

# Systeme immunitaire

---

Édouard Kouassi, Jean-Pierre Revillard, Michel Fournier,  
Pierre Ayotte, Raynald Roy, Pauline Brousseau, Lahlou Hadji

La référence bibliographique de ce document se lit  
comme suit:

Kouassi É, Revillard J-P, Fournier M, Ayotte P, Roy R,  
Brousseau P, Hadji L (2003)

Systeme immunitaire.

In : Environnement et santé publique - Fondements et  
pratiques, pp.687-698.

Gérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P,  
Dewailly É, rédacteurs.

Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris

Note : Ce manuel a été publié en 2003. Les connaissances  
ont pu évoluer de façon importante depuis sa publication.

# Système immunitaire

---

Édouard Kouassi, Jean-Pierre Revillard, Michel Fournier,  
Pierre Ayotte, Raynald Roy, Pauline Brousseau, Lahlou Hadji

## **1. Introduction**

## **2. Principales caractéristiques du système immunitaire**

- 2.1 Fonction immunitaire dans une cellule
- 2.2 Fonctions immunitaires dans un organisme
- 2.3 Immunité naturelle
- 2.4 Immunité spécifique
- 2.5 Pathologies du système immunitaire

## **3. Manifestations diverses d'immunotoxicité**

- 3.1 Immunosuppression
- 3.2 Hypersensibilité
- 3.3 Auto-immunité
- 3.4 Syndromes d'activation et d'hyperéosinophilie

## **4. Approches expérimentales pour l'évaluation du risque immunotoxique**

- 4.1 Utilité des procédures d'évaluation toxicologique en immunotoxicologie
- 4.2 Principes d'une exploration immunotoxicologique
- 4.3 Principales étapes de l'évaluation du risque en immunotoxicologie

## **5. Conclusion et perspectives**

Références

## 1. INTRODUCTION

Le système immunitaire s'est développé au cours de l'évolution des espèces par de nombreuses interactions hôtes-agents infectieux. Il contribue au maintien de l'intégrité de l'organisme hôte en éliminant les constituants étrangers (virus, bactéries, parasites et autres microorganismes, greffes, allergènes) et les constituants du «soi» modifiés (Revillard, 2001). Il assure cette fonction en étroite relation avec les autres systèmes physiologiques, notamment les systèmes nerveux et endocrinien, avec lesquels il communique par l'intermédiaire de médiateurs solubles (neurotransmetteurs, hormones, cytokines) et de récepteurs spécifiques communs à ces systèmes. Par conséquent, plusieurs des composants du système immunitaire et des éléments de réponse aux agressions sont couramment utilisés en médecine comme bio-indicateurs de compétence de l'organisme entier.

Le système immunitaire est la cible d'une multitude de constituants de l'environnement. Ceux-ci comprennent les substances chimiques étrangères à l'organisme qui sont désignées sous le terme générique de xénobiotiques, incluant les médicaments et les polluants industriels (tels les composés organochlorés et les métaux lourds), les polluants de l'air, les toxiques naturels (telles les mycotoxines, les entérotoxines et les endotoxines), les radiations ionisantes et les radiations UV. Ces agents peuvent agir sur les composantes du système immunitaire et interférer avec leurs fonctions de protection de l'organisme (Descotes, 1988; Krzystyniak et coll., 1995; Dean et Murray, 1996). L'immunotoxicité peut être définie comme l'ensemble des effets délétères provoqués par un xénobiotique ou par tout autre constituant biologique ou physique de l'environnement sur le système immunitaire, à la suite d'une exposition professionnelle, environnementale ou thérapeutique. Divers types d'effets immunotoxiques sont envisageables incluant l'immunosuppression qui peut favoriser les infections et les tumeurs, l'immunostimulation, l'hypersensibilité et l'auto-immunité (Descotes et coll., 2000). Un même agent immunotoxique peut agir à la fois comme antigène ou haptène pour induire une hypersensibilité spécifique, et comme immunomodulateur pour modifier la réponse immunitaire à un ensemble d'antigènes

de l'environnement. L'immunotoxicologie étudie ces différents effets. Elle couvre l'étude des altérations immunologiques survenant chez l'homme et chez les animaux, et elle utilise une combinaison d'approches multiples incluant 1) la mise au point et l'utilisation de tests *in vitro* et *in vivo* pour prédire un effet immunotoxique; 2) l'évaluation clinique et l'enregistrement des accidents immunotoxiques, ainsi que l'établissement de la relation causale entre la maladie observée et l'exposition à un agent; 3) l'étude épidémiologique des modifications immunologiques survenant dans les populations exposées; et 4) l'étude des mécanismes d'action immunotoxique aux niveaux cellulaire et moléculaire. Comme discipline, l'immunotoxicologie est récente, et l'analyse des nombreuses atteintes immunologiques induites par l'exposition à une substance chimique ne fait que commencer. Mais, déjà, les données disponibles permettent d'entrevoir des conséquences néfastes pour les individus, les populations et les communautés exposées à des substances toxiques. Ce chapitre résume brièvement les principales caractéristiques du système immunitaire, les diverses manifestations d'immunotoxicité et les approches expérimentales permettant d'évaluer le potentiel immunotoxique d'un xénobiotique.

## 2. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire contribue au maintien de l'intégrité de l'organisme par l'exclusion des constituants étrangers (microorganismes, greffes) et de constituants du «soi» modifiés.

