

Exposition chronique à des toxiques, dont les métaux lourds.

Approche systémique et ensemble de tests permettant d'évaluer le déséquilibre fonctionnel de la biorégulation.

**Congrès Interprofessionnel de Médecine Intégrée 2006
Montpellier - 31/03 et 01/04/2006**

Lors d'expositions plus ou moins accidentelles à des toxiques environnementaux, y compris les métaux lourds, nous sommes confrontés à trois types de situations:

- 1 - **Exposition sur un temps court à de fortes concentrations**, cas de l'intoxication aiguë à conséquences lésionnelles brutales
- 2 - **Exposition prolongée à de faibles concentrations** d'un ou de plusieurs polluants, entraînant, sur le long terme, des problèmes de santé, diffus, peu spécifiques, fonctionnels, trop souvent étiquetés « psychosomatiques ». C'est le cas de ces pathologies émergentes, dites « maladies de civilisation »
- 3 - **Cas des très hautes dilutions** dites infinitésimales et des champs électromagnétiques, encore motifs de controverse et de discorde.

Bien que cette classification soit tout-à-fait arbitraire et que dans la plupart des cas, les trois situations soient interconnectées, notre propre expérience en médecine environnementale nous positionne dans l'étude et la recherche des effets sur la santé de l'exposition chronique à de faibles doses de polluants.

Pour rappel, on trouve 100.000 substances chimiques sur le marché avec 1.000 nouvelles tous les ans. La plupart de ces produits sont peu étudiés sur le plan des effets sur santé humaine. En général, on se contente du respect de normes communément admises, de l'extrapolation des études de l'animal à l'homme, sans tenir compte des synergies d'action.

La difficulté de l'étude du déséquilibre global de l'organisme provoqué par cette pollution à faible concentration est due:

- au long délai d'apparition des symptômes, d'abord psychologiques, fonctionnels puis lésionnels
- à l'origine souvent multifactorielle du problème de santé, véritable syndrome (SFC, SFM,...)
- à l'action en synergie de complexes de polluants, parfois peu toxiques pris isolément
- à la susceptibilité génétique propre à chacun d'entre nous

Deux questions sont donc posées

Comment mettre en évidence ce déséquilibre?

Comment mesurer et évaluer cet effet?

Possible par l'approche globale et systémique, complémentaire de l'approche habituelle, purement analytique. L'approche globale et systémique d'un organisme complexe comme l'homme, aux composants en interactions dynamiques permanentes, viable dans d'étroites limites d'équilibre et adaptable aux conditions changeantes de son environnement, nécessite la définition d'un modèle. Ce modèle n'est qu'un outil conceptuel de compréhension et de connaissance, mais nous sera utile à des fins diagnostiques, préventives et thérapeutiques.

Le modèle scientifique de l'approche globale est basé sur :

- la définition du milieu intérieur de **Claude Bernard**, le terrain, et de ses caractéristiques physico-chimiques garantes de stabilité
- la notion d'homéostasie du Nobel de médecine, **Walther Cannon**, stabilité dynamique et adaptation, assurée par les systèmes biorégulateurs nerveux, endocrinien et immunitaire
- les apports de **Hans Selye** sur l'importance du stress, et de **Henri Laborit** et ses réponses à l'agression de lutte, de fuite ou d'inhibition à l'action

Dans ce modèle, le concept d'information, troisième dimension au delà de la matière et de l'énergie. et son traitement par le cerveau, est primordial.

Tout organisme vivant, de la cellule à l'homme, est indissociable de son environnement.

Pourtant, il n'y a pas de contact direct entre l'environnement et les cellules, tissus et organes du corps. Tous les échanges de matière et d'énergie se font à travers une mer intérieure, le compartiment extracellulaire, solution/gel colloïdal de 18 litres, siège des premiers stades de la maladie. Le fonctionnement de ce système de base est assuré par les capillaires artério-veineux, les lymphatiques, les cellules immunocompétents mobiles, les terminaisons neurovégétatives ortho- et parasymphatiques. Le fibroblaste est la cellule de base de ce système.

Tout déséquilibre de ce milieu se traduit par :

- une surcharge et dépôts de toxines
- un déséquilibre neuro-végétatif

- un blocage lymphatique
- un changement de potentiel électrique
- et in fine, une bioinformation erronée par modification du sens du signal transmis.

