

B iologie
de l' **E** volution
& **M** édecine



Lyon 1

Les transitions épidémiologiques

Luc Perino – Lyon - 2018

- Adaptation
- 4 concepts
 - Transition épidémiologique
 - Pathocénose
 - Comorbidité
 - EEA (Environment of Evolutionary Adaptedness)
- Les trois transitions épidémiologiques
- La norme de réaction
- Quatre exemples
 - Cancer du sein
 - Ulcère de l'estomac
 - Agressivité sexuelle masculine
 - Obésité et DT2

Adaptation : concept

- Bases du darwinisme
 - **Variabilité**
 - **Sélection**
 - **Adaptation**
 - **Gradualisme**
- Théorie synthétique (neo-darwinisme)
 - Génétique (mutations et variabilité)
 - Relativise le gradualisme (idée de mutations majeures ?)
 - Relativise l'adaptation (mutations neutres)
- Évo-dévo
 - Relativise l'adaptation (gènes homéotiques de structure)
 - Adaptation en modifiant aussi l'ontogenèse
 - Épigénétique
- Écologie comportementale
 - Liens avec les adaptations culturelles

Adaptation : niveaux

- Modifications génétiques (recombinaisons, SNP)
- Exaptations
- Plasticité phénotypique }
• Épigénétique }
• Immunologiques }
• Culturelles }
• Physiologiques }
• HSP }

Adaptation / Inadaptation

Médecine

maladie = inadaptation

Biologie

maladie = inadaptation ou adaptation

- Rapidité des transitions
- Amplitude des transitions
- Réserve de variabilité
- Processus adaptatifs

Quatre concepts

- **Transition épidémiologique**
- **Pathocénose**
- **Comorbidité**
- **EEA** (Environment of Evolutionary Adaptedness)

Transition épidémiologique

- Première thèse d' Abdel Omran en 1971
- Âge des pestes et des famines (EMVN < 30 ans)
- Âge du recul des pandémies (EMVN > 50 ans)
- Âge des maladies dégénératives et de société
(EMVN augmente plus lentement)
- *Critiques*
 - *baisse des maladies CV*
 - *maladies émergentes*
- *Terme peu usité en médecine (Histoire, philosophie)*
- *Concept élargi en médecine évolutionniste*
- *Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. Milbank Q. 2005 Dec; 83(4): 731–757. DOI: 10.1111/j.1468-0009.2005.00398.x*

- Mirko Grmek (1924-2000)
 - Historien et géographe franco-croate
 - Concept dans les années 1960-70

Biotope + biocénose = écosystème

Histoire/géographie + pathocénose = équilibre sanitaire

- Interactions maladies environnement
- Interactions entre maladies (comorbidité dynamique)
- Aspects historiques et géographiques
 - Maladies virales ont remplacé maladies bactériennes
 - Syphilis -> SIDA
 - Émergences
- *Terme peu usité en médecine (Géographie, Histoire, épistémologie)*

Comorbidité

- **Médecine**
 - Souvent juxtaposition statique
 - Dépression – Insomnie - Anxiété
 - Obésité – DT2
 - DMLA – Alzheimer
 - Parfois dynamique
 - Syndromes paranéoplasiques
 - Addictions
- **Biologie** : comorbidité dynamique
 - Sénescence
 - Inflammation
 - Syndrome métabolique

Environnement de l'adaptation évolutionniste (EEA)

- **Pléistocène**
 - 2,6 millions à – 12 000 ans.
 - Toutes les espèces du genre Homo
 - Sapiens : seul survivant (- 300 000 ans)
 - Out of Africa (- 100 000 ans)
- **Contestable**
 - Environnement instable et non homogène
 - Déplacement continental de 100 km
 - 4 périodes de glaciations pouvant couvrir jusqu'à 30 % de la terre,
 - Conditionne spéciations et migrations de tous (dont *H. sapiens*).
 - Notre génome façonné pendant des millions d'années avant le Pléistocène
 - Certains processus adaptatifs sont rapides (surtout psy et cognitifs)
- *Terme conservé en psychologie évolutionniste (R. Nesse)*

