

Médecine évolutionniste/évolutionnaire et pneumologie

14^e AFMP, Sorrento, 2018

Dr Yves Tremblay PhD

Professeur Titulaire

Dépt Ob/Gyn & Reprod

Université Laval

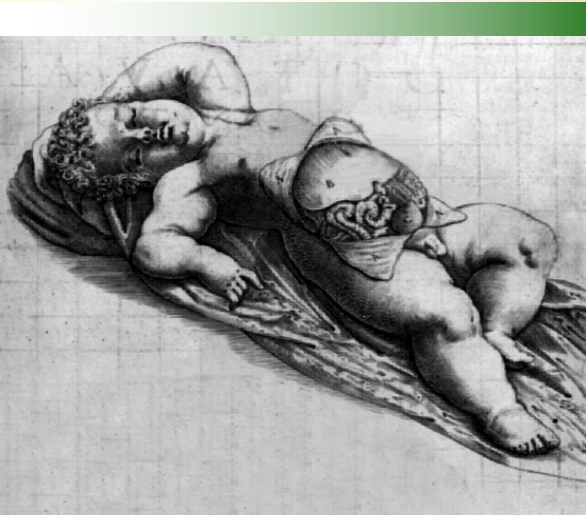
Président Association

Internationale et

**Interdisciplinaire sur la Chaîne
des Médicaments (AIICM)**

Pr Étienne Lemarié, Tours

Pr Anh Tuan DINH-XUAN,
Cochin



Yves.tremblay@crchul.ulaval.ca



Déclaration de liens d'intérêts

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des 3 dernières années,
une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre
Avec les sociétés commerciales suivantes **en lien avec la santé**

- **Liens d'intérêt :** **AUCUN**

- **Liens d'intérêt en relation avec la présentation :** **AUCUN**

Médecine évolutionnaire

**Appliquer à la santé les principes de la théorie de l'évolution:
mieux comprendre l'apparition pour mieux traiter**

Questions:

Pourquoi sommes-nous vulnérables à la maladie?

Pourquoi développons-nous des problèmes de santé?

Hypothèses de réponses:

Comment le corps humain a-t-il évolué ?

Quel rôle joue l'environnement dans l'évolution de notre espèce ?

Pourquoi l'évolution a-t-elle perfectionné certains organes tout en rendant d'autres fragiles ou vulnérables ?

GC Williams Adaptation and Natural Selection Princeton U Press 1966

SC Stearns Life-History tactics: a review of the idea The quarterly Review of Biology 1976, 51: 3-47

PW Ewald Transmission modes and evolution of virulence Human Nature 1991;2: 1-30

RM Ness A basic science for medicine 2012

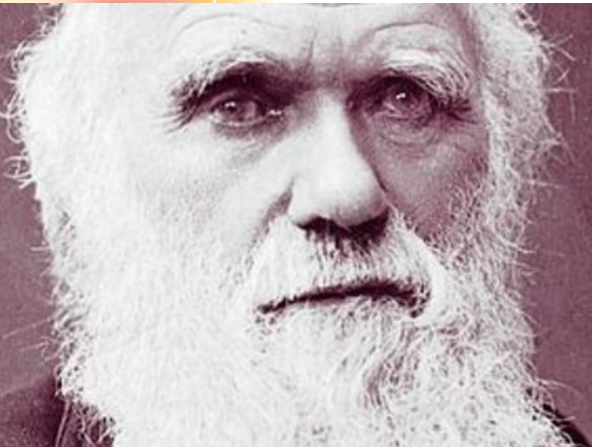
- **Le concept de la médecine évolutionnaire prend forme et pose ses jalons à partir de quelques théories**

Théorie de l'évolution: discipline de la biologie qui s'intéresse à l'adaptation des individus et à la transformation progressive des populations dans leur environnement au cours du temps.

La maladie est un processus normal de l'évolution de l'espèce humaine

Pourquoi devient-on malade: mécanismes physiologiques déréglés

Comment devient-on malade: évolution des environnements



Charles Robert Darwin, Naturaliste et paléontologue anglais 1809-1882)

Darwin 1859; L'évolution biologique des espèces s'explique par la sélection naturelle et la concurrence pour la vie; *On the origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life*

Sélection naturelle: processus d'évolution orienté pour permettre une survie optimale dans un milieu donné;

Struggle for life (se battre pour la vie): la sélection naturelle favorise les formes les mieux adaptées. Les variations anatomiques traduisent les réponses adaptatives à l'environnement. « La différence entre l'esprit de l'homme et celui des animaux supérieurs est une différence de degré et non de nature ».

**George Mendel (base de l'hérédité, transmission des caractères, fort, faible, méiose etc);
découverte de la structure ADN par Watson-Crick-R Franklin.....4 nucléotides
A,T/U,C,G**

- **1957 Pléiotropie antagoniste (George Williams):** théorie génique pour expliquer le vieillissement et basée sur **l'accumulation de mutations qui seront délétères**. Ces manifestations délétères s'exprimeront seulement après la période de reproduction, de sorte que la sélection naturelle ne pourrait éliminer les gènes, qui sont transmissibles de génération en génération, causant le vieillissement, puis la mort des sujets ayant ces gènes. Il y a accumulation de mutations délétères.
- Cette théorie affirme que les gérontogènes (gènes du vieillissement) ont un rôle bénéfique avant la reproduction puis avec l'âge accumulent des mutations dans leurs séquences et ils deviennent néfastes. Donc ces gérontogènes seraient pléiotropes. Cette théorie n'a pas invalidée.

3 exemples de gérontogènes

- stratégies biologiques différentes selon l'âge.
 - cancers **p53** (oncogène suppresseur de tumeur qui mute vs âge);
 - la mucoviscidose (FK) une mutation majeure de **CFTR** mais plusieurs de connues; 1800 mutations et la delta F508 est la plus fréquente),
 - **PIT1** (régule cellules TSH/GH/PRL) responsable du nanisme et causant parfois la stérilité est aussi responsable d'une durée de vie plus longue chez la souris
- (http://www8.umoncton.ca/umcm-filion_martin/cours/genetique/Chapitre%206.pdf)

- **1968 Théorie neutraliste (Motoo Kimura).**
 - **A)** Certaines **mutations** entraînent des changements au niveau moléculaire (**protéines**) qui sont **neutres**; **Cette théorie dite de la mutation et de la dérive génétique aléatoire est une théorie de l'évolution moléculaire** selon laquelle la plupart des mutations ont un effet négligeable sur la sélection naturelle parce que silencieuse. Cela dépend en fait de la place de la mutation dans la séquence nucléotidique de l'ADN. 72 % des mutations synonymes (silencieuses) concernent le nucléotide en troisième position qui ne change pas l'acide aminé donc ces mutations sont sélectivement **neutres** car la protéine au final est la même.
 - **B)** Chez les Eucaryotes, les mutations dans les **introns** sont également neutres pcq ce sont des séquences excisées.

- **1970 Co-évolution** (Van Valen) la co-évolution décrit les transformations qui se produisent au cours de l'évolution entre 2 espèces (coévolution par paire) ou plus (coévolution diffuse); (exemple les insectes pollinisateurs et les plantes à fleur....modifications géniques par mutations adaptatives requises
- **Epigénétique (méthylation):** lien entre gènes/phénotype et environnement (**gain adaptatif**). On ne modifie pas la séquence nucléotidique de l'ADN contrairement aux mutations, les modifications sont réversibles et transmissibles lors de la méiose.....effet inducteur ou inhibiteur »Quand l'environnement modifie les gènes» Exemple documenté chez le rat: le léchage des ratons par la mère active NCR3 chez les ratons qui sont plus calmes , si mal léché NCR3 méthylé et stress augmenté
- **Neurosciences:** l'acquisition du langage repose sur des circuits très spécifiques au cerveau humain (S Dehaene) La différence entre l'esprit de l'homme et celui des animaux supérieurs (singe macaque) est une différence de degré et non de nature.

