite, asthme)
- Généralement inhalation ou sels solubles dans l'eau
- **Le Platine**
 - Très allergisant (rhinites allergiques, asthme)
- **Le Cobalt** (*5% des travailleurs présentent de l'asthme*)
- **Le Nickel**
 - hypersensibilité de contact très fréquente
 - hypersensibilité pulmonaire exceptionnelle
- **Le Chrome**
 - hypersensibilité de contact très fréquente (eczéma au chrome, type IV)

Réactions d'hypersensibilité aux xénobiotiques

- Les métaux

- *Le Béryllium*

- Industries: aérospatiale, céramiques de hautes technologies...
 - Contact cutané: hypersensibilité de contact
 - Inhalation: atteintes pulmonaires variées, dont bérilliose (latence: 10 ans, granulomes multiples conduisant à la mort par défaillance pulmonaire ou cardiaque, incurable mais développement ralenti par corticostéroïdes)

Réactions d'hypersensibilité aux xénobiotiques

- **Médicaments**

- De nombreux médicaments induisent des réactions d'hypersensibilité de type I à IV

- ***Pénicilline***

- Médicament le plus fréquemment impliqué

- Influence de la voie d'administration, de la dose et de la durée du traitement (VO < VP; traitements prolongés et néphrites interstitielles ou anémie hémolytique)

- L'incidence importante serait due à un contact fréquent (alimentation, vaccin...)

- Manifestations

- ⇒ Type I: urticaire → choc anaphylactique

- ⇒ Type II (anémie hémolytique, IgG)

- ⇒ Type III

- ⇒ Type IV lors d'une application locale (peau lésée)

Réactions d'hypersensibilité aux xénobiotiques

- **Pesticides**

- Réactions de type I (rhinites, asthme, choc anaphylactique...)
- Problèmes épidémiologiques: agriculteurs sont en contact avec de multiples composés chimiques. Les manifestations observées pourraient être de nature irritative plutôt qu'immunologique

- **Autres**

- ***Produits cosmétiques***
 - dermatites de contact, dermatoconjunctivites
 - Présence de colorants, de parfums, de lanoline...
- ***Enzymes (ex: Subtiline, Papaïne)***
- ***Formol***

Réactions autoimmunes

- Dérèglement de la reconnaissance du "soi" avec activation des λT et des λB autoréactifs
- Différents mécanismes envisagés:
 - Cross-réaction d'un médicament avec un auto-antigène
 - Modification chimique d'un auto-antigène
- Prédisposition génétique
- Diminution des troubles à l'arrêt du traitement

Réactions autoimmunes

- ***Anémies hémolytiques***
 - α -méthyldopa (antigènes Rhésus)
- ***Lupus érythémateux***
 - **Hydralazine** (myéloperoxydase)
 - **Procainamide** (ADN)
 - Autres: Isoniazide (myéloperoxydase), Penicillamine, Quinidine, Sulfasalazine, β -bloquants, Anticonvulsivants, Sulfonamides
- ***Hépatites autoimmunes***
 - Halothane (protéines microsomales)
- ***Thyroïdites autoimmunes*** (IFN α)
 - IFN α induit et exacerbe de nombreux désordres autoimmuns

Réactions autoimmunes

- ***Diabètes autoimmuns*** (f. environnementaux?)
- ***Sclérodermie***
 - Chlorure de vinyle
 - Atteinte systémique (sclérose cutanée, fibrose pulmonaire, parfois fibrose du foie et de la rate)
 - Génotype HLA-DR5
 - Silice
- ***Néphropathie glomérulaire***
 - Mercure
 - Auto-anticorps anti-laminine
 - Composante génétique importante (ex: rat Lewis résistants)
 - Plusieurs gènes impliqués dont 1 du CMH

Réactions autoimmunes

- ***Syndrome de sensibilité multiple aux composés chimiques (MCS)***
 - Symptômes multiples (céphalées, congestion nasale, fatigue, perte de la concentration et de la mémoire...)
 - Hypothèse: l'exposition à un composé chimique sensibiliserait certains individus qui présenteraient alors ce syndrome lors d'une réexposition à des composés chimiques quelconques
 - Limite: aucune mise en évidence de l'implication du système immunitaire
 - Serait plutôt lié à une atteinte du système nerveux

