



IMMUNOTOXICOLOGIE

INTRODUCTION

Le système immunitaire est à la fois une cible et un médiateur des traumatismes causés par le milieu. D'une part, les facteurs de stress chimiques et physiques, comme le rayonnement ionisant, peuvent endommager le système immunitaire et altérer l'immunité et la capacité d'auto-surveillance de l'organisme contre le cancer. D'autre part, le système immunitaire peut médier les dommages causés par des agents exogènes par le biais de divers mécanismes, comme l'hypersensibilité et l'auto-immunité. L'exposition à des substances chimiques présentes dans l'environnement peut également causer des combinaisons diverses de réactions toxiques et allergiques, dites syndromes « toxiques allergiques », comme le syndrome de l'huile toxique apparu en Espagne et le syndrome d'éosinophilie myalgique produit par les contaminants L-tryptophane aux États-Unis.

Le système immunitaire humain est constitué d'un amalgame complexe d'organes, de cellules et de médiateurs chimiques qui

agissent de concert pour identifier et séquestrer ou éliminer les substances « étrangères ». Au nombre des « organes de l'immunité » figurent le thymus, la rate et le système lymphatique. Parmi les cellules immunitaires, citons les lymphocytes ainsi que d'autres leucocytes et les macrophages des tissus. Principaux acteurs de la réponse immunitaire, les lymphocytes sont divisés en lymphocytes B, en lymphocytes T et en cellules tueuses naturelles (NK). Les lymphocytes T peuvent encore être subdivisés en cellules auxiliaires, suppressives et cytotoxiques. Enfin, parmi les médiateurs chimiques des réponses immunitaires, on trouve les anticorps, les immunoglobulines, les cytokines et les protéines plasmatiques du complément. On distingue deux types de réponses immunitaires : la réponse à médiation

cellulaire et la réponse à médiation humorale. La première fonctionne par prolifération et différenciation des cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T. La seconde fait appel à la production d'anticorps (p. ex. IgE, IgA, IgG et IgM) par différenciation des lymphocytes B².

Les expositions immunotoxiques, qui portent directement atteinte au système immunitaire, peuvent entraîner la suppression des réponses immunitaires et une réduction de la résistance aux infections et aux tumeurs malignes. On a découvert, dans le cadre de modèles expérimentaux, que certains contaminants environnementaux étaient immunosuppresseurs, notamment les métaux lourds (le mercure, le cuivre, le manganèse, le cobalt, le cadmium et le chrome), les agents alkylants et les composés organohalogénés (les dioxines, les furanes, les BPC, les PBB et les insecticides organochlorés)².

Certains polluants peuvent également déclencher des réponses immunitaires donnant lieu à une hypersensibilité ou à une auto-immunité. Les réactions allergiques courantes, comme l'urticaire, le rhume des foins et les dermatites causées par les bijoux, sont des réactions d'hypersensibilité aux substances chimiques exogènes. Dans le cas des affections auto-immunes, comme le lupus et la sclérodémie, c'est le système immunitaire qui attaque les tissus mêmes de son hôte. D'après des données de plus en plus nombreuses, il semble qu'au moins certaines réactions auto-immunes résulteraient de la perturbation par des substances chimiques exogènes de la capacité du système immunitaire à différencier les antigènes de l'hôte de ceux des envahisseurs extérieurs. Enfin, certaines expositions aux substances chimiques présentes dans le milieu peuvent donner lieu à une toxicité liée à la dose combinée à des réactions d'hypersensibilité. À titre d'exemple, mentionnons ce syndrome inhabituel signalé en Espagne en 1981 chez des milliers de personnes ayant ingéré de l'huile de colza contaminée par des oléonilides, et caractérisé par une pneumonie, une éosinophilie et des troubles neuromusculaires à évolution tardive.

