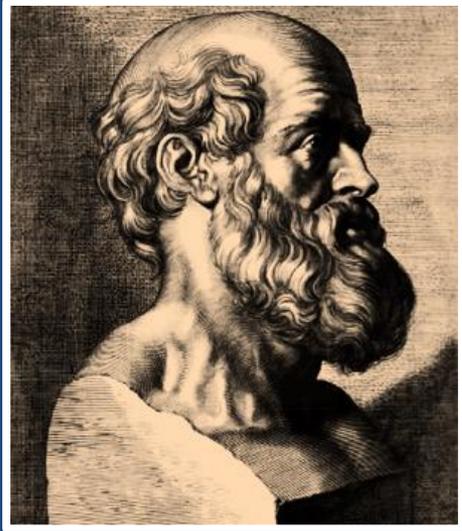
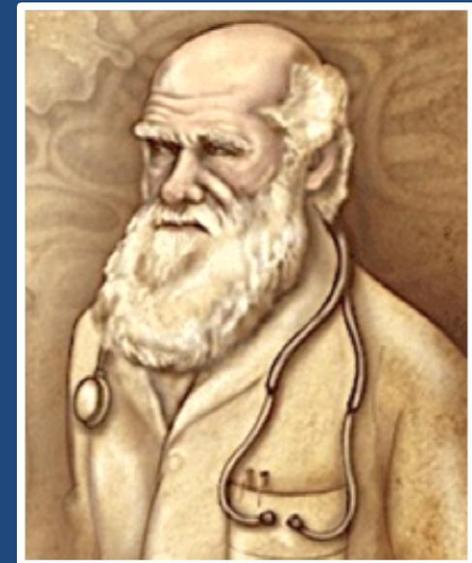


Médecine évolutionniste



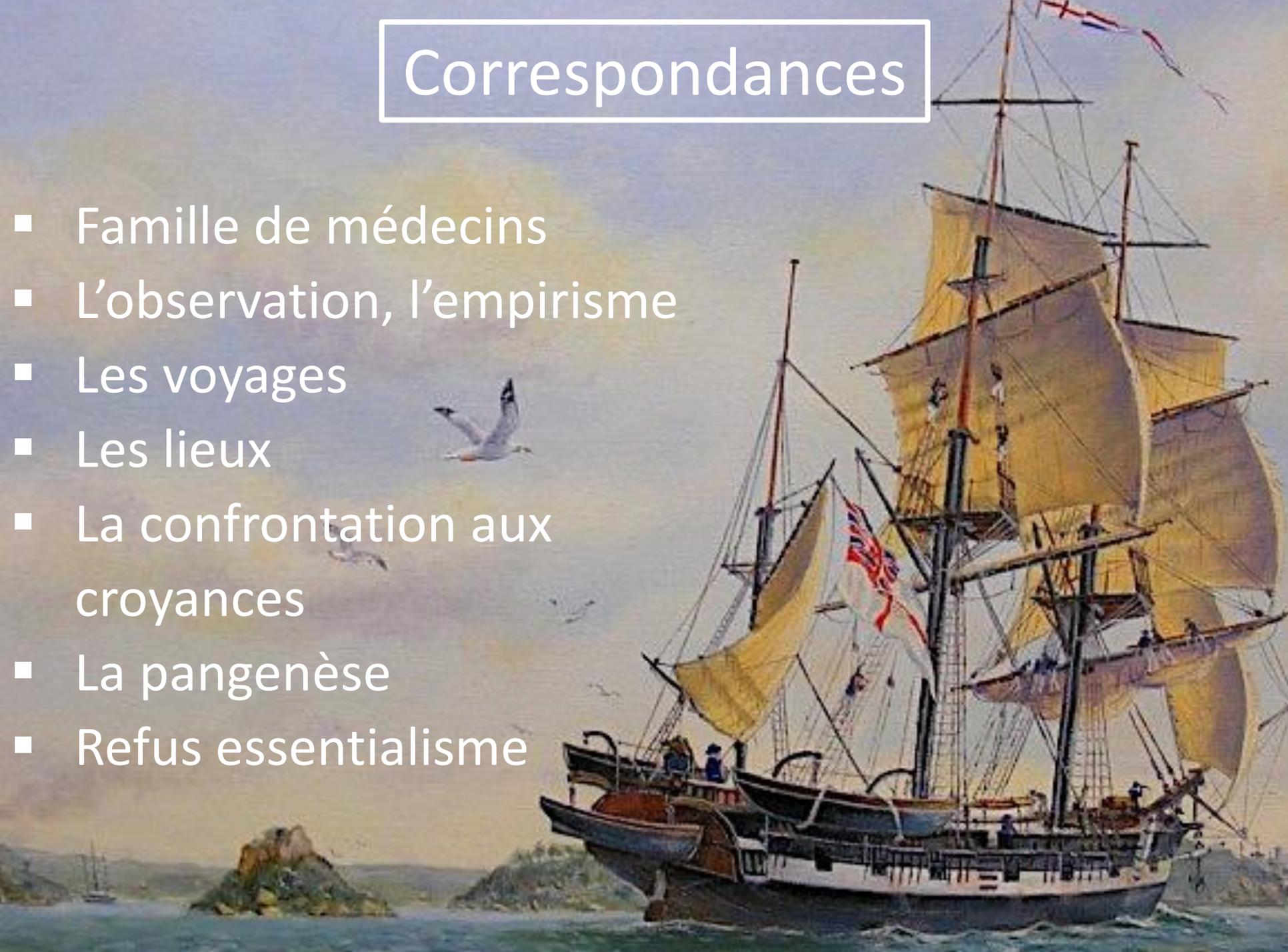
- Introduction – Correspondances
- Histoire de la médecine évolutionniste / darwinienne

- Randolph M. Nesse et George C. Williams : principes et limites de la médecine darwinienne
- Médecine évolutionniste et cancer



