



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Idées et débats

La médecine évolutionniste : un nouveau regard sur la santé et les maladies



Evolutionary medicine: A new look on health and disease

F. Bauduer^{a,b,*}

^a UMR 5199 PACEA, université de Bordeaux, allée Geoffroy-Saint-Hilaire, 33615 Pessac cedex, France

^b Service d'hématologie, centre hospitalier de la Côte Basque, 64109 Bayonne cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 16 janvier 2017

Mots clés :

Évolution

Sélection naturelle

Darwinisme

Médecine évolutionniste

Épigénétique

RÉSUMÉ

La médecine évolutionniste représente une approche innovante provenant des différents concepts utilisés en biologie de l'évolution. Celle-ci intègre la vision initiale de Darwin, son actualisation à la lumière des avancées de la génétique et également les théories « dissidentes », en particulier l'épigénétique, qui rompt avec le paradigme génocentrique. Cet apport nous permet désormais de considérer sous un jour nouveau la physiopathologie d'un grand nombre d'affections, comme par exemple les processus infectieux, et nos maladies de civilisation en particulier l'obésité, le diabète de type 2, les allergies, ou les cancers. La médecine évolutionniste peut également améliorer notre compréhension de la variabilité interindividuelle des profils de susceptibilité à certaines maladies ou à divers médicaments. En outre, elle met l'accent sur l'impact de nos comportements et de l'environnement sur la genèse de bon nombre de pathologies.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Evolutionary medicine represents an innovative approach deriving from evolutionary biology. It includes the initial Darwin's view, its actualization in the light of progresses in genetics and also dissident theories (i.e. non gene-based) particularly epigenetics. This approach enables us to reconsider the pathophysiology of numerous diseases, as for instance, infection, and our so-called diseases of civilization especially obesity, type 2 diabetes, allergy or cancer. Evolutionary medicine may also improve our knowledge regarding inter-individual variation in susceptibility to disease or drugs. Furthermore, it points out the impact of our behaviors and environment on the genesis of a series of diseases.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Evolution

Natural selection

Darwinism

Evolutionary medicine

Epigenetics

1. Introduction

Ce n'est que très récemment que l'on a pu percevoir l'intérêt d'utiliser en médecine les concepts de la biologie évolutive et de l'anthropologie biologique. Il est devenu évident que l'histoire évolutive du genre humain et les changements environnementaux, qu'ils soient de nature biologique, physique ou socioculturelle,

pouvaient fournir des explications au développement de certaines pathologies. L'ouvrage de deux chercheurs américains, Randolph Nesse et George Williams, paru en 1994 [1] a constitué l'acte inaugural de cette nouvelle approche que représente la médecine évolutionniste. Celle-ci permet de comprendre comment le phénomène de sélection naturelle a façonné notre organisme et peut nous rendre davantage vulnérables à certaines maladies. Le terme « médecine darwinienne » parfois utilisé paraît trop restrictif car la théorie de Darwin n'explique pas tout et d'autres concepts sont venus la compléter, voire la mettre en défaut (cf. plus loin). Après avoir présenté succinctement les points principaux de la pensée

* Correspondance.

Adresse e-mail : frederic.bauduer@u-bordeaux.fr

évolutionniste, on rapportera quelques exemples d'apports de la biologie évolutive à la médecine.

2. Un raccourci de l'histoire des idées évolutives

Au XVIII^e siècle, Carl von Linné (1707–1778) dans son traité *Systema naturae* proposa une classification du monde vivant. Les formes de vie présentant des ressemblances étaient regroupées en espèces qui semblaient sans lien entre elles. En effet, à cette époque, la vision du monde était dictée par des considérations religieuses et se résumait à un système figé : les êtres vivants avaient été créés tels quels par Dieu et l'Homme se situait au-dessus du monde animal (*créationnisme*). La saga des concepts évolutionnistes a véritablement débuté au 19^e siècle. L'idée d'évolution a consisté à penser qu'une forme vivante était capable de se transformer en une autre au cours du temps ; de nouvelles espèces naissant à partir d'une certaine accumulation de modifications. Jean Baptiste de Lamarck du Muséum national d'histoire naturelle de Paris (« inventeur » des termes : *biologie*, (*inver*)*vertébrés*, *insectes*...) formula le premier (?) en 1809 une théorie de l'évolution [2]. Pour lui, c'est l'environnement qui agit directement sur les organismes vivants et provoque leur transformation (*transformisme*). L'usage (= développement [illustré par le fameux exemple du cou de la girafe]) ou le non-usage (= atrophie [= Vivant sous terre, la taupe a perdu l'usage des yeux par défaut constant d'exercice]) des organes est le facteur clé expliquant leurs modifications dans le temps. Ces traits acquis sont d'après Lamarck transmissibles à la génération suivante (*hérédité des caractères acquis*). Georges Cuvier, collègue anatomiste du Muséum, combattit farouchement cette théorie prétendant que les espèces vivantes restent immuables (*fixisme*). Cependant, il admettait que de nouvelles formes de vie pouvaient apparaître (et d'autres disparaître) à l'occasion de périodes de destruction associées à des phénomènes géologiques ou climatiques (*catastrophisme*).

