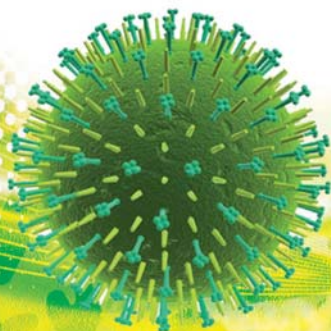


La chimie et la santé

au service de l'homme

Jean-François Bach
Mireille Blanchard-Desce
Patrick Couvreur
Frédéric Dardel
Carine Giovannangeli
Jean-Pierre Mafrand
Daniel Mansuy
Bernard Meunier
Marc Port

*Coordonné par
Minh-Thu Dinh-Audouin
Rose Agnès Jacquesy,
Danièle Olivier et Paul Rigny*




EDP
SCIENCES



**l'actualité
chimique**
LIVRES

La chimie et la santé, au service de l'homme



Cet ouvrage est issu du colloque « Chimie et santé, au service de l'homme », qui s'est déroulé le 1^{er} octobre 2008 à la Maison de la Chimie.



Collection dirigée par Paul Rigny

La chimie et la santé, au service de l'homme

Jean-François Bach, Mireille Blanchard-Desce, Patrick Couvreur,
Frédéric Dardel, Carine Giovannangeli, Jean-Pierre Maffrand,
Daniel Mansuy, Bernard Meunier, Marc Port

Coordonné par Minh-Thu Dinh-Audouin,
Rose Agnès Jacquesy, Danièle Olivier et Paul Rigny



Conception de la maquette intérieure et de la couverture :
Pascal Ferrari

Conception des graphiques : Pascal Ferrari
et Minh-Thu Dinh-Audouin

Mise en page : Arts Graphiques Drouais (28100 Dreux)

Imprimé en France

ISBN : 978-2-7598-0488-7

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du code pénal.

© EDP Sciences 2010

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar, P.A. de Courtabœuf, BP 112
91944 Les Ulis Cedex A, France

Ont contribué à la rédaction de cet ouvrage :

Jean-François Bach

Académie des Sciences

Mireille Blanchard-Desce

*Laboratoire de chimie
et photonique moléculaires,
UMR CNRS 6510
Université de Rennes 1*

Patrick Couvreur

*Laboratoire de physico-chimie,
pharmacotechnie
et biopharmacie,
UMR CNRS 8612
Université Paris Sud*

Frédéric Dardel

*Laboratoire de cristallographie
et RMN biologiques,
UMR CNRS 8015
Université Paris Descartes, Paris*

Carine Giovannangeli

*Muséum National d'Histoire
Naturelle,
Laboratoire Régulations
et dynamique des génomes,
INSERM U565, UMR CNRS 7196
Paris*

Jean-Pierre Maffrand

*Ancien Directeur
de la Recherche Amont
à Sanofi-Aventis*

Daniel Mansuy

*Laboratoire de chimie
et biochimie pharmacologiques
et toxicologiques,
UMR CNRS 8601
Université Paris 5*

Bernard Meunier

PALUMED

Marc Port

Guerbet

Équipe éditoriale

Minh-Thu Dinh-Audouin,

Rose Agnès Jacquesy,

Danièle Olivier

et Paul Rigny

Vj ku' r ci g' k' p v g p v k' p p c m { ' i g h v' d i e p m

Sommaire

Avant-propos : par Paul Rigny	9
Préface : par Bernard Bigot	11
Introduction : Chimie et santé : risques et bienfaits par Jean-François Bach	13

Partie 1 Connaître le vivant

Chapitre 1 : Chimie <i>du</i> et <i>pour</i> le vivant : objectif santé par Daniel Mansuy	25
Chapitre 2 : Cibler l'ADN : pour la compréhension du vivant par Carine Giovannangeli	41

Partie 2 Soigner le vivant

Chapitre 3 : La chimie thérapeutique : de la biologie chimique à la découverte de nouveaux médicaments par Jean-Pierre Maffrand	61
Chapitre 4 : De la conception du médicament à son développement : l'indispensable chimie d'après la conférence de Fernando Albericio	77

