

N° 23

Décembre
2003

VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descote

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

EDITORIAL

L'évaluation des risques des produits chimiques, qu'ils soient à usage industriel, agricole ou domestique, repose essentiellement sur les résultats des essais de toxicité chez l'animal extrapolés à l'homme avec un degré variable d'incertitude. Cette pratique peut aboutir à des conclusions qui parfois infirment de manière flagrante les données humaines quand elles existent ; la dioxine est exemplaire de ce point de vue. Depuis qu'ils existent, les Centres antipoison ont développé des banques de données alimentées par les appels qu'ils reçoivent et le suivi médical des problèmes toxicologiques sous-jacents. Ces banques de données représentent une expérience extrêmement diverse de la toxicité de multiples substances dans des conditions réelles d'utilisation ou d'exposition. Cependant, elles n'ont que très rarement été incluses dans le processus d'évaluation du risque toxicologique. La situation est peut-être en train de changer. Deux séminaires, le premier organisé conjointement par ECETOC et IPCS en février, le second dans le cadre du Congrès mondial de Toxicologie (IUTOX) en juillet, envisageront les modalités d'inclusion de ces données dans l'évaluation de risque, ce qui suppose une harmonisation des processus de collecte informatisée et leur validation. IUTOX sera également l'occasion de promouvoir le concept de toxicovigilance auprès de la communauté internationale.

J. Descotes

Question-Réponse :

Le toner des imprimantes et des photocopieuses

Question

Quels sont les risques sanitaires en rapport avec le toner des imprimantes et des photocopieuses ? Les salariés d'une entreprise de reprographie s'inquiètent des mentions figurant sur la nouvelle étiquette de ces produits : « Risques d'effets irréversibles », « Cancérigène suspecté, preuves insuffisantes ».

Réponse

Les encres magnétographiques pour imprimantes et photocopieurs ou toners sont des encres en phase solide dont la formulation, relativement constante, est à base de résines polyamides, de noir de carbone (3 à 10 %) et d'oxydes de fer.

D'autres résines (polyacryliques, polypropylène) ou d'autres composants intervenant comme agents de contrôle de charge dans le procédé électrostatique de reproduction (comme des sels de cuivre, de sélénium...) peuvent également être présents. Le produit technique

se présente sous forme d'une poudre noire ; 95 % des particules ont un diamètre supérieur à 10 µm et ne sont - en principe - pas inhalables.

En milieu professionnel, les effets indésirables des toners se limitent à des signes irritatifs cutanéomuqueux (conjonctivite, rhinite, toux) en rapport avec l'irritation mécanique provoquée par les particules d'encre. Quelques rares cas d'eczéma de contact par sensibilisation aux monomères résiduels des résines ont été décrits. Une publication isolée rapporte une alopecie diffuse avec dystrophie unguéale attribuée au sélénium chez un ouvrier de 31 ans, fortement exposé aux poussières de toner dans une usine de photocopieurs en Inde. Une observation de granulomatose pulmonaire avec adénopathies médiastinales a été publiée en 1996 chez un homme de 39 ans, employé d'une agence de presse autrichienne depuis 18 mois, et épisodiquement amené à changer le toner d'un photocopieur. La responsabilité du

Dans ce numéro :

Editorial 1

Question-Réponse :
Le toner des imprimantes
et des photocopieuses 1-2

Intoxication grave et prolongée
suite à une ingestion volontaire
de carbaryl 2

Méthotrexate et grossesse 3

Le GHB : mythe ou réalité 3

Intoxication par le plomb de
l'enfant et de la femme enceinte :
prévention et prise en charge
médico-sociale.

Conférence de consensus 4

Fiche technique Immunotoxicité
des médicaments et produits
chimiques

toner dans la genèse de l'atteinte pulmonaire est improbable compte tenu des conditions d'exposition, excessivement minimales, ainsi que de la chronologie des troubles : en raison de la durée de la phase asymptomatique dans ce type d'affection, les premiers granulomes ont vraisemblablement précédé le début de l'exposition.