### 2.1 Fonction immunitaire dans une cellule

Au sein d'une cellule, des agressions très variées peuvent altérer certains constituants: phénomènes d'oxydation, changement de température, carence en nutriments. La cellule se protège par des mécanismes de défense «passive» (molécules anti-oxydantes) et par une réponse de stress impliquant des protéines des familles hsp («heat shock proteins») préformées ou synthétisées en réponse à l'agression. Ces protéines, associées à l'ATP, ont une fonction de chaperon, se fixant aux constituants altérés (zones hydrophobes des protéines) et assurant leur

transport vers la membrane ou vers des sites intracellulaires de dégradation complète (protéasome, lysosome). En cas d'altération de l'ADN interviennent des enzymes de réparation et un système de contrôle régulant d'une part le cycle cellulaire, d'autre part l'expression des gènes de mort et de survie. La réparation incomplète conduit alors à l'arrêt du cycle et à la mort cellulaire par apoptose. La défaillance du système de contrôle (mutations de p53) conduit à la transmission d'altérations génétiques aux cellules du même clone.

## 2.2 Fonctions immunitaires dans un organisme

Les cellules qui s'associent pour constituer un organisme utilisent, pour s'agréger entre elles, des paires de molécules membranaires complémentaires (structure et contre-structure ou encore ligand et récepteur). Parmi ces molécules, certaines peuvent être produites sous forme soluble et participent à la signalisation intercellulaire. Par exemple, les *cytokines* produites en réponse à un signal activateur peuvent transmettre différents signaux aux cellules exprimant le récepteur spécifique. Dans ces conditions, la multiplication cellulaire, la différenciation ou la survie des cellules dépendent d'un ensemble de signaux issus de leur environnement. Les microorganismes vont, en règle générale, utiliser les molécules d'adhérence intercellulaire comme récepteurs pour s'introduire dans un organisme hôte.

## 2.3 Immunité naturelle

Des structures moléculaires communes à de très nombreux microorganismes vont interagir avec des molécules complémentaires préformées de l'hôte (en solution ou à la surface de cellules) pour déclencher un signal de «danger» conduisant à l'exclusion du pathogène.

Par exemple, les régions lipidiques des endotoxines des bactéries Gram négatif (LPS: lipopolysaccharides) s'associent à des molécules de transport (LBP pour «*LPS binding proteins*»), à des récepteurs des *phagocytes mononucléés* (famille des Toll récepteurs, CD14) et de l'endothélium. Elles stimulent aussi la synthèse de médiateurs chimiotactiques et l'accumulation de *phagocytes polynucléés* (neutrophiles).

Différentes structures moléculaires communes à un grand nombre de bactéries et de parasites activent une ou plusieurs des trois voies du *complément*, aboutissant à l'*opsonisation* du pathogène (par liaison covalente de C3b et C4b à sa membrane), étape initiale de sa phagocytose ainsi qu'à une réaction inflammatoire par libération de peptides C3a et C5a (anaphylatoxines), et à la lyse du microorganisme par mise en jeu du complexe d'attaque membranaire.

Lors de l'infection d'une cellule par des virus, des modifications membranaires (telles que la diminution de l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité [CMH]) vont permettre la destruction de la cellule infectée par des *lymphocytes cytotoxiques NK* («natural killer»: cellules tueuses de l'immunité naturelle).

Les cytokines produites dans le cadre de l'immunité naturelle agissent sur des cellules du système hématopoïétique et stimulent préférentiellement telle ou telle lignée cellulaire: augmentation des polynucléaires neutrophiles par l'action des facteurs de croissance GM- et G-CSF lors des infections bactériennes, augmentation des mastocytes (IL-4) ou des éosinophiles (IL-5, éotaxine) au cours de certaines parasitoses ou d'agressions toxiques.

Au total, l'immunité naturelle est caractérisée par sa mise en jeu rapide et par le développement de réactions inflammatoires (bactéries, parasites) ou cytotoxiques (virus) conduisant souvent à l'exclusion du pathogène.

Une forme d'immunité intermédiaire, entre immunités naturelle et spécifique, peut intervenir dans certaines agressions. Il s'agit des *anticorps naturels*, souvent de classe IgM et de faible affinité, ce qui explique leur capacité d'interagir avec des structures chimiques de microorganismes très différents. Parallèlement, les lymphocytes T à récepteur  $\gamma\delta$  présents surtout sur les revêtements cutanéomuqueux, ont des récepteurs de structure peu diversifiée. Ils constituent une première ligne de défense et peuvent reconnaître des glycolipides ou des protéines de stress de l'hôte ou des microorganismes.

## 2.4 Immunité spécifique

### Molécules propres à l'immunité spécifique

L'immunité spécifique est apparue lors de la divergence entre vertébrés et invertébrés. Elle est

caractérisée par un ensemble de molécules de structure extrêmement diversifiée appartenant toutes à la superfamille des immunoglobulines (Ig): les anticorps, les récepteurs d'antigène des lymphocytes T (TCR) et les molécules CMH.

Les molécules d'Ig existent sous forme soluble (les anticorps répartis en cinq classes de fonctions biologiques différentes chez l'homme: IgM, IgG, IgA, IgD et IgE) et sous forme de récepteurs membranaires des *lymphocytes B* (BCR). La molécule d'anticorps, formée en général de 2 chaînes lourdes H et de 2 chaînes légères (L:  $\lambda$  ou  $\kappa$ ), interagit par son site de liaison ou *paratope* avec une zone de l'antigène appelée *épitope*. Chaque épitope correspond à une zone de 2 à 3 nm de diamètre (soit environ 15 acides aminés ou 6 oses).

Les molécules des récepteurs d'antigène des lymphocytes T (TCR $\alpha\beta$  et  $\gamma\delta$ ) existent exclusivement sous forme membranaire. Les TCR $\alpha\beta$  interagissent avec une molécule du CMH associée à un peptide.

Les chaînes des TCR comme les chaînes H et L des anticorps sont codées par des segments génétiques en mosaïque qui font l'objet d'un réarrangement au cours de la différenciation des lymphocytes T (dans le thymus) et B (dans la moelle osseuse). Ces mécanismes assurent une extrême diversité structurale de ces molécules.

