

Chimie et santé :

risques et bienfaits

On sous-estime trop souvent l'importance du rôle joué par la chimie dans l'amélioration de notre environnement sanitaire quotidien. Ainsi, dans le domaine de l'hygiène, elle permet le développement de méthodes analytiques élaborées et de l'antisepsie. La compréhension des maladies et une grande partie de la recherche thérapeutique se fondent de plus en plus sur la biochimie, qui elle-même s'appuie sur la chimie. Ce sont les prouesses de la chimie qui ont conduit à la production de médicaments d'une efficacité exceptionnelle (**Figure 1**). Ces bienfaits sont indéniables, comme en témoignent les exemples décrits dans cet ouvrage.

Néanmoins, deux questions de fond se posent : les substances produites par les chimistes sont-elles à l'origine de risques pour la santé ? Et comment appréhender ces risques dans une société inquiète, et somme toute assez critique ? Deux thèmes permettront d'illustrer le problème des effets nocifs potentiels imputés aux substances chimiques : le cancer et l'asthme (et plus

généralement les maladies dysimmunitaires).

1 Le cancer et ses facteurs de risque

De nombreuses études fondées sur la méthodologie des **méta-analyses** ont permis de quantifier l'importance de plusieurs facteurs de risque à l'origine des cancers, en précisant quelles sont les populations exposées aux cancers, ainsi que le taux de cancers dans ces populations. Ces méta-analyses, bien que présentant certaines limites, notamment lorsqu'il s'agit de faibles voire de très faibles doses, constituent un outil puissant. Les marges d'erreur étant prises en compte, les différentes études convergent vers des résultats analogues [1, 2].

Il existe une dizaine de facteurs de risque majeurs



Figure 1

La recherche thérapeutique, fondée sur la biochimie, elle-même fondée sur la chimie, a permis la découverte des médicaments efficaces que nous connaissons.



Figure 2

Tabac et alcool font partie des principaux facteurs de risques pour développer un cancer.

de développer un cancer : le **tabac** (à l'origine d'environ 18 % des cancers), l'**alcool** (8 %), les agents infectieux (3 %) et l'**obésité** (2 %) représentent les facteurs de risque les plus importants (**Tableau 1 et Figure 2**).

Viennent ensuite les maladies professionnelles dont uniquement certaines, bien répertoriées, ont pour origine une exposition prolongée à des produits chimiques : certains produits toxiques, auxquels sont exposées des personnes travaillant dans des environnements professionnels particuliers, présentent des risques de cancer importants, comme l'illustre tragiquement le cas de l'**amiante** (**Figure 3**). Toutefois, si personne ne met en doute l'effet cancérigène de l'amiante aux fortes doses auxquelles étaient exposés certains ouvriers du bâtiment – attesté par le nombre et la spécificité des cancers de la plèvre observés chez ces ouvriers –, la question est beaucoup plus délicate en ce qui concerne l'exposition aux faibles concentrations constatées chez les personnes vivant ou travaillant dans des locaux

contenant de l'amiante. Les études toxicologiques et épidémiologiques, même lorsqu'elles s'appuient sur une modélisation mathématique, ne permettent pas de trancher clairement. Se pose alors la question de la **relation entre la dose des produits toxiques et l'effet clinique**, soulevant le problème du **principe de précaution** et de son application, qui sera discuté dans la dernière partie de ce chapitre.

La pollution elle-même, largement mise en accusation, est un terme général qui recouvre des réalités et correspond à des substances très diverses. Les deux études précitées s'accordent pour considérer que, dans l'état actuel de nos connaissances, le risque avéré de cancer lié aux polluants ne dépasse pas 1 à 2 % (**Tableau 1**).

