

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Année 2022

N° : 271

THESE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État
Médecine générale

PAR

LETERQ Marine

née le 27 août 1991 à Dijon

**Médecine et théorie de l'évolution : intérêt d'une approche
évolutionniste dans le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)**

Présidente de thèse : Professeure Carmen SCHRÖDER

Directeur de thèse : Docteur Romain COUTELLE, pédopsychiatre,
praticien hospitalier, docteur en neurosciences

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Année 2022

N° : 271

THESE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État
Médecine générale

PAR

LETERQ Marine

née le 27 août 1991 à Dijon

**Médecine et théorie de l'évolution : intérêt d'une approche
évolutionniste dans le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)**

Présidente de thèse : Professeure Carmen SCHRÖDER

Directeur de thèse : Docteur Romain COUTELLE, pédopsychiatre,
praticien hospitalier, docteur en neurosciences



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Édition SEPTEMBRE 2022
Année universitaire 2022-2023

- **Recteur de l'Université**
- **Doyens de la Faculté**
- **Président des Doyens de la Faculté**
- **Doyens honoraires :**
 - [1943-1985]
 - [1986-1994]
 - [1994-2001]
 - [2001-2021]
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. BONNIN Michel
M. BOUJA Jean
M. DEPUEUX Philippe
M. HENRI Jean-Marc
M. KACEMOU Guy
M. LEBLANC Pierre
M. LUCAS Bertrand
M. MOUTIS Olivier
M. TITOUANOV Geoffrey



HÔPITAL UNIVERSITAIRE
DE STRASBOURG (HAS)
Directeur général M. GUY MICHAËL

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MAHEL Jean-Louis : Chaire "Génétique humaine" à compter du 01.12.2001

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

SABHAN Ghaleb : Immunologie Clinique
DUBOIS Hélène : Gynécologie Obstétrique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	UP	Services Hospitaliers actuels / Unités	Spécialité(s) du Collège National des Universités
ADAM Philippe	9990 02	• Pôle de l'appareil locomoteur - Service d'hospitalisation des Urgences et Traumatologie (UH)	50.01 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AGUZZI Chryf	9990 02	• Pôle de Gynécologie Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / UH	54.01 Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale Spécialité : Gynécologie Obstétrique
AKHBI Emmanuel	9994 02	• Pôle de médecine interne, Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie, Diabétologie (MORIS) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques	53.01 Interne ; médecine interne
BAHON Nicolas	9990 902	• Pôle Tête et Cou-CST - Service de Neurologie / Hôpital de Neurologie	49.01 Neurologie
Mme ACTA Marie-Cristine	9990 02	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Neumologie - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie, Embryologie et Cytopathologie Spécialité Biologique
Mme ANTOIN Delphine	9994 02	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiobiologie (ICAM)	47.01 Cancérologie ; Radiobiologie
BENALI Laurent	9990 902	• Pôle MORIS - Service de Rhumatologie / Hôpital de Neumologie	50.05 Rhumatologie
BACHELIER Philippe	9994 02	• Pôle des technologies diagnostiques, thérapeutiques et de la transplantation - Service de chirurgie générale, hépatique et endocrinovase et Transplantation	53.02 Chirurgie générale
BARRAT Sébastien	9990 02	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Hôpital Hôpital-Civil - Institut d'immunologie et d'immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (Spécialité Biologique)
BARRIET Thomas	9990 02	• Pôle Hépatologie de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatologiques	57.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie Spécialité : Hépatologie
Mme BENO-VALLES Mathilde	9990 902	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / UH	54.05 Biologie cellulaire (Spécialité Biologique)
BEAUBIEU Sébastien	9990 02	• Pôle d'Imagerie - UH / Activités Transversales - Institut de Neuro-radiologie Interventionnelle / Hôpital de Neurologie	47.01 Radiologie et imagerie médicale Spécialité Chirurgie
BECHEUR François	9990 902	• Pôle Médecine Chirurgicale de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Neumologie	54.02 Chirurgie Pédiatrique
BENNA Fabrice	9990 02	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.02 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Spécialité : Psychiatrie d'Adultes
BERTECHY Sébastien	9994 02	• Pôle de Psychiatrie et de Santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.02 Psychiatrie d'Adultes
BESTI Guillaume	9990 902	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 3 - Neurobiologie-Imagerie et Neuroanatomie Diagnostique	47.02 Radiologie et imagerie médicale (Spécialité Chirurgie)
BONNET Pascal	9994 02	• Pôle d'organes et Reconstructifs médicaux / UH - Service des Urgences médico-chirurgicales adultes / UH	49.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Spécialité : médecine d'urgence
BLANC Fabrice	9990 902	• Pôle de Pédiatrie - Service Pédiatrie - Diabète - Hôpital de la Souffrance	53.02 Médecine Interne ; Addictologie Spécialité : pédiatrie et biologie du vieillissement
BISCH PASCAL	9990 902	• Pôle de Chirurgie Maxillo-Faciale, Otorhinolaryngologie et Dermatochirurgie - Service de Chirurgie Maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Maxillo-faciale, Otorhinolaryngologie et Dermatochirurgie
BONNEHANS LAURENT	9990 902	• Pôle Médecine Chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 2 - Hôpital de Neumologie	54.02 Pédiatrie
BENNETT François	9990 02	• Pôle de l'appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / UH	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURDIE Vincent	9990 902	• Pôle de Spécialités Médicales Ophtalmologie / UH - Service d'Ophtalmologie / Hôpital Hôpital Civil	53.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CF	Services hospitaliers au Institut / Localisation	Sous-section du conseil national des universités
ALONSO Servio	4005 03	- Pôle Tête et Cou - CTO - Service de Neurologie - Centre de diagnostic / Hôpital Civil	40.01 Neurologie
Mme BRUNO Julie	4005 03	- Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	03.02 Chirurgie générale
MURAT-BENBOU Catherine	4005 03	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Main/Bras et Membre Supérieur / HP	03.04 Upper / chirurgie plastique, reconstructrice et orthopédique
Mme CALLARD-DOLAMBE Sophie	4005 03	- Pôle de Spécialités Médicales Otorhinolaryngologie / ENT - Service de Otolaryngologie Générale et Transplantation / ENT	03.03 Oto-rhino-laryngologie
CASTELLAN Bernard	4005 03	- Pôle Urgences - Médecins Internistes / Centre Antidote - Service de Médecine Médicale / Hôpital de Neuchâtel	40.02 Médecine
CHRYST Nabil	4005 03	- Pôle d'Activité Médico-Chirurgicale Cardia - vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / MC	03.04 Chirurgie vasculaire / médecine vasculaire 03.05 Chirurgie vasculaire
CHRYST Nabil Philippe	4005 03	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du membre inférieur / HP	03.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHAILLET Anne	4005 03	- Pôle de Pathologie Fonctionnelle - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / MC	44.02 Physiologie (système biologique)
Mme CHAILLET Anne	4005 03	- Pôle Tête et Cou - CTO - Serv. d'OTO-rhino-laryngologie et de Chirurgie Laryngo-Gélaté / HP	03.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHÉDARD-MC Marie-Thérèse	4005 03	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Neuchâtel	03.03 Anatomie et cytologie pathologiques (système biologique)
CLAVERY Philippe	4005 03	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie Traumatologie du Membre inférieur / HP	41.01 Analyse Sport-États, orthopédie - traumatologique
COLANGE Olivier	4005 03	- Pôle d'Anesthésie / Réanimation (Chirurgie) / Centre OMC - Service d'Anesthésiologie Réanimation (Chirurgie) / MC	40.02 Anesthésiologie Réanimation / Médecine d'urgence (système Anesthésiologie-Réanimation - Type Clinique)
COLLINGER Nicolas	4005 03	- Pôle Tête et Cou - CTO - Centre d'Investigation Orale / MC et HP	40.02 Neurologie
COSET Bernard	4005 03	- Pôle d'Ophtalmologie, Otorhinolaryngologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	03.02 Dermatologie-Vénérologie
DE BLAY de GABRIELLE	4005 03	- Pôle de Pathologie Fonctionnelle - Service de Pneumologie / Hôpital Civil	03.03 Pneumologie
de SEZE Jérôme	4005 03	- Pôle Tête et Cou - CTO - Centre d'Investigation Orale (CO) - MC / Hôpital de Neuchâtel	40.02 Neurologie
DEBIEZ Christian	4005 03	- Pôle Tête et Cou - CTO - Serv. d'OTO-rhino-laryngologie et de Chirurgie Laryngo-Faciale / HP	03.01 Oto-rhino-laryngologie
DEWILDE Philippe	4005 03	- Pôle de Neurologie Clinique - Service de Neurologie Clinique / Hôpital de Neuchâtel	04.02 Syndrome dépressif / syndrome médicamenteux / syndrome dépressif
Mme DIEZEL-WALTMAN Sabine	4005 03	- Pôle de Biologie - Service de Chimie Médicale / Hôpital de Neuchâtel	41.04 Chimie (Type Clinique)
ELINEZ Matthieu	4005 03	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie Traumatologie du membre inférieur / HP	03.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme ESTE-VALLÉE Natacha	4005 03	- Pôle médecine chirurgicale Pédiatrie - Service de Pédiatrie et / Hôpital de Neuchâtel	04.02 Pédiatrie
Mme FICCA Lucile	4005 03	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - HP Main / Hôpital de Neuchâtel	03.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FIEF-MEREDY Genevieve	4005 03	- Pôle de Biologie - Laboratoire Institut de Biologie / IIM MC et Faculté	41.01 Microbiologie - Virologie / système respiratoire 03.05 Microbiologie - Virologie / Biologie
FATTE Françoise	4005 03	- Pôle de Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et transplantation / HP	03.02 Chirurgie générale
FALLET Pierre Emmanuel	4005 03	- Pôle de Pathologie Fonctionnelle - Service de Chirurgie Fonctionnelle / Hôpital Hôpital Civil	03.03 Chirurgie fonctionnelle et cardiaque vasculaire
FERRAZO Luc Mathieu	4005 03	- Pôle d'Uro - néphrologie - Service d'Urologie / CHU	41.01 Néphrologie / Transfusions 03.05 Urologie
Gauthier René	03 03	- HP - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	41.02 Radiologie et imagerie médicale
GARDY Noline	4005 03	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Hôpital Hôpital Civil	41.02 Radiologie et imagerie médicale (système clinique)
GARDY Julie	4005 03	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Hôpital Hôpital Civil	41.02 Radiologie et imagerie médicale (système clinique)
GARDY David	4005 03	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / OMC - Service d'Ophthalmologie / Hôpital Hôpital Civil	03.02 Ophthalmologie
GAFF Bernard	4005 03	- Pôle de Pathologie Fonctionnelle - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / MC	44.02 Physiologie (système biologique)
GAZDAR Gabriel	4005 03	- Pôle d'Activité Médico-Chirurgicale Cardia - vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / MC	03.04 Chirurgie vasculaire / médecine vasculaire 03.05 Chirurgie vasculaire
GAZDAR Philippe	4005 03	- Pôle médecine chirurgicale Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Neuchâtel	04.02 Chirurgie infantile
GAUCHAT Bernard	4005 03	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Gériatrie, Endocrinologie, - Service de Médecine Interne - Service de Médecine Interne et de Nutrition / HP	04.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie	4005 03	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HP	40.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CP*	Services hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SUTTORIUS Jacques-Éric	MBP CI	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gériatrie (SHEMUS) - Service de Rhumatologie / Hôpital Sainte-Justine	10.01 Rhumatologie
ABBONDIOLO Thierry	MBP CI	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / HEC - Service de Ophtalmologie - Hôpital Maisonneuve / HEC	11.01 Ophtalmologie
ABDOLAH Fadi	MBP MO	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / HEC - Service des Maladies Infectieuses et Parasitaires / HEC	11.02 Ophtal. / Maladies Infectieuses
AKHILIANI Julie	MBP MO	• Pôle d'igiéne - Microbiologie Infectieuse / Centre antipneum - Service de Microbiologie Infectieuse / Hôpital Maisonneuve / HEC	10.02 Médecine Préventive - Épidémiologie
AKOUCHEVICI	MBP MO	• Pôle Mé et Cou - (S70) - Service de Neurologie / Hôpital de Neurologie	10.01 Neurologie
AKHLAGI Alireza	MBP MO	• Pôle d'Urologie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Médicale / CHUQ	11.01 Biophysique et Médecine Nucléaire
AKHOURI Merve Em	MBP CI	• Pôle de Médecine Psychique et de Méditation - Institut universitaire de Médecopneuro / Chénoua	10.01 Médecine Psychique et Méditation
ALGUAC Benoit	MBP CI	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Biologie / HEC MOU / Faculté	11.01 Ophtal. / Bactériologie - virologie (Sociologie)
AKHOURI Merve Em	MBP CI	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gériatrie (SHEMUS) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition / HEC	10.02 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
AKHOURI Merve Laurence	MBP MO	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Santé vasculaire - Service de Cardiologie / Hôpital Maisonneuve / HEC	11.02 Cardiologie
ALTSBACH Serge	MBP CI	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Saboterie - Service Éducation - Gériatrie / Hôpital de la Saboterie	11.01 Ophtal. / GÉRIATRIE et Soins de vieillissement
AKHOURI Merve Laurence	MBP MO	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gériatrie (SHEMUS) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Andrologie / HEC, S / HEC	10.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
AKHOURI Rachid	MBP MO	• Pôle de Neurologie Fonctionnelle - Service de Neurologie / Hôpital Maisonneuve / HEC	11.01 Neurologie
AKHOURI Rachid	MBP MO	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Santé vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Hôpital Maisonneuve / HEC	11.01 Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
AKHOURI Merve Em	MBP CI	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / HEC - Service de Médecine Interne et d'Endocrinologie Clinique / HEC	11.01 Ophtalmologie (Santé Clinique)
AKHOURI Stéphane	MBP CI	• Pôle d'Urologie - Service Urologie - Neurologie Spécialisées / Médecine / HEC	11.01 Andrologie et Médecine Nucléaire (Santé Clinique)
AKHOURI Merve	MBP CI	• Pôle Médecine - Chirurgie de l'Enfant - Service de Neurologie et Neuroanatomie Infantile (SHEMUS)	11.01 Pédiatrie
AKHOURI Merve Emmanuelle	MBP MO	• Pôle d'Urologie - Service d'Urologie / CHUQ	11.01 Ophtal. / Andrologie (Santé Clinique)
AKHOURI Merve Laurence	MBP CI	• Pôle de Médecine Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Maisonneuve / HEC	10.01 Médecine d'urgence - Addictologie (Santé - Addictologie)
AKHOURI Merve	MBP MO	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Maxillo-faciale / Hôpital Maisonneuve / HEC	11.04 Urologie
AKHOURI Merve	MBP CI	• Pôle Médecine - Chirurgie de l'Enfant - Service de Pédiatrie S / Hôpital de Neurologie	11.01 Pédiatrie
AKHOURI Merve Anne	MBP MO	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation cardiaque / HEC	11.04 Ophtal. / Chirurgie vasculaire
AKHOURI Merve Marie	MBP MO	• Pôle d'Urologie - Institut d'Andrologie (SHEMUS) / Faculté de Médecine - Service de Neurobiologie, d'Urologie (SHEMUS) et d'Interventionnalité	11.01 Andrologie
AKHOURI Merve Marie	MBP CI	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Médecine générale et spécialisée / HEC / HEC - Laboratoire de Médecine et de Biologie moléculaire / Neurologie	11.01 Sciences Biologiques de Médecine
AKHOURI Merve	MBP MO	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Maisonneuve / HEC	11.01 Dermatologie
AKHOURI Merve Priscilla	MBP MO	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - 333 Ave / Hôpital de Neurologie	11.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKHOURI Merve	MBP MO	• Pôle d'Urologie - Service d'Urologie médicale / CHUQ	11.01 Cancérologie, Andrologie (Ophtal. / Andrologie)
AKHOURI Merve	MBP MO	• Pôle de Biologie - Département Sciences Fonctionnelles et Santé / HEC	11.01 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (Ophtal. Biologique)
AKHOURI Merve	MBP MO	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / HEC - Service de Médecine Interne et d'Endocrinologie Clinique / HEC	11.01 Ophtalmologie (Santé Clinique)
AKHOURI Merve Léa	MBP MO	• Pôle de Neurologie Fonctionnelle - Service de Neurologie / Hôpital Maisonneuve / HEC	11.01 Neurologie, Santé Clinique
AKHOURI Merve Caroline	MBP CI	• Pôle de Neurologie - Ophtalmologie - Institut de Neurologie / CHUQ	11.01 Ophtalmologie - Neurologie - Andrologie
AKHOURI Merve	MBP CI	• Pôle d'Urologie - Laboratoire d'Andrologie Biologique - Hôpital de Neurologie - Institut d'Andrologie / Faculté de Médecine	11.01 Andrologie / Transfert - Ophtal. Andrologie Biologique