C'est Charles Darwin que l'histoire des sciences a consacré comme le père de l'idée aboutie d'évolution (mais d'autres ont pu revendiquer cette même vision à commencer par son grand-père Erasmus ou son rival Alfred Russell Wallace). En 1859, au travers de son ouvrage *On the origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life* (traduit en français sous le titre « *L'origine des espèces* »), il proposa sa théorie [3]. Tous les êtres vivants dérivent d'un ancêtre commun : c'est la fin du créationnisme. Les différentes formes de vie sont les produits d'un long processus d'évolution qui est orienté pour permettre une survie optimale dans un milieu donné, c'est le phénomène de *sélection naturelle*. La sélection naturelle favorise les formes les mieux adaptées et en cela Darwin transfère à la biologie la théorie de l'économiste Malthus ; il existe donc au sein du monde vivant un combat pour l'existence (*struggle for life*). Darwin a illustré le processus d'évolution et d'adaptation par de nombreux exemples. Ainsi, les variations anatomiques entre êtres vivants traduisent des réponses adaptatives à l'environnement au sein duquel ils évoluent : le membre d'un singe (pour attraper et se déplacer dans le milieu arboricole), l'aile d'un oiseau (pour voler), la nageoire d'un poisson (pour nager). Les fossiles constituent les « archives » de la dynamique évolutive. D'après Darwin, l'évolution est un phénomène très progressif : « La nature ne fait pas de sauts » [3]. À son époque, les mécanismes de transmission des caractères héréditaires n'étaient pas connus et, lors des périodes qui suivirent, sa théorie fut renforcée par toute une série de découvertes dans le domaine de la biologie. Ainsi, par exemple, August Weismann (1834–1914) distingua les cellules germinales (seules impliquées dans l'hérédité) des cellules somatiques, ce qui discrédita la théorie de Lamarck sur l'hérédité des caractères acquis [4]. La *théorie synthétique de l'évolution* ou *néo-darwinisme* fut élaborée durant la

première moitié du xx^e siècle à la lumière des progrès de la génétique et déboucha sur une évolution centrée sur les gènes (« génocentrisme »). Elle expliqua les idées de Darwin en y intégrant les lois de Mendel et les principes mathématiques de la génétique des populations qui étudie l'évolution au sein des espèces ou *microévolution*. Theodosius Dobzhansky (1900–1975) a été l'incarnation de ce courant [5] en association avec d'autres scientifiques éminents comme Ernst Mayr ou Julian Huxley. Depuis lors, la théorie de Darwin (via le néo-darwinisme) règne de façon hégémonique sur la pensée évolutionniste. ... mais ne répond cependant pas à toutes les interrogations et est contestée par une partie de la communauté scientifique. La *théorie de la pléiotropie antagoniste* a été énoncée en 1957 par George C. Williams [6]. Elle stipule qu'un certain nombre de gènes porteurs de mutations délétères pour les individus d'âge mûr auraient à l'opposé un effet bénéfique pendant la période pré- ou per-reproductive et donc un impact sélectif. Ce modèle semble pouvoir s'appliquer à divers allèles impliqués dans des pathologies, la propension à développer des cancers ou des processus du vieillissement [6,7]. En 1968, le généticien japonais Motoo Kimura, étudiant la diversité des protéines, constata que la plupart des modifications génétiques apparaissant au cours du temps n'avaient aucun impact sélectif (elles sont « neutres »). Il fut ainsi le promoteur de la *théorie neutraliste* [8]. En outre, le concept darwinien de compétition pour la vie ne semble pas constituer un fait absolu. En effet, on connaît à l'opposé des exemples de collaboration entre espèces. Dans ce domaine on ne peut ignorer les travaux de Lynn Margulis qui a proposé la fameuse *théorie endosymbiotique* faisant de la mitochondrie une bactérie qui aurait colonisé une cellule primitive il y a 1 à 2 milliards d'années et qui est devenue indispensable pour la respiration cellulaire en présence d'oxygène [9]. La *théorie des équilibres ponctués*, émise en 1972 par Eldredge et Gould [10], conteste la vision darwinienne d'une évolution lente et régulière, expliquant par exemple l'absence de certaines formes intermédiaires dans les séries fossiles (que Darwin pensait « perdues »). En fait, le rythme de l'évolution est très variable avec une alternance de périodes de stabilité (équilibre) ponctuées d'épisodes de changements rapides. Ceci explique l'apparition de nouvelles espèces au sein de petites populations isolées (*spéciation géographique*). La *théorie de la Reine rouge*, proposée par Van Valen en 1973, a mis en relief la notion de *coévolution* et de relations inter-spécifiques [11]. Cette appellation fait référence à la nouvelle de Lewis Carroll *Alice au pays des merveilles* dans laquelle la Reine rouge et Alice courent à perdre haleine pour simplement rester sur place car le paysage qui les entoure avance lui aussi à la même vitesse (deux espèces protagonistes peuvent ainsi évoluer au même rythme donnant l'impression d'une immobilité). Ce concept est particulièrement applicable aux relations Homme/parasite. Au cours de la trypanosomiase africaine, les protozoaires responsables présentent une variation antigénique continue pour tenter d'échapper à l'élimination par le système immunitaire de l'hôte [12]. Enfin, depuis peu, l'*épigénétique* a remis en cause la toute puissance du gène et a établi un lien nouveau entre l'ADN et l'environnement (la revanche de Lamarck en quelque sorte !). On sait désormais qu'une séquence d'ADN (gène) peut être activée ou inhibée par des stimuli externes (environnementaux) par l'intermédiaire de trois types de mécanismes : méthylation de l'ADN, modifications des histones et ARNs non codants. Cet « épigénome » réagit beaucoup plus rapidement que le génome mais ses modifications ne sont souvent que transitoires quoique parfois transmises sur plusieurs générations [13,14]. Depuis 2008, un groupe de scientifiques « sécessionnistes » pense que le darwinisme est une théorie dépassée et qu'il est temps de changer de paradigme. Ces chercheurs proposent ainsi ce qu'ils appellent une *théorie synthétique étendue de l'évolution* [15]. Outre les concepts nouveaux cités ci-dessus, ils incluent dans cette théorie des approches non strictement biologiques comme la sociobiologie ou la psychologie comportementale