En fait, les causes des maladies sont le plus souvent multifactorielles. Dans le cas des cancers, outre les facteurs de risque évoqués précédemment (tabac, alcool, obésité...), responsables de près de 35 à 40 % des cas de cancers, l'hérédité et, plus généralement, les facteurs génétiques jouent un rôle majeur, avec l'implication habituelle de plusieurs gènes de prédisposition. Dans le cas du cancer du sein, il existe des facteurs génétiques donnant lieu à une expression forte, car **monogéniques**, qui prédisposent au cancer du sein ; mais ce sont des cas relativement rares (moins de 5 % des cas). Certains gènes de prédisposition font partie d'un ensemble complexe de gènes et leur expression apparaît moins clairement. C'est le

Figure 3

L'amiante est un matériau d'origine naturelle, cause de maladies professionnelles.



Tableau 1 – Nombre des cas de cancers et proportions attribuées à différents facteurs en France en 2000 [1]. Le total des pourcentages de cancers imputables à un facteur de risque identifié atteint 40 %. Il reste donc 60 % des cancers pour lesquels aucun facteur de risque environnemental n'est imputable.

Facteurs de risques	Nombre	% de tous les cancers
Tabac	50 562	18,2
Alcool	22 705	8,2
Agents infectieux	9 077	3,3
Obésité et surpoids	6 219	2,2
Inactivité physique	5 838	2,1
Rayons UV	5 614	2,0
Thérapie hormonale Contraceptifs oraux	5 159	1,9
Risques professionnels	3 209	1,2
Facteurs génétiques	2 038	0,7
Polluants	1 416	0,5

cas d'un gène de prédisposition au cancer du poumon, qui s'avère être un récepteur de la nicotine, ce qui est bien la marque d'une corrélation positive entre cancer du poumon et environnement tabagique [3]. Cette prédisposition génétique pourrait rendre compte, tout au plus, de 10 % des cas de cancers. Ce qui laisse plus de 50 % des cancers sans causes décelables ou bien identifiées !

Il existe probablement d'autres facteurs de risque liés à l'environnement, conçu au sens large (comportement de l'individu et exposition à l'environnement physique, chimique et infectieux), un problème vaste et complexe qui n'est pas réductible à la pollution. Il faut aussi noter la survenue possible de modifications **épigénétiques** qui semblent souvent liées à l'environnement (de façon encore mal déterminée), et qui peuvent modifier l'expression de certains gènes, à l'origine éventuelle de certains cancers.

Un autre facteur est le **hasard** : des **mutations** peuvent survenir par hasard et donner lieu à l'émergence de cancers. Il paraît alors légitime de se demander quel est le rôle respectif de l'environnement et du hasard dans la survenue des marques épigénétiques.

Le problème est complexe. Les produits chimiques ont un rôle certain – illustré par l'exemple des maladies professionnelles – mais de nombreuses questions subsistent qui méritent des études et des réflexions approfondies, plutôt que des affirmations péremptoires et catastrophistes.

2 L'asthme/les allergies et leurs facteurs de risque

2.1. Épidémiologie

Dans les pays industrialisés, l'augmentation de la fréquence des maladies dysimmunitaires comme l'asthme et, de façon plus générale, des allergies et des maladies auto-immunes, est incontestable et très

LES MALADIES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire a pour rôle de défendre notre organisme contre les corps étrangers comme les virus, les bactéries, les parasites, les cellules cancéreuses, ou même les greffes. Certaines anomalies qui surviennent dans son fonctionnement sont à l'origine de maladies dites **dysimmunitaires**. Elles regroupent les maladies allergiques (rhinite, asthme, conjonctivite allergique, eczéma) et les maladies auto-immunes (l'organisme produit des anticorps ou des cellules T attaquant ses propres tissus).

préoccupante. L'âge auquel apparaissent ces pathologies est de plus en plus précoce ; même des nourrissons sont désormais atteints de diabète insulino-dépendant. Les maladies allergiques de l'enfant (**Figure 4**) se rencontrent de plus en plus tôt et de plus en plus fréquemment, souvent dans les familles où sont diagnostiqués des cas de maladies allergiques (**Encart « Les maladies du système immunitaire »**).

