



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Contribution de la biologie de l'évolution à la compréhension
des troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2021 à 14h
au Pôle Formation
par Sylvain Montalvo

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Thomas

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Ali Amad

Madame la Docteure Mathilde Horn

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Renaud Jardri

Table des matières

1. Le mobile du crime : introduction à la médecine évolutionniste.....	5
1.1. Inadéquation évolutive : le cas du diabète de type 2.....	7
1.1.1. L'arme du crime.....	7
1.1.2. Enquête phylogénétique.....	9
1.1.3. Un mobile ancestral.....	11
1.1.4. Pathologies de civilisation.....	13
1.2. L'évolution comme processus pathogène.....	14
1.2.1. Un empire dans un empire.....	17
1.2.2. La sélection naturelle du cancer.....	18
1.2.3. À qui profite le cancer ?.....	19
1.2.4. Oncologie évolutionniste.....	20
1.2.5. L'évolution comme processus immunogène.....	21
1.3. Intérêts divergents : le cas de la prééclampsie.....	23
1.3.1. Sélection de parentèle et valeur sélective inclusive.....	23
1.3.2. La prééclampsie : causes proximales.....	25
1.3.3. Placentation et empreinte.....	26
1.3.4. Conflits conjugaux.....	26
1.4. Sénescence et compromis évolutifs.....	28
1.4.1. Pourquoi vieillissons-nous ?.....	29
1.4.2. Compromis évolutifs et traits d'histoire de vie.....	30
2. <i>The usual suspects</i> : explications adaptationnistes en psychiatrie.....	35
2.1. La schizophrénie, une maladie de civilisation ?.....	38
2.1.1. La schizophrénie existait-elle dans le passé ?.....	39
2.1.2. La schizophrénie est-elle en train de disparaître ?.....	41
2.1.3. Une intrigante constance.....	42
2.1.4. L'hypothèse du singe ivre.....	45

2.2. Des bienfaits cachés ?.....	47
2.2.1. L'hypothèse de la pléiotropie.....	47
2.2.2. Un avantage aux apparentés ?.....	49
2.2.3. La schizophrénie n'est pas un mal pour un bien.....	50
2.2.4. Pièges abscons et mauvaise humeur.....	52
2.3. Le fruit d'une sélection de groupe ?.....	55
2.3.1. Chamans ou prophètes.....	55
2.3.2. L'humain est-il un insecte social ?.....	57
2.3.3. Recette pour une sélection de groupe.....	59
3. Crime organisé : du génotype au phénotype.....	62
3.1. La schizophrénie, profil génétique.....	62
3.1.1. Fréquents mais mineurs, majeurs mais rares.....	64
3.1.2. Une dissolution du paradoxe.....	66
3.2. Neurodéveloppement et (dés)organisation cognitive.....	68
3.2.1. Appréhensions à priori.....	69
3.2.2. L'évolution des systèmes cognitifs.....	71
3.3. L'hypothèse de l'emballlement du jeu social.....	74
3.3.1. Jeu social et hominisation.....	74
3.3.2. Ce que la schizophrénie dit de nous.....	78
4. Conclusion et perspectives.....	81
4.1. L'alibi du symptôme.....	81
4.1.1. Une phylogénie des émotions.....	82
4.1.2. Le principe du détecteur de fumée.....	83
4.2. Système immunitaire comportemental.....	85
4.3. Quelques principes de psychiatrie évolutionniste.....	88
Références bibliographiques.....	91

Index des encadrés :

Encadré 1 : Sélection naturelle et valeur sélective :	p. 12
Encadré 2 : Dérive génétique et effet fondateur :	p. 16
Encadré 3 : Environnement d'adaptation évolutive :	p. 34
Encadré 4 : Adaptations :	p. 44
Encadré 5 : Théorie des jeux et altruisme réciproque :	p. 54
Encadré 6 : Coévolution et emballements :	p. 77

1. Le mobile du crime : introduction à la médecine évolutionniste

Pourquoi tombons-nous malades ? Pourquoi devons-nous renouveler la vaccination antigrippale chaque année ? Pourquoi certains d'entre nous ont-ils fait ou feront-ils des infarctus du myocarde ? Pourquoi le cœur ne cicatrise-t-il pas en quelques heures comme le fait la peau ? Pourquoi nos propres défenses se retournent-elles contre nous, provoquant des maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques ? Pourquoi l'accouchement nécessite-t-il aussi souvent l'intervention d'un sage-femme ? Pourquoi avalons-nous si souvent de travers, ce qui constitue une cause non négligeable de mortalité ? Pourquoi le cancer ? Pourquoi Alzheimer ? La mécanique du corps humain ne semble plus si bien rodée quand on prend conscience du fait que nous serons tous, tôt ou tard, concernés par l'un ou plusieurs des 55.000 diagnostics référencés dans la classification internationale des maladies (CIM-11, organisation mondiale de la santé, OMS, 2020a).

Nous sommes habitués à répondre à ces pourquoi en termes de causes proximales. La grippe est d'origine virale et les souches varient d'une année à l'autre. Le cœur cicatrise mal car il y a peu de circulation collatérale et parce que les cellules du myocarde ne se divisent pratiquement plus. Les maladies auto-immunes sont liées à la production d'anticorps dirigés contre nos propres cellules. Il s'agit d'un problème de *reconnaissance du soi*. Le risque d'hémorragie de la délivrance, entre autres choses, justifie une surveillance médicale des futures mères. Ce saignement excessif peut être en lien avec une atonie utérine. Les fausses routes sont liées à la proximité des voies aériennes et digestives supérieures et peuvent résulter d'un trouble de la mécanique complexe qu'est la déglutition. Pourquoi le cancer ? Parce que certaines de nos cellules se dérèglent et se mettent à envahir leur voisinage. Et pourquoi ça ? Les causes proximales ne manquent pas, au premier rang desquelles les mutagènes que sont le tabac et l'alcool. Si ces réponses nous semblent satisfaisantes, c'est que nous avons perdu une part de notre curiosité infantile, le besoin de demander encore et toujours : oui, mais *pourquoi* ? Pourquoi les fruits de 3,5 milliards d'années d'évolution, pour lesquels survie et reproduction ont été les critères implacables de la *sélection naturelle* (voir encadré 1) sont-ils si susceptibles de tomber malades ? Ce que nous cherchons à comprendre,

c'est pourquoi ces causes proximales existent plutôt que pas. Pourquoi elles sont susceptibles de nous affecter. Pourquoi nous conservons une vulnérabilité vis-à-vis d'elles.

Rechercher l'explication proximale d'une pathologie revient à s'intéresser à l'arme du crime. La médecine évolutionniste s'intéresse quant à elle aux mobiles. Partant du constat que les maladies sont des fardeaux qui semblent entraver notre *valeur sélective* (voir encadré 1), elle fait l'hypothèse qu'il doit exister une *raison* à leur existence. Un tel mobile sera inexorablement d'apparence téléologique. Cela n'est pas incompatible avec la réflexion évolutionniste, qui prend la forme d'une recherche de causes finales *apparentes*. Ceci est lié au caractère rétrospectif de la démarche. L'aile semble faite *pour* voler, le cœur *pour* faire circuler le sang, les yeux *pour* voir. Mais il s'agit du produit de la meilleure survie des individus présentant de tels traits, bien optimisés, relativement à celles de leurs congénères. La médecine évolutionniste se demande quant à elle à qui profitent les symptômes, envisagés comme des traits phénotypiques. Les maladies nous accablent, mais est-ce d'une manière ou d'une autre à notre avantage ? Et qu'entendons-nous par « nous » ? Notre espèce ? Notre groupe social ? Notre famille ? Nous, en tant qu'individus ? Pour toute notre vie ou dans l'immédiat ? Ou encore pour nos cellules ou nos gènes ? Ou se peut-il qu'elles profitent à autrui ? Nos descendants ? Des congénères ? Nos parasites ? Mais quels avantages nos symptômes pourraient-ils leur octroyer ?

Toutes ces questions intéressent le médecin évolutionniste pour une raison précise : leurs réponses peuvent l'aider à soigner son patient de la meilleure façon possible. En cela, il n'y a pas d'opposition entre médecine évolutionniste et médecine tout court. La médecine évolutionniste vient simplement compléter la grille de lecture du praticien. La recherche d'un coupable et la compréhension de ses motifs viennent compléter l'enquête du diagnosticien qui détient peut-être déjà l'arme du crime. Bien entendu, cela est d'autant plus intéressant que des perspectives thérapeutiques peuvent en être inférées. Le médecin pourra ainsi déterminer s'il vaut mieux traiter ou non la toux de son patient atteint d'une bronchite. À qui profite la toux : au patient, lui permettant de libérer ses voies aériennes ? Au virus, qui manipule ce réflexe pour contaminer de nouveaux hôtes ? Si elle constitue un mécanisme de défense, est-il légitime de chercher à l'entraver ? Le symptôme étant par définition source d'inconfort, une attitude non interventionniste peut-elle se justifier ? Qu'en est-il de la fièvre, la douleur, le prurit ou l'anxiété ? Je tâcherai dans ce premier chapitre de montrer que la réflexion évolutionniste, outre la satisfaction de répondre à ces *pourquoi*, peut apporter un éclairage utile à la pratique médicale.

1.1. Inadéquation évolutive : le cas du diabète de type 2

L'intérêt de l'approche évolutionniste en médecine peut tout d'abord se trouver dans la compréhension des maladies. Je propose d'illustrer cela avec l'exemple classique des maladies liées à l'inadéquation évolutive. L'évolution est par essence un processus lent. Il implique la survenue d'événements aléatoires, les *mutations*, et la sélection de celles dont les porteurs sont mieux adaptés *à leur environnement* et *relativement* aux porteurs d'allèles non mutés (voir encadré 1). On comprend dès lors que les temps évolutifs se mesurent en générations¹. Or, l'environnement et le mode de vie d'une partie des représentants de l'espèce humaine ont subi des bouleversements importants et itératifs, notamment à l'occasion de la transition progressive du paléolithique au néolithique (voir encadré 3). En environ dix mille ans, hasard et sélection n'ont pas toujours permis d'apporter les adaptations qui sembleraient utiles du point de vue d'un ingénieur omnipotent².

1.1.1. L'arme du crime

Quelle est la cause du diabète de type 2 (DT2) ? À cette question il est possible et légitime de répondre en termes de causes proximales. L'un des aspects centraux du DT2 est l'insulinorésistance. Au niveau des hépatocytes, elle se manifeste par un trouble de la glycorégulation et une hyperglycémie basale. Elle favorise la libération d'acides gras et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF α (facteur de nécrose tumorale alpha), par les adipocytes. Ces facteurs ont à leur tour un effet délétère sur la sécrétion et la sensibilité à l'insuline. On observe ainsi un cercle vicieux de l'insulinorésistance par glycotoxicité et lipotoxicité (Burnol, 2019). Il ne s'agit toutefois pas de la seule façon de

¹ Ce qui se compte en centaines voire milliers d'années pour des métazoaires tels que nous, mais peut s'avérer, d'un point de vue humain, rapide lorsqu'il s'agit de bactéries pouvant générer plusieurs générations en quelques jours (Baym et al., 2016, voir notamment le film S1 qui présente un processus évolutif bactérien directement observable).

² William Paley (1802/2008) défend l'existence d'un dieu créateur en vertu de la complexité et de l'apparent *réglage fin* des êtres vivants et de leurs parties. Son approche est abductive : dieu constitue selon lui une explication plus parcimonieuse que le hasard. L'hypothèse de la *sélection naturelle* proposera quelques décennies plus tard une explication que William Paley n'avait pas pu envisager.

répondre à la question initiale en termes de causes proximales. On peut également souligner le rôle de l'obésité, actuelle ou passée, qui semble être une condition nécessaire, quoique non suffisante, à la survenue d'un DT2 (Rigalleau et al., 2007). Celle-ci peut à son tour s'expliquer en termes d'habitudes alimentaires et de vulnérabilité génétique. On s'aperçoit ainsi du caractère arbitraire de la définition d'une cause comme étant *la* cause proximale, c'est-à-dire comme étant l'étiologie d'une maladie. Ce point n'est en rien problématique dans la mesure où l'on détermine l'étape dans le processus de développement de la maladie qui semble approprié à la réflexion médicale qu'on souhaite développer. J'ai proposé de comparer la recherche des causes proximales d'une maladie à la recherche de « l'arme du crime ». Or, si on considère le couteau comme l'arme du crime de l'Orient-Express³, ce n'est pas parce que l'objet occupe une place particulière dans la chaîne causale des événements qui ont provoqué la mort⁴. C'est dans la mesure où le couteau s'avère *utile* dans le cadre de l'enquête. On peut y trouver des traces digitales, rechercher son propriétaire ou déterminer s'il a été employé dans d'autres affaires. En médecine, *agir sur les causes, c'est intervenir à certains points d'un processus continu*.

L'intérêt de l'enquête étiologique réside donc dans la possibilité d'envisager un traitement orienté sur les causes de la maladie. L'obésité, considérée comme facteur causal du DT2, invite à la prescription de règles hygiéno-diététiques. L'insulinorésistance permet d'envisager l'usage d'un médicament de la famille des antidiabétiques oraux. Ces deux approches ne sont bien évidemment pas mutuellement exclusives. Toutefois, l'exploration des causes proximales n'épuise pas les champs d'investigation concernant le trouble. Elle ne permet en effet pas de déterminer *pourquoi* nous sommes sujets à l'obésité ou à l'insulinorésistance. Répondre à ces questions en termes de défaillances organiques ou tissulaires n'est pas satisfaisant. Il s'agit en effet de susceptibilités biologiques *contingentes*. Elles auraient très bien pu ne jamais apparaître ou encore disparaître au cours de la phylogenèse. L'existence de ces causes, en dépit du retentissement du diabète sur la survie et

3 Agatha Christie, 1934, *Le Crime de l'Orient-Express*

4 Dans le cas d'un meurtre par arme à feu, considère-t-on le pistolet, la balle, la gâchette ou l'index du tireur comme cause proximale ? Par ailleurs, l'arme s'inscrit à un certain niveau de description, macroscopique, des événements considérés. Des descriptions du crime en termes mécanistes de transferts d'énergie ou d'interactions entre particules (qui composent le poignard et les tissus de la victime) pourraient être tout à fait correctes mais n'apporteraient aucune aide à l'investigation. De même, la description de l'étiologie d'un trouble à l'échelle moléculaire peut être pertinente dans certaines situations, comme peut l'être une explication macroscopique (au niveau comportemental par exemple).

la reproduction des individus, c'est-à-dire sur la *valeur sélective* (voir encadré 1), requiert donc une explication en termes évolutionnistes.

1.1.2. Enquête phylogénétique

Les grands singes⁵ constituent un groupe particulièrement hétérogène dans sa manière de s'alimenter et de gérer son énergie (Bellisari, 2008). Les orangs-outans se nourrissent essentiellement de feuilles, peu calorigènes. Ils consacrent ainsi une grande partie de leur temps actif à s'alimenter à l'aide d'une ressource facilement accessible. À l'inverse, les chimpanzés consomment essentiellement des fruits⁶, riches en énergie, mais plus difficiles à se procurer (voir 2.1.4.). Les humains, quant à eux, ont adopté une stratégie leur permettant de faire face à des périodes de disette, entrecoupée d'ingestion d'aliments très riches en calories, notamment de la viande, dont la cuisson a permis d'optimiser l'extraction de nutriments. Cette façon de s'alimenter a permis aux hominins⁷ d'étendre leur territoire bien au-delà des climats chauds de l'Ouest africain. De tous les primates, l'humain est celui qui contient la plus forte proportion de masse grasse, et ce dès la naissance (ibid.). L'hypothèse du génotype économe (*thrifty genotype*), proposée par James Neel (1962) suggère que la tendance à facilement stocker l'énergie sous forme de graisse a été sélectionnée car elle permettait de mieux s'adapter au caractère intermittent de l'accès aux ressources alimentaires. Elle expliquerait notre susceptibilité au syndrome métabolique (Frayling et al., 2007).

La détermination du caractère *adaptatif* d'un trait phénotypique donné ne peut qu'être le fruit d'une inférence abductive. Il est légitime de considérer qu'un trait est adaptatif dans la mesure où il semble remplir une *fonction* de manière *efficace* et *parcimonieuse* et en l'absence de meilleure explication à l'existence de ce trait (voir encadré 4). Illustrons cela avec une réflexion sur la couleur des tissus. La teinte blanche des os du squelette n'est vraisemblablement pas une adaptation, dans la mesure où elle ne remplit aucune fonction. On peut présumer qu'avoir des os de couleur verte ne ferait aucune différence en termes de valeur sélective. On pourrait attribuer à la couleur rouge du sang la fonction d'alerter d'un danger, la

5 Ou hominoïdes. Superfamille dont les représentants actuels sont les gibbons, les orangs-outans, les gorilles, les humains et les chimpanzés (chimpanzés communs et bonobos).

6 Ainsi qu'occasionnellement de la viande (Bellisari, 2008).

7 Individus appartenant à la lignée humaine depuis le dernier ancêtre commun entre le chimpanzé et l'humain.

perception de la couleur rouge semblant en effet constituer un signal d'alerte⁸. Cependant, une explication inverse semble plus parcimonieuse : le rouge serait saillant *parce qu'il s'agit de la couleur du sang et non l'inverse*. La teinte écarlate du sang constituerait plus vraisemblablement un *sous-produit* (voir encadré 4) d'une autre fonction du sang : le transport de dioxygène par un pigment, l'hémoglobine, dont la couleur est une propriété accidentelle. La couleur de la peau semble quant à elle constituer une adaptation à part entière. Il s'agit en effet d'un moyen efficace de filtrer les rayons ultraviolets (UV). On observe une excellente corrélation entre la latitude de l'environnement d'adaptation évolutive, donc le niveau d'exposition aux UV, et la couleur de la peau (Jablonski et Chaplin, 2010). Une personne présentant un phototype sombre sera à risque de carence en vitamine D à des latitudes septentrionales (ibid.). Un phototype plus clair constitue une adaptation à la vie dans un environnement moins ensoleillé. Cependant, ce dernier est associé à une vulnérabilité accrue aux cancers cutanés liés aux UV (ibid.). Or, on observe effectivement un continuum de couleur de peau le long des méridiens et on peut inférer le caractère adaptatif de la couleur de la peau par son *réglage fin* à l'environnement dans lequel elle a évolué.

Le génotype économe constitue vraisemblablement une adaptation qui s'est avérée salvatrice lorsque les conditions de vie étaient rudes et versatiles. Néanmoins, il semble aujourd'hui être un fardeau génétique en complet décalage avec le mode de vie dit occidental. À l'heure de la surabondance, notre appétence pour les aliments riches, nos capacités de stockage et la facilité d'accès engendrant une diminution du coût énergétique de l'approvisionnement sont autant pièges évolutifs qui se sont refermés sur nous. Le surpoids, qui concernait en 2016 trente-neuf pour cent des adultes dans le monde, et ses complications (diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, etc.) sont devenus, selon l'OMS une cause de mortalité plus importante que la malnutrition (OMS, 2020b). Le gain de valeur sélective apporté par les gènes économes était vraisemblablement important dans leur *environnement d'adaptation évolutive* (voir encadré 3), mais ce dernier a subi des bouleversements qui ont rendu ces adaptations obsolètes, voire pathogènes.

1.1.3. Un mobile ancestral

⁸ Un congénère blessé constitue en effet un bon signal de la présence d'un danger.

L'espèce humaine présente la particularité de s'être adaptée à des environnements très divers en termes de climat, de sources d'alimentation et de prédateurs. L'existence contemporaine d'une multitude de groupes humains relativement séparés implique, du fait de l'*effet fondateur* et de la *dérive génétique* (voir encadré 2), une variabilité interpopulationnelle significative en termes de patrimoine génétique⁹. En dépit de ces effets aléatoires, on peut prédire des différences liées aux pressions de sélection spécifiques d'environnements d'adaptation hétérogènes. Concernant le génotype économe, on peut envisager une vulnérabilité au diabète plus marquée chez les descendants de populations particulièrement exposées aux climats les plus rigoureux. C'est notamment le cas des habitants des îles du Pacifique. Si les latitudes où ont vécu les ancêtres des Polynésiens peuvent sembler clémentes, les longs voyages marins associés au peuplement de ces îles se sont avérés particulièrement rudes. En effet, l'humidité et le vent favorisent la perte de chaleur par convection et conduction (Houghton, 1990). Ces conditions ont donc sélectionné des individus massifs¹⁰, tendant à stocker les graisses jouant un rôle d'isolation thermique (ibid). Si un tel phénotype restait pertinent aussi longtemps que le mode de vie insulaire était marqué par les activités pélagiques, il semble particulièrement inadapté au mode de vie contemporain en Polynésie. Ainsi, le diabète de type 2 qui était quasiment inexistant il y a cinquante ans sur l'île de Nauru concerne aujourd'hui près de quarante pour cent des adultes (Myles et al., 2007). Ce constat est cohérent avec l'hypothèse d'un génotype *particulièrement* économe présent dans les populations issues des vagues austronésiennes¹¹ (Tianlong et al., 2002).

9 Cette dernière reste à relativiser dans la mesure où la diversité génétique au sein de l'espèce humaine est particulièrement restreinte en comparaison à d'autres espèces animales (voir 2.1.3.).

10 La masse musculaire, productrice de chaleur, augmente au cube de la taille. La surface cutanée, permettant les échanges thermiques, n'augmente quant à elle qu'au carré. Il est ainsi observé que la masse corporelle des animaux endothermes (dont l'humain est un représentant) augmente dans un environnement plus froid (Hublin et Seytre, 2016, p. 107-109).

11 J'en profite pour souligner que l'histoire du peuplement du Pacifique a initialement été inférée à l'aide d'une enquête phylogénétique appliquée aux langues austronésiennes et polynésiennes (Tryon, 1995). En effet, les langues sont également l'objet de mécanismes évolutifs : mutations, sélection et dérive.

1.1.4. Pathologies de civilisation

Le diabète de type 2 constitue ainsi un exemple classique de pathologie liée à l'*inadéquation évolutive* (voir encadré 3). Sa prévalence importante reflète l'expression de traits phénotypiques adaptés à des conditions environnementales qui sont bien moins fréquentes aujourd'hui. À qui profite le crime ? Peut-être qu'aujourd'hui il ne profite plus à qui que ce soit. Mais il a vraisemblablement profité à nos ancêtres. Nous héritons d'un fardeau génétique : un génotype inadapté à un environnement où l'alimentation est abondante et où la sédentarité est la règle. Or, il s'agit précisément des principaux facteurs de risque de syndrome métabolique et d'obésité c'est-à-dire les causes proximales du DT2.

Randolph Nesse et George Williams parlent de « pathologies de civilisation » (*diseases of civilization*, 1996, p. 145) pour référer à ces inadéquations entre le milieu dans lequel certains traits biologiques ont été sélectionnés et notre environnement actuel, entendu comme l'ensemble des caractéristiques environnementales associées au mode de vie dit occidental. Si l'obésité et le diabète de type 2 en constituent des exemples particulièrement frappants, d'autres maladies peuvent être envisagées comme des pathologies de civilisation. On n'observe ainsi pas de trace de caries des fissures molaires dans les registres fossiles des humains du paléolithique (Waldron, 2021, p. 310). Cette lésion semble ainsi directement associée à l'alimentation céréalière caractéristique de l'avènement de l'agriculture à l'aube du néolithique (voir encadré 3). Par ailleurs, l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques et auto-immunes est inversement corrélée à la prévalence des parasitoses, notamment helminthiques. Il est vraisemblable qu'un lien causal existe entre ces deux processus. En effet, l'hébergement de vers parasites est très souvent asymptomatique, ce qui suggère une action immunomodulatrice de ces derniers¹², potentiellement protectrice à l'égard des allergies et des maladies auto-immunes (Wilson et Maizels, 2003). Des données empiriques issues du traitement des infections parasitaires corroborent le caractère causal du lien inverse entre parasitisme et pathologies allergiques et auto-immunes (ibid.). On peut ainsi concevoir les pathologies allergiques et auto-immunes comme un défaut d'adéquation du système immunitaire à un changement environnemental : la quasi-disparition de l'hébergement de vers parasites liée à l'amélioration de l'hygiène et l'apparition des traitements antihelminthiques.

¹² Cette action immunomodulatrice des helminthes hébergés peut être envisagée comme une manipulation de l'hôte par le parasite (voir encadré 6).

Toutefois, il semble que la notion de pathologie de civilisation ne puisse pas être parfaitement superposée à celle d'inadéquation évolutive. D'une part, toutes les inadéquations évolutives ne sont pas liées à l'apparition de sociétés humaines. Comme le souligne Stephen Jay Gould, les changements soudains¹³ de conditions environnementales constituent des étapes cruciales dans l'évolution biologique (Gould, 1990, p. 54). Constituant des goulots d'étranglement, ils sont propices à une diversification phénotypique majeure à leurs décours, notamment par le biais de la dérive génétique. D'autre part, la transition paléolithique-néolithique est également marquée par l'apparition de maladies qui ne sont pas directement liées à un phénomène d'inadéquation. Le développement croissant des pratiques d'élevages et de la concentration des populations humaines, poussés à leur paroxysme avec l'urbanisation et l'industrialisation de l'élevage qui ont marqué le vingtième siècle, sont associés à la survenue d'une autre famille de pathologies de civilisation : les maladies infectieuses. Ces maladies sont particulièrement pertinentes à envisager par le prisme évolutionniste, car c'est précisément l'évolution des pathogènes qui est à l'origine de ces fléaux.

1.2. L'évolution comme processus pathogène

L'enquête évolutionniste invite ainsi à envisager les causes d'une maladie selon une autre perspective : celle de ses causes ultimes. Cette approche nous permet de mieux comprendre l'origine des problématiques de santé. Cependant, comme je le précisais, cette connaissance n'a pas pour seule vocation la satisfaction de notre curiosité. Il s'agit également d'en extraire des hypothèses de travail pertinentes dans le développement et l'évaluation des pratiques médicales. Je vais donc à présent illustrer l'intérêt de l'approche évolutionniste pour l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques. Je m'appuierai pour cela sur l'exemple de maladies dont les mécanismes de l'évolution sont précisément à l'origine de la survenue. C'est par exemple le cas des maladies infectieuses.

Les virus à ARN présentent de forts taux de mutations¹⁴, généralement *neutres* ou délétères (voir encadré 1). Toutefois, compte tenu de leur importante fréquence de réplication,

13 J'évoque ici des changements survenus sur quelques centaines de milliers d'années. Il s'agit de changements brutaux à l'échelle des temps évolutifs. Les changements environnementaux actuels liés aux activités humaines (extinction de la mégafaune, changement d'affectation des sols, dérèglements climatiques) se produisent à une vitesse sans précédent dans l'histoire de la vie sur Terre.

14 L'ARN polymérase virale est peu fidèle et les virus ne disposent pas d'outils de correction des erreurs de réplication (Leclercq et Manuguerra, 2013).

l'apparition de mutations avantageuses s'avère particulièrement rapide en dépit de leur caractère exceptionnel. Lorsque celles-ci concernent un site antigénique, elles sont susceptibles de contribuer à la résistance des particules virales vis-à-vis de l'immunité de l'hôte (Fitch et al., 1997). Ce phénomène explique la nécessité de réitérer chaque année la vaccination contre la grippe saisonnière (Leclercq et Manuguerra, 2013). Par ailleurs, le caractère zoonotique de la grippe et l'existence d'hôtes intermédiaires, tels que les cochons, à même d'héberger des souches humaines et aviaires participent à expliquer la survenue de pandémies liées à l'hybridation de particules virales virulentes. Un tel virus, dit réassortant, dispose ainsi du matériel génétique permettant sa réplication chez l'homme, tout en contournant initialement la réponse immunologique via des protéines de surfaces originaires de souches aviaires. Ce mécanisme, dit de cassure antigénique, car lié au fait que le génome du virus est fragmenté, explique vraisemblablement la survenue des pandémies de 1957 et 1968 (Alizon, 2020, p. 130-133).

La compréhension de l'évolution des pathogènes revêt une importance particulière dans la mise en place de stratégies vaccinales efficaces (Fitch et al., op.cit.). Elle est également indispensable à la lutte contre l'antibiorésistance bactérienne. En effet, dans un environnement dépourvu d'antibiotiques, les souches sensibles ont généralement une meilleure valeur sélective que celles qui consacrent de l'énergie à la résistance vis-à-vis d'une molécule absente (Levin et al., 2000). Ce *coût de la résistance* (voir encadré 1) explique en partie pourquoi les bactéries multirésistantes restent généralement confinées dans le milieu hospitalier. L'hôpital constitue en effet un environnement où la susceptibilité de rencontrer des antibiotiques est bien plus élevée qu'en contexte communautaire (Alizon, op.cit., p. 45). Ce phénomène peut potentiellement être mis à profit pour limiter la *fixation* (voir encadré 2) des gènes de résistance : en limitant l'usage d'antibiotiques, les souches sensibles sont susceptibles de redevenir majoritaires. Ce phénomène illustre l'intérêt de la pensée évolutionniste dans la stratégie de soin, tant à l'échelle individuelle qu'en termes de santé publique.

Cependant, c'est à partir de l'exemple du cancer que je souhaite développer plus en avant les leçons à tirer, en termes de perspectives médicales, de l'évolution comme processus pathogène.

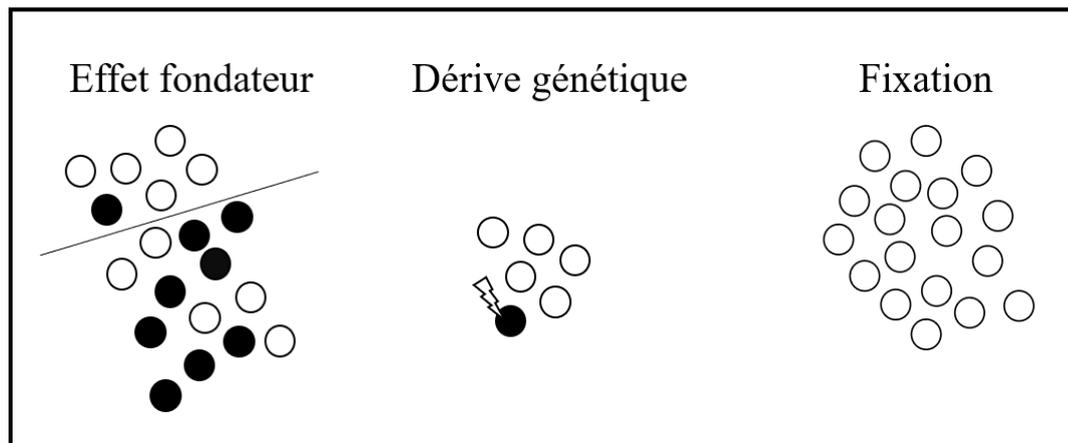
Encadré 2 : Dérive et effet fondateur

Avec la sélection naturelle, la **dérive génétique** est l'autre force évolutive qui produit un changement de fréquence d'un trait dans une population. À la différence de la sélection naturelle, la dérive génétique n'est pas orientée en faveur de tel ou tel trait (Olivieri et al., 2016, p. 711-718).

Selon le **principe de Hardy-Weinberg** (David et Samadi, 2011, p. 30), en l'absence de sélection naturelle et de nouvelle mutation, la dérive génétique aboutit à la **fixation** d'un variant au sein de la population, c'est-à-dire à la disparition d'un polymorphisme. La rapidité de la fixation est inversement proportionnelle à l'effectif de la population. Si l'on suppose la population infinie, alors la fréquence de deux traits **neutres** (non soumis à un processus de sélection) reste constante.