[16]. On assiste donc actuellement à un affrontement intellectuel entre « conservateurs » et « progressistes » [17]. C'est l'application dans le domaine médical de ces différents concepts évolutifs que nous allons présenter au travers des quelques exemples qui suivent.

3. Notre profil évolutif : un compromis entre la biologie et la culture

Au sein du monde animal, l'Homme se singularise par sa capacité importante à inventer, à modifier sa façon de vivre et son environnement, à s'organiser en sociétés complexes. Ces éléments sont définis par le terme générique de « culture ». Ainsi, la vitesse de l'évolution culturelle dans notre espèce est supérieure à celle de l'évolution biologique. Ceci a conduit à l'apparition d'une inadéquation entre l'adaptation à un environnement « traditionnel » et notre mode de vie actuel que l'on pourrait qualifier « d'artificiel ». Cette bascule est très récente (comparativement aux millions d'années qui ont façonné les caractéristiques des hominidés) avec l'adoption de l'agriculture et de l'élevage associée à la sédentarisation débutée il y a environ 12 000 ans (« révolution » néolithique), puis le passage d'un mode de vie rural à urbain (révolution industrielle) qui s'est exacerbé ces dernières décennies sur le plan des désordres nutritionnels et de la baisse de la dépense physique [18,19]. Ainsi le mode de vie originel du genre *Homo* est de type « chasseur-cueilleur » se caractérisant par un nomadisme, une faible densité de population, une alimentation collectée dans la nature de façon suboptimale, et une dépense calorique élevée. Dans ce type de société (comme l'ont attesté différentes études effectuées sur les rares populations modernes de chasseurs-cueilleurs), on ne retrouve qu'exceptionnellement nos maladies actuelles « de civilisation »¹ : hypertension artérielle, pathologies cardio- ou cérébro-vasculaires, désordres métaboliques (obésité, diabète de type 2) ou cancers. De plus, ces conditions de vie sont peu propices à la transmission des agents infectieux. La fréquence des maladies infectieuses a ainsi explosé au néolithique du fait de la concentration des humains (notion de nombre minimal d'individus pour la survie et la propagation des microbes), de la promiscuité avec les animaux domestiqués (zoonoses), et du contact avec l'eau stagnante nécessaire pour l'agriculture (en particulier paludisme). De même, à cette époque, on constate d'après les études paléopathologiques l'émergence de carences, en particulier en fer, non rencontrées chez les chasseurs-cueilleurs [18]. Depuis notre entrée récente dans l'âge « digital », nous nous sommes encore plus éloignés de notre modèle originel en raison d'un degré extrême de sédentarité, d'une alimentation « synthétique » hypercalorique marquée par un excès de sel, de graisses, de sucres rapides et une insuffisance d'apport en fibres ou fruits et légumes, tout ceci associé à un excès de stress [18,20].

4. Les relations Homme/microbes : pour le pire et le meilleur

4.1. Une course à l'armement entre hôtes et pathogènes

Il y a depuis des millénaires une compétition entre la virulence des microbes et nos capacités de résistance qu'elles soient biologiques ou générées par les progrès de la médecine. Le profil génétique actuel des *Homo sapiens* a été façonné pour une grande part par ce type de pression sélective. L'histoire des maladies infectieuses est étroitement liée à celle des hommes par le biais des modifications de leurs conditions de vie au fil du temps. Nous avons déjà évoqué à ce propos l'étape importante de l'apparition de l'agriculture et de l'élevage associée à notre conversion à un

mode de vie sédentaire [21,22]. Les microorganismes impliqués en médecine ont pour la plupart effectué à un moment donné un saut d'espèce passant d'un hôte animal à l'Homme. Le VIH, par exemple, provient du chimpanzé [23] (contamination probable par contact avec la « viande de brousse ») et le virus de la grippe, du monde aviaire [24].