Chapitre 5 : Chimie et biologie, un mariage particulièrement fécond d'après la conférence de Frédéric Dardel	91
Chapitre 6 : Les nanomédicaments : une approche intelligente pour le traitement des maladies sévères par Patrick Couvreur	105
Chapitre 7 : Molécules hybrides pour de nouveaux médicaments : mythe ou réalité ? par Bernard Meunier	125

Partie 3

L'imagerie pour les diagnostics du futur

Chapitre 8 : Nouvelles techniques d'imagerie laser par Mireille Blanchard-Desce	141
Chapitre 9 : Les agents de contraste dans l'imagerie par résonance magnétique, pour le diagnostic médical d'après la conférence de Marc Port	153
Glossaire	169
Crédits photographiques	179

Avant- propos

L'Actualité Chimique souhaite contribuer à faire connaître à un large public l'impact qu'ont, par leurs résultats, les sciences chimiques pour améliorer la qualité de leur vie quotidienne. Avec le même objectif, la Fondation de la Maison de la Chimie souhaite diffuser largement le contenu de la série de colloques intitulés « Chimie et... » qui, sur des thèmes transdisciplinaires, réunissent quelques-uns des meilleurs spécialistes du domaine choisi pour débattre des apports et des limites souvent mal connus des applications des sciences de la chimie dans la vie de chacun, ou plus globalement, dans le fonctionnement de nos sociétés. La rencontre entre ces deux initiatives donne naissance à une collection d'ouvrages « La chimie et... » qui veut pérenniser et populariser les enseignements des colloques. Après le premier volume, « La chimie et la mer, ensemble au service de l'homme », paru en août 2009 aux éditions EDP Sciences, c'est aujourd'hui « La chimie et la santé, au service de l'homme » que vous présente la collection *L'Actualité Chimique - Livres*.

Ces ouvrages apportent, par la participation de conférenciers de haut niveau (académiciens par exemple) qui font l'effort de mettre à la portée des curieux l'évolution de la connaissance la plus récente et la plus pertinente, une analyse critique accessible à des lecteurs familiers des revues de vulgarisation scientifique.

S'ils ne sont pas, *stricto sensu*, les comptes-rendus des colloques de la Fondation, ces ouvrages en présentent néanmoins fidèlement les contenus. Un soigneux travail de rédaction, mené en concertation avec les conférenciers en reprend les messages. Des éléments pédagogiques permettant l'accès du plus grand nombre et harmonisant les niveaux de formation nécessaires pour aborder les différents chapitres sont souvent ajoutés. Ce travail a été fait par une équipe éditoriale constituée de représentants de la Fondation, de *L'Actualité Chimique* ainsi que de la Fédération Française des Sciences pour la Chimie, qui a travaillé en étroite collaboration avec les conférenciers.

« La chimie et la santé, au service de l'homme » se

saisit de l'une des préoccupations majeures de nos concitoyens. Ils demandent que la société mette le bon état de leur santé au premier plan de ses priorités, ils savent que des progrès considérables ont été réalisés grâce à la science, ils en attendent toujours plus. Mais savent-ils que « la science » en l'occurrence, c'est souvent de la chimie ? Il faut leur faire réaliser tout ce que le progrès du médicament, celui des diagnostics qui permettent d'orienter les traitements de façon efficace et précoce, et même au-delà, tous les progrès de la connaissance du vivant au niveau moléculaire, que tous ces progrès ne

seraient pas sans la chimie. Cette démarche d'information n'est pas une démarche publicitaire. Dans cet ouvrage, ce sont les meilleurs scientifiques de la recherche publique et de la recherche industrielle qui viennent exposer leurs travaux de laboratoire. La place de la chimie transparaît naturellement de leurs exposés ; son importance ressort comme une évidence – dont les lecteurs se trouveront enrichis.

Paul Rigny

Rédacteur en chef

L'Actualité Chimique

Directeur de la collection

L'Actualité Chimique - Livres

Préface

Le lien étroit entre chimie et santé n'étant pas suffisamment connu du grand public, des médias, comme de nombreux scientifiques non spécialistes de ces deux domaines, nous avons souhaité rassembler des chercheurs chimistes et biologistes, et des responsables industriels pour faire le point sur la contribution des concepts, méthodes et applications des sciences de la chimie dans le domaine de la santé, et débattre de leur apport actuel ou futur dans la compréhension des mécanismes du vivant, et dans le diagnostic et le traitement des maladies.