Quel rôle joue la pollution par les substances chimiques dans le déclenchement de ces maladies et notamment de l'asthme ? L'idée reçue sur cette question est que l'augmentation de la pollution est à l'origine de l'accroissement de la fréquence de l'asthme. Il est bien exact que, pour un sujet souffrant d'insuffisance respiratoire, la maladie est généralement aggravée les jours de pic de pollution : augmentation du nombre d'hospitalisations pour troubles respiratoires, accroissement faible mais significatif de la mortalité. Mais mettre en évidence un facteur aggravant n'équivaut pas à trouver la raison véritable de l'augmentation de la fréquence d'une maladie !



Figure 4

Les allergies sont en augmentation spectaculaire dans les pays industrialisés.

En particulier, l'élévation actuellement observée de la fréquence de l'asthme n'est pas corrélée à un accroissement de la pollution atmosphérique (qui n'a pas considérablement augmenté dans les villes au cours des vingt dernières années), même si les asthmatiques avérés peuvent présenter une aggravation transitoire de leurs symptômes au moment des pics de pollution. L'asthme résulte d'une allergie à diverses protéines inhalées, les allergènes, et c'est l'exposition à ces allergènes et non à des polluants chimiques qui est responsable des crises. Il faut donc trouver ailleurs, dans l'environnement, mais pas dans la pollution chimique, l'explication de l'augmentation spectaculaire de l'asthme observée dans les pays industrialisés.

En élargissant le champ d'étude, un parallèle, *a priori* surprenant, peut être fait entre l'augmentation des maladies auto-immunes et allergiques, et la diminution des grandes maladies **infectieuses** (tétanos, paludisme, tuberculose, hépatites...) (**Figure 5**). Depuis vingt ou trente ans, la fréquence des maladies dysimmunitaires a considérablement augmenté. Pour les deux types de maladies (auto-immunes et allergiques), les fréquences ont évolué de façon parallèle. Pour les maladies infectieuses, la tendance est inverse.

Les maladies infectieuses, qui rappelons-le sont provoquées par des bactéries, virus ou champignons, ainsi que les maladies parasitaires peuvent toucher n'importe quel orga-

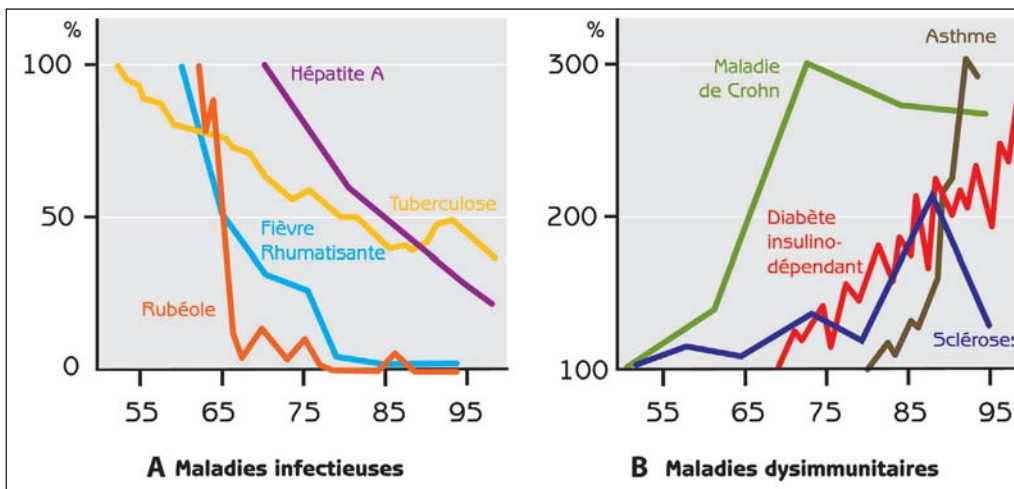


Figure 5

Évolution des maladies infectieuses (A) et des maladies dysimmunitaires (B) au cours de ces quarante dernières années [4].