Les molécules de classe I du CMH, présentes sur presque toutes les cellules de l'organisme, s'associent dans la cellule à des nonapeptides produits dans le protéasome par protéolyse de protéines endogènes (constituants naturels ou protéines virales). En outre, dans les *cellules dendritiques* spécialisées dans le transport et la présentation des antigènes protéiques, les molécules de classe I du CMH peuvent présenter des peptides d'origine exogène. Les molécules de classe I interagissent avec le corécepteur CD8 présent sur environ 1/3 des lymphocytes périphériques. Les molécules de classe II du CMH interagissent avec la molécule CD4 et présentent des peptides en général d'origine exogène, pénétrant par la voie des endosomes. Ces molécules de classe II sont exprimées par les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les monocytes/macrophages.

## Déroulement de la réponse immunitaire

La réponse immunitaire à l'introduction d'un antigène ou d'un microorganisme comprend la capture de l'antigène par des cellules dendritiques qui migrent des tissus vers le ganglion lymphatique et présentent l'antigène sous forme de peptides associés aux molécules du CMH, aux lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les cellules T ayant un TCR spécifique du peptide sont activées et prolifèrent (expansion clonale), puis une grande partie d'entre elles meurent par apoptose (contraction clonale), les autres se différencient en cellules T à mémoire ou cellules T effectrices cytotoxiques (la plupart CD8+) ou cellules T effectrices accessoires (CD4+) productrices de cytokines de type I (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-18) ou de type II (IL-4, IL-5). Les premières cytokines sont impliquées dans les réactions d'hypersensibilité retardée, les secondes dans la production d'anticorps en particulier de classe IgE et les réactions anaphylactiques (hypersensibilité immédiate). Des lymphocytes T de type Th3 ou Tr1, producteurs d'IL-10 et de TGF- $\beta$  sont impliqués dans les phénomènes de régulation et de tolérance.

Les réactions d'hypersensibilité retardée de contact, par application percutanée d'haptène (et un grand nombre de réactions d'allergie aux médicaments), sont dues exclusivement aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, les lymphocytes CD4+ jouant un rôle régulateur ou suppresseur. Ceci explique probablement la fréquence de l'hypersensibilité aux médicaments chez les sidéens. À l'inverse, l'hypersensibilité retardée aux protéines (hypersensibilité de type tuberculinique) implique des lymphocytes T CD4+.

La réponse anticorps a lieu dans le cortex superficiel du ganglion. Elle implique une réaction des centres germinatifs avec prolifération des cellules B, commutation de classe et mutations somatiques permettant une sélection des anticorps de haute affinité. Les cellules B différenciées en plasmocytes se localisent dans la moelle osseuse et les muqueuses.

## 2.5 Pathologie du système immunitaire

La complexité du système immunitaire explique la grande variété de maladies dans lesquelles il est impliqué. L'étude des gènes des molécules impliquées dans l'immunité a conduit à la

découverte d'un certain nombre de maladies génétiques monofactorielles, avec des phénomènes très variés allant des déficits immunitaires combinés sévères des nourrissons à des formes totalement asymptomatiques. Outre les mutations, avec ou sans conséquences pathologiques, ces études ont conduit à la découverte de multiples allélismes, non seulement au niveau du CMH, mais aussi sur les gènes codant les cytokines et leurs récepteurs, des molécules du complément ou des molécules impliquées dans la signalisation cellulaire. Cette extrême diversité interindividuelle doit être connue dans toute étude portant sur l'immunotoxicité des xénobiotiques.

### 3. MANIFESTATIONS DIVERSES D'IMMUNOTOXICITÉ

On distingue quatre grandes catégories de manifestations immunotoxiques qui sont décrites ci-dessous. Une combinaison de ces manifestations se retrouvent dans plusieurs situations, comme illustré dans l'encadré 26.1 sur les aspects immunotoxicologiques du tabagisme.

#### 3.1 Immunosuppression

Une diminution de la résistance vis-à-vis des infections microbiennes, virales et parasitaires signale généralement un effet immunosuppresseur des xénobiotiques. L'épidémie due à un virus proche de celui de la maladie de Carré, qui a décimé plus des 2/3 des phoques de la mer du Nord à la fin des années 1980, s'explique probablement par le fort degré de pollution chimique des eaux marines. Il est relativement facile de déceler une immunosuppression aiguë par l'histologie des organes lymphoïdes, l'analyse des sous-populations lymphocytaires et des tests *in vitro* de fonctionnement des cellules immunocompétentes. Par contre, l'immunosuppression à long terme, comme celle induite par certains médicaments immunosuppresseurs administrés sur de longues périodes de temps (cyclosporine A) pourrait expliquer une incidence augmentée de certains types de cancers (Penn, 1988).

Parmi les polluants chimiques de l'environnement, plusieurs composés organochlorés possèdent des propriétés immunosuppressives qui se traduisent généralement par une baisse de la