Correspondances

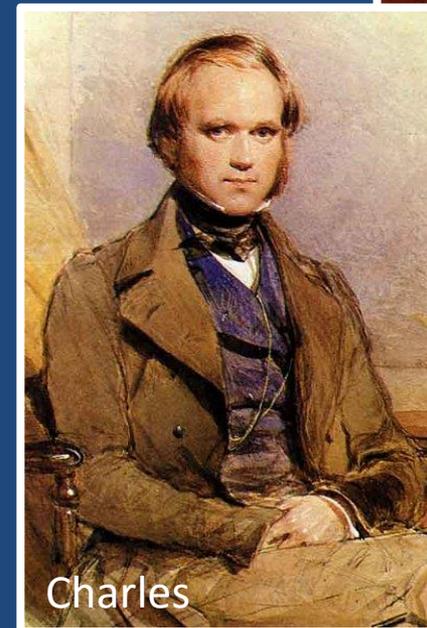
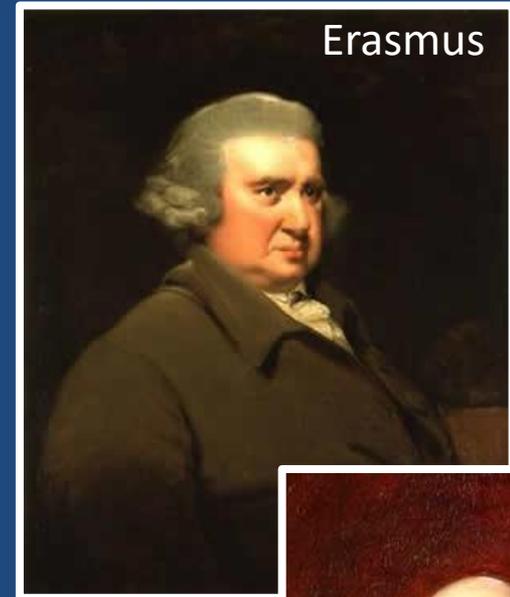
- Famille de médecins
- L'observation, l'empirisme
- Les voyages
- Les lieux
- La confrontation aux croyances
- La pangenèse
- Refus essentialisme



Histoire

Darwin et la médecine

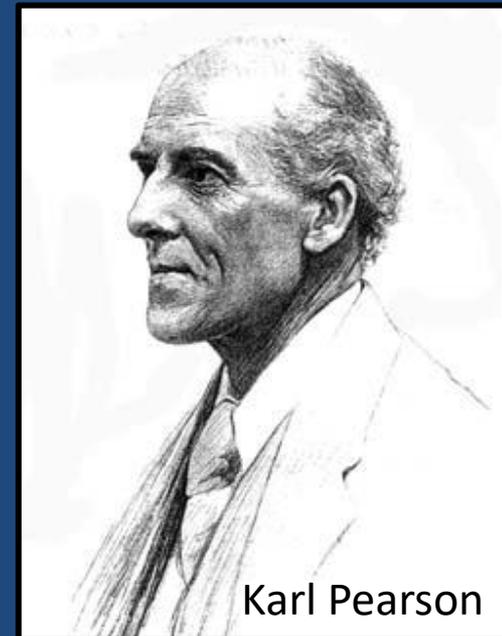
- Une famille de médecins
- Des études vite arrêtées
- Un entourage et des correspondants médecins
- Peu d'allusion dans l'œuvre



Histoire

Un darwinisme médical ?

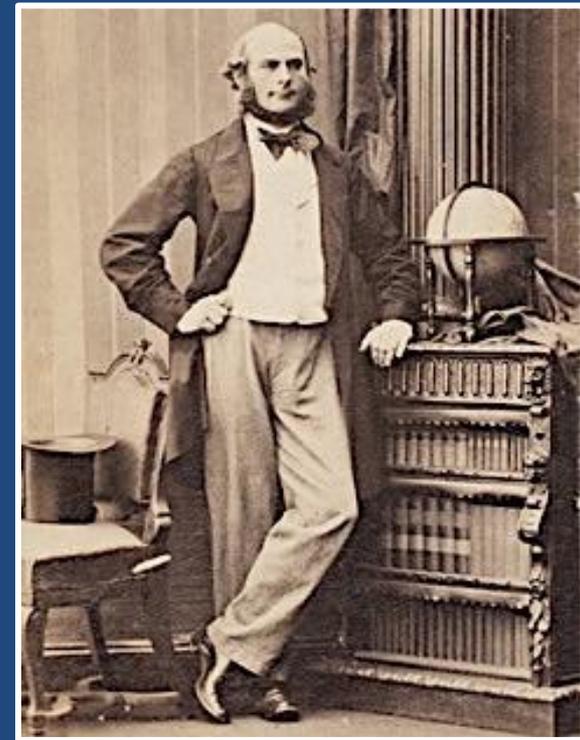
- Pas de programme unifié
- La diathèse comme variation négative fixée
- Le débat de la graine et du sol ;
le constitutionnalisme
- Pas de spécificité du pathogène
un germe \neq d'une maladie



Histoire

Médecine, évolution et eugénisme

- *Les eugénismes*
- Dégénérescence
- Darwinisme social Herbert Spencer
- Absence de sélection naturelle
- Loi de régression naturelle
- La médecine « bras armé » de l'eugénisme

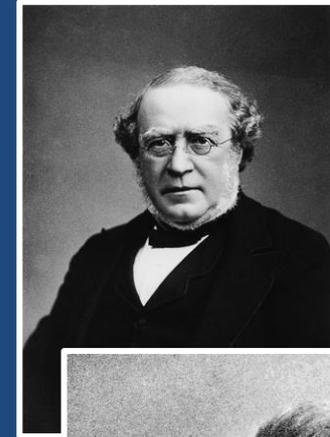


Francis Galton

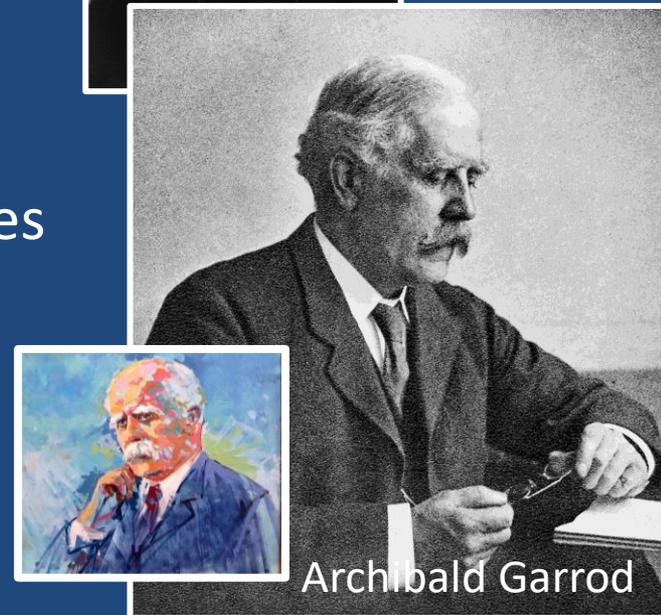
Histoire

Archibald Garrod et l'individualité chimique

- Connu comme le père de la génétique médicale
- *Inborn errors of metabolism* (1909)
- Un gène = une enzyme
- Diathèse = individualité chimique
- Variations chimiques inter et intra-espèces
- Variation individuelles et non de groupe
- Avantages vs inconvénients du gène :
ébauche de notion de compromis