En février 1995, la première version d'un protocole d'accord sur les altérations du système immunitaire en cours de développement induites par des substances chimiques était rédigée dans le cadre de « l'atelier de travail de Wingspread ». Sommairement, les auteurs concluent que les études menées en laboratoire expérimental ont

démonstré avec certitude qu'une exposition à des substances chimiques synthétiques pouvait entraîner une augmentation ou une diminution de certains paramètres mesurés de l'immunité, une hypersensibilité et une auto-immunité. Les changements observés dans l'immunité chez certaines populations fauniques et humaines concordent avec les résultats des études de laboratoire. Certaines substances chimiques synthétiques pourraient donc entraîner des modifications du système immunitaire en cours de développement et se traduire par une altération de la résistance et de la sensibilité de l'hôte à la maladie plus tard au cours de la vie. Malgré le nombre peu élevé d'études épidémiologiques rigoureusement contrôlées sur les modifications de la fonction immunitaire chez les populations humaines et fauniques, les participants à l'atelier n'en ont pas moins conclu que le risque était suffisant pour justifier l'adoption d'approches rélementaires qui limiteraient les expositions aux substances chimiques immunomodulatrices⁴.

ÉTUDES RÉCENTES SUR LA FAUNE

Les craintes soulevées par les effets immunotoxiques des polluants chimiques ont été accrues par les rapports faisant état d'effets immunologiques chez les populations fauniques des régions polluées. De nombreux cas de mortalité massive causée par des agents infectieux chez des mammifères marins ont été signalés : on a suggéré que des modifications du système immunitaire induites par les polluants pouvaient avoir contribué aux épidémies. On a en effet observé chez les animaux touchés par les épidémies de maladies infectieuses des concentrations de polluants persistants (comme les BPC ou les dioxines) supérieures à la moyenne. Dans des études de laboratoire, on a observé chez les phoques communs nourris de harengs de la Baltique (contaminés par des composés organochlorés et d'autres polluants) une diminution de l'activité des cellules NK et de la fonction des lymphocytes T comparativement aux animaux nourris de poissons peu contaminés provenant de l'Atlantique⁵. Dans une étude sur les goélands argentés et les sternes caspiennes menée en cinq endroits différents (dont quatre dans la région des Grands Lacs), l'exposition prénatale aux polluants organochlorés a été associée à la suppression de l'immunité médiée par les cellules T. Parmi les polluants mesurés dans les oeufs des goélands et des sternes, c'est avec les BPC que les associations les plus puissantes ont été observées⁶.

IMMUNOTOXICOLOGIE ET DÉVELOPPEMENT

D'après plusieurs études récentes effectuées chez les humains et les animaux, il semble qu'une exposition à des concentrations même minimales de contaminants au cours du stade foetal ou du développement du nourrisson puisse altérer le système immunitaire, et avoir des effets encore plus graves et persistants que ceux d'une exposition survenant plus tard au cours de la vie. Une variété de substances chimiques, dont les métaux lourds, les insecticides, les fongicides, les HAP, les dioxines et les mycotoxines (produites par des champignons), ont été identifiées comme des agents susceptibles de perturber le système immunitaire en développement. Les perturbateurs des glandes endocrines, ou les composés synthétiques capables d'imiter l'action des hormones de l'organisme, peuvent aussi nuire au développement normal du système immunitaire. Le thymus serait la cible de nombreux agents immunotoxiques au moment du développement, d'où la modification du nombre et de la proportion des cellules T⁷.

Peu d'études ont été effectuées sur des humains. Une étude menée au Michigan et une autre chez les Inuits donnent toutefois à penser que le système immunitaire des enfants exposés *in utero* à des organochlorés persistants subirait certaines modifications⁸. En effet, les rapports de ces études font état non seulement d'une modification du nombre de cellules immunitaires, mais aussi d'augmentations des taux d'infection chez les enfants les plus exposés *in utero*. Des résultats plus récents provenant de l'étude de cohorte mère-enfant en cours aux Pays-Bas indiquent également une association entre une exposition prénatale aux organochlorés et les effets sur le système immunitaire, bien qu'aucune manifestation clinique de ces changements n'ait été observée⁹.