La variation de fréquence d'un trait peut être liée à un biais d'échantillonnage. C'est ce qui se produit lorsqu'une partie de la population dans laquelle la proportion d'un trait ne reflète pas sa proportion dans la population générale se trouve **isolée**. On parle alors d'**effet fondateur**. Elle peut également être issue d'événements aléatoires : absence de reproduction, mort prématurée, etc.

En présence de sélection (non-neutralité des variants) *et* de dérive (population d'effectif fini), la dérive peut aboutir à la fixation d'un variant de valeur sélective moindre. Dans la figure suivante, on peut imaginer que la couleur noire soit légèrement avantageuse, tout en aboutissant à la fixation du phénotype blanc par effet fondateur (isolement d'une partie de la population) et dérive (mort prématurée de l'individu de couleur noire).



1.2.1. *Un empire dans un empire*

La théorie du gène égoïste, ou conception gène-centrée de l'évolution, stipule qu'on peut décrire l'ensemble des traits phénotypiques, y compris des comportements comme l'altruisme biologique (voir encadré 5), par le prisme de gènes dont l'objectif apparent¹⁵ est de favoriser leur propre perpétuation, indépendamment de toute autre considération. Dans cette optique, il convient de distinguer le gène et son expression. Cette dernière réfère à l'ensemble des éléments phénotypiques propre à l'organisme, voire, plus globalement, à l'environnement sur lequel l'action du gène peut avoir un effet : le *phénotype étendu*¹⁶. La multicellularité constitue une collaboration de cellules clones au profit des gènes qu'elles partagent. Or, celle-ci est apparue indépendamment à au moins vingt-cinq reprises dans l'histoire de la vie (Grosberg et Strathmann, 2007). Un tel exemple de *convergence évolutive* constitue un argument fort en faveur de la valeur adaptative de ce trait phénotypique. On peut en particulier supposer qu'une division du travail cellulaire a conféré un avantage aux gènes véhiculés par de tels organismes. Celle-ci favorise en effet le développement de tissus spécialisés permettant de mieux tirer profit des opportunités offertes par l'environnement. Cette division du travail suppose un accord tacite entre les cellules composant l'organisme : la coopération en vue de la survie et de la reproduction. Cependant, cette solidarité cellulaire au sein de l'organisme peut être mise en péril par le plus fondamental des mécanismes évolutifs : la mutation. En effet, certaines mutations des cellules somatiques sont susceptibles de leur conférer un avantage sélectif dans l'environnement que constitue l'organisme¹⁷. Autrement dit, des modifications de gènes peuvent amener des cellules à s'affranchir du contrat tacite de la multicellularité et à adopter une attitude *égoïste*, visant leur propre reproduction au sein de l'organisme, indépendamment des dommages collatéraux engendrés. Il s'agit là d'une façon de décrire la carcinogenèse.

15 On comprend, là encore, que les gènes n'ont pas d'*intention*. La sélection naturelle produit une illusion téléologique. Si les gènes semblent tendre à se perpétuer, c'est parce que nous avons affaire aujourd'hui aux copies de ceux qui avaient cette tendance, les autres ayant disparu.

16 Richard Dawkins (2016, p. 60) prend l'exemple du barrage d'un castor. Les gènes qui contribuent au comportement de construction d'un barrage par un castor ont un effet sur l'environnement qui s'étend au moins jusqu'à l'autre bout du lac artificiel ainsi créé.

17 L'organisme constituant pour les cellules leur milieu de vie et de reproduction. On peut ainsi l'envisager comme un environnement dans l'environnement (ou un empire dans un empire).

1.2.2. La sélection naturelle du cancer

Chez les animaux, seul un contingent de cellules spécialisées, dites germinales, participe directement à la fonction de reproduction. On peut ainsi considérer que les cellules somatiques¹⁸ abandonnent leur intérêt reproductif propre au profit d'une assistance inconditionnelle à la lignée germinale. L'ensemble des cellules de l'organisme étant dérivées du zygote, elles partagent majoritairement le même matériel génétique. Il est dès lors adapté, pour les cellules somatiques, de contribuer à la diffusion de leurs gènes via leurs clones germinaux. Plus précisément, il est dans l'intérêt évolutif des gènes de l'individu d'engendrer une spécialisation et une coopération des cellules constituant l'organisme. Cet *altruisme* (voir encadré 5) des cellules somatiques est donc la résultante de l'*égoïsme* des gènes qu'elles portent et dont elles peuvent être perçues comme faisant partie du phénotype étendu.

Il est ainsi dans l'intérêt de ces gènes de s'assurer du bon respect par chaque cellule des fonctions qui lui sont dévolues. De multiples contrôles existent ainsi pour limiter le risque d'apparition ou de développement de lignées mutantes aux intérêts évolutifs divergents. Or, les tumeurs cancéreuses, bien qu'issues de mutations aléatoires, présentent des caractéristiques étonnamment communes. Douglas Hanahan et Robert Weiberg les qualifient de « distinctives du cancer » (*the hallmarks of cancer*, 2000). Il s'agit de :

- l'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance ;
- la résistance à l'apoptose ;
- la répliquabilité illimitée ;
- l'évitement des signaux régulateurs de croissance ;
- l'activation de mécanismes invasifs et métastatiques ;
- l'induction de l'angiogénèse.

À ces six caractéristiques s'ajoutent la dérégulation du métabolisme énergétique et le contournement des défenses immunitaires (Hanahan et Weiberg, 2011). La présence de ces caractéristiques dans un grand nombre de cancers évoque un phénomène de convergence évolutive. L'ensemble de ces caractéristiques constituent en effet directement ou indirectement des moyens permettant le contournement des systèmes de régulation de la multiplication cellulaire, tels que la protéine p53 impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, l'autophagie et l'apoptose¹⁹ (Surget et al., 2013). Il s'agit également de moyens de déjouer la surveillance du respect des règles de coopération mises en place par six cents

¹⁸ C'est-à-dire l'ensemble des cellules de l'organisme à l'exception des cellules germinales. Il s'agit là de la signification du terme « somatique » en biologie, qui n'est donc en rien opposé à « psychique ».

millions d'années de multicellularité (Grosberg et Strathmann, op.cit.). L'organisme constitue dès lors un environnement dans lequel des cellules sclérotées entrent en compétition avec leurs congénères, en dépit des lésions qu'elles engendrent et de la diminution de valeur sélective à l'échelle de l'organisme.

Par ailleurs, l'instabilité génomique des cellules cancéreuses explique la grande hétérogénéité des cellules au sein d'une tumeur²⁰. Or, cette diversité constitue précisément le matériau de base de la sélection naturelle. La variabilité génétique des cellules tumorales les rend propices à l'envahissement d'environnements hétérogènes, sous la forme de métastases se nichant dans des milieux aux propriétés physico-chimiques variées. Cette caractéristique est également à l'origine de la résistance, plus ou moins retardée, du cancer aux prises en charge autres que chirurgicales, notamment chimiothérapeutiques.

1.2.3. À qui profite le cancer ?

Un aspect peut sembler paradoxal dans le processus de carcinogenèse. Les cellules tumorales sont susceptibles d'adopter un comportement parasitaire en manipulant l'hôte afin d'augmenter leurs apports énergétiques, via notamment l'induction de l'angiogenèse (Thomas, 2019, p. 217). Cependant, deux caractéristiques distinguent la cellule tumorale d'autres parasites. D'une part, elle n'est pas le produit d'une *coévolution hôte-parasite* (voir encadré 6). Cela se traduit par le caractère anarchique de l'accaparement des ressources, qui peut avoir lieu sans restriction et sans considération pour l'impact sur la survie de l'hôte. D'autre part, la cellule cancéreuse n'a pas de perspective de survie au-delà de la vie de son hôte²¹. Il semble donc, de prime abord, absurde de la part des gènes contenus dans les cellules cancéreuses de produire un tel phénotype.

19 Des altérations du gène de p53 sont ainsi impliquées dans une grande proportion de cancers humains (Surget et al., 2013).

20 Il est même vraisemblable qu'une tumeur ne contienne en fait aucune cellule parfaitement identique sur un plan génomique (Thomas, 2019, p. 74).

21 Il existe de rares exceptions à cette règle. C'est notamment le cas du cancer de la face du diable de Tasmanie, transmissible d'un individu à l'autre par morsure (Pearse et Swift, 2006). À noter qu'il ne s'agit pas de la transmission entre les diables d'un vecteur susceptible de provoquer un cancer, à l'image du papillomavirus humain, mais bel et bien de la transmission directe de cellules cancéreuses d'un individu malade à un individu sain.

Cependant, ce raisonnement omet une caractéristique fondamentale du processus de sélection naturelle : l'*absence d'anticipation* liée à son caractère unidirectionnel (voir encadré 3). Si une cellule survit mieux et se reproduit davantage que les autres au sein d'un organisme, alors elle sera sélectionnée. Peu importent les conséquences à long terme et l'impasse évolutive constituée par le cancer. Cela explique par ailleurs pourquoi le cancer n'a pas été éliminé au fil des générations : chaque cancer est une maladie complètement nouvelle, issue d'un processus évolutif se produisant au rythme des générations de cellules dans l'organisme. Bien entendu, l'évolution a mis en place des mécanismes de protection vis-à-vis du cancer, rendant son apparition dépendante de la survenue d'un certain nombre de mutations nécessaires au contournement de ces défenses : les *hallmarks* (voir 1.2.2.). Cependant, ces mécanismes de défense sont imparfaits, car coûteux sur un plan évolutionniste. Par ailleurs, la lutte se produit contre une maladie qui met précisément à profit le mécanisme à l'origine des défenses à son encontre : la sélection naturelle. Or, l'antagonisme ne se joue pas à armes égales, puisque tandis que les fonctions de régulation sont fixées dès la fécondation, les contournements mis en place par le cancer ont tout loisir de s'affiner au cours de la multiplication cellulaire.

J'ai montré que certaines maladies pouvaient être issues d'un décalage entre des adaptations *utiles* dans l'environnement ancestral et leur effet néfaste dans l'environnement contemporain (voir 1.1.4.). Les adaptations des cellules cancéreuses sont-elles également *utiles* ? Oui, sous réserve de l'échelle considérée. Elles s'avèrent utiles aux gènes égoïstes véhiculés par les cellules cancéreuses. Se demander à qui profite le cancer, c'est donc se demander à *quelle échelle* profite le cancer. Ce qui peut sembler paradoxal dans un paradigme de sélection centrée sur les individus s'avère faire sens à l'échelle d'unités de réplifications bien plus fondamentales (Dawkins, 2003, p. 340).

1.2.4. Oncologie évolutionniste

Le cancer étant intimement lié à l'évolution, la découverte d'un remède universel à cette famille de maladies semble peu vraisemblable. Pour autant, ce constat n'invite pas au fatalisme. Bien au contraire, la compréhension des mécanismes évolutifs au cœur de l'émergence du cancer offre d'innombrables pistes de travail afin de développer des approches thérapeutiques innovantes en lien avec ces propriétés évolutionnistes. C'est notamment le cas de la prise en charge des cancers métastatiques. Une stratégie focalisée sur

l'éradication à tout prix de la maladie semble en effet souvent vouée à l'échec. À l'inverse, une approche orientée vers le contrôle de la maladie et de ses complications peut tirer avantage de la pensée évolutionniste.

Les chimiothérapies peuvent s'avérer initialement très efficaces dans le traitement de cancers inopérables²². Toutefois, du fait de l'instabilité génomique et de l'hétérogénéité cellulaire des tumeurs, l'éradication est rarement totale. La rechute à plus ou moins longue échéance est bien davantage la règle que l'exception. Qui plus est, la récurrence tumorale est généralement associée à davantage de résistance dans la mesure où la chimiothérapie a contribué à sélectionner les cellules chimiotolérantes. Face à ce constat, Robert Gatenby suggère un changement de stratégie dans la prise en charge des cancers disséminés de mauvais pronostic. Son équipe préconise ainsi d'opter pour une « thérapie adaptative » (*adaptive therapy*, Gatenby et al., 2009). Cette dernière s'inspire de l'écologie appliquée, proposant non pas de chercher à éliminer à tout prix les cellules cancéreuses, mais de les considérer comme une population à contrôler (Gatenby, 2009). À l'instar de la lutte contre l'antibiorésistance, la thérapie adaptative repose notamment sur le principe du coût de la résistance. Gatenby et son équipe proposent ainsi de reconsidérer certains protocoles de chimiothérapie, au profit d'une approche plus minimaliste dont l'objectif est de préserver une partie des cellules sensibles afin de maintenir une certaine compétition entre les cellules cancéreuses qui se jouera au détriment de la prolifération. En d'autres termes, « une chimiothérapie légère présente deux avantages : la tumeur demeure relativement constante en taille et les cellules cancéreuses résistantes restent contrôlées par la compétition avec les cellules sensibles ayant survécu » (Thomas, op.cit., p. 93).

1.2.5. L'évolution comme processus immunogène

L'origine de la diversité des anticorps a fait l'objet d'un long débat. « L'hypothèse de l'origine germinale » (*germline theory*, mentionnée par Tonegawa, 1987) proposait que l'ensemble des immunoglobulines soit l'expression d'autant de gènes transmis de génération en génération. Cela supposait qu'une proportion considérable du génome soit consacrée à ces gènes, compte tenu de l'immense diversité de ces protéines (ibid.). Une solution alternative a été mise en évidence : la recombinaison VDJ. La région de reconnaissance de l'antigène est produite par des lymphocytes dont l'ADN a été remanié de façon à associer l'un des gènes

²² Je n'aborde pas ici la place de la chimiothérapie comme adjuvant d'autres traitements.

« variable » (V), avec l'un des gènes « diversité » (D) et l'un des gènes « jonction » (J) de la chaîne lourde contenus dans toute cellule germinale. Concernant la chaîne légère, seuls des gènes V et J sont sujets à la recombinaison. Les variantes de ces trois gènes existent dans le génome en nombre limité, mais l'effet multiplicatif des réarrangements possibles permet la production d'un grand nombre d'anticorps différents (Alt et al., 1992). Les lymphocytes B porteurs de cette immense variété d'immunoglobulines sont amenés à rencontrer des antigènes exogènes. Cette rencontre constitue un événement de sélection, dans la mesure où le lymphocyte en question est amené à se reproduire davantage que les autres au sein du tissu lymphoïde. Un deuxième événement de diversification et sélection a lieu au sein de ce tissu. Un mécanisme d'hypermutation lors de la multiplication du lymphocyte sélectionné permet, dans la mesure où il est également suivi d'une sélection, d'augmenter l'affinité de l'immunoglobuline avec l'antigène (Tonegawa, 1983).

Je trouve particulièrement élégant que l'une des parades développées par la sélection naturelle pour ne pas perdre la course à l'armement contre nos parasites soit... la sélection naturelle elle-même. En effet, la vitesse de reproduction des parasites, notamment les pathogènes viraux et bactériens, est supérieure de plusieurs ordres de grandeur à celle des hôtes. Pour rester dans la *course* (voir encadré 6), il est ainsi nécessaire qu'au sein même de l'organisme hôte, existe un système immunitaire adaptatif, *au sens évolutionniste du terme* (voir encadré 4), permettant de faire face en temps réel à l'adaptation des pathogènes.

Ces différents exemples illustrent le fait que la sélection naturelle agit essentiellement sur les réplicateurs les plus fondamentaux. L'avantage qu'elle peut conférer à des cellules, un organisme ou une espèce n'existe que dans la mesure où cet avantage contribue à la propagation des gènes qu'ils transportent. L'apparente sélection à l'échelle des individus correspond en fait à une superposition approximative de l'intérêt évolutif de l'individu et de celui de ses gènes. Cette perspective gène-centrée permet également d'envisager certaines pathologies comme résultant de l'intérêt divergent de plusieurs individus au sein d'une même espèce voire d'une même filiation. Je vais illustrer ce point avec l'exemple de la prééclampsie.

1.3. Intérêts divergents : le cas de la prééclampsie

La grande majorité des cellules qui composent notre organisme porte, aux mutations somatiques près, le même ensemble de gènes. La spécialisation des cellules, nécessaire à la diversification des tissus, résulte ainsi majoritairement de processus épigénétiques : interaction avec l'environnement, facteurs de transcription, état des histones et de la conformation de la chromatine, méthylation de l'ADN (Nafee et al., 2007). Ces mécanismes ont pour principales conséquences des différences en quantité et en nature de protéines produites par la cellule selon la place qu'elle occupe dans l'organisme. Chaque cellule du contingent somatique constitue à son échelle une impasse évolutive : les mutations, bénignes ou malignes, qu'elle présente disparaîtront avec la mort de l'organisme. Cependant, les gènes qui sont portés par ces cellules ont, quant à eux, la possibilité de se perpétuer, virtuellement à l'infini, au travers des cellules de la lignée germinale. Via le processus de méiose, puis de reproduction sexuée, chaque gène a ainsi une probabilité moyenne de cinquante pour cent d'être transmis à chaque descendant de l'individu qui le porte²³. La sélection naturelle favorise ainsi la persistance de gènes qui participent au comportement altruiste du parent envers sa progéniture : protection, soins, éducation voire soutien à la reproduction.

1.3.1. Sélection de parentèle et valeur sélective inclusive

En termes de valeur sélective, il peut être avantageux pour un gène de favoriser la survie et la reproduction de ses copies, quand bien même ces dernières seraient portées par un autre organisme. La multicellularité est fondamentalement liée à cette notion de *valeur sélective inclusive* (voir encadré 1), puisque les gènes portés par les cellules somatiques ont une valeur sélective individuelle nulle *à terme*. Leur valeur sélective inclusive est quant à elle non nulle, dans la mesure où elles constituent les clones des cellules de la lignée germinale. C'est en permettant la survie et la reproduction de la lignée germinale qu'elles favorisent la transmission de leurs gènes. À l'échelle des organismes, des mécanismes similaires peuvent être observés. Chez les fourmis, les ouvrières ne se reproduisent généralement pas, mais contribuent à la diffusion de leurs gènes via la reproduction de la reine. On peut ainsi

²³ Je m'intéresse ici à la reproduction sexuée des organismes diploïdes. Je fais par ailleurs abstraction de cas particuliers tels qu'une éventuelle distorsion de ségrégation méiotique (voir 2.2.3).

considérer la colonie comme un superorganisme dont la reine constitue la lignée germinale et les ouvrières la lignée somatique²⁴.

Étant donné que la proximité génétique d'un individu dépend de son degré de parenté, le calcul de la valeur sélective inclusive prend en compte le nombre et le degré de parenté des individus bénéficiant du comportement d'aide. Un tel comportement représente un *coût d'opportunité* (voir encadré 1) dans la mesure où il représente du temps et de l'énergie non consacrés à la survie ou la reproduction propre de l'individu qui l'adopte. Comme l'a montré William Hamilton (1964a), un gène favorisant un tel comportement pourra tout de même être sélectionné, si l'avantage conféré aux apparentés, pondéré par le coefficient de parenté²⁵, pour chacun des apparentés actuels ou potentiels, dépasse le coût engendré par le comportement altruiste. Il est ainsi possible que cet avantage aux apparentés soit si significatif qu'un comportement sacrificiel, anéantissant la valeur sélective individuelle, puisse être sélectionné. Les insectes sociaux stériles en constituent un exemple (Hamilton, 1964b).

Ce mécanisme de sélection de parentèle constitue l'une des explications au maintien de gènes d'altruisme biologique. Comme nous l'avons vu, ils peuvent compromettre la valeur sélective individuelle, ce qui peut prendre la forme d'une pathologie. À qui profite le crime dans de telles pathologies ? Aux apparentés. Je vais illustrer cela avec le cas de la prééclampsie.

1.3.2. La prééclampsie : causes proximales

24 On observe d'ailleurs l'apparition de « cancers sociaux » chez les fourmis, avec l'émergence d'ouvrières qui se désolidarisent de la colonie et développent leurs propres capacités de reproduction. Certaines fourmis sont spécialisées dans la détection et l'élimination de ces franc-tireuses, ce qui n'est pas sans analogie avec nos cellules immunitaires chargées de contrôler l'apparition de cellules pré-tumorales (Thomas, 2019, p. 46-47).

25 Dépendant de la probabilité pour un allèle d'être partagé par un apparenté (Wright, 1922). En situation de panmixie, ce coefficient est de 0,5 pour les parents, enfants et la fratrie, 0,25 pour les grands-parents et les petits-enfants, 0,125 pour les cousins, etc. Pour être plus précis, il faudrait également prendre en compte l'espérance de vie et de reproduction de l'apparenté en question : le coefficient de parenté est similaire avec ses parents et ses enfants, mais l'espérance de vie et de reproduction est bien entendu supérieure pour ces derniers. Je n'aborde pas ici la problématique liée à la reconnaissance des apparentés.

La prééclampsie est une pathologie fréquente, compliquant deux à huit pour cent des grossesses (Steeegers et al., 2010). Elle est définie par l'apparition chez une femme initialement normotendue d'une hypertension (pression diastolique supérieure à 90 mmHg) et d'une protéinurie (supérieure à 300 mg/j) après vingt semaines de gestation (ibid.). En cas de préexistence d'une hypertension artérielle, on parle de prééclampsie surajoutée devant l'apparition d'une protéinurie (Sananes et al., 2015).

À l'échelle cellulaire, la physiopathologie de la prééclampsie est liée à une dysfonction placentaire précoce, par défaut d'invasion trophoblastique, vraisemblablement lié à une réponse immunologique maternelle excessive ou une anomalie de la déciduation. On note des facteurs de risque maternels évocateurs de tels mécanismes, notamment la primigestation ou la survenue d'une prééclampsie lors d'une grossesse antérieure, et la présence d'anticorps antiphospholipides plasmatiques (Steeegers et al., op.cit.). Les symptômes définissant cliniquement la prééclampsie pourraient refléter des mécanismes de compensation de la mauvaise perfusion placentaire engendrée (Lie et al., 1998). D'autres facteurs de risque maternels sont susceptibles de favoriser la survenue de ces symptômes, tels que l'existence préalable d'une hypertension artérielle, d'une obésité ou d'une pathologie du rein. Enfin, un antécédent de survenue de la maladie chez une femme apparentée constitue un facteur de risque suggérant une participation génétique (Oudejans et van Dijk, 2007).

Notons que la prééclampsie est également associée à des facteurs de risque paternels. Ainsi, un antécédent de prééclampsie chez une précédente partenaire constitue un facteur de risque en cas de grossesse avec une nouvelle partenaire. Inversement, on observe une diminution du risque en cas de nouvelle grossesse avec le même partenaire. De même, une longue période de rapports sexuels avec le partenaire préalablement à la conception semble constituer un facteur protecteur (Lie et al., op.cit.).

L'approche évolutionniste nous permet-elle de mieux appréhender la survenue d'un trouble fréquent, grave et dont les facteurs de risque semblent de prime abord atypiques ?

1.3.3. Placentation et empreinte

Le placenta est issu de la différenciation trophoblastique précoce de cellules embryonnaires permettant la constitution d'une interface avec l'endomètre de l'utérus

maternel. Cette dernière permet, après filtration, l'apport de nutriments et de dioxygène à l'embryon puis au fœtus, ainsi que l'évacuation du CO₂ et d'autres déchets métaboliques (Lecarpentier et al., 2015). Outre cette fonction liée à l'invasion trophoblastique déjà évoquée, le placenta a une action endocrine. Il produit des cytokines, telles que le TNF α , favorisant l'insulinorésistance maternelle (voir 1.1.1.) ainsi que l'activation du système rénine-angiotensine (ibid.). Ces deux effets seraient respectivement impliqués dans la survenue du diabète gestationnel et de l'hypertension gravidique. Le coefficient de parenté entre les cellules placentaires et les cellules maternelles n'étant que de 0,5, on peut se demander à quel point ces mécanismes peuvent bénéficier au fœtus au détriment relatif de la mère. Pour répondre à cette question, il convient de noter que l'expression des gènes placentaires est soumise à empreinte parentale (Nafee et al. op.cit.).

Certains gènes, notamment chez les mammifères, sont dits soumis à empreinte lorsque leur expression diffère selon que l'allèle est d'origine paternelle ou maternelle. Les mécanismes d'empreinte sont d'ordre épigénétique et concernent spécifiquement les cellules germinales des parents. Il s'agit essentiellement d'activation ou de suppression de la transcription en lien avec des mécanismes de méthylation ou déméthylation de l'ADN (Reik et Walter, 1998). Concernant l'expression placentaire, on observe chez la souris que l'inactivation (*knock-out*) des gènes soumis à empreinte paternelle a pour conséquence une moindre taille du placenta. Inversement, le knock-out des gènes à empreinte maternelle induit une hypertrophie de cet organe (Nafee et al., op.cit.). Cela suggère que la fonction placentaire résulte d'un compromis entre gènes d'origine maternelle et paternelle, signalant une divergence d'intérêts.

1.3.4. Conflits conjugaux

Les gènes autosomiques d'origine maternelle et paternelle, composant statistiquement cinquante pour cent du génome fœtal chacun, ont des intérêts évolutifs divergents en termes d'allocation des ressources maternelles, à savoir temps et énergie. Les gènes issus de la mère font face à un compromis entre un investissement plus important dans le futur enfant, pouvant se répercuter sur les ressources allouées au reste de la fratrie, et un moindre investissement sur chaque grossesse avec l'opportunité d'avoir plus de descendants. Les gènes issus du père font face à un dilemme similaire, à ceci près que la probabilité que les prochains enfants de la mère soient issus du même père ne peut être qu'inférieure à 1. Par ailleurs, il persiste pour le

père la possibilité d'autres filiations, indépendamment des séquelles maternelles d'une grossesse pathologique. Dès lors, les gènes paternels ont, relativement aux gènes maternels, un intérêt supérieur à ce que la mère investisse davantage de ressources dans la grossesse en cours. Le constat empirique des variations phénotypiques en cas d'inactivation des gènes à empreinte paternelle ou maternelle chez la souris reflète ce conflit latent : les gènes paternels tendent à produire un placenta plus accaparant et la coévolution intersexuelle a vraisemblablement conduit les gènes maternels à tempérer cette tendance (Haig, 1996).

On peut dès lors faire l'hypothèse que le symptôme cardinal de la prééclampsie, l'hypertension artérielle gravidique, reflète cette tendance à l'appropriation des ressources maternelles par le fœtus. Il en va de même pour le diabète gestationnel qui peut être relié à la production de facteurs circulants d'origine placentaire favorables à l'insulinorésistance. Cette hypothèse s'accorde avec le fait que les antécédents paternels constituent un facteur de risque de prééclampsie chez une nouvelle partenaire. De façon plus spéculative, on peut aller jusqu'à envisager que le fait que la prééclampsie soit plus fréquente lors de la première grossesse avec un nouveau partenaire s'explique par une variation, possiblement répercutée au niveau des mécanismes d'empreinte, de l'estimation de probabilité de paternité future avec la même partenaire.

On sait toutefois que la prééclampsie est associée à une surmortalité infantile importante qui ne peut être totalement expliquée par l'iatrogénie pour le fœtus d'un déclenchement médical précoce pour sauvetage maternel (Stegers et al., op.cit.). Par ailleurs, la morbi-mortalité maternelle ne peut qu'avoir un effet dramatique sur la survie de l'enfant. On ne saurait donc expliquer la prééclampsie par la seule existence de divergence d'intérêts entre gènes parentaux. Le rôle des facteurs de risque maternels tels que les troubles métaboliques dans la survenue de la maladie souligne que celle-ci est plurifactorielle et que la notion de compromis évolutif n'est qu'un élément explicatif parmi d'autres. Il est vraisemblable que l'inadéquation évolutive participe de manière significative à la survenue du trouble. Ce n'est donc pas la maladie en elle-même qui constitue une adaptation. Elle n'est que le fruit d'une vulnérabilité pouvant, quant à elle, être liée à un mécanisme adaptatif.

Les divergences d'intérêts entre gènes d'individus différents participent ainsi à expliquer la survenue de pathologies liées à la reproduction sexuée, notamment euthérienne, telles que la prééclampsie ou le diabète gestationnel. Ces dernières représenteraient un déséquilibre dans le compromis obtenu via la sélection naturelle entre ces intérêts. La notion

de compromis évolutif est également en mesure d'expliquer un autre phénomène, préoccupation majeure de la médecine contemporaine : la sénescence et ses effets.

1.4. Sénescence et compromis évolutifs

L'âge constitue le facteur de risque commun d'une écrasante majorité des pathologies les plus fréquentes. Plus spécifiquement, ce n'est pas l'âge qui est directement impliqué dans leur survenue, mais l'ensemble des modifications métaboliques et structurelles qui y sont corrélées, autrement dit la sénescence. Le vieillissement dit « physiologique » est ainsi marqué par une altération progressive de l'ensemble des systèmes de l'organisme (Jaeger, 2019). On observe ainsi des modifications structurelles cardiaques et artérielles, associées à une augmentation de la pression artérielle systolique. Le vieillissement du système nerveux autonome est caractérisé par une hyperactivité et une hyporéactivité du système sympathique. La compliance pulmonaire est réduite. Sur le plan digestif, les sécrétions diminuent et le transit

tend à ralentir ; la clairance hépatique diminue également, de même que la clairance rénale. Le vieillissement s'accompagne d'une diminution de la masse musculaire. Sur le plan sensoriel, on note une réduction de l'accommodation (presbytie) et une opacification progressive du cristallin. La presbycusie correspond à une perte progressive de l'audition. Enfin, au niveau du système nerveux central, on décrit une diminution du nombre de neurones corticaux, la raréfaction de la substance blanche et la diminution de certains neurotransmetteurs, en particulier l'acétylcholine (ibid.). Le caractère universel²⁶ de ce phénomène soulève un paradoxe apparent : tandis que survie et reproduction sont les variables cibles de la sélection naturelle, le vieillissement est marqué par un retentissement considérable sur celles-ci. Devant de telles pressions de sélection, la persistance du processus de vieillissement et le caractère homogène de son cortège de manifestations constituent une énigme à laquelle il convient d'apporter une réponse convaincante sur le plan évolutionniste.

²⁶ Quoique variable d'un individu à l'autre, notamment en termes de retentissement fonctionnel. La notion de « vieillissement réussi » réfère ainsi à un niveau de fonctionnement et d'activités élevés, en dépit plutôt qu'en l'absence de sénescence (Rowe et Kahn, 1997).

1.4.1. Pourquoi vieillissons-nous ?

Il serait particulièrement malavisé de décrire le processus de sénescence en termes de causes proximales. S'il est évident que des modifications métaboliques et cellulaires sont associées aux manifestations de la sénescence, elles n'en constituent pas l'essence. Comme le souligne George Williams, on ne doit pas confondre le vieillissement de l'organisme avec l'usure de ses parties :

Un organisme [...] est un système ouvert dans un état de changement continu de matière. Même des structures telles que les os maintiennent des échanges constants avec l'environnement. De plus, un organisme se produit lui-même par un processus de morphogenèse. Il serait particulièrement remarquable qu'après l'exploit apparemment miraculeux de la morphogenèse, un métazoaire ne soit pas capable de réaliser la tâche bien plus aisée de simplement entretenir ce qui est déjà formé. [...] La sénescence des dents humaines ne consiste pas en leur usure, mais en l'absence de leur remplacement une fois usées. (Williams, 1957, ma traduction)

Les effets du vieillissement constituent des facteurs participatifs à la survenue de nombreux troubles tels que les cancers, le diabète, les maladies cardiovasculaires ou les processus neurodégénératifs (López-Otin et al., 2013), mais ce n'est pas la survenue de ces pathologies qui définissent la sénescence. Pour reprendre l'exemple de Williams, ce n'est pas la survenue l'usure de la denture qui signifie sa sénescence. Le vieillissement biologique est un processus bien orchestré ce qui suggère la présence de phénomènes adaptatifs.