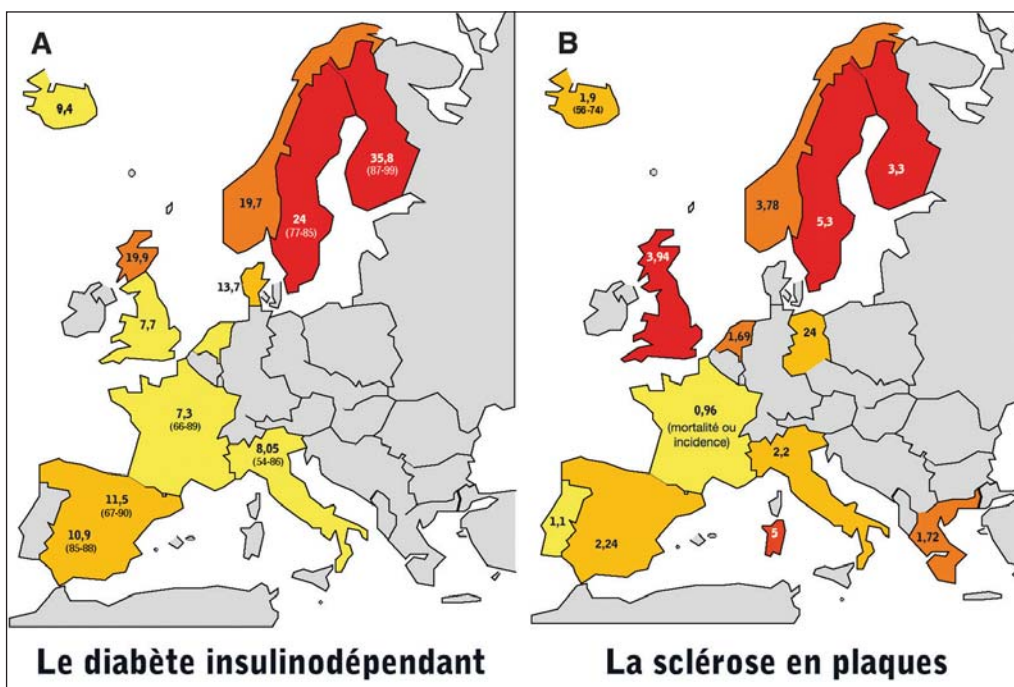
Figure 6

Incidence du diabète insulino-dépendant (IDDM) (A) et de la sclérose en plaques (B) en Europe par pays et pour 100 000 habitants [4].

nisme vivant, animal ou végétal. Elles sont plus ou moins contagieuses. Leur mode de transmission est variable.

Pour aborder la relation possible entre la diminution de la fréquence des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies dysimmunitaires, il est important d'examiner de près non seulement les fréquences mais aussi la distribution géographique de

ces maladies dans le monde (Figure 6). Pour les maladies auto-immunes comme le diabète, on observe un gradient nord-sud en Europe : la fréquence de ces maladies est beaucoup plus élevée en Europe du Nord qu'au sud. La cause de ce gradient peut certes être attribuée en partie à la génétique – un Scandinave est différent d'un Portugais, etc.