Sapiens du paléolithique

- Pathogènes

- Protozoaires : toxoplasmes
- Helminthes : trichines, oxyures
- Virus : herpès, HPV, adénovirus, parvovirus, picornavirus, entérovirus hépatite A
- Bactéries : helicobacter pylori, salmonelles, staphylocoques, brucella, BK primitif
- Champignons : pneumocystis
- Zoonoses des charognes.
- Endémies (démographie et déplacements trop faibles pour épidémies)

- Régime

- carné : chasse et charognage
- Boissons fermentées
- fibres ++
- sans sucres rapides, sans sel ajouté et sans gluten

- Aspects psycho-culturels

- « modules » cognitifs et psycho-sociaux
 - Chasse-cueillette
 - Petits groupes sociaux (50)
 - *Possiblement moins de théorie de l'esprit ??*

Les trois transitions épidémiologiques

Une transition épidémiologique est une rupture +/- rapide de pathocénose

- 1/ Transition du néolithique (-12 000 ans)
- Période des épidémies catastrophiques (âge 1 d'Omran)
- 2/ Transition de l'urbanisation (-200 ans) (âge 2 d'Omran)
- 3/ Transition post- pastorienne (-50 ans) (âge 3 d'Omran)
- *Vers une 4^{ème} transition (culturelle) : pathocénose virtuelle*

Transition du néolithique

- 12000 à - 8000 ans

- Éloignement de l'écosystème africain originel
- Aboutissement de l'extension planétaire
- Sédentarisation
- Démographie : groupes plus grands (cités de plus de 200 000 h)
- Nouvelle alimentation

- Nouveaux types de transmission
 - Plus de contamination orofécale
 - Nouvelles niches microbiennes à évolution plus rapide
- Nouveaux virus endémiques
 - calicivirus, rotavirus, coronavirus, orthomyxovirus (influenza A et B), paramyxovirus (rougeole, oreillons, parainfluenza), variole.
- Apparition de peste, choléra, typhus
- Modification des cycles des helminthes entre hommes et animaux.

Transition du néolithique

- 12000 à - 8000 ans

- Agriculture et élevage
 - contacts animaux domestiques
 - Rongeurs et autres anthropophiles
 - Nouvelles zoonoses (rougeole inverse de BK)
- Thèse de l'auto-domestication
 - Modifications morphologiques comparables
 - Réduction de taille et de solidité du squelette
 - Raccourcissement cranio-facial et réduction de la taille des dents
 - Changement de diète
 - Baisse des combats pour domination sociale et sexuelle
 - Probable baisse des performances cognitives (cognition collective)

Longue période des épidémies - 1000 à + 1800

- Rupture des barrières immunitaires
 - Conquêtes et empires
 - Voyages intercontinentaux
 - Diarrhées de l'Indus
 - Syphilis transatlantique
 - Variole et rougeole en Amérique latine
 - Peste Européenne (surtout 1348)
 - Choléra dans les grandes villes

Origine de la « démesure infectieuse »

- En 1800, 97% de l'humanité vit encore en environnement rural
 - Contact permanent avec boues, terre, animaux.
 - Eaux non traitées
 - Exposition aux micro-organismes
 - Peu de changement par rapport au néolithique

- 1/1000° de histoire d'Homo sapiens
- Ruralité
 - 97% en 1800 (monde)
 - < 50% en 1950 (Monde)
 - < 5% (Occident)
- Mégalopoles de 40 millions H
 - Hyperstimulation du « cerveau social »
 - Cognition de la complexité
- Alimentation transformée
 - Addiction programmée au sucre
- Nécessité de cultures intensives
 - Pesticides - engrais
- Nuisances industrielles
- Electricité et rythme nyctéméral
- Triade des pestes contemporaines : syphilis, tuberculose, alcoolisme
- Modification de l'appariement
- Grand brassage génétique
- Sédentarité réelle (≠ sédentarisation)