- **En regard de la médecine personnalisée qui repose sur les 4P pour prédictive, préventive, personnalisée/précision et participative (établir une interaction soignant-soigné le plus efficient possible),**
- **la médecine évolutionnaire va tenter de comprendre l'établissement du problème de santé à partir de la relation homme-environnement ie évolution adaptative de l'homme vs son environnement lequel se modifie dans le temps.**

- **La médecine évolutionnaire prétend que la maladie est un processus normal de l'évolution humaine. L'environnement change, modifié par notre mode de vie, les sociétés évoluent.**
- **Il faut s'adapter aux changements. Une non-adaptation sous-entend des pathologies émergentes, en devenir....Comprendre la relation Homme-Environnement permet une efficacité augmentée de traitement**

Medecine evolutionnaire. Un grand pas vers l'Humain (Pascal Picq)

Pour Pascal Picq (paléoanthropologue contemporain; Collège de France....1523)

« Il est grand temps d'admettre que la plupart des maladies qui affectent l'Homme sont issues de ses activités, comme l'agriculture, l'élevage ou encore l'urbanisation ».....

<https://tavoliera.wordpress.com/2017/07/03/medecine-evolutionniste-un-grand-pas-vers-lhumain>

Médecine évolutionnaire: de l'animal à l'homme

Pascal Picq

*« Il faut regarder des espèces qui nous ressemblent comme les grands singes. Dans le zoo, ces animaux sont enfermés. A cause de cette captivité, ils ne sont pas stimulés. Nous avons remarqué qu'ils développaient les mêmes pathologies que les personnes atteintes de maladies dégénératives, telles Alzheimer. Cela nous a permis de comprendre qu'il s'agissait avant tout de **maladies sociétales**. La seule réponse médicamenteuse pour les soigner ne peut donc pas être adaptée. »*

- Corollaire à cette observation:

L'Homme de ses origines à aujourd'hui, s'adapte aux changements d'environnement et à ceux provoqués par ses innovations techniques et culturelles. Si une espèce survie c'est qu'elle s'adapte sinon elle sera éradiquée.

La misère sociale est souvent la cause de décès.

L'espérance de vie est plus faible chez les personnes pauvres.

Aujourd'hui on connaît les vertus de la marche. On sait, que si les personnes prenaient, sur seulement deux étages, l'escalier au lieu de l'ascenseur, cela serait un facteur aidant sur les maladies cardio-métaboliques.

Environnement/exposome:

-qualité de vie/sommeil; activité physique; relations sociales...pollution; nutrition

Pourquoi nos organes sont-ils inégaux face au cancer ?

Thomas et al, 2016 Trends in Cancer vol 2; 409-415 Article d'opinion



Cerveau 6, Cœur environ 0, gonades below 10
par contre poumons/ bronches et prostate 58.

(par 10^5 habitants et âge ajusté w/o distinction
pour le sexe et l'ethnie; 2009-2013)

La protection des organes contre les maladies devrait être d'autant plus forte que ces derniers jouent un rôle crucial dans la maximisation de la valeur sélective.”

The missing link in cancer development: The Evolutionary Ecology of Organs (relation des systèmes d'organes entre eux et avec l'extérieur.....**concept interactif du système avec son environnement**)

Pourquoi nos organes sont-ils inégaux face au cancer ?



- Facteurs inhérents (intrinsèque): nombre de cellules souches
- Facteurs externes (extrinsèque): tabac, alcool, pollution, foin (asthme du fermier)
- Les organes sont des écosystèmes connectés entre eux, avec des caractéristiques biotiques (bactéries) et non biotiques (O_2 , pH, UV).
- Les cellules cancéreuses s'adaptent aux conditions locales et forment un microenvironnement spécialisé et indépendant.

Remarques

- **Est-ce que ce concept de la médecine évolutionnaire peut déborder le cadre des cancers?**
- **Comment ces interactions systèmes d'organes-environnement influencent-elles l'incidence et l'étiologie des problèmes de santé?**

MALADIES RESPIRATOIRES

MICROBIOTES-MICROBIOMES

Microbiote: ce sont les micro-organismes (bactéries.....)

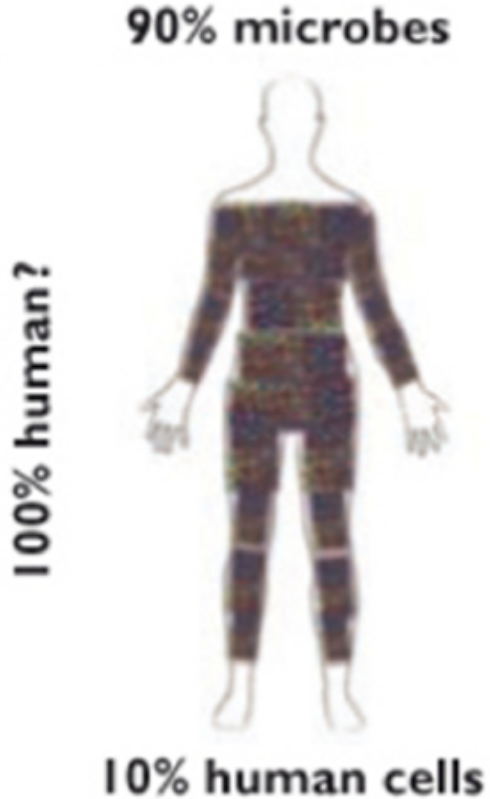
Microbiome; c'est le milieu physique dans lequel ils évoluent (poumon)

Les microbiotes constituent un exemple de collaboration entre acteurs du vivant.

microbiome intestinal et respiratoire



Juin 2012



«Le petit monde de l'intérieur»

Nous sommes composés de plusieurs espèces microbiennes:

- Eucaryotes
- Bactéries
- Archaea

A l'âge adulte, nos microbes intestinaux sont plus nombreux que nos propres cellules

- D'environ 10 fois

La plus grande population de microbes réside dans l'intestin

- Avec 10^{13-14} cellules!
- Plusieurs centaines d'espèces
- «Le microbiote intestinal»

100 trillions de microbes
1 trillion = 10^{18} = $10^9 \times 10^9$
100 milliards de milliards (10^{20})