On parle en général beaucoup plus des risques de la chimie pour la santé que de ses bienfaits, alors que force est de constater que la compréhension des maladies et la recherche thérapeutique s'appuient de plus en plus sur la biologie chimique, et que les prouesses de la chimie ont conduit à la conception de médicaments d'une efficacité exceptionnelle.

Néanmoins, un livre sur la chimie et la santé se devait de faire, de façon rigoureuse et scientifique que, le point sur deux questions de fond :

quel est l'impact réel des substances produites par les chimistes sur la santé ? Comment appréhender ces risques dans une société inquiète, et somme toute assez critique ? Ce sont les deux thèmes traités dans l'introduction de cet ouvrage.

Le premier chapitre montre comment, depuis une vingtaine d'années, la chimie a joué un rôle moteur dans la compréhension de la biologie du vivant (chimie du vivant) et que c'est grâce à la compréhension des mécanismes chimiques qui régissent notre organisme qu'il est possible d'intervenir sur certains de ses fonctionnements et de contribuer à la santé des hommes.

L'apport indispensable des outils de la chimie à la compréhension des mécanismes cellulaires est illustré par le ciblage de l'ADN. Les chimistes savent maintenant concevoir et synthétiser des molécules non seulement capables de se reconnaître mais aussi de modifier une séquence choisie de l'ADN. La richesse des applications, y compris potentielles, en thérapie génique est démontrée par des exemples.

Le chapitre consacré à la chimie thérapeutique étudie comment cette connaissance du vivant insufflée par la révolution génomique a su utiliser des méthodes de recherche de plus en plus élaborées permettant de passer au crible des millions de petites molécules pour cerner les fonctions physiologiques de nos protéines. Cette approche a permis de trouver de nouvelles molécules agissant spécifiquement sur la protéine, et même sur le gène qui code pour cette protéine, afin de neutraliser son action à l'origine de la maladie étudiée.

L'intérêt d'une organisation en pôles scientifiques rassemblant sur un même lieu géographique chimistes, biologistes, physiciens, cliniciens et industriels de la santé est présenté dans le chapitre suivant en termes d'efficacité scientifique et économique.

La découverte de nouveaux médicaments a nécessité et nécessite de plus en plus un dialogue constant entre les biologistes et les chimistes dans lequel la modélisation et la biologie structurale ont joué un rôle considérable, conduisant les chimistes à concevoir un véritable « lego » moléculaire.

Les exemples traités dans le chapitre sur les nanomédicaments illustrent les progrès spectaculaires que permet de réaliser le couplage de la compréhension des mécanismes cellulaires avec une

véritable ingénierie moléculaire, afin d'améliorer le traitement de maladies sévères (traitement anticancéreux, thérapie génique).

Cependant, pour des raisons sociologiques et par conséquent économiques, le contexte actuel devient de plus en plus difficile pour la création de nouveaux médicaments. Des exemples de molécules hybrides pouvant agir sur deux cibles à la fois sont présentés comme une voie intéressante pour les maladies qui sont traitées par des polytraitements ou pour celles qui conduisent à l'apparition de résistances au sein de l'organisme.

Le chimiste « moléculaire » a aussi très largement contribué au développement important de l'imagerie dans les sciences du vivant comme le montrent les exemples donnés dans le chapitre sur la microscopie multiphotonique et celui sur l'imagerie médicale. Le domaine des applications des agents de contraste s'élargit considérablement. Outils de diagnostic indispensables pour le suivi des pathologies et des traitements, ils évoluent vers l'imagerie moléculaire qui permettra de visualiser de façon non invasive un certain nombre de processus à l'échelle cellulaire ou moléculaire.

Bernard Bigot

**Président de la Fondation
de la Maison de la Chimie**

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 !