- Milieux artificiels **abiotiques**
 - Perte de contact avec la terre et les boues.
 - Eau purifiée par le chlore
 - Aliments lavés
 - Moins de contacts animaux
 - Arrêt brutal de l'exposition aux saprophytes environnementaux
- Diminution de la transmission oro-fécale
 - Moins de salmonelles, helicobacter, hépatite A
 - Moins d'exposition à la flore microbienne d'autres individus
- Vermifuges
 - Disparition des helminthes
 - Moins de toxoplasmose.
- Savons et détergents
 - Perte des AOB (ammonia oxidizing bacteria)
 - Urée et ammoniac -> NO
 - Baisse du NO perturbe immunité.
- Antibiotiques
 - Perturbations intermittentes de la flore microbienne et de l'immunité.
- Vaccinations

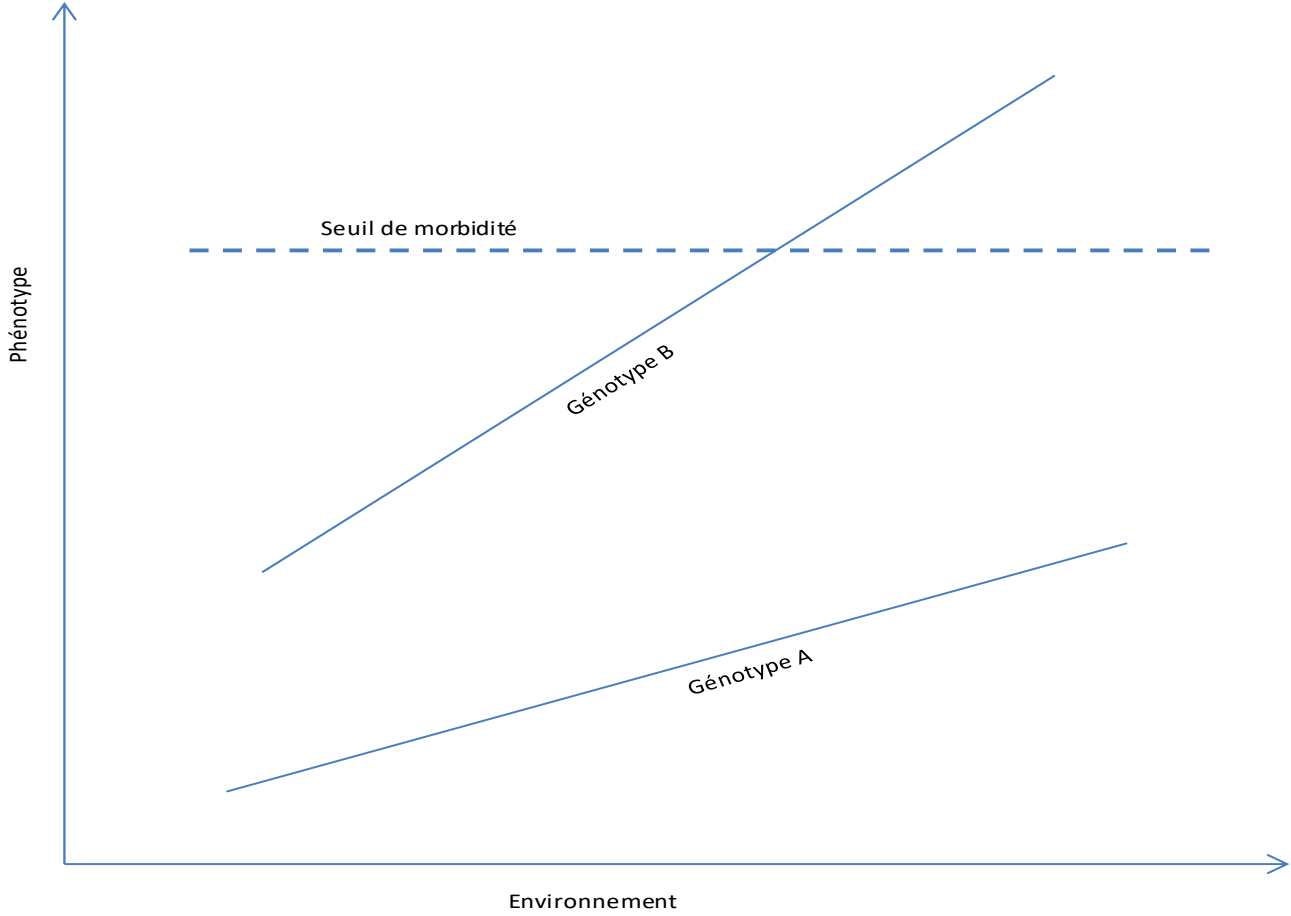
La transition post-pastorienne

1950-1980 (Omran)