NOM et Prénoms	CF*	Services hospitaliers exerçés / Localisation	Sous-section du conseil national des universités
MAESTRIEU Jean-Michel	6695 05	• Pôle d'activités médicales chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Hôpital Hôtel Dieu	15.05 Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
MEHREZ Nadia	6695 602	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie Médicale / Hôpital Hôtel Dieu	45.02 Parasitologie et Mycologie Option Biologique
MEHTEZ Paul-Edouard	6695 05	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations Chirurgicales / Centre Oncoc - Service d'Anesthésiologie-Réanimation-Chirurgicale / Hôpital Hôtel Dieu	66.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation Spécialité
MEYER Jean	6695 602	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie Théorique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / Hôpital Hôtel Dieu	44.02 Physiologie Option Biologique
MEYER Nicolas	6695 602	• Pôle de Santé Publique et Santé au Travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Hôtel Dieu - Biostatistiques et Informatique / Faculté de Médecine / Hôpital Hôtel Dieu	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication Option Biologique
MEZIANI Farhat	6695 05	• Pôle Ophtalmologie - Réanimations Ophtalmologiques / Centre d'ophtalmologie - Service de Réanimation Ophtalmologique / Hôpital Hôtel Dieu	48.02 Ophtalmologie
MIRAZDEBI Laurent	6695 05	• Pôle de Pharmacie-Pharmacologie - Labo. de Biotechnologie et Pharmacologie Cardio-vasculaire - SAZAS / Hôtel Dieu	48.05 Option : Pharmacologie Fondamentale
MOREL Olivier	6695 602	• Pôle CARDIOPNEUMOLOGIE-CHIRURGICALE Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Hôpital Hôtel Dieu	15.02 Cardiologie
MORIN Bruno	6695 05	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / OMM - Service de Médecine Ophtalmologique et Transplantation / Hôtel Dieu	52.03 Ophtalmologie
MUTTEN Didier	6695 602	• Pôle Hépatogastro-entérologie / Hôtel Dieu - Service de Chirurgie Hépatique et Digestive / Hôtel Dieu	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Jean-Jacques	6695 05	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Médicale / Hôtel Dieu	43.01 Biochimie et Médecine Nucléaire
NEEL Gaëtan	6695 602	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / Hôtel Dieu	47.02 Chimie Thérapeutique ; Radiothérapie Option Radiothérapie Biologique
NEU Jean	6695 602	• Pôle d'Anesthésiologie-Réanimation (Chirurgicale) OMM-ORL - Service Anesthésiologie et de Réanimation (Chirurgicale) - Hôtel Dieu	66.01 Anesthésiologie-Réanimation
NIHONNEAU Jean-Louis	6695 602	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie - Imagerie Hépatique et Cardio-vasculaire / Hôtel Dieu	43.02 Biologie et Imagerie Médicale Option Ophtalmologie
OLIVIERO Nicolas	6695 05	• Pôle d'activités médicales chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Hôpital Hôtel Dieu	15.02 Cardiologie
OLIVEIRA DANILO	6695 602	• Pôle de Pathologie Théorique - Service de Pathologie Théorique / Hôpital Hôtel Dieu	15.02 Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
OLIVEIRA Catherine	6695 05	• Pôle médical-chirurgical de Médecine - Service de Médecine II / Hôpital de Hautepierre	14.01 Médecine
OLIVIERO Thierry	6695 602	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations Chirurgicales / Hôtel Dieu - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la Santé / Faculté	66.05 Anesthésiologie ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence
OLIVEIRA Thierry	6695 602	• Pôle Hépatogastro-entérologie / Hôtel Dieu - Service de Chirurgie Hépatique et Digestive / Hôpital Hôtel Dieu	52.02 Chirurgie digestive
OLIVEIRA Maria	6695 05	• Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation - Service de Chirurgie Hépatique et Digestive / Hôpital Hôtel Dieu	52.02 Chirurgie digestive
OLIVEIRA Thierry	03 05	• CHU - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Oncogène
OLIVEIRA Jean	6695 602	• CHU - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Oncogène
OLIVEIRA Jean	6695 05	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations Chirurgicales / Hôtel Dieu - Service d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	66.01 Anesthésiologie-Réanimation Médecine d'urgence Option Ophtalmologie
OLIVIERO Jean	6695 602	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie, Gériatrie (MÉRIE) - Service de Médecine Interne et Nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
OLIVEIRA Nicolas	6695 05	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie et du Hôpital de Hautepierre	45.02 Neurochirurgie
OLIVEIRA Jean-Christophe	6695 05	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et Hôpital Hôtel Dieu - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.05 Médecine Légale et Droit de la Santé
OLIVIERO Jean-Marc	6695 602	• Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation - Service d'Hépatogastro-entérologie et d'assistance Nutrition / Hôtel Dieu	52.02 Option : Santé environnementale
OLIVEIRA Jean-Marc	6695 602	• Pôle de Biologie - Département Biologie de Développement et Cellules Souches / Hôtel Dieu	44.01 Biochimie et Biologie Moléculaire
OLIVEIRA Serge	6695 05	• Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation - Service de Chirurgie Générale et Digestive / Hôtel Dieu	52.02 Chirurgie générale
OLIVEIRA Benoît	6695 602	• Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation - Service de Chirurgie Générale et Digestive / Hôtel Dieu	52.02 Chirurgie générale
Mme OLIVIERO-BOURDIER Sylvie	6695 602	• Pôle médical-chirurgical de Médecine - Service de Médecine II / Hôpital de Hautepierre	14.01 Médecine
Mme OLI Catherine	6695 05	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Imagerie Hépatique et Cardio-vasculaire / Hôtel Dieu	43.02 Biologie et Imagerie Médicale (opt., ultrason)
OLIVIERO Nicolas	6695 602	• Pôle de Cytochimie-Immunologie - Service de Cytochimie-Immunologie / Hôtel Dieu	54.05 Cytochimie-Immunologie ; cytochimie médicale Option : Cytochimie-Immunologie

NOM et Prénoms	CE*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Disciplines du Conseil National des Universités
GAZER Emad	MDA	+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SNC	01.02 Ophthalmologie
	MC2	- Service d'ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	
GAUCHELINE Hervé	MDA	+ Pôle de Santé Publique et Santé au Travail	40.04 Santé Travail, Information Médicale et Technologies de Communication Santé
	MC2	- Service de Santé Publique / Hôpital Civil	
		+ Biomatériaux et Biomédecine / Institut de Recherche / etc	
GAUJON Christian	MDA	+ Pôle d'otologie, ORL, Neurologie et Neurologie	12.04 Otologie
	CS	- Service de Chirurgie Otolaryngologique / Nouvel Hôpital Civil	
GAUJON Claude	MDA	+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SNC	01.02 Ophthalmologie
	CS	- Service d'ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	
GAUCHY-BUARD Genevieve	MDA	+ Pôle de Biologie	41.06 Biologie (Santé Biologique)
	MC3	- Laboratoire de Diagnostic Biologique / Nouvel Hôpital Civil	
GAUCHES Francis	MDA	+ Pôle d'ophtalmologie, Otorhinolaryngologie et de la Transplantation / Santé au Travail	40.02 Otorhinolaryngologie
	CS	- Service de Réhabilitation Médicale / Hôpital de Hautepierre	
GAUCHES Gilles	MDA	+ Pôle de Psychiatrie et de Santé Mentale	40.04 Psychiatrie , pédopsychiatrie
	CS	- Service de Psychiatrie pour Enfants et Adolescents / MC	
GAUCHES Philippe	MDA	+ Pôle Santé et Loi - CETS	03.02 Santé (Santé Juridique)
	MC3	- Service d'Éthique - Biologie et de Chirurgie Santé Travail / SF	
GAUCHY Laurence	MDA	+ Pôle de Pathologies Respiratoires, Néphrologie et de la Transplantation	02.02 Néphrologie, Hépatologie, Néphrologie, Dialyse, Hépatologie
	CS	- Service d'Épato-Gastro-Entérologie et d'Endocrinologie Nutritionnelle	
GARRA Jean	MDA	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gériatrie, Oncologie	05.05 Rhumatologie
	MC3	- Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	
GEORGE Dominique	MDA	+ Pôle d'actes médicaux chirurgicaux Santé au Travail	12.04 Santé / Médecine Générale
	CS	- Service des Maladies Vasculaires HTA / Pharmacologie (Généraliste)	
GEORGETTE D'Almeida	MDA	+ Pôle Santé et Loi - CETS	40.02 Neurologie
	CS	- Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	
GEORGE Francis	MDA	+ Pôle d'imagerie	43.02 Radiologie et Imagerie Médicale (Santé Générale)
	CS	- Service d'Imagerie L - Imagerie Diagnostique, Onc et Musculaire / SF	
GEORGE Michel	MDA	+ Pôle de Santé Publique et Santé au Travail	40.02 Épidémiologie, économie de la santé et prévention (Santé Biologique)
	MC3	- Département de Santé Publique / Section 3 - Ophthalmologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil	
		+ Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique / MC / Santé	
GETTES Jean	MDA	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gériatrie, Oncologie	05.05 Santé / Santé Endocrinologie
	MC3	- Gériatrie / Hôpital de Hautepierre	
		- Service de Médecine Interne, Dialyse et Maladies Infectieuses	
GEORGETTE Marie	MDA	+ Pôle de Psychiatrie et de Santé Mentale	40.04 Psychiatrie d'adultes
	CS	- Service de Psychiatrie d'urgence, de Soins et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	
GEORGE Odile	MDA	+ Pôle de Biologie	04.02 Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction (Santé Biologique)
	MC3	- Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies Tropicales / Santé	
GEORGE Pascal	MDA	+ Pôle de Santé	01.02 Santé, Santé et Éthique (Santé Développement)
	CS	- Service de Santé et de Biostatistique (Généraliste) / Hôpital de Hautepierre	
GEORGE Jean Christophe Marie	MDA	+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SNC	01.02 Santé / Médecine Interne
	CS	- Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	
GEORGE Philippe	MDA	+ Pôle des Pathologies Respiratoires, Néphrologie et de la Transplantation	02.02 Chirurgie Générale
	MC3	- Service de Chirurgie Générale et de Transplantation Multiviscérale / SF	
		- Coordinateur des Activités de Prévention et Transplantation des SF	
GEORGE Pierre	MDA	+ Pôle Santé et Loi	40.02 Neurologie
	CS	- Centre Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - HEC : Nouvel Hôpital Civil - IFR : Plateau technique de Microbiologie
 * : CS (Chef de service) ou MD (Nouveau Chef de service hospitalier) - Csp : Chef de service par intérim - CSp : Chef de service provisoire (en att)
 CS : Chef d'unité fonctionnelle
 PG : Pôle MD Responsable de Pôle ou MD Non Responsable de Pôle
 SNC : Département Hospitalier (pourvue des fonctions hospitalières sans chef de service)
 SF : Société