Une première hypothèse, attribuée par Williams (op.cit.) à August Weismann et Warder Allee, serait l'effet d'une sélection de groupe. La sénescence, conduisant à la mort, serait génétiquement programmée pour favoriser la survie du groupe en lui évitant d'allouer des ressources à ses membres les moins contributifs. Plusieurs oppositions peuvent être faites à cette hypothèse. Tout d'abord, on peut remarquer qu'il s'agit d'une pétition de principe : l'hypothèse est supposée expliquer la sénescence, mais postule son existence pour justifier le fait que les individus âgés perdent en utilité, voire deviennent un fardeau, pour le groupe. D'autre part, comme le souligne Williams, un individu qui ne serait pas sujet aux effets de la sénescence verrait sa valeur sélective drastiquement augmentée : plus longue espérance de vie et extension de la période de reproduction. On attendrait de la sélection naturelle qu'elle

favorise fortement un tel génotype. Enfin, la notion même de sélection de groupe pose des problèmes théoriques sur lesquels je reviendrai (voir 2.3.).

Une autre hypothèse stipule que la sénescence est invisible pour la sélection naturelle. En effet, la probabilité *cumulée* de mourir de causes exogènes (accident, prédation, manque de ressources, etc.) ne peut qu'être croissante dans le temps. Les gènes dont l'expression délétère serait tardive n'auraient donc pas l'occasion d'être contre-sélectionnés. Pour George Williams, il s'agit d'une confusion entre sénescence et sénilité, entendue comme l'état pathologique associée à une sénescence avancée (ibid.). Cette dernière constitue effectivement un état rarement observé chez les animaux non humains en contexte écologique. La sélection naturelle a donc peu de prise sur la sénilité. Cependant, la sénescence est, quant à elle, un processus qui débute bien plus tôt, typiquement dès la période de maturation sexuelle. Il est donc vraisemblable que le processus de sénescence est soumis à la sélection naturelle et sa persistance requiert une explication. La solution proposée par Williams à l'énigme du vieillissement est celle de la pléiotropie antagoniste dont je vais à présent discuter les implications.

1.4.2. Compromis évolutifs et traits d'histoire de vie

Comme le souligne Williams, la sélection naturelle est biaisée en faveur de la jeunesse. Compte tenu de la distribution de probabilité de reproduction, les pressions de sélection varient au cours de la vie d'un organisme et déclinent dès l'âge de la maturité reproductive (ibid.). Or, la plupart des gènes sont pléiotropes : ils ont des effets multiples dont l'expression peut dépendre de l'âge. Ashley Carter et Andrew Nguyen illustrent cela avec plusieurs gènes impliqués dans des pathologies de survenue tardive (p. ex. la maladie de Huntington) qui pourraient constituer un avantage à des périodes plus précoces de la vie en termes de moindre incidence de cancers ou de fertilité plus importante (Carter et Nguyen, 2011). Si la plausibilité de telles explications pour des maladies rares paraît discutable, l'argument de Williams est d'autant plus convaincant qu'il parle, quant à lui, d'allèles fixés²⁷.

²⁷ En effet, si l'allèle du gène impliqué dans la maladie de Huntington se trouve être globalement avantageux en termes évolutifs, on s'attend à ce qu'il se diffuse et finisse par se fixer. Williams aborde quant à lui des allèles d'ores et déjà fixés, constituant la plupart des gènes humains. Il est donc plus difficile de déterminer le niveau de pléiotropie de ces gènes. Néanmoins, leur fixation suggère un avantage ancestral comparé à d'éventuels allèles concurrents. Il est bien entendu possible que la fixation de ces allèles soit liée à la dérive génétique (voir encadré 2). Toutefois, toutes choses égales par ailleurs, la probabilité de fixation est

Il postule ainsi l'existence d'un compromis évolutif entre deux forces : l'une favorisant l'augmentation de la valeur sélective de l'individu jeune, y compris au détriment d'une baisse de celle-ci à des âges ultérieurs, l'autre tendant à réduire la sénescence qui n'est pas évolutivement avantageuse en elle-même. Ce modèle s'accommode bien du fait que la sénescence semble être un phénomène bien orchestré, concernant l'ensemble des organes ou systèmes à un rythme relativement identique. En effet, « la sélection naturelle s'opposera toujours plus fortement au déclin du système le plus sujet à la sénescence » (Williams, op.cit., ma traduction). Autrement dit, si un système tend à vieillir plus précocement que les autres, les pressions de sélection s'opposant à la détérioration des autres organes seront d'autant réduites. Une autre implication de la thèse de Williams est une corrélation forte entre espérance de vie et danger encouru à l'âge adulte. Or, on observe effectivement que les tortues marines, peu sujettes à la prédation et protégées par leur carapace, l'espérance de vie est importante (Williams, op.cit.). À l'inverse, on observe une sénescence très précoce chez les céphalopodes, animaux physiquement vulnérables, évoluant dans un environnement particulièrement hostile (Godfrey-Smith, 2018, p. 174). Ces cas extrêmes reflètent un continuum de traits d'histoire de vies marqué par un compromis entre survie, associée à plusieurs épisodes reproductifs (itéroparité) et investissement fort dans la fonction de reproduction au détriment de la survie post-reproductive (sémelparité). Ces différentes stratégies sont également à mettre en lien avec le compromis entre nombre de descendants et investissement parental dans chacun d'entre eux²⁸. Ces compromis constituent les traits d'histoire de vie d'une espèce donnée et influencent directement sa sénescence.

Du point de vue des gènes égoïstes, on peut trouver dans la sénescence une forme d'escompte temporel : la valeur attribuée par un gène à l'organisme qui le contient dépend de la probabilité de ce dernier de survivre encore longtemps ou de se reproduire encore beaucoup. Deux probabilités qui ne peuvent que tendre à diminuer. Dans un contexte de sélection de parentèle (voir 1.3.1), cela peut se traduire par un intérêt à favoriser sa progéniture pouvant aller jusqu'à l'exemple extrême de la *matriphagie* observée chez certaines espèces d'araignées. Après l'éclosion des œufs, la mère se laisse dévorer par ses juvéniles, mettant ainsi à leur disposition la quasi-totalité de sa biomasse (Salomon et al., 2015). Qu'en est-il de l'espèce humaine ?

supérieure pour un allèle *globalement* avantageux.

28 On distingue ainsi, à deux extrêmes d'un continuum, la stratégie K, consistant à faire peu d'enfants, mais d'investir beaucoup de temps et d'énergie à leur survie et leur développement, et la stratégie r, consistant à maximiser le nombre de descendants dans l'idée qu'un nombre suffisant d'entre eux arriveront à maturité.

Tout d'abord, *homo sapiens* est de toute évidence une espèce sémelpare : la durée de vie en âge de procréer permet la survenue de multiples grossesses. Par ailleurs, elle semble constituer un extrême en termes d'investissement parental : les grossesses ne sont qu'exceptionnellement multiples et la durée de dépendance de l'enfant à l'égard des adultes est remarquable dans le règne animal. Cela est notamment lié au fait que l'apparition de la bipédie imposant des contraintes mécaniques sur la taille du bassin, et de l'encéphalisation ont imposé à l'accouchement d'avoir lieu à une période où le jeune humain est encore loin de la maturité (Nesse et Williams, op.cit., p. 200). Il est ainsi encore totalement dépendant des adultes pendant plusieurs années et le reste de façon partielle quelques hivers supplémentaires jusqu'à maturation du système nerveux central et maturité sexuelle²⁹. Enfin, le fait que la femme *homo sapiens* soit susceptible d'avoir une nouvelle grossesse alors que son dernier enfant est encore loin de la maturité, suggère l'importance de la vie en groupe et de la participation des autres adultes, notamment du fait de la sélection de parentèle, à la protection et l'éducation du jeune humain. Les défenseurs de « l'hypothèse de la grand-mère » (*grandmother hypothesis*, Hill et Hurtado, 1991) suggèrent que l'existence de la ménopause est liée à un changement de stratégie au cours de l'histoire de vie en faveur de l'assistance aux enfants et aux enfants des enfants au prix de l'abandon de sa propre reproduction devenue plus dangereuse avec l'âge. En effet, la ménopause ne peut constituer un simple effet de la sénescence compte tenu de son décalage temporel avec la détérioration des autres systèmes³⁰.

Comme le soulignent Randolph Nesse et George Williams, la médecine évolutionniste présente le potentiel d'éclairer la recherche en gériatrie. La compréhension, en termes évolutifs, du processus de sénescence ne laisse que peu d'espoir quant à la découverte d'une « fontaine de jouvence sous la forme d'une cause unique et contrôlable du vieillissement » (Nesse et Williams, op.cit., p. 112). Ils invitent donc la recherche à orienter ses efforts sur d'autres aspects du bien-être de l'humain à tous les âges de son existence que sur une quête chimérique.

En conclusion, plusieurs points me paraissent cruciaux dans la réflexion évolutionniste autour d'une pathologie. Tout d'abord, il convient de considérer si la symptomatologie d'une

29 La maturité sexuelle tendant même à précéder la maturité cérébrale, ce qui suggère une période de néoténie humaine, bien que l'âge de première grossesse dans l'environnement d'adaptation évolutive reste discuté.

30 La ménopause est significativement décalée par rapport aux changements liés à la sénescence. L'andropause correspond quant à elle davantage à un tel changement : elle est de survenue progressive à un rythme analogue au vieillissement des autres systèmes (Wagner et Costa, 2014, p. 109).

maladie est ou non biologiquement néfaste pour le patient. La pertinence d'un antitussif sera d'autant plus évidente qu'on aura estimé que le symptôme toux représente une manipulation d'un mécanisme de défense par le parasite pour se propager, plutôt que l'action même de ce mécanisme de défense pour protéger les voies respiratoires de l'individu. Pour autant, le fait que la manifestation clinique soit délétère pour l'individu n'implique pas de manière systématique qu'il soit pertinent de lutter contre. Le dilemme du déclenchement de l'accouchement dans le cas de la prééclampsie l'illustre bien : le symptôme est néfaste pour la mère, mais un déclenchement trop précoce peut s'avérer dangereux pour l'enfant. De telles situations soulèvent d'évidentes questions éthiques. À l'inverse, le caractère protecteur d'un symptôme d'un point de vue biologique ne signifie pas automatiquement qu'il faille le tolérer. *La sélection naturelle est indifférente au bien-être des individus.* Si la susceptibilité à présenter un symptôme donné dans une situation donnée, l'anxiété en constituant un exemple paradigmatique, permet d'augmenter la valeur sélective de l'individu, qu'importe l'inconfort engendré pour le patient d'une propension à présenter ce symptôme. La modification rapide de notre environnement constitue un autre facteur à prendre en compte. Ce qui pouvait s'avérer biologiquement souhaitable au paléolithique ne l'est plus nécessairement aujourd'hui. Et l'évolution est un processus trop lent pour permettre une adaptation biologique fine et exhaustive aux bouleversements écologiques survenus à un rythme croissant ces quelques dernières dizaines de milliers d'années. J'ose espérer avoir montré la pertinence d'une perspective évolutionniste dans la compréhension des troubles, de leurs manifestations et dans la réflexion thérapeutique. Je l'ai illustré à dessein avec des exemples de pathologies non psychiatriques dans le cadre desquelles un certain consensus me paraît exister. Qu'en est-il des pathologies psychiatriques ? Je vais à présent m'attacher à développer une approche évolutionniste des maladies mentales, avec l'exemple paradigmatique de la schizophrénie en fil rouge. Cette approche se veut critique dans la mesure où, sans remettre en question l'intérêt de la biologie évolutionniste dans l'appréhension de ce trouble, de nombreux écueils me semblent parsemer la littérature à ce sujet.

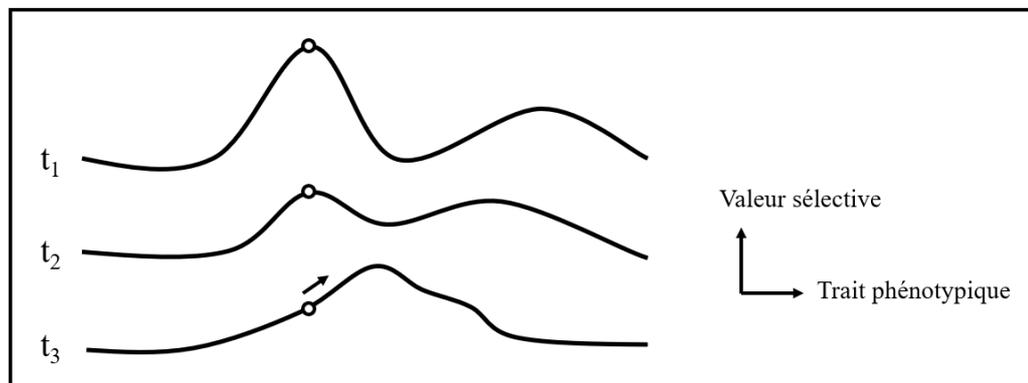
Encadré 3 : Environnement d'adaptation évolutive

L'**environnement d'adaptation évolutive** réfère aux conditions dans lesquelles les traits phénotypiques d'une population se sont adaptés par sélection naturelle.

L'adaptation d'un trait phénotypique à son environnement peut être illustrée par la position de ce trait sur le **paysage de Wright** (1932). La sélection naturelle va tendre à optimiser le trait, c'est-à-dire augmenter sa hauteur sur le paysage. La sélection étant un processus unidirectionnel, elle confine la population à un optimum local. Si l'optimum global est supérieur à l'optimum local, seule la dérive génétique permet le franchissement de vallée les séparant (Alibert, 2016, p. 503).

L'environnement d'adaptation évolutive humain est fréquemment associé au paléolithique, laissant supposer qu'une **inadéquation évolutive** est liée à une différence de valeur sélective liée à un trait donné, optimisé au paléolithique (t_1 sur la figure) mais sous-optimal dans l'environnement actuel (t_3 sur la figure). Néanmoins, le paléolithique ne constitue pas une période uniforme en termes de contingences environnementales et il serait erroné de postuler que l'évolution se soit interrompue à l'avènement du néolithique. L'environnement d'adaptation évolutive est donc plutôt à envisager comme une **abstraction** représentant l'agglomération des **pressions de sélections** d'environnements variés ayant exercé une influence sur l'évolution humaine (Brüne, 2016, p. 22)

La **transition paléolithique-néolithique** réfère à un changement de mode de vie survenu à différentes époques autour du monde et marqué par la sédentarisation, le développement de l'agriculture et de la société. En Mésopotamie, le néolithique a vraisemblablement débuté il y a environ onze mille ans (Hublin et Seytre, 2016, p. 207)



2. *The usual suspects* : explications adaptationnistes en psychiatrie

La schizophrénie est un trouble neuropsychiatrique chronique et sévère³¹, dont le risque de survenue³² en population générale est proche de 0,7 % (Saha et al., 2005, Charlson et al., 2018). Son coefficient d'héritabilité³³ semble situé entre 40 et 90 %, suggérant une participation génétique importante (Cardno et al., 1999). À l'échelle des populations, son incidence paraît stable dans l'espace et dans le temps (point que je serai amené à nuancer). On retrouve ainsi des cas de schizophrénie chez les personnes aborigènes d'Australie, population phylogénétiquement isolée d'il y a *au moins* 30.000 ans à la colonisation européenne (Mowry et al., 1994).

Sur le plan diagnostique, la schizophrénie est caractérisée par la survenue pendant plus d'un mois d'idées délirantes, d'hallucinations, d'une désorganisation du discours et du comportement et de symptômes négatifs ayant un retentissement sur le fonctionnement notamment social³⁴ (American Psychiatric Association, APA, 2015). Les idées délirantes sont fréquemment à thématique interpersonnelle : sentiment de vol ou d'imposition de pensées, idées de contrôle, idées de référence, sentiment de persécution (Frith, 2015). Les

31 Elle est associée à un handicap majeur, un risque de décès prématuré jusqu'à trois fois supérieur à la population générale. Les personnes atteintes font l'objet de discrimination et de stigmatisation qui alourdissent encore le fardeau lié à la maladie (OMS, 2019).

32 J'utilise comme critère le risque de morbidité vie entière (*lifetime morbid risk*, Saha et al., 2005) qui est une valeur représentant la prévalence vie entière d'un trouble en prenant en compte le risque de décès prématuré. Autrement dit, il s'agit de la probabilité pour une personne de développer le trouble à un moment donné sa vie. À noter que la prévalence de la maladie à un moment donné est donc strictement inférieure à ce chiffre en raison des décès prématurés, potentiellement imputables à la maladie.

33 Il s'agit d'une estimation de la part d'influence des facteurs génétiques dans la variabilité phénotypique au sein d'une population. On peut s'interroger sur la représentativité de la population étudiée par Alastair Cardno et al. (1999) qui concluent à une héritabilité supérieure à 80 %, tout en signalant la variabilité des estimations d'héritabilité entre les études.

34 Les critères du DSM-5 requièrent la présence d'au moins deux symptômes parmi les cinq mentionnés, dont au moins l'un des trois premiers. Le trouble doit évoluer depuis au moins six mois, dont au moins un mois (en l'absence de traitement psychotrope) de symptômes actifs. Ces derniers ne doivent pas être mieux expliqués par un autre trouble neuropsychiatrique ou imputables aux effets physiologiques d'une substance (American Psychiatric Association, 2015).

hallucinations sont le plus souvent acoustico-verbales bien que tout type de mécanisme hallucinatoire puisse être retrouvé (ibid.). Les symptômes négatifs concernent également les comportements associés aux interactions avec autrui. On retrouve ainsi un émoussement des affects lors des discussions, une réduction quantitative ou qualitative du discours, de l'aboulie et un retrait social (ibid.).

La schizophrénie constitue vraisemblablement la voie finale de différentes anomalies du neurodéveloppement (Lewis et Levitt, 2002). Elle se distingue d'autres troubles neurodéveloppementaux, tels que la déficience intellectuelle, le trouble déficit de l'attention ou les troubles du spectre de l'autisme, par une survenue relativement tardive dans la vie de la personne. En effet, la schizophrénie est généralement diagnostiquée à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Son caractère neurodéveloppemental est toutefois étayé par la présence, dès la naissance, d'anomalies aspécifiques du développement psychomoteur ou l'apparition de traits de personnalités schizoïdes ou schizotypiques (Krebs, 2015, p. 14). À cette phase prémorbide succède typiquement une phase prodromique caractérisée par la survenue de symptômes psychotiques atténués (ibid.). L'entrée dans la maladie prend le plus souvent la forme d'un premier épisode psychotique marqué par au moins un symptôme psychotique constitué pendant au moins sept jours (Yung et al., 2005). Ce premier épisode peut rester isoler ou évoluer vers une pathologie chronique. La présence, dès ce stade de la maladie, d'anomalies neuroanatomiques objectivables à l'imagerie par résonance magnétique³⁵ plaide également en faveur d'une antériorité du processus pathogénique sur la survenue des manifestations cliniques les plus florides (Vieira et al., 2021). Le caractère neurodéveloppemental de la schizophrénie est aussi corroboré par l'existence d'autres maladies neurologiques qui, lorsqu'elles surviennent aux mêmes stades neurodéveloppementaux, peuvent avoir une présentation clinique rappelant la schizophrénie. La maladie de Niemann Pick de type C, lorsqu'elle apparaît dans l'enfance, est caractérisée par des signes neurologiques suggérant une altération du développement neurologique attendu à cet âge. Cependant, son déclenchement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte est fréquemment marqué par la présence d'une symptomatologie psychotique (Vanier et al.,

³⁵ Il s'agit notamment de réductions de volume au niveau de la substance grise parahippocampique (Adriano et al., 2012, Okada et al., 2016), corticale fusiforme, corticale orbito-frontale (Vieira et al., 2021) et des gyrus cingulaires (Chan et al., 2011), de l'élargissement des ventricules latéraux et d'anomalies structurelles au niveau du cervelet (Pantelis et al., 2003). On observe également des anomalies de la substance blanche. Il s'agit notamment d'une diminution globale du volume de la substance blanche, visible en FLAIR et des anomalies de la connectivité, dont la mise en évidence requiert des séquences de diffusion (Andreou et Borgwardt, 2020).

2010). De même, les anomalies du cycle de l'urée, lorsqu'elles se révèlent tardivement³⁶, peuvent prendre la forme clinique d'un épisode psychotique (Gropman et al., 2007). Ces observations suggèrent l'existence d'une période critique pour le neurodéveloppement, située à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Ce serait donc moins la cause que l'étape de maturation à laquelle celle-ci affecte le neurodéveloppement qui expliquerait les spécificités cliniques de la schizophrénie. Daniel Weinberger suggère ainsi que la trajectoire clinique de la schizophrénie est liée à l'existence d'une anomalie précoce. Si celle-ci s'avère relativement silencieuse dans l'enfance, les manifestations cliniques peuvent se révéler à l'occasion d'une étape normale de la maturation cérébrale (Weinberger, 1987). Cette période critique pourrait correspondre à l'événement d'élagage synaptique contemporain de l'entrée dans l'âge adulte. L'élagage synaptique (voir 3.2.2.) réfère à la réduction programmée du nombre de connexions neuronales au cours de la maturation cérébrale, associée à une diminution de la plasticité au profit d'un gain de spécialisation des réseaux neuronaux (Feinberg, 1983). Le risque d'apparition d'une maladie schizophrénique à l'adolescence ou au début de l'âge adulte serait ainsi lié à une anomalie latente, révélée au cours du processus de maturation neurologique normale³⁷ (ibid.).

Notons qu'une grande partie de la discussion qui va suivre serait probablement transposable aux troubles du spectre de l'autisme, qui partage avec la schizophrénie un caractère neurodéveloppemental (Frith, 2010, p. 135-136) et une période relativement asymptomatique, quoique nettement plus brève, précédant ses manifestations les plus spécifiques (ibid., p. 37-38). En outre, ces deux troubles partagent des facteurs de vulnérabilité génétique, tels que la microdélétion 22q11.2 sur laquelle je reviendrai (voir 3.1.1.). Néanmoins, je vais me focaliser sur la schizophrénie dans la mesure où il existe une importante littérature consacrée à l'approche évolutionniste de ce trouble. Je suis moins familier d'éventuels travaux similaires portant sur l'autisme.

Le caractère congénital de la schizophrénie et l'importance de la vulnérabilité préalable évoquent un fardeau génétique majeur en dépit du rôle indéniable des adversités environnementales pré- et postnatales. Or, le handicap majeur généralement suscité par le trouble, à fortiori en l'absence d'une prise en charge médicale précoce associant traitement pharmacologique, psychothérapie et remédiation cognitive (Orygen, 2016), peut sembler

36 C'est généralement le cas lorsque le déficit enzymatique est partiel. Lorsqu'il est total, les symptômes surviennent bien plus tôt dans la vie de l'individu (Gropman et al., 2007).

37 L'âge de survenue des premiers épisodes psychotiques ne serait ainsi pas le simple reflet de l'intensification du stress psychosocial inhérent à l'adolescence (Feinberg, 1983).

constituer une énigme sur un plan évolutionniste. Pourquoi la prévalence de la schizophrénie est-elle aussi importante en dépit de la gravité des symptômes qui lui sont associés ? Et, de surcroît, pourquoi cette prévalence ne tend-elle pas à diminuer au fil des générations³⁸ ? Proposer des réponses à ces questions revient à tenter de résoudre le « paradoxe de la schizophrénie » (*the central paradox of schizophrenia*, Crow, 2000).

Le *paradoxe de la schizophrénie* correspond à l'incompatibilité apparente des propositions suivantes :

- (1) La schizophrénie est liée à une vulnérabilité génétique majeure.
- (2) La schizophrénie est associée à une diminution de la valeur sélective.
- (3) La sélection naturelle tend à éliminer les facteurs de vulnérabilité génétique susceptibles de diminuer la valeur sélective.
- (4) L'incidence de la schizophrénie reste stable dans le temps.

De la conjonction de (1) et (2), il découle que la schizophrénie a une composante génétique délétère. Celle-ci devrait être contre-sélectionnée selon (3). Or, selon (4), ce processus n'a pas lieu. Je vais m'attacher à préciser les contours de chacune de ces propositions, en explicitant les hypothèses auxiliaires qui leur sont tacitement associées. Je vais ainsi analyser les tentatives de résolution du paradoxe qui s'apparentent à des discussions sur la vérité de l'une ou plusieurs de ces propositions.

2.1. La schizophrénie, une maladie de civilisation ?

Intéressons-nous tout d'abord à la première de ces hypothèses : l'importance de la vulnérabilité génétique dans l'apparition de la maladie. Les études d'héritabilité (Cardno et al., op.cit.) attestent de la présence de facteurs de risque génétiques³⁹. En ceci, elles confirment la proposition (1). Cependant, cela ne fait pas de ces anomalies des causes *suffisantes* à l'apparition de la maladie. Si une vulnérabilité génétique semble nécessaire,

38 Certains auteurs discutent toutefois ce point, notamment Thomas McGlashan (2006). J'y reviendrai.

39 J'emploie ici le terme génétique dans son acception la plus large, c'est-à-dire comme tout ce qui est transmis des parents à leurs enfants au moment de la fécondation. Je ne souhaite pas ici m'attarder sur la distinction entre changements nucléotidiques, variation de nombre de copies, modifications épigénétiques, etc. La suite du développement est valable indépendamment du substrat de cette transmission.

l'adversité environnementale paraît l'être également. Parmi ces facteurs de stress environnementaux, on note notamment les infections virales maternelles durant la grossesse, la survenue de complications obstétricales, le mode de vie urbain, le contexte migratoire⁴⁰, les événements de vie stressants (ayant un impact sur la régulation du cortisol) ou la consommation de cannabis (Krebs, op.cit., p. 61). Devant ce constat, certains auteurs font l'hypothèse que les gènes de vulnérabilité à la schizophrénie n'auraient pas été contre-sélectionnés par le passé, car on ne retrouvait pas alors ces facteurs de stress environnementaux. Ce ne serait qu'en raison de changements rapides et récents de mode de vie que la schizophrénie serait apparue, la sélection naturelle n'ayant pas eu le temps d'agir sur les gènes impliqués. En d'autres termes, la schizophrénie serait une *maladie de civilisation* (voir 1.1.4).

2.1.1. La schizophrénie existait-elle dans le passé ?

L'existence de cas de schizophrénie dans des populations humaines phylogénétiquement éloignées les unes des autres démontre la présence de facteurs de prédisposition génétiques à la schizophrénie chez le dernier ancêtre commun de ces populations. La détermination de son âge par horloge moléculaire suggère que celui-ci est vieux d'*au moins* 30.000 ans (Mowry et al., op.cit.). L'idée selon laquelle une période de 30.000 ans, estimation basse, serait trop brève pour la survenue d'adaptation par sélection naturelle est battue en brèche par l'observation de multiples adaptations locales récentes dans différentes populations humaines. Parmi celles-ci, on peut mentionner des adaptations à l'altitude, à des conditions climatiques variées, aux pathogènes spécifiques d'une région donnée ou encore à la digestion du lactose à l'âge adulte (Fan et al., 2016). Cette dernière ne remonterait qu'à la transition paléolithique-néolithique au Moyen-Orient, associée à l'apparition des pratiques d'élevage. Or, la persistance de l'activité de la lactase à l'âge adulte est principalement observée chez les descendants de ces populations, par opposition à des régions où le début du néolithique n'a pas été marqué par la domestication d'animaux non humains pour la consommation de lait. La tolérance adulte au lactose semble par ailleurs être apparue indépendamment, et via des mutations intéressant des locus différents, à plusieurs reprises dans différentes populations au cours du néolithique (Tishkoff et al., 2007).

⁴⁰ Dont le rôle causal pourrait être lié à une plus grande adversité sociale ou à l'exposition à des agents infectieux endémiques auxquels le système immunitaire n'est pas adapté (Krebs, 2015, p. 61)

Le fort taux d'urbanisation est l'une des particularités de nos modes de vie contemporains. Or, le mode de vie citadin semble constituer un facteur de risque indépendant de survenue de la schizophrénie : notamment le fait d'être né (McGrath et al., 2004), voire d'avoir grandi, en ville (Lederbogen et al., 2011). On observe ainsi des différences neuroanatomiques dans des régions cérébrales impliquées dans la schizophrénie, entre les personnes élevées en milieu urbain et celles ayant grandi en milieu rural⁴¹ (ibid.). Il existe des arguments en faveur d'un lien causal. D'une part, la concentration des populations, à proximité d'élevages d'animaux non humains, constitue un terreau particulièrement fertile pour l'émergence de pathologies infectieuses, notamment virales (Alizon, 2020, p. 113). Or, l'exposition, en particulier anténatale, aux infections virales constitue, comme nous l'avons vu, un facteur de stress susceptible de contribuer à la survenue de la schizophrénie (Brown et Derkits, 2010). D'autre part, la vie citadine concentre des facteurs de stress psychosociaux : rencontres régulières avec des personnes inconnues, instabilité dans la hiérarchie sociale, sentiment de menace sociale ou de défaite sociale (Lederbogen et al., op.cit.). L'urbanisation pourrait-elle constituer le changement d'environnement ayant induit l'émergence de la schizophrénie, pathologie auparavant latente dans le génome ?

Dans cette perspective, Dilip Jeste et al. (1985) se sont intéressés à l'hypothèse selon laquelle la schizophrénie ne serait apparue que *très* récemment. À l'appui de cette conjecture, ils évoquent l'absence, selon certains historiens, de descriptions de cas de schizophrénie dans des sources antérieures au dix-huitième siècle. En cela, la schizophrénie se distinguerait d'autres troubles neuropsychiatriques, tels que la mélancolie, la manie ou l'épilepsie, abondamment évoquées dans des textes anciens. Cependant, plusieurs arguments peuvent être opposés à cette hypothèse. Tout d'abord, Jeste et al. récusent l'absence de cas pouvant évoquer des tableaux de schizophrénie dans les registres historiographiques. Ils citent notamment des sources quasi contemporaines de l'apparition de l'écriture ou encore le corpus d'Hérodote (ibid.). Par ailleurs, ils parviennent à donner des explications plausibles à la rareté des cas relatés : absence de signes pathognomoniques, désintérêt de la médecine ancienne pour une pathologie considérée comme incurable ou encore considération de la schizophrénie comme relevant du domaine de la religion et non de la santé (ibid.). Toutefois, cela ne nous dit rien de l'incidence de la schizophrénie avant l'invention de l'écriture. Or cette dernière est postérieure aux transformations des modes de vie associées à la transition paléolithique-

41 Intéressant en particulier le cortex cingulaire antérieur. L'activité de l'amygdale, région impliquée dans l'évaluation des situations de stress social, diffère également entre citadins et ruraux (Lederbogen et al., 2011).

néolithique. Je laisse pour l'instant ouverte la possibilité d'une apparition de l'expression phénotypique de la schizophrénie dans le contexte du début du néolithique. Dans cette perspective, Thomas McGlashan (2006) discute de la possibilité que la schizophrénie soit d'apparition relativement récente. Il propose que la sélection naturelle ait effectivement lieu, mais que le processus soit toujours en cours. On s'attendrait dès lors à observer une diminution progressive de la prévalence de la schizophrénie.

2.1.2. La schizophrénie est-elle en train de disparaître ?

L'hypothèse selon laquelle la schizophrénie est une maladie apparue récemment repose ainsi sur l'idée que dans un environnement ancestral les facteurs environnementaux hypothétiquement nécessaires au développement du trouble auraient été absents, si bien qu'en l'absence de manifestations phénotypiques, les gènes de susceptibilité seraient restés invisibles pour la sélection naturelle jusque très récemment. Or, même si le changement environnemental hypothétique qui aurait permis à la schizophrénie de se manifester avait été relativement récent (notamment à l'occasion de la transition paléolithique-néolithique), on s'attendrait à ce que la sélection naturelle ait réduit la fréquence des gènes de susceptibilité dans les populations concernées. Toutefois, la relative constance du trouble dans des populations hétérogènes en termes d'histoire évolutive, d'environnement et de mode de vie, suggère que ce phénomène n'a pas lieu. Il est donc peu vraisemblable que l'environnement nécessaire à la survenue de la schizophrénie soit trop récent pour que les mécanismes de l'évolution aient pu contribuer à un changement de la prévalence des facteurs de risque génétiques.

