

# AUTO-IMMUNITÉ ET XÉNOBIOTIQUES

Alain Chevallier <sup>a</sup>

## 1. Introduction

Pour passer d'une autoréactivité physiologique, composante intrinsèque et nécessaire de la réponse immunitaire de l'espèce humaine, à une pathologie auto-immune chez un individu donné, il faut le plus souvent la conjonction de facteurs qui ont trait à la génétique, à la réponse immunitaire de l'individu et à l'environnement. Il apparaît clairement désormais que les maladies auto-immunes (MAI) sont des maladies multifactorielles [21] : c'est parce qu'un sujet possède un gène de susceptibilité, parmi d'autres, que son système immunitaire, ayant une défaillance ponctuelle, va franchir la frontière qui sépare la physiologie de la pathologie après exposition à un facteur environnemental. Dans les MAI spontanées, tel que le lupus érythémateux disséminé (LES), de tels facteurs environnementaux sont bien connus : les hormones avec la plus grande prévalence féminine, les ultraviolets avec la photosensibilité des lésions cutanées [9].

Parmi les facteurs environnementaux, on individualise les xénobiotiques : médicaments, métaux, produits chimiques naturels et industriels. Les réactions immunitaires déclenchées par, et dirigées contre les xénobiotiques, peuvent donner lieu à des manifestations d'allergie ou d'auto-immunité. Ces réactions sont fréquentes et recouvrent un grand nombre de maladies. Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathogéniques devrait permettre, pour les populations à risque, d'en prévenir l'apparition. Cela nécessite une coopération entre les immunologistes et les épidémiologistes pour identifier les sources d'exposition [3]. Elle doit faire se rencontrer deux voies d'exploration : la recherche d'une exposition cachée à un xénobiotique pour une MAI précise (approche épidémiologique), ou dans l'autre sens, la recherche d'une pathogénie auto-immune après un accident d'exposition à un toxique (approche immunopathologique).

La similitude de leurs manifestations avec celles de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) laisse penser qu'un désordre T en est le *primum movens*. Le xénobiotique n'est pas le plus souvent l'agent causal : il nécessite une transformation dans l'organisme pour aboutir à la molécule immunogène, ce qui rend l'étude de la réactivité des lymphocytes T difficile [15].

<sup>a</sup> Laboratoire d'immunologie et d'allergologie  
Centre hospitalier universitaire – Hôpital Larrey  
49933 Angers cedex 9

\* Correspondance  
AlChevallier@chu-angers.fr

## 2. Auto-immunité et médicaments

On estime que 3 à 25 % des effets secondaires des médicaments sont consécutifs à un dérèglement de la réponse immunitaire [28]. Les réactions immunitaires aux médicaments sont un problème majeur, ne serait-ce que par leur caractère imprévisible. Certaines sont modérées et circonscrites, d'autres peuvent mettre en jeu le pronostic vital [24]. Les organes cibles majeurs en sont la peau, le foie et la moelle osseuse hématopoïétique. Ces réactions s'accompagnent souvent de la présence d'autoanticorps [33]. Le critère d'imputabilité d'une manifestation auto-immune à un médicament est temporel : les signes de MAI ne doivent pas exister avant la prise médicamenteuse, doivent apparaître après la mise en route du traitement et disparaître à son arrêt [24]. La clinique n'est pas toujours aussi simple : la polymédication multiplie le nombre des suspects ; en cas de traitement indispensable sans équivalent, il n'est pas toujours possible d'arrêter une thérapeutique ; parfois prescrite pour soulager une connectivite, il n'est pas toujours facile de rapporter à la drogue plus qu'à la maladie initiale le nouveau symptôme ou le nouvel anticorps qui apparaît, comme c'est le cas pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les biothérapies anti-TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) [24].

Pour les syndromes lupiques, on doit distinguer deux situations cliniques vraisemblablement différentes dans leur physiopathologie : l'authentique lupus induit dont les symptômes disparaissent plus ou moins rapidement à l'arrêt du traitement, et les poussées d'une maladie connue ou parfois ignorée, déclenchées par un médicament qui ne joue que le rôle de révélateur [30]. Pour les lupus induits, la signature de la iatrogénie est le plus souvent sérologique (autoanticorps), la majorité des patients ne présentant pas de signes cliniques [24]. Identifiée avec les médicaments historiques tels que la procainamide, l'hydralazine, cette observation est retrouvée avec les nouvelles drogues telles que les agents bloquants du TNF $\alpha$ . Si la fréquence des anticorps antinucléaires (ANA) dans les PR sous anti-TNF $\alpha$  est multipliée par un facteur de 2,5 comparativement au groupe traité par méthotrexate, l'apparition de signes cliniques est inférieure à 1 %. Cette constatation est un argument en faveur de l'étiologie multifactorielle, le facteur environnemental n'étant capable d'induire qu'une anomalie sérologique qui nécessite un autre facteur (génétique) pour s'exprimer cliniquement [24].

Dans le LES maladie, le caractère allergisant du sulfonamide et cotrimoxazole, tout comme le pouvoir inducteur des pilules à base d'œstrogènes, participent de la dysimmunité, auto-immune ou non [9].

À ce jour, plus de 70 médicaments (*tableau I*) sont recensés comme inducteurs de syndrome lupique, certains avec une forte fréquence (hydralazine et procainamide principalement), d'autres plus épisodiquement. Après un an de traitement à doses thérapeutiques, l'incidence de survenue de lupus induit est estimée à 20 % pour la procainamide et 5 à 8 % pour l'hydralazine [30]. Pour les médicaments à potentiel inducteur bas, le risque est inférieur à 1 %. L'argument de la cessation des symptômes à l'arrêt du traitement est le critère d'imputabilité retenu pour ceux qui font l'objet d'observations ponctuelles et donc classés à risque très faible.