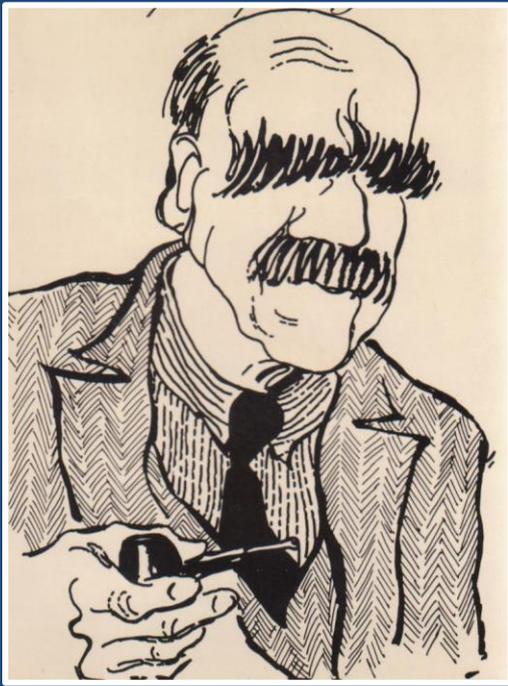


Alfred
Garrod



Archibald Garrod

Histoire

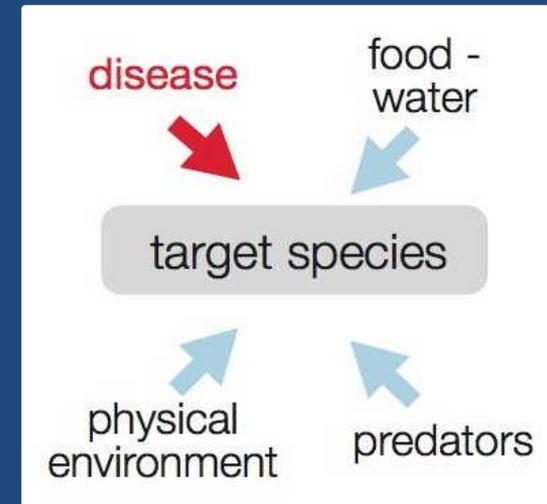


John Burdon Sanderson
Haldane

L'hypothèse de JBS Haldane

- Constats épidémiologiques débattus en Italie depuis les années 1920
- 1947 : hypothèse sur la thalassémie
- L'une des hypothèses les plus solides en médecine évolutionniste

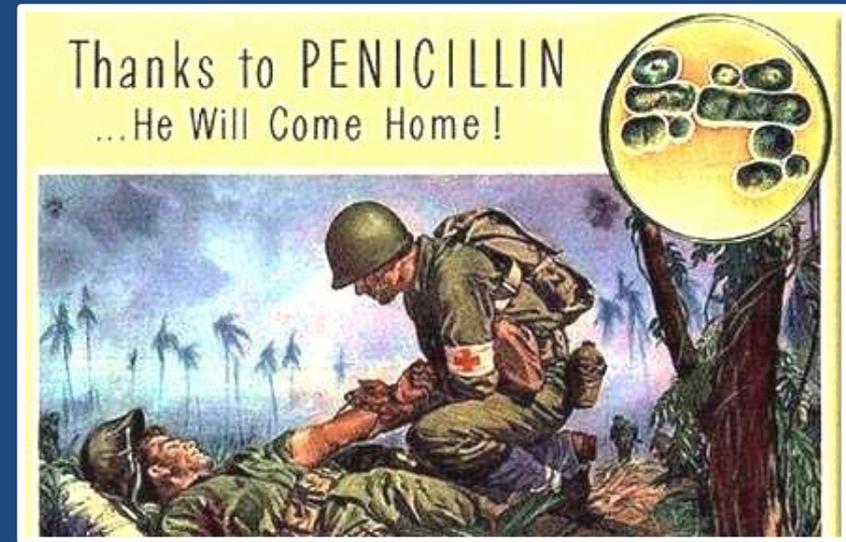
- La maladie peut aussi être un avantage sélectif : ex. des ongulés et de la thalassémie
- La maladie est une des 4 forces qui opèrent sur la sélection naturelle