Les causes de déséquilibre d'un terrain en fonctionnement optimal sont multiples. Au delà du stress, si présent dans notre société moderne, et de l'individualité génétique innée de chacun de nous, nous trouvons les déficits ou carences en éléments essentiels, les intoxications liées souvent à des erreurs nutritionnelles et les véritables intoxications à tous les polluants qui nous entourent.

Les travaux du **Dr Seignalet** ont permis de dégager 7 terrains déséquilibrés. Sans entrer dans le détail, le bilan IOMET de la firme Nutergia permet une première approximation du type de perturbation du terrain de notre patient, permettant les conseils micronutritionnels indispensables à la correction des déséquilibres. Dans le cas des métaux lourds, nous trouvons souvent des terrains intoxiqués et oxydo-dénaturés très perturbés.

La réponse à l'agression du milieu intérieur, mettant en jeu globalement le système nerveux central et autonome, le système hormonal par l'axe hypophyso-surrénalien, et le système immunitaire se traduit par l'inflammation, première ligne physiologique de régulation et de défense. Cette réaction inflammatoire ne deviendra maladie que si elle est auto-entretenu.

Les interconnexions entre ces divers systèmes de régulation sont étroites et utilisent de nombreuses molécules (les neuromédiateurs, les cytokines, les hormones) et cellules (lymphocytes, NK cells,..). L'agression d'un des composants a automatiquement des répercussions sur l'ensemble.

Si les capacités de régulation sont dépassées, la stabilité dynamique du milieu intérieur et nos possibilités d'adaptation à l'environnement ne peuvent plus être maintenues. Notre santé ou capacité de survie est compromise, parfois de manière irréversible.

Il y a alors atteinte cellulaire progressive, avec apparition de troubles fonctionnels et leurs répercussions psychiques, puis à plus long terme, de problèmes par atteinte du programme génomique contenu dans l'ADN. Peuvent agir, soit de facteurs toxigénétiques provoquant des mutations, débordant les processus de réparation, soit de facteurs épigénétiques, souvent environnementaux, entraînant la défaillance des mécanismes d'expression de certains gènes de régulation, par activation ou inhibition

Notre milieu intérieur, siège des réactions d'homéostasie de l'organisme face aux agressions de l'environnement, est séparé de celui-ci par deux frontières.

L'une externe, la **peau** ($\pm 1,5 \text{ m}^2$), l'autre interne, les **muqueuses respiratoires** en contact avec l'air ambiant (de plus ou moins bonne qualité : composés volatils,

poussières toxiques, pollens, moisissures ...) et les **muqueuses digestives**, en contact avec les matières ingérées (aliments, médicaments, toxiques). Ces muqueuses sont les premières lignes de défense de l'organisme à ces agressions aiguës (production de mucus, phénomènes mécaniques, synthèse d'IgA,...).

Altérées ou surexposées, cette première ligne sera débordée et le milieu intérieur, pour garder son équilibre, devra mettre en route des processus de neutralisation (inflammation, Ac de type IgE, IgM, IgG, immuns complexes), de détoxification enzymatique et d'élimination de ces toxines. La peau normale, moins perméable aux agents extérieurs, aura, à côté des émonctoires habituels (foie, reins, intestins) un rôle essentiel dans cette élimination.

La muqueuse intestinale recouvre une surface de 300 m².

1. La **régulation nerveuse** de la fonction d'absorption utilise deux types de réseaux neuronaux

- un système local, le système nerveux entérique (SNE ou 3^o cerveau)
- et le système nerveux autonome (SNA).

On a estimé à une centaine de millions les neurones du SNE, ce qui est comparable au nombre de neurones de la moelle épinière. La neurotransmission est de type nerveux ou chimique (enképhalines, somatostatine, sérotonine, bombésine, neurotensine, etc.)

2. Une part importante du **système immunitaire** (80%) se situe dans l'épithélium du tractus digestif. Son rôle est complexe car il doit pouvoir faire face à une infection tout en tolérant la flore intestinale. La plupart des lymphocytes T présents possèdent des récepteurs spécifiques à l'antigène et ne se multiplient qu'après leur rencontre avec le pathogène dont ils sont spécifiques. Mais il existe une sous-population de lymphoT, abondante en l'absence d'immunisation (MAIT) qui pourrait reconnaître et détruire certaines cellules tumorales.

3. La **régulation hormonale** fait intervenir de nombreuses hormones dont le mécanisme d'action est fréquemment inconnu (gastrine, sécrétine, cholécystokinine,...)