Tableau I / Médicaments inducteurs de lupus (d'après [30]).

Classe	DCI	Spécialité	Risque
Antiarythmiques	Procaïnamide	Pronestyl	+++
	Quinidine	Quinimax	++
	Disopyramide	Rythmodan	+/-
	Propafénone	Rythmol	+/-
Antihypertenseurs	Hydralazine	Apresoline	+++
	Méthildopa	Aldomet	+
	Captopril	Lopril	+
	Acébutolol	Sectral	+
	Enalapril	Renitec	+/-
	Clonidine	Catapressan	+/-
	Aténolol	Ténormine	+/-
	Labétolol	Trandate	+/-
	Pindolol	Visken	+/-
	Minoxidil	Lonoten	+/-
	Prazosin	Minipress	+/-
	Antipsychotiques	Chlorpromazine	Largactil
Phénelzine		Nardil	+/-
Chlorprothixène		Taractan	+/-
Carbonate de lithium		Téralithe	+/-
Antibiotiques	Isoniazide	Rimifon	+
	Minocycline	Minocine	+
	Nitrofurantoïne	Furadoïne	+/-
Anticonvulsivants	Carbamazépine	Tégrétol	+
	Phénytoïne	Dilantin	+/-
	Triméthadione	Tridone	+/-
	Primidone	Mysoline	+/-
	Ethosuximide	Zarontin	+/-
Antithyroïdiens	Propylthiouracile	Propylthiouracile	+
Anti-inflammatoires	D-pénicillamine	Trolovol	+
	Sulfasalazine	Salazopyrine	+
	Phénylbutazone	Butazolidine	+/-
Diurétiques	Chlorthalidone	Trasitensine	+/-
	Hydrochlorothiazide	Modurétic	+/-
Divers	Remicade	Remicade	+/-
	Statine	Zocor	+/-
	Lévodopa	Modopar	+/-
	Aminoglutéthimide	Orimétène	+/-
	Cytokines		+/-
	Timolol collyre	Timolol Alcon	+/-

DCI : dénomination commune internationale.  
Risque : +++ élevé ; ++ modéré ; + bas ; +/- très bas.

# 4<sup>e</sup> Colloque GEAI

Tableau II / Comparaison du LES maladie et du LE induit par la procainamide et l'hydralazine (d'après [30]).

Paramètres	Hydralazine-LE (%)	Procainamide-LE (%)	LES maladie (%)
<b>Symptômes</b>			
Arthralgie/arthritis/myalgie	80	85	80
Pleurésie	< 5	50	44
Fièvre/amaigrissement/fatigue	40-50	45	> 80
Hépatosplénomégalie	15	25	5-10
Péricardite	< 5	15	20
Éruption cutanée	25	< 5	71
Glomérulonéphrite	5-10	< 5	42
Signes neuropsychiatriques	< 5	< 5	32
<b>Signes biologiques</b>			
Anticorps antinucléaires	> 95	> 95	> 95
Anticorps anti-ADN natif	< 5	< 5	28-67
Anticorps anti-ADN dénaturé	50-90	50	82
Anticorps anti-histones	> 95	> 95	54
Anticorps anti-cardiolipine	5-15	5-20	35
Facteurs rhumatoïdes	20	30	25-30
VS augmentée	60	60-80	> 50
Anémie	35	20	65
Leucopénie	5-25	15	50
Thrombopénie	< 5	< 5	30-50
Hypergammaglobulinémie	10-50	25	32
Hypocomplémentémie	< 5	< 5	51
VS : vitesse de sédimentation. LE : lupus érythémateux. LES : lupus érythémateux systémique.			

Comparativement au LES, ou lupus maladie (*tableau II*), les particularités cliniques des lupus médicamenteux sont les suivantes : moins grande fréquence des atteintes rénales et neurologiques, grande fréquence des atteintes pleuropulmonaires (pour la procainamide notamment), peu ou pas d'anticorps anti-ADN natif à titre significatif. Quant à la prétendue valeur diagnostique des anticorps anti-histones pour les lupus induits, on doit désormais lui tordre le cou, car ces anticorps n'ont aucune spécificité [9]. La clinique ne permet pas de distinguer des tableaux spécifiques de médicament, même si les éruptions cutanées sont plus fréquentes avec l'hydralazine et les atteintes hépatiques et pulmonaires avec la minocycline [30].

La première publication en 1945 de lupus médicamenteux [17] était en fait certainement la révélation d'un LES sous-jacent par la prise de sulfadiazine. La persistance des signes cliniques malgré l'arrêt du traitement est le critère majeur de distinction avec le lupus induit. Une survenue plus rapide, sans exposition prolongée et donc pour des doses plus réduites, témoigne probablement de mécanismes physiopathologiques différents, plus de l'ordre de l'hypersensibilité que de la rup-

ture de tolérance [30]. Les nombreux médicaments incriminés (anti-inflammatoires non stéroïdiens, sulfonamides, tétracyclines, griséofulvine, piroxicam) sont connus pour être des agents photosensibilisateurs. Une mention spéciale doit être faite pour les biothérapies anti-TNF $\alpha$ , dont on sait désormais qu'elles doivent être manipulées avec précaution chez tout patient porteur d'une PR avec signes de chevauchement pouvant faire évoquer soit un lupus, soit une sclérose en plaques (SEP), en vertu d'un potentiel déclencheur non seulement d'anomalies sérologiques, mais aussi cliniques [24].