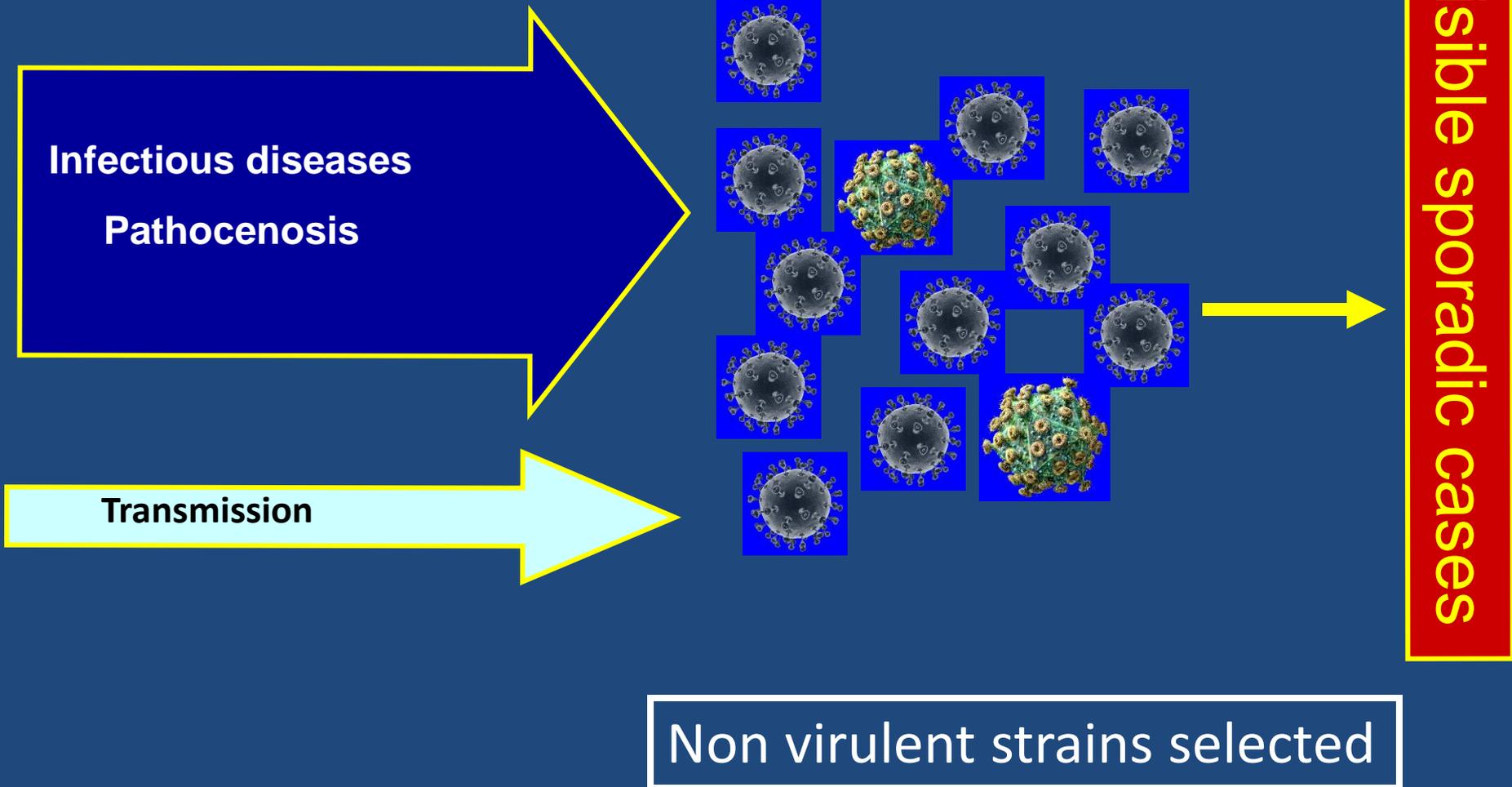
Histoire

1945 – 1990 : l'éclipse

- Causes :
 - ✓ Les crimes nazis
 - ✓ La médecine devient efficace
 - ✓ « La victoire contres les pestilences »
 - ✓ La montée du créationnisme
- Microbiologiste : débat sur la virulence.
- Historien des maladies : Mirko D. Grmek
- Maladies émergentes : Lyme, Legionellose (1976), sida, résistance aux antibiotiques
- Anthropologie biologique et écologie médicale