EXPOSITIONS DANS LE MILIEU

Au nombre des cas les plus connus d'exposition à des polluants environnementaux figurent les incidents de Yu-Cheng et de Yusho, où des populations taïwanaises et japonaises ont été exposées à des BPC et à des furanes présents dans l'huile de riz contaminée par les BPC. Les études menées sur ces deux populations ont en effet relevé des modifications du système immunitaire. Sommairement, les effets observés sont les suivants : 1) détresse respiratoire persistante accompagnée d'une infection des voies respiratoires par des bacilles gram négatifs chez environ la moitié des cas de Yu-Cheng; 2) chute marquée des IgA et des

Un condensé trimestriel des derniers développements relatés dans la littérature scientifique sur la santé et les polluants environnementaux, avec une attention plus particulière pour les polluants de l'écosystème des Grands Lacs. Santé/Pollution: en bref est produit sous la direction du Groupe de travail des professionnels de la santé de la Commission mixte internationale. Les opinions exprimées dans cette publication ne représentent pas nécessairement la position officielle de la Commission.

Secrétaire du Groupe de travail des professionnels de la santé : Jim Houston
Commission mixte internationale
Section du Canada
100 rue Metcalfe
Ottawa
Ontario
K1P 5M1

Téléphone : (613) 995-0230
Télécopieur : (613) 993-5583
Courr. électr. : houstonj@ijc.achilles.net

IgM, mais non des IgG, observée deux ans après l'exposition, avec retour à la normal après trois ans; 3) dans les cas de Yu-Cheng, réduction significative du pourcentage des lymphocytes T totaux, apparemment attribuable à une diminution des cellules T auxiliaires; les patients de Yusho soumis à une analyse 14 ans après l'exposition présentaient toutefois une légère augmentation des cellules T auxiliaires et une légère diminution des cellules T suppressives; et 4) meilleures réponses aux mitogènes (c.-à-d. phytolaque [Pokeweed], concanavaline A)⁸. On a aussi signalé des altérations de la fonction immunitaire chez des populations exposées aux dioxines présentes dans le milieu, mais les résultats des diverses études ne concordent pas toujours¹⁰.

D'après des résultats récents de l'étude de cohorte mère-enfant menée aux Pays-Bas, une exposition prénatale aux BPC ou aux dioxines aurait des effets immunotoxiques. Dans un groupe de 48 nourrissons, une exposition prénatale et postnatale supérieure aux BPC et aux dioxines a été associée à une diminution du nombre de monocytes et de granulocytes chez les sujets âgés de trois mois, et à une augmentation du nombre de cellules T cytotoxiques chez les sujets âgés de 18 mois. On n'a relevé aucun lien avec la production d'anticorps ou l'incidence de symptômes respiratoires. Les auteurs postulent toutefois que le nombre plus faible de monocytes et de granulocytes à l'âge de trois mois pourrait avoir donné lieu à un plus grand nombre d'infections subcliniques durant les premiers mois de vie et donc à une augmentation des cellules T cytotoxiques par la suite⁹.

Dans d'autres études récentes, on a également observé des variations légères du nombre de cellules immunitaires ou des changements biochimiques, sans toutefois trouver de preuves évidentes d'une maladie franche du système immunitaire. Ainsi, si l'on a noté des changements immunologiques chez des populations suédoises et lettones fortement exposées à des polluants du fait de leur consommation élevée de poisson, aucune manifestation clinique d'immunotoxicité n'a par ailleurs été relevée. Dans une étude où 68 sujets de 5 villages lettons avaient été classés en fonction de leur taux de consommation de poisson, on a relevé des corrélations positives significatives entre tous les paramètres de consommation de poisson utilisés et tant la proportion que le nombre de cellules B, alors que la consommation de poisson a été corrélée à une diminution de la proportion des cellules T suppressives. On a également relevé une augmentation non significative ($p = 0,06$) de la proportion des cellules NK¹¹. Par contre, dans l'étude suédoise, on a

établi une corrélation significative ($p = 0,04$) entre une diminution des cellules NK et une augmentation des concentrations sanguines de BPC. Des associations significatives ont été observées avec le p,p'-DDT, trois congénères des BPC (mono-ortho et non ortho). Aucun changement n'a été relevé dans les autres sous-ensembles de lymphocytes¹².