Selon son degré de pureté, le noir de carbone est susceptible de contenir des hydrocarbures aromatiques polycycliques, dont plusieurs sont des cancérogènes avérés pour l'homme. De fait, plusieurs études épidémiologiques montrent une élévation extrêmement faible du risque de cancer bronchopulmonaire (RR = 1,15) chez les imprimeurs, dans les procédés impliquant des encres au noir de carbone. A ma connaissance, aucune

étude épidémiologique consacrée à la mortalité par cancer des travailleurs du secteur des encres magnétographiques n'a été effectuée. Une étude française conduite chez Bull et publiée en 1987 ne retrouvait pas de caractère mutagène des urines chez 20 salariés exposés au toner depuis un à sept ans.

Au total, le nouvel étiquetage du toner ne fait que se conformer à la réglementation européenne qui veut que les dangers des substances figurent maintenant de manière explicite sur les conditionnements.

Le risque réel en situation de travail est à évaluer en fonction de l'intensité de l'exposition, à la lumière des dangers - somme toute modestes - du toner.

F. Testud

Intoxication grave et prolongée suite à une ingestion volontaire de carbaryl

Comme les organophosphorés (OP), les carbamates inhibent les différentes cholinestérases de l'organisme. Le tableau clinique de l'intoxication aiguë est donc très voisin de celui provoqué par les OP. La différence majeure réside dans l'hydrolyse spontanée, théoriquement en quelques heures, de la liaison carbamate-cholinestérase avec destruction de l'insecticide à l'origine d'une symptomatologie de courte durée, de l'ordre de 12 à 24 heures, sans toxicité cumulative. Si ces éléments concourent à un pronostic globalement plus favorable des intoxications par les carbamates, la toxicité intrinsèque particulièrement élevée de certains d'entre eux ne doit pas être négligée. Bien que peu toxique, le carbaryl peut être à l'origine d'intoxications graves en cas d'ingestion massive. L'originalité de l'observation ci-dessous réside dans sa durée inhabituellement prolongée.

Observation

Un agriculteur de 63 ans, aux antécédents de syndrome dépressif et d'éthylisme, est hospitalisé en raison d'un tableau clinique associant un coma (score de Glasgow 7-8), un encombrement bronchique majeur, une hypersalivation, un larmolement, des vomissements, une diarrhée, un myosis et une bradycardie à 40/min. Une intoxication par OP est alors suspectée et le patient est intubé, ventilé et traité par atropine au PSE à raison de 12,5mg/j permettant de maintenir une fréquence cardiaque à 60/min. L'apparition secondaire d'un choc (PA à 50 mmHg) sera traitée par l'administration de fortes doses de sympathomimétiques. La persistance d'une instabilité hémodynamique va nécessiter la pose d'une sonde de Swann-Ganz objectivant un effondrement des résistances vasculaires avec conservation d'une bonne fonction myocardique justifiant un remplissage vasculaire intensif. Dans le même temps, chaque tentative d'arrêt de l'atropine va s'accompagner d'une récurrence de la bradycardie. Le patient sera extubé au 7ème jour avec maintien d'une hématoxémie satisfaisante malgré la persistance d'une hypersécrétion diffuse modérée. Le traitement par atropine sera poursuivi au total pendant une dizaine de jours par voie intraveineuse puis sous-cutanée. Malgré un diagnostic initial d'intoxication par un OP (symptomatologie typique dans un contexte d'effondrement des butyrylcholinestérases), le pralidoxime n'a pas été utilisé. Le motif de cette abstention est inconnu et ne peut être justifié par la controverse concernant son emploi dans les intoxications par les carbamates : l'enquête

familiale ayant abouti à l'identification du carbaryl près de 7 jours après la phase aiguë.

Commentaire

Les signes cliniques en cas d'intoxication par les OP ou les carbamates sont globalement superposables. Les troubles digestifs sont constants : nausées, vomissements, crampes abdominales et diarrhée, associés à une hypersécrétion diffuse (salivation, larmolement, sueurs profuses et encombrement bronchique), une confusion mentale avec céphalées, un myosis, des crampes et des fasciculations musculaires, et une bradycardie avec hypotension. Les formes sévères peuvent comporter un coma myoclonique, une hypoxie majeure, une tachycardie, une hypertension et peuvent se compliquer de troubles cardiovasculaires. Le diagnostic est confirmé par le dosage des cholinestérases. Le traitement repose sur la mise en œuvre précoce de mesures de réanimation symptomatiques et sur l'administration de sulfate d'atropine, antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques. L'indication du pralidoxime, réactivateur des cholinestérases, n'est classiquement retenue qu'en cas d'intoxication par les OP.