résistance vis-à-vis des infections bactériennes et virales, aussi bien dans des études animales que chez l'humain. Les composés organochlorés comprennent des pesticides (dieldrine, mirex, toxaphène), des composés industriels et des sous-produits de divers procédés industriels, tels que l'hexachlorobenzène (HCB), les biphenyles polychlorés (BPC), les polychlorodibenzo-*p*-dioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF). Parmi les composés organochlorés, ce sont les substances de structure moléculaire similaire à la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD) qui possèdent le potentiel immunotoxique le plus élevé. Ce sous-groupe comprend les congénères de BPC non-ortho et mono-ortho substitués, ainsi que les congénères de PCDD et de PCDF portant des atomes de chlore en position 2,3,7 et 8. Ces molécules se lient au récepteur Ah, un récepteur intracellulaire liant les hydrocarbures aromatiques, et le complexe ligand-récepteur ainsi formé interagit avec l'ADN pour contrôler l'expression des gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire (Whitlock, 1991). Chez presque toutes les espèces étudiées, y compris les primates, les substances similaires à la 2,3,7,8-TCDD produisent une myélosuppression, une immunosuppression, une atrophie du thymus et une inhibition des composants du système du complément (NRC, 1992). Les effets sont d'autant plus sévères que l'exposition a lieu durant la période pré- ou périnatale. Les données disponibles chez l'humain proviennent essentiellement d'incidents impliquant une exposition à des doses élevées de substances organochlorées, et de consommation d'aliments contaminés impliquant des niveaux d'exposition plus modérés. Ainsi, des enfants et de jeunes adultes exposés accidentellement à un mélange de BPC et de PCDF à Taïwan (patients Yu-Cheng) montraient une diminution des concentrations sériques d'IgA et d'IgM, ainsi qu'une diminution des proportions de lymphocytes T totaux et des lymphocytes T CD8+, comparativement aux valeurs observées chez des témoins appariés pour l'âge et le sexe (Chang et coll., 1981). Les enfants nés de mères exposées lors de cet incident ont vécu davantage d'épisodes de bronchites et de pneumonies durant leurs premiers six mois de vie que des enfants non exposés provenant du même voisinage. De plus, des enfants de 8 à 14 ans qui

avaient été exposés *in utero* ou par l'allaitement lors de cet incident étaient plus susceptibles de présenter des infections de l'oreille moyenne que des témoins appariés. Dewailly et coll. ont montré que la susceptibilité aux otites moyennes est associée à l'exposition prénatale aux composés organochlorés chez les enfants Inuits du Grand-Nord québécois (Dewailly et coll., 2000). Une étude menée chez des nouveau-nés de la Basse-Côte-Nord du golfe du Saint-Laurent au Québec a permis d'établir des corrélations positives entre les concentrations plasmatiques de BPC et l'inhibition de sécrétion des cytokines inflammatoires IL-10 et TNF- $\alpha$  *ex vivo* (Belles-Isles et coll., 2000). La source de l'exposition chez les mères de ces enfants provient de la bioaccumulation des organochlorés dans la chaîne alimentaire aquatique, notamment dans les graisses de phoque et de béluga dont ces populations consomment traditionnellement de grandes quantités.

Certains *métaux lourds* (mercure, cadmium, plomb) possèdent des propriétés immunosuppressives qui proviennent en partie de leurs effets cytotoxiques, par induction d'apoptose ou de nécrose dans les cellules du système immunitaire, entraînant une diminution de la résistance aux infections. Le mercure inorganique de source naturelle ou industrielle peut être méthylé dans le milieu aquatique, et le mercure organique ainsi formé peut s'introduire dans la chaîne alimentaire. La forme méthylée du mercure est 10 fois plus cytotoxique que sa forme inorganique sur les lymphocytes T et les monocytes humains en culture (Shenker et coll., 1997) en raison notamment de la plus grande liposolubilité des formes organiques. Les études *in vivo* dans des modèles animaux corroborent très bien les résultats des études *in vitro*, mais les données cliniques humaines sont encore insuffisantes pour tirer des conclusions.

### 3.2 Hypersensibilité

Les xénobiotiques et les médicaments sont susceptibles d'induire des réactions d'hypersensibilité (allergies), la substance chimique ou ses produits de biotransformation jouant le rôle d'haptène. La structure chimique de l'haptène intervient probablement dans son immunogénicité après liaison aux protéines cellulaires. Les réactions allergiques résultent alors d'une se-

conde exposition au même antigène ou à des expositions ultérieures. Comme indiqué plus haut, on distingue plusieurs types d'hypersensibilité sur la base de leurs mécanismes immunologiques effecteurs dépendant des anticorps ou des cellules T. Certains xénobiotiques, particulièrement les métaux (nickel, béryllium, dérivés de platine), les activateurs d'époxyde, les diisocyanates et certains antibiotiques et anesthésiques locaux, induisent une *hypersensibilité immédiate* impliquant la production d'anticorps de classe IgE qui se fixent sur les mastocytes et entraînent le relargage des molécules préformées comme l'histamine et l'héparine. Ces réactions d'intolérance chimique provoquent divers signes cliniques comme l'asthme, les rhinites et l'anaphylaxie.

Les réactions d'*hypersensibilité retardée* les plus courantes sont celles induites par le nickel et le béryllium (qui induisent aussi une hypersensibilité immédiate tel que mentionné ci-dessus), le chrome, le mercure et le cobalt. Cliniquement, ceci correspond à des dermatoses de contact (impliquant essentiellement des cellules T cytotoxiques CD8+, spécifiques de peptides hapténisés associés aux molécules de CMH classe I) et à des réactions granulomateuses.

### 3.3 Auto-immunité

Les maladies auto-immunes provoquées par des xénobiotiques sont la conséquence d'une dérégulation du système immunitaire, consistant en une réponse dirigée contre les constituants du «soi» (Kammüller et coll., 1989). Celles-ci peuvent être systémiques, comme le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde, ou spécifiques d'organes comme certaines glomérulonéphrites, thyroïdites ou hépatites. Les maladies auto-immunes bien caractérisées d'origine médicamenteuse ne sont pas nombreuses, un nombre limité de médicaments pouvant être incriminé, comme l'hydralazine, la procainamide, la chlorpromazine, l'isoniazide, la streptozotocine, la penicillamine et l'alphaméthyl dopa. La fréquence des réactions auto-immunes induites dans chaque cas est très faible. De plus, les produits chimiques et les toxiques de l'environnement n'ont été que rarement mis en cause dans les maladies auto-immunes. Parmi ceux-ci, les métaux lourds tels que le mercure et l'or sont connus pour leur

