

SENSIBILISATION

PARTIE I : INTRODUCTION & ÉVALUATION DU POTENTIEL DE SENSIBILISATION CUTANÉE | PARTIE II : ÉVALUATION DES RISQUES

INTRODUCTION



La fréquence des phénomènes allergiques ne cesse d'augmenter depuis quelques années dans le monde. En France, 25 à 30 % de la population générale présente des phénomènes allergiques (source Ameli). Le phénomène biologique conduisant au développement d'une allergie se réalise à partir de 2 phases successives : une phase initiale de « sensibilisation » asymptotique (=sans symptôme, donc invisible) et une 2e phase de « réaction allergique » symptomatique (=avec symptômes). Quels sont les mécanismes impliqués ?

La sensibilisation : premier contact

Cette phase commence au moment où l'individu entre pour la première fois en contact avec l'allergène. Celui-ci est alors reconnu et considéré comme une substance "dangereuse" par certaines cellules du système immunitaire présentes en grande quantité par exemple au niveau de la peau et de l'ensemble des muqueuses. Lors d'un contact ultérieur entre l'allergène et l'organisme « sensibilisé », l'allergène va alors entraîner la réaction indésirable. Ces allergènes peuvent pénétrer par ingestion, par inspiration de l'air ou par contact épidermique.

Si l'on prend comme exemple la sensibilisation cutanée, celle-ci (et particulièrement dans le cadre d'une hypersensibilité de type IV) est ainsi une réaction du système immunitaire provoquée à la suite d'un contact local répété avec une substance sensibilisante. Cette substance peut provenir de l'environnement, d'un produit cosmétique, d'un parfum ou encore d'un médicament

La dermatite allergique de contact (ACD) est ainsi la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV. La phase aiguë de l'ACD se manifeste par une rougeur de la peau, l'apparition de petites vésicules suintantes, et de démangeaisons au niveau de la zone de contact. La sensibilisation cutanée est irréversible et ne peut être guérie, mais les symptômes peuvent diminuer si l'exposition est évitée.

Plus précisément, dans un premier temps, la substance (allergène) peut interagir avec les protéines cutanées. Le système immunitaire est alors stimulé, avec l'activation et la production de médiateurs inflammatoires conduisant à l'activation des lymphocytes T. La "signature" de l'allergène est alors mise en mémoire par ces lymphocytes T.

Dans un second temps, lorsque la même substance entre en contact avec la peau d'une personne déjà sensibilisée, le système immunitaire reconnaît cet allergène via ces lymphocytes T mémoires, ce qui provoquera la réaction cutanée, tels que décrite auparavant.

Adverse Outcome Pathway

De façon encore plus approfondie, l'ensemble des mécanismes impliqués entraînant ces effets peuvent être décrits par l'Adverse Outcome Pathway (AOP) qui pourrait être traduit par 'La signature pouvant conduire aux effets indésirables', cette signature étant une représentation structurée des événements impliqués. L'AOP détaille ainsi les effets connus d'une substance donnée à différentes échelles; moléculaire, biochimique, cellulaire, au niveau des organes et enfin au niveau des organismes. Il relie les connaissances existantes le long d'une série d'événements clés (Key events, KE) causalement liés entre deux points - un événement d'initiation moléculaire (Molecular Initiating Event ; MIE) et les effets indésirables au niveau de l'organisme (AO).



La ligne directrice 168 (TG) de l'OCDE aborde les 5 événements clés (KE) de l'une des voies d'activation des effets indésirables de la sensibilisation cutanée.

Etapes clés de l'AOP de la sensibilisation:

- 1 Pénétration de l'ingrédient sensibilisant dans les couches viables de la peau. Pour cela, les molécules doivent être de faible poids moléculaire et principalement lipophiles.
- 2 Hapténation : interaction et modification des protéines de la peau par la substance sensibilisant (haptène). C'est l'événement d'initiation moléculaire (MIE).
- 3 Production de signaux de danger et de médiateurs inflammatoires par les kératinocytes, les fibroblastes et les cellules dendritiques résidant dans la peau.
- 4 Le complexe haptène/protéine est reconnu et absorbé par les cellules dendritiques (DC) de l'épiderme, ce qui conduit à leur activation et maturation.
- 5 Migration des DC vers le ganglion lymphatique local
- 6 Présentation de l'antigène à des cellules T naïves spécifiques, et prolifération et différenciation subséquentes des cellules T
- 7 La génération d'une population suffisante de cellules T mémoires spécifiques à l'antigène. Cette expansion clonale de lymphocytes T est la dernière étape clé de la sensibilisation. Elle est nécessaire pour médier une réponse d'élicitation sur le site de réexposition. Chez l'homme, la réponse d'élicitation qui en résulte est observée cliniquement sous la forme d'un eczéma.

L'AOP peut ainsi offrir une base mécanique solide pour une évaluation transparente des risques. Cependant, une méthodologie de quantification est essentielle. La quantification permet d'établir une correspondance entre l'ampleur de la MIE (molecular initiating event) et la probabilité et/ou la gravité des effets indésirables.

ÉVALUATION DU POTENTIEL DE SENSIBILISATION CUTANÉE

La sensibilisation cutanée entraînant une dermatite allergique de contact est un problème croissant de santé. Par conséquent, les organismes de réglementation ont de plus en plus besoin d'identifier les produits chimiques susceptibles de provoquer une sensibilisation cutanée. L'évaluation des composés qui sensibilisent la peau se faisait principalement grâce aux tests de sensibilisation in vivo : le LLNA (Local LymphNode Assay), et le GPMT (Guinea Pig Maximisation Test). Cependant, de par la pression croissante du public pour réduire et remplacer l'expérimentation animale et l'apparition de nouvelles approches méthodologiques, la stratégie d'évaluation du potentiel sensibilisant est considérablement modifiée



Lucie Valero

*Pharmacienne - Consultante
en toxicologie*



Franck Chuzel

Toxicologue-endocrinologue



Anastasia Avdienko

*Chargée de projets
toxicologie*

Nos experts vous présenteront ensuite les
différents mécanismes d'actions et les différents
tests possibles....