Dans le cas rapporté, la sévérité du tableau clinique est probablement en partie imputable à une prise en charge initiale non adaptée : atropinisation insuffisante objectivée par le maintien d'une fréquence cardiaque basse, utilisation de sympathomimétiques au détriment d'un remplissage vasculaire précoce. La durée inhabituelle de cette intoxication reste difficilement explicable. Les carbamates bien que lipophiles ne seraient pas susceptibles d'être stockés dans les graisses d'où l'absence de relargage attendu. Aucun facteur susceptible d'inhiber le métabolisme du carbaryl par la voie du cytochrome P-450 n'a été recherché. Un quelconque rôle de cette inhibition reste spéculatif. Enfin, le contexte ne permet pas d'exclure une intoxication mixte associant un OP.

En conclusion, cette observation permet de souligner qu'une intoxication par un carbamate peut être tout aussi grave et prolongée qu'une intoxication par un OP. Ceci a déjà été évoqué dans plusieurs publications récentes et soulève la question de la légitimité du postulat attribuant un caractère constamment réversible à la liaison enzyme-carbamate.

C. Zagagnoni, F. Testud

Méthotrexate et grossesse

Le méthotrexate à faible dose (7,5 à 25 mg/semaine) est l'un des médicaments de première intention dans la polyarthrite rhumatoïde. Un tableau malformatif comportant un retard de croissance, une dysmorphie faciale et des anomalies squelettiques, a été décrit lors de l'utilisation de fortes doses de méthotrexate en cancérologie. Chez une femme en âge de procréer, les recommandations sont donc d'assurer une contraception efficace pendant le traitement et de respecter un délai de 3 mois après son arrêt avant d'envisager une grossesse. Il n'est pas toujours possible de respecter cette précaution en raison du risque de réactivation de la polyarthrite rhumatoïde avant la conception. De plus, le risque tératogène des faibles doses de méthotrexate n'est pas démontré.

Dans une étude collaborative prospective récente, le centre de pharmacovigilance de Lyon a analysé 19 naissances chez des patientes exposées au méthotrexate à faibles doses en début de gestation. Douze patientes avaient interrompu leur traitement précocement, 6 l'avaient poursuivi entre 5 et 8 semaines d'aménorrhée (SA) et une au-delà de la 8ème SA. La dose médiane était de 7,5 mg/semaine. Une seule anomalie néonatale mineure (métatarsus varus et angiome de la paupière) a été notée chez un nouveau-né exposé jusqu'à 8,5 SA. Quatre autres séries prospectives portant sur un total de 15 nouveau-nés ou fœtus évaluables, exposés à de faibles doses n'ont retrouvé qu'un cas de malformation évoquant la responsabilité du méthotrexate. En combinant ces 5 études, on constate qu'il n'y a eu aucun cas de

malformation parmi les 29 naissances avec interruption du traitement avant la 8ème SA.

Si ces études sont rassurantes, leurs faibles effectifs ne permettent pas d'exclure formellement tout risque. Une ancienne publication avait suggéré une période à risque (entre 8 et 10 SA) et une dose tératogène seuil (> 10 mg/semaine). Depuis, trois cas isolés de malformation compatibles avec la responsabilité du méthotrexate ont été rapportés au décours d'une exposition entre 4 et 6 SA. Dans un cas, la mère avait reçu seulement 10 mg de méthotrexate à deux reprises. La notion de période à risque et de dose seuil ne peut donc être affirmée.

