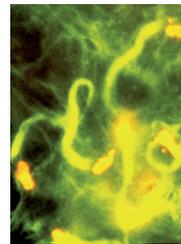


L'évolution biologique

Grande oubliée de l'enseignement médical et base rationnelle d'une politique de santé

Bernard Swynghedauw



Inserm U942, Hôpital Lariboisière,
41, boulevard de la Chapelle,
75475 Paris Cedex 10, France.
bernard.swynghedauw@inserm.fr

Le but de cette mise au point est d'essayer de réconcilier médecine et évolution biologique, de contribuer à la promotion de l'enseignement qui en découle et d'en proposer les éléments comme outils pour la rationalisation de la politique de santé. Par médecine évolutionniste, on entend tout ce qui résulte du conflit entre notre génome tel qu'il a été façonné par un environnement souvent hostile durant des millions d'années et l'environnement actuel qui a été modifié par l'activité humaine dans ce qu'elle a à la fois de bénéfique et de délétère.

Le fait médical est le résultat d'un conflit génome/environnement. Dans la très grande majorité des maladies dites communes, le tableau clinique est défini par un conflit entre ces deux critères. Trois exemples ont été choisis pour illustrer ces conflits. (1) La nouvelle infectiologie qui n'est plus seulement une lutte contre les pathogènes, mais aussi une étude de notre symbiose avec les bactéries commensales¹. (2) Le lien entre la diminution des infections et l'accroissement exponentiel de l'incidence des maladies auto-immunes et allergiques. L'un des mécanismes proposés met en cause des éléments contre-régulateurs comme l'interleukine (IL)-10. (3) L'épidémie d'obésité et de diabète de type 2 qui se développe en ce moment doit être considérée comme le résultat d'un conflit entre un environnement trop riche

en calories et des variants des gènes régulant l'appétit, variants qui sont en train d'être recensés par les études de *genome-wide association* (GWA).

Considérer le fait médical à la lueur de l'évolution peut être une nouvelle manière d'établir les prémises d'une politique de santé globalisée.

Randolph Nesse, qui est le fondateur de la médecine évolutionniste (dite aussi médecine darwinienne), a récemment publié dans la revue *Proc Natl Acad Sci USA* un plaidoyer, inhabituel dans ce journal, en faveur de l'enseignement de la biologie de l'évolution dans les facultés de médecine. Ce plaidoyer est soutenu et illustré par les contributions d'un grand nombre de biologistes célèbres qui fournissent un nombre impressionnant d'exemples de ce qui pourrait être enseigné [1]. Cet article souligne, à bon escient, le fait que seule l'évolution permet de situer à la fois l'homme et les divers agents infectieux qui sont en symbiose avec lui dans le contexte historique qui est le leur [2]. Seule la connaissance de l'évolution et des différentes forces qui l'ont assurée permet de comprendre comment interagissent les trois partenaires du fait médical, à savoir l'environnement², le génotype qui est la propriété de tout un chacun et le phénotype final qui, en médecine, est le trait, le signe clinique [3]. Comme le souligne Nesse, dans les facultés de médecine, l'évolution n'est pas enseignée comme une discipline à part

¹ Les bactéries commensales sont adaptées pour vivre des déchets qui se trouvent à l'extérieur de nos tissus (comme la peau et les muqueuses de la bouche, de la gorge et du reste du système digestif).

² Environnement entendu au sens large du terme, ce qui inclut à la fois le climat, la température externe, mais aussi le mode alimentaire, les conditions sociales et économiques dans lesquelles nous vivons et les différentes agressions virales, bactériennes et parasitaires avec lesquelles nous devons coexister.



entière. Cette lacune affecte les pays anglo-saxons, pour lesquels on pourrait invoquer la forte influence des créationnistes, mais aussi des pays comme le nôtre où la même influence est faible avec une portée plus large, comme le souligne Pascal Picq [4].

Par nécessité, la politique de santé est souvent dirigée par l'actualité. Elle ne repose habituellement pas sur une vue rationnelle et globalisée de l'évolution de la santé publique telle qu'elle est conduite par les changements environnementaux que nous subissons et qui entrent souvent en conflit avec un génotype nettement plus stable³. Ces changements sont explosifs à l'échelle du temps biologique, même si la perception que nous en avons est plus progressive. Le conflit entre les deux paramètres définit la médecine évolutionniste [1, 3, 7, 8] quoique de façon un peu inappropriée⁴. Notre politique de santé paraît souvent comme un *patchwork* déclenché : par de longues habitudes largement éprouvées, comme la pratique de l'hygiène ; par des données épidémiologiques solidement établies, comme la campagne anti-sédentarité ; ou par des réactions rapides – dites de précaution – d'actualité, comme celles, récentes, en réponse à la diffusion de nouvelles souches virales. Il n'est évidemment pas question de remettre en cause l'efficacité de cette manière d'agir, mais quelle en est la cohérence scientifique ? Quel est le rationnel existant par exemple entre les mutations des virus et la prévalence de l'obésité, et n'y aurait-il pas une manière plus efficace de planifier le futur ?