AA - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CE*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Disciplines du Conseil National des Universités
GALATI Laurent	MDA	+ Pôle Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SNC	40.02 Médecine Générale
	CS	- Service de Santé Publique / HEC	
GALETTI Jean François	CS	+ Pôle Hépatogastro	02.02 Gastro-Entérologie
		- Service de Gastro-Entérologie - HEC	
GAUDET Eric	CS	+ Pôle Santé et Loi	40.04 Thérapeutiques, Médecine de la Douleur, Addictologie
		- Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur / SF	

R1 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-Ph)

NOM et Prénoms	CV*	Services Hospitaliers de référence / localisation	Section du Conseil National des Universités
Mlle Annaël		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie Nucléaire et Imagerie Moléculaire / CHU	41.21 Médecine et Médecine Nucléaire
Mme YVON DETECH (née)		• Pôle de Pharmacie - Unité de Pharmacie Clinique / Faculté de Médecine	44.23 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BRATTMANN Eric		• Pôle de Spécialités Médicales (Généraliste) / CHU - Service de Néphrologie (transplantation) / CHU	51.03 Néphrologie
Mme BRICOLAGE Sabine		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Hôpital Hôtel Dieu	47.04 Génétique (option Biologique)
BRODIER Cyril		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / CHU	41.21 Médecine et Médecine Nucléaire (option Clinique)
BROUET Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire / CHU	44.21 Biochimie et Biologie moléculaire
BRUNO René		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	41.01 Bactériologie - Mycologie - mycologie hospitalière (option Bactériologie - Mycologie Biologique)
Mme BRUNO Sabine		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie Médicale (PMM) / CHU - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	41.01 Parasitologie et mycologie (option Biologique)
Mme BRUNO Carole		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie Nucléaire et Imagerie Moléculaire / CHU	41.21 Médecine et Médecine Nucléaire
CAMPTO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Clinique / Hôpital Hôtel Dieu	47.03 Immunologie
CAMPTO Sabine		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie Interventionnelle / CHU	41.23 Radiologie et Imagerie médicale (option Clinique)
Mme CÉCILE HIRSH		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie / CHU	41.23 Neurologie
CÉLIERE Jocelyne		• Pôle de Biologie - Département de Biologie Structurale Intégrative / CHU	41.02 Génomique ; transcriptomique (option Biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Clinique / Hôpital Hôtel Dieu	47.03 Immunologie (option Biologique)
CHODAT Philippe		• Pôle d'Imagerie - UMS127 - Imagerie Fonctionnelle / CHU	41.21 Médecine et Médecine Nucléaire
CLERHANT Sylvain		• Pôle Urgences - Médecine Médiocentre / Centre Urgences - Service de Médecine Médicale / Hôpital de Neurologie	44.02 Médecine
Mme CROZANI Inès HIRSH		• Pôle d'activité Médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies Vasculaires (SMV) - Pharmacie Clinique / CHU	51.04 Option : Médecine vasculaire
DRUHOUST Vincent Nicolas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire / CHU	44.21 Biochimie et Biologie moléculaire
DRETELLI François		• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / CHU - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / CHU	41.03 Option : Maladies Infectieuses
ELKHORR Jean-Baptiste		• Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation - Service de Chirurgie Générale et Digestive / CHU	51.02 Chirurgie générale
EVANS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Hôpital Hôtel Dieu	47.04 Génétique (option Biologique)
Mme GARDIACER Aïda		• Pôle Médecine et CHU - CHU - Service de Neurologie / Hôpital de Neurologie	41.03 Neurologie
DOUÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire / CHU	44.21 Biochimie et Biologie moléculaire
Mme DRACHE Yvonne		• Pôle de Pathologie Fonctionnelle - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / CHU	44.02 Physiologie
Mme FARRIGA-JACARD Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences Médico-Judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté de Médecine - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	44.03 Médecine Légale et droit de la santé
FRYER Renaud		• Pôle Médecine et CHU - CHU - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - M3 / Hôpital de Neurologie	44.04 Thérapeutique, Médecine de la Vieillesse, addictologie
FRUJTE Denis	ES	• Pôle de Biologie - Unité de Parasitologie et de Mycologie Médicale / CHU et Faculté	41.03 Parasitologie et mycologie (option Biologique)
FUCHS Jack		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Neurologie et de Santé Mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital CHU	44.02 Physiologie (option Clinique)
LACHÉZARIS Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie / CHU et Faculté	41.01 Bactériologie - Mycologie - mycologie hospitalière (option Bactériologie - Mycologie Biologique)
GAZDAR Margherita		• Pôle de Pathologie Fonctionnelle - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / CHU	44.02 Physiologie (option Biologique)
GAUDIERE		• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / CHU - Service de Médecine Interne et d'Endocrinologie Clinique / CHU	41.04 Médecine (option Clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / CHU et Faculté	41.01 Option : Bactériologie - Mycologie (Biologique)

NOM et Prénoms	CC*	Services hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SOISSON Eric		- F3E de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / IIR	44.01 Biologie cellulaire (option Biologique)
SOISSON Aurélien		- F3E de Spécialité des maladies - Otorhinolaryngologie / IIR - Service de Médecine interne et d'immunologie (clinique) / IIR	47.01 Immunologie (option Clinique)
Mme SOLLAK-BACTO / Jy/S		- F3E d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / IIRMS	43.01 Biophysique et Médecine Nucléaire
SOUBEY Fabrice		- F3E d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / IIRMS - Service de Radiologie M et de Médecine Nucléaire / IIR	43.01 Biophysique et Médecine Nucléaire
SOUYER Philippe		- F3E de Biologie - Département Génétique Fonctionnelle et Cancer / IIRMS	47.04 Génétique (option Biologique)
Mme SPMANÉ Stéphanie		- F3E de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / IIR	44.01 Biochimie et Biologie Moléculaire
SOUL LAURENCE		- Institut d'Anatomie normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (option Clinique)
Mme SOUPEY RACHA Agnès		- F3E de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Médecine / Océanologie	40.01 Médecine Physique et Réadaptation
Mme SUREZ Valérie		- F3E de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / IIR	44.01 Biochimie et Biologie moléculaire
Mme SUREZ MARIE		- Institut d'Histologie / Faculté de Médecine - F3E de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Neuchâtel	42.02 Histologie, Cytologie et Cytopathologie (option Clinique)
LAUREN Thomas		- F3E de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / IIR	44.01 Biologie cellulaire
LELONTOU Jean		- F3E de Gynécologie Obstétricale - Service de Gynécologie Obstétricale / Institut de Neurologie	34.01 Gynécologie Obstétricale ; gynécologie médicale (option Gynécologie obstétricale)
LENGERAND CORINNE		- F3E de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatochirurgie - Service de Dermatochirurgie / Hôpital Civil	35.01 Chirurgie Maxillo-faciale
LEONETTI David		- F3E de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Neuchâtel	42.01 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		- F3E de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatochirurgie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	35.01 Chirurgie maxillo-faciale et esthétique
MAESTI Laurent		- F3E de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Hôpital de Neuchâtel et IIR	44.01 Biologie cellulaire (type libre - Biologique)
Mme MAESTRI CORINE Sp. LUCHONNET	CC	- F3E de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétiques / CHU de Neuchâtel	34.01 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option Biologique)
MULLER Jean		- F3E de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Hôpital Civil	47.04 Génétique (option Biologique)
Mme MULLER Véronique		- F3E de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Neuchâtel	42.01 Anatomie et cytologie pathologiques (option Clinique)
Mme MURPHY Nathalie		- F3E de Santé publique et Santé au Travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du Travail / IIR	45.01 Médecine et Santé au Travail (option Clinique)
Mme MURIN Emmanuelle		- F3E de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / IIR	44.01 Biochimie et Biologie moléculaire
Mme MURRAY Alexander		- F3E de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / IIRMS	43.01 Parasitologie et Mycologie
Mme MYON Anne		- F3E de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / IIR	47.04 Génétique (option Biologique)
POU Nabil		- F3E d'Imagerie - Unité de Neuroimagerie Interventionnelle / Hôpital de Neuchâtel	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option Clinique)
Mme POMEY Laura		- F3E de Biologie - Service de Médecine Interne / Hôpital de Neuchâtel	43.04 Médecine (type Clinique)
PREVOY Gilles		- F3E de Biologie - Institut Universitaire de Biochimie / IIRMS et Faculté	44.01 Chimie / Biochimie - option Biologique
Mme REICHERT Anne-Christine		- F3E de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique / Hôpital de Neuchâtel	47.01 Immunologie (option Biologique)
Mme REILY Isabelle		- F3E de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / IIR - Service de Chirurgie / IIRMS	43.01 Biochimie et Médecine Nucléaire
Mme REILLY Marie-Cécile		- F3E de Pathologie Microbienne - Service de Mycologie et Parasitologie Fonctionnelle / IIR	44.01 Mycologie (option Clinique)
ROCHE Raphaël D. AD		- F3E de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / IIR	44.01 Biochimie et Biologie moléculaire (option Biologique)
Mme ROUSSEAU Stéphanie		- F3E de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique / Hôpital de Neuchâtel	47.01 Immunologie (type libre - Immunologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		- F3E IIR et IIR - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / IIR	43.01 Neurologie
Mme SAROZ Anna		- F3E de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / IIRMS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	43.01 Parasitologie et Mycologie (option Biologique)
Mme SCHAUBERER Sabine		- F3E de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAH Christian PD166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	---	-----	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLENSEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr^e Ass. DUMAS Claire
 Pr^e Ass. GRIES Jean-Luc
 Pr^e Ass. GROB-BERTHOU Anne
 Pr^e Ass. GUILLOU Philippe
 Pr^e Ass. HILD Philippe
 Pr^e Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
 Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
 Dr GIACOMINI Antoine
 Dr HOLLANDER David
 Dre SANSELME Anne-Élisabeth
 Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr DIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre BONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre BONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - GIRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Goutte)
 - ROUL Gérard (Cardiologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUICX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr CHARBON Dominique	(2019-2020)
Pr RINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Dr REIS Jacques	(2019-2020)
Prs RONGIERES Catherine	(2019-2020)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie pathologique) / 01.10.99	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.99
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.11
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine interne) / 19.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BSEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.05.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.18
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Rocco (Pharmacologie) / 01.09.18	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.98	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.10	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
BURSSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTES Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOUSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZMARE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	QUET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	RASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHÉLILY Jameladine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	RATHE Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabriella (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 11.10.55	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	ROTTER Jean (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.02
DOFFEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.18
DUDES Bernard (Hépatogastro-hépatologie) / 01.09.18	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUGER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.09.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAV Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIEBLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAGPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.09.17	TONGID Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.02	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIEHES Michel / 01.09.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.98
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.98
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Hirschlager - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.15.20 - Fax : 03.88.85.35.38 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- **NHC - Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.89.55.07.08

- **HC - Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.88

- **HD - Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.88

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg - 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 88 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schœlgenheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**



SERMENT D'HIPPOCRATE

(version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Serment D'Hippocrate issu du Corpus hippocratique

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωὔτεου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνων δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Je jure par Apollon médecin, par Esculape, par Hygie et Panacée, je prends à témoin tous les dieux et toutes les déesses d'accomplir fidèlement, autant qu'il dépendra de mon pouvoir et de mon intelligence, ce serment et cet engagement écrit ; de regarder comme mon père celui qui m'a enseigné cet art, de veiller à sa subsistance, de pourvoir libéralement à ses besoins, de considérer ses enfants comme mes propres frères, de leur apprendre cet art sans salaire et sans aucune stipulation s'ils veulent l'étudier ; de communiquer les préceptes vulgaires, les connaissances secrètes et tout le reste de la doctrine à mes enfants, à ceux de mon maître et aux adeptes qui se seront enrôlés et que l'on aura fait jurer selon la loi médicale, mais à aucun autre. Je ferai servir suivant mon pouvoir et mon discernement le régime diététique au soulagement des malades ; j'éloignerai d'eux tout ce qui pourrait leur être nuisible et toute espèce de maléfice ; jamais je n'administrerai un médicament mortel à qui que ce soit, quelques sollicitations qu'on me fasse ; jamais je ne serai l'auteur d'un semblable conseil ; je ne mettrai pas aux femmes de pessaire abortif. Je conserverai ma vie pure et sainte aussi bien que mon art. Je ne taillerai jamais les calculeux, mais je les adresserai à ceux qui s'occupent spécialement de cette opération. Dans toutes les maisons où j'entrerai, ce sera pour le soulagement des malades, me conservant pur de toute iniquité volontaire, m'abstenant de toute espèce de débauche, m'interdisant tout commerce honteux, soit avec les femmes, soit avec les hommes, libres ou esclaves. Les choses que je verrai ou que j'entendrai dire dans l'exercice de mon art, ou hors de mes fonctions dans le commerce des hommes, et qui ne devront pas être divulguées, je les tairai, les regardant comme des secrets inviolables. Si j'accomplis fidèlement mon serment, si je ne faillis point, puissé-je passer des jours heureux, recueillir les fruits de mon art et vivre honoré de tous les hommes et de la postérité la plus reculée ; mais si je viole mon serment, si je me parjure, que tout le contraire m'arrive !

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury :

Au Docteur Romain Coutelle,

Merci infiniment pour m'avoir fait confiance dans la rédaction de l'article et de cette thèse. Vous incarnez tout ce que j'attendais de l'Université : l'émulation, la pédagogie et le mentorat. Merci pour votre patience, ce fut une chance et un plaisir de travailler avec vous.

Au Professeur Carmen Schröder,

Merci pour avoir accepté de présider ce jury, pour votre accueil chaleureux dans le service de pédopsychiatrie et la bienveillance rare que vous m'avez témoignée. Merci pour l'intérêt que vous avez su porter à la médecine évolutionniste.

Au Docteur Dominique Gras,

Merci pour ce stage à vos côtés, et pour avoir partagé une approche de la médecine générale dans laquelle je me suis immédiatement projetée. Ce fut un réel plaisir d'échanger avec vous sur des sujets variés et de profiter de vos talents d'aviateur. Je suis très fière d'être médecin généraliste et ravie que vous représentiez notre discipline dans ce jury.