Méthodes d'évaluation

- **Tests d'hypersensibilité respiratoire chez l'animal:**
 - Sur le **cochon d'Inde** (poumon tissu cible du choc anaphylactique)
 - Principe
 - Exposition / Arrêt / Réexposition
 - Taux d'anticorps circulants et réactivité bronchique
 - 2 types d'expositions
 - **Inhalation**
 - exposition de la totalité de l'arbre pulmonaire
 - composés de faible poids moléculaire
 - **Instillation intratrachéale**
 - composés de fort poids moléculaire

Méthodes d'évaluation

- ***Tests d'hypersensibilité de contact chez l'animal***
 - **Tests réalisés chez le Cochon d'Inde:**
 - Différents tests en fonction de la dose, de l'administration, de l'utilisation d'adjuvants
 - Test de Büehler (voie topique, pas d'adjuvant)
 - Test de Magnusson et Kligman (injection intradermique, adjuvant, doses irritantes)
 - **Autres tests:**
 - mouse ear swelling test
 - **LLNA (local lymph node assay)**
 - incorporation de H³ thymidine dans des lymphocytes de nodule lymphatique chez la souris
 - conforme directive 2003/15/CE du parlement européen et du conseil du 27 février 2003 qui impose aux sociétés cosmétiques la disparition progressive de l'expérimentation animale au profit de méthodes alternatives scientifiquement validées par l'ECVAM ou l'OCDE

Méthodes d'évaluation

- **Tests d'hypersensibilité respiratoire chez l'homme**
 - Réactions d'hypersensibilité de type I
 - Tests cutanés (érythèmes et oedèmes)
 - "Radioallergosorbent test" (RAST, mesure des IgE)
 - Tests de provocation bronchique
- **Tests d'hypersensibilité de contact chez l'homme**
 - Patch tests (application 48h, lecture 30 min à 24h après avoir enlevé le patch)
 - "Human repeat insult patch tests" (HRIPT)

Immunomodulation par les xénobiotiques

- *Ligands du récepteur Ah*

- Mécanisme d'action implique le récepteur Ah, mais pas totalement connu
- Hydrocarbures aromatiques halogénés (dioxines et dioxines like)
- Hydrocarbures aromatiques polycycliques (également bioactivables par les CYP1)
- Agents **immunosuppresseurs** (immunité à médiation humorale et cellulaire)

Immunomodulation par les xénobiotiques

- ***Les métaux***

- Principaux métaux immunotoxiques: le plomb, l'arsenic, le mercure et le cadmium
- Influence de la concentration:
 - Immunosuppression à forte concentration
 - Souvent immunostimulation à plus faible concentration
- Plomb
 - Atteinte de l'immunité humorale
 - Altération de la fonction des macrophages (traitement et présentation de l'antigène)
- Arsenic
 - ↑ ou ↓ l'immunité
 - Arsenide de gallium
- Mercure, cadmium, béryllium, organotine...

Immunomodulation par les xénobiotiques

- ***Les Pesticides***

- *Pesticides organophosphorés* (malathion, parathion, méthyl parathion...)
 - Altération de l'immunité à médiation humorale, voire cellulaire
- *Pesticides organochlorés* (chlordane, DDT, aldrine...)
- *Carbamates* (carbaryl, aldicarb...)
- *Organotines*

- ***Les substances inhalées***

- *Uréthane (myélotoxiques)*
- *Fumée de tabac*
- *Amiante (immunité à médiation cellulaire et humorale)*
- *Irritants pulmonaires (formol, silice...) et gaz oxydants (O₃, NO₂, SO₂...)*

Immunomodulation par les xénobiotiques

- **Les solvants organiques**
 - *de nombreux solvants sont immunotoxiques*
 - *benzène (fortement myélotoxique après bioactivation par le CYP2E1)*
- **Les stupéfiants**
 - *cannabinoïdes*
 - *opiacés*
 - *cocaïne*
 - *alcool*
- **La silicone?**

Immunomodulation par les xénobiotiques

- **Les médicaments**

- *Médicaments immunosuppresseurs*

- *Cyclophosphamide*: agent alkylant
- *Aziathropine*: analogue des purines
- *Corticostéroïdes* (lymphopénie)
- *Ciclosporine A*
- *Tacrolimus*

- *Antiviraux*

- *Zidovudine (AZT)*: myélotoxique
- *Zalcitabine (ddC)*: peu myélotoxique
- *Stavudine (d4T)*
- *Didanosine (ddI)*: ↓ immunité à médiation humorale

- *Cytokines recombinantes*

- *IFN- α , IFN- γ , IL-2, GM-CSF, EPO*
- immunostimulants