La susceptibilité génétique ne met pas en avant le complexe majeur d'histocompatibilité. L'association de HLA-DR4 à la susceptibilité à l'hydralazine a donné lieu à des publications contradictoires [9]. La présence d'un allèle nul du composant C4 du complément pourrait être un facteur de susceptibilité. Un facteur ethnique serait en cause, les sujets caucasoïdes semblant plus susceptibles [30].

Contrairement aux réactions d'hypersensibilité médicamenteuses qui ne requièrent qu'une exposition brève à des doses qui peuvent être minimales, et qui réapparaissent rapidement à la réintroduction du médi-

Tableau III / Exemples d'effets secondaires immunologiques liés à un métabolite dérivé d'un xénobiotique (d'après [15]).

Xénobiotique	Effets secondaires	Métabolite
Procaïnamide	Lupus induit	N-hydroxyprocaïnamide
Propylthiouracile	Lupus induit, vascularite	Acide propyluracilsulfonique
Halothane	Hépatite auto-immune	Chlorure de trichloroacétyle
Acide tiénilique	Hépatite auto-immune	Thiophene sulfoxide
Dihydralazine	Lupus induit, hépatite auto-immune	Radical dihydralazine
Practolol	Syndrôme oculomuocutané	Practolol époxide
p-phénylènediamine	Eczéma de contact	Base de Bandrowski

cament déclencheur, les lupus médicamenteux surviennent après une exposition prolongée, également nécessaire lors de la réintroduction. Tout se passe comme si l'apparition de lupus induit dépendait d'un événement de très faible probabilité dose- et durée d'exposition-dépendant. Ceci suggère la transformation du médicament dans l'organisme en métabolite actif capable d'entraîner une rupture de tolérance [30]. À la différence de certains xénobiotiques qui sont capables d'établir directement des liaisons covalentes avec les protéines du soi, la plupart ne sont pas l'agent causal : une transformation dans l'organisme est nécessaire pour aboutir à la molécule immunogène, ce qui rend l'étude de la réactivité des lymphocytes T difficile. Trois phases se succèdent alors : une phase pharmaco-toxicologique de passage du pro-haptène à l'haptène (tableau III), une phase immunitaire de sensibilisation des lymphocytes T et une phase effectrice conduisant aux manifestations cliniques. Pour aucun des xénobiotiques, l'intégralité de la cascade n'est connue [15].

Le métabolisme des xénobiotiques repose sur deux grands types de réactions : réaction de phase I par insertion ou démasquage de groupes fonctionnels aboutissant à un métabolite actif comme c'est le cas avec les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP450) ; réaction de phase II par conjugaison avec des petites molécules endogènes telles que l'acide glucuronique, le glutathion, les acétates et les sulfates, qui vise à accroître l'hydrosolubilité et faciliter l'élimination du médicament. Nombre de ces systèmes enzymatiques présente un polymorphisme génétique qui peut expliquer l'apparition de MAI (tableau IV) [15].

### 3. Auto-immunité et métaux

#### 3.1. Silice

Les liens entre silice et MAI ont été soupçonnés dès le début du vingtième siècle, puisque c'est en 1914 que Bramwell rapporte les premiers cas de sclérodémie chez des maçons écossais [4]. De nombreuses professions exposent, de manière ouverte ou non, à la silice. Le nombre des salariés exposés est estimé à 250 000 en France, 3 millions aux États-Unis [32].

La silice, ou dioxyde de silicium (SiO<sub>2</sub>), est retrouvée dans la nature sous forme de silicates, de silice amorphe telle que la terre de diatomée et sous forme cristalline : quartz, cristobalite et tridymite. Ce sont ces formes cristallines qui sont les plus toxiques [2]. Néanmoins les plantes cultivées (riz, canne à sucre, graminées) accumulent de la silice dans leurs tissus et constituent des sources d'exposition parfois méconnues [32].

A leur corps défendant, les mineurs noirs sud-africains ou est-allemands ont fourni de larges cohortes dont le nombre a permis d'asseoir statistiquement les liens entre exposition à la silice et MAI [25]. Le risque de développer une sclérodémie après exposition prolongée à la silice est multiplié de 25 à 39 fois : ce chiffre est de 10 pour le lupus chez les hommes exposés [9]. La difficulté à clairement définir la composition des particules minérales inhalées fait préférer à certains auteurs le terme de lupus induit par les poussières minérales (mineral dust lupus) à celui de lupus induit par la silice [22].

Tableau IV / Polymorphisme des enzymes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques (d'après [15]).

Enzymes	Xénobiotiques
<b>Enzymes de phase I</b>	
CYP1A2	Amines aromatiques
CYP2A6	Coumarine
CYP2C9	AINS, phénytoïne, tolbutamide
CYP2C1	Oméprazole, proguanil, propranolol, imipramine, citalopram, moclobémide, diazépam, hexobarbital
CYP2D6	Antiarythmiques, bêtabloquants, antihypertenseurs, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, IMAO, analgésiques
CYP2E1	Dapsone, carbamazépine, procaïnamide, sulfasalazine
<b>Enzymes de phase II</b>	
N-acétyltransférase	Isoniazide, dihydralazine, procaïnamide, sulfasalazine
Glutathion-S-transférase M1 et T1	Halothane
NAD(P)H-quinone réductase	Nitroaromate, quinone, colorant
Phénolsulfotransférase (P-PST)	Hydroxylamine aromatique
CYP : cytochrome p450 ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; NADPH : nicotinamide dinucléotide phosphate.	