Au Docteur Marc-André Goltzène,

Merci pour votre enthousiasme à participer à cette thèse. Je suis ravie de compter dans ce jury un médecin du travail, spécialité particulièrement concernée par les problématiques évolutionnistes.

Je souhaite également remercier les co-auteurs de l'article :

Au Docteur Juliette Rabot,

Merci pour vos corrections importantes et nécessaires et la grande valeur de vos remarques. C'est un honneur de partager un travail avec vous.

Au Docteur Marc-Antoine Crocq,

Merci pour votre gentillesse et la qualité de vos corrections. Merci pour vos retours qui m'ont beaucoup touchée.

Je souhaite remercier particulièrement ma famille :

A mes parents, **Didier et Valérie**,

Je vous dédie intégralement ce titre de Docteur. Merci pour m'avoir fait grandir dans une famille aussi aimante au sein de laquelle je n'ai jamais manqué de rien. Merci pour m'avoir élevée dans un entrelacs de sciences et de lettres, je suis portée par une curiosité dont je vous serai redevable toute ma vie. Vous avez accompagné toutes les étapes de ce parcours et en avez supporté les circonvolutions avec patience et confiance. Vous êtes les deux personnes les plus intelligentes, bienveillantes et humbles que je connaisse, et un modèle inspirant de couple et de famille.

A ma sœur, **Anna**,

Merci pour ce lien inestimable et indestructible que nous avons su nous créer toutes les deux. Tu es mon repère sur cette planète, nos cerveaux sont si proches que c'en est terrifiant. Je me sens apaisée et à la maison dès que je te retrouve. Tu es brillante et drôle, je suis extrêmement fière de ce génie dont je partage les gènes et je ne manquerai pas de le clamer dans toutes les salles de ciné qui diffuseront ton nom. Je ne serai jamais loin de toi et de ton système immunitaire bizarre.

A mon beau-frère, **Philippe**,

Merci pour être un beau-frère si intéressant, talentueux et avenant. Je sais ma sœur accompagnée par une belle personne, c'est un vrai plaisir de passer du temps avec toi.

A **Pierre**,

Merci pour ce quotidien de tendresse et de partage que nous nous sommes construits. Il n'existe qu'une seule personne pour se faire tatouer la dame de Brassempouy et instaurer des petits-déjeuners archéologiques, et j'ai la chance de me réveiller à ses côtés tous les matins. Tu es doux, aimant, sensible, intelligent et curieux, et je chérirai toute ma vie le choix de l'Alsace pour l'internat. Merci pour ton soutien incroyable dans cette thèse, au point d'en avoir lu plus que moi sur le sujet. J'ai hâte que nous participions à la diversité humaine avec des petits *Homo leterq-pertoldiensis*.

A ma belle-famille,

Merci **Henry** pour votre relecture attentive et **Maryline** pour nos passions créatives communes, vous m'avez soutenue aux heures les plus ardues ; merci à mes belles-sœurs **Anne-Cécile** et **Camille** et à mes neveux **Zachary** et **Adèle** pour leur accueil si chaleureux dans une famille unie et soudée, j'ai une chance folle d'être tombée sur vous tous. Je me réjouis à l'avance des nombreuses réunions de famille que nous vivrons tous ensemble.

A ma grand-mère **Katia**,

Merci pour ton rire communicatif, ton chauvinisme havrais inégalable et pour avoir fait couler dans mes veines le goût de la mer. Merci pour m'avoir emmenée écouter les mâts des bateaux qui claquent dans le vent de Normandie.

A mon grand-père **André**,

Merci pour le dessin et ce concept cinématographique d'un grand-père qui travaillait sur les docks. Merci pour mon nom de famille viking. J'aurais adoré te connaître.

A mon grand-père **Jean-Claude**,

J'espère que tu aurais été fier de moi. Je n'aurais pas manqué de t'offrir des bretelles avec plein de petits caducées aujourd'hui. Tu me manques mon grand-chose de mes deux-pères.

A ma grand-mère **Nicole**, pour ses tartes au sucre et son caractère bien trempé qui je l'espère guide toutes les femmes de la famille. Tu es présente en filigrane dans le choix de la médecine.

A ma cousine **Marion**,

Merci pour l'amour et la force incroyables que tu dégages. Tu es une médecin extraordinaire et un vrai modèle, j'adore marcher dans tes pas. Merci pour tous nous rassembler dans votre palais de luxe. Merci pour ce bébé génial que tu as mis au monde, **Timothée**, et qui grandit si vite qu'il a tenu 5 jours dans mon pull. Merci à **Seb** qui sait si bien nous recevoir et pour son sens du mot juste, merci d'être un pompier si stylé.

A mon cousin **Romain**,

Pour son érudition sans bornes, merci de distiller un peu de philosophie dans nos banquets cousinaux, je ne comprends décidément pas toujours tout mais je suis toujours impressionnée. Merci pour avoir montré beaucoup d'intérêt dans ce travail.

A ma tante **Frédérique**,

Merci pour apporter de la spiritualité dans notre famille, et pour ta générosité incroyable qui nous rend si chanceux. A **José**, merci pour être une personne si intéressée, à l'écoute et cultivée, et pour prendre soin de ma tante.

A mon oncle **Robert**,

Merci pour ton humour incisif et pour être toujours présent dans les moments importants. Merci à ton fils **Julien** que je considère comme ma famille pour avoir hérité de ce trait de caractère.

A mon cousin **Julien** et à **Michelle**,

Merci pour maintenir un contact affectueux malgré la distance, félicitations pour votre union aimante et polyglotte.

A mon cousin **Pierre**,

Merci pour ta poésie et pour la plus belle déclaration d'amour qu'un jeune mari ait faite à sa femme, à **Cécile**, **Louise** et **Axel** pour nous avoir si bien reçus à Versailles.

A ma tante **Isabelle** et mon oncle **Cédric** pour tous les souvenirs heureux de cousinades, de Noël et de Nouvel An en famille, et pour les balades à Fontainebleau.

A ma cousine **Amélie**, son mari **Benjamin** et leur fils **Timéo**,

Merci pour cet incroyable mariage festif, j'ai hâte de pouvoir vous rendre la pareille. Amélie merci pour tous les fous rires quand on était petites.

A mon cousin **Alexandre**,

Merci pour les souvenirs d'explosions de bulles à la Wii, bravo pour ton parcours et ta curiosité.

A ma tante **Sandrine** et mon oncle **Philippe**,

Merci pour les Noëls à Epouville, et les réunions de famille sonores à la havraise. Merci pour votre accueil et vos sourires si rayonnants au mariage d'Amélie.

A ma tante **Céline**, à **Denis** et **Eléonore**,

Merci pour ce séjour dans votre superbe maison du bord de plage, et pour votre esprit baroudeur et festif communicatif.

A mon oncle **Fabrice**, ma tante **Pascale**, et à mes cousines **Manon**, **Fanny** et **Lucie**,

Merci pour nos légendaires balades à Étretat et nos chocolats chauds à la taverne des Deux Augustins.

Et bien sûr à **Nathalie**, ma tata,

Merci pour nous avoir témoigné tant d'affection depuis notre naissance, pour ne jamais oublier nos anniversaires et nos fêtes, pour être un soutien permanent de notre famille et pour prendre tant soin de Newton. Tu es une personne généreuse et extraordinaire.

A **Newton**, ma panthère noire,

Pour avoir accompagné tout mon externat et apaisé toutes mes angoisses, merci pour m'avoir appris que je ne suis pas moins animale que toi, que tu es un être sensible et que tu ne m'appartiens pas.

A mes amis, par ordre de rencontre :

A **Anne-Sophie**,

Ma copine depuis la nuit des temps, merci pour ton amitié indéfectible, pour les petits papotages réguliers qui jalonnent nos années et dont je ne pourrai jamais me passer, nous avons glissé d'un carnet sur la vie des chats aux responsabilités d'adultes et je suis fière de nous. A son mari **Geoff**, merci de m'avoir écoutée déblatérer sur Darwin à notre première rencontre au comptoir des colonies sans sourciller. Venez attraper le Covid en Nouvelle-Calédonie.

A **Estelle**,

Mon double extraverti si doué pour les conseils, merci pour ton écoute et ta générosité, merci pour notre voyage légendaire (et quasi-mortel) en Indonésie, et pour les torrents de larmes que nous partageons en toutes circonstances. Fais rater les ventes des maisons près de la tienne pour qu'on ait du choix quand on rentrera. A son mari **Antoine**, merci pour cet accueil que tu m'as réservé à Singapour et que je n'oublierai jamais. A votre bébé que j'adore déjà.

A **Marlière**,

Merci pour nos échanges de lycéens lettrés exaltés, pour les udons, et pour déblatérer en latin quand tu es saoul. Maudis sois-tu pour cette ritournelle démoniaque au piano.

A mes orthophonistes adorées :

A **Coline**, mon coup de foudre au premier regard repérée dans sa belle robe à fleur, merci d'avoir cédé à mes avances et d'être aussi solaire et joyeuse, à **Max**, **Gisèle**, **Raoul** et au troisième qui se prépare,

A **Marion**, merci pour ton indépendance inspirante et ton immense sensibilité, à nos psychismes tordus qui se soutiennent, à **Maxence** et ses photos démentes,

A **Nadège**, merci pour ton humour et pour avoir fait de moi une prêtresse laïque, à **Stéphane** pour sa belle humanité et à **Garance**,

A **Sophie** pour nos rires gras politiquement incorrects et à **Alex** qui embrasse les icônes,

A **Manue** pour ta créativité et ton écriture que je jalouserai jusqu'à ma mort,

A **Vanessa** pour sa grande douceur, à **Julien** et au bébé en route.

A **Leila**,

Mon binôme symbiotique de la fac dijonnaise, ce pirate qui sillonne les mers du globe, je referais l'externat trois fois s'il me faisait revivre tout ce temps avec toi. Médecine valait le coup rien que pour ton rire de Marge Simpson et nos échanges nocturnes voguant du débat existentiel au drama. A **Charles**, merci pour rendre ma copine heureuse et merci pour ce roman de gare sur Néandertal qui ne quittera plus jamais ma bibliothèque.

A **Rémi**,

Merci pour avoir tellement pris soin de nous, et pour faire bénéficier aux pauvres mortels de ton cerveau hors du commun. Tu es unique, de grandes choses t'attendent, et je serai là pour trinquer à chacune d'elles.

A **Tiffany**,

Merci pour éclairer nos routes de badauds de ta perfection, merci pour tes vocaux si drôles, pour ton soutien indispensable en D4 et pendant cette thèse. Toutes les rétines de la planète vibrent pour toi (et merci pour nous arroser au Meursault ET au champagne).

A **Noémie**,

Merci pour être aussi débordante de joie et d'affection, pour ta créativité et tes valeurs incroyables de famille et d'amitié. Merci pour chasser l'ennui et merci à **Benoît** pour t'aimer comme tu le mérites.

Aux petits urgentistes de Mulhouse :

A **Loren**, en haïku : poésie du quotidien, humour en paradigme, libanais partagé, chaos du désespoir (ah non ça c'est Pierre)

A **Anne-Ju**, si drôle et rayonnante, je suis bien tombée(zoard) avec toi

A **Lydie**, merci pour tes raclettes, tes paillettes et tes jeux de mots, j'ai piqué éhontément toutes tes idées pour le pot de thèse ~~et même cette blague~~, à **Markus** pour avoir mis de la vraie deutsche qualität dans nos vies

A **Lucien** pour son humour légendaire et son expertise en bolets bai, à **Fanny** pour son féminisme et sa faculté unique au monde de savoir lire et tricoter en même temps, à bébé **Adèle** pour être déjà plus détendue que n'importe qui, vive la Franche-Comté

A **Tristan** pour ce Nouvel An mémorable au lit du malade et pour incarner les droits de l'Homme comme personne, à **François** que je désire en secret depuis le karaoké

A **Marine** pour être si imprévisible, drôle et surprenante

A **P-A**, pour sa gentillesse incroyable et sa grande classe

A **Floriane** pour être une future maman aussi badass

A **Florine** pour les attentions permanentes et son accent de Belfort

A **Julie** la chirurgienne la plus forte de la région, pour ce WE d'inté où on a tenu 10 minutes de résolutions et pour nos nombreux échanges.

A **Jéromine**,

Merci pour ta grande sensibilité, pour nos discussions si riches où tout peut s'assumer sans crainte et pour ton fort caractère inspirant, ce n'est pas tous les jours qu'on fait de l'appariement assortatif avec ses chefs (et qu'on manque de se faire taser).

A **Camille**,

Merci pour avoir fait de ce stage de gynéco qui hantait mes nuits un trimestre aussi génial, merci d'être aussi pétillante et adorable, moi vivante personne ne parlera bête de toi.

A **Clara** et **Istvan**, merci d'avoir si bien préparé notre arrivée en Nouvelle-Calédonie, et pour cette coloc paradisiaque qui s'annonce à base de plancha et de tricots rayés.

A mes collègues :

A **Grégoire**, merci pour ce Saspas parfait, pour m'avoir fait découvrir l'autonomie et les responsabilités en douceur, merci pour ta confiance, ta discussion et les 5 milliards de cafés

A **Sara**, merci pour nos petits repas en tête à tête des premiers vendredis, la passion couture et les petits mots doux dans les cahiers, je suis tellement heureuse pour toi,

A **Sarah**, merci pour avoir accueilli mes angoisses de jeune médecin et ta bienveillance incroyable, merci pour ce chouette concert et tes gâteaux iraniens hypercholestérolémiant

A **Sabine**, pour cette gentillesse délirante aux accents de Marseille et pour être le plus bel exemple de la valeur de l'interdisciplinarité, à **Céline** et **Pascal** pour ce super resto ensemble.

A **Muriel**, la Romy des Pontonniers, merci pour m'avoir fait confiance et m'avoir permis de progresser dans des conditions idéales, je continuerai à vanter tes mérites à l'autre bout de la planète.

Et à tous les autres dont j'ai croisé le chemin.