McGlashan propose quant à lui que les gènes de vulnérabilité à la schizophrénie soient effectivement soumis à la sélection naturelle, mais que le processus ne soit tout simplement pas encore achevé. Pour défendre son hypothèse, il s'appuie sur sa propre constatation selon laquelle les manifestations cliniques de la schizophrénie seraient devenues de moins en moins sévères au cours du vingtième siècle (ibid.). On observerait par exemple nettement moins de formes catatoniques (Mahendra, 1981). Toutefois, comme McGlashan le précise, il s'agit d'impressions cliniques non étayées par des études plus rigoureuses qui seraient requises pour confirmer ce constat. Si de telles observations ne sont pas dénuées de valeur heuristique, elles

sont en effet soumises à d'importants biais⁴². Par ailleurs, quand bien même le constat d'une diminution de la sévérité de la maladie s'avérerait fondé, encore faudrait-il montrer que ce phénomène soit lié à la contre-sélection des gènes impliqués dans la vulnérabilité aux formes les plus graves. Or, beaucoup d'autres explications d'une diminution de la sévérité de la maladie au cours du vingtième siècle peuvent être envisagées : amélioration des prises en charge pharmacologiques, désinstitutionnalisation⁴³ (ibid.), etc.

2.1.3. Une intrigante constance

Je vais à présent développer un argument qui me semble anéantir l'hypothèse de la schizophrénie comme maladie de civilisation. Il repose sur l'observation de cas de schizophrénie dans toutes les cultures et tout autour du globe (Jablensky et Sartorius, 1988). La variation interculturelle semble d'ailleurs davantage concerner les symptômes périphériques que les symptômes de premier rang⁴⁴ (ibid.). Or, les modes de vie des populations humaines actuelles, bien que tendant à s'uniformiser du fait de la mondialisation, restent très différents selon les latitudes, les habitudes alimentaires, les codes sociaux, etc. Si l'hypothèse d'une apparition récente était recevable, cela signifierait qu'un facteur environnemental *commun* à l'ensemble de l'humanité serait apparu récemment. Or, comme je l'ai déjà souligné, les stressors environnementaux sont extrêmement variés. Il est difficilement envisageable qu'*aucun* de ces stressors, si on accepte qu'ils constituent une

42 À titre d'exemple, il est envisageable que parmi ses patients les plus anciens, Thomas McGlashan ne se souvienne que des plus marquants, c'est-à-dire en particulier les plus malades. Il peut donc avoir rétrospectivement l'impression que ces derniers représentent une part plus importante de ses prises en charge.

43 Il s'agit d'hypothèses que McGlashan ne manque pas de mentionner. Il serait injuste de lui attribuer une position radicale alors qu'il ne fait que soulever une hypothèse supplémentaire pour expliquer ce qui semble être constaté et ne prétend en rien que celle-ci explique mieux le phénomène putatif.

44 Les symptômes de premier rang (*first rank symptoms of schizophrenia*) :

- Propres pensées entendues comme étant prononcées par des voix
- Entente de voix faisant référence au patient à la troisième personne
- Commentaire de voix sur les actions
- Sentiment d'influence corporelle
- Le vol de pensées
- Imposition de pensées
- Diffusion des pensées (*broadcasting*)
- Sentiments imposés
- Volonté imposée
- Perceptions délirantes

(Mellor, 1970, d'après Kurt Schneider)

condition nécessaire à l'apparition de la maladie, n'aient été présents depuis le début du néolithique voire avant, tout en étant universellement répandus aujourd'hui. En d'autres termes, l'hypothèse selon laquelle la schizophrénie se serait manifestée trop récemment pour que la sélection naturelle ait pu agir sur ses gènes de susceptibilité n'est pas recevable. Par argument phylogénétique, on peut inférer qu'un trait, ou la susceptibilité à développer un trait, est partagé par des individus apparentés, il était vraisemblablement présent chez leur dernier ancêtre commun. Ainsi, la répartition spatiale de la schizophrénie constitue un indice en faveur de son ancienneté.

Ainsi, il apparaît consensuel de considérer que l'incidence de la schizophrénie est stable dans le temps et dans l'espace. Ce constat est bien entendu à nuancer. Comme le souligne John McGrath, le caractère universel de la schizophrénie, voire le « mythe » (McGrath, 2005), d'une maladie qui toucherait de la même manière toutes les populations doit être tempéré. On observe en effet des différences d'incidence interpopulationnelles pouvant atteindre l'ordre de grandeur (McGrath et al., 2008). On est dès lors en droit de supposer que cette importante différence d'incidence dans l'espace peut également exister dans le temps. Cette nuance vient-elle mettre à mal la proposition (4) selon laquelle l'incidence de la schizophrénie est stable dans le temps ? Vraisemblablement pas, dans la mesure où la persistance d'un polymorphisme sur une telle durée et concernant des traits phénotypiques particulièrement saillants constitue déjà un fait inattendu. En effet, le patrimoine génétique de l'espèce humaine présente, comparativement à d'autres animaux plus ou moins proches, une remarquable homogénéité (Hublin et Seytre, 2016, p. 139). Cette dernière laisse peu de place à des polymorphismes interpopulationnels qui s'avèrent moins importants quantitativement que les variations idiosyncrasiques. Ces éléments constituent un faisceau d'arguments en faveur d'une existence ancienne de la maladie remontant vraisemblablement au moins aux étapes les plus récentes de l'hominisation. La schizophrénie ne peut pas, dès lors, être envisagée comme une pathologie de civilisation. Néanmoins, cette clé de compréhension peut s'avérer pertinente pour d'autres troubles psychiatriques. Je propose d'illustrer cela avec les troubles liés à l'usage d'alcool.

Encadré 4 : Adaptations

Une **adaptation biologique** est un trait phénotypique façonné par la sélection naturelle dans le **but apparent de remplir une fonction**. Un écueil fréquent est de considérer tout trait phénotypique comme représentant une adaptation. Or, il peut également s'agir du **reliquat neutre d'un trait ancestral** (p. ex. le coccyx), du **sous-produit d'une adaptation** (p. ex. le nombril) ou le fruit d'une **contrainte développementale** (p. ex. le trajet du nerf récurrent laryngé). En l'absence de connaissance de son histoire phylogénétique, il est difficile de déterminer si un trait donné constitue une adaptation. On peut néanmoins inférer son caractère adaptatif à partir de la **correspondance entre sa structure et sa fonction supposée** et le caractère **parcimonieux** du trait pour remplir la fonction envisagée (Buss et al., 1998). On parle de **convergence évolutive** lorsqu'une même adaptation apparaît indépendamment à plusieurs reprises au cours de l'évolution (p. ex. la forme aérodynamique de l'aile).

Le fait de disposer d'un système nerveux permet en outre une amélioration significative des **capacités d'adaptation** à divers changements environnementaux sur différentes échelles de temps (voir tableau). Ces mécanismes se répondent les uns les autres. L'existence d'un arc réflexe est liée à une régularité environnementale : il est utile en termes de valeur sélective de retirer un membre dès le déclenchement d'une douleur ou de se déplacer lorsqu'un objet arrive rapidement droit sur nous. La présence d'un danger produit également une cascade de réactions physiologiques : l'activation du système sympathique pour se préparer à fuir, l'axe du stress pour poursuivre la fuite en mobilisant les ressources énergétiques de l'organisme, l'activation des mécanismes de l'anxiété pour enregistrer le lieu et les conditions de survenue de la rencontre avec la menace. L'humeur peut quant à elle ajuster le seuil de déclenchement de ces réponses en fonction notamment de l'état de santé et du contexte environnemental général (Nettle et Bateson, 2012).

Échelle de temps	Mécanisme adaptatif	Exemple
10^{12} à 10^{17} s	Évolution biologique	Peur préparée
10^5 à 10^9 s	Apprentissage	Peur latente
10^6 à 10^8 s	Humeur	Susceptibilité à l'anxiété
10^2 à 10^4 s	Émotion	Anxiété, peur patente
10^2 s	Augmentation de la glycémie	Stress
10^1 s	Sécrétion d'adrénaline	Stress
10^{-1} s	Activation du SNPS	Attaque de panique
10^{-2} s	Arc réflexe	Évitement d'un projectile

2.1.4. L'hypothèse du singe ivre

La cause proximale de l'addiction aux boissons alcooliques peut s'envisager, au moins pour partie, par l'effet de l'éthanol sur le circuit mésolimbique associé à la détection de la saillance et impliqué dans l'apprentissage opérant (Gilpin et Koob, 2008). Pourquoi de tels récepteurs existent-ils⁴⁵ ? On peut bien entendu invoquer le hasard, mais compte tenu des pressions de sélections liées aux effets délétères de l'alcool sur la santé, leur persistance appelle une explication sur le plan évolutionniste. Selon Robert Dudley, l'appétence pour l'éthanol pourrait être un trait adaptatif sélectionné chez les primates frugivores : c'est l'hypothèse du singe ivre (*drunken monkey*, Dudley, 2014). Elle leur permettrait d'associer la consommation d'éthanol à l'ingestion d'un fruit d'autant plus riche en énergie que l'éthanol est plus calorigène que les glucides (Dudley, 2000). L'existence d'un appareil enzymatique permettant d'assimiler l'éthanol, transformé par l'alcool déshydrogénase (ADH) en acétaldéhyde, lui-même transformé par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH) en acétate pouvant intégrer le cycle de Krebs (ibid.), confirme l'adaptation de nombreux animaux à la consommation d'aliments contenant de l'alcool. En effet, ces enzymes sont présentes sous différentes formes chez de nombreux organismes vertébrés et invertébrés (ibid.).

La consommation de boissons alcooliques est associée à une pléthore de conséquences dramatiques en termes de santé (Room et al., 2005), donc de valeur sélective. Toutefois, le caractère civilisationnel du mésusage d'alcool renvoie à sa disponibilité dans des quantités bien supérieures à celles présentes dans l'environnement d'adaptation évolutive. Il est d'ailleurs suggéré que la relation causale entre le développement de la civilisation au cours de la transition paléolithique-néolithique et l'exposition à l'alcool soit inverse. La possibilité de produire des boissons alcooliques aurait amené les humains du paléolithique supérieur à former des stocks de céréales cultivées à cette fin (Katz et Voigt, 1986). En tout état de cause, concernant l'alcool, c'est donc bien la dose qui fait le poison, vraisemblablement par un effet hormétique⁴⁶ (Dudley, 2002). Les troubles liés à l'usage d'alcool s'apparentent donc à des

45 Plus précisément, pourquoi certains récepteurs présentent-ils une affinité pour l'éthanol ?

46 C'est-à-dire le caractère anodin, voire bénéfique, d'une consommation en petite quantité, mais toxique à haute dose d'une substance donnée. Un tel mécanisme pourrait s'expliquer par un compromis évolutif entre le coût de l'adaptation à une exposition à de grandes quantités de ce produit et l'absence de gain en termes de valeur sélective d'une telle adaptation dans un environnement où la substance est peu rencontrée. À noter que le bénéfice d'une consommation d'alcool, même en petite quantité, est aujourd'hui très contesté. Cependant, la quantité d'éthanol contenue dans une unique unité standard est d'ores et déjà bien supérieure à celle contenue dans un fruit en partie fermenté (Dudley, 2002).

maladies civilisationnelles dans la mesure où c'est l'accès à d'importantes quantités d'alcool qui engendre toutes les complications associées à son usage.

Une hypothèse, suggérée par Peng et al. (2010), est qu'une adaptation à l'exposition à de l'alcool en forte concentration a déjà eu lieu dans certaines populations humaines. Les auteurs font en effet l'observation que certains allèles des enzymes ADH et ALDH sont plus fréquemment retrouvés dans les populations d'Extrême-Orient où la production d'alcool de riz constitue l'une des plus anciennes industries de la fermentation éthylique. En particulier, il existe deux formes d'ALDH2, principale enzyme impliquée dans la métabolisation de l'acétaldéhyde, ALDH2*1 de haute activité et ALDH2*2 de basse activité (Li et al., 2001). Or, une augmentation de l'acétaldéhyde, qui serait également favorisée par certaines formes d'ADH plus actives, est associée à des symptômes aversifs, comparables à l'effet obtenu lors de la consommation d'alcool et de disulfiram. Cette molécule, proposée dans le traitement du mésusage d'alcool, a pour effet d'inhiber l'activité de l'ALDH, entraînant en cas de consommation d'alcool un rougissement du visage, des maux de tête, des nausées, voire des complications plus graves sur les plans cardiologique et neurologique (Suh et al., 2006). La sélection de l'allèle ALDH2*2 pourrait ainsi constituer une adaptation récente à un environnement caractérisé par la disponibilité d'alcool en grandes quantités. On observe en effet la quasi-absence de trouble lié à l'usage d'alcool chez les personnes homozygotes pour qui la consommation d'alcool est associée à des conséquences très aversives (Li et al., op.cit.).

2.2. Des bienfaits cachés ?

Une autre tentative pour résoudre le « paradoxe de la schizophrénie » consiste à nier la proposition (2) selon laquelle le trait phénotypique *schizophrénie* (ou *schizotypie*⁴⁷) est associé à une moindre valeur sélective, relativement au trait *absence de schizophrénie*. Comme nous l'avons vu, la valeur sélective peut être envisagée de deux manières, inclusive ou non. Celles-ci sont associées à deux propositions différentes d'explications par un « avantage caché » de la persistance de la schizophrénie.

2.2.1. L'hypothèse de la pléiotropie

Une première façon d'envisager la valeur sélective d'un individu appartenant à une espèce donnée revient à comparer son succès reproductif à celui de ses pairs dans un environnement donné. Les deux variables déterminantes sont, dans cette perspective, la survie et la fertilité de l'individu. On sait que l'espérance de vie des personnes présentant une schizophrénie est drastiquement diminuée. Le nombre d'années de vie perdues du fait de la maladie est estimé à quatorze (Hjorthøj et al, 2017). Cette donnée peut être mise en lien notamment avec un risque de décès par suicide jusqu'à vingt fois supérieur à la population générale (Hor et Taylor, 2010). Par ailleurs, la fertilité des personnes avec schizophrénie est également significativement réduite (Bundy et al., 2011). La valeur sélective étant toujours interprétée dans un contexte environnemental donné (voir encadré 1), il est bien entendu possible que les données actuelles ne reflètent pas la valeur sélective associée au trouble dans un contexte différent, notamment lorsque l'espérance de vie en population générale était moindre. Certains auteurs avancent ainsi que la schizophrénie pourrait présenter un avantage caché en termes de valeur sélective individuelle.

L'article classique de Julian Huxley, Ernst Mayr, Humphry Osmond et Abram Hoffer expose ainsi une explication radicale :

⁴⁷ Dans le corpus portant sur ses hypothétiques avantages cachés, la schizotypie est parfois substituée à la schizophrénie. Cette dernière est alors présentée comme l'extrême délétère du continuum d'un trait avantageux. Cette substitution pourrait en soi être discutée, mais préférant m'attaquer à un homme de fer de l'argument, je m'abstiens de développer une critique cet aspect. Si ma conclusion est valable pour la schizotypie, elle l'est à plus forte raison pour la schizophrénie.

Les schizophrènes manifestes [sic] sont extrêmement résistants aux chocs liés à la chirurgie et aux blessures (et se rétablissent bien plus rapidement), à la perforation viscérale, à de hautes doses d'histamine [...], d'insuline, de thyroxine et autres substances physiologiquement actives, à la douleur, à l'arthrite, à de nombreuses allergies et probablement à de nombreuses infections. L'un d'entre nous (H. O.) a vu un schizophrène [sic] se rétablir des brûlures les plus épouvantables qui auraient tué n'importe quelle personne normale [sic] en quelques heures ou minutes.⁴⁸ (Huxley et al., 1964, ma traduction)

Ces affirmations sont fondées sur des observations présentant un niveau de preuve scientifique très faible (témoignage, observations isolées, voire aprioris) et ont été démenties par des recherches plus rigoureuses. Concernant la douleur par exemple, il semble que l'erreur provienne de difficultés dans la communication et de mauvaise prise en compte de celle-ci. Les mesures physiologiques indirectes tendent ainsi à démentir l'idée reçue selon laquelle la schizophrénie serait associée à une hypoalgésie (Bonnot et al., 2009). Ce point invite au contraire à une grande vigilance dans l'évaluation de la douleur chez une personne présentant un trouble neuropsychiatrique.

Néanmoins, l'idée que la schizophrénie est associée à un avantage sélectif individuel reste discutée. Il est ainsi évoqué un lien entre le diagnostic de schizophrénie et une moindre incidence du cancer (Preti et Wilson, 2011). On observerait, par génomique comparée, une sélection positive de gènes impliqués dans la vulnérabilité à la schizophrénie et dans les processus oncogènes, dont *DISC1* (*disrupted in schziophrenia 1*), *NRG1* (*neuregulin 1*) et *p53*, dont nous avons déjà vu le rôle dans la protection contre l'oncogenèse (voir 1.2.3). Il est toutefois à noter deux limites, soulignées par Antonio Preti et Daniel Wilson, dans les études d'incidence du cancer. D'une part, elles sont sujettes à un biais d'attrition. La schizophrénie étant associée à une diminution de l'espérance de vie, on s'attend, toutes choses égales par ailleurs, à un moindre risque d'apparition du cancer au cours de la vie. D'autre part, les études sont contradictoires : ce phénomène de résistance supposée au cancer est loin de faire consensus (ibid.).

Concernant *NRG1*, Szaboles Kéri (2009) avance également l'hypothèse d'une association entre un polymorphisme nucléotidique (*single-nucleotide polymorphism*, SNP) et la créativité, ainsi qu'un risque accru de trouble schizophrénique. Je montrerai dans la suite de mon développement qu'il est très peu vraisemblable que de tels mécanismes de pléiotropies

⁴⁸ La sémantique et les idées véhiculées sont bien entendu à resituer dans leur contexte historique.

(voir 1.4.2.) assurent un avantage sélectif global au génotype associé à une vulnérabilité à la schizophrénie.

2.2.2. Un avantage aux apparentés ?

Une seconde manière d'envisager la sélection naturelle est de l'analyser au prisme de la valeur sélective *inclusive* (voir 1.3.1). L'hypothèse d'un avantage aux apparentés est avancée dès l'article de Huxley et al. où il est suggéré que les personnes possédant un gène de prédisposition à la schizophrénie sans développer le trouble « bénéficient des mêmes avantages sélectifs quoique vraisemblablement à moindre échelle » (Huxley et al., op.cit., ma traduction). Des propositions similaires sont associées aux hypothèses de l'avantage caché concernant la créativité (Kéri, op.cit.) ou la résistance au cancer (Preti et Wilson, op.cit.).

Cette hypothèse peut être mise en lien avec la pénétrance ou l'expressivité des gènes de susceptibilité à la schizophrénie. À vulnérabilité génétique égale, l'avantage du génotype à risque, mais non exprimé compenserait les effets délétères de la maladie patente. Une alternative consiste à y voir un *avantage hétérozygote*. Les apparentés avantagés le seraient, car le fait de ne disposer que d'un allèle du gène impliqué présenterait un avantage *en termes de valeur sélective inclusive* qui compenserait le handicap associé à l'apparition du trouble associé à l'homozygotie. Concernant le trouble bipolaire⁴⁹, Daniel Wilson (1998) fait l'hypothèse qu'il pourrait exister un avantage hétérozygote expliquant le maintien de gènes de susceptibilité à la maladie. Le raisonnement est semblable à celui qui explique la forte prévalence de la drépanocytose dans les régions où le paludisme est endémique. Porter un allèle du gène de la drépanocytose confère un avantage dans un environnement impaludé, sous la forme d'un moindre risque d'invasion puis destruction des globules rouges par le parasite. Néanmoins, la possession des deux allèles concernés est à l'origine de la maladie drépanocytaire (Piel et al., 2010). Cependant, comme le soulignent Matthew Keller et Geoffrey Miller (2006), l'hypothèse de l'avantage hétérozygote pour expliquer les troubles neuropsychiatriques est en fait peu convaincante. Tout d'abord, en dehors de la drépanocytose, très rares sont les maladies à composante génétique dont on a pu associer la cause à un tel mécanisme (ibid.). D'autre part, compte tenu de la pression de sélection constituée par l'impact de la maladie chez les homozygotes, le moindre événement génétique

⁴⁹ Un trouble proche de la schizophrénie, avec laquelle il partage certains symptômes, une épidémiologie, un âge habituel d'apparition (Ji et al., 2019)

qui tendrait à étendre l'avantage hétérozygote à l'ensemble des descendants serait fortement favorisé⁵⁰. Il peut notamment s'agir d'un simple crossover inégal fixant les deux variants de l'allèle sur le même chromosome et permettant d'obtenir d'assurer à l'ensemble des descendants de bénéficier de l'avantage auparavant réservé aux seuls hétérozygotes (ibid.).

Par ailleurs, cette ligne argumentative me semble présenter un défaut méthodologique important. L'avantage individuel et l'avantage aux apparentées constituent en effet deux hypothèses *concurrentes*, quoique non incompatibles, pour expliquer le même effet : la persistance de gènes de susceptibilité à la schizophrénie. Or, en toute rigueur il faut faire un choix entre l'explication par l'hypothèse A (avantage individuel), par l'hypothèse B (avantage aux apparentés, notamment hétérozygotes) et par la conjonction de celles-ci. L'absence d'un tel choix a priori entraîne une inflation des hypothèses épistémologiquement problématique. Outre ces éléments de fragilité concernant les hypothèses d'avantages cachés, aussi bien à l'échelle de l'individu que de sa parentèle, je vais conclure en montrant que l'existence d'un tel avantage est extrêmement peu vraisemblable.

2.2.3. La schizophrénie n'est pas un mal pour un bien

Ma réponse aux propositions concernant l'existence d'un avantage génétique caché associé à la schizophrénie, autrement dit aux attaques portées à la proposition (2) de ma formalisation du paradoxe, sera fondée sur un raisonnement par l'absurde. Celui-ci prend la forme suivante. S'il existait un tel avantage caché, il devrait diffuser en quelques générations au sein de la population considérée. On prédirait dès lors une *fixation* (voir encadré 2) du génotype associé à la schizophrénie et non son maintien à un taux relativement constant dans le temps et l'espace. Or nous n'observons pas de telle fixation. On peut donc rejeter ab absurdo l'hypothèse.

En toute rigueur, il existe à ma connaissance deux situations où un polymorphisme pourrait malgré tout être maintenu. Dans le premier cas, il faudrait que les supposés avantages biologiques conférés par le génotype de susceptibilité à la schizophrénie soient *strictement* égaux aux inconvénients biologiques associés. Si cet équilibre n'est pas *parfait*, et ce *quel que soit l'environnement*, la sélection naturelle favorisera l'un ou l'autre des génotypes, amenant à terme à une disparition ou une fixation du génotype de susceptibilité. Il faudrait donc

⁵⁰ Ce qui explique vraisemblablement la rareté des maladies liées à un avantage hétérozygote (Keller et Miller, 2006)

notamment que la surmortalité d'une maladie qui se déclare le plus souvent à la période de la vie où la fertilité est la plus grande soit strictement compensée par les avantages proposés. En admettant qu'un tel équilibre, d'une probabilité marginale, existe, encore faudrait-il annuler l'effet de la dérive génétique, ce qui n'est possible qu'en imaginant une population panmictique d'effectif infini en vertu du *principe de Hardy-Weinberg* (voir encadré 2). En outre, il faudrait que la dérive génétique soit également sans effet pour *chacun* des groupes relativement isolés parmi lesquels on décrit la maladie, c'est-à-dire chacune des populations constituant ou ayant constitué l'humanité.

Une autre possibilité explicative pour le maintien d'un polymorphisme dans la population serait un *avantage à la rareté*. L'exemple paradigmatique d'un avantage à la rareté est le sexe biologique. Dans un contexte de reproduction sexuée exclusive à deux sexes biologiques A et B, par exemple dans l'espèce humaine, on observe un avantage à la rareté. Dans un environnement comportant davantage d'individus du sexe A, la valeur sélective des individus du sexe B est augmentée du fait d'un plus grand nombre de partenaires potentiels. Dans une telle situation, la sélection naturelle favorise le phénotype *sexe B*. Cela signifie que tout changement génétique propice à avoir davantage de descendants du sexe B sera associé à une meilleure valeur sélective. Par symétrie, on observe que la *stratégie évolutionnairement stable* (voir encadré 5) consiste à avoir autant de descendants en âge de se reproduire d'un sexe que de l'autre (Lenormand et al., 2016, p. 153). Cette stratégie est stable car toute déviation implique une diminution de la valeur sélective. Le sexe biologique dans l'espèce humaine représente ainsi un polymorphisme stable. Il est cependant peu crédible qu'un mécanisme similaire s'applique au phénotype *schizophrénie*. En effet, contrairement à la situation de la reproduction sexuée, où le fait d'être minoritaire constitue un avantage, on voit mal en quoi la proportion d'individus présentant une schizophrénie dans la population aurait un impact sur la valeur sélective d'un individu présentant lui-même ce phénotype.

Ainsi, s'il existait un avantage caché au phénotype schizophrénie-schizotypie, possibilité que je ne conteste pas⁵¹, celui-ci *ne constituerait pas* une solution au « paradoxe ». Il ne pourrait pas impliquer une réfutation de la proposition (2).

51 Après tout, il est impossible de prouver l'*inexistence* d'un tel phénomène. Par ailleurs, compte tenu de la variété des manifestations de la maladie il reste envisageable qu'un symptôme donné dans une situation particulière puisse s'avérer avantageux.

2.2.4. Pièges abscons et mauvaise humeur

L'hypothèse d'un avantage caché ne constitue donc pas une explication plausible de la prévalence de la schizophrénie. La susceptibilité à des variations d'humeur présente quant à elle toutes les caractéristiques d'un trait adaptatif (voir encadré 4). Quels seraient les avantages octroyés par la disposition à une humeur basse ? Plusieurs réponses non mutuellement exclusives peuvent être avancées. Les ruminations associées à l'humeur basse pourraient, quant à elles, jouer un rôle dans l'évaluation de l'environnement social (Watson et Andrews, 2002). L'hypothymie pourrait être associée à une diminution des prises de risques (Allen et Badcock, 2003) et de la dépense énergétique lorsque l'environnement, notamment social, est jugé imprévisible (Keller et Nesse, 2006). Selon John Price et al. (1994), la baisse de l'humeur serait liée à la perception d'une défaite dans la compétition sociale. Dans un groupe donné, l'accès à différentes ressources peut faire l'objet d'une concurrence entre les individus, à fortiori lorsque la situation ne peut pas se stabiliser autour d'une *stratégie évolutionnairement stable* de coopération (voir encadré 5). Une telle situation de concurrence peut, en l'absence des conditions nécessaires à l'émergence d'un *altruisme réciproque* (idem.), conduire à une escalade symétrique du conflit. Or, l'humeur basse est marquée par des comportements de soumission, notamment l'évitement des situations de compétition sociale et le retrait, et une attention portée aux signaux de menace sociale (Price, op.cit.). L'humeur basse pourrait constituer des adaptations à une appréciation de défaite sociale effective ou potentielle et des mécanismes d'adaptations du comportement à une menace sociale. L'existence de situations sociales complexes, impliquant des jeux d'alliances, des rapports de forces et des conflits plus ou moins latents constituent un contexte de *jeu social* qui produit des pressions de sélection en faveur de l'apparition de systèmes cognitifs chargés de monitorer l'environnement social et d'adapter les comportements. Parmi ceux-ci, pourrait figurer un « système du rang social » (*social rank system*, Aderka et al., 2009), chargé d'évaluer la position de l'individu dans la hiérarchie du groupe. En effet, dans l'environnement d'adaptation évolutive, l'exclusion du groupe d'appartenance était vraisemblablement un danger vital. L'existence d'un système de désescalade du conflit a pu être favorisée par la sélection naturelle. Elle constitue en effet une stratégie de sortie d'un *piège abscons* : une situation où l'interaction est mutuellement délétère mais où aucun des protagonistes n'a à priori *intérêt* à être celui qui mettra un terme au conflit. L'évaluation fine

de la situation sociale permettrait d'anticiper l'issue d'un conflit et d'interrompre l'escalade par l'adoption d'un comportement de retrait avant que les conséquences ne soient trop graves.

Encadré 5 : Théorie des jeux et altruisme réciproque

On peut définir l'**altruisme biologique** comme l'adoption d'un comportement qui augmente la valeur sélective d'un autre individu tout en réduisant la sienne (Trivers, 1971, Okasha, 2020). Si l'on considère la valeur sélective dans son sens inclusif, excluant de la définition de l'altruisme biologique les comportements favorables aux apparentés, l'évolution de l'altruisme biologique requiert une **réciprocité attendue**. En effet, dans une population d'individus altruistes, la valeur sélective d'un **passager clandestin** (c.-à-d. un individu qui profite de l'altruisme de ses congénères sans contribuer à son tour) serait supérieure à celle des altruistes, si bien que ce phénotype **égoïste** envahirait la population. L'altruisme peut néanmoins constituer une **stratégie évolutionnairement stable** (Dawkins, 2003, p. 249-255) dans la mesure où un altruisme réciproque est attendu à terme et que bénéficiaire de l'altruisme compense le coût du comportement altruiste. Il s'agit d'une situation de **dilemme du prisonnier** dont le caractère **itératif** permet d'envisager une stratégie de coopération par réciprocity :

	Joueur A coopère	Joueur A trahit
Joueur B coopère	A et B gagnent 2 points chacun	A gagne 3 points B gagne 0 point
Joueur B trahit	B gagne 3 points A gagne 0 point	A et B gagnent 1 point chacun

On remarque que quelle que soit la décision prise par un joueur, il est toujours préférable pour l'autre de trahir. Cependant, il s'agit d'un **jeu à somme non nulle**, et la coopération est collectivement souhaitable : la somme des points globalement distribués est supérieure lorsque les deux joueurs coopèrent. Dans la présentation classique du dilemme du prisonnier, les deux joueurs sont en incapacité de communiquer. La trahison constitue ainsi une stratégie dominante. L'escalade de la trahison, si le dilemme est amené à se répéter, constitue un **piège abscous** : il serait préférable pour chacun de choisir la coopération, mais il est délétère d'être celui qui fait la première concession. Autrement dit, trouver une manière de se mettre d'accord constitue une stratégie d'échappement au piège. Dans le contexte évolutionniste, deux ingrédients sont nécessaires à la stabilisation d'une stratégie coopérative. Tout d'abord, le caractère itératif de la situation, permettant d'assurer un retour sur l'investissement que représente le comportement altruiste. D'autre part, la possibilité de **reconnaître ses partenaires** puisque l'association de deux individus altruistes n'est mutuellement avantageuse que dans la mesure où il y a réciprocity.

2.3. Le fruit d'une sélection de groupe ?

J'ai proposé une défense des propositions (2) et (4) de ma formulation du supposé paradoxe de la schizophrénie. Je souhaite conclure cette partie sur une justification de la proposition (3), notamment sous l'une de ses formes les plus strictes : la sélection naturelle tend à éliminer les facteurs de vulnérabilité génétique susceptibles de diminuer la valeur sélective *des individus*⁵². En effet, sans cette précision sur l'échelle considérée, la proposition (3) ne peut qu'être consensuelle : il s'agit d'un des fondements de la théorie de l'évolution. Les propositions de résolution du paradoxe auxquelles je vais m'intéresser ont ainsi pour point commun de rejeter la proposition (3) dans ce sens restreint. Elles suggèrent que la persistance du trouble, en dépit du désavantage biologique individuel conféré par ses manifestations, serait compensée par un avantage pour le groupe social auquel l'individu appartient. La schizophrénie aurait été épargnée par la sélection naturelle en raison de l'avantage conféré aux groupes humains dont l'un des membres présentait un trouble du spectre de la schizophrénie. Il s'agirait d'un avantage *pour le groupe*, relativement aux groupes dépourvus de personnes présentant de tels phénotypes, si bien qu'on observerait aujourd'hui encore une prévalence de la schizophrénie qui correspondrait à un individu pour chaque groupe de cent à deux-cents humains (Polimeni et Reiss, 2002).