Le mécanisme essentiel de défense des vertébrés contre l'attaque des microorganismes est le système immunitaire, élément complexe composé de différents types cellulaires aux fonctions spécifiques : macrophages, lymphocytes B fabriquant les anticorps et lymphocytes T associés à des protéines issues du complexe majeur d'histocompatibilité dont l'extrême diversité génétique permet l'adaptation aux innombrables menaces microbiennes [25]. À côté du système immunitaire, la fièvre est un des autres mécanismes de défense de notre organisme contre les agents infectieux : elle accélère certaines réactions immunologiques et réduit la capacité de multiplication des germes [26]. À l'exception de situations d'intolérance, la prescription d'antipyrétiques n'apparaît donc pas logique. On sait de plus que la capacité de réponse à l'infection par la hausse de la température corporelle est dépendante de certains polymorphismes génétiques et pourrait rendre compte de la différence de résistance aux infections graves entre les individus [27]. De même, lors d'une infection, la réponse inflammatoire concentre le fer dans les macrophages, ce qui prive les pathogènes d'un élément important pour leur survie [28,29]. Néanmoins, cette réponse adaptative s'associe à un effet pervers sur l'hôte, elle prive l'érythropoïèse d'un ingrédient indispensable et débouche sur la constitution d'une « anémie inflammatoire » [30].

L'application la plus connue de la biologie évolutive dans le domaine médical, c'est l'acquisition par les bactéries de facteurs de résistance aux antibiotiques. Plusieurs mécanismes sont possibles via le chromosome ou des plasmides, qui vont induire un blocage de pénétration ou d'action de l'antibiotique [31]. Ce phénomène représente un défi permanent pour les thérapeutes. L'interconnexion du monde vivant par l'intermédiaire de la chaîne alimentaire permet de comprendre la diffusion de la résistance aux antibiotiques du monde animal vers l'Homme (par exemple via la consommation de viande issue d'animaux traités). L'évolution et l'adaptation des microbes sont un phénomène rapide (à degré d'évolution identique il faut un jour à *Escherichia coli* contre mille ans pour l'Homme ! [32]). Outre les bactéries, certains parasites ou virus, en particulier celui de la grippe, sont également capables de se modifier rapidement de façon plus ou moins importante pour ainsi déjouer les défenses de l'hôte. Durant l'histoire, certaines mutations du virus grippal ont été la cause d'épidémies sévères comme l'épisode de la grippe espagnole en 1918 ayant débouché sur plusieurs dizaines de millions de morts dans le monde [22,33].

Le paludisme, qui frappe l'humanité depuis son origine (et les autres primates), est considéré comme la cause la plus importante de mortalité tout au long de notre évolution et la force sélective récente la plus influente sur notre génome [34]. Les populations humaines ont développé dans les différentes zones impaludées du globe divers polymorphismes protecteurs (gain adaptatif) [21] qui se traduisent par exemple par des modifications structurales et fonctionnelles des globules rouges, cellules à partir desquelles le *Plasmodium* développe ses effets pathogènes lors de son séjour dans l'organisme. La distribution géographique des thalassémies, des hémoglobinoses (la plus répandue étant l'hémoglobine S), ou du déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase est calquée sur l'aire d'endémicité présente ou passée du paludisme [21,35]. Ces allèles illustrent le concept de pléiotropie antagoniste évoqué plus haut car ils engendrent à la fois divers désordres érythrocytaires et une moindre vulnérabilité vis-à-vis de cette parasitose [7]. De son côté, le *Plasmodium* a développé des mécanismes de résistance à certains anti-paludéens, notamment à la première molécule utilisée dans la pharmacopée, la quinine. Curieusement, certaines

¹ Ce qui ne nous empêche pas d'accéder à une espérance de vie inégale dans toute l'histoire de l'humanité.

modalités d'adaptation mises en place par l'hôte contre un agent donné peuvent aussi être protectrices vis-à-vis d'autres agents. C'est le cas du polymorphisme delta32 du *CCR5* qui est exprimé par certains individus européens en réponse à un ancien agent infectieux (on a évoqué en particulier le virus de la variole) et qui confère à l'état homozygote une résistance à un pathogène d'apparition beaucoup plus récente, le VIH [36]. D'autres éléments, comme la dérive génétique, ont été avancés pour expliquer cet état de fait [37]. Par ailleurs, le phénomène de polymorphisme balancé décrit plus haut avec l'hémoglobine S vis-à-vis du paludisme a été évoqué pour d'autres allèles impliqués dans des pathologies héréditaires de transmission récessive qui pourraient traduire une réponse adaptative à divers agents infectieux. On peut citer ici la mutation deltaF508 du gène *CFTR* (dont la fréquence allélique peut atteindre 5 % en Europe), qui à l'état homozygote est responsable de la mucoviscidose et qui, selon les auteurs, s'est maintenu en raison de la meilleure résistance des hétérozygotes aux diarrhées infectieuses liées au choléra et à la fièvre typhoïde, voire à la tuberculose (l'agent réellement responsable n'est pas déterminé de façon consensuelle) [38].