Tables des matières

LISTE DES ANNEXES.....	22
LISTES DES ABREVIATIONS.....	23
INTRODUCTION : THEORIE DE L'EVOLUTION ET MEDECINE, APPROCHE HISTORIOGRAPHIQUE.....	24
I. GENESE DE LA THEORIE	24
II. GRANDS PRINCIPES DE LA THEORIE	34
III. THEORIE DE L'EVOLUTION ET MEDECINE	37
1. <i>Le darwinisme médical (1859-1940)</i>	37
2. <i>Période blanche (1940-1990)</i>	42
3. <i>Médecine darwinienne et médecine évolutionniste (1990 à nos jours)</i>	45
IV. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS.....	49
PARTIE 1 : INTERET D'UNE APPROCHE EVOLUTIONNISTE DANS LE TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME TSA.....	50
PARTIE 2 : INTERETS CLINICO-PRATIQUES ET INTELLECTUELS D'UNE APPROCHE EVOLUTIONNISTE EN MEDECINE	93
I. IMPLICATIONS CLINICO-PRATIQUES DE L'APPROCHE EVOLUTIONNISTE	94
1. <i>Questionner nos pratiques quotidiennes : fièvre et paracétamol</i>	94
2. <i>Maladies de l'inadéquation et système musculo-squelettique</i>	100
II. AU-DELA DE LA PRATIQUE : UN ENJEU INTELLECTUEL	109
CONCLUSION	114
ANNEXES	116
BIBLIOGRAPHIE.....	141

Liste des annexes

Article Original

Autism and Evolutionism: past and current issuesp.116

Listes des abréviations

AHF : autisme à haut niveau de fonctionnement

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdien

BEM : biologie de l'évolution et médecine

CC : cohérence centrale (théorie de la faible cohérence centrale)

DI : déficience intellectuelle

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EMPH : evolution, medicine and public health

ISEMPH : International society for evolution, medicine and public health

LB : lymphocytes B

LT : lymphocytes T

NK : cellules natural killer

PE : phénotype élargi

PNN : polynucléaires neutrophiles

PSN : polymorphisme d'un seul nucléotide

QI : quotient intellectuel

SI : soins intensifs

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère

TED : troubles envahissants du développement

TMS : troubles musculosquelettiques

TSA : trouble du spectre de l'autisme

VNC : variation du nombre de copies

Introduction : Théorie de l'évolution et médecine, approche historiographique

Étudier la naissance de la théorie de l'évolution et fournir une description analytique de ses rapports complexes avec la médecine constitue un prélude nécessaire pour une approche épistémologique complète : elle constitue un exemple de démarche scientifique rigoureuse et collaborative. Cette « jeune » théorie de moins de 200 ans a traversé la fin du XIXe et le XXe siècle en subissant les crises ; en retracer le cours permet de comprendre et anticiper les réticences qu'elle rencontre encore aujourd'hui dans le milieu médical.

I. Genèse de la théorie

Charles Darwin naît en février 1809 dans une famille de l'aristocratie anglaise (1) du Shropshire. Il fait preuve dès l'enfance d'un caractère curieux, stimulé par son frère aîné avec qui il découvre la chimie et les prémices des sciences expérimentales dans la cabane de jardin de la maison. Il collectionne les plantes, les minéraux et les coquillages, habitude qui l'accompagnera tout au long de sa vie, observe les insectes et les oiseaux, et apprend la taxidermie auprès d'un ancien esclave affranchi John Edmonstone (2). La famille de Darwin est opposée à l'esclavagisme, positionnement qui nourrira probablement ses réflexions sur l'homme et les races humaines dans l'élaboration de son œuvre. Darwin emprunte d'abord un cursus médical à Édimbourg dans les traces de son père et de son frère, mais se dirige rapidement vers les sciences naturelles en tissant un réseau parallèle de scientifiques ; il se prend notamment d'intérêt pour la géologie. Il rejoint la « Plinian Society » de la faculté, petit comité d'étudiants échangeant articles et travaux de sciences naturelles, qui l'intéresse plus que la « Royal Medical Society » qu'il rallie également. Il prend à cette époque connaissance des travaux de Jean-Baptiste de Lamarck, qu'il considère alors spéculatifs (2)(3). Le naturaliste

français avait publié en 1809 sa *Philosophie Zoologique* et sa théorie du transformisme, postulant que les individus se modifient au cours de leur existence en fonction de leur environnement et transmettent ces modifications à leur descendance, d'où une grande proximité observable entre des espèces pourtant distinctes. Il rompait ainsi avec les théories fixistes postulant une stabilité des espèces, issues de la Genèse biblique (4). « *Quantité de faits nous apprennent qu'à mesure que les individus d'une de nos espèces changent de situation, de climat, de manière d'être ou d'habitude, ils en reçoivent des influences qui changent peu à peu la consistance et les proportions de leurs parties, leur forme, leurs facultés, leur organisation même ; en sorte que tout en eux participe, avec le temps, aux mutations qu'ils ont éprouvées* ». « *Dans le même climat, des situations et des expositions très-différentes font d'abord simplement varier les individus qui s'y trouvent exposés ; mais, par la suite des temps, la continuelle différence des situations des individus dont je parle, qui vivent et se reproduisent successivement dans les mêmes circonstances, amène en eux des différences qui deviennent, en quelque sorte, essentielles à leur être ; de manière qu'à la suite de beaucoup de générations qui se sont succédé les unes aux autres, ces individus, qui appartenait originairement à une autre espèce, se trouvent à la fin transformés en une espèce nouvelle, distincte de l'autre* » (5).

Darwin reconnaitra plus tard que la théorie avait tout de même éveillé son attention sur le sujet, notamment concernant l'idée que les changements au sein d'une espèce sont issus d'une loi (6). Renonçant à faire de lui un médecin, son père lui propose alors de poursuivre des études à Cambridge pour devenir pasteur. Darwin se convainc que ce statut lui serait agréable, et accepte. Il s'ennuie fermement durant ses trois années de théologie, mais en profite pour étoffer ses collections naturalistes en se passionnant notamment pour les scarabées, et poursuit ses rencontres avec des scientifiques établis comme le professeur John Henslow qui le forme à la botanique, l'entomologie ou la géologie. C'est ce mentor qui lui fait une proposition historique, celle d'embarquer avec le capitaine Fitzroy en tant que naturaliste pour une mission de relevés

hydrographiques en Amérique du Sud. Darwin, fervent lecteur de récits d'aventures et ayant déjà participé à quelques missions de terrain, accepte et rejoint le *Beagle* en 1831. Ce voyage est considéré comme le berceau des réflexions qui aboutiront à sa théorie sur l'évolution des espèces. Il trouve alors l'application directe de tout ce qu'il a appris lors de ses lectures et échanges, notamment en géologie avec l'œuvre de Charles Lyell qu'il découvre concomitamment par ses *Principles of Geology* (2). Lyell y développe la théorie uniformitariste du géologue écossais James Hutton, qui postule que les phénomènes géologiques présents sont l'accumulation d'une infinité de petits changements progressifs et qu'ils rendent ainsi le passé observable (7). Lyell avait lu Lamarck et y suppose également que les espèces fossiles se sont éteintes car elles n'étaient plus adaptées à leur environnement, tandis que d'autres espèces apparaissaient par un processus créatif distinct. Il est le premier à employer le terme « évolution » à propos des variations entre espèces dès 1832 (8) (9). Lors de son voyage, Darwin se questionne sur les similarités entre les fossiles de mammifères géants et les animaux contemporains, ainsi que sur l'apparente substitution des animaux les uns par les autres en descendant le continent sud-américain (1). Il recueille dans l'archipel des Galapagos de nombreuses observations sur l'apparente uniformité des espèces qui diffèrent pourtant par de petites variations d'une île à l'autre. Il continue par ailleurs à collecter des spécimens et fossiles dans chaque région visitée et les envoie en Angleterre. « *It was evident that such facts as these, as well as many others, could only be explained on the supposition that species gradually become modified; and the subject haunted me* » (il apparaissait évident que de tels exemples, comme de nombreux autres, ne pouvaient s'expliquer que selon l'hypothèse que les espèces se modifient graduellement, et ce sujet me hantait) (2). Darwin découvre aussi les grandes différences culturelles entre les groupes humains, et ouvre ses réflexions à sa propre espèce (10). Il n'est pas le premier à s'interroger sur l'homme, l'ethnologue James Cowles Prichard de Bristol publie par exemple en 1843 *The Natural History of Man* qui fait partie de la bibliothèque

de Darwin et aborde les éléments environnementaux et moraux à l'origine des différences entre les hommes (11). Après son retour, Darwin publie ses premiers ouvrages dont *The zoology of the voyage of H.M.S Beagle, under the command of Captain Fitzroy, R.N., during the years 1832 to 1836* (10). Il commence à organiser ses réflexions sur la transmutation des espèces, profitant de sa nouvelle notoriété pour échanger avec des scientifiques de divers pays, et publie des articles de géologie et de zoologie. Il passe entre autres plusieurs années à observer et disséquer des cirripèdes ¹, et publie un travail conséquent de classification qui sera selon lui d'une grande utilité pour penser *l'Origine des Espèces* (2). Il devient secrétaire de la Geological Society et un proche de Lyell qui s'intéresse grandement à ses travaux. Darwin se demande comment un même environnement peut produire des espèces distinctes et introduit une réflexion sur la variabilité des espèces. Celles-ci pourraient descendre les unes des autres depuis un ancêtre commun et non se trouver stables et permanentes, issues de différents processus de création. C'est la lecture de l'essai *Principles of Population* de l'économiste britannique Thomas Malthus (12) qui lui fait considérer la notion de variations favorables ou défavorables à la survie. Selon Malthus si les individus se reproduisent de façon exponentielle mais que les populations restent stables, c'est que certains descendants ne subsistent pas. Darwin en déduit que la reproduction permet une progéniture diversifiée dont la variation des traits assure une adaptabilité qui, à terme, modifie la race. Il nomme cela la « Sélection Naturelle » (2)(1), et commence à rédiger sa théorie avec minutie, arguant qu'un travail complet et étayé d'exemples concrets est plus accessible à la compréhension (2). Il accélère la rédaction lorsque le naturaliste britannique Alfred Russel Wallace lui fait parvenir en 1856 son traité *On the Tendency of Varieties to depart indefinitely from the Original Type*, exposant exactement la même théorie (13), forgée comme la sienne à l'issue de voyages et de lectures communes dont Malthus. Les deux scientifiques font alors publier leur théorie la même année, en 1858. Cela inquiète

¹ Crustacés marins

beaucoup Darwin qui redoute une compétition dans l'attribution de la théorie et la déception de Wallace, toutefois ce dernier reconnaît volontiers la valeur du travail de Darwin initié depuis longtemps et lui en accorde la primauté. Leurs publications ne suscitent toutefois que peu d'intérêt, et Darwin s'attache alors à rédiger comme il l'avait envisagé un manuscrit plus riche et plus rigoureux, issu de ses innombrables observations et notes antérieures. La théorie de la descendance modifiée par le moyen de la sélection naturelle est publiée en novembre 1859 sous le titre *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. « Comme il naît beaucoup plus d'individus de chaque espèce qu'il n'en peut survivre, et que, par conséquent, il se produit souvent une lutte pour la vie, il s'ensuit que tout être, s'il varie, même légèrement, d'une manière qui lui est profitable, dans les conditions complexes et quelquefois variables de la vie, aura une meilleure chance pour survivre et ainsi se retrouvera choisi d'une façon naturelle. En raison du principe dominant de l'hérédité, toute variété ainsi choisie aura tendance à se multiplier sous sa forme nouvelle et modifiée » (14). Darwin par cette théorie de la descendance avec modification postule une transformation graduelle des espèces, et adhère ainsi au principe de continuité du philosophe allemand Gottfried Wilhelm Leibniz selon lequel « tout changement doit arriver par des passages inassignables et jamais par sauts (*natura non facit saltus*) » (15). La théorie suscite rapidement des réactions favorables de scientifiques du monde entier, nombre d'entre eux affirmant que la théorie fournit une réponse à leurs observations de terrain, et en 1870 elle est considérée comme ayant bouleversé les sciences naturelles (1). Darwin poursuit ses publications avec *Variations of animals and plants under domestication* en 1868 (16) après de nombreux travaux de botanique. *The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex* (17) paraît en 1871, où il affirme que l'homme est soumis aux mêmes lois de sélection naturelle, sujet qu'il avait subtilement évoqué en 1859 et ose aborder plus franchement devant l'adhésion des scientifiques à sa théorie générale (2). Le petit traité *Expression of the emotions in man*

and animals paraît en 1872 issu entre autres de l'observation de ses propres enfants (18) où il conçoit une origine naturelle et graduelle aux expressions, puis il publie de nombreux essais sur les plantes. Selon sa théorie le monde vivant s'avère être organisé par des lois naturelles. Les variations surviennent au hasard, mais à la suite d'une infinité d'autres variations déjà sélectionnées au préalable de façon incrémentale. En récusant l'idée d'une « finalité » à l'évolution, Darwin éloigne la notion d'un créateur ainsi que celle d'un systématique progrès, la sélection naturelle n'obéissant à aucun dessein formé a priori (19). En témoignent certaines espèces éteintes, ou ne s'étant en apparence pas complexifiées. Ces notions vont à l'encontre des théories du théologien britannique William Paley dans son *Natural Theology* en 1802, qui trouvait dans l'apparente perfection du vivant, par exemple un organe aussi complexe que l'oeil, la preuve de l'existence d'un créateur (20). Bien qu'initialement croyant, Darwin se détache progressivement de la foi et se décrira finalement comme agnostique (21). Il décède en avril 1882 et est inhumé à l'abbaye de Westminster. Depuis, les avancées scientifiques dans tous les domaines n'ont eu de cesse de renforcer la théorie de la sélection naturelle qui n'a à ce jour pas été réfutée.