En pratique, il faut alerter toute patiente traitée par méthotrexate des risques potentiels de la poursuite prolongée de ce traitement après le début de la grossesse. Si, en raison des risques de rechute de la polyarthrite rhumatoïde, il n'est pas possible de proposer l'arrêt du méthotrexate avant la conception, il faut s'assurer que la patiente prendra toutes les mesures utiles à un diagnostic précoce de la grossesse afin d'arrêter immédiatement son traitement. Dans ces conditions, le risque malformatif semble très minime. En cas d'exposition plus prolongée, le risque n'est pas évaluable et le concours de l'échographie est indispensable.

Afin d'améliorer l'évaluation du risque tératogène des faibles doses de méthotrexate, toute grossesse concernée devrait être signalée aux centres de pharmacovigilance pour que ceux-ci continuent à en documenter le suivi.

T.Vial

Le GHB : mythe ou réalité

L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB), naturellement présent en concentration infime dans l'organisme, a une structure proche de celle du GABA. Synthétisé pour la première fois en 1961, il commence à être utilisé en thérapeutique dans le traitement de la narcolepsie et en anesthésie (Gamma-OH®). Il apparaît au début des années 1990 comme complément alimentaire chez les bodybuilders où il est supposé induire la sécrétion de l'hormone de croissance et brûler les graisses. Très vite, il prend la réputation de drogue récréative, euphorisante, désinhibitrice et de stimulant sexuel, propriétés à l'origine de son détournement d'usage désormais mondial. Sous forme de poudre blanche, solution, capsule ou gel, il est vendu avec les appellations suivantes : GHB, Liquide E, Liquide X, Ecstasy liquide, Potion d'amour, Fantasy... Le GHB agit comme déprimeur du système nerveux central : selon la dose ingérée (entre 10 et 100 mg/kg), il provoque une hypotonie, une amnésie, une euphorie suivie de sommeil, une dépression respiratoire ou un coma pouvant conduire au décès. Les effets sont ressentis très rapidement après la prise (15 à 30 minutes) et durent 2 à 4 heures. Du fait de sa rapidité d'action et de son effet amnésiant, il est parfois impliqué dans des affaires de soumission chimique : vectorisé, le plus souvent, par le café ou l'alcool, qui permettent de masquer son goût légèrement salé et savonneux, il est administré à l'insu des victimes dans un but délictuel (vol) ou criminel (viol, acte de pédophilie). En raison de

son caractère amnésiant, les victimes ne portent généralement plainte qu'après un délai de plusieurs heures. La confirmation toxicologique est alors souvent délicate en raison de sa très courte demi-vie d'élimination (environ 30 minutes) limitant sa détection en chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, à seulement 6 heures dans le sang et 12 heures dans les urines. De plus, la présence naturelle du GHB dans les liquides biologiques, sa formation in vitro (nécessité de prélèvement sur tube EDTA) et les faibles concentrations retrouvées ne simplifient pas l'interprétation des résultats. Afin de limiter la sous-estimation du nombre de cas réels, il semble important de sensibiliser les médecins à la possibilité du prélèvement de cheveux un mois après les faits (identification et dosage des molécules incriminées, différenciation entre consommation aiguë et chronique).

Si le GHB est très largement utilisé illicitement aux USA, il est difficile de connaître sa consommation effective en France. En effet, bien qu'actuellement très médiatisé, les saisies par les services de police, de gendarmerie et des douanes restent limitées. Cependant, sa facilité de fabrication et d'accès sur Internet sont des facteurs susceptibles de favoriser son utilisation. L'enquête "soumission chimique" menée par les CEIP permettra d'avoir une estimation plus précise de l'usage criminel du GHB en France.

S. Courtin

**Intoxication par le plomb (IPb) de l'enfant et de la femme enceinte :
prévention et prise en charge médico-sociale.
Conférence de Consensus**

Cette conférence s'est déroulée les 5 et 6 novembre 2003, conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Ses recommandations sont disponibles sur <http://www.anaes.fr/ANAES/Publications> et s'appliquent aux questions suivantes :

Question 1 : Comment repérer les enfants exposés et intoxiqués ?

1- Repérage environnemental : il sera possible grâce à l'utilisation d'un questionnaire standardisé concernant l'habitat, la profession des habitants du foyer, l'environnement industriel... Des items permettant d'identifier le risque d'IPb figureront sur les certificats de santé des 8ème jour, 9ème et 24ème mois et dans les dossiers médicaux.