2.3.1. Chamans ou prophètes

Joseph Polimeni et Jeffrey Reiss évoquent certaines similitudes entre la schizophrénie et le chamanisme : un caractère supposément universel⁵³, des bizarreries du comportement, des phénomènes hallucinatoires, la présence d'un individu pour cent à cent-cinquante personnes, l'usage de substances psychotropes (ibid.). Sur la base de ces éléments, ils postulent que les chamans des groupes humains du paléolithique pourraient être les mêmes individus que ceux présentant des traits du spectre de la schizophrénie. Autrement dit, selon Polimeni et Reiss, les personnes présentant troubles du spectre de la schizophrénie, en

⁵² Et des gènes qu'il véhicule. Je fais ici l'hypothèse d'un recouvrement entre l'intérêt biologique de l'individu et des gènes qu'il véhicule. C'est une approximation sans conséquence pour le présent développement.

⁵³ On notera toutefois que les pratiques rituelles ou apparentées aux religions sont très diverses, et qu'il serait erroné de considérer le chamanisme comme le prototype universel de ces usages (Boyer, 2006)

particulier la schizotypie⁵⁴, pourraient être des « spécialistes cognitifs spécifiques » (*specific cognitive specialists*, *ibid.*) qui tiendraient un rôle spécifique au sein du groupe, permettant notamment d'entretenir sa cohésion. L'existence de la schizotypie serait liée à un phénomène de sélection de groupe, le chaman rendant possible cette cohésion.

Anthony Stevens et John Price suggèrent, quant à eux, que le rôle social des traits schizotypiques serait de fournir au groupe des meneurs à même de favoriser une « scission de groupe » (*group-splitting hypothesis of schizophrenia*, Stevens et Price, 2000, p. 147-151). Celle-ci serait nécessaire lorsque l'effectif d'un groupe humain deviendrait trop important pour le maintien de sa cohésion. Dans cette optique, les symptômes de la schizophrénie, notamment dans leur forme à minima, permettraient aux individus qui les présentent de se placer en leaders d'un sous-groupe, à même de se séparer du groupe parent. Cette séparation requerrait un système de croyances différent, amené par les idées étranges, voire délirantes, du meneur. Le fait de faire l'expérience d'hallucinations acoustico-verbales donnerait une légitimité prophétique à ce dernier, doté d'un « charisme garanti par la volonté divine [apparente] » (*charisma granted by divine will*, *ibid.*).

Avant de discuter de la possibilité d'une sélection de groupe comme force évolutive à l'œuvre dans l'espèce humaine, soulignons d'emblée deux problèmes liés aux hypothèses de Polimeni et Reiss et de Stevens et Price. Tout d'abord, il semble toujours possible de trouver une utilité, c'est-à-dire une explication *ad hoc*, à la présence d'individus ayant des traits schizotypiques dans un groupe. Les scénarios de chamans ou de prophètes peuvent être taxés de « fable adaptationniste » (*adaptive story*, Gould et Lewontin, 1979), c'est-à-dire de constituer une explication à posteriori cherchant à accorder une valeur adaptative à ce qui est observé sans envisager d'alternatives plus parcimonieuses. En l'occurrence, il s'agit de l'hypothèse nulle, selon laquelle la présence d'une personne présentant une schizophrénie-schizotypie ne confère pas d'avantage adaptatif particulier au groupe. Concernant plus spécifiquement l'hypothèse de la scission de groupe, un autre problème me semble patent. Le supposé leader prophétique tirerait sa capacité à emmener une partie du groupe avec lui par l'originalité de ses idées, qui s'écarteraient suffisamment de la doxa du groupe d'origine. Or, cela implique un grand relativisme vis-à-vis des modes de croyances. Tous les systèmes de

⁵⁴ Je suis contraint dans cette sous-partie de mélanger schizotypie et schizophrénie, dans la mesure où les auteurs qui évoquent un avantage caché l'attribuent généralement au phénotype schizotypique plutôt que schizophrénique. Ce dernier est alors considéré comme l'extrême d'un continuum allant de traits schizotypique à la schizophrénie. Je pense qu'il s'agit d'ailleurs d'un reproche que l'on pourrait faire à ces propositions dans la mesure où l'on pourrait leur reprocher de résoudre un « paradoxe de la schizotypie » plutôt qu'un « paradoxe de la schizophrénie ».

croyances se vaudraient et l'adhésion des individus à ces systèmes ne serait que le fruit du charisme du meneur. Toutefois, rien ne vient étayer cette hypothèse implicite. Au contraire, les systèmes doxastiques peuvent s'avérer plus ou moins efficaces dans la formulation de prévisions et ainsi être plus ou moins utiles à la survie des membres du groupe. Or, on constate que les idées délirantes associées aux troubles du spectre de la schizophrénie sont souvent désorganisées, peu sensibles aux preuves qui devraient les invalider et difficilement crédibles aux oreilles d'autres personnes. Elles constitueraient ainsi des fondements bien fragiles pour un système de croyances de novo sur lequel fonder un groupe social à même de s'extraire d'une communauté au sein de laquelle un système de croyances cohérent est déjà bien établi. Enfin, le problème principal des tentatives de résolutions du paradoxe fondées sur la sélection de groupe reste qu'il est particulièrement douteux qu'un tel mécanisme puisse exister dans l'espèce humaine.

2.3.2. L'humain est-il un insecte social ?

Polimeni et Reiss défendent la possibilité d'une sélection de groupe en s'appuyant sur une analogie entre la cohésion sociale humaine et celle d'insectes sociaux :

Certaines espèces très cohésives agissent comme de « superorganismes » avec des pressions de sélection portant sur le groupe aussi bien que sur l'individu. Les abeilles, par exemple, mettent à profit la division du travail (c'est-à-dire une reine et une caste d'ouvrières stériles), vraisemblablement pour augmenter leur efficacité et gagner la compétition avec d'autres colonies. La spécialisation des tâches semble influencée génétiquement bien que les mécanismes précis restent en grande partie méconnus. La présence d'ouvrières stériles est notable, suggérant que certains spécialistes sont à l'abri des pressions de sélection individuelle. Les humains et les abeilles partagent deux caractéristiques généralement non retrouvées dans les autres espèces : des formes complexes de communication et l'altruisme. Ces comportements trouvent difficilement leur place dans des modèles évolutionnistes fondés sur la sélection individuelle. (Polimeni et Reiss, op.cit., ma traduction)

La comparaison entre les abeilles et les humains est-elle pertinente ? Certains insectes sociaux ont effectivement un fonctionnement qui est comparable à celui d'un organisme : seule la reine se reproduit, tandis que les ouvrières effectuent des tâches nécessaires à la survie de la colonie. Comme je l'ai déjà souligné (voir 1.3.1), la comparaison tiendrait

davantage entre une colonie d'insectes sociaux et un organisme multicellulaire (un humain par exemple) : la reine correspondant à la lignée germinale et les ouvrières aux lignées somatiques. Dans cette perspective, ce qui permet la cohésion du groupe n'est pas directement un mécanisme de sélection de groupe, mais un phénomène de sélection de parentèle. Un tel processus existe-t-il à l'échelle d'un groupe humain ? C'est peu vraisemblable compte tenu du fait que les groupes ne sont pas constitués uniquement d'individus directement apparentés. En outre, il existe une compétition intragroupe pour l'accès aux ressources si bien que la cohésion de celui-ci doit être maintenue malgré cette concurrence (voir 2.2.4.). Quand bien même une disposition *altruiste* vis-à-vis des membres de son groupe serait profondément ancrée dans les comportements intuitifs humains, toute déviance vis-à-vis de ce *phénotype altruiste* serait fortement sélectionnée (voir encadré 5).

Cependant, comme le soulignent Polimeni et Reiss, les humains font effectivement preuve de comportements altruistes, au sens biologique, vis-à-vis notamment des membres de leur groupe. Ce constat vient-il infirmer l'avantage aux égoïstes que je viens d'évoquer ? Il existe une autre explication à la survenue de comportements biologiquement altruistes que la sélection de parentèle : la réciprocité attendue. Ce phénomène est par exemple observé dans le groupe de chauves-souris hématothrophes (*desmodus rotundus*). Les individus dont la chasse nocturne a été fructueuse régurgitent une partie du sang obtenu pour nourrir ceux dont la nuit a été moins productive. Il a été montré que ce comportement n'était pas lié à l'apparentement des individus coopérant (Carter et Wilkinson, 2013). Ce comportement est altruiste au sens biologique, dans la mesure où l'individu qui partage perd une partie de ses ressources, en l'occurrence alimentaires, au profit d'un autre individu. Néanmoins, ce comportement est maintenu dans la mesure où, à terme, l'altruiste sera également amené à bénéficier de ce comportement de partage lorsqu'il rentrera à son tour bredouille. Bien entendu, il faut expliquer ce qui empêche la prolifération de *passagers clandestins* (voir encadré 5), qui bénéficieraient du partage lorsqu'ils en auraient besoin, sans contribution réciproque. L'explication de Robert Trivers (1971) repose sur l'idée qu'il s'agit d'une situation de *dilemme du prisonnier itératif* (voir encadré 5). Le phénotype *traîtrise* est contre-sélectionné par la reconnaissance des individus ne jouant pas le jeu de l'altruisme réciproque. Leur éviction du groupe implique une baisse drastique de leur valeur sélective individuelle dans la mesure où ils ne bénéficient plus de l'entraide permise par le groupe. Ainsi, la cohésion du groupe est maintenue par la reconnaissance et l'ostracisation des tricheurs. Trivers suggère qu'un mécanisme similaire dans l'espèce humaine explique l'apparition de traits psychologiques favorisant la cohésion sociale, dont l'humeur pourrait faire partie (voir 2.2.4.).

Cela me permet d'aborder un autre point que j'estime problématique dans la proposition de Polimeni et Reiss, à savoir l'assertion selon laquelle les comportements altruistes seraient difficilement explicables en termes de sélection à l'échelle individuelle. Les mécanismes décrits par Trivers ne supposent absolument pas l'existence d'une sélection de groupe. Bien au contraire, ils montrent que l'apparition de comportements altruistes, y compris à l'égard d'individus non apparentés, est possible et explicable en termes de sélection à l'échelle de l'individu. Dans des situations de dilemmes du prisonnier itératifs, la valeur sélective d'un individu peut tout à fait dépendre de sa propension à choisir la stratégie altruiste. Les humains sont des animaux *sociaux*, mais dans un sens différent des insectes. Les humains ont des *interactions sociales riches*, pouvant être coopératives ou non, et non restreintes à leurs apparentés. C'est le *jeu social* qui est particulièrement développé dans l'espèce humaine : la propension à constituer des alliances, reconnaître ses partenaires, repérer les tricheurs, parvenir à duper les autres et éviter les pièges abscons.

2.3.3. Recette pour une sélection de groupe

Ces explications du maintien d'un polymorphisme intéressant le trait phénotypique *schizophrénie* font appel à la notion de sélection de groupe. Elles reposent sur l'idée suivante. Au même titre que chez les insectes sociaux, il existerait chez l'espèce humaine une spécialisation de certains individus telle que celle-ci réduirait leur valeur sélective propre, mais favoriserait le groupe. On retrouve ici l'hypothèse des traits schizotypiques comme *spécialisations cognitives* (voir 2.3.1). J'ai jusqu'à présent montré qu'il existait des alternatives à la sélection de groupe, requise pour supporter cette hypothèse. Néanmoins, proposer des explications alternatives ne suffit pas à réfuter l'explication initiale. Je vais donc prendre le temps d'évaluer la plausibilité interne de l'existence d'une sélection de groupe dans l'espèce humaine.

Les seuls ingrédients requis pour la sélection naturelle sont, comme nous l'avons vu (voir encadré 1) l'existence d'une différence intrapopulationnelle, la reproduction différentielle en fonction de celle-ci dans un environnement donné et sa transmission d'une génération à l'autre. Ces différences peuvent en principe être de toute nature, pouvant en principe former des variants à toute échelle : gènes, cellules, organismes, groupes, sociétés⁵⁵.

⁵⁵ Mais aussi pourquoi pas des idées, des virus informatiques, des protéines (telles que les prions), des langues, etc.

La seule exigence est que leurs différences, quelle qu'en soit l'origine, impliquent que certains vont davantage se reproduire que d'autres *et* transmettre leur différence. Il n'est donc pas contradictoire d'imaginer l'existence d'une sélection de groupe chez les humains. Néanmoins, cela implique que chaque groupe constitue un variant susceptible de se reproduire plus ou moins efficacement relativement aux autres dans un environnement donné. Deux des hypothétiques variations entre groupes humains qui pourraient permettre une sélection de groupe sont la présence d'un chaman (assurant la cohésion du groupe, donc sa survie) ou d'un prophète (permettant la scission du groupe, donc sa reproduction), c'est-à-dire d'individus dont la schizotypie pourrait constituer une spécialisation utile au groupe. Cependant, comme nous l'avons vu, pour qu'un trait avantageux puisse être sélectionné, il faut qu'il soit héritable. L'écueil majeur des hypothèses fondées sur la sélection de groupe me semble être l'absence d'explication sur la manière dont serait transmis le caractère *avoir un membre présentant une schizotypie* d'un groupe parent aux groupes descendants. En l'absence d'une telle explication, l'hypothèse de la sélection de groupe peut être rejetée.

Dans cette partie, j'ai passé en revue les principales réponses évolutionnistes à l'apparent paradoxe de la schizophrénie. J'ai formalisé ce dernier sous la forme de l'incompatibilité de quatre propositions et j'ai rapproché ces réponses évolutionnistes en fonction des propositions dont elles me semblaient nier directement ou indirectement la vérité. J'ai montré que ces différentes attaques portées aux propositions formant le paradoxe n'étaient pas convaincantes. Je vais conclure en réaffirmant la solidité de chacune d'elles. Il n'existe pas de dissensus particulier autour de la proposition (1). Les études d'héritabilité le confirment et un antécédent familial de schizophrénie constitue un facteur de risque reconnu, y compris après contrôle des facteurs environnementaux (Krebs, op.cit., p. 37). En outre, des SNP ont d'ores et déjà été identifiés, par exemple intéressant le gène NRG1. D'autres anomalies génétiques sont fortement associées à la survenue d'une schizophrénie. C'est par exemple le cas de délétions telles que le syndrome de délétion 22q11.2, également lié au syndrome velocardiofacial (dit de DiGeorge). Il est associé dans près de quarante pour cent des cas à un syndrome schizophrénique chez les personnes de plus de vingt-cinq ans⁵⁶ (Schneider et al., 2014). Il est vraisemblable que la vulnérabilité génétique ne constitue pas un facteur suffisant à l'apparition de la maladie. Néanmoins, comme je l'ai montré, le grand nombre et la diversité des facteurs de risque environnementaux font qu'un génotype

⁵⁶ Ainsi qu'une multitude d'autres troubles neuropsychiatriques à tous les âges de la vie (Schneider et al., 2014)

comportant une susceptibilité à la schizophrénie s'exprime suffisamment souvent pour que la sélection naturelle puisse agir dessus. La proposition (2) est quant à elle corroborée tant sur le plan empirique que théorique. Sur le plan empirique, on observe effectivement une diminution de l'espérance de vie et de la fertilité, principalement pour la personne concernée par la maladie, mais aussi dans une moindre mesure pour ses apparentés les plus proches. Par ailleurs, si la susceptibilité génétique à la schizophrénie constituait effectivement, et contrairement à ce qui est observé, un avantage en termes biologiques, alors la théorie prédirait une fixation des gènes de susceptibilité. Or, on observe justement une relative, mais étonnante, stabilité de l'incidence de la schizophrénie. La disqualification de la proposition (3), entendue comme l'hypothèse d'une sélection naturelle agissant à un niveau supérieur, le groupe, n'est étayée par aucun argument empirique. Elle semble par ailleurs très peu vraisemblable sur un plan théorique, puisqu'il est douteux qu'un processus de sélection de groupe puisse intéresser l'espèce humaine. Enfin, les études épidémiologiques et l'argument phylogénétique plaident en faveur de la proposition (4). Présent dans l'ensemble des populations humaines, même les plus phylogénétiquement éloignées, dans des proportions *relativement* stables, il peut être inféré que le trouble est ancien, voire qu'il accompagne l'humanité depuis une phase relativement précoce de l'hominisation. Ces quatre propositions semblent donc indépendamment valides. L'affaire est-elle vouée à rester non résolue ?

3. Crime organisé : du génotype au phénotype

L'article princeps de Huxley, Mayr, Osmond et Hoffer (voir 2.2.1.), publié antérieurement aux premières expériences de séquençage de l'ADN, comportait l'hypothèse d'un gène, *Sc*, autosomique dominant, d'une pénétrance estimée par les auteurs à vingt-cinq pour cent (Huxley et al., 1964). Les « porteurs cryptoschizophréniques [sic] du gène *Sc* » (*cryptoschizophrenic Sc-carriers*, ibid.) participaient au maintien du polymorphisme de ce gène dans la population (voir 2.2.2.). Or, comme nous l'avons vu, la schizophrénie n'est pas associée à un unique polymorphisme génétique. Le problème dans la formalisation du paradoxe que j'ai proposée initialement se situe justement dans l'idée d'une telle correspondance génotype-phénotype. Elle contient l'hypothèse implicite, aujourd'hui contredite, de l'existence du gène *Sc* ou d'un nombre restreint de gènes susceptibles d'être contre-sélectionnés. Le paradoxe biologique que cherchent à résoudre les auteurs dont nous avons abordé le travail repose ainsi, dans une certaine mesure, sur l'idée partiellement fautive d'un caractère mono- ou oligogénique de la schizophrénie. Plus précisément, elles cherchent à expliquer le maintien dans le *pool génétique* (voir encadré 1) d'un ou plusieurs gènes à effet majeur sur la manifestation d'un phénotypique de schizophrénie. Le paradoxe s'estompe dès lors que l'on considère la schizophrénie comme voie commune finale d'un très grand nombre d'anomalies génétiques potentielles, dont bon nombre sont à effet mineur, mais additif.

3.1. La schizophrénie, profil génétique

Une manière alternative et plus succincte d'énoncer le paradoxe consiste à dire que la schizophrénie est une maladie génétique, mais que sa fréquence observée semble beaucoup trop importante comparée à d'autres maladies génétiques. Ces dernières ne constituent pas d'énigmes évolutives particulières. Pourtant, leur impact sur la valeur sélective peut être particulièrement sévère, certaines entraînant le décès des enfants qui en sont porteurs avant qu'ils atteignent la puberté. Ainsi, la dysplasie thanatophore concerne entre 1/50.000 et 1/20.000 naissance par an en France. Elle est liée à mutation autosomique dominante du gène *FGFR3* du récepteur de croissance des fibroblastes, entraînant une perturbation de la croissance de nombreux tissus dont les os. Son issue est rapidement fatale et il n'existe aucune prise en charge spécifique (Bober et Duker, 2013). Son épidémiologie reflète ainsi un

mécanisme direct de balance mutation-sélection : la probabilité pour une personne atteinte de survivre jusqu'à l'âge de la reproduction est quasi nulle, si bien qu'il n'existe pas de clusters familiaux. La majorité des cas est liée à une mutation de novo (ibid.). L'incidence de la maladie correspond dès lors à la fréquence de survenue de mutations de novo et patentes du gène *FGFR3*⁵⁷. D'autres maladies génétiques sont plus fréquentes. La mucoviscidose a une prévalence estimée de 1/3.000 en Europe, avec de fortes variations interpopulationnelles. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à différentes mutations du gène *CFTR* codant pour une protéine membranaire impliquée dans le flux d'ions chlorure. La pénétrance est de cent pour cent en cas d'homozygotie (Liou, 2020). La sévérité est variable, notamment selon la mutation en cause et divers facteurs environnementaux (ibid.). Les estimations d'incidence et de prévalence restent délicates et donc difficilement comparables. On peut toutefois relever que la dysplasie thanatophore semble bien plus rare que la mucoviscidose, ce qui pourrait s'expliquer par la conjonction de plusieurs facteurs. Tout d'abord, la mucoviscidose est récessive, ce qui permet un meilleur maintien des allèles mutés dans le pool génétique. D'autre part, l'espérance de vie est bien meilleure et tend à augmenter avec l'amélioration de la prise en charge (ibid.). En outre, les probabilités de survenue de mutations de novo diffèrent d'un gène à l'autre. Enfin, des mutations du gène *FGFR3* peuvent être à l'origine d'autres pathologies, notamment l'achondroplasie. On peut d'ailleurs souligner le caractère arbitraire de la façon dont on construit les nosographies. On considère ainsi que toutes les mutations délétères de *CFTR* produisent différentes formes de la même maladie, la mucoviscidose, tandis que celles intéressant *FGFR3* sont responsables de pathologies diverses. Quoi qu'il en soit, tous ces paramètres permettent d'expliquer la variabilité de la survenue de maladies génétiques monogéniques tout en reconnaissant l'impact de celles-ci en termes d'espérance de vie, de qualité de vie et de possibilité d'avoir des enfants. Les chiffres évoqués sont compatibles avec un mécanisme de balance mutation-sélection : l'impact de la maladie sur la valeur sélective est épidémiologiquement compensé par l'apparition de mutations de novo. On n'évoque ainsi pas de paradoxe évolutionniste de la mucoviscidose. Qu'en est-il de la schizophrénie ? Un mécanisme similaire pourrait-il expliquer la prévalence de la maladie pourtant bien supérieure aux maladies génétiques suscitées ?

⁵⁷ L'incidence est peut-être même inférieure à la fréquence de mutations, si on fait l'hypothèse que la maladie peut-être à l'origine de fausses couches spontanées. Cette hypothèse n'est pas vérifiable en pratique.

3.1.1. *Fréquents mais mineurs, majeurs mais rares*

On estime que quatre-vingts pour cent des gènes humains s'expriment dans le cerveau à une ou plusieurs étapes de la vie (Shen et al., 2012). Parmi ceux-ci, on remarque une importante conservation interindividuelle, allant jusqu'à quatre-vingt-quinze pour cent (Zeng et al., 2012). Cette constance évoque une importante sensibilité de ces gènes, laissant peu de place aux polymorphismes et à la dérive génétique. On note par ailleurs que peu de pathologies génétiques s'expriment par des anomalies concernant par exemple le tronc cérébral. Cela peut s'expliquer de deux manières. Premièrement, la survenue de mutations altérant le fonctionnement de ces régions serait rapidement délétère in utero, entraînant des fausses couches spontanées qui amèneraient à sous-estimer la fréquence de survenue de ces anomalies. Deuxièmement, il est possible que des mutations de gènes impliqués dans le développement et le fonctionnement de ces régions surviennent, mais qu'une importante redondance assure une robustesse à ces régions cérébrales d'une importance cruciale pour la survie à très court terme. Quelle qu'en soit l'explication, on observe que la grande majorité des troubles du neurodéveloppement intéresse le télencéphale et ses régions diencephaliques associées : troubles du spectre de l'autisme, troubles du spectre de la schizophrénie, déficience intellectuelle, déficit de l'attention. La fréquence de ces troubles, que leur origine soit génétique, épigénétique ou mixte, évoque une bien moindre robustesse des circuits cérébraux impliqués dans les fonctions impactées dans ces troubles. Notons que, s'agissant des troubles du spectre de la schizophrénie, c'est l'altération du fonctionnement social qui est au premier plan⁵⁸.

J'ai déjà évoqué certaines mutations à effets majeurs, notamment des variations du nombre de copies (*copy number variant*, CNV). Il s'agit par exemple de la translocation interrompant le gène DISC1 ou la délétion 22q11.2, région contenant le gène de l'enzyme catéchol-O-méthyltransferase (COMT). Cette dernière est impliquée dans le métabolisme des neurotransmetteurs monoaminergiques, notamment la dopamine et la noradrénaline, dont on suspecte l'implication dans certaines manifestations de la maladie (Stahl, 2015, p. 86). De tels variants, à effet important, n'expliquent que deux à trois pour cent des cas de schizophrénie (Owen et al., 2010). Parmi ceux-ci, la délétion 22q11.2, qui apparaît dans quatre-vingt-dix pour cent des cas de novo (Krebs, op.cit., p. 128) est la plus fréquemment impliquée. Or, elle

⁵⁸ Cela est également valable pour d'autres troubles neurodéveloppementaux, en particulier les troubles du spectre de l'autisme (Frith, 2008). Un nombre important de gènes semblent potentiellement impliqués dans ces maladies.

est retrouvée dans moins de deux pour cent des cas de schizophrénie (Gaëtan Lesca, communication personnelle). Ainsi, les facteurs génétiques à effet majeur sont rares et ne contreviennent pas aux principes de la balance mutation-sélection évoquée pour expliquer d'autres maladies génétiques. Au même titre que la délétion 22q11.2, ces dernières intéressent généralement directement les réseaux synaptiques dans leur développement ou leur fonctionnement. Il s'agit là aussi le plus souvent de mutations de novo (Fromer et al., 2014). Qu'en est-il des polymorphismes plus fréquents ?

Le repérage des SNP et leur mise en corrélation avec tel ou tel trait phénotypique sont devenus de plus en plus fructueux grâce aux techniques d'étude d'association génome-complet (*genomewide association studies*, GWAS). Cette technique a permis à « l'hypothèse du variant fréquent-maladie fréquente » (*common disease-common variant hypothesis*, Manolio, 2010) d'émerger. Celle-ci propose d'expliquer la fréquence de certaines maladies impliquant un déterminisme génétique, telles que la maladie de Crohn (ibid.), non par la présence de pool génétique de quelques variants à effets majeurs, mais de variants fréquents ayant un effet mineur, mais cumulatif. Une hypothèse similaire est avancée pour expliquer la fréquence de la schizophrénie : de nombreux locus⁵⁹, dont les polymorphismes ne constituent pas individuellement de facteurs de risque significatifs, ont été mis en évidence pour leur participation cumulée au fardeau génétique impliqué dans la maladie (Schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium, SWGPGC, 2014).

59 Le groupe de travail sur la schizophrénie du consortium de génomique psychiatrique (*schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium*) identifiait en 2014, cent-huit locus significativement associés à la schizophrénie et anticipait de nouvelles découvertes (SWGPGC, 2014). Ces derniers ne sont pas nécessairement impliqués dans la structure de protéines, mais peuvent également concerner des régions de modulation de l'expression de gènes (ibid.).

3.1.2. Une dissolution du paradoxe

Quelle réponse peut-on apporter à l'apparent paradoxe de la schizophrénie à partir de ces observations ? Les quatre propositions de ma formalisation du problème semblent correctes, mais on peut dissoudre le paradoxe en constatant que le terme « schizophrénie » est utilisé sans référence à la distinction phénotype-génotype. Or, nous avons vu que contrairement à d'autres maladies génétiques, telles que la mucoviscidose⁶⁰, la vulnérabilité génétique à la schizophrénie est liée à de très nombreux polymorphismes génétiques intéressants de très nombreuses régions du génome. On note que les mutations dont l'effet est le plus important sont également généralement des mutations de novo. Leur retentissement phénotypique les rend bien visibles par la sélection naturelle. Comme nous l'avons vu, ces mutations à effet majeur ne concernent qu'une infime proportion des cas de schizophrénie. Ainsi, il n'y a rien de paradoxal sur le plan évolutif dans l'existence de ces variants. Elle s'explique de la même manière qu'on explique l'existence de variants génétiques très délétères, voire précocement fatals comme ceux à l'origine de la dysplasie thanatophore. Concernant les SNP et autres mutations à effet mineur, c'est leur relative innocuité qui ne les rend sujettes qu'à de minimes pressions de sélection, expliquant leur maintien prolongé dans le pool génétique. De façon générale, il y a corrélation entre l'effet d'une mutation sur le phénotype et la pression de sélection qui s'exerce sur elle (voir encadré 1). Dans ce contexte, on peut envisager la schizophrénie comme la voie finale de nombreuses anomalies génétiques, caractérisées par des manifestations phénotypiques semblables⁶¹. La disparition des variants délétères a lieu d'autant plus progressivement que leur impact individuel sur la valeur sélective est faible. Mais l'apparition régulière et aléatoire de nouvelles mutations engendre la stabilité de l'incidence de la schizophrénie décrite dans la proposition (4).

En résumé, j'attribue l'existence d'un apparent paradoxe évolutif de la schizophrénie à l'idée intuitive, mais erronée d'un déterminisme génétique intéressant un petit nombre de gènes, voir un seul dans la proposition princeps de Huxley et al. (op.cit.). Or, la maladie est loin d'être liée au polymorphisme d'un unique gène Sc. C'est au contraire le fait que de

60 Dans laquelle on retrouve en fait diverses mutations pouvant altérer de manière plus ou moins importante le fonctionnement du canal chlorure. Néanmoins, elles intéressent toutes le gène CFTR.

61 La définition d'un trouble par ses manifestations phénotypiques constitue une modalité de construction des nosographies qui est loin d'être l'apanage de la psychiatrie. Le diabète, l'épilepsie ou l'insuffisance cardiaque sont par exemple caractérisés de la même manière.

nombreux polymorphismes génétiques, plus ou moins cumulés, ayant pour *voie finale commune* le phénotype de schizophrénie qui explique son intrigante constance (voir 2.1.3.). Dès lors, il n'y a rien de paradoxal à ce que la schizophrénie soit à la fois une maladie au déterminisme génétique important et dont l'incidence est stable dans le temps.

Cela signifie-t-il que l'approche évolutionniste dans la compréhension des troubles du spectre de la schizophrénie est dénuée d'intérêt scientifique ? Bien au contraire, elle nous permet d'explorer une zone d'ombre que je n'ai pour l'instant que mentionnée : pourquoi un aussi grand nombre de gènes sont-ils impliqués dans l'apparition d'une maladie aussi spécifique dans ces manifestations ? Bien entendu, cette spécificité est toute relative. Comme nous l'avons vu, la maladie peut prendre des formes diverses selon la culture et les caractéristiques spécifiques de chaque personne. Néanmoins, ses principales manifestations semblent universelles. Le même constat peut être fait au sujet de la mucoviscidose, mais comme évoqué, les mutations impliquées dans cette maladie concernent un unique gène. Dans la schizophrénie, il s'agit d'un panel de régions du génome sans liens apparents, très différentes d'une personne à l'autre, mais dont des polymorphismes semblent agir en synergie pour produire des symptômes étonnamment similaires. C'est cette spécificité des symptômes de la schizophrénie, en dépit de la variété des facteurs susceptibles d'engendrer sa survenue qui doit être expliquée sur un plan évolutionniste. Je vais défendre l'hypothèse que les manifestations de la schizophrénie sont davantage liées à la manière dont s'organise le neurodéveloppement qu'aux gènes qui lui sont associés. Autrement dit, je vais tâcher de montrer que des anomalies survenant à une étape tardive de l'ontogenèse ont toutes les chances de s'exprimer phénotypiquement par une schizophrénie indépendamment de l'origine de cette anomalie⁶². À cette fin, il est nécessaire de nous arrêter sur la façon dont s'organise le neurodéveloppement. Je vais montrer que là aussi, la perspective évolutionniste est éclairante.