C'est le philosophe anglais Herbert Spencer qui, après avoir lu l'œuvre de Darwin, résume les mécanismes de la théorie à la périphrase « survie du plus apte » (22) et lui associe la notion d'évolution qui simplifie l'expression « descendance avec modification » et résume cette loi naturelle (23). A la mort de Darwin, le support des caractères héréditaires et de la variabilité entre les descendants n'est toujours pas élucidé. Il avait lui-même tenté d'y répondre en proposant une hypothèse erronée, celle de la pangenèse. Il y théorisait que toutes les cellules produisent des particules de caractères acquis, les gemmules, qui perdurent dans l'organisme et sont transmises à la descendance via le sang ou en passant de cellule en cellule (16) (2) (24), ce qui étonnamment se rapprochait de la théorie de Lamarck et soulignait la nécessité de définir le substrat de l'hérédité. C'est le prêtre et botaniste tchèque Gregor Mendel qui établit les

premières lois de l'hérédité grâce à ses travaux sur l'hybridation des pois, publiés en 1866 (25). Ils ne furent toutefois pas reconnus ni diffusés avant l'année 1900, aussi Charles Darwin n'a-t-il peut-être jamais lu cette théorie. Selon Mendel, les « caractères » peuvent prendre deux formes, les « facteurs » (futurs allèles), dont hérite chaque individu, et il établit leurs effets de dominance et de récessivité. Les « variétés » qui en sont issues sont donc innées pour chaque individu (25). En 1889 le naturaliste hollandais Hugo De Vries introduit dans *Intracellular pangenesis* le terme « pangène », unité de transmission des caractères (26), inspiré de la pangénèse de Darwin. Les pangènes sont localisés dans le noyau cellulaire et se dupliquent dans les cellules germinales, ils sont donc transmis sans modification aux cellules filles. Ses travaux sont seulement diffusés en 1900 dans *The law of segregation of hybrids* après renforcement de sa théorie par expérimentation, et le monde scientifique découvre par la même occasion les travaux de Mendel. De Vries développe aussi le concept de « mutation », considéré comme l'apparition soudaine d'un caractère nouveau (27). Le généticien danois Wilhelm Johannsen introduit le terme « gène » en 1909 dans *Elements of the exact theory of heredity* (26), puis de « génotype » et « phénotype » en 1911 dans *The genotype conception of heredity* (28). La mitose et la chromatine sont découverts par le biologiste allemand Walther Flemming en 1882, qui observe directement les chromosomes qui seront nommés ainsi par l'anatomiste allemand Heinrich Wilhelm Waldeyer en 1888 (29). Les chromosomes sont associés aux lois de l'hérédité et considérés comme porteurs de l'information génétique en 1902 par le biologiste allemand Theodor Boveri et le généticien américain Walter Sutton (30) concomitamment. Cette découverte est confirmée et diffusée en 1915 après les travaux du généticien américain Thomas Hunt Morgan sur la drosophile (31), futur prix Nobel de médecine en 1933. Le positionnement séquentiel des gènes sur les chromosomes est alors mis en évidence. L'ADN était déjà connu depuis les travaux de 1869 du médecin suisse Friedrich Miescher qui avait observé que les noyaux sont formés de nucléine (32). En 1944 Oswald Avery, Colin MacLeod et MacLyn

McCarthy, chimistes du Rockefeller Institute de New York, démontrent que l'ADN est le support de l'hérédité. C'est la naissance de la biologie moléculaire (32). Le biologiste britannique Francis Crick et l'étudiant en biochimie américain James Watson découvrent en 1953 la structure en double hélice de l'ADN en s'appuyant sur les travaux de la physicochimiste anglaise Rosalind Franklin et du physicien néo-zélandais Maurice Wilkins, qui obtiennent des images de l'ADN par diffraction des rayons X (32). Crick suggère que les quatre nucléotides A, T, G et C découverts en 1949 par les biochimistes autrichien Erwin Chargaff et britannique James Norman Davidson, fonctionnant par paires (33), joignent les brins de la double hélice (34). Watson, Crick et Wilkins obtiennent le prix Nobel de médecine en 1962, Rosalind Franklin étant prématurément décédée.

La théorie de la sélection naturelle et les lois mendéliennes de l'hérédité ne sont rapprochées qu'à partir des années 1920 par trois chercheurs : le biologiste britannique Ronald Fisher, le généticien américain Sewall Wright et le généticien britannique John Haldane (35). Les trois hommes associent chacun la génétique et les mathématiques. Fisher travaille sur la génétique quantitative, c'est-à-dire sur les caractères génétiques mesurables. Il démontre par modélisation que la sélection naturelle accroît progressivement les allèles, conférant un avantage adaptatif, et il travaille également sur l'importance du hasard dans le maintien d'un allèle au sein d'une population (36). Wright introduit la théorie du « shifting-balance » : de paysage adaptatif et de dérive génétique. Celle-ci correspond à la variation de la fréquence d'un allèle dans la population au hasard de la reproduction sexuée, indépendamment d'un processus sélectif, qui peut avoir un impact important si la population est de petite taille. Si l'allèle confère un avantage, la population va connaître un pic d'adaptation, la répétition de ces processus par pics successifs rappelant un paysage montagneux (37) (35). Haldane effectue de nombreuses simulations numériques, il calcule par exemple l'intensité de sélection minimale nécessaire pour affirmer un processus sélectif, ou la probabilité pour qu'une mutation rare avantageuse se

fixe dans la population (38) Les trois hommes fondent ensemble la génétique des populations, qui étudie « l'origine, la quantité et la distribution de la variabilité génétique dans les populations, et l'histoire de cette variabilité dans le temps et l'espace » (39). La reconnaissance interdisciplinaire de la théorie de la sélection naturelle associant biologie, génétique et mathématiques, est rapidement renforcée par les travaux de chercheurs comme l'ornithologue et généticien américain Ernst Mayr, le biologiste et généticien ukrainien Theodosius Dobzhansky célèbre pour son essai *Nothing in biology makes sense except in the light of evolution* (40), le biologiste britannique Julian Huxley ou le paléontologue américain George Simpson. Ils fondent dans les années 1930-1940 la théorie synthétique de l'évolution ou théorie néodarwinienne, développement « mathématico-génétique » interdisciplinaire, global, de la théorie de Darwin (41).

Le biologiste et généticien japonais Motoo Kimura développe en 1968 la théorie neutraliste de l'évolution (42) affirmant qu'au niveau moléculaire les changements évolutifs sont majoritairement dus à la dérive génétique, plutôt qu'à la sélection naturelle. Cette théorie ne va pas à l'encontre des processus sélectifs mais leur adjoint une autre régularité évolutionniste au niveau moléculaire, non liée à l'environnement (43). Le biologiste et zoologiste George Williams fonde en 1957 la théorie de la pléiotropie antagoniste qui reprend la théorie de l'accumulation des mutations du britannique Peter Medawar, prix Nobel de médecine 1960 (44). Selon Williams certains gènes sont pléiotropes : ils sont délétères lors du vieillissement, mais bénéfiques lors de la période de reproduction et donc conservés par la sélection naturelle (45). Le biologiste et éthologue britannique Richard Dawkins publie en 1976 la théorie du gène égoïste, inspirée des travaux d'Haldane ou du sociobiologiste américain Robert Trivers (46). Il y recentre les processus sélectifs sur le gène plutôt que sur les organismes individuels ou les populations : les gènes poursuivent leurs propres intérêts dans les processus reproductifs, c'est-à-dire la multiplication de leurs copies, et peuvent pour cela entrer en compétition au sein d'un

même organisme. Selon Dawkins des processus sélectifs similaires peuvent se retrouver dans les phénomènes culturels, ce qu'il nomme « la mémétique » avec le « même » comme unité conceptuelle (équivalente au gène) (47). La fin du XXe siècle voit également naître la biologie évolutive du développement, ou EvoDevo. Cette sous-discipline s'attache à comprendre l'évolution du développement des organismes, et les variations des mécanismes régulateurs de ces développements en lien avec l'environnement (48). Les organismes semblent en effet subir des contraintes de développement qui orientent et bornent leur variabilité phénotypique (49). L'adaptation de l'individu (ontogénèse) est à inscrire dans le cadre évolutif de l'espèce (phylogénèse), socle bicéphale de l'EvoDevo (50).

Par ailleurs le biologiste du développement britannique Conrad Hal Waddington avait proposé en 1942 le terme « épigénotype », pour caractériser les processus complexes entre le génotype et le phénotype (51). Il remarque en effet la transmission à la descendance de caractéristiques acquises chez les drosophiles, et propose le concept d'assimilation génétique c'est-à-dire de prise en charge par le génome d'une particularité phénotypique liée à l'environnement, reposant sur une variabilité génétique préexistante (52). C'est la naissance de l'épigénétique, confirmée en 1999 par la biologiste moléculaire australienne Emma Withelaw qui démontre la transmission de caractères épigénétiques chez les souris (53). Le XXIe siècle est marqué par le développement exponentiel de cette théorie, actualisation biomoléculaire de la théorie transformiste de Lamarck, nourrie des travaux sur la méthylation de l'ADN (54).

La théorie de l'évolution est en effet enrichie par les progrès techniques du XXIe siècle, notamment les projets de séquençage génomique. Nous savons aujourd'hui que le génome humain est constitué d'environ 20000 gènes et 3,1 milliards de nucléotides (35). La génétique des populations se développe avec la paléogénétique et le séquençage d'autres espèces humaines comme l'homme de Neandertal, projet du biologiste suédois Svante Pääbo qui remporte le prix Nobel de médecine en 2022 (55).

La genèse de la théorie de l'évolution témoigne de son intérêt épistémologique dans l'histoire des sciences. Elle est née des observations ainsi que des échanges de scientifiques de disciplines et d'origines différentes, que Darwin a su organiser en un tout cohérent. Cette dynamique collaborative est conservée depuis.

II. Grands principes de la théorie

Comme décrit précédemment, si tous les individus se reproduisaient de façon symétrique, leur population croîtrait de façon exponentielle (12). On remarque toutefois une certaine stabilité dans la taille des populations, ce qui implique que tous les descendants ne se reproduisent pas. Les individus qui survivent et se reproduisent semblent être particulièrement adaptés à leur environnement dont ils peuvent profiter des ressources (14) (56). Ces processus adaptatifs reposent sur une variabilité sous-jacente permettant l'apparition de nouveaux traits. Cette variabilité se fonde sur des mécanismes évolutifs qui peuvent être classés en 3 catégories : les facteurs génomiques, les facteurs sélectifs et les facteurs démographiques (57). Les facteurs génomiques sont les mutations, changements moléculaires dans l'ADN générant de nouveaux allèles, ainsi que les recombinaisons. Ces mutations surviennent au hasard lors de la réplication de l'ADN. Les facteurs sélectifs sont ceux qui vont orchestrer ces mutations selon les principes de la sélection naturelle exposée par Darwin comme étant « la préservation des variations favorables (...) et le rejet des variations préjudiciables » (17). En effet si une variation génétique engendre une reproduction différentielle, c'est-à-dire si elle favorise ou entrave la reproduction d'un individu dans un environnement donné, alors l'individu muté aura respectivement plus ou moins de descendants que ses congénères, et cette variation sera plus ou moins transmise dans la descendance et diffusée dans la population. Les variations favorisant la reproductibilité de l'individu sont dites de « fitness » élevée, la fitness étant un terme formulé par Darwin (14)

constituant un indice de valeur sélective. Le processus sélectif gouverne des mutations issue du hasard, mais n'est lui pas aléatoire car en lien avec l'environnement (56). Les facteurs démographiques sont par exemple la dérive génétique qui est comme évoqué précédemment la variation de la fréquence d'un allèle dans la population, indépendamment du processus sélectif, par les hasards de rencontre entre spermatozoïde et ovule dans la reproduction sexuée. Elle peut être très impactante dans les populations de petite taille. On peut également citer les « goulets d'étranglement », réduction de la diversité génique liée à la réduction importante de la taille d'une population, ou « les effets fondateurs » correspondant au développement d'une population à partir d'un nombre restreint d'individus et d'une variété génétique initiale moindre. La « migration » enfin ou « flux de gènes », permet d'augmenter la diversité génétique d'une population par métissage avec une autre population.

L'un des principes les plus importants de la théorie est celui de l'absence de finalité à ces processus évolutifs, qui se sont mis en place au jour le jour et n'ont pas été organisés a priori. La variabilité est en grande partie produite par des mutations qui surviennent au hasard, et s'avèrent être ou avoir été, a posteriori, sélectionnées car bénéfiques à la reproduction dans un environnement donné, par ailleurs voué à changer. La théorie de l'évolution récuse tout processus téléologique, c'est-à-dire finaliste, à ces dynamiques qui n'obéissent à aucun dessein intelligent, mais à eux-mêmes à tout instant, et ne sauraient anticiper l'avenir. La tendance anthropomorphique à attribuer un objectif réfléchi aux processus naturels biaise les discours évolutionnistes et l'accès à la théorie. Le terme « sélection » lui-même semble impliquer un processus réfléchi, ce que Darwin avait d'ailleurs soulevé (56).

Par ailleurs, les processus sélectifs ne sont pas gouvernés par la survie des organismes mais par leur reproduction, et plus particulièrement la multiplication de leurs gènes. Cela signifie qu'un processus qui favoriserait la reproduction mais entrainerait en contrepartie un désavantage pour

l'individu après la période de fertilité aurait toutes les chances d'être positivement sélectionné (c'est le cas dans les phénomènes de pléiotropie antagoniste que nous avons évoqués) (45). Les individus sont des sommes de compromis accumulés au cours de l'histoire pour maximiser leur reproduction et non leur force, leur bien-être, leur santé ou leur complexité (58). Ce postulat a été mis à mal par l'expression « survie du plus apte » de Spencer (22) et son détournement populaire « survie du plus fort » qui perdure pourtant aujourd'hui (56).