D'où l'importance des tests dépistant les perturbations de cette fonction intestinale.

1. **Analyse de la flore intestinale physiologique**, des principales espèces bactériennes résidentes ou de passage et également des cultures mycologiques

2. **Analyse microscopique des résidus digestifs**

3. Présence de **marqueurs inflammatoires et immunologiques**. Iga, antitrypsine, calprotectine

4. Mise en évidence de **métabolites organiques urinaires** issus du métabolisme de certains champignons ou bactéries.

5. **Peptides opioïdes urinaires**, produits de dégradation du gluten et de la caséine

6. Dans le sang, **mise en évidence quantitative d'anticorps IgG spécifiques**, permettant le dépistage des hypersensibilités alimentaires avec réponses immunologiques tardives, qui se manifestent aussi bien au niveau du tube digestif que sur les organes extra-intestinaux.

Les vraies allergies alimentaires sont à IgE et sont responsables de symptômes immédiats (urticaire, oedèmes,...)

Dans la détoxification, le **foie**, le grand alchimiste, va jouer un rôle primordial.

Si la surcharge toxique est importante, ou si sa fonction est défaillante, les toxines non éliminées surtout par les reins vont s'accumuler dans les tissus graisseux et le système nerveux. Toute substance ingérée (aliments, médicaments, toxiques) est métabolisée en 2 phases:

- Phase 1 : assurée par les cytochromes P450, addition d'un groupe fonctionnel (hydroxyl, carboxyl, sulfhydryl, ...) à la molécule exogène avec production de métabolites intermédiaires parfois plus toxiques
- Phase 2 : conjugaison molécule exogène + molécule endogène (sulfatation, glutathion conjugaison, acétylation, glucuronoconjugaison,...) avec un produit final, plus hydrosoluble et facilement excrété.

Le fonctionnement optimal de cette chaîne enzymatique de détoxification est dépendante d'un apport équilibré de vitamines, de cofacteurs, de micronutriments. La production inévitable de radicaux libres toxiques dans la phase 1, sera minimisée par les antioxydants endo- et exogènes.

Tests explorant ce processus de détoxification

- **Porphyrines urinaires**
- **Test à la caféine** : exploration de la phase I d'oxydation
- **Test à l'Acetaminophen** : exploration de la phase II de solubilisation
- **Polymorphisme génétique des enzymes de détoxification**, appartenant aux tests pharmacogénétiques d'avenir.

Les cytochromes P450, responsables de la phase I, constituent une superfamille de 1200 membres connus, classées en familles, sous-familles, etc....

Ex. **CYP2D6** participe au métabolisme oxydatif de 25 % des médicaments couramment prescrits (antidépresseurs, neuroleptiques, opiacés, antiarythmiques,...) Il a un polymorphisme génétique marqué (80 allèles) et une variabilité interethnique marquée, qui expliquent les différences individuelles d'effets des médicaments ou des toxiques.

Ces cytochromes P450 ne sont pas spécifiques d'un substrat. Au contraire, ils peuvent

catalyser la métabolisation de milliers de composés différents - même des composés nouvellement synthétisés.

Ces enzymes ne sont pas produites en permanence, mais leur synthèse est induite par la présence de leurs substrats, mais peuvent aussi être inhibées par la présence en synergie d'autres substances.

Les variations entre individus dans la séquence de gènes est fréquente. On peut distinguer trois phénotypes dans la population: (variation ethnique importante)

- les métaboliseurs ultra-rapides
- les métaboliseurs rapides
- les métaboliseurs lents

Un polymorphisme génétique est également décrit pour d'autres enzymes que le cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme des xénobiotiques, par exemple, la glutathion-S-transférase et la N-acétyltransférase, avec la aussi d'importantes modifications d'activité.

L'analyse des polymorphismes permet de mettre en évidence la base génétique des perturbations des activités enzymatiques et d'orienter l'identification des substances incriminées. Une éviction des agents responsables permet en principe une disparition voir une diminution des effets adverses et réduction du risque cancérigène qui est lié à certaines de ces substances.

Les cellules dendritiques sont spécialisées pour la présentation de l'antigène aux lymphoT helper. C'est cette présentation qui détermine l'activation des cellules TH1 ou TH2.

Les cytokines de type TH1 (pro-inflammatoire) activent l'immunité cellulaire et inhibent la réponse TH2. Les réactions de type 1 sont pro-inflammatoire et d'hypersensibilité retardée.