4.2. Le microbiote intestinal, exemple de collaboration entre les bactéries et l'Homme

Darwin avait une vision pessimiste concernant l'évolution et la sélection naturelle. Il a beaucoup insisté sur la notion de compétition (« lutte sans merci ») pour la survie entre les individus et les espèces. En médecine, les microbiotes constituent un contre-exemple des possibilités de collaboration entre acteurs du monde vivant. L'Homme héberge davantage de bactéries qu'il ne compte de cellules ! (environ 10^{14} versus 10^{13}), le site majeur étant le microbiote intestinal (ou « flore intestinale ») [39,40]. Ce dernier apparaît lors du passage de l'enfant dans la filière maternelle au cours de l'accouchement après qu'il ait quitté un milieu stérile (la cavité amniotique). Ces nombreuses bactéries, auxquelles nous fournissons « gîte et couvert », remplissent de multiples rôles indispensables au bon fonctionnement de notre organisme. Elles nous permettent d'assimiler certains aliments, maintiennent en éveil notre système immunitaire pour qu'il soit rapidement actif en cas d'infection, participent à la synthèse de vitamines, et exercent un effet barrière limitant la prolifération de bactéries pathogènes [39–41]. La composition de cet « écosystème » est très dépendante de l'alimentation et peut être modifiée lors de certaines de maladies comme, par exemple, l'obésité qui s'associe à une perte de diversité microbienne [39]. Des transplantations de flore fécale ont ainsi été proposées pour reconstituer un écosystème intestinal harmonieux et traiter certaines infections intestinales problématiques.

5. Les maladies de civilisation

5.1. Mode de vie et maladies : exemple de l'obésité et du diabète de type 2

L'explosion de la fréquence de l'obésité et de l'un de ses corollaires majeurs, le diabète de type 2, est une préoccupation importante de santé publique dans une grande partie du monde depuis déjà plusieurs décennies. Comment expliquer cette « épidémie » galopante ? En 1962, un chercheur nommé Neel avait proposé le concept de « génotype économe » [42]. Les populations humaines dans les premiers temps de leur histoire auraient subi une pression sélective importante vis-à-vis de leur capacité à endurer des périodes de famine associées à un mode de vie avec une dépense énergétique importante liée au nomadisme. Les individus ayant génétiquement des aptitudes à l'épargne énergétique auraient donc été sélectionnés. Cela expliquerait les pathologies

de « surcharge » que nous rencontrons actuellement du fait du mode de vie moderne occidental avec alimentation très calorique et fort degré de sédentarité. La théorie du « génotype économe » est loin d'être admise par toute la communauté scientifique mais se révèle très séduisante. L'alimentation des êtres humains a été très longtemps basée sur la consommation en petites quantités de viande d'animaux sauvages ou de poisson, de baies et végétaux divers constituant un régime pauvre en graisses saturées et en sucres rapides (ne comportant pas d'ajout de sel) mais riche en fibres, vitamines et sels minéraux. Notre modèle alimentaire actuel, outre son contenu calorique excessif, a dérivé vers une surconsommation de graisses saturées, de sucres rapides, de chlorure de sodium, voire d'alcool ignorant à l'opposé certains nutriments essentiels. Cet éloignement du schéma alimentaire traditionnel de notre lignée, de concert avec la sédentarité, explique bon nombre de pathologies actuelles qui sont non seulement l'obésité et le diabète de type 2, mais aussi l'athérosclérose (source des maladies cardiovasculaires), l'hypertension artérielle, certains cancers et l'ostéoporose [43,44]. Elles traduisent en fait un état de « désadaptation ». Ce problème a encore une fois débuté au néolithique avec l'abandon du nomadisme et le développement de l'agriculture. En effet, des signes évoquant une dégradation de l'état de santé ont pu être retrouvés sur des ossements humains du néolithique alors qu'ils semblent absents sur les restes de chasseurs-cueilleurs de la période paléolithique [45]. La consommation de céréales par l'Homme depuis l'invention de l'agriculture pourrait avoir favorisé le développement de certaines maladies chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie cœliaque (intolérance au gluten) [46]. Certains ont ainsi fait la promotion du retour à une « paléo-diète » pour une meilleure santé [47]. Le respect de principes diététiques et la pratique régulière d'une activité physique sont deux éléments fondamentaux des messages adressés actuellement par les différents organismes en charge de la santé publique.

5.2. Modifications environnementales et maladies allergiques : exemple de l'asthme

Les problèmes d'allergie, et particulièrement l'asthme, ont augmenté considérablement de fréquence sur ces dernières décennies dans nos pays développés. Hurtado et al. [48] ont essayé d'expliquer ce phénomène dans une perspective évolutive. Étant donné la grande prévalence du phénotype asthmatique dans la population, ils ont émis l'hypothèse qu'il aurait été associé à un avantage sélectif dans le passé. Dans notre environnement actuel, l'asthme se manifeste surtout en réponse à l'exposition à des allergènes domestiques (acariens, poils ou sécrétions d'animaux familiers...) alors que nos contacts avec les parasites, en particulier les helminthes, sont devenus plus rares. Le système immunitaire, via sa capacité à produire des IgE, serait donc moins accaparé par la lutte antiparasitaire et sur-réagirait contre des antigènes extérieurs banals [18]. On observe en effet que plus une population est parasitée par des helminthes plus son taux d'asthme diminue. En outre, les néo-allergènes liés à nos polluants domestiques ou extérieurs jouent aussi probablement un rôle.