- Bouleversement profond de la pathocénose
- Nouvelles pathologies prises en compte
 - Tumorales, auto-immunes, psychiatriques, métaboliques, cardio-vasculaires, neurodégénératives.
- Changement de temporalité
 - Peu d'accessibilité à la preuve médicale
 - Naissance de la médecine probabiliste (EBM)
- La part de la médecine dans l'EMVN se réduit
 - Succès passés de la médecine sur les morts prématurées
 - Peu de succès sur les morts non-prématurées (cardiovasculaires ?)
 - Difficile à discerner des conditions socio-économiques.
- La médecine sort de son cadre traditionnel
 - Avortement, contraception, esthétique, ménopause, anthropotechnie, sport, PMA, etc.

- Part du capital génétique neutre vis-à-vis de l'environnement !
- Épigénétique et plasticité phénotypique ?
- Immunité acquise
- Adaptations culturelles
 - nutrition, habitat, outils, vêtements, feu, socialité, soins, etc.
- Réserve de variabilité :
 - Nature, gradient et vitesse de la modification
 - La population peut survivre si la réserve de variabilité est grande. Plus grande échelle des réponses adaptatives.

Norme de réaction



- **Maladie**

- Statut phénotypique, immunitaire ou culturel
- Résulte d'un conflit entre génotype / phénotype et environnement
- Le conflit se solde par adaptation ou inadaptation ?
 - L'inflammation aiguë est une adaptation
 - L'inflammation chronique est-elle une adaptation ou une inadaptation ?
 - L'allergie est une inadaptation.

- **Adaptations immunitaires et culturelles**

- plus rapides
- nouveaux conflits entre phénotype et environnement
- nécessitant d'incessants réajustements.

- L'adaptation d'*Homo sapiens* est donc liée à la plasticité phénotypique, aux acquis culturels et à la réactivité du système immunitaire.

Vitesse d'adaptation

- Très lente : génétique (nouveaux allèles)
 - Élevage bovin et synthèse de la lactase
 - Copies de gène AMY1 après le néolithique
 - Peau noire
- Lente : exaptations
 - Plumes, glandes mammaires, macrophages, vessie natatoire, osselets, etc.
 - Lecture et écriture
- Plus rapide : plasticité phénotypique
 - Pli cutané, taille, poids
- Assez rapide : Immunitaire
- Rapide : Culturelle
 - lunettes, habits, césarienne
- Très rapide : physiologique
 - Polyglobulie, tachypnée, bronzage
- Immédiate : HSP (?)

Cas particulier des HSP

- Quelques dizaines sont identifiées et classées
 - En fonction du poids moléculaire (27, 60, 70, 90)
 - Inductibles : réparent ou éliminent les protéines endommagées
 - Constitutives ou chaperonnes : conforment et transportent les protéines
- Fonctions
 - Chaperonnent les protéines nouvellement synthétisées et transport transmembranaire
 - Stabilisent les complexes peptidiques endogènes ou exogènes
 - Apprêtent et modifient les récepteurs
 - Immunité (rapide ?) modifient les molécules du HLA et les récepteurs aux Lymphocytes T
 - HSP 90 interviennent dans transcription et expression des gènes y compris embryon
 - soit en favorisant un programme « officiel » en masquant des mutations
 - Soit en libérant des mutations dont la présence était insoupçonnée
 - HSP 70 : utilisées comme marqueurs de la souffrance cellulaire
- Quel est le rôle réel en cas de changement environnemental brutal ?
 - Protection cellulaire : élévation thermique, infections, métaux lourds, radicaux libres de l'oxygène, radiations
 - Evolution corrélée à démographie, urbanisation, avancées technologiques, pollution