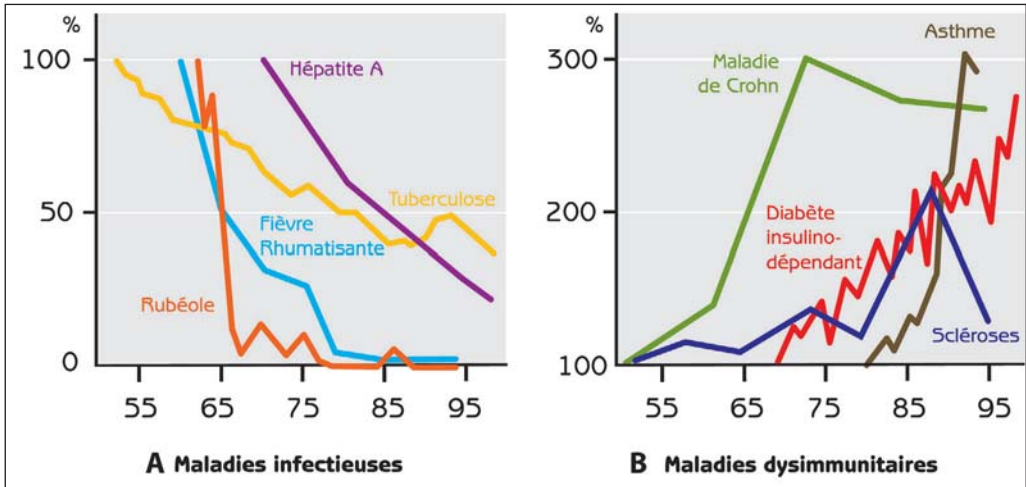
Figure 4

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-



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

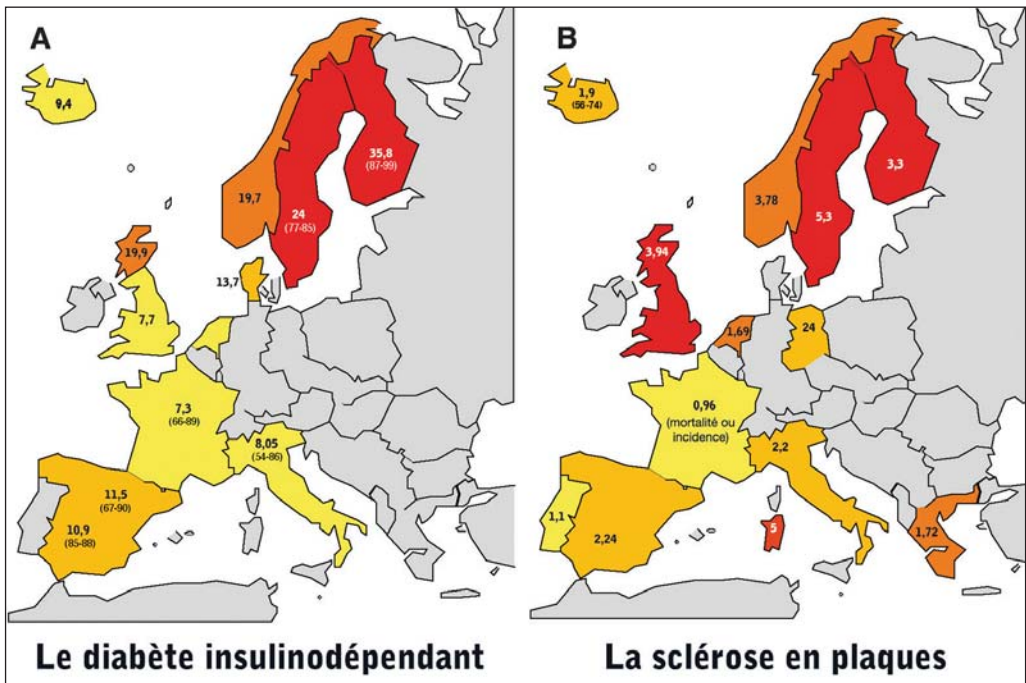
ces maladies dans le monde (Figure 6). Pour les maladies auto-immunes comme le diabète, on observe un gradient nord-sud en Europe : la fréquence de ces maladies est beaucoup plus élevée en Europe du Nord qu'au sud. La cause de ce gradient peut certes être attribuée en partie à la génétique – un Scandinave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

Figure 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].