2- Repérage biologique : l'indicateur biologique de référence est le dosage du plomb dans le sang total (Plombémie ou PbS) exprimé en $\mu\text{mol/l}$, le dosage étant effectué par un laboratoire agréé répondant aux contrôles de qualités internationaux. Le seuil consensuel actuel de l'IPb est de $0,50 \mu\text{mol/l}$ ($100 \mu\text{g/l}$). Toute PbS supérieure ou égale à $0,50 \mu\text{mol/l}$ chez l'enfant doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire (DO) auprès de la DDASS concernée.

Question 2 : Quelle prise en charge et quel suivi proposer aux enfants exposés et intoxiqués ?

1- Mesures hygiéno-diététiques : s'assurer que les enfants n'ont pas accès aux peintures écaillées, utiliser le nettoyage humide des sols, laver les jouets et les mains régulièrement, couper les ongles, exclure une autre source de contamination pouvant être l'eau, les aliments, l'usage d'une vaisselle non alimentaire, l'utilisation de khôl... Alimentation équilibrée en évitant et/ou corrigeant les carences.

2- Prise en charge environnementale : relogement ou réhabilitation des locaux avec exclusion des enfants pendant les travaux en raison du risque de surexposition et d'IPb.

3- Stratégie du traitement chélateur et du suivi : elle dépend de la PbS de l'enfant.

- PbS $> 5 \mu\text{mol/l}$ ($> 1000 \mu\text{g/l}$) et/ou troubles neurologiques : traitement par BAL® et EDTA, en urgence à l'hôpital, plus de 5 cures.

- PbS entre $3,5$ et $5 \mu\text{mol/l}$ (700 à $1000 \mu\text{g/l}$) : traitement par EDTA et DMSA, en urgence à l'hôpital, 5 cures.

- PbS entre $2,25$ et $3,5 \mu\text{mol/l}$ (450 à $700 \mu\text{g/l}$) : traitement par DMSA seul, à domicile, 3 cures.

- PbS entre $1,25$ et $2,25 \mu\text{mol/l}$ (250 et $450 \mu\text{g/l}$) : suppression de l'épreuve de plomburie provoquée; pas d'indication de traitement chélateur par DMSA sauf si la PbS reste élevée malgré des mesures correctrices efficaces ou si l'anémie persiste.

- PbS entre $0,5$ - $1,25 \mu\text{mol/l}$ (100 et $250 \mu\text{g/l}$) : pas d'indication de chélation ; surveillance régulière des PbS en fonction de l'âge et de la persistance de l'exposition. Un schéma de suivi biologique des

enfants intoxiqués mais aussi des enfants exposés est opposé. Il est issu des recommandations des CDC. Ce schéma doit être adapté au contexte médico-social et environnemental de l'enfant.

4- Suivi clinique neurodéveloppemental : plusieurs études épidémiologiques ont montré une relation entre l'élévation de la plombémie et le retentissement sur le développement intellectuel à long terme (baisse du QI). Le traitement spécifique n'ayant pas montré d'efficacité sur les effets cognitifs, une surveillance du développement neuropsychologique sera renforcée aux âges clés (examens des 9° et 24° mois, 3-4 ans et 5-6 ans en école maternelle), avec un suivi prolongé au-delà de 6 ans. Si nécessaire, les enfants seront orientés vers des services spécialisés (CMPP, CAMSP, consultations hospitalières spécialisées) pour une évaluation et une prise en charge non spécifique.

Recommandations du jury : gratuité des dosages de PbS, inscription du saturnisme dans la liste des affections de longue durée pour les PbS supérieure à $0,50 \mu\text{mol/l}$ avec mention dans le carnet de santé.

Question 3 : Quels sont les risques pour la femme enceinte et le fœtus en cas d'exposition au plomb ? Quelle est la stratégie de dépistage et de prise en charge pendant la grossesse et la période périnatale ?