### Encadré 26.1 Aspects immunotoxicologiques du tabagisme

La fumée de cigarette comprend environ 4000 composés différents répertoriés à ce jour, dont 55 sont reconnus comme cancérogènes chez l'animal et 43 d'entre eux comme cancérogènes pour l'homme. Les diverses études menées à ce jour sur les effets de la fumée de cigarette chez les animaux de laboratoire et l'humain ont révélé des actions modulatrices pléiotropes sur les paramètres immunologiques suivants:

- Lymphocytes T (CD4+ et CD8+) et B (CD19+) et cellules NK (CD56+)
- Taux d'immunoglobulines circulantes
- Macrophages tissulaires
- Complexes macromoléculaires du complément sérique
- Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1  $\beta$ , IL-8, IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$ ) et anti-inflammatoires (IL-4 et IL-10)

Les effets globaux observés sur ces éléments révèlent un effet inhibiteur sur la synthèse de certaines classes d'immunoglobulines (IgG, IgM et IgA), alors que les IgE et les IgD sont augmentées (Gerrard et coll., 1980). On observe aussi une augmentation des cellules NK et une diminution des cellules T (Hockertz et coll., 1994). La nicotine de la fumée active et passive provoque une diminution de la réponse immunitaire spécifique à une stimulation antigénique, une anergie des lymphocytes T et une diminution de la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B. Ces effets à leur tour induisent une diminution de sécrétion de cytokines. Un des dérivés cancérogènes de la nicotine, la NNK (4-[méthyl-nitrosamino]-1-[3-pyridyl]-1-butanone) serait impliqué dans la modulation de sécrétions de ces cytokines.

Les paramètres immunologiques (cellulaires et sériques) modulés par la fumée de cigarette induisent des modifications significatives sur le statut immunologique de l'humain (Sopori, 2002). Ainsi, on observera les effets globaux suivants:

- Une immunosuppression avec incidence augmentée d'infections et de tumeurs.
- Des réactions d'hypersensibilité et une dérégulation du système immunitaire avec incidence augmentée d'allergies/asthme et de syndromes auto-immuns. En effet, une réponse immunitaire préférentielle de type Th2 est induite par les composants de la fumée passive, ce qui provoque une synthèse accrue des cytokines correspondantes (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF et TNF- $\alpha$ ), et d'IgE. La fumée passive de cigarette est donc pro-allergénique surtout pour les enfants évoluant en milieu tabagique. Ceci explique, au moins en partie, l'incidence élevée de cas d'asthmes intrinsèques et extrinsèques chez les enfants issus de milieux tabagiques.

Pour les adultes, les effets combinés de la modification des paramètres immunologiques cellulaires et sériques par des composés de la fumée vont aggraver certaines pathologies:

- Cancer du poumon favorisé par l'immunosuppression induite par la fumée
- Cancer de l'œsophage
- Cancer du foie
- Maladie ischémique cardiaque
- Ulcères peptiques et gastro-intestinaux divers
- Diminution de la capacité respiratoire
- Axe hypothalamo-immunitaire perturbé et dépendance à la nicotine accentuée
- Effets sur la femme enceinte et le nouveau-né
- Aggravation de la maladie asthmatique

Il sera nécessaire de continuer à étudier les effets immunomodulateurs des mélanges de produits se trouvant dans la fumée de cigarette. L'identification et la caractérisation spécifique des molécules impliquées dans l'immunosuppression, l'hypersensibilité et la dérégulation du système immunitaire devront être entreprises aussi bien dans le but de connaître leur mode d'action et ainsi de pouvoir les neutraliser que d'en tirer peut-être des molécules à visée thérapeutique.

capacité d'induire des glomérulonéphrites (Bigazzi, 1999) et certains pesticides organochlorés ou organophosphorés peuvent induire des anémies hémolytiques.

Les mécanismes impliqués dans l'induction de l'auto-immunité sont encore mal connus. La liaison du xénobiotique à des molécules endogènes est un phénomène qu'on retrouve dans certaines manifestations auto-immunes telles que les anémies hémolytiques. Dans ces conditions, deux types d'anticorps sont produits: 1) des anticorps dirigés contre le xénobiotique (ou un de ses métabolites) fixé à la membrane des hématies, et 2) des anticorps dirigés contre un constituant de la membrane des hématies. La présence de néoantigènes a été démontrée dans certaines hépatites auto-immunes induites par l'halothane et l'acide tiénilique. L'activation de clones de cellules T autoréactives et la fixation du xénobiotique sur les molécules du CMH ont été démontrées dans certains modèles animaux.

### 3.4 Syndromes d'activation et d'hyperéosinophilie

On observe un *syndrome d'activation* accompagné d'hyperthermie, de malaise, de diarrhée, de fuite capillaire avec œdème cérébral et pulmonaire au cours de la première injection de certains anticorps monoclonaux (OKT3) ou lors des traitements par l'IL-2 recombinante à forte dose. Des réactions semblables sont observées à la suite d'une intoxication par certaines toxines bactériennes qui contaminent accidentellement les aliments ou l'eau de consommation, comme dans le cas de la tragédie survenue en mai 2000 à Walkerton, une petite ville de l'Ontario au Canada, à la suite de la contamination de l'eau municipale par des coliformes (*E. coli* 0157:H7) et qui a fait à ce jour une dizaine de victimes et rendu 2000 personnes malades. Le syndrome d'activation est dû à l'induction d'une synthèse de cytokines inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 par action directe sur l'endothélium et sur les monocytes/macrophages (comme le font notamment les endotoxines et autres substances bactériennes) ou par activation des lymphocytes T (notamment OKT3, IL-2 ou entérotoxines staphylococciques).