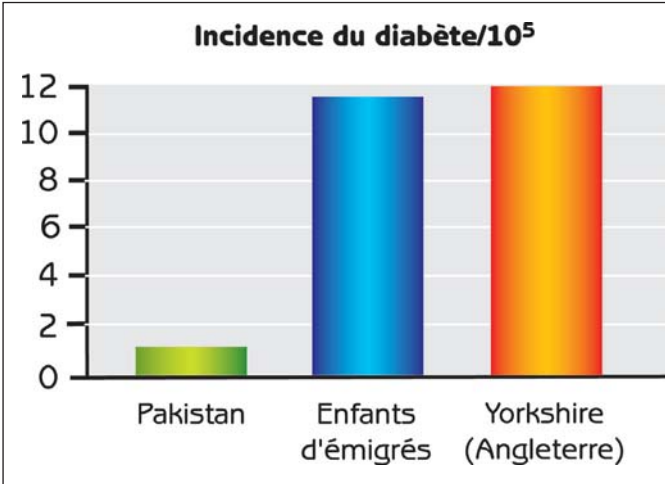


Figure 7

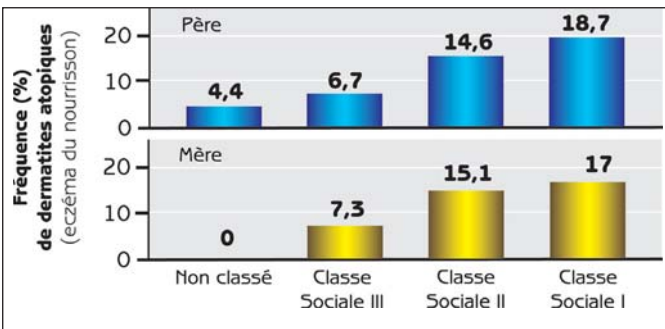
Incidence du diabète insulino-dépendant chez les enfants ayant émigré du Pakistan en Angleterre (Yorkshire). Lorsqu'une famille pakistanaise émigre du Pakistan – où la fréquence du diabète est faible – en Angleterre, dès la première génération, la fréquence du diabète chez les enfants pakistanaïses est 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 pakistanaïses 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.

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).

Figure 8

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



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

Pharmacotechnie, Biopharmacie – Châtenay-Malabry.

L., Gmouh S., Charpak, S., Caminade A.-M., Majoral J.-P., Blanchard-Desce M. (2006). *Angewandte Chemie*.

PARTIE 2-CHAPITRE 7

- Fig. 3 : CNRS Photothèque/Jannin François, Institut Gilbert Laustriat – Biomolécules et innovations thérapeutiques – Illkirch.
- Fig. 4 : CNRS Photothèque/Sevenet Thierry, Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) – Gif-sur-Yvette
- Fig. 5 : CNRS Photothèque/Fontana Yann, FR2424 – Station biologique de Roscoff. Photo prise à 30 m de profondeur à Porzh-Kamor, Ploumanac’h – Côtes d’Armor.
- Fig. 6 : CNRS Photothèque/Clantin Bernard, UMR 8161 – Institut de biologie de Lille.
- Fig. 10 : CNRS Photothèque/Institut Pasteur/Rogier C., URA 361 – Expression génétique et variabilité dans les systèmes multigénétiques – Paris.
- Fig. 13 : Kristian Peters, 2007 UTC.

PARTIE 3-CHAPITRE 8

- Fig. 12 : Krishna T.R., Parent M., Werts M.H.V., Moreaux

PARTIE 3-CHAPITRE 9

- Fig. 2 : CNRS/Photothèque/Rajau Benoît, UMR 6232 – Centre d’imagerie – eurosciences et d’applications aux pathologies (CI-NAPS) – Caen.
- Fig. 9 : Ruehm S.G., Christina H., Violas X., Corot C., Debatin J.F. (2002), MR Angiography With a New Rapid-Clearance Blood Pool Agent: Initial Experience in Rabbits, *Magnetic Resonance in Medicine*, **48** : 844-851.
- Fig. 10 : Dirksen M.S., Lamb H.J., Robert P., Corot C. de Ross A. (2003). Improved MR Coronary Angiography with Use of a New Rapid Clearance Blood Pool Contrast Agent in Pigs, *Radiology*, **227** : 802-808.
- Fig. 13 : Corot C., Robert P., Lancelot E., Prigent P., Ballet S., Guilbert I., Raynaud J.-S., Raynal I., Port M. (2008). Tumor Imaging Using P866, a High-Relaxivity Gadolinium Chelate Designed for Folate Receptor Targeting, *Magnetic Resonance in Medicine*, **60** : 1337-1346.