5.3. Les cancers

Sur le plan évolutif, on sait que les cellules cancéreuses développent le même comportement adaptatif que les bactéries. Au sein d'une tumeur, des sous-clones résistants à la thérapeutique peuvent émerger et être à l'origine d'une évolution réfractaire ou d'une rechute [49]. Les cancers constituent des pathologies complexes mettant en jeu la conjonction de facteurs intrinsèques (des « gènes » de susceptibilité ont ainsi été mis en évidence) et environnementaux (surtout en relation avec des substances toxiques auxquelles nos ancêtres n'étaient pas exposés). Depuis peu, la mise

en évidence d'une composante épigénétique permet d'établir un lien entre ces deux types de facteurs (voir plus loin). Les cancers représentent la première cause de mortalité dans nos pays développés. Il convient de noter qu'ils touchent de façon très majoritaire des individus ayant dépassé leur période de reproduction (on peut les associer aux processus de vieillissement) et qu'à ce titre ils ne constituent pas une pression de sélection. L'exemple type est le cancer du sein dont l'incidence croissante ces dernières décennies semble davantage à rapporter à nos modifications de mode de vie qu'à des anomalies génétiques qui ne concernent qu'une minorité des cas. Ainsi, la fréquence de ce cancer dans les sociétés « traditionnelles » est bien moindre que dans la majorité des pays développés. La durée de l'imprégnation hormonale (c'est-à-dire le nombre de cycles menstruels) agissant défavorablement sur les cellules de la glande mammaire avec l'espacement en temps entre la ménarche et la première grossesse a été avancée comme facteur de risque. Chez les chasseurs-cueilleurs, la ménarche apparaît habituellement à partir de 15 ans et est rapidement suivie d'une grossesse, puis de 2 à 3 ans de prise en charge maternelle rapprochée (comprenant une longue période d'allaitement), puis à nouveau d'une autre grossesse. Dans nos sociétés occidentales actuelles, les premières règles surviennent dès 12 ans probablement en raison d'un apport en graisses permettant de nourrir plus tôt un fœtus alors que la première grossesse ne se produira qu'une vingtaine d'années plus tard ou parfois jamais. Ainsi une femme chasseur-cueilleur du paléolithique avait en moyenne 150 cycles menstruels versus au moins 400 chez leurs lointaines descendantes du XXI^e siècle qui jouissent de plus d'une espérance de vie bien supérieure [50]. Ce type de réflexion pourrait être étendu aux autres cancers hormono-dépendants, comme celui de la prostate, qui, selon une série nécropsique, semble toucher 80 % des hommes de plus de 75 ans [51].

6. Les apports de la génétique des populations

Les populations humaines ont subi au fil des générations les influences de forces responsables du processus de *microévolution*. Ainsi, nous sommes tous des *Homo sapiens* (rappelons qu'il n'y a pas de scissions biologiques nettes au sein de notre espèce et donc pas de races) mais par le biais de l'accumulation de mutations, de l'effet de la dérive, de la sélection naturelle et des migrations, on peut objectiver une variabilité biologique intra-spécifique [52]. L'adaptation des populations andines et himalayennes à la haute altitude (en premier lieu en lieu avec une baisse de la pression partielle en oxygène) illustre bien la théorie de Darwin [53]. La possibilité d'assimiler le lait chez les individus adultes (par persistance de la lactase qui est une enzyme dont l'activité disparaît normalement au sevrage) est un caractère adaptatif apparu chez les populations fortes consommatrices de lait cru [54]. La pharmacogénomique, base d'une future approche thérapeutique personnalisée, constitue une application importante de la génétique des populations dans le domaine médical. Par exemple, deux polymorphismes, *CYP 2D6* et *CYP 2C19*, conditionnent la métabolisation d'environ un médicament sur quatre disponible sur le marché [55]. Les métaboliseurs dits « rapides » expriment une activité plus importante au niveau du gène *CYP 2D6* et requièrent des doses plus importantes de médicament (plus ou moins grande sensibilité aux antalgiques opiacés par exemple). La distribution des différentes formes alléliques est différente selon les populations (en particulier Européens versus Asiatiques). Par ailleurs, un très grand nombre de polymorphismes existent et conditionnent le métabolisme de diverses drogues. Certaines populations du fait d'une histoire particulière et souvent d'un taux élevé d'endogamie vont présenter des fréquences atypiques de pathologies génétiques. On connaît à cet égard le profil particulier de certaines populations, juives [56] ou

basques [57] par exemple. La distribution de nombreuses pathologies hématologiques se révèle population-dépendante [58]. Tous ces éléments constituent des bases indispensables pour proposer une prise en charge thérapeutique « à la carte » prenant en compte les caractéristiques biologiques propres de chaque patient.

7. Épigénétique et médecine

7.1. Modèles physiopathologiques

Les modifications épigénétiques ont un impact en santé humaine au niveau de processus physiologiques tels que la reproduction, le vieillissement et la longévité ou la propension à développer un certain nombre de maladies [13,14].