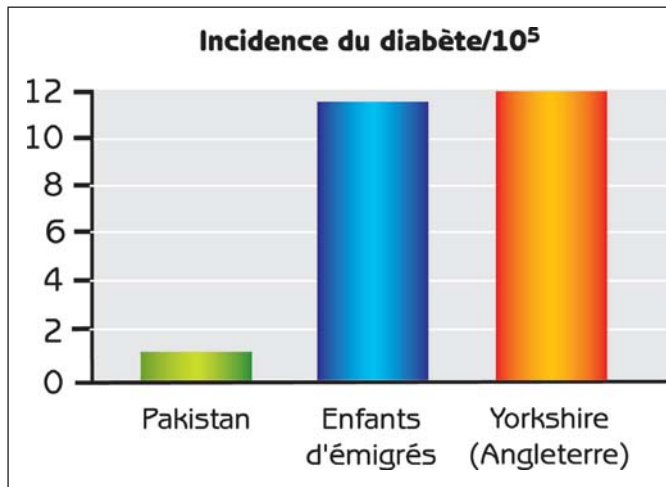


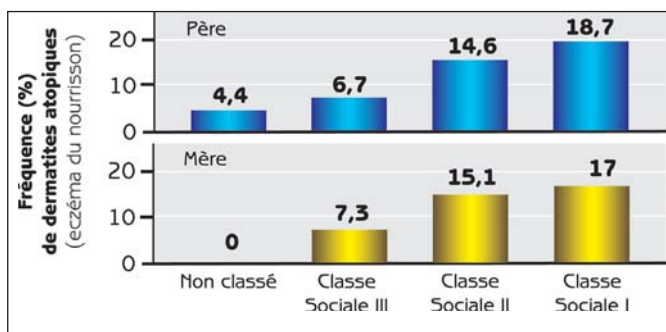
Figure 7

Incidence du diabète insulino-dépendant chez les enfants ayant émigré du Pakistan en Angleterre (Yorkshire). Lorsqu'une famille pakistanaise émigre du Pakistan – où la fréquence du diabète est faible – en Angleterre, dès la première génération, la fréquence du diabète chez les enfants pakistanaise est équivalente à celle des Anglais. (Staines A. (1997) et Bodansky H. J. (1992).)

Mais la génétique joue en fait un rôle mineur, et cela peut être prouvé si l'on étudie la migration des populations et **le rôle de l'environnement local socio-économique sur l'apparition de certaines maladies auto-immunes**. Par exemple, la fréquence du diabète insulino-dépendant augmente brutalement dès la première génération chez les enfants d'immigrés pakistanaise en Angleterre et est pratiquement identique à celle observée chez les enfants britanniques (Figure 7). Une même observation est faite sur les enfants chinois immigrés en Californie. Cette observation est vérifiée lorsqu'un enfant est âgé de moins de 7-8 ans au moment de la migration alors que plus âgé il garde une forme « d'imprégnation » de son environnement d'origine.

Figure 8

Fréquence des dermatites atopiques (eczéma du nourrisson) selon le niveau de revenu des familles [5].



On peut alors se demander ce qui différencie les pays avec un environnement pré-disposant à la maladie, de ceux où la maladie est rare. L'exemple de la maladie de Crohn est également significatif et prouve encore une fois que la distribution des maladies auto-immunes n'est pas uniforme à l'échelle mondiale et se concentre dans les pays au niveau sanitaire et socio-économique relativement élevé. Au sein même de l'Europe, il existe une corrélation hautement significative entre la fréquence de ces maladies et le produit national brut (PNB), qui se traduit de nouveau par un gradient nord-sud avec une différence significative entre les pays scandinaves et les pays méditerranéens ; de plus, on observe localement une corrélation avec le niveau de revenus de la famille : plus les familles sont aisées, plus les maladies dysimmunitaires sont fréquentes (asthme ou eczéma du nourrisson) (Figure 8).

Comment ces facteurs environnementaux et socio-économiques interviennent-ils ? Les corrélations observées peuvent-elles être de véritables relations de cause à effet ?

2.2. Corrélation entre la diminution des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies dysimmunitaires

Des observations précédentes est née l'hypothèse selon laquelle l'augmentation des maladies allergiques et auto-immunes n'est pas due à un

accroissement de la pollution, mais à une diminution des infections auxquelles est exposée la population des pays développés. Des éléments supplémentaires viennent appuyer cette hypothèse.