# 4<sup>e</sup> Colloque GEAI

L'association silicose/sclérodémie porte le nom de syndrome d'Erasmus, du nom du médecin qui l'a décrite en 1957 chez des mineurs d'or sud-africains [12]. A la différence de la sclérodémie maladie, à forte prévalence féminine, la sclérodémie induite par la silice respecte la parité, et sur le plan clinique se caractérise par une plus grande fréquence de fibrose pulmonaire basale alors que la signature sérologique (autoanticorps) est la même [9]. La fréquence du syndrome de Caplan-Colinet [5] ou association silicose/polyarthrite rhumatoïde (PR), correspondant à de volumineux nodules rhumatoïdes pulmonaires de diagnostic difficile chez des silicotiques, plus aisé chez des sujets seulement exposés, a une prévalence de 5 % chez l'homme, et la PR y est volontiers active et séropositive [32].

Nous avons été les premiers à rapporter une association [7, 8], désormais établie [18], entre exposition à la silice et vascularite à ANCA, plus volontiers de spécificité anti-myéloperoxydase. Une exposition professionnelle à la silice est retrouvée chez 46 % des patients souffrant de vascularite contre 20 % des témoins dans cette dernière étude.

## 3.2. Le mercure

Dans la nature, le mercure est issu de la croûte terrestre et des volcans. Par son activité industrielle, l'homme participe de plus en plus à sa production. Le mercure se présente sous forme inorganique, atome (Hg) ou ion (Hg<sup>2+</sup>), ou organique. L'ion peut être méthylé, principalement en milieu aqueux, par des microorganismes, rejoignant ainsi la chaîne alimentaire. Le méthylmercure peut se lier aux protéines de l'organisme par leurs résidus cystéines. Le thimerosal, largement utilisé pour stabiliser les médicaments et les vaccins, résulte de la liaison de l'éthylmercure au groupe thiol de l'acide salicylique. Dans l'organisme, après dissociation de cette liaison, l'éthylmercure est capable de se lier aux protéines de l'organisme qui ont des radicaux thiol accepteurs. Méthylmercure et éthylmercure liés aux protéines de l'organisme sont capables de moduler la réponse immunitaire. Ils entraînent une immunosuppression chez la souris, qui n'apparaît pas avec les formes inorganiques [16]. Dans les lignées susceptibles, après trois semaines, cet effet immunosuppresseur est supplanté par une stimulation avec apparition de signes d'auto-immunité, rejoignant en cela l'effet du chlorure de mercure qui déclenche une réponse dirigée contre la fibrillarine, cible autoantigénique chez 10 % des patients souffrant de sclérodémie.

## 4. Auto-immunité et produits chimiques

### 4.1. Le chlorure de vinyle

Ce composé (CH<sub>2</sub>=CHCl) est un gaz incolore et combustible utilisé dans la métallurgie des plastiques. De manière dose-dépendante, jusqu'à 3 % des travailleurs exposés développent un syndrome proche de la sclérodémie cutanée (morphée) dont l'extrême réalise une acroostéolyse [9].

### 4.2. Les pesticides

Les pesticides sont des xénobiotiques déversés sciemment dans l'environnement pour agir sur des systèmes biologiques (invertébrés), mais qui peuvent le faire aussi sur les vertébrés. Leurs effets secondaires sont souvent méconnus, auto-immunité comprise, car une de leurs propriétés, la rémanence, n'est, par définition, pas prise en compte dans les modèles animaux d'exposition qui par construction n'explorent que le court terme. Leur mise sur le marché est stricte-

ment encadrée. Pour ce faire, leurs effets secondaires sont explorés soit dans des modèles de MAI spontanées, soit en utilisant comme indicateur la réponse anti-globules rouges de mouton (GRM) dans des modèles murins. Dans le premier cas, une augmentation de la réponse auto-immune ou une accélération de sa cinétique sont considérées comme un argument en faveur du potentiel pathogène du pesticide. Dans le second cas (réponse anti-GRM), pour ce test retenu aux États-Unis par l'Agence de protection de l'environnement, l'augmentation de la réponse est retenue comme un argument en faveur d'une action inhibitrice élective sur la population des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> régulateurs. Peu d'études épidémiologiques font état d'association de MAI à l'utilisation de pesticides. La mieux documentée concerne l'hexachlorobenzène (HCB), responsable entre 1955 et 1959 en Turquie du sud-est d'un syndrome appelé *porphyra turcica* ayant touché entre 3 000 et 5 000 personnes exposées accidentellement à des aliments contaminés. Il associait une hyperpigmentation, une hépatomégalie, des arthralgies, des adénopathies et des signes neurologiques. Dans des modèles animaux, l'HCB module la réponse immunitaire de façon variable selon les espèces et les modèles : immunostimulant chez le rat, il est immunosuppresseur chez la souris ; accélérant l'allergie encéphalitique expérimentale, il retarde l'arthrite adjuvante chez le rat Lewis (LEW). Depuis la fin des années 1970, l'HCB est interdit dans de nombreux pays [19].

### 4.3. Le syndrome de l'huile toxique et le syndrome éosinophilie/myalgie

Ces deux syndromes, observés sur deux continents différents, à la clinique superposable (myalgies, arthralgies, phénomène de Raynaud, lésions cutanées sclérodémiformes, alopecie, syndrome sec, HTA pulmonaire), partagent un mode d'apparition épidémique après la consommation de produits industriels. Pour le premier qui débuta en mai 1981 autour de Madrid, une huile frelatée contenant 2 % d'aniline fut désignée officiellement comme responsable de l'atteinte de 20 668 personnes avec un taux de mortalité initial de 4 %. Dans le second cas, c'est un additif alimentaire, le L-tryptophane, qui serait à l'origine, au Nouveau-Mexique, de plus de 1 500 cas de syndrome myalgie-hyperéosinophilie à la mortalité estimée à 2 %. Dans les deux cas, le contaminant exact n'a jamais pu être précisé, même s'il existe une parenté structurale entre l'aniline et l'acide anthranilique utilisé pour la production du L-tryptophane. Aucun modèle animal n'a pu reproduire de manière consistante les observations cliniques dans le cas du syndrome d'huile toxique, conduisant certains à rechercher d'autres coupables tels que les pesticides [9].