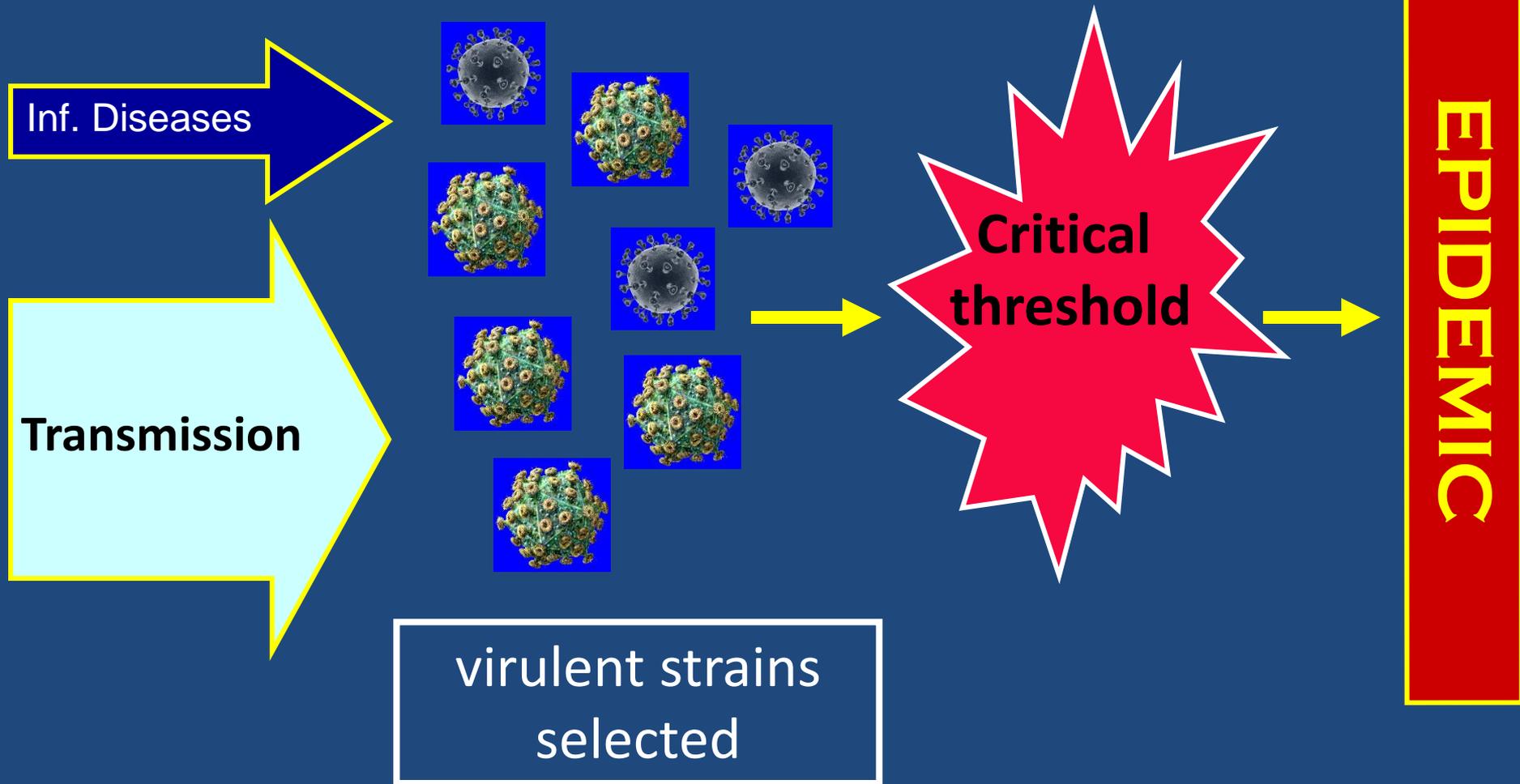
Origines du sida



Non virulent strains selected

Invisible sporadic cases

Origines du sida

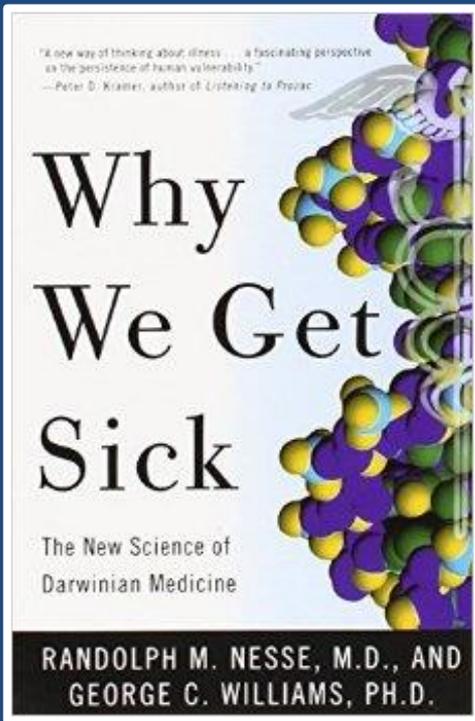


Médecine darwinienne

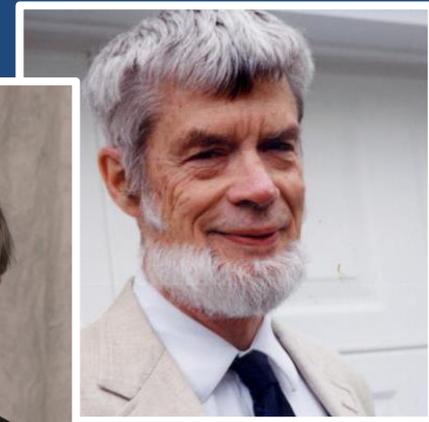
L'aube de la médecine darwinienne

- 1991 : *The dawn of darwinian medicine*
- 1994 : *Why we get sick*
- Le troisième homme : Paul Ewald

- 1996 : Symposium AAAS
- 2010 : numéro spécial PNAS
- 2012 : *Evolution, Medicine and Public Health* Stephen J. Stearns
- *Evolutionary Medicine* P. Ewald



Randolph Nesse

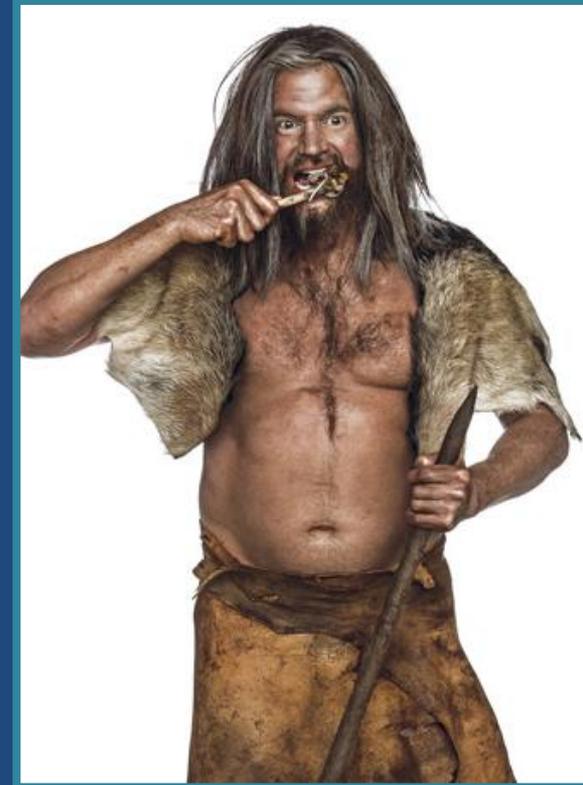


George C Williams

Médecine darwinienne

Epistémologie de la médecine darwinienne

- Passer du comment au pourquoi
causes proches vs lointaines
- Causes évolutionnistes des maladies :
 - ✓ Compromis évolutif
 - ✓ Contraintes de plan
 - ✓ Reproduction vs santé/longévité
 - ✓ Evolution rapide des pathogènes
 - ✓ Symptômes = réponses adaptatives
 - ✓ Décalage gènes / environnement (mismatch)



Médecine darwinienne

Limites de la médecine darwinienne

- Pas applications pratiques
- Programme adaptationniste
- Programme dawkinien
- Toutes les maladies ont-elles une explication évolutive adaptative ?



Randolph Nesse et Richard Dawkins

- Hypothèse sans confirmation physiopathologique, moléculaire*

*Michel Morange, *La vie, l'évolution, l'histoire l'histoire*, Odile Jacob, 2011.

Cancer & évolution

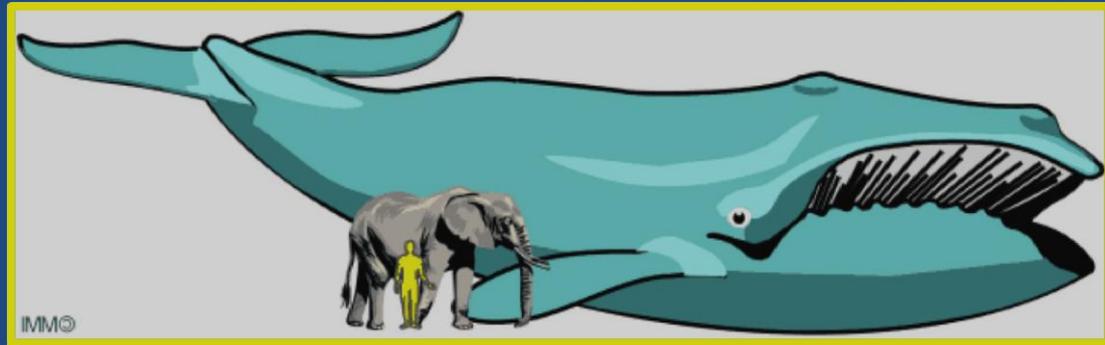
Le gène comme unité de sélection

« Can this acceptance of sterile, servile role be explained by natural selection? The answer is obviously no, if this process means selection among cells for those best able to survive and reproduce. The answer is yes if selection is among genes best able to get themselves into future generations »