Réconcilier la médecine avec l'évolution biologique dans ce qu'elle a de plus darwinien (c'est-à-dire quand elle a trait à la pression sélective et non au seul hasard) peut avoir un impact sur les fondements scientifiques de la médecine [3]. En cette année où nous venons de célébrer le 200^e anniversaire de Charles Darwin, regarder l'évolution actuelle de la médecine au travers du prisme de la biologie de l'évolution et en incluant les données fournies par l'histoire de la vie est l'un des moyens de mieux anticiper l'évolution de la santé publique [1, 3, 7, 8]. Ce n'est pas le seul, bien évidemment, mais cet outil n'est jamais évoqué dans les sphères décisionnelles où il devrait l'être.

Trois exemples illustrent cette manière nouvelle d'envisager le conflit gène/environnement.

La nouvelle infectiologie

L'émergence de nouvelles maladies infectieuses, qui fait en ce moment la une de la grande presse, est un problème classique. Ces émergences, l'évolution des résistances bactériennes, parasitaires et virales, l'évolution de l'efficacité des vaccins, ne sont qu'une des démonstrations que le processus évolutif est continu. Les traitements anti-infectieux auxquels on doit les premiers bonds spectaculaires de la durée de vie moyenne se doivent bien évidemment de suivre le mouvement ; l'innovation thérapeutique doit précéder, ou tout au moins suivre très vite, les conséquences phénotypiques de la sélection par pression sélective

³ Même si cette stabilité est assez relative, le génotype humain porte en effet la marque d'évolutions récentes [5], cette variabilité est probablement plus importante si l'on veut considérer l'épigénome qui est encore en cours de décryptage [6].

⁴ « Médecine darwinienne » sous-entend explicitement que le seul moteur de l'évolution est la pression sélective. L'évolution est certes conduite par la nécessité, mais elle l'est également par le hasard des dérives génétiques. Le débat est au cœur de la biologie de l'évolution en 2010, il est loin d'être simple et d'être clos.

(celles induites par les antibiotiques par exemple) ou par le seul hasard (ce qui peut être le cas des nouvelles infections) [9].

Les bactéries ne sont habituellement considérées que comme agents pathogènes, et pour le médecin, bactéries, virus et parasites sont des ennemis, et leur éradication est une priorité de l'acte médical et de la recherche en pharmacologie et épidémiologie. Cette façon de voir les choses est, bien évidemment, encore d'actualité, et il n'est pas question de baisser les bras devant les grandes épidémies en cours ou à venir, mais il existe une autre manière de considérer les bactéries : les voir essentiellement comme des symbiotes. Considérer les bactéries dans leurs aspects commensaux est en revanche une démarche récente [10-12]. Les bactéries vivent en symbiose avec tous les êtres vivants⁵ dont elles affectent le développement, le métabolisme [11], la reproduction, la spéciation et surtout l'immunité [12], mais tous les intermédiaires existent entre ce type de bactéries dites commensales et les bactéries pathogènes.

Les bactéries du tube digestif jouent, par leur abondance (10^{14}), leur plasticité et leurs propriétés, un rôle important de déterminant de la « bonne forme » de l'individu. Leur activité pose au moins trois questions. (1) Comment notre organisme les empêche-t-il de passer la barrière épithéliale ? (2) Quelle est l'importance de leur rôle comme complément métabolique ? (3) Quels sont les mécanismes déterminants qui relient le microbiome à notre système immunitaire local et surtout systémique ? La plus célèbre des symbioses est bien entendu celle qui concerne notre estomac et *Helicobacter pylori*. Les recherches qui ont fait suite à la découverte de cette bactérie illustrent bien la manière dont ce type de symbiose peut être actuellement envisagé, puisqu'on en connaît le mécanisme (le détecteur étant NOD1 [*nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1*] et le produit détecté issu de la bactérie étant un peptidoglycane). Connaître l'évolution de cette symbiose est indispensable pour donner une réponse aux questions posées.

Les infections, trop ou pas assez, et les maladies auto-immunes et allergiques

Le processus évolutif n'a, par définition, aucune finalité et on doit considérer la politique de l'hygiène en tenant compte du dérèglement du système immunitaire qu'elle ne peut manquer d'induire [13]. L'incidence des infections et autres parasitoses est corrélée positivement

⁵ Ce type de symbiose existe dans tout le règne animal, avec plusieurs exemples qui ont été étudiés en détail comme le couple calmar/bactéries *vibrio fischeri*, la bactérie étant responsable d'un avantage évolutif majeur : la fluorescence du calmar.

avec celle de l'asthme, des iléites (inflammation de la dernière partie de l'intestin grêle) comme dans la maladie de Crohn, du diabète de type 1 et de bien d'autres maladies auto-immunes et allergiques. Le conflit génotype/environnement est ici presque exemplaire. Le décryptage récent des polymorphismes par analyse des GWA permet maintenant de connaître les génotypes associés à ces affections communes, même si le mécanisme qui lie le génotype et le nouvel environnement n'est pas encore connu de façon précise. Il est certain que, dans ce domaine, il faut réfléchir de manière moins unidirectionnelle qu'on ne le fait actuellement. L'émergence de nouvelles infections posera-t-elle dans l'avenir plus de problèmes que n'en pose déjà la disparition des anciennes ? Rien de moins évident [14].