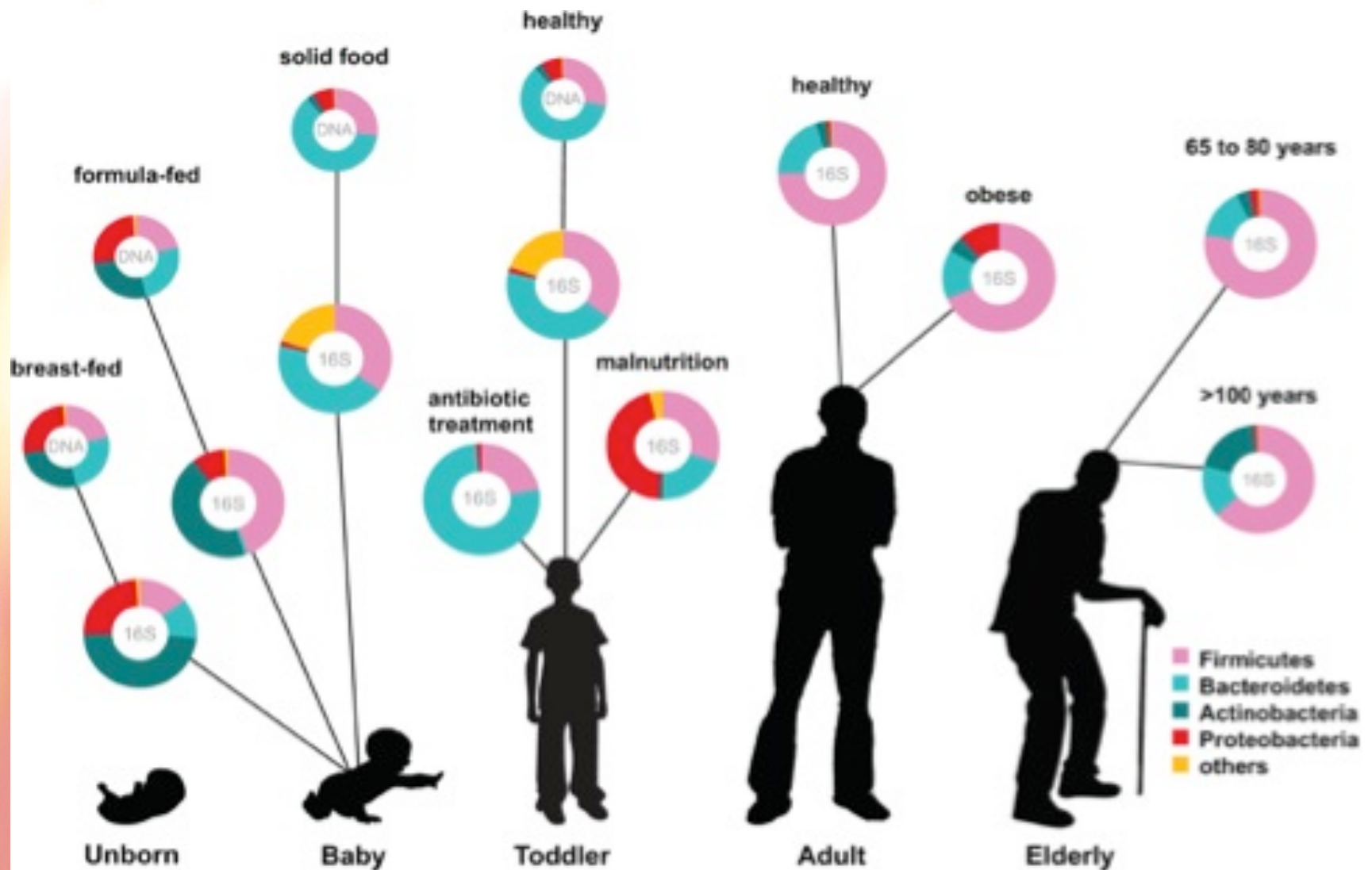
Relations homme-microbes

le microbiome intestinal se développe très tôt:

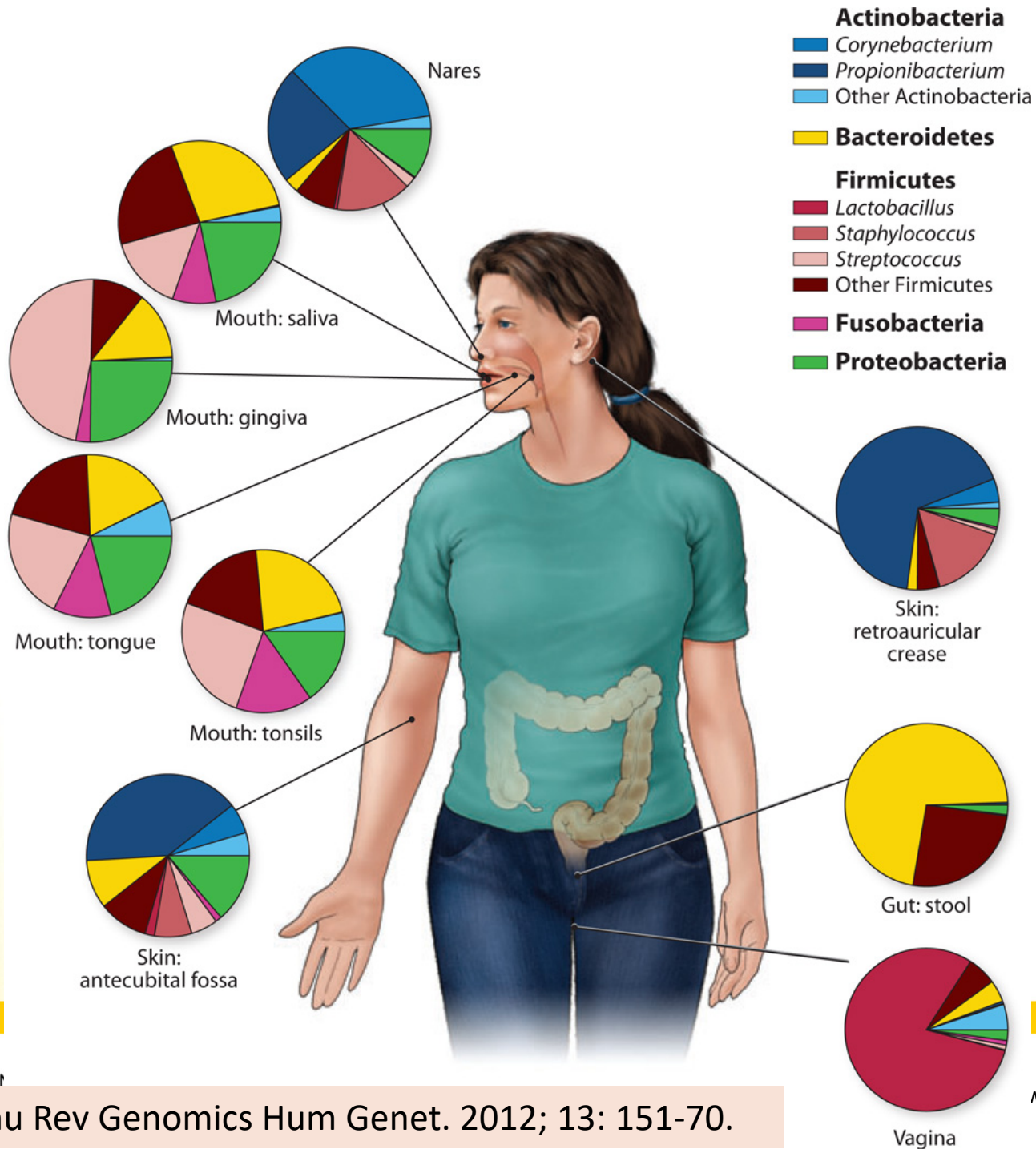
Le microbiote intestinal apparaît dès lors du passage de l'enfant dans les voies naturelles de la femme au cours de l'accouchement.

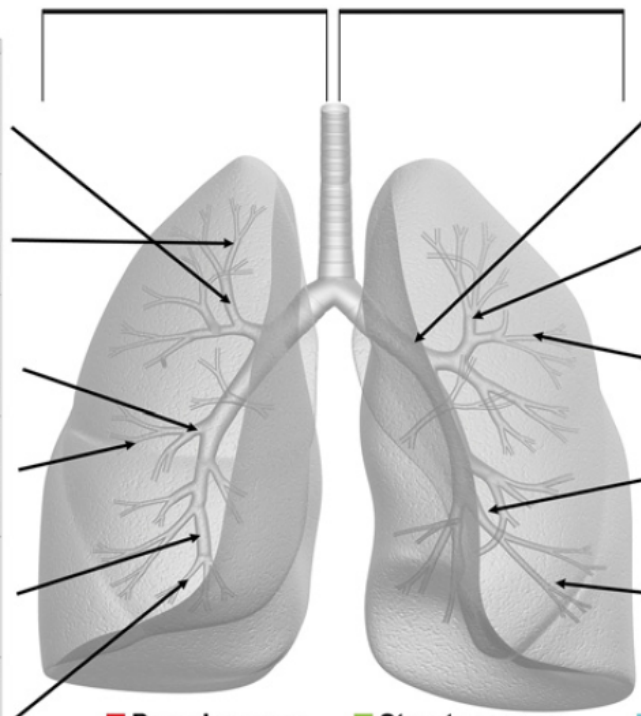
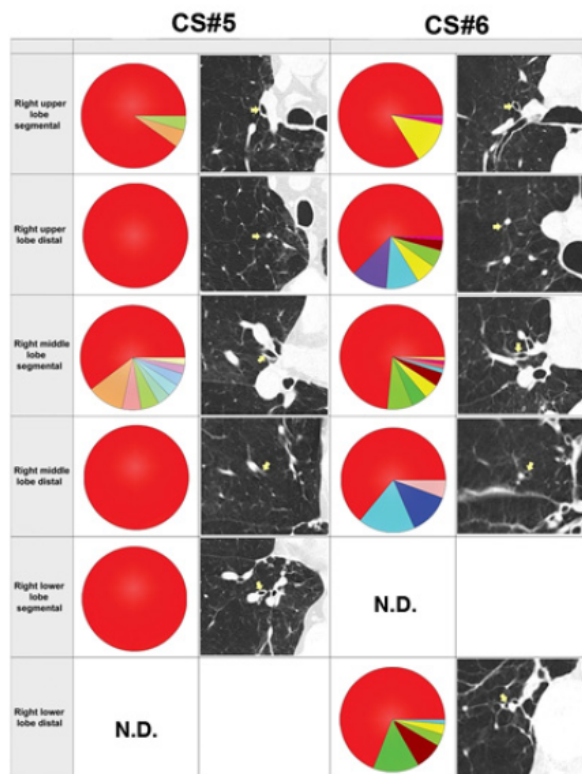
Ces bactéries nous permettent d'assimiler certains aliments, maintiennent en éveil notre système immunitaire, participent à la synthèse de vitamines, exercent un effet barrière limitant la prolifération de bactéries pathogènes

Hooper LV, MacPherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. Nat Rev 2015;10:159–69.

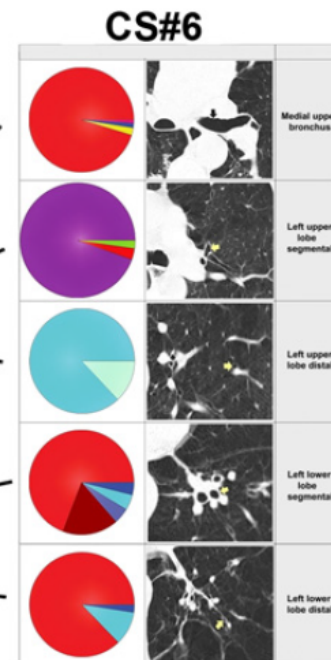


Proctor. Action Bioscience Sept 2013





■ Pseudomonas ■ Streptococcus ■ Stenotrophomonas
■ Haemophilus ■ Staphylococcus ■ Lachnospira
■ Chryseomonas ■ Achromobacter ■ Burkholderia

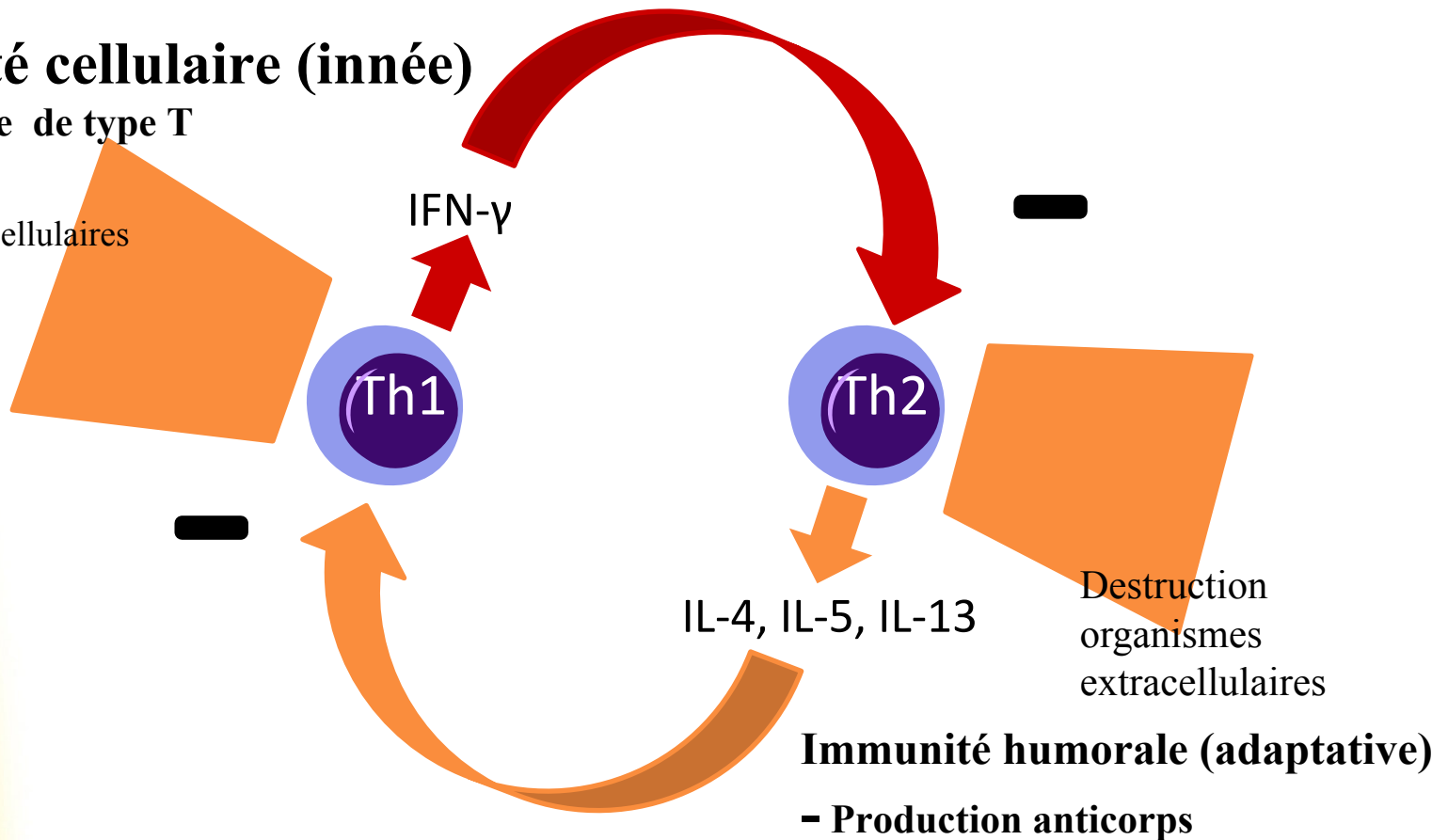


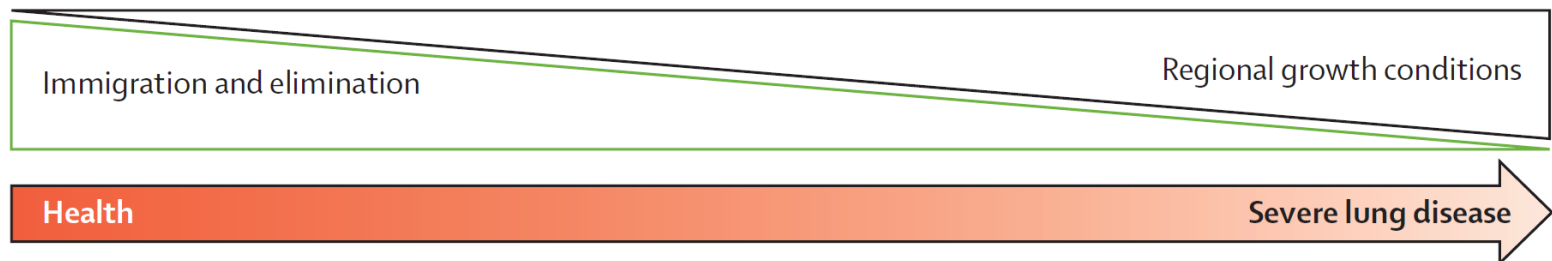
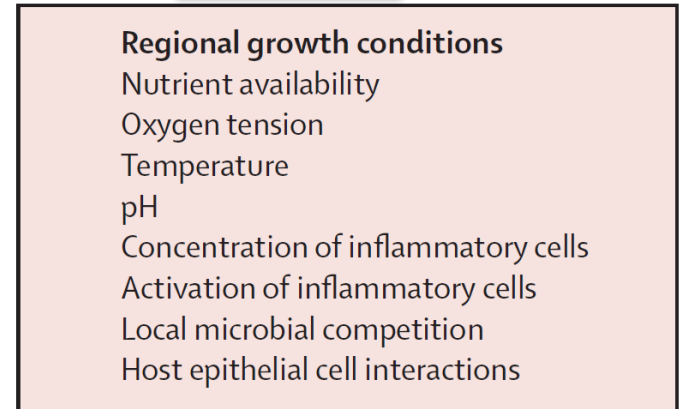
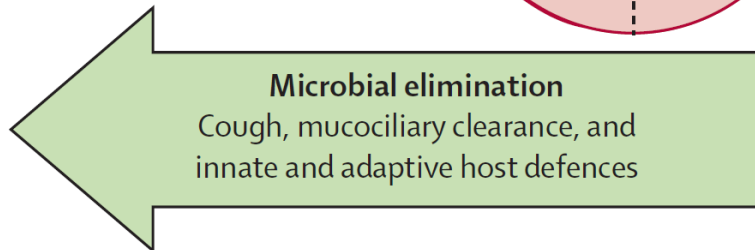
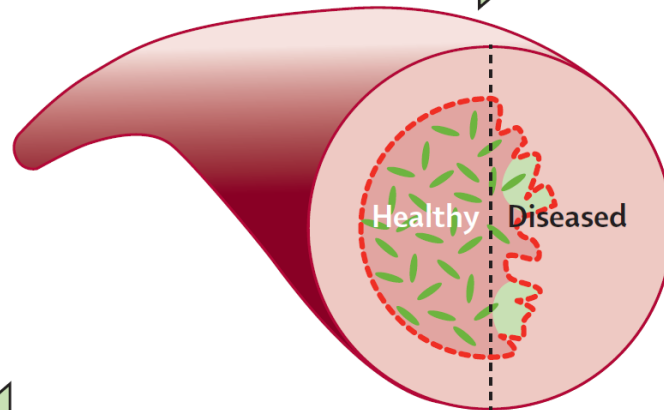
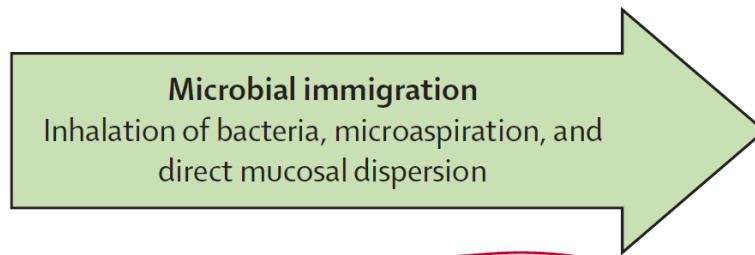
La balance Th1/Th2

Immunité cellulaire (innée)

- Lymphocyte de type T

Pathogènes intracellulaires
Cancer cells





Relations homme-microbes et le développement des problèmes respiratoires

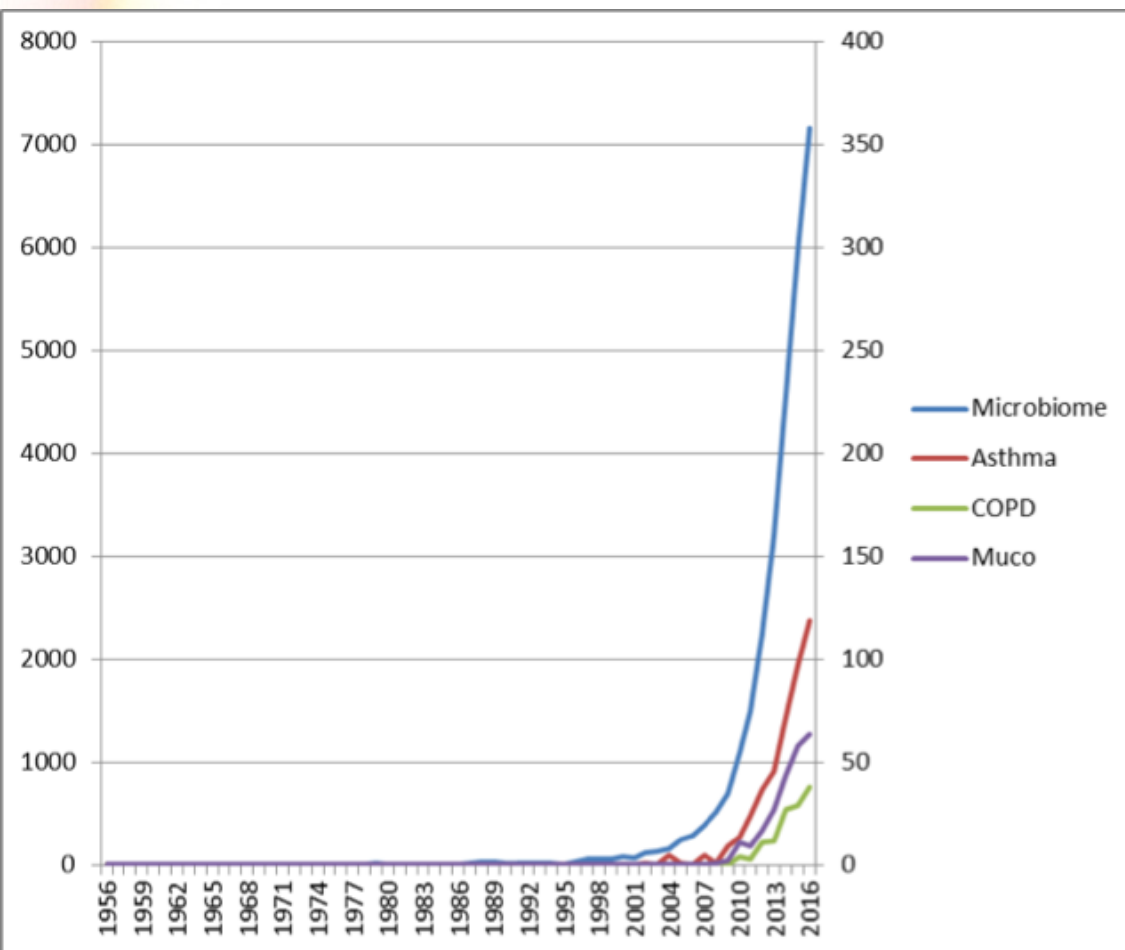
Exemple:

Asthme....allergie

Fibrose Kystique

MPOC/BPCO

Publications recensées sur Pubmed



Recherche PubMed 2018-04-04

microbiota[MeSH Terms] OR
microbiota[All Fields] OR
microbiome*[All Fields]

Filters: Publication date from 2013/01/01 to
2018/12/31 (NOTE : sauf les "Erratum" non
comptabilisés)

Année	Nbre références PubMed
2013	3234
2014	4607
2015	5972
2016	7333
2017	8755
2018-01-01 au 2018-04-04	3149

Développement de l'Asthme: la théorie hygiéniste revisitée

- Augmentation de la prévalence de l'asthme et des allergies (asthme atopique) dans les pays industrialisés depuis 30 ans
- Rhume des foins, taille de la famille et hygiène sont inversement corrélés
- Facteurs externes associés au développement de l'asthme:
 - Exposition précoce aux antibiotiques
 - Lait en poudre
 - Naissance par césarienne
 - Absence d'exposition aux animaux

Strachan British Med J 1989; Wills-Karp Nat Rev Immunol 2001; Matricardi BMJ 2000; Ownby JAMA 2002 ; Fujimura Expert Rev Anti Infect Ther 2010

ASTHME

Composition du microbiome de l'intestin et celui des voies respiratoires serait important pour le risque de développer un asthme et contribuerait à créer un état malade « stable »

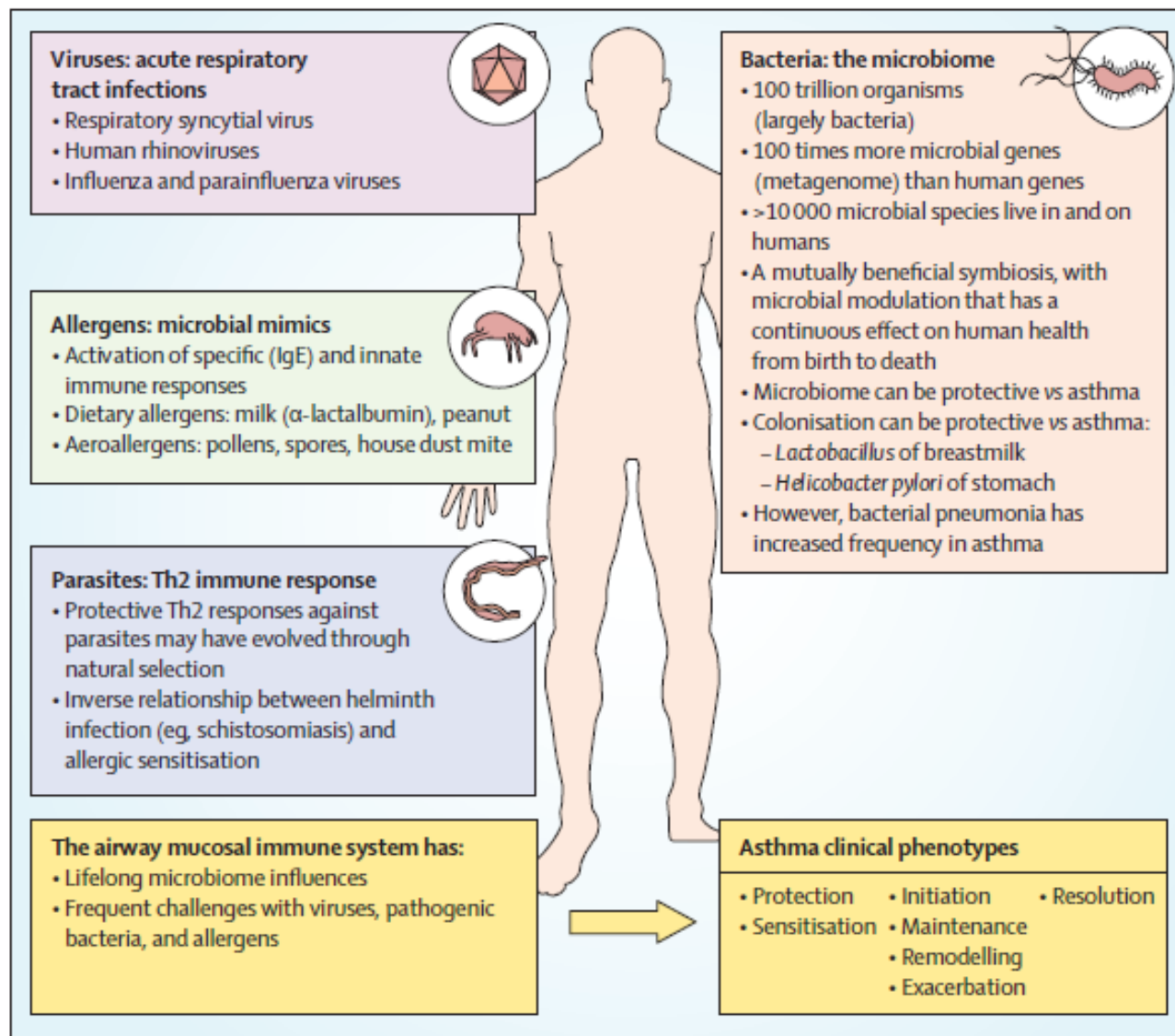


Figure 1: Microbial bombardment of the respiratory tract



Symbiose



**Dysbiose (injure)
État stable**

Modifications environnementales et maladies allergiques

La grande prévalence du phénotype asthmatique dans la population actuelle serait liée à un avantage sélectif dans le passé.

Plus une population est parasitée par des helminthes plus son taux d'asthme diminue.

Aujourd'hui, nos contacts avec les parasites, en particulier les helminthes, sont devenus plus rares. Le système immunitaire, producteur d'IgE, serait moins accaparé par la lutte antiparasitaire et sur-réagirait contre des allergènes domestiques (acariens, poils)

Interaction avec les nouveaux allergènes liés aux nouveaux polluants domestiques ou extérieurs.

Hurtado AM, Hurtado I, Sapien R, Hill K. The evolutionary ecology of childhood asthma. Evolutionary medicine. Oxford University Press; 1999; 101–34.

Relations homme-microbes-mutations

Développement de la FK-mucoviscidose

Poolman EM, Galvani AP. Evaluating candidate agents of selective pressure for cystic fibrosis. J R Soc Interface 2007;4:91–8.

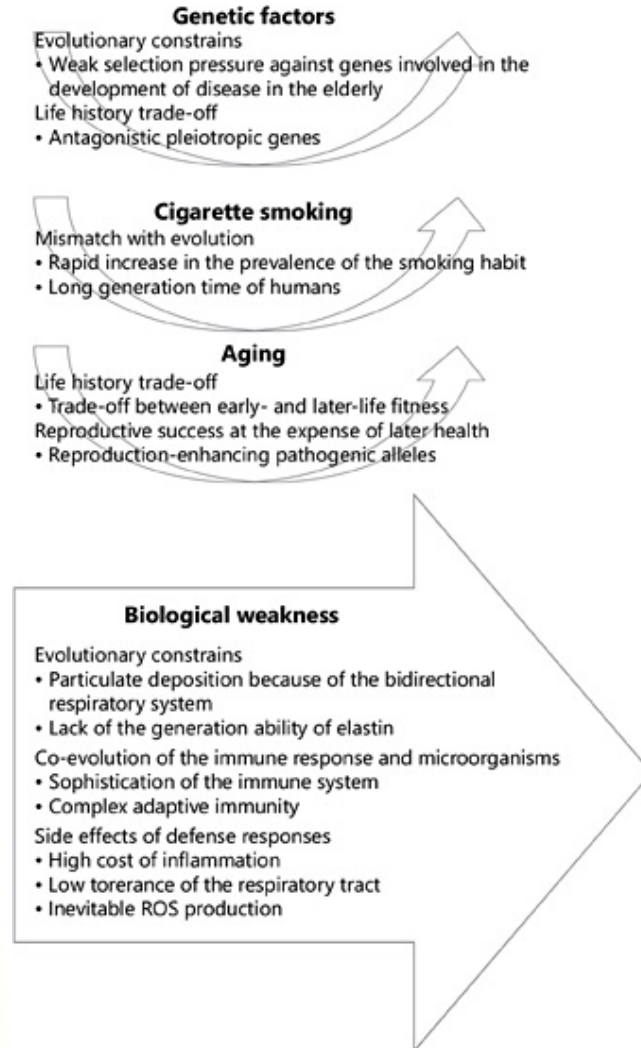
- **Délétion phénylalanine 508 du gène CFTR (fréquence allélique = 5 %) (trypsin déficit)**
- **A l'état HOMOZYGOTE, mutation responsable de la maladie**
- **Cette mutation se serait maintenue en raison de la meilleure résistance des HÉTÉROZYGOTES aux diarrhées infectieuses liées au choléra, à la fièvre typhoïde, voire à la tuberculose.**
- **Corollaire: Collaboration avec le microbiote intestinal et pulmonaire**

An Evolutionary Medicine Approach to Understanding Factors That Contribute to Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Six raisons pour expliquer le développement de la BPCO:

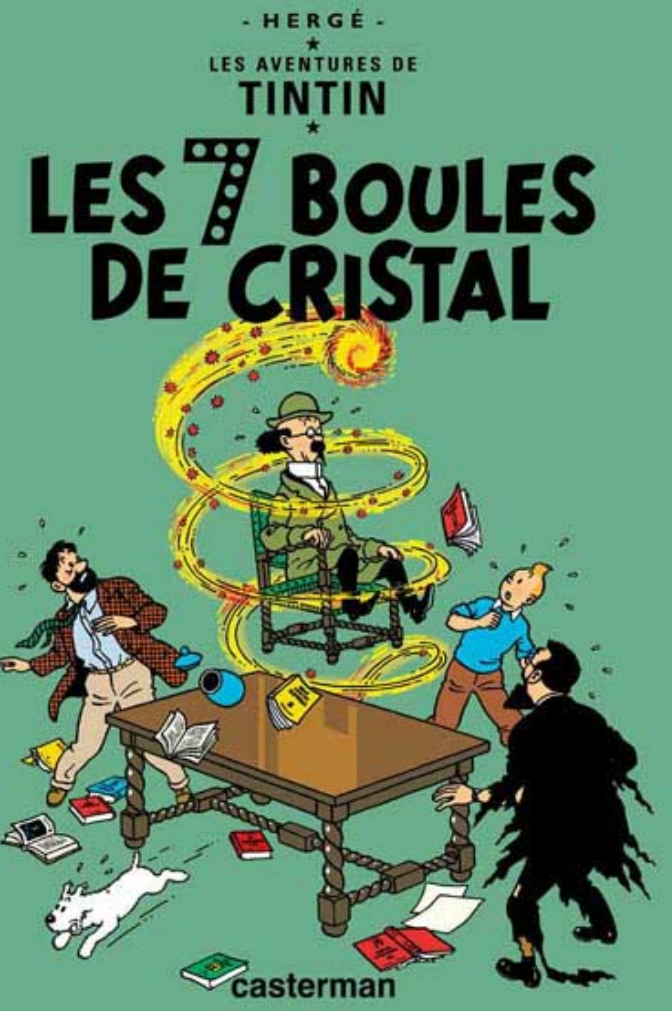
- 1. Contrainte évolutionnaire chez le mammifère: le système respiratoire est bidirectionnel**
- 2. Changement dans l'environnement. Le feu existe depuis 15 000 ans, la cigarette depuis 500 ans**
- 3. Certains microorganisms en co-évolution ont été perturbés par l'inflammation liée au tabac (créé des environnements de dysbiose stable)**
- 4. Les mutations génétiques liées à l'inflammation de la BPCO surviennent à un âge trop tardif pour être prises en compte dans l'évolution (manqué de recul)**
- 5. Balance entre défense et tolérance, perturbée dans la BPCO....dysbiose stable**
- 6. Interaction tabac-hormones de la reproduction LH/FSH estrogènes/ androgènes**

An Evolutionary Medicine Approach to Understanding Factors That Contribute to Chronic Obstructive Pulmonary Disease



Dysbiose Exacerbation

Respiration 2015;89:243-252 - DOI:10.1159/000369861



Dysbiose
État stable



- **On assiste à une révolution biologique et du numérique;**
 - **Collecte de données/patient/en temps réel**
 - **Traitement des données massives (big data)**
 - **Modélisation des trajectoires des maladies**

L'intelligence artificielle au service de la médecine personnalisée et de l'évolution