Cancer & évolution

Quelques approches évolutionnistes du cancer

- Le cancer est une maladie de la multicellularité
- Le paradoxe de Peto
- Dans l'enfance tissus vite renouvelés
- L'évolution a favorisé des mécanismes anti-évolutionnistes pour les cellules somatiques
- Cancers et âge: surviennent après la période procréative



Cancer & évolution

Médecine darwinienne et cancer

- **Mismatch – conflit gène/environnement**
 - ✓ Tabac ; cancer cutané/migrations ; obésité/cancer
- **Co-évolution avec les pathogènes**
 - ✓ Cancers d'origine bactérienne (*HP*) et virale ; endosymbiose ?
- **Contraintes de sélection**
 - ✓ Mécanismes de contrôle du cycle cellulaire conservés
- **Reproduction au prix de la santé**
 - ✓ BRCA1 et fertilité ; compétition mâles et cancer prostate
- **La prix des défenses immunitaires**
 - Inflammation et cancer
- **Compromis - Trade Off**
 - ✓ Croissance, réparation vs cancer ; vitesse de croissance

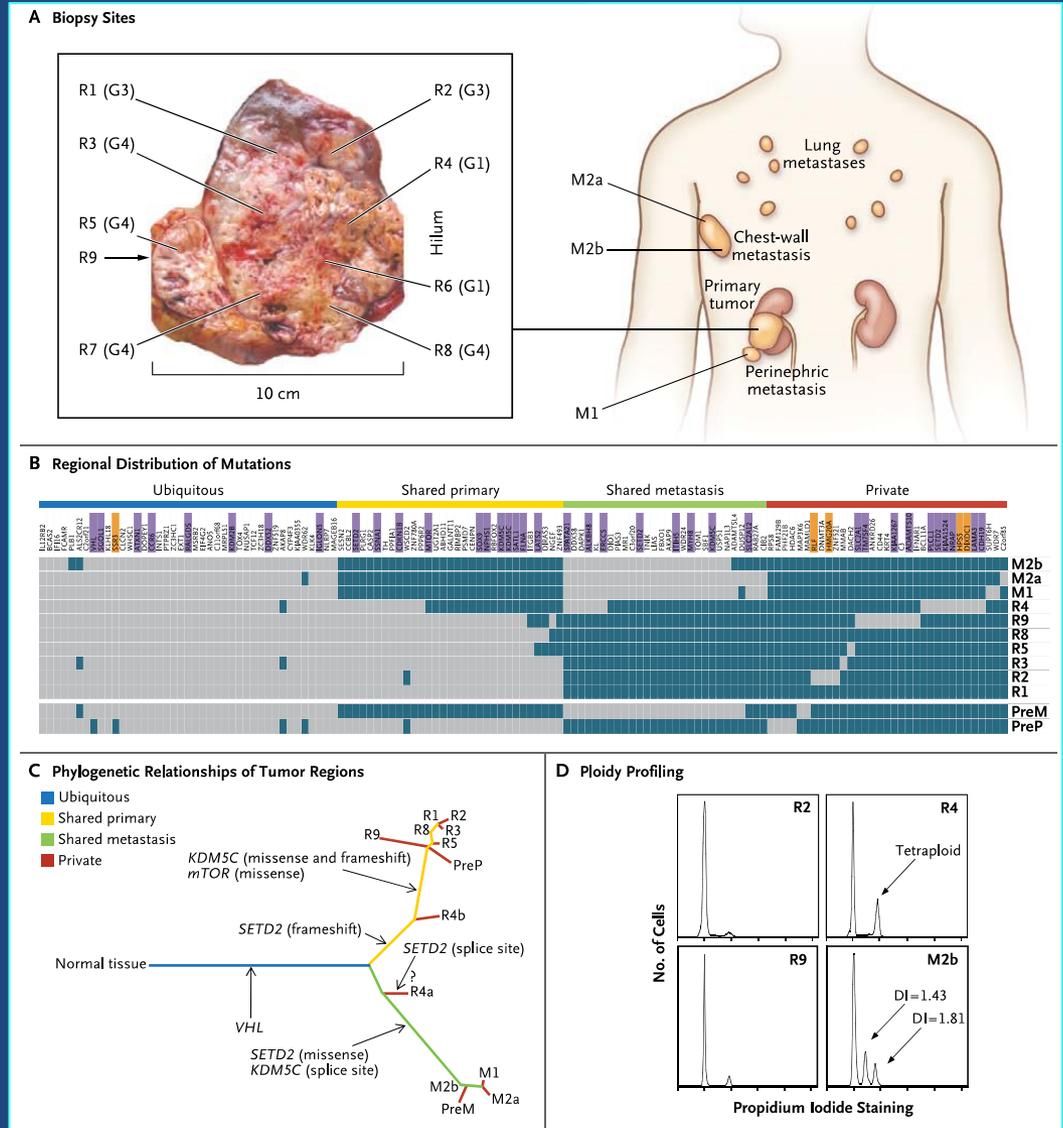
Cancer & évolution

Instabilité et hétérogénéité tumorale : un consensus

- Instabilité génétique
 - ✓ De l'instabilité microsatellite à l'aneuploïdie
- Instabilité épigénétique
 - ✓ Méthylation, acétylation, histones
- Instabilité phénotypique
 - ✓ unité de sélection