L'intoxication à l'huile frelatée survenue en Espagne en 1981, qui a touché plus de 20 000

personnes et provoqué 400 décès, s'est manifestée, dans sa phase aiguë, par une hyperthermie, des éruptions cutanées, une pneumopathie interstitielle et une péricardite associée à une *hyperéosinophilie*, ce qui conduit à rechercher aujourd'hui des causes toxiques éventuelles dans les syndromes d'hyperéosinophilie idiopathique.

## 4. APPROCHES EXPÉRIMENTALES POUR L'ÉVALUATION DU RISQUE IMMUNOTOXIQUE

### 4.1 Utilité des procédures d'évaluation toxicologique en immunotoxicologie

Les études toxicologiques de routine exposant des animaux de laboratoire à différentes doses de xénobiotique à l'intérieur de protocoles d'exposition variés permettent de révéler un certain nombre d'effets immunotoxiques. L'examen histopathologique est, *a priori*, un test important dont on peut tirer des indications pertinentes (Kociba, 1982). Ainsi, les modifications du poids et de la morphologie des glandes surrénales suggèrent une variation importante du niveau des hormones glucocorticoïdes. Une diminution du poids et de la taille du thymus (atrophie) représente une perte de thymocytes et présuppose des effets indésirables sur la maturation et la différenciation des lymphocytes T; une diminution du poids de la rate consécutive à une atrophie des centres germinatifs est souvent associée à une atrophie des plaques de Peyer. Les modifications de l'architecture de la moelle osseuse, combinées à une anémie chronique et à un rapport disproportionné cellules myéloïdes/cellules érythroïdes, suggèrent une toxicité sélective du xénobiotique sur les cellules souches de la moelle. La diminution des protéines sériques et une modification du rapport albumine/globulines sériques indiquent une diminution possible du niveau des immunoglobulines. Les autres indices de l'évaluation toxicologique, comme l'activation métabolique du xénobiotique, les interactions lipophiles, la distribution et l'élimination, sont aussi des éléments importants de toute exploration immunotoxicologique. L'application des essais classiques de toxicité, à court et à long terme, fournit donc des indications précieuses dans l'établissement du risque immunotoxique d'un xénobiotique donné.

**Tableau 26.1** Espèces animales utilisées en immunotoxicologie

Animaux	Observations
Souris	L'espèce de choix. Tests d'immunocompétence <i>in vivo</i> contre les agents infectieux: virus (encéphalomyocardite), bactéries ( <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> ), parasites ( <i>Trichinella spiralis</i> ). Tests de réponse anticancéreuse (mélanome B16F10). Test du ganglion poplité (PLN), test du ganglion local (LLNA) et test de l'hypersensibilité cutanée (MEST)
Rat	Études toxicologiques et immunotoxicologiques. Études histopathologiques. Le modèle de la maladie mercurielle expérimentale (Brown Norway)
Singe	Évaluation du risque et extrapolation des données aux humains. Les espèces de choix: rhesus ( <i>Macaca mulatta</i> ), cynomolgus ( <i>Macaca fascicularis</i> )
Cobaye	Tests d'hypersensibilité cutanée aux xénobiotiques: test de maximisation (antigène introduit par voie intradermique) et test de sensibilisation cutanée (antigène appliqué sur la peau)
Phoque	Analyse de paramètres fonctionnels des cellules immunocompétentes sanguines
Oiseau	Le modèle de résistance antivirale (canard)
Poisson	Les espèces sentinelles/biomarqueurs de l'immunotoxicité ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> , par exemple). Tests de l'histopathologie du système immunitaire
Ver de terre	Les espèces sentinelles: <i>Lumbricus terrestris</i> , <i>Eisenia foetida</i> . Études d'immunotoxicité des sols contaminés

#### 4.2 Principes d'une exploration immunotoxicologique

À l'exception des effets chroniques de l'immunosuppression chez les malades transplantés, des réactions auto-immunes et pseudo-grippales induites par les médicaments, il existe peu de données sur l'immunotoxicité des xénobiotiques chez l'humain. Le plus grand nombre de données disponibles en cette matière provient d'études conduites chez l'animal de laboratoire (tableau 26.1). Plusieurs auteurs ont proposé le modèle de la souris ou du rat pour standardiser et valider les critères d'évaluation immunotoxicologique (Luster et coll., 1994). L'hypertrophie du ganglion poplité provoquée par l'injection de xénobiotique dans le coussinet plantaire chez la souris ou le rat est semblable à la réaction locale du greffon contre l'hôte et est proposée comme modèle d'auto-immunité. L'hypersensibilité cutanée est étudiée chez le cobaye et le modèle expérimental de la maladie mercurielle chez le rat. Certaines espèces de poissons, d'oiseaux et de vers de terre sont sélectionnées comme espèces sentinelles, alors que les études immunotoxicologiques chez les primates sont pertinentes dans une évaluation du risque et dans l'extrapolation des données aux humains.

La valeur prédictive de certains tests a été standardisée par des études inter-laboratoires.