1- Conséquences de l'imprégnation par le plomb pendant la grossesse : les études sont peu nombreuses et d'analyse difficile. Pour les imprégnations faibles, les conséquences ne sont pas évaluables. Une imprégnation importante peut être responsable d'avortement, de retard de croissance intra-utérin, d'HTA.

2- Stratégie de repérage et de prise en charge pendant la grossesse : suppression du risque le plus tôt possible (entretien prénatal du 4ème mois) à l'aide de conseils hygiéno-diététiques adaptés et du respect de la directive européenne en ce qui concerne l'exposition professionnelle (orientation vers la médecine du travail).

3- Mesures diététiques : vérifier que le régime répond aux besoins en fer et en calcium, et supplémentation si nécessaire.

4- Allaitement : si PbS $< 0,50 \mu\text{mol/l}$ ($100 \mu\text{g/l}$) maintien de l'allaitement; si PbS $> 0,50 \mu\text{mol/l}$, évaluation au cas par cas en tenant compte du bénéfice de l'allaitement.

Question 4 : Quelles pratiques professionnelles et institutionnelles développer en termes d'information, de communication, de formation et d'éducation pour la santé ?

Elles passent par une meilleure connaissance du problème, une formation des professionnels de santé, une amélioration de la communication en utilisation des réseaux déjà existants, une information des familles par des supports adaptés.

S. Sabouraud, C. Pulce

Ecrivez-nous

**Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne
69424 Lyon Cedex 03
Tél. : 04 72 11 94 11**

Appelez-nous

**Centre Antipoison
04 72 11 69 11**

**Toxicovigilance
04 72 11 94 03**

**Pharmacovigilance
04 72 11 69 97**

**Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92**

La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°23, Décembre 2003

IMMUNOTOXICITÉ DES MÉDICAMENTS ET PRODUITS CHIMIQUES

Fiche Technique de Pharmaco-toxicovigilance

L'immunotoxicologie est une discipline relativement récente. Le premier symposium qui lui ait été consacré a été organisé par le Professeur Roche à Lyon en 1974, mais il fallut attendre les années 1980 pour que d'autres manifestations scientifiques s'intéressent à ce sujet jusque-là méconnu. La naissance de l'immunotoxicologie remonte au milieu des années 1960 quand les premiers médicaments immunosuppresseurs ont été disponibles permettant le développement des transplantations rénales. Peu après, les effets indésirables liés à ces effets immunosuppresseurs, notamment les complications infectieuses, étaient décrits. De fait, immunosuppression a été longtemps synonyme d'immunotoxicité. Progressivement, auto-immunité, allergie et immunostimulation ont élargi le domaine de l'immunotoxicologie. En dépit des conséquences péjoratives indéniables des effets immunotoxiques pour la santé, aucune obligation réglementaire n'a longtemps imposé leur évaluation systématique avant commercialisation. La situation a changé au cours des dernières années avec la publication de la ligne directrice OCDE 403 (1995), puis surtout des lignes directrices émises par l'agence américaine pour l'environnement (EPA) en 1996, l'agence européenne du médicament (EMA) en 1998 et 2000, et son homologue américain (FDA) en 1999 et 2002. En novembre 2003, le comité directeur d'ICH, le processus mondial d'harmonisation des lignes directrices en matière d'évaluation des médicaments, a retenu l'immunotoxicologie comme sujet prioritaire supposé aboutir à un document harmonisé en 2005 (S8). Ainsi, l'immunotoxicologie est devenu un sujet d'actualité.

Effets immunotoxiques

Il convient de diviser les effets immunotoxiques en 4 catégories parce que chacune est associée à des effets indésirables bien différents et doit être explorée chez l'animal et chez l'homme selon des modalités également distinctes.

