

## **GENOTYPE OU PHENOTYPE ECONOMOME ? ETAT DE LA QUESTION**

PATRICK PASQUET

*CNRS UMR 5145 Eco-anthropologie et ethnobiologie, Musée de l'Homme, Paris*

Au début des années soixante, le généticien James Neel, considérant que le patrimoine génétique humain n'avait guère évolué au cours des derniers 10.000 ans, proposait que la forte prévalence du diabète de type 2 (et de l'obésité) observée dans les sociétés occidentales était la conséquence d'une physiologie génétiquement déterminée dans le paléo-environnement. Dans toute la majeure partie de son histoire, l'humanité a évolué dans un environnement caractérisé par la pénurie de nourriture et des niveaux élevés d'activité physique. Les survivants de ces périodes étaient probablement des individus avec un « génotype d'économie » (thrifty genotype) autorisant le stockage énergétique pendant des périodes d'abondance de sorte que pendant des périodes de vaches maigres elles puissent survivre sur leurs propres réserves. Le mécanisme proposé implique l'insulino-résistance qui autorise une meilleure disponibilité, pour les organes consommateurs, du précieux glucose durant les périodes de disette.

Ce modèle a été complété par deux chercheurs australiens, Brand-Miller et Colagiuri avec leur hypothèse de la « piste carnivore » selon laquelle la résistance à l'insuline doit être considérée comme le témoin de l'adaptation génétique au régime hyperprotéique et hypocalorique de nos ancêtres durant les âges glaciaires. Avec l'avènement de l'agriculture et la consommation accrue d'hydrates de carbone, la pression de sélection se serait relâchée, Ceci expliquerait pourquoi les effets délétères de l'actuelle transition nutritionnelle dans les sociétés en développement économique se font plus durement ressentir dans les groupes humains qui ont longtemps préservé un mode de vie traditionnel de type chasse-cueillette : Aborigènes australiens, certaines populations amérindiennes ou des îles du Pacifique. En fait le génotype d'économie implique probablement un ensemble de gènes impliqués dans le maintien d'une homéostasie complexe à laquelle contribuent des phénotypes autres que l'insulino-résistance, comme par exemple la résistance à la leptine. Bien que quelques gènes à caractère de « survie » aient été identifiés la démonstration du génotype d'économie tarde à se faire jour.

Des études des manipulations nutritionnelles maternelles chez l'animal et des observations empiriques chez l'humain ont amené certains auteurs à proposer l'hypothèse alternative du « phénotype économe » qui met en avant le rôle déterminant de l'environnement intra-utérin et durant la petite enfance, dans le développement des syndromes de surcharge. Durant cette période l'individu s'adapte aux conditions du milieu maternel, en sollicitant son potentiel épi-génétique, de manière à ajuster les valeurs de consigne de ses équilibres physiologiques en prévision de conditions de vie future identiques au milieu maternel. Toute inadéquation environnementale par rapport aux prédictions se traduit alors par une mal-adaptation. Ainsi un enfant dont le développement précoce se fait en milieu carencé, métaboliquement « programmé » pour subsister dans ce milieu, aura plus de risques de développer un syndrome métabolique une fois dans un environnement où prévalent une offre alimentaire dense en énergie et de bas niveaux de dépense

énergétique. Certaines études suggèrent en outre la possibilité d'un effet sur plusieurs générations (transmission épi-génétique), ce qui expliquerait la rapidité des changements épidémiologiques liés à la transition nutritionnelle dans les pays en développement nourrie par une migration permanente en milieu urbain.

En fait les deux hypothèses du génotype et du phénotype économe ne s'opposent pas et pourraient être complémentaires. La « fenêtre de programmation métabolique précoce » a été interprétée en termes évolutionnaires comme le résultat d'un compromis entre la nécessité pour la mère de retrouver ses gènes à la génération suivante par une optimisation de sa fécondité (inclusive fitness) et la survie de sa progéniture.

Il nous reste cependant un long chemin à parcourir dans la connaissance de la génétique et de la physiopathologie des syndromes de surcharge, mais aussi concernant notre histoire naturelle alimentaire, compte tenu notamment de la limitation du répertoire fossile. De mêmes des interrogations subsistent sur l'importance de la contrainte nutritionnelle passée. Des interrogations subsistent également quant à la durée de la fenêtre de plasticité phénotypique précoce (de la conception au sevrage, ou au-delà, sur quels organes ?). De même plus de recherches s'avèrent nécessaires sur le rôle et les modalités des facteurs épi-génétiques dans la transmission intergénérationnelle des effets délétères de la transition nutritionnelle.