Cancer & évolution

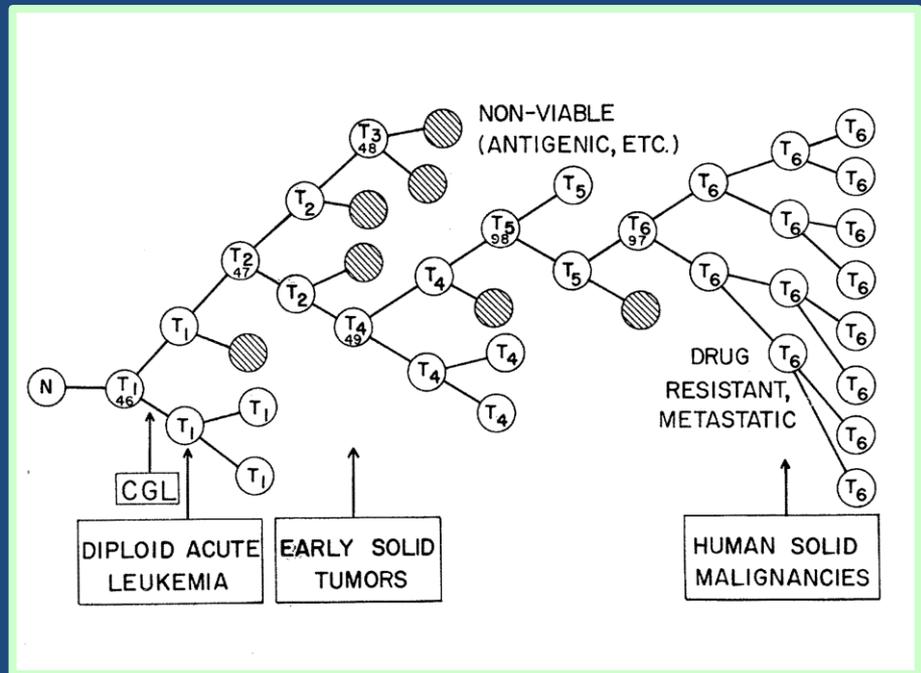
Hétérogénéité tumorale



Cancer & évolution

La sélection clonale

- Article princeps : Nowell 1976
- Le microenvironnement cellulaire (anoxie, pH bas, etc.)
- Sélection des cellules selon phénotype cancéreux
- L'instabilité accélérateur d'évolution
- Métastases
- Résistance traitements



Cancer & évolution

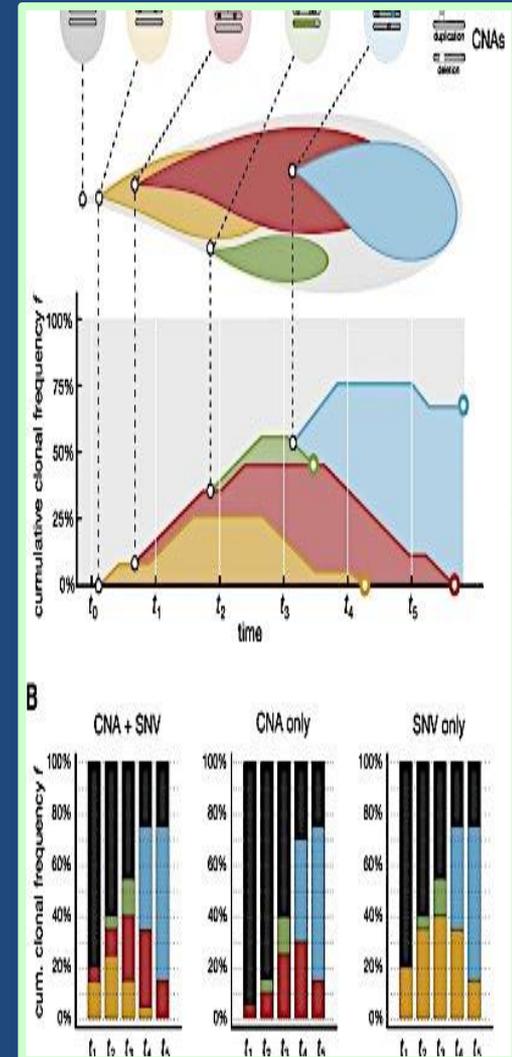
Implications thérapeutiques

- Les limites de la biopsie tumorale
- L'instabilité cellulaire comme marqueur pronostic
- Traiter tôt à un stade de diversité clonale réduite
- Modèles mathématiques pour prédire l'évolution tumorale
- Traiter moins agressivement pour éviter la sélection de résistances
- Limiter l'extension tumorale
- Chimiothérapie précoce après un traitement 1^{er} ligne

Cancer & évolution

Remarques sur le modèle évolutionniste

- Une théorie œcuménique
 - ✓ Théorie du micro-environnement
 - ✓ Théorie écologique du cancer
 - ✓ Mutations motrices (drivers) et passagères
 - ✓ Théorie des cellules souches cancéreuses
- Explique les récurrences et les résistances au traitement
- Les temps de l'évolution
- Du pourquoi au comment
- Résistance des pathogènes



Cancer & évolution

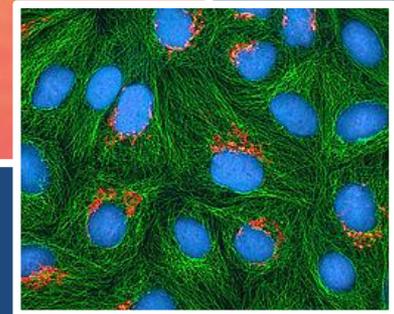
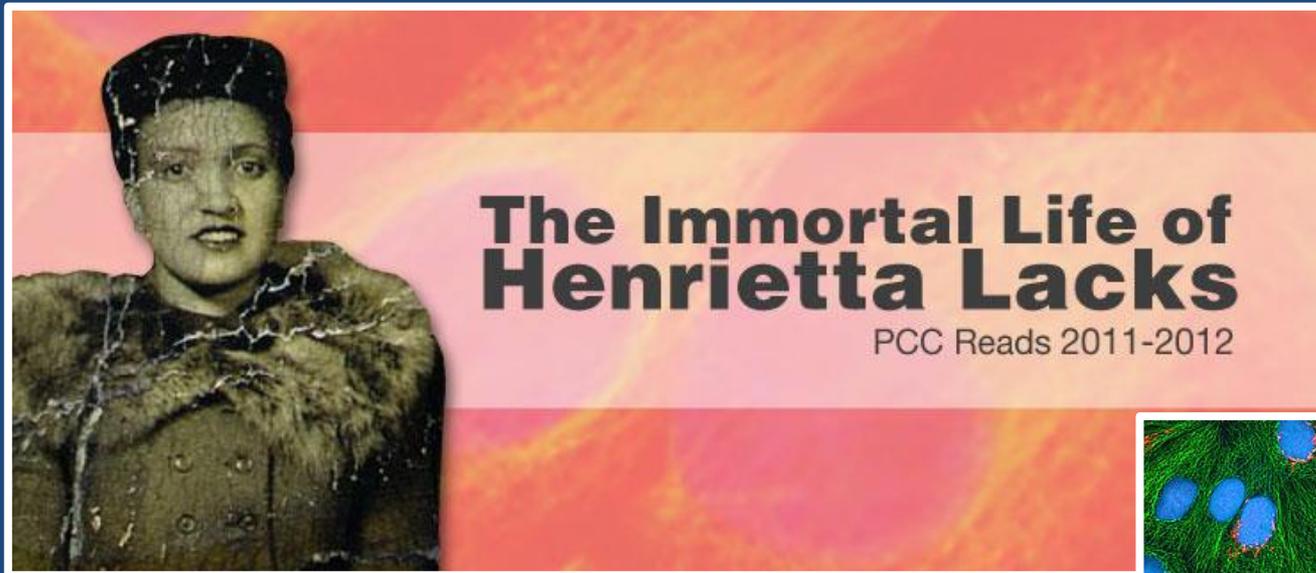
Une épidémie de cancer