En étudiant la fréquence de ces maladies en fonction de l'âge où les enfants sont exposés à leurs camarades, c'est-à-dire en fonction de l'âge où les enfants sont envoyés à la crèche ou à l'école, il a été prouvé que les maladies allergiques étaient d'autant plus fréquentes que les enfants étaient gardés plus longtemps à la maison. Une autre étude a porté sur l'**endotoxine** détectée dans l'environnement. Elle montre que plus le taux d'endotoxine issue de bactéries est élevé, plus la fréquence de l'asthme est faible, alors que pour les manifestations respiratoires non asthmatiques, la corrélation est inverse.

Assurément, l'un des facteurs qui prédispose à ces maladies allergiques et auto-immunes est donc la diminution de l'exposition aux agents infectieux, qu'il s'agisse de la diminution des grandes maladies infectieuses (tuberculose, hépatites...) ou des conditions générales d'hygiène comme l'amélioration sanitaire de la qualité de l'eau et de la nourriture (chaîne du froid).

Il est important d'établir, à l'aide de modèles expérimentaux et d'essais thérapeutiques, une relation causale dans le lien existant entre la diminution des infections et l'augmentation des maladies dysimmunitaires. Nous avons mené une étude sur une souche de souris qui présente

spontanément un diabète proche du diabète humain, la souris « NOD ». La fréquence de la maladie atteint presque 100 % quand les souris sont élevées dans une animalerie aseptisée, alors qu'elle est moins fréquente, voire absente, dans une animalerie conventionnelle. Il suffit alors de décontaminer ces dernières souris (contaminées par divers pathogènes : bactéries, etc.) en donnant naissance à leurs souriceaux par césarienne et en les isolant de toute contamination pour atteindre à nouveau une fréquence d'apparition du diabète proche de 100 %. Inversement, il suffit d'infecter délibérément des souris « propres », et donc sujettes au diabète, par divers agents infectieux, virus, bactéries, parasites pour ne pas voir apparaître la maladie.

2.3. Mécanismes de la protection des maladies auto-immunes et allergiques par les infections

Afin d'expliquer le lien entre les infections et leur effet protecteur sur les maladies auto-immunes et allergiques, plusieurs mécanismes peuvent être envisagés.

Tout d'abord, celui de la **compétition antigénique**. En Afrique, où il existe beaucoup d'infections (notamment le paludisme), le système immunitaire est fortement sollicité et quand on lui présente des antigènes faibles comme les allergènes, les réponses allergiques ne se développent pas ou très peu. Inversement, quand le système immunitaire est moins sollicité, on voit apparaître les maladies

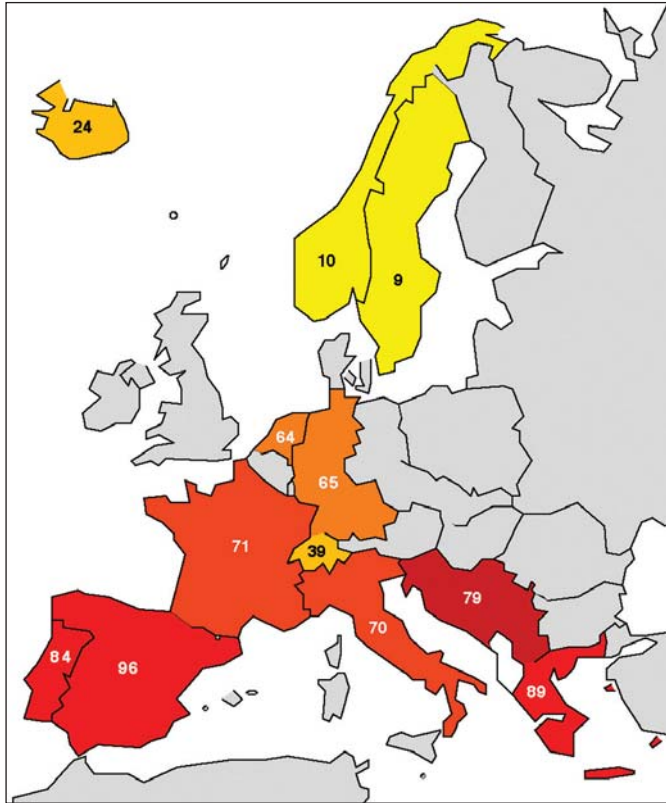


Figure 9

Répartition des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite A en Europe par pays et pour 100 000 habitants.