Ces deux postulats fondamentaux distinguent donc nettement les processus sélectifs de toute notion de progrès. Selon le paléontologue américain Stephen Jay Gould : « *La conception de Darwin est essentielle pour les savants qui ont abandonné depuis longtemps l'idée d'une relation nécessaire entre évolution et progrès, la considérant comme une perversion anthropocentriste de la pire espèce. Pourtant, la plupart des profanes confondent encore évolution et progrès. Ils n'imaginent pas l'évolution humaine comme une suite de changements, mais comme un accroissement d'intelligence, de taille ou de tout ce qui peut être considéré comme une amélioration* » (59). Une fois la distinction entre évolution et progrès acquise, il apparaît donc qu'aucune loi ne nous contraint à respecter des processus sélectifs préexistants. Nous pouvons nous en émanciper sans aller à l'encontre d'un dessein intelligent, ou renoncer nécessairement à un quelconque progrès. Les considérations morales et politiques, ou qualifications superlatives appliquées à certaines caractéristiques génétiques ou phénotypiques sont donc des détournements de la théorie, et n'ont pas leur place dans la biologie de l'évolution. Darwin lui-même aurait noté au-dessus de son bureau « ne jamais dire supérieur ou inférieur », et formulé cette épigramme : « *Pouvons-nous prétendre, en effet, que nous sommes des créatures supérieures à l'amibe, qui est aussi bien adaptée à son environnement que nous le sommes au nôtre ?* » (59). De la même façon, l'expression « contre nature » n'a donc aucune légitimité scientifique.

La théorie de l'évolution s'attache ainsi à décrire les similarités qui unissent les êtres vivants, soumis aux mêmes lois naturelles. Elle décrit également ce qui les distingue, les processus adaptatifs étant en lien avec des environnements particuliers. Souvent mal comprise, elle fut citée, détournée ou utilisée à mauvais escient à de nombreuses reprises. Comprendre ces écueils, et les replacer dans le paysage scientifique et sociologique du XIXe et du XXe siècle, est nécessaire pour comprendre l'histoire de ses rapports en dents de scie avec le milieu médical.

III. Théorie de l'évolution et médecine

L'historien de la médecine Fabio Zampieri distingue 3 périodes caractérisant les rapports entre la théorie de l'évolution et la médecine : le darwinisme médical de 1859 à 1940, une période blanche de 1940 à 1990, et la médecine darwinienne ou médecine évolutionniste de 1990 à nos jours (60).

1. Le darwinisme médical (1859-1940)

La médecine du XIXe siècle, contemporaine de la parution de *l'Origine des Espèces*, est issue de la méthode anatomo-clinique née au XVIIIe siècle des travaux de l'anatomo-pathologiste italien Giovanni-Battista Morgagni notamment, *De Sedibus et causis morborum per anatomem indagatis* (Recherches anatomiques sur le siège et les causes des maladies) en 1761 (61) . Elle repose sur le postulat suivant : une lésion égale un symptôme, un organe lésé égale une fonction atteinte. La clinique et la physiologie se développent à cette période, et une nosographie fondée sur ce paradigme anatomo-clinique voit le jour, chaque maladie étant définie par la lésion qui lui est associée (62). La pathologie cellulaire, la microbiologie et la physiologie expérimentale font de la médecine une science exacte et fondée sur les preuves (63), qui s'inscrit dans le courant positiviste du philosophe français Auguste Comte fondé en mars 1848 (64). Selon lui,

les connaissances passent par trois étapes théoriques : la première théologique s'attache au caractère absolu des phénomènes organisés par des êtres doués de raison comme des dieux, la seconde métaphysique est issue de la première mais s'attache aux êtres du monde comme la Nature, et la dernière et la plus aboutie, positive, s'attache aux lois effectives qui sous-tendent les phénomènes, appréhendées par la science et l'expérience (65). Selon Comte, la pathologie cellulaire, la microbiologie et la physiologie sont déjà des sciences positivistes (66) que la théorie de l'évolution, ou darwinisme, va questionner et enrichir.

Le milieu du XIXe siècle est en effet marqué par l'élaboration de la théorie cellulaire. Rudolph Virchow, médecin allemand, formule cette théorie en 1849 et la cellule déjà connue depuis le XVIIIe siècle est alors considérée comme l'unité du vivant et de production des autres cellules (67). Cette théorie vient répondre aux interrogations de naturalistes, biologistes et philosophes qui se questionnaient sur la notion d'organisme et de formation des tissus. Nait aussitôt la pathologie cellulaire qui fournit à la méthode anatomo-clinique un substrat lésionnel concret. Le darwinisme peine toutefois à susciter l'intérêt dans cette discipline. Pour le médecin français Eugène Bouchut par exemple, la médecine doit traiter des transformations cellulaires au sein d'un même individu de la cellule aux tissus, qu'il appelle le « transformisme médical », et non de la transformation d'un individu à l'autre ce qui est le sujet des sciences de l'évolution seules (68).

Le XIXe siècle est également celui de l'essor de l'infectiologie. A la fin du XVIIIe siècle, le médecin anglais Edward Jenner formule de façon empirique le premier vaccin et immunise des patients contre la variole, sans en percevoir le processus infectieux sous-jacent (69). S'ensuit un élan hygiéniste : on envisage par exemple une vaccination obligatoire, des observatoires sanitaires sont fondés, à Paris on isole les abattoirs et on organise le tout-à-l'égout en 1860. L'oxygène nouvellement découvert et l'effort physique sont recommandés pour lutter contre la phtisie (tuberculose), fléau de l'époque (62). On remarque que les classes sociales défavorisées

sont plus sujettes à ces infections ; elles sont alors particulièrement ciblées par ces mesures sanitaires. Le chimiste français Louis Pasteur découvre à partir de 1857 que la fermentation du vin est causée par des micro-organismes, et met au point la pasteurisation. Il s'interroge rapidement sur l'existence de processus similaires chez l'homme. Au même moment le médecin généraliste allemand Robert Koch isole le bacille responsable de la maladie du charbon. Les deux savants se lancent alors dans une course contre les micro-organismes teintée de rivalité (69)(70). Pasteur invente le vaccin contre le charbon et la rage, et Koch découvre les germes responsables de la tuberculose et du choléra. La microbiologie voit le jour et révolutionne la médecine : de nombreuses maladies d'étiologie inconnue sont rattachées à des micro-organismes et rapidement les infections deviennent l'explication de tous les maux (62). La lutte contre l'infection devient une priorité et emprunte au vocabulaire de la guerre, selon le médecin français Adrien Proust pionnier de l'hygiène (71) les microorganismes sont par exemple des « barbares qui ne connaissent qu'une loi, la loi de la multiplication » (62). « Le microbe, voilà l'ennemi ! » scandent les publicités pour le désinfectant Anios en 1899 (72) . Une responsabilité communautaire s'instaure avec le devoir de participer aux efforts de santé publique et les dérives individuelles sont sanctionnées. Le paradigme anatomo-clinique est renforcé et la médecine martiale gagne du terrain sur les pathologies aiguës. Elle est alors moins accessible à l'approche darwinienne, plus conceptuelle et axée sur une temporalité longue. Par ailleurs une rivalité s'installe entre les microbiologistes français et les darwinistes anglais, nourrie des querelles ancestrales entre l'Angleterre et la France (60). Les médecins darwinistes questionnent la théorie microbienne, en insistant sur l'importance des différences interindividuelles dans l'incidence des infections. Ils considèrent qu'« un germe égale une maladie » est réducteur et s'interrogent sur les micro-organismes qui semblent changer d'espèce (73) (60). Il faudra attendre 1930 pour que le microbiologiste français Charles Nicolle affirme,

dans *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*, que les micro-organismes évoluent et s'adaptent à leur environnement comme toute espèce naturelle (74).

Le XIXe siècle est enfin celui de la médecine expérimentale, introduite par le médecin et physiologiste français Claude Bernard en 1865 qui fonde la physiologie. La discipline établit des constantes physiologiques par l'observation et l'expérimentation et systématise le concept de norme. La définition de la pathologie se développe, elle devient un écart à la norme résultant du déséquilibre d'une fonction préexistante (75) : c'est le début de la médecine scientifique moderne et de la recherche clinique (76). Le darwinisme tente d'expliquer ce déséquilibre, mais peine à s'affirmer dans le courant expérimental, étant une discipline intellectuelle et spéculative (les substrats génétiques ne lui étant toujours pas rattachés). Claude Bernard affirme pourtant que les phénomènes de la vie chez l'homme sont assimilables à ceux des autres espèces, pensée éminemment darwinienne (77).

Le darwinisme est ainsi questionné mais finira par appartenir au courant positiviste, notamment parce qu'il éloigne toute approche téléologique des sciences du vivant. C'est la naissance du darwinisme médical qui devient une discipline à part entière. Il s'attache au caractère héréditaire des caractéristiques constitutionnelles des individus (63) et distingue deux entités : la norme issue d'une évolution progressive ou « réussie » et le pathologique écart à la norme issu d'une évolution régressive ou « défailante ». Le médecin Alexander Lindsay de Belfast en 1909 dans son allocution *Darwinism and medicine* affirme que la théorie de l'évolution sert de guide à toute personne travaillant dans le champ de la biologie, y développe des théories sur certains éléments anatomiques imparfaits (foramen ovale, dents) ou voués selon lui à disparaître (orteils, odorat), et questionne les régimes alimentaires issus de milliers d'années d'évolution. Il y développe une réflexion sur la susceptibilité des individus aux pathogènes, recommandant « *less attention to the seed, more attention to the soil* » (moins d'attention pour la graine, et plus pour le sol) (78).

Les médecins darwiniens vont enraciner la théorie dans un nouveau courant, la médecine constitutionnaliste, en Europe et aux Etats-Unis entre 1890 et 1940 (63). Ce courant s'interroge sur la persistance de constitutions dites fragiles, susceptibles aux maladies. Il s'appuie sur l'hérédité, la biochimie et l'anthropométrie et se compose de 3 axiomes : la variabilité humaine se réduit à certains types fondamentaux, ces types sont héréditaires et sélectionnés, et chaque type présente des prédispositions particulières aux maladies. L'hérédité est alors un important sujet de recherches, et combine l'idée de l'hérédité mixte venant du père et de la mère et la transmission de caractères acquis en lien avec l'environnement de Lamarck. On relie alors l'hérédité et l'environnement dans les processus de santé et de pathologie (79) et on évoque les « prédispositions » à la maladie. Certaines infections sont considérées héréditaires (79), ainsi que des pathologies comme la goutte ou l'hystérie (60). C'est aussi la naissance de la notion de « maladies de civilisation », que l'on associe à cette époque aux conditions urbaines et à la pollution, et qui sont transmissibles à sa descendance (80). La notion de « diathèse » est développée entre autres par un médecin anglais proche de Darwin, Jonathan Hutchinson (81). Il s'agit d'un ensemble de symptômes reliés à un type fondamental : diathèse alcoolique, diathèse tuberculeuse, diathèse nerveuse, etc. (73) aussi appelé « individualité chimique » (63), et dont certains caractères sont considérés comme issus de la sélection naturelle. Après la découverte des travaux de Mendel et l'abandon progressif du transformisme de Lamarck avec la naissance de la génétique, le constitutionnalisme prend de l'ampleur et le terme diathèse est abandonné au profit de celui de « constitution », très proche mais plus axé sur les prédispositions génétiques à certaines maladies. Les aspects adaptatifs de ces constitutions sont considérés comme issus de la sélection naturelle, et elles sont si déterminantes qu'on va jusqu'à estimer qu'une constitution tuberculeuse peut faire contracter la tuberculose sans la présence du germe (80) (81).

Bien que Darwin ait lui-même affirmé que sa théorie excluait les notions de supériorité ou d'infériorité, certains savants, philosophes et politiques résument la théorie darwinienne à la survie du plus fort et la disparition du plus faible. Le constitutionnalisme, associé aux tournants sociologiques et historiques du XXe siècle, sera détourné au profit d'idéologies qui vont entacher la théorie de Darwin.

2. Période blanche (1940-1990)

La théorie, rattachée au courant constitutionnaliste, est progressivement utilisée pour légitimer scientifiquement des décisions politiques et sociales discriminantes qu'on estime être dans le prolongement des lois naturelles. Darwin s'était pourtant montré précautionneux quant à l'utilisation de la sélection naturelle pour expliquer des phénomènes sociaux et comportementaux (81) (82), la valeur sélective « fitness » n'étant pas synonyme de progrès. L'expression « lutte pour la survie » employée par Darwin était en réalité métaphorique, signifiant plutôt équilibre écologique (83) via des processus lents, pacifistes et passifs. Spencer avec la « survie du plus apte », sous-entend comme nous l'avons évoqué que cette lutte mène à un perfectionnement de l'espèce et instaure une grande confusion (22). Le concept de « dégénérescence » est introduit : on estime que les sociétés dégénèrent car on maintient en vie des individus fragiles qui n'auraient pas survécu dans un autre milieu (81) (84). La théorie darwinienne est utilisée pour justifier des luttes économiques ou individualistes, et des luttes holistes ou populationnelles, c'est-à-dire entre races (83). En effet on estime que si la sélection naturelle favorise la survie des plus adaptés, soutenir les constitutions fragiles souvent associées à la pauvreté va à l'encontre d'un processus naturel bénéfique aux sociétés. Cette réflexion rejoint les notions de dessein intelligent et de progrès, erreurs interprétatives classiques de la théorie. Le physiologiste anglais Frank James Allen estime par exemple en 1930 que les cancers

sont imputables aux constitutions fragiles car les tumeurs se développent chez des individus non adaptés à qui l'on a permis de vieillir (60). On distingue les constitutions sensibles aux pathologies infectieuses liées aux classes populaires et industrielles, considérées comme des échecs de la sélection, et les constitutions sujettes à la goutte ou l'hystérie liées aux classes aisées, dont les susceptibilités sont considérées comme la contrepartie du progrès (62). Ces considérations remettent en question la solidarité sociale. Nombreux sont les détracteurs de ces détournements de la théorie darwinienne, et l'anarchiste Emile Gautier invente en 1880 l'expression « darwinisme social » pour critiquer le libéralisme économique extrême et la remise en question des aides sociales en lien avec ces conceptions (85). Ce darwinisme social inclut également les luttes raciales qui utilisent la théorie de la sélection naturelle pour justifier des politiques interventionnistes de colonisation et de militarisation (83). L'expression va finalement caractériser l'ensemble de ces doctrines, dont l'eugénisme de Francis Galton, cousin de Darwin. Celui-ci avait affirmé dès 1869 avoir fondé son idéologie d'amélioration des lignées humaines suite à la lecture de *l'Origine des espèces* (86). Galton greffe sa doctrine sur la théorie de l'évolution, à laquelle il réintroduit un finalisme déterministe (87) (86), et il affirme en 1865 que son programme vise à produire une « race » humaine supérieure (33). Il préconise un eugénisme positif favorisant la multiplication des plus aptes et un eugénisme négatif entravant celle des moins aptes, dans une démarche naturaliste réductionniste qui nie la dimension culturelle des hommes (86). Ces considérations justifient des mesures eugénistes extrêmes comme les campagnes de stérilisation des individus aux constitutions « dégénérées » aux Etats-Unis (88) (89). Le schéma social de l'époque participe à diffuser la doctrine : la lutte des classes en Grande-Bretagne, l'immigration aux USA, la question de l'éducation par l'état en France (60). Elle atteint son paroxysme avec les massacres de la seconde guerre mondiale et sa réutilisation par le régime nazi pour légitimer les exterminations de masse. En Allemagne se développe en effet l'idée d'une race germanique supérieure, aryenne, qui ne saurait dégénérer

d'une proximité avec les races inférieures. L'idéologie nazie s'inspire des théories eugénistes et du darwinisme social holiste pétri de théories raciales (90), mais va au-delà de considérations biologiques en prônant une supériorité spirituelle presque mystique (83). Les traumatisme de la seconde guerre mondiale et les dérives du darwinisme social font de la biologie de l'évolution qui lui est amalgamée un sujet épineux, tabou, et elle sera progressivement mise de côté par la médecine pour éviter toute ambiguïté jusqu'aux années 1990 (60). L'idéal eugéniste est rapidement abandonné (86), mais la doctrine renaîtra rapidement avec les progrès de la génétique. Elle s'évertuera toutefois à se départir de tout racisme, prônant un projet universaliste d'amélioration des hommes (86).