- 20%-25% des cancers d'origine infectieuses
- Diable de Tasmanie : marsupial
- Tumeur faciale : *Devil Facial Tumor Disease* (DFTD)
- Voie d'extinction ; action de sauvegarde
- Cancer rare transmissible : Tumeur vénérienne transmissible canine (CTVT).

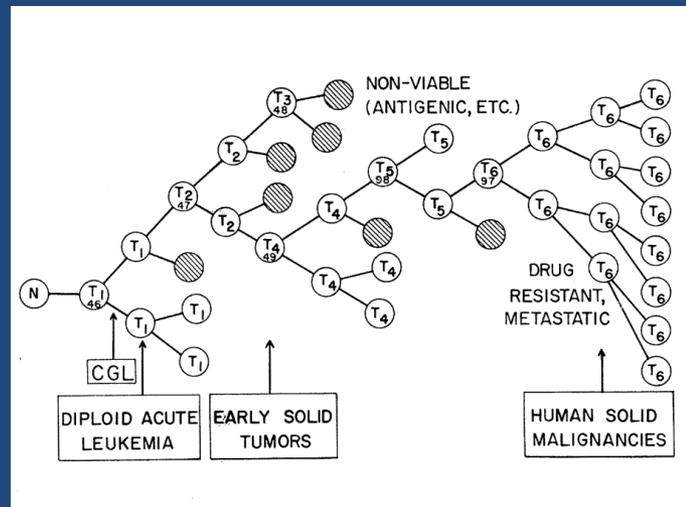


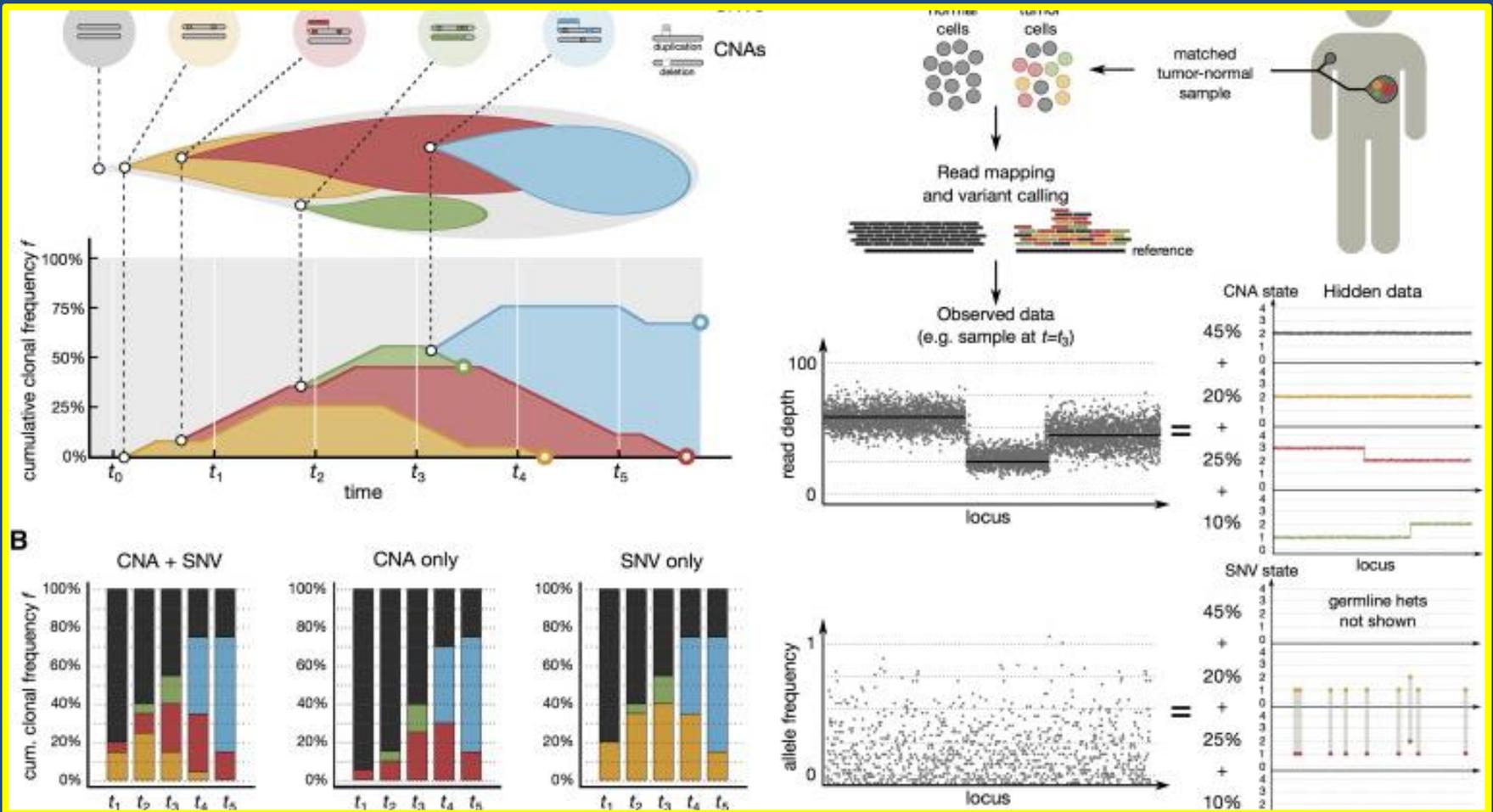
Cancer & évolution

Les cellules HeLa



- Conférence prévue à Zurich en juillet août 2015 www.iem.uzh.ch/evolmedconf2015.html





Cancer & évolution

Evolution des publications depuis 1999 (PubMed)

Cancer et évolution : publication depuis 1999