Les cytokines de type 2 activent l'immunité humorale (Anticorps) et inhibent la réaction TH1. Les réponses de type 2 sont associées à l'hypersensibilité immédiate et l'allergie.

Le **test MELISA** développé par le professeur **Vera Stejskal** de l'université de Stockholm, permet de mesurer avec fiabilité la susceptibilité des patients aux métaux lourds. Il permet de déterminer si les lymphocytes T d'un patient possèdent génétiquement des récepteurs membranaires pour des métaux lourds couplés à des structures organiques. En effet, un métal n'est pas antigénique par lui-même. Il doit être couplé à un transporteur dont il a modifié la structure. De là, son rôle dans l'étiologie des processus auto-immuns et des maladies neuro-dégénératives

MELISA® : une séparation des cellules mononucléées et leur mise en culture est de rigueur. En présence de petites doses de métaux, on mesure un indice de prolifération, sans caractérisation ni des cellules, ni du type de réaction immunitaire

éventuellement provoquée par l'activateur utilisé

Le **test LAT (Lymphocytes Activation Test)** est un bon indicateur de l'existence d'une sensibilité du système immunitaire à un polluant (qui peut être solubilisé) donné. Il doit être demandé de manière ciblée en fonction des résultats d'analyses faites sur les prélèvements "à domicile" et de l'anamnèse du patient

L'approche consiste en une méthode de mise en présence des cellules immunocompétentes des patients avec des activateurs définis. Ces activateurs peuvent aussi bien être des métaux lourds (mercure, nickel, platine, titane...) que des molécules métallo-organiques (thiomersal), ou encore des molécules biocides (DDT, EULAN, perméthrine...) et retardatrices de flamme (PCP, TBEP, TCEP...).

Il permet avec l'aide des techniques habituelles de la cytométrie de flux (marquages intra- et extra cellulaires) de caractériser précisément le type cellulaire ainsi que les cytokines (IL-2, IFN γ , IL-12) produites par les dites cellules. Nous sommes dès lors en mesure de proposer une approche multicellulaire de l'activation des cellules immunitaires et de définir le type de réaction provoquée par les activateurs TH0, TH1 ou TH2.

L'excès de radicaux libres provoquent des perturbations au niveau de différentes structures moléculaires avec de graves conséquences pathologiques. La molécule d'ADN y est particulièrement sensible. Son oxydation aboutit à la génération de fragments de **8-hydroxy-2'-desoxyguanosine** dont les taux urinaires augmentés, reflètent un stress oxydatif au niveau de l'ADN spécifiquement.

Ces lésions de l'ADN vont évoluer de trois façons possibles

- Réparation
- Apoptose
- Cancérisation

Le **test des comètes** permet de mesurer les cassures induites directement par un agent génotoxique, indirectement lors des processus enzymatiques de réparation des dommages et enfin lors de processus secondaires de fragmentation de l'ADN tel que l'apoptose. Ce test permet d'établir la relation dose-effet. C'est un test d'électrophorèse en gel d'agarose de cellules isolées. Après électrophorèse, les noyaux dont l'ADN a subi des cassures prennent une forme de comète et les noyaux dont l'ADN n'est pas endommagé restent ronds.

Le test de **numérisation des micronoyaux** est réalisé sur cellules eucaryotes. Lors d'une lésion majeure de l'ADN, une fraction de chromosome ou un chromosome entier après la division cellulaire peut se détacher et former un micronoyau visible après coloration au microscope. Ce test donne une indication du potentiel clastogénique ou aneuploïdogène d'une molécule en déterminant la formation des micronoyaux au sein d'un tissu se divisant activement. Appliqué aux lymphocytes humains, il permet

d'évaluer l'exposition aux toxiques

En conclusion

Il est évident que dans le temps imparti, seule une partie des tests possibles a été décrite.

Devant l'étiologie souvent multifactorielle des maladies environnementales, le travail du médecin s'apparente à celui du détective. Au moyen d'une batterie de tests, choisi en fonction des pistes suivies, on dégagera des algorytmes précoces d'état de santé et des schémas préventifs et thérapeutiques directement utilisables sur le terrain.

Pour moi, s'il est certain qu'un test pris isolément n'a aucune valeur diagnostique, il ne s'agit pas de les réaliser tous sans discernement. Ce serait irréaliste financièrement et éthiquement malhonnête.