Des chercheurs allemands ont trouvé des preuves d'une stimulation générale des réactions immunitaires par suite d'une exposition aux polluants atmosphériques. Les concentrations de protéines et des complexes du système immunitaire ont été mesurées chez au-delà de 500 femmes (âgées de 55 ans et plus) vivant dans une agglomération soit industrielle, soit rurale. Proportionnellement, les femmes de l'agglomération industrielle étaient plus nombreuses à manifester des maladies chroniques et des allergies, à fumer et à être exposées à des contaminants au travail. Après ajustement pour les facteurs confusionnels, on a observé chez ces

femmes des concentrations sanguines de deux protéines du complément et d'anticorps IgG, IgA et IgM considérablement plus élevées que chez celles de l'autre groupe¹³. Une étude similaire a été effectuée chez des femmes de trois agglomérations allemandes — une agglomération rurale, une où se trouvaient une mine de charbon et des usines de coke, et une autre où se trouvaient des industries du charbon, du fer, de l'acier et des hydrocarbures. Les concentrations d'une protéine du complément (C3c) étaient considérablement plus élevées chez les femmes des collectivités fortement industrialisées que chez les autres; aucune différence n'a cependant été notée concernant les autres médiateurs immunitaires. Comparativement aux habitantes de la communauté rurale, les femmes vivant dans l'agglomération où se trouvait la mine de charbon présentaient des concentrations plus élevées d'IgG, d'IgM et de C3c, mais seule l'augmentation de la protéine du complément était significative. Selon les auteurs, les modifications du système immunitaire pourraient être attribuées aux teneurs élevées de particules en suspension présentes dans l'air de la collectivité minière¹⁴. Ces études révèlent qu'il y a augmentation de l'activité du système immunitaire lorsqu'il y a

exposition aux polluants; certaines études cliniques ont démontré que les mécanismes locaux de défense des poumons étaient perturbés à la suite d'une exposition à l'ozone, un polluant atmosphérique très répandu.

Dans l'État du New Jersey, on a découvert que les personnes vivant à proximité d'une usine de traitement du minerai de chrome affichaient une production moindre d'interleukine 6 (accompagnée d'une stimulation des mitogènes de la phytolaque [Pokeweed]) par rapport aux habitants des régions suburbaines ou rurales; aucune différence significative n'a par ailleurs été relevée dans le nombre de leurs cellules immunitaires¹⁵.

EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

Dans plusieurs études sur les expositions professionnelles, on a révélé de légères modifications de la fonction immunitaire en présence d'une exposition aux substances chimiques en milieu de travail, sans toutefois observer de signes cliniques de trouble immunitaire. Il est par contre largement reconnu que des signes cliniques d'allergie ou d'asthme ont été observés dans des cas d'exposition professionnelle. Ainsi, dans le cadre d'études sur des travailleurs exposés au plomb¹⁶, aux HAP¹⁷ et aux n-hexanes¹⁸, a-t-on relevé une augmentation des concentrations d'anticorps IgG, IgM et IgA. Les travailleurs exposés au plomb avaient en outre un nombre moindre de cellules T auxiliaires et de deux protéines du complément. En Italie, on a observé des diminutions significatives ($p < 0,05$) de la proportion des types de cellules T et des cellules NK chez les agriculteurs exposés aux herbicides de type chlorophénoxy (p. ex. 2,4-D). On a aussi noté une corrélation non significative ($p = 0,08$) entre la quantité de pesticides utilisée et la diminution de l'activité des cellules NK¹⁹. À Tokyo, on a relevé, chez des travailleurs des usines de colorants exposés aux amines aromatiques, une augmentation d'un type particulier de cellules NK, sans qu'on note par ailleurs de changement dans le nombre des autres cellules NK; on a supposé que cette augmentation compensait une diminution des cellules T auxiliaires, comme cela a été observé chez des patients traités avec des médicaments immunosuppresseurs²⁰. Les travailleurs d'une usine de fongicide au dithiocarbamate exposés à de faibles concentrations de mancozèbe affichaient une diminution significative ($p < 0,05$) d'un type de cellules T (CD3/DR+) par rapport aux travailleurs non exposés. Aucune différence n'a par ailleurs été relevée dans le taux d'anticorps, le taux du complément ou la proportion et le nombre des cellules T et B²¹.