Parmi les éléments environnementaux impliqués, les facteurs alimentaires tiendraient une place majeure [59]. Des déséquilibres nutritionnels maternels durant la grossesse peuvent avoir des répercussions sur l'enfant qui s'exprimeront de façon différée. Ainsi, lors de la famine aux Pays-Bas à la suite du blocus nazi durant l'hiver 1944–45, les individus nés durant cette période avaient bien sûr une taille réduite à la naissance, mais, arrivés à l'âge adulte, présentaient un indice de masse corporelle trop élevé et un taux accru de troubles métaboliques (hyperlipidémies, diabète), de maladies cardiovasculaires, ou d'affections psychiatriques (schizophrénie). Certains de ces problèmes ont été retrouvés dans la (les) génération(s) suivante(s). On a expliqué ce phénomène par un processus de méthylation de l'ADN au niveau du gène de l'*IGF2* (facteur de croissance de l'insuline) [60]. Plus généralement, il a été montré que la sur- ou sous-alimentation maternelle produisait des altérations de la méthylation de l'ADN des cellules de l'hypothalamus se maintenant chez l'enfant jusqu'à l'âge adulte et expliquant ces perturbations métaboliques [61]. Nos modifications de mode de vie sur le plan de la nutrition, de la sédentarité, du contact avec des substances issues de la synthèse chimique en particulier lors de la période de conception sont susceptibles de moduler l'état de santé de nos enfants et même petits-enfants [60].

En 1983, le cancer du côlon fut la première maladie humaine dans laquelle on mit en évidence l'implication de phénomènes épigénétiques (en l'occurrence des troubles de la méthylation de l'ADN) [62] qui furent ensuite identifiés dans un certain nombre d'autres tumeurs solides et d'hémopathies malignes.

Toute une série de retards mentaux sont également causés par ce même mécanisme en particulier le syndrome de l'X fragile [63]. Un modèle « épigénétique » de la schizophrénie a été proposé [64]. Ainsi, au-delà du phénomène de cancérisation, les processus épigénétiques se placent au cœur de la régulation des systèmes psycho-neuro-immunologiques de notre organisme.

7.2. Applications thérapeutiques

Des traitements épigénétiques sont désormais utilisables contre différents types de cancers. Il s'agit des agents déméthylants (5-azacytidine et 5-aza-2'-deoxycytidine) ou des histone-déacétylases qui ont montré notamment leur efficacité dans les myélodysplasies et les leucémies aiguës myéloïdes [65].

8. Conclusion

Cette revue succincte n'a abordé qu'une infime partie des apports possibles de la biologie évolutive et de l'anthropologie biologique à la médecine. Beaucoup d'autres domaines pourraient bénéficier de ce rapprochement fructueux. De très nombreux travaux sont également consacrés à la compréhension du phénomène du vieillissement à la lumière des concepts évolutifs [66]. L'approche épigénétique offre de nouveaux champs d'exploration

pour élucider la genèse d'un grand nombre de pathologies. Il paraît désormais nécessaire en ce début de XXI^e siècle d'inclure la vision évolutionniste dans le raisonnement médical. Ces concepts gagneraient ainsi à être enseignés dans les facultés de médecine. Théodosius Dobzhansky, l'un des plus éminents biologistes du XX^e siècle, écrivait : « Rien n'a de sens en biologie si ce n'est à la lumière de l'évolution ».

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

L'auteur remercie l'association Sang 64 pour le soutien financier apporté à son activité de recherche.