## 5. Les modèles animaux

L'injection de chlorure de mercure au rat Brown Norway (BN) déclenche une forte réponse IgE, une glomérulopathie avec dépôts linéaires d'IgG, et la production d'autoanticorps anti-ADN et anti-lamine [27]. Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> autoréactifs sont de phénotype Th2. Chez le rat LEW, résistant, on retrouve une population de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> qui régulent négativement les lymphocytes autoréactifs. Cette susceptibilité est sous le contrôle de gènes localisés sur le chromosome 9 [13]. Ce modèle d'auto-immunité est aussi validé dans les lignées murines d'haplotype H-2<sup>S</sup>, avec une réponse dirigée contre la fibrillarine, alors qu'il n'est pas retrouvé chez l'homme d'auto-immunité induite par le mercure [16].

La D-pénicillamine à la dose de 20 mg/jour induit une MAI chez 50 à 80 % des rats BN. L'incidence est augmentée jusqu'à 100 % par un polymère d'inosine et de cytosine (polyIC) qui mime l'ARN viral, et réduite à 0 % par du misoprostol, analogue de prostaglandine E. Une

plus faible dose (10 mg/jour) induit une tolérance par génération de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> régulateurs producteurs d'IL-10 et de TGFβ (transforming growth factor β).

## 6. Mécanismes

Sont classés à part, car non auto-immunes stricto sensu, les agressions du soi consécutives à la liaison de médicaments sur la membrane de cellules qui ne sont que le support passif de l'activation du complément par un anticorps dirigé contre le médicament déposé (anémie hémolytique et pénicilline par exemple) [27].

La rupture de tolérance, qu'elle soit centrale ou périphérique, fait intervenir des paramètres liés à l'hôte et d'autres liés au xénobiotique [24]. Tous les mécanismes peuvent se classer dans deux grandes catégories : l'hypothèse de l'haptène ou celle du danger. Dans la première, le xénobiotique ou son métabolite actif se lie à un constituant du soi, résultant soit dans un néoantigène, soit dans une modification de l'apprêtement avec exposition d'antigène cryptique, soit dans une réactivité croisée. Dans l'hypothèse du danger, c'est le stress cellulaire provoqué par le xénobiotique qui fait le lit de la réaction auto-immune [33]. Ces hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives, un même xénobiotique pouvant avoir plusieurs effets.

Selon le schéma des deux signaux indispensables à l'activation du lymphocyte T, les effets toxiques non spécifiques directs des xénobiotiques génèrent sur les cellules dendritiques les molécules de costimulation (signal 2) nécessaires à l'activation du lymphocyte T autoréactif à qui elles présentent le néoantigène généré à partir du xénobiotique (signal 1) [15].

### 6.1. Formation d'un néoantigène

Pour les xénobiotiques capables d'interagir directement avec les constituants du soi, la création de néoantigènes peut être à l'origine d'une réponse auto-immune [24]. La liaison du médicament avec une protéine du soi aboutit à la formation d'un couple haptène-carrier ou d'une molécule du soi modifiée, structure dans les deux cas reconnue par un lymphocyte T spécifique autoréactif dirigé contre la molécule du soi qui sert de ligand. Compte tenu de son rôle primordial dans le métabolisme des médicaments, peu d'accidents d'auto-immunisation ont le foie pour cible [15]. Chez l'homme, on peut citer l'acide tiénilique capable de se fixer à l'isoenzyme 2C9 du CYP450 qui participe à sa conversion en métabolite actif, et l'hépatite auto-immune de type 2 induite par ce médicament avec des autoanticorps dirigés contre cette enzyme (anti-LKM ou liver-kidney microsome) [33]. La même réaction est en jeu pour l'halothane et la dihydralazine avec des anticorps respectivement dirigés contre les isoenzymes CYP2E1 et CYP1A2 (tableau IV) qui transforment le prohaptène en haptène [15].

Cette réponse antihaptène a été particulièrement étudiée dans le modèle utilisant l'haptène trinitrophényl (TNP) : l'intensité de la réponse est plus fonction du correct positionnement des chaînes latérales des acides aminés du peptide « carrier » (protéine du soi) qui dicte la liaison aux acides aminés de la poche de l'antigène du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), que de la séquence. Pour l'allergie de contact à la pénicilline, on a isolé des lymphocytes T spécifiques soit de l'anneau thiazolidine, soit de la chaîne latérale pénicilloyl [15].

Chez la souris, lorsque l'on injecte un médicament en sous-cutané au niveau du coussinet plantaire, on observe une hypertrophie du ganglion poplité de drainage (test de prolifération du ganglion poplité, très usité en immunopharmacotoxicologie) [28], au sein de laquelle il n'est cependant pas possible d'individualiser de lymphocytes T autoréactifs. L'hypothèse d'une activation cytokinique de voisinage (effet « bystander ») de lymphocytes B autoréactifs par ces lymphocytes T acti-

vés n'est pas exclue [30]. Cette implication des cytokines est à rapprocher des observations de MAI compliquant les traitements qui utilisent intentionnellement des cytokines ou des anti-cytokines perturbant l'homéostasie cytokinique [24].