BASSIN DES GRANDS LACS

Si l'on en croit les résultats des études en milieu de travail et sur les animaux de laboratoire, un certain nombre de pesticides organochlorés (p. ex. DDT, mirex, dieldrine) et organophosphatés (p. ex. malathion) auraient un potentiel immunotoxique. Dans les études en milieu de travail, on a en effet observé des changements des taux d'anticorps ou du nombre des cellules immunitaires; les cas signalés de changements cliniquement apparents dans la fonction immunitaire (c.-à-d. une augmentation des infections) restent cependant rares et la signification clinique des modifications biochimiques ou cellulaires est inconnue. Dans une étude des effets sur la santé de l'exposition aux pesticides présents dans les Grands Lacs, Thomas²² n'a pu trouver aucune preuve concluante d'une dysfonction du système immunitaire humain associée à des expositions dans le milieu; on ne doit pas pour autant, selon lui, exclure la possibilité d'effets immunotoxiques. Pour ce qui est de l'exposition aux dioxines et aux BPC par le biais du régime alimentaire, certaines données portent à croire qu'une exposition périnatale aux BPC pourrait provoquer une altération clinique de la fonction immunitaire⁸. Toutefois, peu de chercheurs ont tenté d'évaluer les associations entre l'exposition aux polluants et la fonction immunitaire, et les résultats des différentes études ne sont pas toujours cohérents¹⁰. Bien que les données actuelles ne permettent pas de tirer de conclusion quant aux effets immunotoxiques des substances chimiques présentes dans le milieu, les auteurs ayant participé à l'atelier de travail de Wingspread n'en ont pas moins conclu que le risque d'exposition aux immunomodulateurs connus est suffisant pour justifier l'adoption d'approches réglementaires visant à limiter les expositions⁴.

RÉFÉRENCES

- 1) Anisman H, Baines MG, Berczi I, et al. 1996. Can Med Assoc J. 155:867-874
- 2) Krzystyniak K, et al. 1995. Environ Health Perspect 103(Suppl 9):17-22
- 3) Luster MI, Rosenthal GJ. 1993. Environ Health Perspect 100:219-236
- 4) Colborn T. 1996. Environ Health Perspect 104(Suppl 4):807-808
- 5) Ross P, De Swart R, Addison R, et al. 1996. Toxicol 112:157-169
- 6) Grasman KA, et al. 1996. Environ Health Perspect 104(4):829-842
- 7) Holladay SD, Luster MI. 1996. Environ Health Perspect 104(4):809-813
- 8) Tryphonas H. 1996. Environ Health Perspect 103(Suppl 9):35-46
- 9) Weisglas-Kuperus N, et al. 1995. Pediatr Res 38:404-410
- 10) Kerkvliet N. 1995. Environ Health Perspect 103(Suppl 9):47-53
- 11) Svensson B-G, et al. 1994. Int Arch Occup Environ Health 65:351-358
- 12) Hagmar L, Hallberg T, Leja M et al. 1995. Toxicol Lett 77:335-342
- 13) Stiller-Winkler R, Idel H, Leng G, et al. 1996. J Clin Epidemiol 49:527-534
- 14) Hadnagy W, Stiller-Winkler R, Idel H. 1996. Toxicol Lett 77:147-153
- 15) Snyder CA, Udasin I, et al. 1996. Arch Environ Health 51:26-28
- 16) Undeager U, Basaran N, Campinar H, Kansu E. 1996. Toxicol 109:167-172
- 17) Szczeklik A, et al. 1994. Environ Health Perspect 102:302-304
- 18) Kstksys S, Yuverdoy N, Burgaz S et al. 1996. Hum Exp Toxicol 15:56-58
- 19) Faustini A, et al. 1996. Occup Environ Med 53:583-585
- 20) Tanigawa G, et al. 1996. Int Arch Occup Environ Health 69:69-72
- 21) Colosio C, et al. 1996. Arch Environ Health 51:445-451
- 22) Thomas PT. 1995. Environ Health Perspect 103(Suppl 9):55-61



PRÉPARÉ PAR :

Great Lakes Center for Occupational Safety and Environmental Health
School of Public Health
University of Illinois at Chicago
2121 West Taylor Street
Chicago, Illinois 60612-7260
Téléphone : (312) 996-7887
Courr. électr. : mross1@uic.edu

Coordonnateur du projet :

Mary A. Ross, MA

Conseiller scientifique supérieur :

Daniel O. Hryhorczuk, MD, MPH



World Health Organization
Collaborating Centre for Occupational and Environmental Health