Les tests les plus fiables sont les suivants: synthèse des anticorps mesurés par une technique de plages, test de cytotoxicité des cellules NK, analyse de sous-populations cellulaires, tests de prolifération des cellules T et B, et test d'hypersensibilité retardée. Il est recommandé d'effectuer une confirmation du potentiel immunotoxique du xénobiotique par des études de résistance *in vivo* contre des agents infectieux: virus (encéphalomyocardite), bactéries (*Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*), parasites (*Trichinella spiralis*) et des tumeurs (mélanome B16F10). L'augmentation de l'incidence de mortalité vis-à-vis des infections chez les animaux expérimentaux exposés aux xénobiotiques est probablement un bon signe d'immunotoxicité, comparativement à une infection inapparente ou banale chez un sujet non immunosupprimé. Cependant, plusieurs tests de résistance de l'hôte à divers pathogènes sont recommandés à cause de la complexité des composantes de la réponse antivirale et antibactérienne. Par exemple, la cyclophosphamide supprime la réponse immunitaire vis-à-vis plusieurs pathogènes bactériens et viraux, sauf l'infection au virus herpétique HSV-2 et l'infection à *C. neoformans*. La justification de l'utilisation d'une batterie de tests plutôt que d'un seul se trouve également dans le fait que l'altération d'une composante de ce système entraîne

**Tableau 26.2** Évaluation du risque en immunotoxicologie

Étape d'évaluation	Éléments clés
1. Identification du danger (toxicité)	Analyse des données disponibles provenant des études humaines et animales sur l'immunotoxicité du xénobiotique en cause
2. Évaluation de la relation dose-réponse	Établissement de la relation dose-effet ou dose-réponse. Détermination de la dose sans effet néfaste observé (NOAEL)
3. Évaluation de l'exposition	Estimation de l'exposition, dosage du niveau de xénobiotique dans les organes cibles ou application d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique (rate, thymus, ganglions, moelle, sang)
4. Caractérisation du risque	Estimation du risque des effets indésirables dans une population à partir des indications de danger et d'exposition. Estimation des effets potentiels sur la santé

souvent la mise en jeu de mécanismes compensatoires impliquant d'autres composantes de ce système pour restaurer un état normal. La valeur prédictive des tests immunologiques peut être incertaine du fait des différences dues à l'espèce, à l'âge et au sexe. Une limite additionnelle provient du fait que la plupart des accidents immunotoxiques n'apparaissent que chez un faible pourcentage de sujets exposés.

Les tests utilisant des cultures de cellules animales ou humaines exposées *in vitro* aux xénobiotiques sont fort utiles pour analyser par exemple les phénomènes de mort cellulaire (Corcoran et coll., 1994). Toutefois, ils ne peuvent servir à étudier les effets des substances chimiques qui doivent être métabolisées *in vivo* avant de devenir actives, à moins de fournir les enzymes nécessaires à leur biotransformation. De plus, il reste encore à démontrer si ces tests ont un intérêt en terme d'immunotoxicité clinique, même si leur importance en terme de compréhension des mécanismes d'action aux niveaux cellulaire et moléculaire ne fait pas de doute.

#### 4.3 Principales étapes de l'évaluation du risque en immunotoxicologie

Les quatre étapes principales de l'évaluation du risque toxicologique peuvent s'appliquer en immunotoxicologie, à savoir: 1) l'identification du danger, 2) l'évaluation de la relation dose-réponse, 3) l'évaluation de l'exposition, et 4) la caractérisation du risque (tableau 26.2). Toutefois, des ajustements sont nécessaires pour tenir compte de la complexité de la réponse immune. Dans la première étape, les données disponibles à partir des études humaines et animales serviront à évaluer le niveau de danger

potentiel d'un xénobiotique donné. Ces données comportent des essais de toxicité à court et à long terme chez l'animal, des examens histopathologiques et un nombre réduit de tests fonctionnels. La plupart des analyses immunotoxicologiques n'ont pas dépassé cette étape d'identification du danger. Dans la deuxième étape, des études d'immunotoxicité détaillées incluant par exemple l'utilisation des modèles d'infections expérimentales fourniront des informations sur les relations dose-réponse et permettront de déterminer la dose sans effet néfaste observé («*no observed adverse effect level*»; NOAEL). La détermination du NOAEL est compliquée par les sensibilités différentes des tests d'immunotoxicité. Ainsi, une différence de 15 à 25 % par rapport à une réponse normale au niveau des paramètres immunitaires cellulaires peut être jugée significative, alors qu'une variation de 80 % sera nécessaire au niveau de la résistance antimicrobienne ou antivirale.

Dans la troisième étape, les analyses sur le terrain ou l'application de modèles mathématiques fourniront des données sur les concentrations environnementales du xénobiotique en cause et, par conséquent, les estimations sur le niveau d'exposition et la charge corporelle. Cependant, ces données sont souvent insuffisantes pour l'estimation exacte de la teneur du xénobiotique dans les organes cibles du système immunitaire. Des modèles de pharmacocinétique à bases physiologiques, tenant compte par exemple des spécificités liées à l'âge et au sexe, sont à inventer. La caractérisation du risque est l'étape finale du processus. Toutefois, les modèles mathématiques existants, comme ceux employés dans l'évaluation du risque des cancérogènes, ne sont pas applicables dans l'évaluation de l'immunotoxicité, entre autres, à cause des effets

compensatoires du système immunitaire et des questions liées aux effets à faibles doses.

## 5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Bien que fragmentaires, les recherches en immunotoxicologie révèlent que de nombreuses molécules de l'environnement sont susceptibles d'altérer l'immunité naturelle et l'immunité spécifique, entraînant ainsi un risque pour la santé des individus et celle des populations. Les conséquences prévisibles sont une augmentation de l'incidence des infections, des allergies et des cancers.

Cependant, il existe encore relativement peu de données pour confirmer l'impact de l'exposition environnementale ou professionnelle aux agents immunotoxiques sur la santé humaine; celles qui sont disponibles provenant essentiellement d'études expérimentales chez les animaux ou sur cultures de cellules. Pour combler cette lacune, des études épidémiologiques basées sur des mesures adéquates d'exposition, des questionnaires, des tests immunologiques de laboratoire et des marqueurs biologiques appropriés sont nécessaires (Van Loveren et coll., 1999).