### 6.2. Exposition d'antigènes cryptiques

La deuxième hypothèse repose sur le caractère cytolytique de certains médicaments, avec libération induite de produits intracellulaires normalement exclus du champ de la réponse immunitaire [24]. Les métabolites actifs générés par les PNN pour la procainamide, la clozapine, l'amiodarone, la carbamazépine, la chlorpromazine, l'hydralazine, l'isoniazide, le propylthiouracile, la quinidine et les sulfonamides sont ainsi capables aux doses pharmacologiques d'entraîner l'apoptose cellulaire. Cette cytotoxicité peut interférer avec le processus normal de dégradation et de clairance des produits du catabolisme cellulaire [30]. De même, parmi les agents bloquants du TNFα, les anticorps monoclonaux totalement humanisés et de classe IgG4 ne fixant pas le complément sont ceux qui ont le plus faible potentiel inducteur d'ANA [24]. La génération d'agrégats permettrait l'exposition d'antigènes cryptiques du soi et serait alors le facteur de rupture de tolérance.

Cette hypothèse permet de relier les pathologies auto-immunes et neurodégénératives [35]. Le noyau joue un rôle clé dans la physiologie cellulaire : c'est une structure dynamique douée d'autoorganisation en domaines ou compartiments d'individualisation en fonction du cycle cellulaire. Dans les conditions normales, on n'observe pas de colocalisation des autoantigènes de la sclérodémie (CENP-A/-B/-C, topo-isomérase I, fibrillarine) avec le protéasome nucléaire, par microscopie confocale [6]. Dans le modèle d'auto-immunité induite par le chlorure de mercure (cf. infra), le xénobiotique inhibe l'ARN polymérase I, aboutissant à une transcription aberrante de fibrillarine dont les agrégats sont colocalisés avec le protéasome au sein du noyau et sont corrélés avec le taux d'anticorps anti-fibrillarine. Chez les patients souffrant de sclérodémie, une même colocalisation a été retrouvée dans leurs cellules dendritiques pour l'autoantigène topo-isomérase I, corrélée avec le titre d'anticorps anti-topo-isomérase I (anti-Scl-70). Rapprochée de la possibilité de générer, par croisement des voies de dégradation des antigènes (« cross-présentation »), l'hypothèse d'une anomalie de dégradation d'autoantigènes nucléaires permet d'expliquer l'apparition de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> autoréactifs [6]. Dans certaines maladies neurodégénératives, comme la chorée de Huntington, on observe des mutations générant des répétitions de triplet CAG codant pour des protéines porteuses de glutamine répétées (protéines polyQ). Les polyagrégats générés sont capables d'interférer avec des facteurs de transcription. Dans un modèle murin, des nanoparticules de silice, par ailleurs connues pour leur potentiel inducteur d'auto-immunité (cf. infra), sont ainsi capables d'agréger la protéine huntingtine. Un même mécanisme de pathologie subnucléaire pourrait ainsi être à l'origine de MAI induites et de maladies dégénératives [35].

### 6.3. Inhibition de la méthylation de l'ADN

Les méthyltransférases assurent la méthylation de l'ADN en position 5 de la cytosine d'un dinucléotide CG, certaines de novo, d'autres en maintenance. Cette méthylation est un élément fondamental de la régulation de l'expression génique : la transcription d'un gène nécessite que sa séquence promotrice soit hypométhylée. A l'inverse, la méthylation de ces séquences est inhibitrice [29].

Dans des cultures à court terme de lignées T, l'exposition à la 5-azacytidine (5azaC), analogue de la cytosine qui bloque les méthyltransférases, l'hypométhylation obtenue dans les séquences *alu* des régions promotrices aboutit à la surexpression d'un certain nombre de gènes : ceux de cytokines comme l'interleukine-4 ou l'interféron gamma,

# 4<sup>e</sup> Colloque GEAI

de la perforine, du CD70, molécule costimulatrice interagissant avec le CD27, et de l'intégrine  $\beta 2$  LFA-1 (leukocyte function-associated antigen 1) [29]. Les ultraviolets ont le même effet [9].

L'hypométhylation des séquences promotrices aboutit à une augmentation de la transcription. La procaïnamide est un inhibiteur compétitif direct des méthyltransférases, alors que l'inhibition observée pour l'hydralazine est médiée par la voie ERK (RAS-MAPK) [29]. Il a ainsi été démontré que des lymphocytes T stimulés par de la procaïnamide surexpriment la molécule d'adhérence LFA-1. Cette expression augmenterait le temps de contact entre le lymphocyte autoréactif, au TCR de faible affinité, et la cellule présentant le peptide autoantigénique. Cette augmentation permettrait d'atteindre le seuil d'activation, non franchi dans les conditions physiologiques [30]. Cette auto-immunité induite est inhibée par des anticorps anti-LFA1 alors qu'elle est obtenue par la seule transfection du gène de la chaîne  $\beta$  du CD18 [29]. De tels lymphocytes T CD4<sup>+</sup> autoréactifs, devenus hyperréactifs au signal antigénique et porteurs de plus de molécules costimulantes, pourraient stimuler la production d'autoanticorps par les lymphocytes B autoréactifs, normalement présents mais silencieux [24], mais aussi faciliter l'apoptose des macrophages par la surexpression de perforine, avec l'exposition consécutive d'autoantigènes induits par anomalie de clairance. C'est ce que tend à prouver un modèle murin d'induction de syndrome lupique par injection de 5azaC à des souris DBA/2 [29].

