

Détoxification, en bref :

L'évolution a façonné la réponse de notre organisme lors de son contact par ingestion, inhalation, pénétration cutanée avec des Xénobiotiques. Mais celui-ci doit faire face maintenant à un nouveau panel de molécules. Laissons de côté les virus et les bactéries pris en charge par le système immunitaire, et intéressons-nous aux autres contaminants environnementaux. Deux systèmes principaux seront mobilisés :

- le système immunitaire inné (macrophages et protéines du complément) qui n'agira que sur des particules ou des molécules de grande taille. Sa mise en jeu, répétée dans le temps, pourra entraîner un processus inflammatoire chronique.
- le système de détoxification pour des molécules de petites tailles principalement hydrophobes (lipophiles), qui correspondent à la majorité des molécules chimiques que nous rencontrons.

Si un xénobiotique lipophile réussit à pénétrer dans une cellule hépatique, sa liaison avec un récepteur va entraîner par la cellule la synthèse d'un certain nombre d'enzymes (on dit qu'elle est inductible car la cellule ne les fabrique qu'en cas de besoin). L'induction dépend généralement de la liaison du ou des xénobiotiques à des **récepteurs** : il faut distinguer un premier ensemble de récepteurs ayant pour fonction l'adaptation de l'organisme à l'afflux de xénobiotiques et dont l'activation est responsable de l'induction des systèmes enzymatiques d'élimination des xénobiotiques, d'un second qui regroupe les récepteurs des composés endogènes comme les hormones. Les industriels réduisent souvent l'impact sur le système endocrinien à l'action des xénobiotiques sur ces derniers, réduisant les autres impacts à des phénomènes adaptatifs. Leur perturbation peut pourtant modifier la disponibilité des hormones.

Les récepteurs des xénobiotiques comprennent le **AhR** ou *Aryl hydrocarbon Receptor* (récepteur pour dioxine, hydrocarbures aromatiques, ou autres) ; le **PXR** ou *Pregnane X Receptor* (récepteur pour pesticides, médicaments...) ; le **CAR** ou *Constitutive Androstane Receptor*. La fixation de xénobiotiques sur ces récepteurs (PXR, CAR, AhR) déclenche l'activation des gènes codant pour la synthèse (la transcription) des enzymes dites de phase I et II, ainsi que des transporteurs de la phase III.

-**les enzymes de phase 1 sont les cytochromes P450 (CYPs)**, notamment ceux appartenant aux familles 1, 2 et 3. Cette phase I consiste en l'ajout d'un ou plusieurs atomes d'Oxygène, et conduit à la formation de nouveaux composés électrophiles hautement réactifs. Augmenter la réactivité chimique du Xénobiotique est nécessaire pour pouvoir ensuite lui accoler une molécule très hydrophile.

-**les enzymes de phase 2, enzymes de conjugaison ou transférases** comme la glutathion-S-ou la **UDP-Glucuronosyltransférase (UDP-GT)** qui par ailleurs métabolise les hormones thyroïdiennes. Celles-ci sont capables de greffer des résidus hydrophiles et de transformer le xénobiotique en composé inactif facilement excrété par la cellule.

Au cours de ces 2 phases plusieurs métabolites auront donc été produits.

-**la phase 3 d'excrétion des xénobiotiques à l'extérieur de la cellule**, impliquera des protéines de transport ou d'efflux.

Pris en charge par le système de détoxification un xénobiotique pourra être éliminé ; mais il pourra aussi par lui-même ou par l'effet de ses métabolites produire par exemple un état inflammatoire lors de l'intervention des macrophages (ex particules fines), un stress oxydatif, une action sur le génome (ex des substances telles que le benzène ou reconnues mutagènes), une action sur l'épigénome (c'est-à-dire portant sur le système qui régule l'expression des gènes, une perturbation endocrinienne (l'augmentation de synthèse d'hormones, ou l'augmentation de leur élimination, ou l'action sur des récepteurs spécifiques). Enfin agir pendant une fenêtre précise de la vie intra-utérine et programmer à distance certaines pathologies (comme des cancers ou des troubles du neuro-développement)

Mais la plupart du temps, il n'y a pas un mécanisme d'action unique expliquant la toxicité d'un facteur environnemental: plusieurs des mécanismes évoqués peuvent être impliqués.

D'après :

Toxique? Santé et environnement: de l'alerte à la décision F MARANO, R BAROUKI et D ZMIROU

Toxicocinétique et métabolisme, Expertise INSERM Pesticides : effets sur la santé juin 2013