Annexe : démographie

Année	Millions d'H	genre	lieux - évènements
2,4 millions	0,1	australo	Afrique
2 millions	0,3	australo	Afrique
1,9 millions	0,5	mixte	Afrique
1,7 millions	0,2	erectus	Afrique
1,3 millions	0,7	erectus	Asie puis Europe
700 000	1,0	erectus	tout l'ancien monde
475 000	0,2	erectus	deux glaciations
400 000	0,0	extinction erectus	
200 000	0,3	Neandertal	Afrique nord-est ou moyen orient
140 000	1,0	deux sapiens	(Europe) Afrique Moyen orient
100 000	1,2	deux sapiens	glaciation et début colonisation
70 000	1,4	deux sapiens	Europe - Asie
50 000	1,5	deux sapiens	Europe - Asie
40 000	5,0	deux sapiens	Europe - Asie
36 000	10,0	deux sapiens	recolonisation de l'afrique
32 000	5,0	sapiens moderne	période froide - grottes - art
30 000	4,0		Europe - Asie
18 500	5,0		Europe - Asie
14 000	6,0		Amériques
12 000	6,0		Néolithique
10 000	7,0		Amériques
8 000	8,0		Australie
6 500	10,0		Pacifique
5 000	15,0		Pacifique
2 000	100,0		
0	170,0		Monde entier
500	300,0		Peste
800	200,0		
1000	300,0		
1500	450,0		Fin de la peste
1815	1 000,0		Révolution industrielle
1850	1 250,0		Révolution industrielle
1900	1 700,0		Révolution industrielle
1950	3 000,0		
1990	5 000,0		
2010	7 000,0		

quatre illustrations

- Cancer du sein
- Ulcère de l'estomac
- Agressivité sexuelle masculine
- Sucre : obésité et DT2

Théorie ovulatoire du cancer du sein

	Chasseurs-cueilleurs	Américains
Âge des premières règles	16 ans	12 ans
Âge au premier enfant	19,5 ans	30 ans
Différence entre les deux	3,5 ans	18 ans
Durée d'allaitement par enfant	3 ans	3 mois
Nombre d'enfants	6	1,8
Âge de la ménopause	47	50
Nombre d'ovulations	160	450

- Risque multiplié par cent par rapport à période préindustrielle
- Obésité associée à plus d'œstrogène libre
- BRCA1 et 2 : assure un meilleur succès reproducteur

• Eaton SB, Pike MC, Short RV, Lee NC, Trussell J, Hatcher RA, Wood JW, Worthman CW, Blurton Jones NG, Konner MJ and others. Women's reproductive cancers in evolutionary context. *The Quarterly Review of Biology* 1994 Sep;69(3):353-67

Ulcère de l'estomac

- H. Pylori
 - Ancien et cultivable
 - Flore gastrique normale (Phylum P) (prédominant : 40%)
 - Résistant à l'acidité gastrique
- Acidité gastrique
 - Ulcère : stress, traumatisme
 - Ulcère : modèle de maladie psychosomatique
 - Individualisation du RGO
- Traitements
 - Bicarbonate de soude et oxyferriscorbone sodique (rein)
 - Gastrectomie - Section du nerf vague !
 - Miracle des antiH2 et des IPP en ttt court
 - Pathologie iatrogène des ttt longs (asthme, infections, C. difficile, pneumopathies, mortalité)
- H. Pylori
 - Seul coupable !
 - Antibiotiques – trithérapies ! – Antibiorésistance
 - Vaccination

Par quoi sera-t-il remplacé ?

Agressivité sexuelle masculine

Problème d'actualité !!

- Avantage sélectif certain
- A diminué avec la transition du néolithique
- La pathologie est-elle physiologique ou cognitive ?
 - La fonction biologique est correcte (voire excellente !!)
 - Mais insuffisance de jugement
 - Mais inadaptation du cerveau social

- **Goût du sucre ancien** (apport énergétique rapide)
 - 5 kgs/an/personne en 1830
 - 35 kgs en en 2000 (70 aux USA)
- **Addiction la plus forte**
 - Encouragée dès l'enfance (récompense) (culturelle)
 - Organisée par l'industrie agro-alimentaire
- **Inflammation et insulino-résistance**
 - Comorbidité dynamique
- **Seulement 10 à 20% d'obèses et DT2**
 - Belle adaptation !
 - Théorie du gène économe
 - Famine hollandaise
- **Problème de l'héritabilité**
 - Urgence sanitaire !

À suivre ...