Immunosuppression. L'immunosuppression est l'effet immunotoxique le mieux connu en raison de la longue utilisation en clinique de médicaments puissamment immunosuppresseurs. Les deux principales conséquences sont la baisse des résistances vis-à-vis des agressions microbiennes et une incidence élevée des cancers viro-induits. La baisse de la résistance antimicrobienne se traduit par des infections plus fréquentes, souvent plus sévères, volontiers récidivantes et parfois atypiques (infections opportunistes). Ces complications infectieuses sont facilement identifiables chez les patients fortement immunodéprimés, alors

qu'en cas d'immunodépression plus ou moins modérée, les infections sont cliniquement sans particularité et donc décelables uniquement lors d'essais cliniques ou d'études épidémiologiques incluant explicitement ce critère d'évaluation. Les cancers cutanés sont les plus fréquents des cancers viro-induits. Certains comme le sarcome de Kaposi sont 400 à 500 fois plus fréquents chez les sujets immunodéprimés que dans la population générale. Les syndromes lympho-prolifératifs, notamment les lymphomes B, sont de 30 à 50 fois plus fréquents chez les patients transplantés. L'intensité du traitement immunosuppresseur et l'existence d'infections virales latentes (virus d'Epstein-Barr, herpès virus) sont des facteurs favorisants.

Immunostimulation. Peu de substances immunostimulantes sont connues et leurs effets indésirables commencent seulement à être décrits. Il s'agit de réactions pseudo-grippales, soit assez banales et dont la dénomination définit les caractéristiques cliniques, soit plus sévères avec hyperthermie majeure, complications neurologiques et cardiovasculaires, alors qualifiées de syndrome aigu des cytokines. Ces syndromes, parfois fréquents et graves peuvent être des facteurs limitants au traitement. Certaines cytokines recombinantes utilisées en thérapeutique, comme l'IL-2 et les interférons-alpha, sont associées à une incidence élevée de maladies auto-immunes en tout point comparable aux maladies spontanées, ou de réactions d'hypersensibilité induites par divers allergènes non apparentés, comme des crises d'asthme, d'eczéma ou de rhinite allergique en début de traitement. Des études contrôlées ont démontrées que les réactions d'hypersensibilité provoquées par les produits de contraste radiologique sont significativement plus fréquentes chez les patients traités par IL-2 recombinante. Enfin, certains produits immunostimulants, comme les interférons-alpha ou des vaccins, inhibent l'expression d'isoenzymes des cytochromes P450 ce qui peut conduire à un risque d'interaction médicamenteuse cliniquement significatif qui peut aussi exister en cas d'infection virale.

Hypersensibilité. Allergie est un terme tellement galvaudé que son utilisation n'est plus recommandée. On lui préfère le terme d'hypersensibilité qui peut mettre en jeu ou non un mécanisme immunologique. Les réactions immuno-allergiques correspondent à la définition historique d'allergie. Elles supposent impérativement un contact préalable avec la substance en cause au cours duquel le système immunitaire a pu être sensibilisé. Seules les molécules de grosse taille (> 5.000) peuvent être directement immunogéniques. Sinon, les molécules de plus petite taille peuvent jouer le rôle d'haptène

à condition d'avoir ou d'acquérir par transformation, la réactivité chimique nécessaire pour se lier solidement à une macromolécule porteuse. La classification de Gell & Coombs en 4 types n'a plus qu'un intérêt didactique. En réalité, la plupart des mécanismes sont mal connus. Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont provoquées par la production d'anticorps IgE qui se fixent sur les mastocytes et basophiles, et induisent la libération immédiate de médiateurs dont l'histamine (mais pas uniquement), et la synthèse retardée d'autres médiateurs issus des phospholipides membranaires (prostaglandines, leukotriènes). Leurs effets biologiques sont responsables de choc, urticaire, œdème de Quincke et/ou bronchospasme. Certaines réactions impliquent des anticorps cytotoxiques, IgG ou IgM qui, en réagissant avec l'antigène correspondant, provoquent l'activation du complément et la destruction des cellules sanguines. Dans certaines circonstances, des complexes immuns circulants peuvent se former et induire soit des réactions localisées (vasculite cutanée) ou systémiques avec atteinte glomérulaire (maladie sérique). Enfin, les réactions d'hypersensibilité retardée sont dues exclusivement à des mécanismes impliquant les lymphocytes T. L'exemple le plus classique est l'eczéma de contact, mais il existe d'autres mécanismes mettant plus particulièrement en jeu l'interleukine-5 comme dans certaines réactions que l'on qualifie de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), les lymphocytes T cytotoxiques sans doute à l'origine de nombreux rash médicamenteux et, l'interleukine 8.