Références

- [1] Nesse RM, Williams GC. *Why we get sick: the new science of Darwinian medicine*. New York: Vintage Books; 1994.
- [2] Lamarck JB. *Philosophie zoologique ou exposition des considérations relatives à l'histoire naturelle des animaux*. Paris: Dentu; 1809.
- [3] Darwin C. *On the origin of species by means of natural selection*. London: Murray; 1859.
- [4] Weismann A. *Essays upon heredity*. Oxford: Clarendon Press; 1889.
- [5] Dobzhansky T. *Genetics and the origin of species*. New York: Columbia University Press; 1937.
- [6] Williams GC. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 1957;11:398–411.
- [7] Carter AJR, Nguyen AQ. Antagonistic pleiotropy as a widespread mechanism for the maintenance of polymorphic disease alleles. *BMC Med Genet* 2011;12:160.
- [8] Kimura M. The neutral theory of molecular evolution: a review of recent evidence. *Jpn J Genet* 1991;66:367–86.
- [9] Margulis L. *Origin of eukaryotic cells*. Yale: Yale University Press; 1970.
- [10] Eldredge N, Gould SJ. Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism. In: Schopf TJM, editor. *Models in palaeobiology*. San Francisco: Freeman, Cooper and Co; 1972. p. 82–115.
- [11] Van Valen L. A new evolutionary law. *Evol Theory* 1973;1:1–30.
- [12] Horn D. Antigenic variation in African trypanosomes. *Mol Biochem Parasitol* 2014;195:123–9.
- [13] Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational action of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:214–22.
- [14] Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253–62.
- [15] Laland K, Uller T, Feldman M, Sterelny K, Müller GB, Moczek A, et al. The extended evolutionary synthesis: its structure, assumptions and predictions. *Proc R Soc B* 2015;282:10–9.
- [16] Jablonka E, Lamb M. *Evolution in four dimensions: genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life*. Cambridge, MA: MIT Press; 2014.
- [17] Laland K, Uller T, Feldman M, Sterelny K, Müller GB, Moczek A, et al. Does evolutionary theory need a rethink? *Nature* 2014;514:161–4.
- [18] Trevathan WR, Smith EO, Mc Kenna JJ. *Evolutionary medicine and health: new perspectives*. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- [19] Saniotis A, Henneberg M. Evolutionary medicine and future of humanity: will evolution have the final word? *Humanities* 2013;2:278–91.
- [20] O'Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Achieving hunter-gatherer fitness in the 21st century: back to the future. *Am J Med* 2010;123:1082–6.
- [21] Ewald PW. *The evolution of infectious disease*. Oxford: Oxford University Press; 1994.
- [22] Berche P. *Une histoire des microbes*. Paris: John Libbey Eurotext; 2007.
- [23] Keele BF, van Heuverswyn F, Li Y, Bales E, Takehisa J, Santiago ML, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 2006;313:523–6.
- [24] Nicholls H. Pandemic influenza: the inside story. *PLoS Biol* 2006;4:e50.
- [25] Knapp LA. Evolution and immunology. *Evol Anthropol* 2002;11:140–4.
- [26] Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, Soszynski D. Role of fever in disease. *Ann NY Acad Sci* 1998;856:224–33.
- [27] Baudoin SV, Saunders D, Tiangyou W, Elson JL, Poynter J, Pyle A, et al. Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. *Lancet* 2005;366:2118–21.
- [28] Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiol Rev* 1978;42:45–66.
- [29] Soares MP, Weiss G. The iron age of host-microbe interactions. *EMBO Rep* 2015;16:1482–500.
- [30] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
- [31] Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006;119:S3–10.
- [32] Nesse RM, Williams GC. The origins of disease. *Sci Am* 1998;279:86–93.
- [33] Kapour S, Dhama K. *Insight into influenza viruses of animals and humans*. Heidelberg: Springer; 2014.
- [34] Kwiatkowski DP. How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *Am J Hum Genet* 2005;77:171–92.
- [35] Bauduer F. Red cell polymorphisms and malaria: an evolutive approach. *Bull Mem Soc Anthropol Paris* 2013;25:55–64.
- [36] Galvani AP, Slatkin M. Evaluating candidate agents of selective pressure for the CCR5- Δ 32 HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15276–9.
- [37] Alizon S. C'est grave Dr Darwin ? L'évolution, les microbes et nous. Paris: Seuil; 2016.
- [38] Poolman EM, Galvani AP. Evaluating candidate agents of selective pressure for cystic fibrosis. *J R Soc Interface* 2007;4:91–8.
- [39] Sekirov I, Shannon L, Russell L, Caetano M, Antunes B, Finlay B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859–904.
- [40] Landman C, Quivrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Med Interne* 2016;37:418–23.
- [41] Hooper LV, MacPherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev* 2015;10:159–69.
- [42] Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353.
- [43] Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341–54.
- [44] Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985;312:283–9.
- [45] Richards MP. A brief review of the archaeological evidence for Palaeolithic and Neolithic subsistence. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1270–8.
- [46] Shewry PR, Wheat. *J Exp Bot* 2009;60:1357–63.
- [47] Eaton SB, Konner MJ, Cordain L. Diet-dependent acid load, Paleolithic nutrition, and evolutionary health promotion. *Am J Clin Nutr* 2010;91:295–7.
- [48] Hurtado AM, Hurtado I, Sapien R, Hill K. The evolutionary ecology of childhood asthma. In: Tevathan W, McKenna J, Smith EO, editors. *Evolutionary medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 101–34.
- [49] Merlo LMF, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer* 2006;6:924–35.
- [50] Greaves M. *Cancer: the evolutionary legacy*. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- [51] Hill C, Laplanche A. Cancer de la prostate : les données sont en défaveur du dépistage. *Presse Med* 2010;39:859–64.
- [52] Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. *The history and geography of human genes*. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1994.
- [53] Bauduer F. Le corps humain et la haute altitude : de la physiologie à l'anthropologie. In: Boëtsch G, editor. *Le corps de l'alpin, perceptions, représentations, modifications*. Gap: Éditions des Hautes-Alpes; 2005. p. 9–20.
- [54] Gerbault P, Liebert A, Itan Y, Powell A, Currat M, Burger J, et al. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366:863–77.
- [55] Marshall E. First check my genome, doctor. *Science* 2003;302:589.
- [56] Zlotogora J. Genetics and genomic medicine in Israel. *Mol Genet Genomic Med* 2014;2:85–94.
- [57] Bauduer F, Feingold J, Lacombe D. The Basques: review of population genetics and mendelian disorders. *Hum Biol* 2005;77:609–27.
- [58] Bauduer F. *Hématologie et populations*. EMC Hématologie Paris: Elsevier; 2003 [13-000-M-56].
- [59] Choi SW, Friso S. Epigenetics: a new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr* 2010;1:8–16.
- [60] Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17046–9.
- [61] Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 2007;13:269–77.
- [62] Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 1983;301:89–92.
- [63] Penagarikano O, Mulle JG, Warren ST. The pathophysiology of fragile X syndrome. *Ann Rev Genom Hum Genet* 2007;8:109–29.
- [64] Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, Kleinman JE. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochem Biophys Acta* 2009;1790:869–77.
- [65] Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004;429:457–63.
- [66] Goldsmith TC. *The evolution of aging*. How new theories will change the future of medicine. Crownsville: Azinet Press; 2014.