62 On pourrait aller plus loin et proposer que ce qui caractérise généralement tel ou tel trouble du neurodéveloppement n'est pas le facteur causal mais le stade auquel il intervient, p. ex. de façon anténatale pour la déficience intellectuelle, vers l'âge de 18 mois pour les troubles du spectre de l'autisme et au début de l'âge adulte pour la schizophrénie. Il pourrait s'agir de période critique pour le développement de capacités cognitives dont le dysfonctionnement caractériserait le trouble du neurodéveloppement.

3.2. Neurodéveloppement et (dés)organisation cognitive

La schizophrénie étant une maladie neurodéveloppementale, une première piste pour expliquer son lien avec un très grand nombre de locus génomiques est de souligner le grand nombre de gènes impliqués dans le processus complexe que représente la maturation cérébrale. Il s'agit d'un processus conduisant de quelques cellules peu différenciées composant la plaque neurale à un système qui a pour caractéristique essentielle la complexité. Celle-ci est nécessaire à la réalisation des fonctions du système nerveux, à savoir permettre une adaptation comportementale fine à des situations environnementales particulières (voir encadré 4).

Le cerveau est un organe biologiquement coûteux. Alors qu'il ne représente que deux pour cent de la masse totale d'un humain adulte, il accapare jusqu'à vingt pour cent de l'énergie utilisée au repos (Hublin et Seytre, op.cit., p. 37). En outre, son développement est particulièrement énergivore, pouvant monopoliser jusqu'à soixante pour cent de l'énergie allouée au fœtus (ibid.). Il n'atteint une taille adulte qu'au bout de plusieurs années (ibid., p. 103) et requiert une supervision parentale au moins jusqu'à l'adolescence. Si le cas de l'espèce humaine fait figure d'extrême parmi tous les êtres vivants disposant d'un système nerveux, il s'avère tout de même que malgré ces coûts évolutifs exorbitants de volumineux cerveaux ont pu être sélectionnés. Par ailleurs, même si le cerveau d'autres animaux peut être plus modeste en taille ou masse relatives, un système nerveux consomme nécessairement d'importantes quantités d'énergie, requises pour le maintien du potentiel de membrane nécessaire à la transmission *rapide* et *ciblée* d'une information *fidèle* sur de *longues distances*, par le biais de potentiels d'action. Près de quatre-vingts pour cent de la consommation d'énergie d'un cerveau adulte est ainsi consacré au maintien de l'hyperpolarisation membranaire entre le cytoplasme du neurone et le milieu environnant via des échanges sodium-potassium (Purves, 1994, p. 90). Un système nerveux permet de s'adapter rapidement aux changements soudains d'un environnement complexe. « Les cerveaux sont, par essence, des machines à anticiper » (*anticipation machines*, Dennett, 1993, p. 177). À cette fin, le cerveau a besoin de fonctionner en adéquation avec son environnement. La question ainsi soulevée est celle des modalités de ce réglage fin du cerveau nécessaire à la réalisation de ses fonctions. Je vais tâcher d'y répondre en m'appuyant sur l'exemple de l'anxiété⁶³. Il s'agit

63 L'anxiété constitue l'un des motifs de consultation les plus fréquents en médecine, notamment en psychiatrie. Elle ne constitue bien entendu pas une pathologie à part entière. Cependant, les troubles anxieux constituent les maladies psychiatriques les plus fréquentes (Kessler et al., 2009) et l'anxiété est un symptôme

d'une émotion universelle, en lien avec un danger réel ou supposé (voir 4.1.2.). Sa valeur adaptative suppose qu'elle se déclenche de façon appropriée et produise les modifications comportementales adéquates.

3.2.1. *Appréhensions à priori*

Le modèle comportementaliste de la peur, exemple paradigmatique d'apprentissage, est fondé sur la notion de conditionnement classique. Un stimulus neutre, ne déclenchant pas de réponse spontanée, est associé à un stimulus inconditionnel, pour lequel une réaction inconditionnelle de peur est systématiquement suscitée (Watson et Rayner, 1920). Après plusieurs présentations associées du stimulus neutre et du stimulus inconditionnel, la réaction peut être déclenchée à la simple présentation du stimulus neutre (devenu conditionné) en l'absence du stimulus inconditionnel. La peur du stimulus conditionné est apprise. Elle peut dès lors être déclenchée par des stimulus proches du stimulus conditionné via un phénomène de généralisation (*transfert*, *ibid.*). La loi d'extinction stipule que la répétition du stimulus conditionné en l'absence du stimulus inconditionnel produit une disparition progressive de la réponse (Cottraux, 2017, p. 38). Toutefois, un renforcement négatif du comportement d'évitement, qui empêcherait l'exposition au stimulus anxiogène décorrélé d'un stimulus aversif inconditionnel peut limiter la portée du phénomène d'extinction. Ainsi, l'acquisition d'une crainte se ferait par conditionnement classique et son maintien par conditionnement opérant. Cependant, l'exposition régulière des personnes présentant un trouble phobique à leur stimulus phobogène est un lieu commun ; on n'observe pourtant pas le phénomène d'extinction attendu (Seligman, 1971). C'est au contraire l'incapacité à éviter de rencontrer le stimulus et la persistance de la peur panique induite qui amène les patients à consulter. Selon le modèle comportemental classique, on s'attendrait à ce que la « fraction phobique » (*phobic fraction*, Menzie et Clarke, 1995), à savoir le sous-ensemble des stimulus possiblement phobogènes parmi l'ensemble des stimulus imaginables, soit proche de 1. Or, comme le souligne Martin Seligman (*op.cit.*), les stimulus anxiogènes constituent un ensemble restreint et *non arbitraire*. Plus précisément, les peurs les plus fréquentes concernent des situations susceptibles de compromettre la survie dans l'environnement d'adaptation évolutive : les espaces ouverts où il serait difficile d'échapper à un prédateur, les hauteurs associées au

éminemment transdiagnostique, retrouvé par exemple chez soixante-cinq pour cent des personnes présentant un trouble schizophrénique (Temmingh et Stein, 2015).

risque de chute, l'obscurité où l'évaluation des menaces est moins précise, certains animaux non humains dangereux, tels que les serpents (ibid.) ou l'attitude menaçante d'un congénère. Ces éléments amènent Seligman à proposer la notion de « préparation » (*preparedness*, ibid.) des peurs. L'acquisition de peurs liées à des situations de menace ancestrale serait biologiquement facilitée. Plus la peur d'une situation effectivement dangereuse est acquise facilement, moins il est nécessaire d'exposer l'individu à la situation en question pour qu'il apprenne à s'en prémunir. Dans cette optique, Seligman suggère l'existence d'un continuum allant des peurs instinctives, ne nécessitant aucun apprentissage, aux peurs « contre-préparées » (*counterprepared*, ibid.) pour lesquelles l'apparition d'une peur serait au contraire entravée en raison du caractère évolutivement inadapté de l'évitement de la situation concernée⁶⁴. Le long de ce continuum, différents degrés de préparation suggèrent une plasticité plus ou moins grande dans l'acquisition de certaines peurs (voir encadré 4). L'hypothèse de Seligman ne permet cependant pas de rendre compte d'une autre propriété de certaines peurs : elles semblent pouvoir être acquises en l'absence de rencontre directe avec le stimulus. L'apprentissage vicariant ou apprentissage social (Bandura et al., 1974) permet, quant à lui, l'induction d'une réaction de peur en présence d'un stimulus lorsque celui-ci a provoqué de la peur chez un conspécifique ou a été rapporté comme tel. Ce phénomène, observé notamment chez les primates, s'appuie sur des capacités de reconnaissance des états mentaux des congénères. En particulier, la reconnaissance des expressions faciales de peur chez un autre individu constitue un stimulus inconditionnel à part entière, susceptible de déclencher une réaction conditionnelle de peur lors d'une rencontre ultérieure avec l'élément qui a déclenché la peur chez celui-ci (Olsson et Phelps, 2007). Cette modalité d'apprentissage ne s'oppose pas à la notion de préparation biologique puisque, là encore, l'ensemble des stimulus anxiogènes accessibles de façon vicariante semble restreint aux situations pertinentes sur un plan évolutionniste.

On pourrait ainsi s'attendre à une peur innée des serpents chez les primates. Or, il existe une disparité étonnante dans la terreur évoquée par la perception d'un serpent entre les

⁶⁴ Martin Seligman ne donne pas d'exemple de contre-préparation dans l'article sur lequel je m'appuie. Néanmoins, il me vient au moins un exemple : la grossesse et l'accouchement. Il s'agit de situations associées à des stimulus aversifs majeurs (nausées du premier trimestre, douleurs intenses, etc.). Or, l'acquisition d'une phobie de la grossesse serait bien évidemment catastrophique en termes de valeur sélective. Il est donc vraisemblable qu'un mécanisme de contre-préparation limite sa survenue. Cela n'implique pas que des peurs intenses de la grossesse ou de l'accouchement n'existent pas, à fortiori dans le contexte d'un antécédent obstétrique traumatique (Hofberg et Brockington, 2000). Je propose simplement que l'acquisition de la peur de ces situations soit modulée par un mécanisme de contre-préparation.

macaques sauvages, terrifiés par les serpents et les singes nés et élevés en laboratoire qui y sont initialement indifférents (Mineka et al., 1980). Néanmoins, l'acquisition de la peur des serpents est remarquablement facile : l'observation de conspécifiques adoptant un comportement de peur en présence d'un serpent, suffit à déclencher une peur intense et résistante des serpents chez le singe (Mineka et Öhman, 2002). Comparativement au génome, le système nerveux est plus complexe, c'est-à-dire davantage riche en informations, de plusieurs ordres. Cela implique l'existence de « mécanismes d'économie de gènes » (*gene saving mechanisms*, Changeux et Danchin, 1976). Si l'information est de toute façon disponible dans l'environnement – c'est le cas puisque la forme et le mouvement du serpent sont enregistrés et généralement disponibles dans l'environnement... sous la forme de serpents – autant ne stocker génétiquement que le strict nécessaire pour reconstruire rapidement l'information au cours de l'ontogenèse. Je propose de parler de *génotype étendu* pour référer à cette information nécessaire à l'ontogenèse mais non stockée dans le génome.

3.2.2. L'évolution des systèmes cognitifs

L'adaptabilité de l'organisme est possible dans la mesure où le système nerveux est constamment en train d'effectuer des prévisions sur l'état à venir du monde afin de produire un comportement optimisé. Selon Jakob Hohwy, le cerveau entretient un modèle du monde dont le canevas initial est issu de l'histoire évolutive des systèmes nerveux ayant rencontré des régularités dans l'environnement susceptibles de permettre certaines prédictions, certaines anticipations (Hohwy, 2013, p. 37). L'avantage conféré par le cerveau et sa plasticité est que ces réactions innées ne sont pas figées. Le modèle est susceptible d'être amendé à mesure que des écarts apparaissent entre ses prédictions au sujet de l'état du monde à un instant ultérieur à l'acte de prédiction et les perceptions qui renseignent sur l'état effectif du monde (ibid., p. 42).

Comme nous l'avons vu, une partie des régularités environnementales sont suffisamment anciennes pour que l'évolution biologique ait pu s'assurer, via le génotype (plus ou moins étendu), du réglage fin de l'organisme à ces situations. Qu'en est-il de situations phylogénétiquement inconnues de l'adaptation desquelles dépend également la valeur sélective ? Je vais proposer que la solution trouvée par la sélection naturelle ne soit autre qu'une forme de sélection naturelle des réseaux de neurones. Soulignons l'analogie avec le système immunitaire, confronté à un problème analogue (voir 1.2.5). Les ingrédients (voir

2.3.3) sont-ils réunis pour qu'un processus de sélection naturelle puisse survenir dans le contexte du neurodéveloppement ?

Dispose-t-on, en premier lieu, de la *diversité* nécessaire ? La diversité ici considérée concerne les éléments constitutifs du système nerveux sur un plan fonctionnel, c'est-à-dire les interactions permettant l'échange d'information. Hiérarchiquement, cela va de la synapse isolée au circuit le plus distribué. Le nombre de synapses dans le cortex cérébral humain est de l'ordre de 10^{14} (Young, 1979). L'enjeu est la sélection, parmi ces millions de milliards de connexions possibles, de celles qui présentent un intérêt pour l'organisation du comportement. Une couche de complexité supplémentaire provient bien entendu du fait qu'une synapse n'est pas un interrupteur binaire, mais peut être modulée pour affiner le réglage du système. C'est cet excès de possibilités interactionnelles qui constitue la diversité sur laquelle la sélection peut agir. Au même titre qu'une dichotomie inné-acquis est peu vraisemblable pour la mise en place des comportements élaborés, il est difficilement contestable qu'un continuum existe entre un précâblage acquis phylogénétiquement et une équipotentialité initiale de chaque élément de circuiterie cérébrale. Jean-Pierre Changeux et Antoine Danchin (op.cit.) proposent une « stabilisation sélective des synapses » (*selective stabilization of synapses*). Selon cette dernière, la *redondance* des circuits potentiels est limitée, en d'autres termes biologiquement préparés, mais suffisante pour permettre une plasticité épigénétique. Gerald Edelman (1982, p. 61) parle, quant à lui, de « dégénérescence » (*degeneracy*) pour souligner le caractère similaire, mais non parfaitement semblable de ces circuits redondants.

Au même titre que les mécanismes de sélection à l'échelle des organismes sont variés (mort prématurée du fait de la prédation ou d'un parasite, sélection sexuelle, etc.), différents mécanismes peuvent également implémenter la sélection entre différents réseaux synaptiques. Sans chercher l'exhaustivité, j'évoquerai tout d'abord le mécanisme hebbien de détection de la coïncidence (*hebbian coincidence-detection rule*, Bliss et Collingridge, 1993). La potentialisation synaptique à long terme, qui constitue l'un des substrats neurologiques de la mémoire, requiert au niveau des synapses avec récepteur NMDA la survenue simultanée de deux événements : une dépolarisation suffisante de la membrane post-synaptique et la fixation de glutamate sur le récepteur. Il s'agit d'un monde d'apprentissage par associativité, qui pourrait sous-tendre à l'échelle cellulaire l'apprentissage par conditionnement classique (Purves et al., 2015, p. 172). Un autre mécanisme de sélection semble être la compétition pour l'accès à une ressource. Il s'agit là encore d'un mécanisme classique de la sélection naturelle, à ceci près que les ressources ici envisagées sont des facteurs trophiques, tels que le facteur de croissance nerveuse (NGF, *nerve growth factor*) impliqué dans le développement des neurites.

Le caractère limité de ces facteurs entraîne une compétition entre les neurones, limitant la formation de synapses (Purves, 1980). Ils sont issus de la cellule cible et leur production est dépendante de l'activité de celle-ci (Barde, 1989).

Un dernier mécanisme crucial de la sélection naturelle est la transmission du caractère sélectionné. Formulé dans le contexte du neurodéveloppement, cela correspond à la persistance et à la réactivation des circuits sélectionnés, au détriment des circuits contre-sélectionnés. Or, le changement de la force des synapses se reflète dans une augmentation de la probabilité de transmission d'une information appropriée dans le circuit sélectionné (Young, op.cit.). Par ailleurs, au décours de la sélection des circuits neuronaux utiles et de leur réglage fin, un processus d'élimination des synapses en excès a lieu comme je l'évoquais en introduction de la partie 2. Il ne permet pas une amélioration directe de la performance du réseau (Chechik et al., 1998), mais permet une économie d'énergie qui fait qu'à coût d'opportunité constant, davantage d'informations peuvent être emmagasinées dans le réseau qu'en l'absence de ce processus d'élagage. Or, ce dernier semble justement se dérouler anormalement dans la schizophrénie (Sellgren et al., 2019).

Si ces différents mécanismes constituent autant de points d'achoppement susceptibles d'anomalies du réglage fin nécessaire au neurodéveloppement normal, on comprend la vulnérabilité du cerveau à un large panel d'anomalies génétiques ou d'adversités environnementales. Cela permet donc d'expliquer la survenue fréquente de troubles du neurodéveloppement, quand bien même la contribution d'un déterminisme génétique à leur survenue pourrait constituer un paradoxe apparent. Cependant, une explication fondée sur le grand nombre de points critiques au cours du neurodéveloppement (Keller et Miller, 2006) n'explique que cette incidence générale et non les caractéristiques spécifiques de certains troubles, dont la schizophrénie. Nous sommes à la recherche de l'explication de la forte prévalence d'un trouble du neurodéveloppement intéressant spécifiquement des capacités cognitives en lien avec les interactions sociales : distinction soi-autrui, théorie de l'esprit, appétence pour l'interaction sociale, méfiance adaptée au contexte, langage, etc. Autrement dit, il nous faut une explication de la vulnérabilité neurodéveloppementale particulière à un sous-ensemble des fonctions cognitives, celles impliquées dans le *jeu social*.

3.3. L'hypothèse de l'emballlement du jeu social

Nous avons vu que la schizophrénie est une maladie à déterminisme génétique fort, mais que sa prévalence importante, comparée à d'autres maladies génétiques, évoque une pluralité de gènes possiblement impliqués dans sa survenue. Ce point tend à être confirmé par les études en génomique, notamment les GWAS. Le fait qu'un nombre important d'anomalies génétiques puissent s'exprimer en termes phénotypiques par la survenue d'une schizophrénie suggère que cette maladie est la voie commune finale de nombreuses altérations des mécanismes du neurodéveloppement. Or, les symptômes de la schizophrénie, bien que présentant une certaine variabilité interindividuelle, restent étonnamment spécifiques compte tenu de la diversité des facteurs qui semblent propices à son développement. Enfin, ces symptômes spécifiques, notamment ceux de premier rang et le syndrome négatif, ont pour point commun une composante sociale importante. La méfiance et les idées de persécution pourraient évoquer une suractivation du système de détection des tricheurs, dont nous avons vu l'importance pour le maintien d'un altruisme réciproque (voir 2.3.2). Les hallucinations sont fréquemment de nature acoustico-verbale, avec une composante de critique ou de menace, évoquant des ruminations autour d'un sentiment de défaite sociale. Le syndrome négatif est marqué par un retrait social et une diminution des interactions.

3.3.1. Jeu social et hominisation

J'ai déjà abordé les deux grands types d'altruismes au sens biologique. On pourrait en évoquer un troisième, à savoir l'*engagement* altruiste, c'est-à-dire des situations où l'on adopte un comportement altruiste indépendamment de la survenue ou non d'une réciprocité. Sans entrer dans le détail, il pourrait s'agir d'une stratégie évolutionnairement stable de réponse à des situations modélisables par le problème de Newcomb (Nozick, 1969). L'attachement pourrait ainsi être conceptualisé comme une solution trouvée par la sélection naturelle au problème de Newcomb. On pourrait ainsi envisager trois stratégies dans le jeu social. Lorsqu'une situation est susceptible de constituer un piège abscons, il peut être pertinent de l'éviter par une concertation⁶⁵ préalable : c'est ce qui se produit dans l'altruisme

⁶⁵ Bien entendu, une telle concertation n'a en rien besoin d'être consciente. L'évolution de nos dispositions émotionnelles et de nos intuitions morales pourra jouer un rôle de détection et de réponse à de telles situations.

réciroque. Si celle-ci est impossible, une stratégie de désescalade (voir 2.2.4.) permet de sortir de l'emballement lié au piège abscons. À l'inverse, certaines situations sociales peuvent nécessiter de se piéger soi-même, c'est-à-dire de *s'engager* à poursuivre un comportement quand bien même il semblerait délétère. L'amour constituerait par exemple une stratégie d'engagement assurant le maintien d'un comportement coopératif à long terme, possiblement lié à la nécessité de s'engager à plusieurs dans la protection des jeunes humains. L'évaluation de chaque situation requiert un appareil cognitif en mesure de prendre en compte un nombre important de variables, d'autant que l'environnement est constitué d'individus disposant également des capacités cognitives requises pour le jeu social.

Comme l'évoquaient Anthony Stevens et John Price (op.cit.), il est vraisemblable que le processus d'homínisation se soit produit au sein de petits groupes de cent à deux cents individus. Ce nombre renvoie au nombre d'individus avec lesquels nous semblons être en mesure d'entretenir des relations sociales stables (Dunbar, 1993), condition nécessaire à l'émergence de l'altruisme réciroque (Trivers, op.cit.). Ces groupes ne sont pas comparables à des colonies d'insectes sociaux (voir 2.3.2.). Ils sont traversés par des enjeux de pouvoir et des échanges réguliers avec d'autres groupes assurent un brassage limitant le phénomène d'endogamie. Ainsi, la sélection de parentèle n'est pas en mesure, à elle seule, d'expliquer la cohésion de ces groupes et la place importante que prennent les comportements altruistes dans les groupes humains (Debove, 2021, p. 110). Selon Robin Dunbar, il existe une relation étroite entre l'encéphalisation et la dimension des groupes sociaux chez les primates, notamment humains (Dunbar, 1992). Une hypothèse explicative de ce lien serait la nécessité de pouvoir mentalement naviguer au sein du groupe, reconnaître les bons partenaires (Trivers, op.cit.) et se protéger d'éventuels *tricheurs dans le jeu social*. On observe ainsi l'existence d'intuitions morales innées⁶⁶ (Debove, op.cit., chapitre 2), associées à des émotions aversives telles que la culpabilité qui nous incitent à respecter les règles du jeu social. On observe également un rejet universel des comportements dits antisociaux, qui s'apparentent à de la triche, si bien que certains chercheurs postulent que l'évolution de l'altruisme réciroque dans les groupes humains s'est accompagnée du développement d'un module cognitif de détection des tricheurs (Cosmides et al., 2005).

66 Ce qui ne signifie pas que l'éducation et l'environnement d'ontogenèse n'ont aucun rôle. Bien au contraire, ils déterminent en grande partie ce qui va alimenter et ajuster ces intuitions morales au cours de la vie. Il s'agit de ce que nous incluons dans notre « sphère de considération morale » (Singer, 2018, p. 208).

L'hypothèse que je souhaite défendre est la suivante. L'évolution de notre cerveau résulte elle-même d'un piège abscons analogue à celui à l'origine de la queue du paon⁶⁷. La queue du paon s'explique par un phénomène d'emballlement fisherien (Fisher, 1915, voir encadré 6). Elle ne représente pas d'avantage sélectif direct – au contraire elle handicape l'oiseau dans son vol et donc dans sa capacité à échapper aux prédateurs. Mais il est évolutivement avantageux pour les mâles d'avoir une queue aussi grande, car il existe une préférence des femelles envers ce trait. Cette préférence s'explique elle-même par le fait qu'il est avantageux pour la femelle, en termes de valeur sélective inclusive, que ses descendants mâles soient attirants pour d'autres femelles. L'initiation du processus est arbitraire, mais son emballlement prend des proportions telles que seul un handicap *majeur* en termes de survie finit par compenser l'avantage sélectif conféré par un plumage hypertrophié. La taille de la queue du paon correspond ainsi à un équilibre entre l'emballlement fisherien et le handicap direct qu'elle représente en termes de survie. Je pense qu'il en va de même chez l'humain, à ceci près qu'il ne s'agit pas d'un emballlement fisherien lié à la sélection sexuelle, mais d'un emballlement du jeu *social*. Je pense que l'existence de la schizophrénie constitue un indice fort en faveur de cette hypothèse.

67 Je tiens à souligner qu'après la rédaction de cette partie, j'ai trouvé une explication tout à fait semblable de la schizophrénie chez Randolph Nesse (2020, chapitre 14), qui emploie également l'image de la queue du paon pour aborder la sélection sociale (ibid., p. 190). J'aimerais dire que les grands esprits se rencontrent, mais de toute évidence ces importantes similarités s'expliquent certainement bien mieux par l'influence majeure des travaux de Nesse sur la psychiatrie évolutionniste et donc le corpus sur lequel je m'appuie.

Encadré 6 : Coévolution et emballements

Une description complète de l'environnement de nombreuses espèces ne saurait faire l'impasse sur la place qu'y occupent les autres êtres vivants. L'apparition d'un nouveau trait dans une espèce faisant partie du paysage d'un individu peut constituer une pression de sélection sur ce dernier. La relation **proie-prédateur** en constitue l'exemple paradigmatique. Une innovation avantageuse chez le prédateur constitue une pression de sélection nouvelle pour sa proie, qui avantagera les individus présentant une contre-adaptation. Une telle contre-adaptation constitue à son tour une pression de sélection pour le prédateur. On peut qualifier ce phénomène de *course à l'armement* (Dawkins, 2016, chapitre 4). Néanmoins, la dimension antagoniste de l'interaction n'est absolument pas essentielle. La coévolution peut également intéresser des relations de collaborations, comme l'illustrent l'adaptation réciproque de certaines plantes et leurs insectes pollinisateurs.

Dans le cas de la **coévolution hôte-parasite**, il n'y a généralement pas de pression de sélection en faveur de la virulence du parasite. Au contraire, il est souvent préférable pour le parasite de maximiser la survie de son hôte, lui permettant également de mieux survivre et assurer sa transmission. La diminution de virulence d'un parasite peut aller jusqu'à la symbiose lorsque le parasite fournit un service à son hôte. C'est vraisemblablement ce qui s'est produit entre les mitochondries, descendantes symbiotiques de bactéries ou d'archées, et les premiers eucaryotes (López-García et Moreira, 2016).

La coévolution constitue vraisemblablement un catalyseur de l'évolution, imposant des pressions de sélection sans cesse renouvelées sur les organismes. La nécessité de s'adapter en permanence à un environnement continuellement changeant est qualifié de **reine rouge** (Van Valen, 1973), en référence à Lewis Carroll, 1930, *De l'autre côté du miroir* : « Il faut courir de toutes ses forces pour rester au même endroit ».

Dans le cadre de la **sélection sexuelle**, l'existence d'un caractère arbitrairement préféré par le sexe biologique opposé peut entraîner un **emballement** (Fisher, 1915) de l'expression de ce caractère. En effet, il peut ainsi être décorrélé de son intérêt en termes de survie, puisque le seul fait qu'il soit généralement préféré par les individus du sexe A constitue un avantage sélectif pour les individus du sexe B qui le possèdent. Il est par ailleurs avantageux pour les individus du sexe A de maintenir cette préférence, par augmentation de la valeur sélective inclusive. En effet, la préférence pour le trait chez un individu du sexe B augmente ses chances d'avoir des descendants du sexe A qui présenteront ce trait et seront à leur tour avantagés. Autrement dit, il y a coévolution entre le trait chez les individus du sexe B et la préférence pour ce trait chez les individus du sexe A. L'investissement dans un tel trait peut être envisagé comme résultant d'un piège abscons. La queue du paon est l'exemple emblématique de l'emballement fisherien.

3.3.2. *Ce que la schizophrénie dit de nous*

Le fonctionnement cognitif est le produit d'un mécanisme évolutionniste permettant de disposer d'un répertoire comportemental à la fois riche, grâce à l'économie de gènes permise par le génotype étendu (voir 3.2.2.), et flexible grâce à l'influence de l'environnement sur le développement cognitif (voir 3.2.3.). La sélection naturelle a vraisemblablement favorisé une organisation hiérarchique du traitement de l'information par le cerveau afin d'optimiser le rapport entre les coûts de développement et de fonctionnement du système nerveux (particulièrement élevés, voir 3.2) et l'intérêt de disposer d'un système nerveux en termes de valeur sélective. Un système cognitif hiérarchisé permet en effet de limiter la quantité d'information transmise de façon ascendante aux situations où il existe une disparité entre le l'entrée perceptuelle (*perceptual input*) et un critère de référence (Hyland, 1987). Cette sélection de l'information, permise par une organisation hiérarchique, constitue une façon simple, accessible à l'ontogenèse un ensemble restreint de règles d'organisation phylogénétiquement fixées (voir 3.2.3), d'optimiser la dépense énergétique tant sur le plan du développement que du fonctionnement. Le critère de référence correspondant à une prédiction effectuée par les niveaux hiérarchiques supérieurs s'apparente à un modèle interne du monde contenu dans le réseau de neurones et issu à la fois de la phylogenèse (Hohwy, 2013, p. 121) et de l'ontogenèse (voir 3.2.1.). Certains troubles psychiatriques, tels que la schizophrénie, peuvent ainsi être envisagés comme des dérèglements dans la transmission de l'information entre différents niveaux hiérarchiques (Jardri et Denève, 2013). On peut rendre compte de la vulnérabilité de certains systèmes cognitifs, notamment ceux liés au traitement de l'information sociale, par un phénomène d'emballlement du jeu social. Ce dernier est lié à l'existence, dans le paysage social humain, de situations qui ne peuvent être résolues ni par altruisme de parentèle ni par altruisme réciproque. En l'absence de telles stratégies évolutionnairement stables, l'escalade compétitive est prévisible et se traduit par l'hypertrophie de certains caractères. Une situation comparable est vraisemblablement survenue au cours de la phylogenèse de certains arbres. Le tronc constitue une innovation biologique coûteuse, qui n'a d'autre intérêt que de s'assurer un accès à la lumière *en présence d'autres arbres*, de la même espèce ou non, disposant également de troncs (King, 1990). Il s'agit d'un piège abscons qui amène toutes les mutations en faveur du développement du tronc à être sélectionnées. Les arbres ne touchent pas le ciel car une stabilisation a lieu quand le coût de la hauteur, en termes d'énergie pour le développement et l'entretien de

l'arborescence, devient trop important (ibid.). À terme, le même nombre d'individus accèdent à la même quantité d'énergie que dans la situation initiale, conformément à l'hypothèse de la reine rouge (voir encadré 6). Toutefois, les individus se sont entretemps acquittés du coût du développement d'un tronc, résultat d'un piège abscons qui aurait été évité si un accord tacite préalable avait pu émerger. Or, la hauteur du tronc, outre son coût énergétique, représente une vulnérabilité pour l'arbre. Il le rend notamment sujet aux aléas du climat. L'hypothèse de l'emballement du jeu social stipule que les capacités de navigation sociale, de théorie de l'esprit, de duperie et de méfiance sont le fruit d'un piège abscons analogue. D'une part, l'ensemble des individus doit s'acquitter du coût énergétique de systèmes cognitifs spécialisés. D'autre part, la schizophrénie témoigne de la vulnérabilité liée à l'hypertrophie des systèmes cognitifs impliqués dans le jeu social. Lorsque le vent souffle, c'est le tronc de l'arbre qui risque de se rompre. Lorsque le neurodéveloppement est troublé, ce sont les systèmes cognitifs liés au jeu social qui dysfonctionnent.

Pour conclure mon développement et défendre cette *hypothèse de l'emballement du jeu social*, je souhaite revenir sur quelques points qui ont été abordés concernant la schizophrénie. Tout d'abord, nous avons vu qu'il s'agissait d'une maladie à déterminisme génétique fort. Cependant, sa prévalence importante, comparée à d'autres maladies génétiques, évoque une pluralité de gènes possiblement impliqués dans sa survenue. Ce point tend à être confirmé par les études en génomique, notamment les GWAS. Le fait qu'un nombre important d'anomalies génétiques puissent s'exprimer en termes phénotypiques par la survenue d'une schizophrénie suggère que cette maladie est la voie commune finale de nombreuses altérations des mécanismes du neurodéveloppement. Or, les symptômes de la schizophrénie, bien que présentant une certaine variabilité interindividuelle, restent étonnamment spécifiques compte tenu de la diversité des facteurs qui semblent propices à son développement. Enfin, ces symptômes spécifiques, notamment ceux de premier rang et le syndrome négatif, ont pour point commun une composante sociale importante. La méfiance et les idées de persécution pourraient évoquer une suractivation du putatif système de détection des tricheurs. Les hallucinations sont fréquemment de nature acoustico-verbale, avec une composante de critique ou de menace, évoquant des ruminations autour d'un sentiment de défaite sociale. Le syndrome négatif est marqué par un retrait social et une diminution des interactions. En quoi ces éléments viennent-ils appuyer l'hypothèse de l'emballement du jeu social ?