allergiques avec une grande fréquence. Cette compétition fait intervenir des facteurs homéostatiques, qui permettent le maintien d'un taux constant de cellules lymphocytaires, notamment des « hormones immunitaires » comme certaines cytokines et chimiokines.

Un autre type de mécanisme peut intervenir, appelé « **by-stander suppression** ». Après infection par un agent pathogène, la réponse immunitaire anti-infectieuse est régulée par des phénomènes de suppression. Ces phénomènes touchent les réponses immunitaires développées contre d'autres antigènes, sans lien avec les agents infectieux comme les allergènes.

Il existe un troisième type de mécanisme dû à la présence de molécules (ligands) présentes dans les agents pathogènes qui viennent **stimuler certains récepteurs** (appelés TOLL) impliqués dans l'immunité anti-infectieuse. Leur stimulation chez les souris NOD les protège du diabète, et l'on peut imaginer que l'infection par divers microbes peut ainsi déprimer les réponses immunitaires. Si des analogues de ces ligands sont injectés à des souris non encore diabétiques, la maladie peut être prévenue.

Revenant au gradient nord-sud, la fréquence des anticorps antiviral de l'hépatite A est beaucoup plus grande dans les pays du sud que du nord de l'Europe, image en miroir du gradient de la fréquence des maladies auto-immunes mentionné plus haut. Il est intéressant de noter que des travaux récents ont montré que le récepteur du virus de l'hépatite A était exprimé par certaines cellules de l'immunité (dites Th2), ce qui pourrait expliquer comment l'hépatite A protège contre l'asthme (**Figure 9**).

En conclusion, il est clair que la pollution n'est pas la cause principale de l'augmentation de la fréquence de l'asthme. Il faut prendre en compte des facteurs génétiques, environnementaux, socio-économiques, qui conditionnent la diminution des maladies infectieuses et en particulier l'amélioration de la qualité de l'eau et des autres conditions liées à l'hygiène.

3 Le principe de précaution

Pour revenir à la question du cancer, il est certain que la fréquence des cancers augmente en France et dans le monde en général (**Tableau 2**). La constatation de l'augmentation parallèle de nouveaux types de pollution a amené certaines personnes à une conclusion hâtive et non argumentée selon laquelle les cancers étaient principalement dus à la pollution. Mais la réalité est bien plus complexe que cela.

L'estimation du nombre de cancers, calculée en fonction de l'augmentation de la population et de l'augmentation de la longévité, réalisée par des statisticiens reconnus, prévoit une augmentation de 50 % de leur nombre. L'augmentation observée est largement inférieure à cette prévision, ce qui prouve bien que l'affirmation précédente est erronée. Cela ne veut pas dire pour autant que les éléments constitutifs de la pollution, notamment certains produits chimiques, ne sont pas à l'origine de certains cancers ; mais il n'est pas sérieux d'utiliser des affirmations non argumentées par des faits scientifiquement prouvés pour avancer qu'une théorie est vérifiée.

L'Appel de Paris du 7 mai 2004¹, signé par bon nombre de scientifiques, illustre bien ce propos, affirmant que la pollution chimique est responsable de toute une série de maladies et de millions de morts dans le monde, alors qu'aucun **début de preuve n'est avancé**.