## 6.4. Défaut d'apoptose

Un défaut d'apoptose peut être responsable d'une surproduction de débris nucléaires incomplètement éliminés, principalement de nucléosomes particulièrement immunogéniques. Des modèles murins existent qui valident cette hypothèse (souris déficientes en FasL, souris déficientes en C1q). Ce pourrait être une explication des lupus induits par la minocycline. C'est principalement dans son indication dermatologique (acné avec un traitement de longue durée) [23] que surviennent soit une maladie sérique, soit un syndrome pseudo-lupique, soit une hépatite auto-immune ou une vascularite [11]. Il est prouvé que la minocycline est un antiapoptique qui agit sur les deux voies de l'apoptose, celle induite par les récepteurs membranaires de mort cellulaire et celle dépendante des mitochondries [34].

## 6.5. Rupture de tolérance centrale

Une action directe du xénobiotique à l'étape de la sélection positive thymique est suggérée par un modèle murin dans lequel l'injection intrathymique directe de PAHA à de jeunes souris aboutit à la formation d'autoanticorps anti-chromatine, en tout point comparables à ceux observés chez l'homme en cas de lupus induit par la procaïnamide [24]. Dans ce modèle, les anomalies sont observées après transfert des lymphocytes T des souris malades aux souris saines. L'exportation en périphérie à partir du thymus de tels lymphocytes T autoréactifs se traduit par la mise en évidence de TRECs (TCR rearrangement excision circles) qui sont la traduction d'un réarrangement récent du TCR. Le taux de TRECs est corrélé à celui des anticorps anti-chromatine, argument fort en faveur d'une rupture de tolérance centrale induite par le médicament [30]. L'hypothèse peut être faite que le système immunitaire de la vaste majorité des patients qui supportent sans problème un médicament potentiellement inducteur de MAI réussit à établir une tolérance vis-à-vis de ce dernier. Il s'agit donc d'un phénomène actif, et non d'une ignorance, qui, pourvu qu'un individu ait le mauvais terrain génétique et soit soumis à stress (infection, chirurgie), peut être inhibé, renforçant l'hypothèse du danger précédemment évoquée [33].

## 7. MAI, xénobiotiques et controverses grand public

La responsabilité des implants mammaires de silicone dans la survenue de MAI semble close avec la parution d'une méta-analyse qui conclut à l'absence de liaison [20].

Par construction, un vaccin, façonné pour moduler la réponse immunitaire, mérite l'appellation de xénobiotique. Shoenfeld y voit un acteur de plus dans la mosaïque de l'auto-immunité [31]. La polémique concernant la survenue de MAI, et plus particulièrement de SEP, après vaccination anti-HBV (hépatite virale B) souffre des enjeux économiques mis en cause. L'analyse des données n'obéit pas toujours aux règles de la médecine par les preuves [14]. La polémique n'est donc pas close, et soulève le rôle potentiellement inducteur par effet « bystander » de certains adjuvants [13].

## 8. Prophylaxie des MAI induites

L'objectif pour les toxicologues [28] est de mettre en place une stratégie prédictive s'appuyant sur des tests de première intention pour évaluer les capacités immunomodulatrices du xénobiotique : le test de prolifération du ganglion poplité est le plus adapté. Après sélection des molécules positives par ce test, l'étude est poursuivie en deuxième intention dans des modèles animaux.

Sur le plan pharmacologique, une modélisation mathématique du potentiel inducteur d'un médicament a été proposée par Adhami [1]. Elle pourrait être appliquée à toute nouvelle molécule de la pharmacopée. Elle repose sur un certain nombre de suppositions pharmacodynamiques déduites des données de la littérature et utilise comme paramètres la dose totale d'exposition à la molécule, son taux de neutralisation, et les poids moléculaires respectifs de la molécule et de son groupement chimique potentiellement inducteur.

Les études épidémiologiques sur le rôle possible de l'exposition aux xénobiotiques dans la survenue des MAI nécessitent de parfaitement définir les groupes de sujets exposés et les groupes contrôles, d'utiliser des critères de classification des MAI validés par l'ensemble de la communauté [10], de bien quantifier l'exposition au xénobiotique d'intérêt sans méconnaître les autres facteurs (stress, lumière, autre médicament, maladie, etc.) dont les effets peuvent être supérieurs à ceux du paramètre étudié, et doivent donc être identiques dans les deux groupes. On peut citer les résultats de telles études quant au rôle de la silice dans la survenue des vascularites à ANCA [3, 36] ou du lupus [25].

## 9. Conclusion

Une meilleure connaissance des modèles animaux d'induction de MAI par les xénobiotiques associée à des études épidémiologiques d'exposition rigoureuses pourrait aboutir à la « disparition » des MAI spontanées. Toutes les MAI pourraient être éradiquées si les trois partenaires du triptyque du passage de l'autoréactivité physiologique à la pathologie auto-immune (génétique, environnement, dysrégulation immunitaire) étaient également indispensables. Il suffirait juste de savoir identifier le facteur d'environnement coupable. La conséquence devrait en être la mise en place de mesures prophylactiques, notamment en termes d'exposition professionnelle ou médicamenteuse aux facteurs d'environnement. Une telle approche nécessite une collaboration de l'immunologiste avec d'autres professionnels comme les épidémiologistes pour ne pas sombrer dans un autisme, dont par ailleurs les prémices d'une possible pathogénie auto-immune liée à des xénobiotiques viennent d'être évoqués récemment [2].