Nous sommes des primates sociaux. Au cours de l'évolution, nous avons développé des outils de duperie sociale et de méfiance, des intuitions morales qui génèrent des conséquences aversives dans des situations de triches et de sévères jugements à l'égard des tricheurs. À chaque génération, il a été avantageux d'être le ou la meilleure en navigation sociale, c'est-à-dire avoir une *théorie de l'esprit* la plus efficace possible (Brüne, 2005). Il pourrait s'agir d'un moteur crucial de l'encéphalisation (Dunbar, op.cit.). Le prix de cet emballement du jeu social a été une fragilité du substrat neurologique de ces compétences. Au même titre que la taille de la queue du paon résulte d'un équilibre instable entre la sélection sexuelle et la survie, les capacités cognitives liées au jeu social résultent, selon moi, d'un équilibre inconfortable entre hypertrophie des compétences sociales et mauvaise robustesse du système cognitif sous-jacent. On observe également un équilibre entre l'encéphalisation et les coûts évolutifs engendrés par le risque obstétrical (Wittman et Wall, 2007) et le délai de maturation des jeunes humains. Le fait que la schizophrénie soit si fréquente illustre la fragilité inhérente à un mécanisme d'emballement. Alors que, comme je l'ai déjà évoqué, d'autres fonctions cérébrales présentent une importante robustesse, celles en lien avec le jeu social semblent sensibles à des anomalies dont la diversité est illustrée par le nombre de locus génomiques potentiellement impliqués dans son étiopathogénie.

4. Conclusion et perspectives

L'approche évolutionniste en médecine et en psychiatrie nous invite à adopter une perspective complémentaire dans l'anamnèse des symptômes et troubles pour lesquels des personnes nous sollicitent. Outre la compréhension classique de la cause proximale d'une maladie, elle nous invite à interroger la raison d'être de celle-ci. Comme je l'évoquais en introduction de la partie 1, cette démarche prend sens dans la mesure où elle peut aiguiller nos propositions thérapeutiques. En conclusion de ce travail, je vais donc m'attacher à défendre l'existence d'un intérêt clinique et thérapeutique immédiat de la psychiatrie évolutionniste. Je ne vise ni l'exhaustivité, d'autant que la médecine évolutionniste est jeune et qu'on ne peut qu'espérer que de nombreux développements restent encore à venir, ni l'originalité. En effet, une bonne partie des aspects thérapeutiques que je vais aborder ont déjà fait leurs preuves. L'approche évolutionniste vient dans certains cas apporter un rationnel à des pratiques déjà installées.

Je vais dans un premier temps illustrer la contribution de la pensée évolutionniste à l'élaboration de la grille anamnétique d'une situation clinique. En particulier, je propose de nous intéresser à une question qui me paraît souvent négligée, à fortiori en psychiatrie : un symptôme donné remplit-il une fonction ? Le cas échéant, est-il tout de même légitime de chercher à agir dessus ?

4.1. L'alibi du symptôme

Il existe un décalage fréquent entre la demande initiale du patient et l'objectif final de la prise en charge. La demande concerne fréquemment un état émotionnel désagréable et l'analyse fonctionnelle (Cottraux, 2017, p. 99-112) nous permet de traduire cette demande émotionnelle en objectifs comportementaux. L'écueil possible de cette démarche est de perdre de vue le symptôme émotionnel, pourtant vecteur d'informations quant à l'étiologie du trouble. De nombreuses hypothèses quant à la nature des émotions coexistent (Deonna et Teroni, 2008, Scarantino et Sousa, 2021). Dans une perspective évolutionniste, il est judicieux de définir les émotions, considérées comme des chefs d'orchestre cognitifs permettant la régulation d'une pluralité de systèmes (Tooby et Cosmides, 2008), en termes des situations qui déclenchent leur survenue (Ledoux, 2012).

4.1.1. Une phylogénie des émotions

Une propriété commune à l'ensemble du monde vivant est de réagir à un répertoire de paramètres environnementaux dont le contenu est propre à chaque espèce et reflète les aspects du monde pertinents pour la valeur sélective des individus. Ainsi, les organismes unicellulaires, par chimiotaxie, se meuvent le long de gradients de concentrations d'espèces chimiques afin de s'éloigner des substances délétères et d'approcher les sources d'énergie libre (Adler et Tso, 1974). Certains de ces organismes, capables de percevoir des signaux chimiques dans leur environnement, ont pu mettre à profit cette sensibilité pour communiquer sommairement entre eux. Les premiers organismes multicellulaires l'ont vraisemblablement été de façon facultative sous la forme de colonies d'organismes unicellulaires travaillant en synergie, par sélection de parentèle (voir 1.3.1.), lorsque l'environnement s'y prêtait mais conservant une indépendance relative. Chez les eucaryotes, la multicellularité est apparue indépendamment au moins à vingt reprises (López-García et Moreira, 2016, p. 41), ce qui constitue un exemple remarquable de convergence évolutive. Pour qu'un organisme multicellulaire fonctionne en tant qu'unité organisme et non comme juxtaposition d'unités, ses cellules doivent coordonner leurs actions. Autrement dit, ce qui distingue un organisme multicellulaire d'un amas de cellules est l'échange d'informations entre celles-ci. Un moyen parcimonieux, reposant sur des outils moléculaires préexistants, d'y parvenir consiste à communiquer sous forme de signaux chimiques. On retrouve aujourd'hui ce mécanisme chez les métazoaires sous la forme de signaux hormonaux. L'apparition des premiers systèmes nerveux a de toute évidence constitué un bond en avant en termes de rapidité et de richesse de l'information transmise, permettant une augmentation en taille des organismes et une spécialisation des cellules le composant. Cette innovation a probablement participé à la transition Édiacarien-Cambrien (Carbonne et Narbonne, 2014), marqué par l'explosion de la diversité animale et l'apparition de comportements de prédation. Cette dernière inaugure un environnement plus versatile, dans lequel il devient nécessaire, pour les proies comme pour les prédateurs, de pouvoir réagir rapidement à des changements inopinés de contextes environnementaux dont ils sont eux-mêmes acteurs (voir encadré 6).

Chez certains animaux, des formes de menaces plus subtiles peuvent être associées à des réponses comportementales précises. Lorsque la valeur sélective d'un individu dépend de sa coopération avec d'autres, la non-réciprocité des interactions constitue une menace latente pour l'animal. La constitution en groupes sociaux, à fortiori lorsque leur complexité est

croissante, introduit également de nouvelles menaces et opportunités pour chacun des individus. Elles peuvent même en constituer les plus saillantes, ce qui amène Pascal Boyer à proposer que nous évoluions dans un « milieu informationnel » (Boyer, 2006, p. 174) aussi vital pour les humains que les milieux humides pour les amphibiens. C'est cette diversité de situations de menaces et d'opportunité qui permet d'envisager une phylogénie des émotions (Nesse, 2020, p. 55), entendues comme des programmes de réactions à ces contingences. Bien entendu, les situations vectrices de menace varient considérablement d'une espèce à l'autre. Ainsi, on pourrait imaginer une carte d'identité d'espèce basée sur « l'ensemble des régularités environnementales propre à chaque espèce » (*a species-specific set of environmental regularities*, Cosmides et Tooby, 1999). Compte tenu de l'ubiquité des réponses émotionnelles, il semble difficile de nier leur caractère adaptatif⁶⁸. Cela n'exclut bien entendu pas que certains troubles psychiatriques puissent comporter d'authentiques dérèglements cognitifs et émotionnels. J'ai ainsi montré qu'on ne pouvait pas décrire la schizophrénie en termes d'adaptations (partie 2). Toutefois, l'approche évolutionniste nous invite à considérer systématiquement le caractère adapté ou non d'un symptôme donné.

4.1.2. Le principe du détecteur de fumée

Walter Cannon décrit le stress comme répondant à un « principe d'association phylogénétique » (*principle of phylogenetic association*, Cannon, 1926) entre une émotion, la peur, et une activation de l'organisme permettant de favoriser sa survie⁶⁹. Dans cette perspective, le stress serait considéré comme la part physiologique de certains états de l'organisme, tels que l'anxiété, mais également la douleur ou l'agressivité⁷⁰. Le stress implique l'activation des voies sympathiques du système nerveux autonome au détriment des voies parasympathiques. Cette activation produit d'une part une modification immédiate de l'activité de certains organes : mise au repos du système digestif, détournement de la

68 Je fais bien référence ici à l'existence de ce répertoire émotionnel commun. Cela n'implique pas une variabilité culturelle et idiosyncrasique majeure dans leur déclenchement et leurs manifestations. Bien au contraire, on attend justement de la sélection naturelle qu'elle ait apporté le plus de plasticité possible dans la calibration de ces systèmes (voir 3.2.1. et encadré 4).

69 Il préfigure ainsi la conception évolutionniste des émotions comme définie par leur situation de déclenchement (Ledoux, 2012).

70 Il s'agit d'états que Randolph Nesse situe dans les branches d'un arbre phylogénétique dont la racine serait la soustraction à un danger (Nesse, 2020, p. 55)

circulation artérielle vers les poumons, le cœur, les muscles des membres et le système nerveux central, augmentation de l'excitabilité cardiaque (ibid.). D'autre part, le tonus sympathique favorise la sécrétion surrénalienne d'adrénaline, médiant quant à elle l'élévation de la glycémie (ibid.). Ces modifications métaboliques ont lieu en réponse à un stimulus éliciteur détecté par le système nerveux central. Le locus coeruleus, appartenant au système réticulé activateur ascendant, semble jouer un rôle central dans la mise en lien des systèmes de détection et de réponse au danger. Il reçoit ainsi des afférences de l'aire tegmentale ventrale, impliquée dans la détection de stimulus inattendus, et du cortex préfrontal, pouvant jouer un rôle inhibiteur (Sara, 2009). Il projette à son tour vers le télencéphale où, via la modulation de la transmission noradrénergique, il joue un rôle facilitateur dans la perception sensorielle, augmentant notamment le ratio signal sur bruit et dans la modulation des fonctions exécutives au niveau préfrontal (ibid.). Par ses interactions avec l'amygdale, il est impliqué dans la réponse physiologique médiée par l'hypothalamus et l'encodage ainsi que la récupération mnésique via l'hippocampe (ibid.). Loin d'être exhaustive, cette description de la réponse neurophysiologique au stress met en évidence l'activation coordonnée de processus physiologiques et cognitifs permettant à l'organisme d'ajuster son comportement à un danger et d'affiner la détection de celui-ci. Il s'agit du rôle de chef d'orchestre cognitif que j'ai attribué avec John Tooby et Leda Cosmides (2008) aux émotions en introduction de cette partie. L'état de panique, tel que rencontré dans la crise d'angoisse, peut être considéré comme une activation paroxystique de ce système, avec des manifestations physiologiques périphériques et une focalisation des ressources cognitives sur la source présumée du danger. Or, comme l'atteste la prévalence des troubles anxieux (Kessler et al., 2009), ce système semble particulièrement sujet à la suractivation, autrement à l'apparition d'une réponse en l'absence de danger effectif.

L'utilité marginale de la précision des détecteurs de dangers environnementaux (c.-à-d. les sens) tend à décroître à mesure que l'investissement est plus important (Nesse, 2006). On peut dès lors présumer que la sélection naturelle a produit un compromis entre sensibilité, spécificité et coûts d'opportunité. Cela signifie que nos sens sont loin d'être infaillibles et que des faux positifs comme des faux négatifs sont susceptibles de survenir dans l'activation du système de défense lié à la peur et au stress. De plus, l'environnement est généralement ambigu. Le bruit d'une porte qui claque peut signaler la présence d'un intrus malveillant (et maladroit) ou être lié à un courant d'air. Compte tenu de ces éléments, Randolph Nesse explique notre propension à réagir par la peur à de nombreux stimulus anodins par le « principe du détecteur de fumée » (*smoke detector principle*, ibid.). L'analogie réside dans

une comparaison des coûts liés à un faux positif – nuisance sonore dans le cas de l’alarme incendie et gaspillage de calories dans le cas du déclenchement du stress – avec les coûts liés à un faux négatif, respectivement incendie et éventuels décès. L’activation en apparence excessive de nos défenses liées à l’anxiété peut ainsi être tout à fait adaptée aux yeux de la sélection naturelle : il s’agit du bon compromis entre un phénomène peu probable mais grave et une réponse peu coûteuse associée à des détecteurs imparfaits.

Dans cette perspective, l’anxiété, voire la panique, joue un rôle de défense dans un contexte de menace portant en particulier sur l’intégrité physique. Cependant, un répertoire d’émotions semble exister, notamment dans l’espèce humaine, visant à répondre à d’autres formes de périls. Dans le contexte de l’emballement du jeu social, notre espèce exposée à des situations variées de danger sur le plan des interactions avec autrui exigeant des réponses spécifiques. Il s’agit bien entendu de la méfiance, mais également de l’anxiété, de la honte, de la culpabilité ou de la jalousie. Le tableau ainsi dressé présente l’anxiété comme une réaction normale, quand bien même elle nous semble perpétuellement suractivée. Le caractère *adapté* de ces manifestations anxieuses justifie-t-il de ne pas intervenir sur un plan médical ?

4.2. Système immunitaire comportemental

Il est des cas où ce qui peut sembler pathologique relève bel et bien d’une adaptation salvatrice. On peut voir dans les différents styles d’attachement des adaptations à des contextes de vie donnés. L’attachement sécure permettrait un compromis idéal entre sécurité et comportement exploratoires, permis par l’assurance de la disponibilité de la ou des figures d’attachement (Brüne, 2016, p. 84). L’attachement évitant pourrait constituer un moyen de maintenir une certaine proximité lorsque la figure d’attachement se montre peu impliquée, en diminuer le risque d’un rejet définitif (ibid.). Le style ambivalent, associé à des figures d’attachement volontaires, mais en difficulté dans le soin, pourrait constituer un moyen pour l’enfant de maximiser l’effort parental (ibid.)⁷¹. L’environnement présente toujours un niveau d’incertitude non nul, si bien que les traits d’histoire de vie sont biaisés en faveur du futur proche : il s’agit de l’escompte temporel (voir 1.4.2.). L’intérêt d’un système nerveux est, comme nous l’avons vu, de permettre une flexibilité adaptative qui serait impossible pour des

⁷¹ En ce qui concerne l’attachement désorganisé, la discussion reste ouverte : s’agit-il d’une adaptation ou de la réaction par défaut lorsque la ou les figures d’attachement, en plus d’être indisponibles, peuvent s’avérer menaçantes ?

organismes dont le phénotype serait fixé par le génotype. Il peut ainsi permettre d'ajuster le taux d'escompte temporel en fonction de l'état perçu de l'environnement et tout particulièrement de son niveau d'incertitude. Dans cette perspective, plus un environnement est jugé imprévisible, plus un comportement court-termiste sera souhaitable en termes de valeur sélective. Selon certains auteurs, cette estimation de la qualité de l'environnement permet de faire le lien entre l'adversité précoce, évocatrice d'un environnement instable, et des comportements de prise de risque (Desrosiers et Paquette, 2016). La qualité de l'attachement constitue probablement un indice fort en termes d'instabilité environnementale, au même titre que l'exposition traumatique. Dès lors, des traits d'histoire de vie qui peuvent sembler inadaptés au regard d'une norme sociale, peuvent s'avérer adaptés du point de vue de l'individu ou de ses gènes.

En ce sens, la psychiatrie évolutionniste nous invite à considérer une dimension négligée de l'anamnèse : l'utilité potentielle de certains symptômes et le risque associé à leur suppression inconsidérée. Il est indispensable de considérer la fonction de la toux, de la fièvre, de la diarrhée ou du prurit avant de déterminer s'il est judicieux de les éteindre. Il en va très certainement de même de certaines manifestations émotionnelles douloureuses (Nesse, 2000). Reprenons l'analogie avec la douleur physique. Il s'agit d'une réaction normale et salvatrice de l'organisme en présence d'une lésion tissulaire. Préserver une susceptibilité à la douleur peut s'avérer nécessaire lorsque celle-ci remplit une fonction souhaitable. Il peut s'agir de l'évitement d'un appui malheureux lors de la rééducation d'une fracture ou d'une limitation des contraintes mécaniques cutanées lors d'un processus de cicatrisation. Toutefois, il ne viendrait pas à l'esprit de priver un patient d'un antalgique une fois la lésion bien identifiée. Il en va de même pour cet autre mécanisme de défense qu'est l'anxiété. Le principe du détecteur de fumée nous permet d'une part de constater que son déclenchement est biaisé ; étant très majoritairement inutile à la personne, quand bien même elle serait évolutivement avantageuse pour ses gènes. La sélection naturelle est indifférente à notre bien-être. C'est cette perspective évolutionniste qui nous permet d'inférer qu'il est dans l'immense majorité des cas sans conséquence de chercher à apaiser l'anxiété⁷². Cela étant dit, il existe également de nombreux cas de douleurs anormales, dépourvues de toute raison d'être évolutive. Il en va ainsi d'une grande partie des douleurs chroniques, dont l'intérêt en termes d'adaptation du comportement

⁷² Cela n'empêche pas d'accorder de l'importance à la manière dont on traite l'anxiété. C'est un lieu commun : le remède ne doit pas être pire que le mal. Toutefois, la modalité de prise en charge l'anxiété est une question orthogonale à son indication.

est nul mais sur lesquelles la sélection naturelle n'a pas prise⁷³. En l'absence de pression de sélection, un mécanisme biologique d'interruption de la douleur dans ces contextes aurait peu de chance de se développer, d'autant qu'il risquerait d'interférer de façon non souhaitable avec le mécanisme de la douleur normale. En d'autres termes, on peut considérer la douleur chronique comme un sous-produit (voir encadré 4) inutile, voire néfaste, du développement d'un mécanisme de défense normal. Il est vraisemblable que certains troubles anxieux sont également dépourvus de valeur adaptative. En outre, il existe des mécanismes de défense qui ont pu être sélectionnés dans l'environnement d'adaptation évolutive mais qui sont devenus inadéquats. Considérons le dégoût et la nausée, qui sont de puissants mécanismes de défense contre les toxines alimentaires. Ils peuvent être décrits comme participant à un « système immunitaire comportemental » (*behavioral immune system*, Schaller et Park, 2011). L'apparition de nausées au premier trimestre de la grossesse est une source fréquente et importante d'inconfort maternel (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). Ce phénomène peut sembler inadapté : on s'attendrait à ce que la future mère ait particulièrement besoin de s'alimenter afin de favoriser le développement de l'embryon. Cependant, cela revient à négliger deux paramètres essentiels. D'une part, la prise de masse de l'embryon est faible au premier trimestre, si bien qu'une diminution de l'appétit à cette période de la grossesse est généralement anodine (Nesse et Williams, 1996, p. 88). D'autre part, le premier trimestre constitue une période de vulnérabilité importante pour l'embryon, puisqu'il est marqué par la différenciation des principaux tissus (ibid.). Ainsi, les nausées du premier trimestre constituent un mécanisme de défense pertinent dans un environnement où l'innocuité des aliments est loin d'être assurée. C'était le cas dans l'environnement d'adaptation évolutive, mais ça l'est vraisemblablement beaucoup moins dans un contexte où les normes de sécurité alimentaires sont exigeantes. On peut ainsi voir dans les nausées du premier trimestre une inadéquation évolutive, le reliquat d'un système protecteur dont l'objet a, sauf cas particulier, disparu. Serait-il injustifié de chercher à soulager ce symptôme avec pour seul argument son caractère *normal* ?

73 Pourquoi de telles douleurs existent-elles ? On peut spéculer sur leur phylogenèse, mais l'explication qui me semble la plus parcimonieuse est la suivante. Les douleurs chroniques ont un impact suffisamment modéré sur la valeur sélective dans l'environnement d'adaptation évolutive pour que les pressions de sélection en faveur d'un mécanisme d'extinction de ces dernières soient minimales. À titre d'exemple, les douleurs oncologiques sont associées à des contextes où la valeur sélective serait d'ores et déjà effondrée en l'absence de traitement. Les douleurs neuropathiques sont, quant à elles, fréquemment séquellaires de lésions qui auraient été létales sans les progrès de la médecine. La sélection naturelle ne se préoccupe définitivement pas de notre bien-être.

4.3. Quelques principes de psychiatrie évolutionniste

En conclusion, je souhaite proposer des principes de psychiatrie évolutionniste fondés sur les développements du présent travail. J'ose espérer qu'ils pourront contribuer aux réflexions théoriques et pratiques des professionnels, des patients et des proches de personnes présentant des troubles psychiatriques.

L'explication d'un diagnostic doit inclure ses causes proximales et ses causes évolutionnistes. La loi française impose au diagnosticien de fournir au patient une information scientifiquement étayée, claire et appropriée. En outre, l'information étayée constitue une dimension incontournable de l'instauration d'une alliance thérapeutique de qualité (Cungi, 2016, p. 78-81). Elle comporte généralement des indications sur les hypothèses étiologiques du trouble, mais il apparaît essentiel d'y adjoindre une information sur ses possibles causes évolutionnistes. Celles-ci peuvent être de deux formes. Il peut s'agir, le cas échéant, d'expliquer en quoi un symptôme peut constituer une adaptation actuelle ou ancestrale. Lorsqu'on suspecte qu'un symptôme est lié à un authentique dysfonctionnement, par exemple dans le contexte de la schizophrénie, il peut être utile de rappeler que le trouble à l'origine du symptôme est lui-même lié à une vulnérabilité non pas individuelle mais propre à l'ensemble de notre espèce. Notons qu'une maladie ou un trouble n'est jamais une adaptation per se. Ce qui peut constituer une adaptation est la propension à développer un symptôme (p. ex. selon le principe du détecteur de fumée) ou un trouble (p. ex. par emballement du jeu social). À titre d'exemple, le principe du détecteur de fumée (voir 4.1.2.) peut constituer une base pertinente pour aborder les symptômes d'une personne présentant un trouble panique.

La fonction du symptôme doit être interrogée avant toute décision thérapeutique. De nombreux symptômes ne reflètent pas des défaillances d'organe mais constituent des mécanismes de défense. Si l'on suspecte qu'un symptôme psychiatrique, tel que l'humeur basse ou la méfiance constitue un tel mécanisme, il faut s'interroger sur la pertinence de l'éliminer. En particulier, cette perspective invite à la prudence dans la prescription d'anxiolytiques, dans un contexte où la levée de l'anxiété pourrait s'accompagner d'un passage à l'acte, notamment autoagressif. La corrélation entre consommation de benzodiazépine et passage à l'acte suicidaire est connue (Neutel et Patten, 1997) et l'approche évolutionniste constitue un argument en faveur d'un lien causal.

L'explication évolutionniste constitue un critère de plausibilité biologique. Les critères de Bradford Hill permettent d'évoquer un lien causal dans le contexte de la recherche

sur l'étiologie d'un trouble ou l'efficacité propre d'un traitement (Hill, 1965). Le critère de *plausibilité biologique* est généralement envisagé comme la connaissance d'un mécanisme proximal faisant le lien entre cause et conséquence. J'espère avoir montré que l'existence d'une explication évolutionniste est tout aussi pertinente.

On ne peut postuler de mécanisme psychopathologique ou psychothérapeutique sans lui adjoindre de scénario évolutionniste crédible. Il s'agit d'un critère nécessaire mais non suffisant, permettant d'exclure des concepts non pertinents sans s'assurer que ceux qui restent le sont tous. Considérons l'hypothétique mécanisme de *refoulement*, par lequel « le sujet cherche à repousser ou maintenir dans l'inconscient des représentations [...] liées à une pulsion » (Laplanche et Pontalis, 2007, p. 392). Il faudrait expliquer comment aurait été sélectionné un mécanisme d'allure complexe, dont l'avantage en termes de valeur sélective n'est pas évident. La sélection naturelle est indifférente à notre bien-être. En l'absence d'un scénario phylogénétique qui expliquerait son existence, il semblerait prudent de ne pas faire appel à un tel concept. Considérons l'*exposition* à un stimulus anxiogène. Si elle est non suivie des conséquences aversives présumées, c'est-à-dire du contenu de cognitions catastrophistes plus ou moins égocentriques, cela infirme certaines croyances préalables sur la dangerosité de la situation évocatrice (Bateson et al., 2011). L'intérêt d'un système nerveux étant lié à la plasticité comportementale associée, il est vraisemblable que le seuil de déclenchement d'une émotion telle que la peur puisse être modifié en fonction des contingences environnementales. Cela conférerait, dans certaines situations (voir 3.2.1.), un intérêt thérapeutique à l'exposition aux situations anxiogènes. L'approche évolutionniste fournit un rationnel théorique à une telle stratégie psychothérapeutique.

Il faut tenir compte de l'environnement. La notion d'adaptation est dépourvue de sens si elle n'est pas associée à un contexte environnemental : un trait ne peut être adaptatif que dans un environnement donné. Dans une grande partie du règne animal, l'environnement est le plus souvent constitué d'autres êtres vivants (voir encadré 6), eux-mêmes sujets à la sélection naturelle et à la dérive génétique. Dans l'espèce humaine, l'environnement social constitue une dimension saillante du paysage adaptatif. En présence d'un trouble psychiatrique donné, il faut donc s'interroger sur l'existence d'une adversité environnementale qui pourrait expliquer l'apparition ou le maintien d'un ensemble de symptômes. Un fléchissement thymique peut ainsi constituer une stratégie de sortie d'un piège abscons social. L'anamnèse d'un épisode dépressif devrait comporter la recherche de telles situations.

La théorie de l'évolution n'est pas normative. J'ai beaucoup insisté sur la possible valeur adaptative de certains symptômes. Or, cette notion, bien qu'en apparence normative, doit s'entendre de façon strictement descriptive. La valeur sélective est une donnée quantifiable (voir encadré 1) dans un environnement donné. Attribuer un caractère prescriptif à une théorie scientifique descriptive constitue un paralogisme naturaliste (*naturalistic fallacy*, Moore, 1903/2005, §10). J'ai fréquemment souligné l'indifférence de la sélection naturelle à notre bien-être. Cela n'implique en rien que *nous* devrions partager cette indifférence. J'ai par ailleurs souvent insisté sur la notion d'adaptation de l'individu à son environnement. Or, nous pouvons aujourd'hui faire en sorte d'adapter l'environnement aux individus. La description d'un handicap ne peut se réduire à celle de déficits fonctionnels. Ces derniers ne sont source de handicap que dans la mesure où l'environnement est tel qu'ils engendrent des limitations de participation. Pour lutter contre ces dernières, une prise en compte de l'environnement social peut nous permettre d'identifier des leviers d'actions pertinents sur le plan social. Dans le contexte de la santé mentale, cela passe par une meilleure compréhension des difficultés engendrées par les troubles, par leur déstigmatisation et par l'élaboration d'une réflexion sur l'organisation sociale et les adaptations environnementales susceptibles de limiter leur retentissement. J'ai bon espoir que la pensée évolutionniste pourra contribuer à ce programme.

Références bibliographiques

- Aderka, I. M., Weisman, O., Shahar, G., & Gilboa-Schechtman, E. (2009). The roles of the social rank and attachment systems in social anxiety. *Personality and Individual Differences, 47*(4), 284-288. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.03.014>
- Adler, J., & Tso, W.-W. (1974). « Decision »-making in bacteria : Chemotactic response of *Escherichia coli* to conflicting stimuli. *Science, 184*(4143), 1292-1294. <https://doi.org/10.1126/science.184.4143.1292>
- Adriano, F., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2012). Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia : A review and meta-analysis. *The Neuroscientist, 18*(2), 180-200. <https://doi.org/10.1177/1073858410395147>
- Alibert, P. (2016). Les contraintes. In F. Thomas, T. Lefèvre, & M. Raymond (Éds.), *Biologie évolutive* (2ème édition). De Boeck Supérieur.
- Alizon, S. (2020). *Évolution, écologie et pandémies. Faire dialoguer Pasteur et Darwin*. Points.
- Allen, N. B., & Badcock, P. B. T. (2003). The social risk hypothesis of depressed mood : Evolutionary, psychosocial, and neurobiological perspectives. *Psychological Bulletin, 129*(6), 887-913. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.6.887>
- Alt, F., Oltz, E., Young, F., Gorman, J., Taccioli, G., & Chen, J. (1992). VDJ recombination. *Immunology Today, 13*(8), 306-314.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology, 131*(1), e15-e30. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002456>
- American Psychiatric Association. (2015). *DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson.
- Andreou, C., & Borgwardt, S. (2020). Structural and functional imaging markers for susceptibility to psychosis. *Molecular Psychiatry, 25*(11), 2773-2785. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0679-7>
- Bandura, A., Jeffery, R. W., & Wright, C. L. (1974). Efficacy of participant modeling as a function of response induction aids. *Journal of Abnormal Psychology, 83*(1), 56-64. <https://doi.org/10.1037/h0036258>
- Barde, Y.-A. (1989). Trophic factors and neuronal survival. *Neuron, 2*(6), 1525-1534.

- [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90040-8](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90040-8)
- Bateson, M., Brilot, B., & Nettle, D. (2011). Anxiety : An evolutionary approach. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 56(12), 707-715.
<https://doi.org/10.1177/0706743711105601202>
- Baym, M., Lieberman, T. D., Kelsic, E. D., Chait, R., Gross, R., Yelin, I., & Kishony, R. (2016). Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes. *Science*, 353(6304), 1147-1151. <https://doi.org/10.1126/science.aag0822>
- Bellisari, A. (2008). Evolutionary origins of obesity. *Obesity Reviews*, 9(2), 165-180.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00392.x>
- Bliss, T. V. P., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory : Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39.
<https://doi.org/10.1038/361031a0>
- Bober, M., & Duker, A. (2013). Dysplasie tanatophore. In *Orphanet*.
- Bonnot, O., Anderson, G. M., Cohen, D., Willer, J. C., & Tordjman, S. (2009). Are patients with schizophrenia insensitive to pain? A reconsideration of the question. *The Clinical Journal of Pain*, 25(3), 244-252. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318192be97>
- Boyer, P. (2006). *Et l'homme créa les dieux : Comment expliquer la religion*. Gallimard.
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia : A review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
- Brüne, M. (2005). « Theory of mind » in schizophrenia : A review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 21-42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi002>
- Brüne, M. (2016). *Textbook of evolutionary psychiatry and psychosomatic medicine : The origins of psychopathology* (Second edition). Oxford University Press.
- Bundy, H., Stahl, D., & MacCabe, J. H. (2011). A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives : Fertility in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(2), 98-106.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01623.x>
- Burnol, A.-F. (2019). Physiopathologie de l'insulinorésistance. In *EMC - endocrinologie-nutrition* (Vol. 16).
- Buss, D. M., Haselton, M. G., Shackelford, T. K., Bleske, A. L., & Wakefield, J. C. (1998). Adaptations, exaptations and sprandels. *American Psychologist*, 53, 533-548.
- Cannon, W. B. (1914). The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 33(2), 356-372.