Ce genre d'affirmation péremptoire, qui engendre la peur au-delà de la réalité elle-même, pose un problème sérieux et devrait être l'occasion d'un véritable débat. Le principe de précaution, inscrit à présent dans la Constitution, devrait être revisité, au moins dans la manière de l'appliquer. Il est clair que toutes les précautions nécessaires doivent être prises, mais il ne faudrait pas qu'il en résulte des conséquences plus graves que les risques dont on veut se préserver. Ainsi, des cas

1. Appel de Paris du 7 mai 2004 : **Article 1** : Le développement de nombreuses maladies actuelles est consécutif à la dégradation de l'environnement des anticorps nuisibles à ses propres tissus ; **Article 2** : La pollution chimique constitue une menace grave pour l'enfant et pour la survie de l'homme ; **Article 3** : Notre santé, celle de nos enfants et celle des générations futures étant en péril, c'est l'espèce humaine qui est elle-même en danger.

Tableau 2 – Mortalité par cancers en France (Jougla *et al.* [1]).

	Hommes	Femmes	TOTAL
Nombre de décès en 1968	58 857	46 826	105 683
Nombre de décès en 2002	87 843	58 577	146 420
Variation du nombre de décès entre 1968 et 2002	49 %	25 %	38,5 %

de sclérose en plaques ont été observés chez quelques sujets vaccinés contre l'hépatite B. Aucune relation entre vaccin et apparition de la maladie n'a pu être prouvée, qu'il y ait ou non un doute. Il est certain que l'arrêt de fait de la campagne de

vaccination contre l'hépatite B s'est traduit par de nombreux cas d'hépatites graves, entraînant cirrhoses et cancers du foie concernant beaucoup plus de sujets que ceux qui auraient pu développer une sclérose en plaques après la vaccination.

Conclusion

Il est essentiel de réfléchir à la façon de communiquer entre les scientifiques d'un côté, le pouvoir politique et le public de l'autre, ce dernier n'ayant, en général, peu ou pas de culture scientifique. L'éducation et le développement de l'esprit scientifique critique dans les médias sont une condition nécessaire, pas nécessairement suffisante. Malheureusement les scientifiques n'ont pas encore trouvé la bonne façon de régler ce problème de communication. Une autre approche, bien sûr, est de renforcer la culture scientifique dans l'enseignement primaire et secondaire en y associant tout l'esprit critique nécessaire.

Bibliographie

[1] Les causes du cancer en France. (Septembre 2007). Rapport commun avec l'Académie de médecine, le Centre international de recherche sur le cancer (OMS-Lyon) et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

[2] Danaei G., St. Vander Hoorn S., Lopez A.D., Murray C.J., Ezzati M. and the Comparative risk assessment collaborating group. (2005). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*, **366**: 1784-1793.

[3] Hung R.J., McKay J.D., Gaborieau V., Boffetta P., Hashibe M., Zaridze D., Mukeria A., Szeszenia-Dabrowska N., Lissowska J., Rudnai P., Fabianova E., Mates D., Bencko V., Foretova L., Janout V., Chen C., Goodman G., Field J.K., Liloglou T., Xinarianos G., Cassidy A., McLaughlin J., Liu G., Narod S., Krokan H.E., Skorpen F., Elvestad M.B., Kristian Hveem, Vatten L., Linseisen J., Clavel-Chapelon F., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Lund E., Martinez C., Bingham S., Rasmuson T., Hainaut P., Riboli E., Ahrens W., Benhamou S., Lagiou P., Trichopoulos D., Holca'tova' I., Merletti F., Kjaerheim K., Agudo

A., Macfarlane G., Talamini R., Simonato L., Lowry R., Conway D.I., Znaor A., Healy C., Zelenika D., Boland A., Delepine M., Foglio M., Lechner D., Matsuda F., Blanche H., Gut I., Heath S., Lathrop M., Brennan P. (2008). A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*, **452**.

[4] Bach J.F. (2002). The effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *New Engl. J. Med.*, **347**: 911-920.

[5] Werner et al. (2002). *British Journal of Dermatology*, **147**: 95-104.