

Comment l'évolution a permis aux patients souffrant de maladie cœliaque de survivre?



La maladie cœliaque est une affection sous-diagnostiquée de prévalence relativement élevée touchant 1 à 2% de la population occidentale. La mortalité des patients affectés de maladie cœliaque est augmentée par rapport à une population contrôlée. Le rôle du gluten comme élément pathogénique de cette maladie et son éviction comme mesure la plus favorable pour en guérir n'ont été découvertes que dans les années cinquante.

Il existe une composante génétique à cette affection, puisque les études d'agrégation familiale ont démontré qu'un frère ou une sœur du patient souffrant de maladie cœliaque court 20 fois plus de risques d'en être atteint à son tour. Comme il s'agit d'une maladie grave qui non traitée peut conduire à un excès de mortalité et que son traitement curatif (la suppression du gluten alimentaire) est connu depuis peu, on est surpris de constater que l'évolution n'a pas induit une disparition des individus souffrant de cette maladie! En effet, on aurait pu imaginer que la pression de sélection conduise à une éviction des individus souffrant de cette affection à travers les millénaires, puisque cette maladie est associée à une mortalité plus élevée avant l'âge de reproduction.

La question fut abordée par Alexandra Zhernakova et al. dans un article publié récemment dans l'*American Journal of Human Genetics* [1]. Les auteurs ont étudié quelque 195 individus souffrant de maladie cœliaque provenant d'une population d'Afrique du Nord (Saharawi), chez qui la présence de la maladie cœliaque affecte environ 5,6% de la population. Ces individus ont été étudiés sur le plan génétique et comparés à quelque 8154 contrôles européens. Les auteurs ont analysé la structure de 10 régions du génome connues pour être associées à la maladie cœliaque. Trois de ces régions ont montré des signes de sélection positive, à savoir que la transmission de certains allèles induisant un risque de développer la maladie cœliaque a été favorisée dans les populations humaines, aboutissant à une fréquence élevée de ces allèles au fil des générations. Les auteurs ont également montré qu'un variant génétique du gène SH2B3 présent dans ces allèles était associé à une réponse immunologique différente, notamment une réponse accentuée des leucocytes à une exposition d'antigènes bactériens et à une production augmentée

de certaines cytokines. On peut donc penser qu'au moment de l'expansion rapide de ce variant (il y a approximativement 1200 à 1700 ans), la protection contre les infections bactériennes représentait un avantage de survie substantiel, nettement supérieur au désavantage présenté par une maladie cœliaque.

Cette observation tend à montrer que les patients souffrant d'une maladie cœliaque possèdent un profil génétique qui confère à leur système immunitaire une capacité de réponse plus marquée à des infections bactériennes. Il est donc possible que ce bénéfice ait représenté un avantage sur le plan de l'évolution, puisque la réponse immune était plus adaptée aux infections prévalentes il y a quelques millénaires.

L'observation est intéressante et permet de conclure qu'un variant génétique associé à une maladie potentiellement mortelle peut représenter, sur le plan évolutif, un avantage de survie en protégeant contre une autre maladie mortelle. On peut également spéculer que la réponse immune excessive à certains antigènes bactériens pourrait au long terme conduire à des effets délétères, voire au développement de maladies auto-immunes.

Ce n'est pas le seul exemple dans la littérature d'une sélection positive liée à l'évolution. La prévalence importante d'hypertension artérielle chez les individus d'origine afro-américaine fut également suspectée d'origine génétique et influencée par l'évolution [2]. La capacité d'assurer une réabsorption marquée du sel au niveau rénal, aptitude génétiquement déterminée, aurait éventuellement permis aux esclaves africains de survivre aux traversées de l'Atlantique avec un accès limité à l'eau potable.

L'étude est fascinante et dévoile un fait souvent observé dans notre société à savoir qu'un handicap peut parfois devenir un bénéfice... «L'évolution, c'est la raison du plus fort», affirmait Jacques Godbout!

Gérard Waeber

Références

- 1 Zhernakova A, et al. Evolutionary and functional analysis of celiac risk loci reveals SH2B3 as a protective factor against bacterial infection. *Am J Hum Genet.* 2010;86(6):970-7.
- 2 Thompson EE, et al. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am J Hum Genet.* 2004;75:1059-69.