Auto-immunité. Il est indispensable de différencier maladies auto-immunes plus fréquentes en cas de traitement ou d'exposition par des produits immunostimulants et réactions auto-immunes. On distingue réactions spécifiques d'organe et réactions systémiques. Les réactions spécifiques d'organe (myasthénie, anémie hémolytique) sont exceptionnelles et limitées à un tout petit nombre de médicaments. Peu de médicaments et encore moins de produits industriels et environnementaux, comme la silice ou le chlorure de vinyle, provoquent des réactions systémiques (syndrome lupique, pseudo-sclérodermie). Les mécanismes de l'auto-immunité et des réactions auto-immunes induites par des substances toxiques sont inconnus. Il existe une discordance inexplicable entre la fréquence élevée des maladies auto-immunes dans la population générale et la rareté des cas où une exposition toxique est suspectée. Cela conduit certains auteurs à affirmer, sans preuve d'ailleurs, que nombre de maladies auto-immunes auraient une origine toxique.

Exploration toxicologique des effets immunotoxiques

Les mécanismes des effets immunotoxiques étant mal connus, les possibilités de leur exploration chez l'animal et de leur prédiction en cas d'exposition humaine sont limitées. Les effets immunosuppresseurs ont été beaucoup mieux évalués. Plusieurs lignes directrices imposent que les pesticides, les produits industriels, les dispositifs médicaux et les médicaments soient systématiquement évalués avant commercialisation.

Exploration préclinique. Dans tous les cas, l'accent est mis sur l'examen histologique des principaux organes lymphoïdes (thymus, rate, ganglions lymphoïdes, plaques de Peyer), le plus souvent au cours d'un essai de 28 jours par administration quotidienne chez le rat ou éventuellement la souris. Il est de plus en plus généralement admis que la réponse anticorps vis-à-vis d'un antigène T-dépendant est essentielle, sinon indispensable pour évaluer en première intention la fonction immunitaire. En cas de résultats positifs ou ambigus, d'autres tests peuvent être envisagés au cas par cas, en fonction des premiers résultats, du produit testé et des conditions ultérieures de traitement ou d'exposition. En revanche, il est très difficile, pour ne pas dire impossible, de prédire des effets immunostimulants non recherchés ou le risque d'hypersensibilité et de réactions auto-immunes. La publication récente de lignes directrices a pour effet de promouvoir la recherche dans ces domaines.

Exploration clinique. Les données humaines en matière d'immunotoxicité sont rares et souvent limitées à l'immunosuppression. Beaucoup de cas cliniques ont été publiés dans les trois autres domaines, mais apportent peu d'informations aisément généralisables. La plupart des tests fréquemment utilisés chez l'animal sont applicables à l'exploration immunotoxicologique chez l'homme que ce soit dans le contexte d'essais cliniques ou d'études épidémiologiques. Aujourd'hui, cette exploration n'est pas entrée dans la pratique courante, mais l'obligation de réaliser systématiquement une évaluation chez l'animal imposera de vérifier chez l'homme, les résultats obtenus chez l'animal. A ce jour, il existe un déficit majeur de données humaines ce qui interdit toute évaluation de risque en dehors de situations particulières et limite la comparaison de données humaines et animales et finalement la validation des données animales aux fins d'extrapolation de l'animal à l'homme.

Immunotoxicité et vigilances

A la différence d'autres organes cibles de toxicité, le système immunitaire a été longtemps négligé. Les données cliniques disponibles, souvent limitées à quelques aspects particuliers, démontrent qu'immunotoxicité est synonyme d'effets indésirables nombreux, variés et potentiellement graves. A la différence d'autres domaines de la toxicologie, la plupart des données proviennent d'essais chez l'animal de laboratoire sans relation formellement démontrée avec les données humaines. Les vigilances, qu'il s'agisse de la toxicovigilance ou de la pharmacovigilance ont un rôle à jouer en multipliant le recueil des cas cliniques nécessaires à l'évaluation d'un lien de causalité entre pathologie immunotoxique et exposition chimique ou médicamenteuse.

J. Descotes

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox