

Concepts

Luc Perino¹, Jean-François Lemaître^{1,2}, Dominique Pontier^{1,2}

¹Laboratoire d'Excellence ECOFECT (dynamique éco-évolutive des maladies infectieuses), Université Lyon1, Campus LyonTech la Doua, Bâtiment l'Atrium, 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France

lucperino@wanadoo.fr

²Laboratoire de biométrie et biologie évolutive, Université Lyon1, UMR CNRS 5558, Villeurbanne, France

Tirés à part : L. Perino

Résumé

La médecine a enregistré des succès extraordinaires depuis deux siècles grâce aux avancées de la biologie et à un ensemble de progrès conceptuels et technologiques. Il reste un domaine qui n'a pas encore été intégré à la médecine, ce sont les sciences de l'évolution. Nous tentons ici de démontrer comment l'intégration du raisonnement évolutionniste dans la médecine et dans la formation des professionnels de santé peut conduire à des progrès au moins aussi importants pour la prévention, le diagnostic et les traitements.

• Mots clés

médecine ; évolution biologique.

Abstract. Evolutionary thinking in medicine

Medicine has achieved extraordinary success for two centuries thanks to improvements in biology and in a set of concepts and technologies. There is still an area that has not been integrated with medicine, it is the science of evolution. Here we are trying to demonstrate how the integration of evolutionary reasoning in medicine and in the training of health professionals, may lead to progress at least as important for the prevention as it may be for diagnosis and treatment.

• Key words

medicine; biological evolution.

DOI: 10.1684/med.2016.35

Le raisonnement évolutionniste en médecine

Introduction

Les sciences de l'évolution ne sont pas intégrées dans l'enseignement médical [1]. Comment expliquer cette apparente absence de relation entre la médecine et les fondements mêmes de la biologie ? La réponse la plus évidente est que les grandes avancées théoriques et pratiques de la médecine, depuis deux siècles, n'ont pas eu besoin des avancées conceptuelles ou des apports empiriques de la biologie évolutionniste.

En 1859, au moment de la publication de *L'Origine des espèces* par Charles Darwin, la méthode anatomoclinique qui a fondé la médecine moderne avait déjà atteint son apogée conceptuelle. Par la suite, « l'approche anatomoclinique » ne s'est pas modifiée, malgré les progrès technologiques qui ont déplacé le diagnostic de l'organe au tissu, à la cellule, puis au gène et à la molécule. Ce réductionnisme, au sens épistémologique du terme, a créé des liens étroits entre biologie moléculaire (ou fonctionnelle) et médecine, au détriment de la biologie évolutionniste.

Une autre raison majeure du hiatus entre biologie évolutionniste et médecine tient à la différence de temporalité entre, d'une part, une médecine clinique dominée par l'urgence et l'utilitarisme à court terme et, d'autre part, des sciences de l'évolution qui étudient des phénomènes qui peuvent s'étaler sur des milliers voire des millions d'années. Il faut encore citer l'approche de la médecine centrée sur l'individu, opposée à l'évolution plus orientée vers les populations. Enfin, la médecine – c'est son rôle – n'a de cesse d'extraire l'homme de la nature, contrairement à l'évolution qui l'y réinsère toujours pour comprendre l'effet de l'environnement, tant biologique que culturel, sur le façonnement des génomes et des traits phénotypiques.

Aujourd'hui, la rencontre devient possible pour au moins cinq raisons :

- 1) Leurs deux temporalités se rejoignent : d'une part, le paysage pathologique actuel est dominé par des maladies « lentes » ou chroniques (tumoraux, auto-immunes, psychiatriques, métaboliques et dégénératives), d'autre part l'évolution peut s'expérimenter en direct (évolution expérimentale) dans une boîte de Petri [2].
- 2) La thérapeutique se trouve confrontée à une sérieuse difficulté en lien avec la sélection naturelle dans le monde microbien : l'antibiorésistance.
- 3) La redécouverte du microbiote et de son importance dans de grands domaines de la pathologie a mis le clinicien devant la réalité que l'être humain n'est pas qu'un organisme. C'est un écosystème complexe.
- 4) Les extraordinaires progrès de la génomique obligent à repenser la physiopathologie à l'aune de scénarios évolutifs.
- 5) Les nouvelles contraintes environnementales sur notre espèce permettent une observation directe des conflits entre gène et environnement et de leurs conséquences pathologiques.

Rappel théorique

Afin d'aborder plus en détail des exemples concrets mettant en avant l'importance que la biologie évolutionniste peut revêtir en médecine, il nous paraît important d'en exposer succinctement les principaux aspects théoriques. Un raisonnement évolutionniste cherche à expliquer les observations à un instant t en proposant un scénario basé sur des processus aléatoires (ex : dérive génétique) ou adaptatifs (ex : sélection naturelle).

La dérive génétique conduit à des changements aléatoires des fréquences alléliques d'une population via « le tirage au sort des allèles » lors de la reproduction des individus. Son effet est d'autant plus important que tous les individus ont la même valeur sélective (quelles que soient les mutations qu'ils portent) et que les populations sont d'effectif limité. Un apport probablement majeur de la biologie évolutionniste est d'avoir mis en évidence que la plupart des différences qu'on observe dans les génomes humains ne sont pas soumises à la sélection, un résultat majeur dont devra prendre en compte la médecine, notamment dans les études s'intéressant au polymorphisme génétique.

La sélection naturelle est le second volet du raisonnement évolutionniste où le gène constitue l'unité de sélection. De façon simple, si un gène donne un avantage aux individus qui le portent, il sera sélectionné dans cette population. Prenons une maladie qui limite la reproduction des individus, si une mutation protégeant contre cette maladie apparaît, les individus porteurs se reproduiront davantage que les autres et la mutation va se propager dans la population. Il est important de considérer l'environnement dans lequel les phénotypes évoluent, les bénéfices associés à un gène spécifique étant « contexte-dépendant ». Un grand pan de la médecine évolutionniste suggère que les pathologies résultent d'une mauvaise correspondance entre l'environnement actuel et l'environnement dans lequel les génotypes et phénotypes ont été sélectionnés.

En outre, la génétique a montré depuis ses origines qu'un phénotype est le produit d'un système épigénétique complexe, qui intègre à la fois des gènes capables d'interagir avec des signaux et des gènes capables de produire ces signaux. Un même « système génétique » peut ainsi produire des phénotypes différents dans des environnements différents ; on parle de plasticité phénotypique qui peut elle-même être sélectionnée et avoir des répercussions sur la santé. On citera l'influence de facteurs environnementaux (comme l'alimentation, le stress, les produits chimiques) qui peuvent conduire au développement d'une maladie lorsqu'il y a une prédisposition génétique envers cette maladie comme dans le cas de maladies inflammatoires chroniques [3].

En prenant appui sur plusieurs maladies contemporaines dont nous simplifions volontairement la complexité afin de mieux mettre en avant le raisonnement évolutionniste qui a conduit à leur apparition, nous illustrons comment l'intégration de ce raisonnement à la réflexion clinique peut améliorer la compréhension, la prévention, le diagnostic et le traitement d'un grand nombre de

pathologies. Enfin, il est important de signaler que cet article ne constitue aucunement une critique de la médecine comme elle est pratiquée traditionnellement dans nos sociétés occidentales, son objectif est de montrer comment l'utilisation de la biologie évolutionniste peut permettre de mieux comprendre l'origine et l'évolution des maladies et participer à l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques.

Un premier exemple simple : la dépression saisonnière

La « dépression saisonnière » est une pathologie fréquente dans nos pays tempérés [4]. Elle est généralement peu sévère, elle commence au début de l'hiver avec un pic au moment du changement horaire, et se termine progressivement à partir de mi-février. L'effet bénéfique de séances de luminothérapie, confirme le lien causal avec la baisse de luminosité en hiver. Cette dépression saisonnière étant rarissime dans les pays équatoriaux où le cycle nyctéméral ne varie pas, on peut faire l'hypothèse que la fréquence de cette pathologie dans les pays tempérés refléterait une adaptation « inachevée » d'*Homo sapiens* depuis qu'il a quitté son berceau africain. On doit alors s'attendre à ce que le nombre d'individus atteints augmente avec la latitude, sauf peut-être dans les pays où la longueur des nuits hivernales a pu logiquement constituer un facteur contre-sélectif important. Cette hypothèse est effectivement confirmée, cette pathologie augmente avec la latitude et redevient plus rare dans les pays nordiques [5, 6].

Modifications brutales de l'environnement et nouvelles pathologies

Les anthrozooses du Néolithique, les pandémies meurtrières des premiers voyages intercontinentaux, l'urbanisation au XIX^e siècle, la pollution industrielle, le contexte abiotique de la révolution pastorienne sont autant de modifications brutales de l'environnement qui ont façonné nos phénotypes en modifiant notamment la fréquence relative des maladies et leur interdépendance [7].

Une prise en compte des grandes transitions épidémiologiques peut offrir un éclairage nouveau sur l'origine de certaines maladies. C'est notamment le cas des désordres métaboliques qui trouvent leurs origines dans les modifications récentes de l'alimentation et des modes de vie. La plus connue des thèses évolutionnistes issues des transitions épidémiologiques est celle de la sélection de « gènes économes » [8]. Selon cette théorie, de nombreux peuples, ayant vécu dans des environnements instables en ressources nutritives, ont développé des métabolismes optimisés pour stocker l'énergie. Dans un nouvel environnement, beaucoup plus favorable en termes d'accès aux

ressources, le profil génétique « économe » ne conférerait plus les capacités métaboliques adéquates pour faire face à une alimentation abondante et les individus développeraient ainsi diabète de type 2 et obésité à des fréquences très élevées comme c'est le cas chez certaines populations amérindiennes ou des îles du Pacifique. Cet exemple illustre les relations entre génotype, environnement (mode de vie) et phénotype.

Adaptations locales et compromis

La couleur de peau est un bon exemple de compromis entre deux pressions de sélection opposées. En effet, l'apparition d'une peau foncée chez les premiers hominidés pourrait résulter d'une sélection contre le cancer de la peau. Se basant sur des données épidémiologiques collectées chez des individus albinos d'Afrique, Greaves révèle un taux de mortalité lié au cancer de la peau particulièrement élevé chez les individus jeunes (notamment les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes), permettant ainsi la sélection du caractère peau foncée, protégeant les individus contre les cancers de la peau, les brûlures et la photolyse des folates [9]. En revanche, lorsque les premières migrations d'Afrique de l'Est où l'exposition aux rayons ultra-violet du soleil est très forte, vers l'Europe ont eu lieu, celles-ci se sont accompagnées d'une sélection pour les individus ayant la peau claire puisqu'une peau plus claire protège contre le froid et les gelures et surtout facilite la production de vitamine D. Cette vitamine joue un rôle important contre les infections et les cancers [10]. Par exemple, 1 500 UI de vitamine D ou 30 minutes d'ensoleillement supplémentaire par jour sont corrélés à une réduction de 17 % de l'incidence totale des cancers et de 29 % de la mortalité cancéreuse totale, atteignant 45 % pour les cancers digestifs [11]. Le nombre de morts ainsi évitées est supérieur au nombre de morts par mélanosarcome [12, 13].

Si de nombreux facteurs sont à l'origine de la grande diversité de phénotypes de couleur de peau, ce caractère constitue un trait adaptatif qui illustre bien les problèmes pathologiques liés à la non-concordance entre phénotype et environnement. La couleur de peau est à l'origine de diverses pathologies lorsque l'environnement change trop rapidement : les migrations Nord-Sud augmentent le risque de carences en folates et les migrations Sud-Nord, celui de carence en vitamine D.

La sélection naturelle explique aussi la sénescence et les maladies du troisième âge

En 1941, John B.S. Haldane, l'un des fondateurs de la génétique des populations, s'étonne d'une fréquence de la chorée de Huntington supérieure à celle théoriquement attendue pour une aussi grave pathologie. Il suggère qu'en raison de l'âge tardif d'apparition de cette maladie, la sélection naturelle n'a pas pu s'ap-

pliquer, car les individus atteints se sont déjà reproduits et ont donc déjà transmis l'allèle responsable de la maladie à leur descendance. En effet, si les allèles impliqués dans des phénotypes qui apparaissent tard dans la vie ne perturbent pas les capacités reproductrices et donc la transmission des gènes à la génération suivante, ils demeurent invisibles à la sélection et ne subissent pas de contre-sélection. Cette observation est notamment à l'origine de la théorie évolutionniste du vieillissement par accumulation de mutations délétères [14]. Cette théorie stipule que les maladies liées à la sénescence, ou maladies âge-dépendantes, peuvent s'expliquer par l'expression de mutations dont les effets délétères ne s'expriment que de façon tardive. Ce raisonnement a constitué le starter du courant évolutionniste en médecine [15].

En 1957, George C. Williams, éminent évolutionniste et l'un des pères de la médecine évolutionniste, a affiné notre compréhension des maladies liées à la sénescence grâce à la théorie de la « pléiotropie antagoniste » [16]. En effet, un même gène, ou un groupe de gènes, peut être impliqué dans la réalisation de plusieurs phénotypes ; par exemple, le gène qui produit la cristalline¹ assure aussi la production de divers enzymes du métabolisme [17]. Cette pléiotropie est antagoniste lorsque l'expression du gène est favorable sur une fonction mais défavorable sur l'autre. L'antagonisme s'exprime dans le temps : si un génotype est avantageux dans la jeunesse, surtout en accroissant la capacité reproductive, il sera fortement sélectionné, même s'il a des effets délétères plus tard, par exemple en diminuant les capacités de réparation de nos tissus.

Pour illustrer son raisonnement, Williams imagine un gène qui favorise le dépôt de calcium dans les os et contribue à la robustesse et à la maturation osseuse des enfants, puis devient délétère en favorisant plus tard le dépôt de calcium dans les artères. Si ce gène reste purement illustratif, de nombreux travaux menés ces dernières années confortent la théorie de Williams [18]. Les gènes de l'inflammation sont utiles à l'immunité en début de la vie, mais les conditions pro-inflammatoires deviennent nuisibles en fin de vie [19]. Le facteur IGF-1 qui favorise la croissance fœtale, puis la croissance des muscles et des os pendant l'enfance, semble aussi favoriser, à un âge avancé, le cancer du sein [20]. Les femmes ayant l'allèle ApoE4 codant pour l'apolipoprotéine E montrent, en vieillissant, un risque accru de développer plusieurs troubles tels que des maladies cardiovasculaires ou la maladie d'Alzheimer. Cependant, cet allèle semble conférer une meilleure fertilité, comme suggérée par les niveaux de progestérone lutéale élevée observés chez les femmes qui en sont porteuses, ce qui pourrait expliquer son maintien dans la population [21].

La médecine exerce aussi une pression de sélection

La sélection naturelle a réduit le dilemme obstétrical en améliorant la valeur sélective et la reproduction des

¹ Principale protéine de notre cristallin.

femmes au bassin le plus large. Inversement, la mort en couches des femmes à bassin étroit a limité la transmission de ce caractère aux filles.

Jusqu'à nos jours, le poids des bébés à la naissance a résulté d'un processus de sélection stabilisante avec un taux de survie maximal pour un poids à la naissance autour de 3,5 kg. Ce taux baissait pour les enfants de moins de 2,5 kg, plus fragiles et plus sensibles aux infections, et ceux de plus de 4,5 kg en raison des problèmes liés au passage du pelvis lors de l'accouchement [22]. Dans les années 1940, l'obstétrique moderne a interrompu et complété le travail de la sélection naturelle sur cette dystocie « fœto-pelvienne ». Les autres dystocies et les causes non dystociques laissent subsister environ 8 % des accouchements où l'indication de césarienne est médicalement justifiée. La sélection naturelle a donc fait 92 % du chemin !

En France, la mortalité maternelle pour 100 000 naissances était de 1 200 au début du XVIII^e siècle [23], 200 au début du XX^e siècle et 12 en 1980. Soit une division par 100 ! L'obstétrique avait donc rempli son contrat et aurait pu en rester là, mais pour des raisons dont la plupart sont triviales, le nombre de césariennes a augmenté partout dans le monde et particulièrement dans les pays émergents. Cela ne règle pas pour autant le problème des mortalités maternelle et fœtale qui suivent une courbe en « U », diminuant jusqu'à un taux de césarienne estimé entre 10 % et 15 %, puis réaugmentant au-delà de ce taux optimal [24, 25]. Aujourd'hui, le taux de césarienne est de 21 % en France, 30 % en Allemagne, 32 % aux USA, 38 % en Italie, 47 % en Turquie, 50 % au Mexique, 52 % en Chine [26] avec un record atteignant 80 % dans certaines cliniques privées du Brésil. Ainsi, si la diminution de la mortalité s'explique par l'avènement de l'obstétrique moderne, la stagnation que l'on observe depuis 1980 provient d'une pratique trop importante des césariennes multipliant par trois le risque de mortalité maternelle et annulant ainsi les autres gains obstétricaux [27].

Depuis 1980, l'augmentation des césariennes n'a donc pas de raison médicale. Nous sommes devant un exemple assez parfait d'intrications de processus évolutionnistes chez *Homo sapiens*, un processus naturel suppléé par la médecine et la technologie, puis dévoyé par la culture et la société par la dramatisation de l'accouchement. Les pratiques médicales elles-mêmes deviennent une pression de sélection sur notre espèce.

En effet, la césarienne a des conséquences non négligeables sur l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine. Elle perturberait la régulation des hormones du stress (catécholamines et glucocorticoïdes), gênant alors les réactions ultérieures au stress. Elle perturbe le métabolisme du sucre et du cholestérol en modifiant la maturation hépatique. Elle diminue la réponse thermogénique. Enfin, l'absence de contact avec les voies génitales de la mère, perturbe fortement le microbiote intestinal et ralentit la maturation de la réponse immunitaire Th1-Th2 [28]. Le risque d'admission d'un nouveau-né en unité de soins intensifs double après une césarienne, et plus encore s'il y a eu anesthésie générale [29].

La césarienne modifie ainsi la santé de l'enfant et de l'adulte qu'il sera. Tous les types d'allergies seraient plus fréquents chez les enfants nés par césarienne [30]. La relation avec le microbiote est prouvée par la prolifération précoce du *Clostridium difficile* opportuniste [31]. La césarienne majore le risque de diabète de type 1 [32] ainsi que le risque d'obésité chez l'enfant [33, 34] et chez l'adulte [35]. Pour l'obésité, l'absence de contact avec la flore vaginale est également l'une des explications prioritaires. La césarienne à 39 semaines multiplie par 2 la détresse respiratoire du nouveau-né et la morbidité respiratoire de l'enfant, par 3 quand elle est pratiquée à 38 semaines, et par 5 à 37 semaines [36].

Terminons cette liste non exhaustive par sans doute le pire des effets secondaires. La césarienne diminue le taux d'allaitement maternel en dégradant les pics naturels d'ocytocine et de prolactine chez la mère et l'enfant, diminuant ainsi l'attachement et l'allaitement que ces hormones induisent. La lactation est également amoindrie par le retard obligé à la première mise au sein, ce qui est d'autant plus dommageable que l'allaitement maternel diminue l'obésité et les risques allergiques et infectieux induits par la césarienne. Ajoutons que l'allaitement artificiel et la privation de colostrum multiplient par 10 les infections et hospitalisation des nourrissons [37, 38].

Enfin, les césariennes sont auto-prescriptrices, puisque la plupart des obstétriciens considèrent qu'un accouchement par voie basse est dangereux après une première césarienne. En 1996, le taux de seconde césarienne après une première était de 75 %, aujourd'hui, il est de 95 % [39]. Plus la femme a de césariennes, plus le risque de morbi-mortalité maternelle et infantile augmente [40].

Intégrer les processus adaptatifs dans l'élaboration des constantes médicales

Comme dans les rapports complexes entre latitude, ultraviolets et couleur de peau, l'altitude peut expliquer pourquoi certains individus sont moins enclins à développer certaines maladies. Les montagnards font moins d'infarctus ou d'hypertension artérielle, leur cœur utilisant moins d'acides gras libres et davantage de lactate et de pyruvate que le cœur des habitants du littoral [41]. Les mécanismes de l'adaptation aux hautes altitudes sont physiologiques, comme la polyglobulie constatée après quelques jours en altitude. L'altitude offre un bel exemple d'évolution convergente, pour résister à l'hypoxie : les Andins utilisent une régulation hématologique, alors que les Népalais adaptent la fréquence respiratoire et synthétisent davantage d'oxyde nitrique et de monoxyde d'azote qui sont des vasodilatateurs. Leur taux d'hémoglobine et d'érythropoïétine est plus bas que ceux des Andins. Ces modifications ont probablement divers supports génétiques, comme le

confirme la découverte d'une différence de fréquence de 78 % d'un polymorphisme nucléotidique sur le gène *EPAS1*, entre les Tibétains des hauts plateaux et les Chinois Han des plaines fluviales. Il s'agit de la plus forte variation de fréquence allélique observée à ce jour dans le génome humain. L'association de ce polymorphisme avec l'abondance érythrocytaire confirme le rôle d'*EPAS1* dans l'adaptation à l'hypoxie [42].

Ces exemples illustrent l'importance de considérer le couple « individu-environnement » lorsqu'il s'agit d'élaborer les constantes médicales. La valeur optimale des paramètres physiologiques est soumise aux forces de la sélection naturelle et peut donc différer selon les environnements et varier au cours du temps.

Les sciences de l'évolution obligent à repenser la recherche thérapeutique

Les phases de vie ont une importance considérable en biologie de l'évolution, car la sélection les traite comme des entités distinctes et modulables en fonction de l'environnement. Un enfant dont les ressources sont utilisées pour la maturation physique et cognitive, un adolescent dont l'énergie est absorbée par la maturation sexuelle et la recherche de liens sociaux, un adulte en phase de reproduction ou en quête de ressources, une personne âgée dont toute l'énergie est utilisée pour les processus de réparation, sont des individus dont les compromis d'allocation de ressources, les métabolismes et les expressions cliniques diffèrent grandement.

Les gradients socio-économiques exercent également une forte influence sur les comportements sanitaires et la modulation des phases de vie. L'écologie comportementale confirme que les personnes en situation socio-économique défavorable perçoivent leur risque supérieur de mortalité et sont moins investies dans la protection de leur avenir sanitaire, jusqu'à modifier leurs phases de vie, par une reproduction plus précoce, par exemple [43].

Les pressions environnementales exercées sur les individus par le biais de la latitude, l'altitude, l'ensoleillement, l'hygrométrie, les réserves nutritives, la température, la pression parasitaire et le cycle nyctéméral, entraînent une modification des constantes biologiques et des critères d'évaluation d'une action médicale.

De même, la structuration géographique du polymorphisme génétique due à l'histoire des populations humaines peut expliquer des différences dans la pharmacocinétique des médicaments avec un risque de sous-efficacité ou de toxicité.

La recherche thérapeutique et les essais cliniques ne peuvent plus continuer à ignorer tous ces paramètres générateurs de biais considérables. L'extension des logiques médico-sanitaires occidentales aux pays du Sud est une impasse.

Discussion et limites

Nous n'avons pas abordé la théorie hygiéniste [44] qui est certainement la plus féconde des théories de médecine évolutionniste. Elle suggère que l'augmentation des maladies allergiques et auto-immunes est une conséquence de la baisse de la pression parasitaire sur notre espèce, elle-même consécutive à la triade hygiène-vaccins-antibiotiques. Tout se passe comme si le système immunitaire, dérégulé par la perte de ses ennemis « traditionnels », s'en prenait à de nouveaux ennemis internes. Les études qui confirment le bien-fondé de cette théorie sont innombrables, mais un retour en arrière ne peut être envisagé ! L'évolution « ne repasse pas les plats ».

Il faut aussi se méfier de l'extension – à notre sens abusive – de cette théorie à toutes les maladies inflammatoires au prétexte des étroites relations microbiote/immunité/inflammation.

Nous n'avons pas évoqué non plus la théorie de l'avantage hétérozygote, développée après la découverte de la protection contre le paludisme conférée par la mutation HbS responsable de la drépanocytose, suggérant le rôle potentiel des maladies infectieuses dans l'évolution du génome humain. Cet avantage hétérozygote est parfois suggéré pour des pathologies psychiatriques comme la schizophrénie qui peut impliquer une multitude de gènes encore méconnus. Même si l'idée est séduisante, il faut savoir avancer à pas mesurés.

Une certitude est que l'augmentation des travaux et publications à l'interface entre médecine clinique et sciences de l'évolution, montre bien que toutes les spécialités de la médecine peuvent gagner en pertinence en prenant en compte les évolutions passées et récentes de notre environnement dans l'interprétation des symptômes et de la physiopathologie [45].

La cancérologie a déjà amorcé la réflexion évolutionniste autour des grands thèmes d'écosystème tumoral et de sélection clonale [46]. Si cela ne permet pas encore de modifier le comportement médical face à cette maladie, les cliniciens ne pourront certainement pas faire l'économie d'une redéfinition du cancer. Celui-ci ne pourra pas conserver sa définition exclusivement anatomopathologique, car les progrès de l'investigation moléculaire nous conduiront inéluctablement à découvrir un taux de 100 % de cancéreux dans la population adulte.

La méthode anatomoclinique qui a accompagné les progrès médicaux ne peut pas se transformer en une méthode « moléculo-clinique » sans changement de paradigme ; l'introduction d'une réflexion évolutionniste nous semble nécessaire à cette transition. Un premier diplôme universitaire vient d'être créé pour cela².

~ **Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

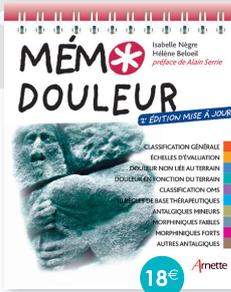
² Ce diplôme universitaire intitulé « biologie de l'évolution et médecine » ouvrira en septembre 2016 à la faculté de médecine de Lyon, sous le haut patronage de l'université Claude-Bernard Lyon 1 et du labex Ecofect (<http://ecofect.universite-lyon.fr>).

RÉFÉRENCES

1. Swynghedauw B. L'évolution biologique Grande oubliée de l'enseignement médical et base rationnelle d'une politique de santé. *MédecineSciences* 2010 ; 26 : 526-8.
2. Blount ZD, Borland CZ, Lenski RE. Historical contingency and the evolution of a key innovation in an experimental population of *Escherichia coli*. *PNAS* 2008 ; 105 : 7899-906.
3. Rakyan VK, Down TA, Balding DJ, et al. Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nat Rev Genet* 2011 ; 12 : 529-41.
4. Gagné AM, Bouchard G, Tremblay P, et al. Quand la saison devient synonyme de dépression. *MédecineSciences* 2010 ; 26 : 79-82.
5. Friberg O, Bjorvatn B, Amponshah B, et al. Associations between seasonal variations in day length (photoperiod), sleep timing, sleep quality and mood: a comparison between Ghana (5°) and Norway (69°). *J Sleep Res* 2012 ; 21 : 176-84.
6. Magnusson A, Axelsson J, Karlsson MM, Oskarsson H. Lack of seasonal mood change in the Icelandic population: results of a cross-sectional study. *Am J Psychiatry* 2000 ; 157 : 234-8.
7. Grmek MD. Préliminaires d'une étude historique des maladies. *Annales ESC* 1969 ; 24 : 1437-83.
8. Neel JV. Diabetes Mellitus: A "Thrifty" Genotype Rendered Detrimental by "Progress"? *Am J Hum Genet* 1962 ; 14 : 353-62.
9. Greaves M. Was skin cancer a selective force for black pigmentation in early hominin evolution? *Proc R Soc B* 2014 ; 281 : 20132955.
10. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res* 2015 ; 6 : 793-804.
11. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of Vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Ins* 2006 ; 98 : 451-9.
12. Frangos JE, Duncan LM, Piris A, et al. Increased diagnosis of thin superficial spreading melanomas: a 20-years study. *J Am Acad Dermatol* 2012 ; 67 : 387-94.
13. Schuster S. Malignant melanoma: how error amplification by screening creates spurious disease. *Br J Dermatol* 2009 ; 161 : 977-9.
14. Medawar PB. An unsolved problem of biology. Londres : HK Lewis & Co, Ltd, 1952.
15. Nesse RM, Williams GC. Why we get sick. The new science of darwinian medicine. New York : Random House, 1994, 291 p.
16. Williams GC. Pleiotropy. Natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 1957 ; 11 : 398-411.
17. David P, Parmentier ML. Le mécanisme évolutif: bricolage et co-optation. In: F. Thomas, T. Lefèvre, M. Raymond, *Biologie évolutive*. Paris : De Boeck Université, 2010 : 271-2.
18. Carter AJ, Nguyen AQ. Antagonistic pleiotropy as a widespread mechanism for the maintenance of polymorphic disease alleles. *BMC Med Genet* 2011 ; 12 : 160.
19. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; 908 : 244-54.
20. Peyrat JP, Louche MM, Lefebvre J. Plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations in human breast cancer. *Eur J Cancer* 1993 ; 29 : 492-7.
21. Jasienska G, Ellison PT, Galbarczyk A, et al. Apolipoprotein E (ApoE) polymorphism is related to differences in potential fertility in women: a case of antagonistic pleiotropy? *Proc R Soc B* 2015 ; 282 : 20142395.
22. Ridley M. Evolution, 3rd Edition, Blackwell Publishing, 2004.
23. Houdaille J, Gutierrez H. La mortalité maternelle en France au XVIII^e siècle. *Population* 1983 ; 38 : 975-94.

24. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet* 2006 ; 367 : 1819-29.
25. CNEMM. Rapport du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM) en France entre 1946 et 2010. INSERM, Octobre 2013.
26. Hellerstein S, Feldman S, Duan T. China's 50 % caesarean delivery rate: is it too high? *BJOG* 2015 ; 122 : 160-4.
27. Deneux-Tharaux C, Carmona E, Bouvier-Colle MH, et al. Postpartum maternal mortality and cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 541-8.
28. Miller NM, Fisk NM, Modi N, et al. Stress responses at birth: determinants of cord arterial cortisol and links with cortisol response in infancy. *BJOG* 2005 ; 112 : 921-6.
29. Kamath BD, Todd JK, Glazner JE. Neonatal outcomes after elective caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2009 ; 113 : 1231-8.
30. Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H, et al. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 274-9.
31. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 128 : 948-55.
32. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008 ; 51 : 726-35.
33. Ohu SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA, et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2012 ; 97 : 610-6.
34. Wang L, Alamian A, Southerland J, et al. Cesarean section and the risk of overweight in grade 6 children. *Eur J Pediatr* 2013 ; 172 : 1341-7.
35. Goldani HA, Bettiol H, Barbieri MA, et al. Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study. *Am J Clin Nutr* 2011 ; 93 : 1344-7.
36. Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N, et al. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008 ; 336 : 85.
37. La Revue Prescrire (LRP). Promouvoir un allaitement maternel. *Prescrire* 2008 ; 28 : 510-20.
38. La Revue Prescrire (LRP). Promouvoir un allaitement maternel. *Prescrire* 2008 ; 28 : 689-92.
39. Knight HE, Gurol-Urganci I, van der Meulen JH, et al. Vaginal birth after caesarean section: a cohort study investigating factors associated with its uptake and success. *BJOG* 2014 ; 121 : 183-92.
40. Cook J, Jarvis S, Knight M, et al. Multiple repeat caesarean section in the UK: incidence and consequences to mother and child. A national, prospective, cohort study. *BJOG* 2013 ; 120 : 85-91.
41. Holden JE, Stone CK, Clark CM, et al. Enhanced cardiac metabolism of plasma glucose in high-altitude natives: adaptation against chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1995 ; 79 : 222-8.
42. Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 Human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 2010 ; 329 : 75-8.
43. Pepper GV, Nettle D. Perceived extrinsic mortality risk and reported effort in looking after health. Testing a behavioral ecological prediction. *Hum Nat* 2014 ; 25 : 378-92.
44. Strachan D. Hygiene hypothesis. *Brit Med J* 1989 ; 299 : 1259-60.
45. Perlman RL. Evolution and Medicine. *Perspect Biol Med* 2013 ; 56 : 167-83.
46. Greaves M. Evolutionary determinants of cancer. *Cancer Discovery* 2015 ; 5 : 806-20.

Copyright © 2016 John Libbey Eurotext. Téléchargé par John Libbey Eurotext le 02/06/2016.



MÉMO DOULEUR
2^e ÉDITION MISE À JOUR

Isabelle Nègre
Hélène Bejoel
professeur de Médecine Générale

18^e Anette

- Juillet 2015
- 11 x 14 cm / 104 pages
- Reliure à spirale
- ISBN : 978-2-7184-1380-8

Collection Mémo

MÉMO DOULEUR

2^e ÉDITION MISE À JOUR

Une aide précieuse pour une prise en charge optimale de la douleur

Ce guide incontournable d'évaluation et de prescription reprend :

- les aspects sémiologiques des principaux syndromes douloureux que ceux-ci soient liés ou pas au terrain (douleur et cancer, douleur induite par les soins, douleur en pédiatrie, etc...)
- les principales échelles d'évaluation de la douleur,
- les méthodes thérapeutiques : médicamenteuses, non médicamenteuses validées, psychothérapeutiques, chirurgicales.

Volontairement concis et de format poche, il délivre des informations synthétiques pour une utilisation instantanée en pratique quotidienne.

Il s'avérera vite indispensable pour vérifier une donnée ou chercher une recommandation.





Dr Isabelle NÈGRE, Dr Hélène BEJOEL



Tous les ouvrages de la collection sont disponibles sur www.jle.com