Équilibre métabolique

La prévention de l'obésité et la promotion d'une activité physique régulière sont déjà des objectifs de santé. Le retour à une balance métabolique plus conforme à celle de nos ancêtres et à notre patrimoine génétique, c'est-à-dire une alimentation moins excessive, plus riche en fruits et légumes, plus pauvre en sel, et le retour à une activité physique plus régulière sont en premier lieu des indicateurs des limites métaboliques de notre capital génétique. Ces indicateurs pourraient constituer le socle scientifique rationnel d'une politique de santé. Ils doivent être recherchés dans notre passé, même lointain. Là aussi l'analyse globale du génome fournit une impressionnante liste de polymorphismes. Tout le monde est confronté à McDonald's, mais seuls les possesseurs de certains allèles à expression hypothalamique deviennent obèses [15]. La déviation est clairement comportementale et porte essentiellement sur l'appétit ou la satiété. Comprendre comment l'insuline et la leptine peuvent induire des changements comportementaux culturels aussi complexes et aussi intégrés que ceux liés à l'appétit et à la satiété est un chapitre encore en plein développement. Il est bien d'autres déviations : la dépense énergétique basale ou dépendante de l'exercice physique, la thermogenèse, le niveau de plusieurs hormones et, dans une moindre mesure, la régulation de la croissance et de la reproduction, mais leur mise en jeu est encore peu documentée. De très nombreux autres exemples peuvent être donnés. Sauf changement radical, bien improbable, dans les politiques mondiales concernant les émissions de gaz à

effet de serre, on peut s'attendre à la fois à une élévation moyenne de la température externe et un accroissement de la fréquence et de la gravité des vagues de chaleur. Pour ces raisons, la biologie de la thermogenèse comme la physiopathologie du choc thermique deviendront rapidement des priorités [3]. Des exemples plus complexes existent : le cancer considéré comme une forme accélérée de l'évolution [16], l'athérosclérose considérée comme une maladie à la fois métabolique et inflammatoire [17, 18] et l'histoire des gènes contrôlant les métabolismes des médicaments [19]. ♦

Evolutionary biology, the great forgotten in medical education, and rationale for health policy

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

Une bibliographie extensive du sujet pourra être trouvée dans la référence 3.

1. Nesse RM, Bergstrom CT, Ellison PJ, et al. Making evolutionary biology a basic science for medicine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 (suppl. 1) : 1800-7.
2. Lecointre G. *Guide critique de l'évolution*. Paris : Belin, 2009.
3. Swynghedauw B. *Quand le gène est en conflit avec son environnement. Une introduction à la médecine darwinienne*. Bruxelles : De Boeck, 2009.
4. Picq P. Pour une nouvelle pédagogie des sciences de la vie et de la terre. *Débats, horizons. Le Monde*, 20 décembre 2009, p. 19.
5. Hawks J, Wang ET, Cochran GM, et al. Recent acceleration of human adaptive evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 52 : 20753-8.
6. Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature* 2009 ; 462 : 15-322.
7. Stearns SC, Koella JC. *Evolution in health and disease*, 2^e ed. Oxford (UK) : Oxford University Press, 2007.
8. Gluckman P, Beedle A, Hanson M. *Principles of evolutionary medicine*. Oxford (UK) : Oxford University Press, 2009.
9. Guégan JF, Choisy M. *Introduction à l'épidémiologie intégrative des maladies infectieuses et parasitaires*. Bruxelles : De Boeck, 2009.
10. Sansonetti PJ. War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol* 2004 ; 4 : 953-64.
11. Delzenne NM, Cani PD. Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 505-10.
12. Villani AC, Franchimont D. La reconnaissance des bactéries de la flore intestinale. Un important facteur de risque pour la maladie de Crohn. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 36-27.
13. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 911-20.
14. Yazdanbakhsh M, Kremaner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002 ; 296 : 490-4.
15. O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature* 2009 ; 462 : 307-14.
16. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal A. The cancer genome. *Nature* 2009 ; 458 : 719-24.
17. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002 ; 8 : 1211-7.
18. Varthaman A, Khallou-Laschet J, Thauan O, et al. L'athérogenèse. Une maladie immunitaire. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 169-75.
19. Nebert DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? *Am J Hum Genet* 1997 ; 60 : 265-71.

TIRÉS À PART

B. Swynghedauw