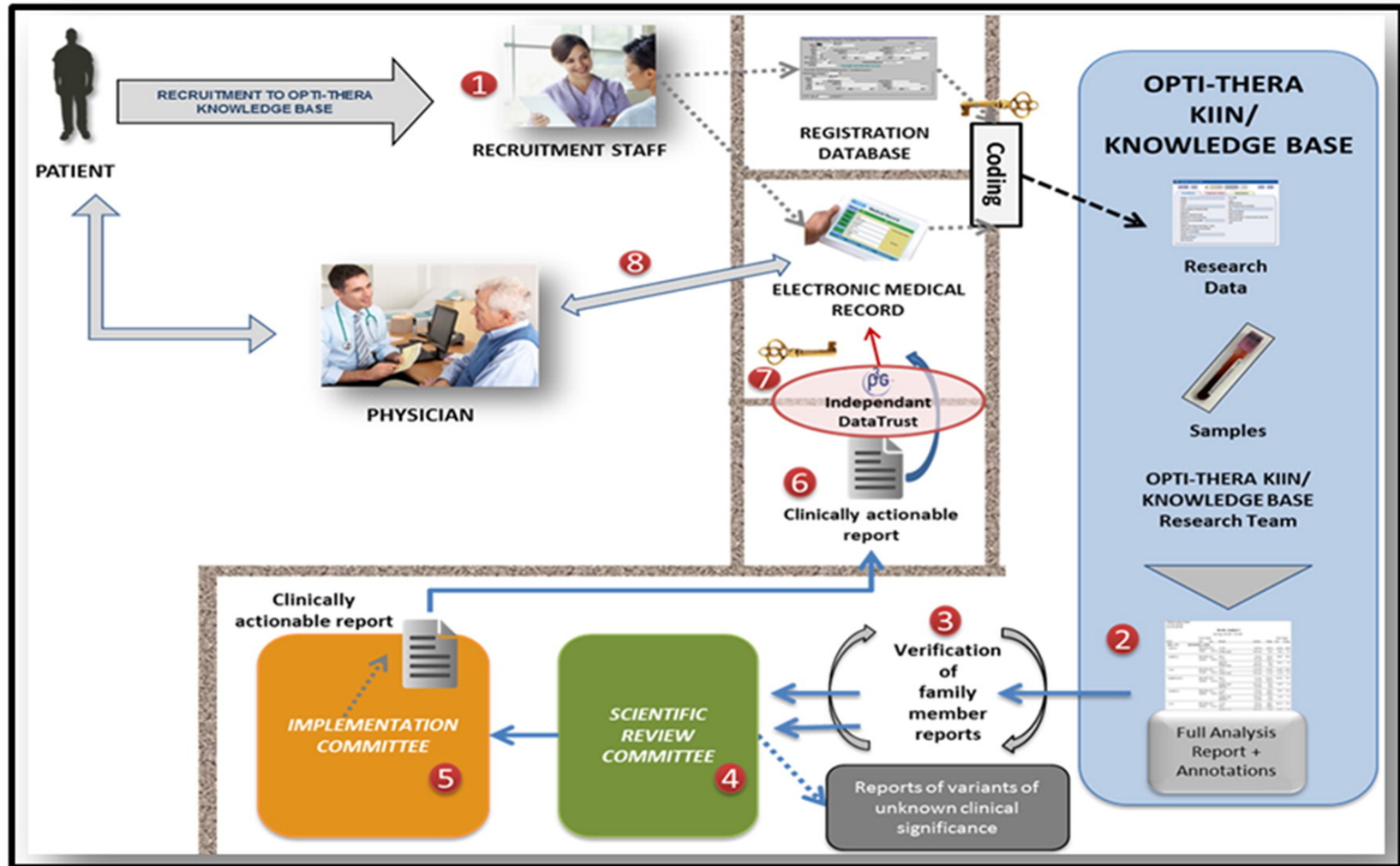


Fig. 1 – DataTrust Pipeline Flow Integration. Figure from Kirby, E., Tassé, A.M., Knoppers, B.M., Joly, Y., Ngueng Feze, I., Dalpé, G., Phillips, M.S., Tremblay, J., Hamet, P. (2016). P3G DataTrust—Developing a DataTrust (P3G-DT) Service for Personalized Medicine Research and Therapeutic Optimization. Manuscript in preparation.

Artificial intelligence in medicine[☆]

Pavel Hamet^{*}, Johanne Tremblay^{**}

Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Québec, Canada, H2X 0A9
Department of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, H3T 3J7

Message de la fin

Que ce soit la MP, la ME, nous assistons *une nouvelle façon de penser la santé et d'aborder la maladie* où non seulement les médecins sont appelés en renfort, mais où sont aussi appelés tous les professionnels et détenteurs de savoirs utiles à une résolution solidaire des problèmes. À l'heure actuelle, tous les maux de l'univers de la santé ne connaissent pas de solution et, devant eux, la collaboration «interdisciplinaire» est incontournable: tous doivent mettre l'épaule à la roue. Il faut cesser de laisser un seul savoir (ici la médecine) et une seule population professionnelle (ici les médecins) être considérés responsables de tous les problèmes de santé: c'est ce que veut dire s'ouvrir à l'«interdisciplinarité».

ME de la médecine 4P à la médecine 5P

Les défis de la transition des découvertes « omiques » l'application sociale

- Comment décoder les « big data » générés: de la génomique aux fonctions biologiques
- L'intelligence artificielle développement de nouveaux algorithmes pour big data
- édition des génomes (CRISPR)
- Médecine personnalisée: Table ronde et journée de travail
Santé mondiale: Médecine personnalisée - économies émergentes et interdisciplinarité.

Yves.tremblay@crchul.ulaval.ca



23 au 26 septembre
Montréal
September 23 to 26
2018

FIN

MERCI

- **DATES IMPORTANTES**

20 février 2018 *soumission des résumés et d'inscription*

24 août 2018 *Limite pour réservation d'hôtel dans le bloc du CISSP*

23 au 26 septembre 2018 **Congrès**

- 800 spécialistes, chercheurs, académiciens, cliniciens, gestionnaires, économistes, représentants d'associations de patients, éthiciens et experts issus des domaines de la pharmacutique, de la biotechnologie, des technologies de l'information et des communications (TIC) en santé et des technologies médicales afin de mettre en commun les idées et les ressources entourant le développement de la médecine personnalisée.

- <http://www.icphc.org>

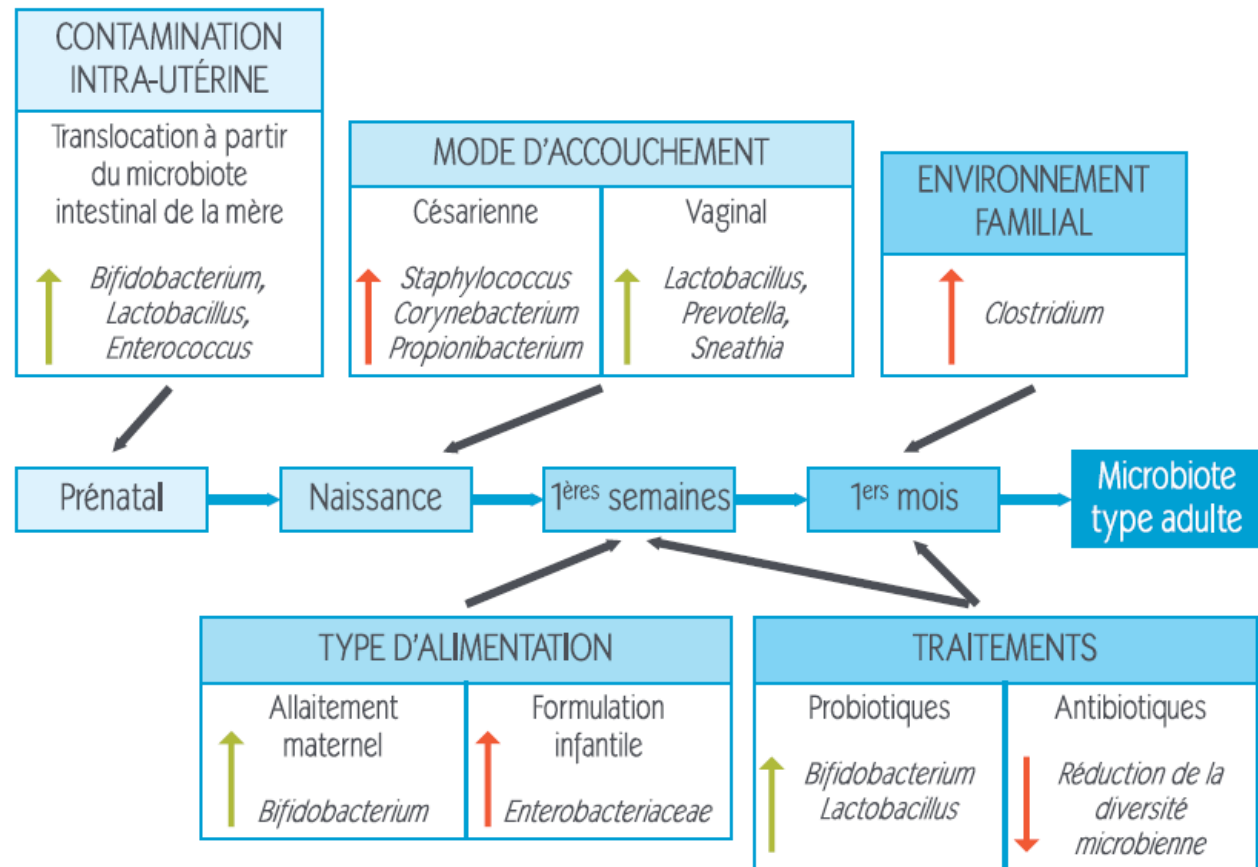


Figure 1 : Facteurs externes capables d'influencer l'établissement du microbiote intestinal chez le nourrisson ;
 ↑ : modifications bénéfiques ; ↑↓ : modifications considérées comme néfastes pour un développement sain.

Modifications environnementales et maladies allergiques L'asthme

Genome Biol Evl 2017; 9: 1757-1765
Barber MF, Lee EM, Griffin H, Elde NC

Gene duplication, loss, and amino acid changes shape primate eosinophil RNaseA genes.

- (A) Maximum-likelihood gene phylogeny for *ECP* and *EDN* family members generated using PhyML.
- (B) Diagram showing syntenic regions of the RNaseA gene cluster in humans (top) and white-cheeked gibbons (bottom).
- (C) Diagram and crystal structure showing sites subject to positive selection (red) in *ECP*.
- (D) Summary of possible gene gain (blue) and loss (red) events of *EDN* and *ECP* during primate divergence