De telles études doivent considérer soigneusement les facteurs confondants tels que l'âge, la race, le sexe, l'état de stress, les maladies concomitantes, l'état nutritionnel, le style de vie, le tabagisme et la prise de médicaments. De plus, le choix des variables à l'étude et des affections doit tenir compte des populations et des régions géographiques concernées. Ainsi, on mettra davantage l'accent sur les maladies infectieuses dans les pays du Sud, et on y exploitera les programmes de vaccination pédiatrique pour évaluer l'influence de l'exposition aux xénobiotiques sur le statut immunitaire des populations, alors qu'on accordera plus d'importance aux phénomènes d'allergie dans les pays du Nord. L'étude de l'influence des toxiques environnementaux sur le développement des cancers reste une préoccupation commune aux pays du Sud et du Nord. Le succès de telles études repose, au moins en partie, sur la capacité d'intégration des intérêts parfois divergents des professionnels de la santé publique, des travailleurs sociaux, des toxicologues, des immunologistes, des chercheurs cliniciens, des chercheurs fondamentalistes et de tous ceux qui peuvent être appelés à y collaborer.

## Bibliographie

- Belles-Isles, M., H. Bilrha, B. Moreau, P. Ayotte, E. Dewailly et R. Roy. «Immunological effects in newborns from Saint-Lawrence river coastal populations exposed to POPs and heavy metals», dans *Proceedings of the 20th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)*, Dioxin 2000, Monterey, Californie, USA, 13-17 août 2000, p. 227-230.
- Bigazzi, P. E. «Metals and kidney autoimmunity», *Environ Health Perspect*, 107, suppl. 5, 1999, p. 753-765.
- Chang, K. J., K. H. Hsich, T. P. Lee, S. Y. Tang et T. C. Tung. «Immunologic evaluation of patients with polychlorinated biphenyl poisoning: determination of lymphocyte subpopulations», *Toxicol Appl Pharmacol*, 61, 1981, p. 58-63.
- Corcoran, G. B., L. Fix, D. P. Jones, M. T. Moslen, P. Nicotera, F. A. Oberhammer et R. Buttyan. «Apoptosis: molecular control point in toxicity», *Toxicol Appl Pharmacol*, 128, 1994, p. 169-181.
- Dean, J. H. et M. J. Murray. «Toxic responses of the immune system», dans C. D. Klaassen, M. O. Amdur et J. Doull (éditeurs) *Toxicology: The Basic Science of Poisons*, vol. 5, New York, McMillan, 1996, p. 355-402.
- Descotes, J. «Immunotoxicity of chemicals», dans *Immunotoxicology of Drugs and Chemicals*, 2<sup>e</sup> édition, Elsevier, Amsterdam, 1988, p. 297-444.
- Descotes, J., G. Choquet-Kastylevsky, E. Van Ganse et T. Vial. «Responses of the immune system to injury», *Toxicol Pathol*, 28, 2000, p. 479-481.
- Dewailly, E., P. Ayotte, S. Bruneau, S. Gingras, M. Belles-Isles et R. Roy. «Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines», *Environ Health Perspect*, 108, 2000, p. 205-211.
- Hockertz, S., A. Emmendorffer, G. Scherer, T. Ruppert, H. Daube, A. R. Tricker et F. Adlkofer. «Acute effects of smoking and high experimental exposure to environmental tobacco smoke (ETS) on the immune system», *Cell Biol Toxicol*, 10, 1984, p. 177-190.
- Gerrard, J. W., D. C. Heiner, C. G. Ko, J. Mink, A. Meyers et J. A. Dosman. «Immunoglobulin levels in smokers and non-smokers», *Ann Allergy*, 44, 1980, p. 261-262.
- Kammiller, M. E., N. Bloksma et W. Seinen. *Autoimmunity and toxicology*, Elsevier, Amsterdam, 1989.
- Kociba, R. J. «Morphologic considerations in the detection of immune suppression in routine toxicity studies», dans R. P. Sharma (éditeur) *Immunologic Considerations in Toxicology*, CRC Press, Boca Raton, 1982, p. 124-131.
- Krzystyniak, K., H. Tryphonas et M. Fournier. «Approaches to the evaluation of chemical-induced immunotoxicity», *Environ Health Perspect*, 103, suppl. 9, 1995, p. 17-22.
- Luster, M. I., C. Portier, G. G. Pait et D. R. Germolec. «Use of animal studies in risk assessment for immunotoxicology», *Toxicology*, 92, 1994, p. 229-243.
- National Research Council (NRC). *Biological Markers in Immunotoxicology*, Washington, DC, National Academy Press, 206, 1992.
- Penn, I. «Cancer is a long-term hazard of immunosuppressive therapy», *J Autoimmun* 1, 1988, p. 545-558.
- Revillard, J. P. *Immunologie*, 4<sup>e</sup> édition. De Boeck Université, Bruxelles, 2001.
- Shenker, B. J., S. Datar, K. Mansfield et I. M. Shapiro. «Induction of apoptosis in human T-cells by organomercuric compounds: a flow cytometric analysis», *Toxicol Appl Pharmacol*, 143, 1997, p. 397-406.
- Sopori, M. «Effects of cigarette smoke on the immune system», *Nat Rev Immunol*, 2, 2002, p. 372-377.
- Van Loveren, H., D. Germolec, H. S. Koren, M. I. Luster, C. Nolan, R. Repetto, E. Smith, J. G. Vos et R. F. Vogt. «Report of the Bilthoven symposium: advancement of epidemiological studies in assessing the human health effects of immunotoxic agents in the environment and the workplace», *Biomarkers* 4, 1999, p. 135-157.
- Whitlock, J. P. Jr. «Mechanism of dioxin action: relevance to risk assessment», dans M. A. Gallo, R. J. Scheuplein et K. A. Van-DenHeijden (éditeurs) *Biological Basis for Risk Assessment of Dioxins and Related Compounds*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, p. 351-366.