<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1914.33.2.356>

- Carbone, C., & Narbonne, G. M. (2014). When life got smart : The evolution of behavioral complexity through the Ediacaran and early Cambrian of NW Canada. *Journal of Paleontology*, *88*(2), 309-330. <https://doi.org/10.1666/13-066>
- Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., Venturi, P., Jones, L. A., Lewis, S. W., Sham, P. C., Gottesman, I. I., Farmer, A. E., McGuffin, P., Reveley, A. M., & Murray, R. M. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders : The Maudsley twin psychosis series. *Archives of General Psychiatry*, *56*(2), 162. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.162>
- Carter, A. J. R., & Nguyen, A. Q. (2011). Antagonistic pleiotropy as a widespread mechanism for the maintenance of polymorphic disease alleles. *BMC Medical Genetics*, *12*(160).
- Carter, G. G., & Wilkinson, G. S. (2013). Food sharing in vampire bats : Reciprocal help predicts donations more than relatedness or harassment. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *280*(1753), 20122573. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.2573>
- Chan, R. C. K., Di, X., McAlonan, G. M., & Gong, Q. -y. (2011). Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia : An activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(1), 177-188. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp073>
- Changeux, J.-P., & Danchin, A. (1976). Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature*, *264*(5588), 705-712. <https://doi.org/10.1038/264705a0>
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., & Whiteford, H. A. (2018). Global epidemiology and burden of schizophrenia : Findings from the global burden of disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(6), 1195-1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Chechik, G., Meilijson, I., & Ruppin, E. (1998). Synaptic pruning in development : A computational account. *Neural Computation*, *10*(7), 1759-1777. <https://doi.org/10.1162/089976698300017124>
- Cosmides, L., & Tooby, J. (1999). Toward an evolutionary taxonomy of treatable conditions. *Journal of Abnormal Psychology*, *108*(3), 453-464. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.108.3.453>
- Cosmides, L., Tooby, J., Fiddick, L., & Bryant, G. A. (2005). Detecting cheaters. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(11), 505-506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.09.005>

- Cottraux, J. (2017). *Les psychothérapies cognitives et comportementales* (6ème édition). Elsevier Masson. <http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294750090>
- Crow, T. (2000). Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language : A resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 118-129. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00029-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00029-6)
- Cungi, C. (2016). *L'alliance thérapeutique* (Nouvelle éd). Retz.
- David, P., & Samadi, S. (2011). *La théorie de l'évolution. Une logique pour la biologie*. Flammarion.
- Dawkins, R. (2003). *Le gène égoïste*. Odile Jacob.
- Dawkins, R. (2016). *The extended phenotype. The long reach of the gene*. Oxford University Press.
- Debove, S. (2021). *Pourquoi notre cerveau a inventé le bien et le mal*. humenSciences.
- Dennett, D. C. (1993). *Consciousness explained*. Penguin Books.
- Deonna, J., & Teroni, F. (2008). *Qu'est-ce qu'une émotion ?* J. Vrin.
- Desrosiers, L., & Paquette, D. (2016). Perspective évolutionniste du trouble de personnalité limite. In P. Plusquellec, D. Paquette, F. Thomas, & M. Raymond, *Les troubles psy expliqués par la théorie de l'évolution : Comprendre les troubles de la santé mentale grâce à Darwin*. De Boeck supérieur.
- Dudley, R. (2000). Evolutionary origins of human alcoholism in primate frugivory. *The Quarterly Review of Biology*, 75(1), 3-15. <https://doi.org/10.1086/393255>
- Dudley, R. (2002). Fermenting fruit and the historical ecology of ethanol ingestion : Is alcoholism in modern humans an evolutionary hangover?: Evolutionary origins of alcohol consumption. *Addiction*, 97(4), 381-388. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00002.x>
- Dudley, R. (2014). *The drunken monkey : Why we drink and abuse alcohol*. University of California Press.
- Dunbar, R. I. M. (1992). Neocortex size as a constraint on group size in primates. *Journal of Human Evolution*, 22(6), 469-493. [https://doi.org/10.1016/0047-2484\(92\)90081-J](https://doi.org/10.1016/0047-2484(92)90081-J)
- Dunbar, R. I. M. (1993). Coevolution of neocortical size, group size and language in humans. *Behavioral and Brain Sciences*, 16(4), 681-694. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00032325>
- Edelman, G. M. (1982). Group selection and phasic reentrant signaling : A theory of higher brain function. In V. B. Mountcastle & G. M. Edelman (Éds.), *The mindful brain : Cortical organization and the group-selective theory of higher brain function*. MIT Pr.

- Fan, S., Hansen, M. E. B., Lo, Y., & Tishkoff, S. A. (2016). Going global by adapting local : A review of recent human adaptation. *Science*, *354*(6308), 54-59.
<https://doi.org/10.1126/science.aaf5098>
- Feinberg, I. (1983). Schizophrenia : Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research*, *17*(4), 319-334.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90038-3)
- Fisher, R. (1915). The evolution of sexual preference. *Eugenics Review*, *7*, 184-192.
- Fitch, W. M., Bush, R. M., Bender, C. A., & Cox, N. J. (1997). Long term trends in the evolution of H(3) HA1 human influenza type A. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *94*(15), 7712-7718. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.7712>
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.-M., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, *316*(5826), 889-894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>
- Frith, C. D. (2015). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia* (Classic edition). Psychology Press, Taylor & Francis Group.
- Frith, U. (2008). *Autism : A very short introduction*. Oxford University Press.
- Frith, U. (2010). *L'énigme de l'autisme* (2e éd). O. Jacob.
- Fromer, M., Pocklington, A. J., Kavanagh, D. H., Williams, H. J., Dwyer, S., Gormley, P., Georgieva, L., Rees, E., Palta, P., Ruderfer, D. M., Carrera, N., Humphreys, I., Johnson, J. S., Roussos, P., Barker, D. D., Banks, E., Milanova, V., Grant, S. G., Hannon, E., ... O'Donovan, M. C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, *506*(7487), 179-184.
<https://doi.org/10.1038/nature12929>
- Galtier, N., & Duret, L. (2016). Évolution moléculaire. In F. Thomas, T. Lefèvre, & M. Raymond (Éds.), *Biologie évolutive* (2ème édition). De Boeck Supérieur.
- Gatenby, R. A. (2009). A change of strategy in the war on cancer. *Nature*, *459*(7246), 508-509. <https://doi.org/10.1038/459508a>
- Gatenby, R. A., Silva, A. S., Gillies, R. J., & Frieden, B. R. (2009). Adaptive therapy. *Cancer Research*, *69*(11), 4894-4903. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3658>
- Gilpin, N., & Koob, G. (2008). Neurobiology of alcohol dependence. *Alcohol Research & Health*, *31*(3), 185-195.

- Godfrey-Smith, P. (2018). *Other minds. The octopus and the evolution of intelligent life*. William Collins.
- Gould, S. J. (1990). *Wonderful life : The Burgess shale and the nature of history*. Hutchinson Radius.
- Gould, S., Jay, & Lewontin, R. C. (1979). The spandrels of San Marco and the panglossian paradigm : A critique of the adaptationist programme. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 205(1161), 581-598.
<https://doi.org/10.1098/rspb.1979.0086>
- Gropman, A. L., Summar, M., & Leonard, J. V. (2007). Neurological implications of urea cycle disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(6), 865-879.
<https://doi.org/10.1007/s10545-007-0709-5>
- Grosberg, R. K., & Strathmann, R. R. (2007). The evolution of multicellularity : A minor major transition? *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 38(1), 621-654. <https://doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.36.102403.114735>
- Haig, D. (1996). Altercation of generations : Genetic conflicts of pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 35(3), 226-232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00035.x>
- Hamilton, W. D. (1964a). The genetical evolution of social behaviour. I. *Journal of Theoretical Biology*, 7(1), 1-16. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(64\)90038-4](https://doi.org/10.1016/0022-5193(64)90038-4)
- Hamilton, W. D. (1964b). The genetical evolution of social behaviour. II. *Journal of Theoretical Biology*, 7(1), 17-52. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(64\)90039-6](https://doi.org/10.1016/0022-5193(64)90039-6)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer : The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hernán, M. A., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F., & Gestal-Otero, J. J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease : Coffee, Smoking, and PD. *Annals of Neurology*, 52(3), 276-284.
<https://doi.org/10.1002/ana.10277>
- Hill, K., & Hurtado, A. M. (1991). The evolution of premature reproductive senescence and menopause in human females : An evaluation of the "grandmother hypothesis". *Human Nature*, 2(4), 313-350. <https://doi.org/10.1007/BF02692196>
- Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., & Nordentoft, M. (2017). Years of potential life

- lost and life expectancy in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 295-301. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
- Hofberg, K., & Brockington, I. (2000). Tokophobia : An unreasoning dread of childbirth: A series of 26 cases. *British Journal of Psychiatry*, 176(1), 83-85. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.1.83>
- Hohwy, J. (2013). *The predictive mind* (First edition). Oxford University Press.
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia : A systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology*, 24(4_suppl), 81-90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Houghton, P. (1990). The adaptive significance of Polynesian body form. *Annals of Human Biology*, 17(1), 19-32. <https://doi.org/10.1080/03014469000000752>
- Hublin, J.-J., & Seytre, B. (2016). *Quand d'autres hommes peuplaient la Terre : Nouveaux regards sur nos origines*. Flammarion.
- Huxley, J., Mayr, E., Osmond, H., & Hoffer, A. (1964). Schizophrenia as a genetic morphism. *Nature*, 204(4955), 220-221. <https://doi.org/10.1038/204220a0>
- Hyland, M. E. (1987). Control theory interpretation of psychological mechanisms of depression : Comparison and integration of several theories. *Psychological Bulletin*, 102(1), 109-121. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.102.1.109>
- Jablensky, A., & Sartorius, N. (1988). Is schizophrenia universal? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78(S344), 65-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb09003.x>
- Jablonski, N. G., & Chaplin, G. (2010). Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(Supplement_2), 8962-8968. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914628107>
- Jaeger, C. (2019). Physiologie du vieillissement. In *EMC - Traité de Médecine Akos* (Vol. 14).
- Jardri, R., & Denève, S. (2013). Circular inferences in schizophrenia. *Brain*, 136(11), 3227-3241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt257>
- Jeste, D. V., del Carmen, R., Lohr, J. B., & Wyatt, R. J. (1985). Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Comprehensive Psychiatry*, 26(6), 493-503. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(85\)90016-1](https://doi.org/10.1016/0010-440X(85)90016-1)
- Ji, E., Lejuste, F., Sarrazin, S., & Houenou, J. (2019). From the microscope to the magnet : Disconnection in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 98, 47-57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.005>
- Katz, S., & Voigt, M. (1986). Bread and beer : The early use of cereals in the human diet.

- Expedition*, 28(2), 23-35.
- Keller, M. C., & Miller, G. (2006). Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders : Which evolutionary genetic models work best? *Behavioral and Brain Sciences*, 29(4), 385-404. <https://doi.org/10.1017/S0140525X06009095>
- Keller, M. C., & Nesse, R. M. (2005). Is low mood an adaptation? Evidence for subtypes with symptoms that match precipitants. *Journal of Affective Disorders*, 86(1), 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.12.005>
- Keller, M. C., & Nesse, R. M. (2006). The evolutionary significance of depressive symptoms : Different adverse situations lead to different depressive symptom patterns. *Journal of Personality and Social Psychology*, 91(2), 316-330. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.91.2.316>
- Kéri, S. (2009). Genes for psychosis and creativity : A promoter polymorphism of the neuregulin 1 gene is related to creativity in people with high intellectual achievement. *Psychological Science*, 20(9), 1070-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02398.x>
- Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., Ormel, J., Üstün, T. B., & Wang, P. S. (2009). The global burden of mental disorders : An update from the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 18(1), 23-33. <https://doi.org/10.1017/S1121189X00001421>
- Krebs, M.-O. (2015). *Signes précoces de schizophrénie. Des prodromes à la notion de prévention*. Dunod. <https://go.openathens.net/redirector/umoncton.ca?url=https%3A%2F%2Fwww.cairn.info%2Fsignes-precoces-de-schizophrenie--9782100738434.htm>
- Kuhn, S. (2019). Prisoner's dilemma. In E. N. Zalta (Éd.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Winter 2019, p. <https://plato.stanford.edu/archives/win2019/entries/prisoner-dilemma/>).
- Laplanche, J., & Pontalis, J.-B. (2007). *Vocabulaire de la psychanalyse* (5e éd). Presses universitaires de France.
- Lecarpentier, E., Fournier, T., Guibourdenche, S., Gil, S., & Tsatsaris, V. (2016). Le placenta humain. In *EMC - Obstétrique/gynécologie* (Vol. 10).
- Leclercq, I., & Manuguerra, J.-C. (2013). Grippe. In *EMC - Maladies infectieuses* (Vol. 10).
- Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H., Schuch, P., Wüst, S., Pruessner, J. C., Rietschel, M., Deuschle, M., & Meyer-Lindenberg, A. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474(7352), 498-501. <https://doi.org/10.1038/nature10190>

- Ledoux, J. (2012). Rethinking the emotional brain. *Neuron*, 73(4), 653-676.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.004>
- Lenormand, T., Roze, D., Cheptou, P.-O., & Maurice, S. (2016). L'évolution du sexe : Un carrefour pour la biologie évolutive. In F. Thomas, T. Lefèvre, & M. Raymond (Éds.), *Biologie évolutive* (2ème édition). De Boeck Supérieur.
- Levin, B. R., Perrot, V., & Walker, N. (2000). Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. *Genetics*, 154(3), 985-997.
- Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 409-432.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754>
- Li, T.-K., Yin, S.-J., Crabb, D. W., O'Connor, S., & Ramchandani, V. A. (2001). Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25(1), 136-144. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2001.tb02138.x>
- Lie, R. T., Rasmussen, S., Brunborg, H., Gjessing, H. K., Lie-Nielsen, E., & Lorentz, M. I. (1998). Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia : Population based study. *British Medical Journal*, 316(7141), 1343-1347.
- Liou, T. (2020). Mucoviscidose. In *Orphanet*.
- López-García, P., & Moreira, D. (2016). Origine et histoire de la vie. In F. Thomas, T. Lefèvre, & M. Raymond (Éds.), *Biologie évolutive* (2ème édition). De Boeck Supérieur.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Mahendra, B. (1981). Where have all the catatonics gone? *Psychological Medicine*, 11(4), 669-671. <https://doi.org/10.1017/S0033291700041155>
- Manolio, T. A. (2010). Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *New England Journal of Medicine*, 363(2), 166-176.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0905980>
- McGlashan, T. H. (2006). At issue : Is natural selection rendering schizophrenia less severe? *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 428-429. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj081>
- McGrath, J. J. (2005). Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology—The NAPE lecture 2004. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111(1), 4-11.

- <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00467.x>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia : A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, *30*(1), 67-76.
<https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia : The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, *2*(1), 13.
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-2-13>
- Mellor, C. S. (1970). First rank symptoms of schizophrenia : I. The frequency in schizophrenics on admission to hospital II. Differences between individual first rank symptoms. *British Journal of Psychiatry*, *117*(536), 15-23.
<https://doi.org/10.1192/S0007125000192116>
- Menzies, R. G., & Clarke, J. C. (1995). The etiology of phobias : A nonassociative account. *Clinical Psychology Review*, *15*(1), 23-48. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(94\)00039-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(94)00039-5)
- Mineka, S., Keir, R., & Price, V. (1980). Fear of snakes in wild- and laboratory-reared rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Animal Learning & Behavior*, *8*(4), 653-663.
<https://doi.org/10.3758/BF03197783>
- Mineka, S., & Öhman, A. (2002). Phobias and preparedness : The selective, automatic, and encapsulated nature of fear. *Biological Psychiatry*, *52*(10), 927-937.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01669-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01669-4)
- Moore, G. E. (2005). *Principia ethica*. Barnes & Noble Books.
- Mowry, B. J., Lennon, D. P., & Felice, C. N. (1994). Diagnosis of schizophrenia in a matched sample of Australian aborigines. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *90*(5), 337-341.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01603.x>
- Myles, S., Hradetzky, E., Engelken, J., Lao, O., Nürnberg, P., Trent, R. J., Wang, X., Kayser, M., & Stoneking, M. (2007). Identification of a candidate genetic variant for the high prevalence of type II diabetes in Polynesians. *European Journal of Human Genetics*, *15*(5), 584-589. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201793>
- Nafee, T., Farrell, W., Carroll, W., Fryer, A., & Ismail, K. (2007). Review article : Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *115*(2), 158-168. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01528.x>
- Neel, J. V. (1962). Diabetes mellitus : A « thrifty » genotype rendered detrimental by « progress »? *American Journal of Human Genetics*, *14*, 353-362.

- Nesse, R. M. (2000). Is depression an adaptation? *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 14.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.14>
- Nesse, R. M. (2006). The smoke detector principle : Natural selection and the regulation of defensive responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935(1), 75-85.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03472.x>
- Nesse, R. M. (2020). *Good reasons for bad feelings : Insights from the frontier of evolutionary psychiatry*. Penguin Books.
- Nesse, R. M., & Williams, G. C. (1996). *Why we get sick : The new science of Darwinian medicine*. Vintage Books.
- Nettle, D., & Bateson, M. (2012). The evolutionary origins of mood and its disorders. *Current Biology*, 22(17), R712-R721. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.020>
- Neutel, C. I., & Patten, S. B. (1997). Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Annals of Epidemiology*, 7(8), 568-574.
[https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(97\)00126-9](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(97)00126-9)
- Nozick, R. (1969). Newcomb's problem and two principles of choice. In N. Rescher (Éd.), *Essays in honor of Carl G. Hempel. A tribute on the occasion of his sixty-fifth birthday*. Springer Netherlands.
- Okada, N., Fukunaga, M., Yamashita, F., Koshiyama, D., Yamamori, H., Ohi, K., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Watanabe, Y., Yahata, N., Nemoto, K., Hibar, D. P., van Erp, T. G. M., Fujino, H., Isobe, M., Isomura, S., Natsubori, T., Narita, H., Hashimoto, N., ... Hashimoto, R. (2016). Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 21(10), 1460-1466.
<https://doi.org/10.1038/mp.2015.209>
- Okasha, S. (2020). Biological altruism. In E. N. Zalta (Éd.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2020, p. <https://plato.stanford.edu/archives/sum2020/entries/altruism-biological>).
- Olivieri, I., Vitalis, R., & Gouyon, P.-H. (2016). Génétique et évolution des populations et des métapopulations. In F. Thomas, T. Lefèvre, & M. Raymond (Éds.), *Biologie évolutive* (2ème édition). De Boeck Supérieur.
- Olsson, A., & Phelps, E. A. (2007). Social learning of fear. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1095-1102. <https://doi.org/10.1038/nn1968>
- Organisation mondiale de la santé. (2019). *Principaux repères sur la schizophrénie*.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Organisation mondiale de la santé. (2020a). *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics*.

<https://icd.who.int/browse11>

- Organisation mondiale de la santé. (2020b). *Obésité et surpoids. Principaux faits*.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Orygen. (2016). *Australian clinical guidelines for early psychosis. Second edition*.
- Oudejans, C. B. M., & van Dijk, M. (2008). Placental gene expression and pre-eclampsia. *Placenta*, 29, 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.09.005>
- Owen, M. J., Craddock, N., & O'Donovan, M. C. (2010). Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 67(7), 667. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.69>
- Paley, W. (2008). *Natural theology or Evidence of the existence and attributes of the deity, collected from the appearances of nature* (M. D. Eddy, Éd.; 1. publ. as an Oxford world's classics paperback, reissued). Oxford University Press.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P., & McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet*, 361(9354), 281-288. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12323-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12323-9)
- Pearse, A.-M., & Swift, K. (2006). Transmission of devil facial-tumor disease. *Nature*, 439(2), 549.
- Peng, Y., Shi, H., Qi, X., Xiao, C., Zhong, H., Ma, R. Z., & Su, B. (2010). The ADH1B Arg47His polymorphism in East Asian populations and expansion of rice domestication in history. *BMC Evolutionary Biology*, 10(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-15>
- Piel, F. B., Patil, A. P., Howes, R. E., Nyangiri, O. A., Gething, P. W., Williams, T. N., Weatherall, D. J., & Hay, S. I. (2010). Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nature Communications*, 1(1), 104. <https://doi.org/10.1038/ncomms1104>
- Polimeni, J., & Reiss, J. P. (2002). How shamanism and group selection may reveal the origins of schizophrenia. *Medical Hypotheses*, 58(3), 244-248. <https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1504>
- Preti, A., & Wilson, D. R. (2011). Schizophrenia, cancer and obstetric complications in an evolutionary perspective : An empirically based hypothesis. *Psychiatry Investigation*, 8(2), 77. <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.2.77>
- Price, J., Sloman, L., Gardner, R., Gilbert, P., & Rohde, P. (1994). The social competition

- hypothesis of depression. *British Journal of Psychiatry*, 164(3), 309-315.
<https://doi.org/10.1192/bjp.164.3.309>
- Purves, D. (1980). Neuronal competition. *Nature*, 287(5783), 585-586.
<https://doi.org/10.1038/287585a0>
- Purves, D. (1994). *Neural activity and the growth of the brain*. Cambridge University Press.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., & White, L. E. (2015). *Neurosciences* (5ème édition). De Boeck Supérieur.
- Reik, W., & Walter, J. (1998). Imprinting mechanisms in mammals. *Current Opinion in Genetics & Development*, 8, 154-164.
- Rigalleau, V., Lang, J., & Gin, H. (2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. In *EMC - endocrinologie-nutrition*.
- Room, R., Babor, T., & Rehm, J. (2005). Alcohol and public health. *The Lancet*, 365(9458), 519-530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17870-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17870-2)
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). Successful aging. *The Gerontologist*, 37(4), 433-440.
<https://doi.org/10.1093/geront/37.4.433>
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Salomon, M., Aflalo, E. D., Coll, M., & Lubin, Y. (2015). Dramatic histological changes preceding suicidal maternal care in the subsocial spider *Stegodyphus lineatus* (Araneae : Eresidae). *Journal of Arachnology*, 43(1), 77-85.
<https://doi.org/10.1636/B14-15.1>
- Sananes, N., Gaudineau, A., Akladios, C.-Y., Lecointre, L., & Langer, B. (2016). Hypertension artérielle et grossesse. In *EMC - Obstétrique/gynécologie* (Vol. 11).
- Sara, S. J. (2009). The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 211-223. <https://doi.org/10.1038/nrn2573>
- Scarantino, A., & Sousa, R. (2021). Emotion. In *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Summer 2021). <<https://plato.stanford.edu/archives/sum2021/entries/emotion/>>
- Schaller, M., & Park, J. H. (2011). The behavioral immune system (and why it matters). *Current Directions in Psychological Science*, 20(2), 99-103.
<https://doi.org/10.1177/0963721411402596>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.
<https://doi.org/10.1038/nature13595>

- Schneider, M., Debbané, M., Bassett, A. S., Chow, E. W. C., Fung, W. L. A., van den Bree, M. B. M., Owen, M., Murphy, K. C., Niarchou, M., Kates, W. R., Antshel, K. M., Fremont, W., McDonald-McGinn, D. M., Gur, R. E., Zackai, E. H., Vorstman, J., Duijff, S. N., Klaassen, P. W. J., Swillen, A., ... for the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. (2014). Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome : Results from the international consortium on brain and behavior in 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 171(6), 627-639. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070864>
- Seligman, M. E. P. (1971). Phobias and preparedness. *Behavior Therapy*, 2(3), 307-320. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(71\)80064-3](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(71)80064-3)
- Sellgren, C. M., Gracias, J., Watmuff, B., Biag, J. D., Thanos, J. M., Whittredge, P. B., Fu, T., Worringer, K., Brown, H. E., Wang, J., Kaykas, A., Karmacharya, R., Goold, C. P., Sheridan, S. D., & Perlis, R. H. (2019). Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nature Neuroscience*, 22(3), 374-385. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0334-7>
- Shen, E. H., Overly, C. C., & Jones, A. R. (2012). The allen human brain atlas. *Trends in Neurosciences*, 35(12), 711-714. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.09.005>
- Singer, P. (2018). *La libération animale*. Payot & Rivages.
- Stahl, S. M. (2015). *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Médecine sciences publications.
- Stegers, E. A., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 376(9741), 631-644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
- Stevens, A., & Price, J. (2000). *Evolutionary psychiatry : A new beginning* (2nd ed). Routledge.
- Suh, J. J., Pettinati, H. M., Kampman, K. M., & O'Brien, C. P. (2006). The status of disulfiram : A half of a century later. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(3), 290-302. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000222512.25649.08>
- Surget, S., Bourdon, J.-C., & Khoury, M. P. (2013). Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy : A clinical perspective. *OncoTargets and Therapy*, 57. <https://doi.org/10.2147/OTT.S53876>
- Temmingh, H., & Stein, D. J. (2015). Anxiety in patients with schizophrenia : Epidemiology and management. *CNS Drugs*, 29(10), 819-832. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0282-7>
- Thomas, F. (2019). *L'abominable secret du cancer*. Humensciences.

- Tianlong, J., Gongwu, L., & Rolett, B. (2002). Early seafaring in the taiwan strait and the search for austronesian origins. *Journal of East Asian Archaeology*, 4(1), 307-319. <https://doi.org/10.1163/156852302322454576>
- Tishkoff, S. A., Reed, F. A., Ranciaro, A., Voight, B. F., Babbitt, C. C., Silverman, J. S., Powell, K., Mortensen, H. M., Hirbo, J. B., Osman, M., Ibrahim, M., Omar, S. A., Lema, G., Nyambo, T. B., Ghorri, J., Bumpstead, S., Pritchard, J. K., Wray, G. A., & Deloukas, P. (2007). Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*, 39(1), 31-40. <https://doi.org/10.1038/ng1946>
- Tonegawa, S. (1983). Somatic generation of antibody diversity. *Nature*, 302.
- Tonegawa, S. (1987). *Somatic generation of immune diversity. Nobel lecture.* <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/tonogawa-lecture.pdf>
- Tooby, J., & Cosmides, L. (2005). Conceptual foundation of evolutionary psychology. In D. M. Buss, *The handbook of evolutionary psychology*. John Wiley & Sons. http://www.123library.org/book_details/?id=5659
- Tooby, J., & Cosmides, L. (2008). The evolutionary psychology of the emotions and their relationship to internal regulatory variables. In M. Lewis, M. Haviland-Jones, & L. Barrett, *Handbook of emotions*. Guilford.
- Trivers, R. L. (1971). The evolution of reciprocal altruism. *The Quarterly Review of Biology*, 46(1), 35-57. <https://doi.org/10.1086/406755>
- Tryon, D. T. (1995). Proto-Austronesian and the major Austronesian subgroups. In P. S. Bellwood, J. J. Fox, D. T. Tryon, & Australian National University (Éds.), *The Austronesians : Historical and comparative perspectives*. The Australian National University.
- Van Valen, L. (1973). A new evolutionary law. *Evolutionary Theory*, 1(1), 1-30.
- Vanier, M. T. (2010). Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-16>
- Vieira, S., Gong, Q., Scarpazza, C., Lui, S., Huang, X., Crespo-Facorro, B., Tordesillas-Gutierrez, D., de la Foz, V. O.-G., Setien-Suero, E., Scheepers, F., van Haren, N. E. M., Kahn, R., Reis Marques, T., Ciufolini, S., Di Forti, M., Murray, R. M., David, A., Dazzan, P., McGuire, P., & Mechelli, A. (2021). Neuroanatomical abnormalities in first-episode psychosis across independent samples : A multi-centre mega-analysis. *Psychological Medicine*, 51(2), 340-350. <https://doi.org/10.1017/S0033291719003568>
- Viot, G. (2011). Conseil génétique en psychiatrie. *L'information psychiatrique*, 87(7), 595. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8707.0595>

- Wagner, L., & Costa, P. (2014). Andropause. In P. Lopès & F.-X. Poudat (Éds.), *Manuel de sexologie* (2ème édition, p. 109). Elsevier Masson.
- Waldron, T. (2021). *Palaeopathology* (Second edition). Cambridge University Press.
- Watson, J. B., & Rayner, R. (1920). Conditioned emotional reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 3(1), 1-14. <https://doi.org/10.1037/h0069608>
- Watson, P. J., & Andrews, P. W. (2002). Toward a revised evolutionary adaptationist analysis of depression : The social navigation hypothesis. *Journal of Affective Disorders*, 72(1), 1-14. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00459-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00459-1)
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>
- Williams, G. C. (1957). Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*, 11(4), 398. <https://doi.org/10.2307/2406060>
- Wilson, D. R. (1998). Evolutionary epidemiology and manic depression. *British Journal of Medical Psychology*, 71(4), 375-395. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1998.tb00999.x>
- Wilson, M. S., & Maizels, R. M. (2004). Regulation of allergy and autoimmunity in helminth infection. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 26(1), 35-50. <https://doi.org/10.1385/CRIAI:26:1:35>
- Wittman, A. B., & Wall, L. L. (2007). The evolutionary origins of obstructed labor : Bipedalism, encephalization, and the human obstetric dilemma. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 62(11), 739-748. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000286584.04310.5c>
- Wright, S. (1922). Coefficients of inbreeding and relationship. *The American Naturalist*, 56(645), 330-338. <https://doi.org/10.1086/279872>
- Wright, S. (1932). *The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding, and selection in evolution*. Proceedings of the Sixth International Congress on Genetics.
- Young, J. (1979). Learning as a process of selection and amplification. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 72(11), 801-814.
- Yung, A. R., Yung, A. R., Pan Yuen, H., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell'olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., & Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis : The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(11-12), 964-971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>

Zeng, H., Shen, E. H., Hohmann, J. G., Oh, S. W., Bernard, A., Royall, J. J., Glattfelder, K. J., Sunkin, S. M., Morris, J. A., Guillozet-Bongaarts, A. L., Smith, K. A., Ebbert, A. J., Swanson, B., Kuan, L., Page, D. T., Overly, C. C., Lein, E. S., Hawrylycz, M. J., Hof, P. R., ... Jones, A. R. (2012). Large-scale cellular-resolution gene profiling in human neocortex reveals species-specific molecular signatures. *Cell*, *149*(2), 483-496.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.052>

AUTEUR : Nom : Montalvo

Prénom : Sylvain

Date de soutenance : 29 septembre 2021

Titre : Contribution de la biologie de l'évolution à la compréhension des troubles psychiatriques et neurodéveloppementaux

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Psychiatrie DES : Psychiatrie

Mots-clés : Psychiatrie évolutionniste, neurodéveloppement, adaptation, vulnérabilité

Résumé : Quelle est la cause d'une maladie ? Nous sommes habitués à répondre à cette question en termes de causes proximales. Le diabète est lié à l'insulinorésistance, le cancer à des mutations somatiques, la prééclampsie à un défaut d'invasion trophoblastique. Si de telles réponses ont toute leur pertinence, elles n'épuisent pas le champ des explications possibles. La théorie de l'évolution fournit une grille de lecture complémentaire utile à l'appréhension des maladies. Ainsi, l'inadéquation évolutive peut expliquer l'épidémiologie du diabète. Les cellules cancéreuses sont soumises au processus de sélection naturelle. La prééclampsie reflète des divergences d'intérêts évolutifs entre gènes fœtaux d'origines maternelle et paternelle. Je propose de montrer qu'une approche évolutionniste est toute aussi pertinente dans l'explication de la vulnérabilité humaine aux troubles psychiatriques. Certains symptômes, tels que l'anxiété, remplissent ainsi une fonction adaptative face à des contingences environnementales. L'inadéquation évolutive contribue à expliquer notre appétence pour des substances toxiques telles que l'alcool. Qu'en est-il de troubles du neurodéveloppement tels que la schizophrénie ? Il a été proposé que cette dernière présente des avantages cachés pour l'individu ou le groupe, à même d'expliquer l'intrigante constance de son incidence dans le temps et tout autour du globe. Les personnes présentant une schizophrénie seraient ainsi moins sujettes au cancer, plus créatives ou auraient un rôle à jouer dans le groupe humain auquel elles appartiennent. Je montrerai que si de telles explications adaptationnistes ne sont pas convaincantes, la schizophrénie reflète vraisemblablement une vulnérabilité cognitive de l'espèce humaine liée à son histoire évolutive. Tous ces éléments vont m'amener à proposer des principes de psychiatrie évolutionniste, fondés sur la reconnaissance d'une éventuelle fonction des symptômes, de leurs liens avec un contexte environnemental donné et de l'attitude médicale appropriée à la prise en charge des troubles psychiatriques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre Thomas

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Ali Amad

Madame la Docteure Mathilde Horn

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Renaud Jardri