## Références

- [1] Adhami E., A predictive equation for drug-induced lupus, *Med. Hypotheses* 61 (2003) 473-476.
- [2] Ashwood P., Van de Water J., Is autism an autoimmune disease? *Autoimmun. Rev.* 3 (2004) 557-562.
- [3] Beaudreuil S., Lasfargues G., Laueriere L., Ghoul Z.E., Fourquet F., Longuet C. et al., Occupational exposure in ANCA-positive patients : a case-control study, *Kidney Int.* 67 (2005) 1961-1966.
- [4] Bramwell B., Diffuse scleroderma: its frequency; its occurrence in stone masons; its treatment by fibrolysis in elevations of temperature due to fibrolysis injections, *Edinburgh Med. J.* (1914) pp 387.
- [5] Caplan A., Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis, *Thorax* 8 (1953) 29-37.
- [6] Chen M., von Mikecz A., Proteasomal processing of nuclear autoantigens in systemic autoimmunity, *Autoimmun. Rev.* 4 (2005) 117-122.
- [7] Chevallier A., Carrère F., Renier G., Hurez D., Subra J.F., Reboul P. et al., Silicon nephropathy and myeloperoxidase antibodies, *Ann. Rheum. Dis.* 53 (1994) 781-782.
- [8] Chevallier A., Subra J.F., Renier G., Anti-myeloperoxidase antibodies and silicosis with renal involvement : new association or coincidental event, *Am. J. Kidney Dis.* 28 (1991) 213.
- [9] D'Cruz D., Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors, *Toxicol. Lett.* 112-113 (2000) 421-432.
- [10] D'Cruz D., Testing for autoimmunity in humans, *Toxicol. Lett.* 127 (2002) 93-100.
- [11] Elkayam O., Yaron M., Caspi D., Minocycline-induced autoimmune syndromes: an overview, *Semin. Arthritis Rheum.* 26 (1999) 392-397.
- [12] Erasmus L.D., Scleroderma in gold miners on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations, *S. Afr. J. Lab. Clin. Med.* 3 (1957) 209-231.
- [13] Fournie G.J., Mas M., Cautain B., Savignac M., Subra J.F., Pelletier L. et al., Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals, *J. Autoimmun.* 16 (2001) 319-326.
- [14] Girard M., Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine, *Autoimmun. Rev.* 4 (2005) 96-100.
- [15] Griem P., Wulferink M., Sachs B., Gonzalez J.B., Gleichmann E., Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? *Immunol. Today* 19 (1998) 133-141.
- [16] Havarinasab S., Hultman P., Organic mercury compounds and autoimmunity, *Autoimmun. Rev.* 4 (2005) 270-275.
- [17] Hoffman B.J., Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus, *Arch. Dermatol. Syphilol.* 51 (1945) 190-192.
- [18] Hogan S.L., Satterly K.K., Dooley M.A., Nachman P.H., Jennette J.C., Falk R.J., Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis, *J. Am. Soc. Nephrol.* 12 (2001) 134-142.
- [19] Holsapple M.P., Autoimmunity by pesticides: a critical review of the state of the science, *Toxicol. Lett.* 127 (2002) 101-109.
- [20] Janowsky E.C., Kupper L.L., Hulka B.S., Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases, *N. Engl. J. Med.* 342 (2000) 781-790.
- [21] Kimber I., Dearman R.J., Immunologic basis for autoimmunity and the potential influences of xenobiotics, *Toxicol. Lett.* 127 (2002) 77-81.
- [22] Masson C., Audran M., Pascaretti C., Chevallier A., Subra J.F., Tuchais E. et al., Silica-associated erythematosus lupus or mineral dust lupus? *Lupus* 6 (1997) 1-3.
- [23] Masson C., Chevallier A., Pascaretti C., Legrand E., Bregeon C., Audran M., Minocycline related lupus, *J. Rheumatol.* 3 (1996) 2160-2161.
- [24] Olsen N.J., Drug-induced autoimmunity, *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 18 (2004) 677-688.
- [25] Parks C.G., Conrad K., Cooper G.S., Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease, *Environ. Health Perspect.* 107(suppl. 5) (1999) 793-802.
- [26] Parks C.G., Cooper G.S., Nylander-French L.A., Sanderson W.T., Dement J.M., Cohen P.L. et al., Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States, *Arthritis Rheum.* 46 (2002) 1840-1850.
- [27] Pelletier L., Castedo M., Druet P., Auto-immunité et toxiques, *Rev. Prat.* 44 (1994) 86-92.
- [28] Pieters R., Ezendam J., Bleumink R., Bol M., Nierkens S., Predictive testing for autoimmunity, *Toxicol. Lett.* 127 (2002) 83-91.
- [29] Richardson B., DNA methylation and autoimmune disease, *Clin. Immunol.* 109 (2003) 72-79.
- [30] Rubin R.L., Drug-induced lupus, *Toxicology* 209 (2005) 135-147.
- [31] Shoenfeld Y., Aron-Maor A., Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? *J. Autoimmun.* 14 (2000) 1-10.
- [32] Subra J.F., Silice et auto-immunité, *Rev. Fr. Lab.* 361 (2004) 23-25.
- [33] Uetrecht J., Current trends in drug-induced autoimmunity, *Autoimmun. Rev.* 4 (2005) 309-314.
- [34] van Steensel M.A., Why minocycline can cause systemic lupus - a hypothesis and suggestions for therapeutic interventions based on it, *Med. Hypotheses* 63 (2004) 31-34.
- [35] von Mikecz A., Xenobiotic-induced autoimmunity and protein aggregation diseases share a common subnuclear pathology, *Autoimmun. Rev.* 4 (2005) 214-218.
- [36] Watts R.A., Lane S., Scott D.G., What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 19 (2005) 191-207.