Le darwinisme social est un exemple tragique de la tendance anthropomorphique à interpréter la nature, et de la difficulté à intégrer l'absence de finalisme aux processus du vivant (83). Cette confusion persiste longtemps dans la conscience collective, et une extrême prudence est toujours perceptible aujourd'hui dans les recherches évolutionnistes consacrées à l'homme.

Le XXe siècle est par ailleurs celui de l'essor de la chimie et de la technique. La toute-puissance de la médecine est renforcée et les approches darwiniennes s'en éloignent d'autant plus. La pénicilline est découverte fortuitement par le biologiste britannique Alexandre Flemming en 1928 lorsqu'un champignon infeste ses boîtes de Petri (91). Une équipe interdisciplinaire d'Oxford parvient à la stabiliser et en faire un médicament en 1941, et en moins de deux ans l'antibiotique est produit en masse aux Etats-Unis pour répondre aux besoins imposés par la guerre. La streptomycine est ensuite commercialisée, puis des dizaines d'antibiotiques se développent en une décennie (92). Dans les années 1950 on considère que toutes les infections graves peuvent être vaincues, jusqu'à la découverte de virus émergents comme le sida (syndrome d'immunodéficience acquise) en 1980 (60). S'interroger sur les effets à long terme des antibiotiques était peu envisageable devant leur succès immédiat qui sauva des millions de

vie et permit de répondre à l'urgence des maladies infectieuses. La résistance du staphylocoque à la pénicilline est pourtant rapidement découverte et dès 1944 50% des souches de staphylocoques sont résistantes dans les hôpitaux de Londres (93). Toutes les grandes thérapeutiques sont inventées entre les années 1930 et 1980 : cortisone, anticoagulants, neuroleptiques, antidépresseurs, anti-inflammatoires non stéroïdiens, pilule contraceptive, L-Dopa, antiulcéreux...avec des enjeux économiques considérables laissant peu de marge à un questionnement évolutionniste déjà fragilisé par la seconde guerre mondiale (94). Par ailleurs aux Etats-Unis et au Canada, le pédagogue américain Abraham Flexner avait réformé les études médicales au début du siècle et réaffirmé l'importance de la recherche expérimentale en médecine (95)(60). L'enseignement est uniformisé durant tout le XXe siècle autour d'une médecine scientifique et technique, au détriment des approches plus globales. La réforme diffuse en Europe et nous en portons toujours l'héritage aujourd'hui (96). Par ailleurs le créationnisme s'affirme comme farouchement opposé à la théorie de Darwin (97) et participe à faire de la théorie de la sélection naturelle un sujet épineux.

La fin du XXe siècle va toutefois connaître une période de transition épidémiologique qui va favoriser la réappropriation de la théorie par la médecine.

3. Médecine darwinienne et médecine évolutionniste (1990 à nos jours)

Le développement de la génétique et de la biomoléculaire puis la naissance de la théorie synthétique de l'évolution ou néo-darwinisme permettent dans la deuxième moitié du XXe siècle de bénéficier de l'appui des mathématiques et des statistiques, et la biologie de l'évolution gagne en légitimité scientifique. Par ailleurs les travaux sur la pléiotropie génique et le gène égoïste clarifient l'association erronée entre adaptation et progrès. En effet les traits

semblant défavorables à l'individu peuvent être issus d'une sélection positive (47), la sélection n'est plus axée sur l'individu mais sur ses gènes. La génétique des populations retrace les flux migratoires depuis la préhistoire et révèle les métissages (57), le darwinisme social est de nouveau mis à mal et avec lui les notions de luttes holistes ou raciales. La découverte de l'épigénétique participe à stimuler la recherche et enrichit la théorie, qui se complexifie en réunissant hérédité des caractères innés et acquis.

La médecine subit par ailleurs à la fin du XIXe siècle une transition épidémiologique. Les victoires sur les pathologies aiguës, notamment infectieuses, améliorent l'espérance de vie ; en parallèle l'environnement postindustriel se développe, les échanges humains se resserrent, l'alimentation se mondialise. La prévalence des maladies chroniques augmente considérablement : cardio-vasculaires, diabète, cancer, auto-immunes etc. (98) (94). Ces pathologies d'étiologies multifactorielles ne répondent plus au paradigme anatomo-clinique et l'approche holistique gagne en intérêt (99). L'apparition de maladies infectieuses émergentes comme le SIDA ou le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), les résistances bactériennes, les maladies nosocomiales ou la découverte d'infections associées à des pathologies chroniques comme *Helicobacter pylori* soulignent les dynamiques complexes des pathologies infectieuses (100). L'approche darwinienne se heurtait en médecine à une pensée mécaniste, où l'organisme était considéré comme une association de systèmes indépendants dont il fallait changer les unités défectueuses. Face à la multiplication des maladies chroniques, la conception évolutionniste de l'organisme comme un écosystème dont les acteurs sont interdépendants et ont co-évolué fait sens (101). Ces nouvelles maladies répondent moins bien aux thérapeutiques connues et la notion de prévention se développe, le facteur de risque apparaît et des mesures sanitaires sont mises en place pour y répondre : l'individu est pris en compte dans son environnement. L'épidémiologie se développe ainsi que les modèles statistiques qui lui sont associés (94) (102) (103). La médecine devient holistique et rejoint le modèle biopsychosocial

proposé par le psychiatre américain George Libman Engel en 1977 en réaction au réductionnisme biomédical (104) (105), et se tourne vers une approche personnalisée et individualisée.

C'est dans ce contexte transitionnel que les biologistes et les médecins vont progressivement repenser le darwinisme médical. Dans leur article de 1991 *The Dawn of darwinian medicine* (106), le biologiste Georges C. Williams et le psychiatre Randolph M. Nesse, américains, connectent le néo-darwinisme et la médecine et prônent un réinvestissement de ce que l'on appellera alors la médecine darwinienne ou médecine évolutionniste. Ils publient peu de temps après *Why we get sick* (107), un ouvrage vulgarisé accessible aux médecins et aux patients. Les deux chercheurs s'appuient, pour proposer une méthode évolutionniste, sur les travaux d'Ernst Mayr qui s'attache à redéfinir la théorie darwinienne de façon claire pour éviter tous les écueils conceptuels. Celui-ci distingue dans la biologie deux domaines : la biologie fonctionnelle qui étudie l'activité structurelle et physiologique de l'individu, soit les causes immédiates d'un phénomène, et la biologie évolutive qui s'attache à comprendre pourquoi et comment ces structures et leurs interactions se sont mises en place, soit les causes historiques de ces phénomènes (108). Mayr s'est lui-même inspiré des travaux du biologiste et ornithologue néerlandais Nikolaas Tinbergen, prix Nobel de médecine en 1973. Tinbergen a théorisé la méthode permettant d'appréhender un comportement animal de façon globale (109). Les principes de cette méthode sont résumés en « 4 questions », divisées en deux familles (110) : les approches proximales comprenant *What is the mechanism* et *How did the mechanism develop* (ontologie), et les approches évolutives comprenant *How has it given a selective advantage* (évolution) et *What is its phylogeny* : quelle est sa phylogénie ?

La médecine évolutionniste s'attache à définir et anticiper la vulnérabilité aux maladies, qui est un héritage de notre passé évolutif et adaptatif et varie donc selon les individus. Cette vulnérabilité devient la condition de la survenue de la maladie et non sa cause (63) et aborder cette vulnérabilité implique d'étudier ce qui rend les humains semblables, mais aussi ce qui les différencie (60) car il existe autant de vulnérabilités que d'individus. Cette médecine interroge la norme confrontée aux différences interindividuelles fruits de processus adaptatifs. Nesse et Williams proposent quatre grands domaines pouvant participer aux causes historiques de la vulnérabilité aux maladies (107) : les adaptations par lesquelles nous combattons les pathogènes (immunité, fièvre etc.), les adaptations des pathogènes dangereuses pour nous (résistance etc.), les coûts mésadaptatifs issus d'adaptations (pathologies liées à la bipédie par exemple) et la mésadaptation entre le « projet » de notre corps et les conditions du milieu actuel (nutrition, diabète etc.). Les pathologies liées à la mésadaptation sont nommées « pathologies de l'inadéquation » (99). La médecine darwinienne a également un potentiel prédictif important (106) d'intérêt en santé publique.

Nesse et Williams font partie des premiers scientifiques à défendre un enseignement de la théorie de l'évolution dans les facultés de médecine, et vont être les initiateurs d'un grand mouvement éducatif au Etats-Unis (58) que nous évoquerons en troisième partie. Leur démarche a été critiquée comme favorisant un certain adaptationnisme, au risque de délaissier les causes proximales pourtant nécessaires à la compréhension globale des phénomènes (44). Ils se montrent toutefois très précautionneux dans l'élaboration de leur méthode, afin d'éviter tout risque d'approche doctrinaire de la sélection naturelle. Depuis leurs travaux, la médecine évolutionniste se développe dans le monde entier et suscite de nombreux travaux de recherche, en biologie ou en médecine. Il persiste malgré tout une certaine méfiance à l'égard de l'approche évolutionniste, dont l'intérêt intellectuel et pratique peine à être envisagé par des médecins peu formés à la biologie de l'évolution et inquiets des dérives du XXe siècle.

IV. Problématique et objectifs

Nous postulons par ce travail de thèse que la théorie l'évolution doit faire partie du socle conceptuel fondamental de tout médecin afin de favoriser une pensée médicale globale, organisée et cohérente.

Pour illustrer ce propos, nous avons organisé la thèse en deux parties.

La première rapporte un travail spécifique de revue de littérature que nous avons choisi d'effectuer concernant le trouble du spectre de l'autisme TSA. La psychiatrie est une discipline dont l'actualité sociale et philosophique est riche et qui suscite grandement l'intérêt des évolutionnistes, notamment du psychiatre Randolph Nesse (111). L'autisme est une entité psychiatrique particulièrement complexe, aux définitions changeantes, de prévalence élevée, et dont les mécanismes et dynamiques constituent des enjeux de recherche conséquents. Dans ce contexte, nous nous sommes interrogés sur l'intérêt d'une approche évolutionniste pour aborder l'autisme et tenter de répondre à ces enjeux, en lien avec les mouvements culturels contemporains.

Dans une seconde partie, nous développons deux autres exemples d'approche évolutionniste avec des implications clinico-pratiques concrètes et intéressant particulièrement la médecine générale, puis exposons enfin l'intérêt intellectuel d'une démarche évolutionniste dans l'élaboration du raisonnement médical global.

PARTIE 1

Intérêt d'une approche évolutionniste dans le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)

Titre : Autisme et évolutionnisme, approches passées et actuelles

Auteurs : Marine Leterq¹, Dr Juliette Rabot², Dr Marc-Antoine Crocq³, Dr Romain Coutelle²

Affiliations : ¹Département de médecine générale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, Bas-Rhin, France ; ²Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, Bas-Rhin, France ; ³Centre hospitalier spécialisé Rouffach, Rouffach, Haut-Rhin, France

Mots-clés : *théorie de l'évolution, médecine évolutionniste, médecine darwinienne, trouble du spectre de l'autisme (TSA)*

Résumé : Le trouble du spectre de l'autisme TSA est un trouble du neurodéveloppement avec une prévalence mondiale de 1 à 2%. Il associe des difficultés sociales et des comportements et intérêts restreints et répétitifs de sévérité variable, d'où la notion de spectre. Aucune théorie cognitive n'est encore parvenue à expliquer cette forte prévalence, ni le lien entre déficit social et intérêts restreints avec des résultats significatifs. Nous postulons qu'une approche plus globale est nécessaire pour mieux appréhender le TSA. La biologie de l'évolution, au carrefour des sciences naturelles et des sciences sociales, a récemment gagné en intérêt médical et pourrait représenter un tournant dans la compréhension de l'autisme. Plusieurs hypothèses comme l'hypersystématisation ou la faible cohérence centrale et quelques études génétiques ont déjà intégré une approche évolutionniste et évoqué la possibilité d'une sélection positive des traits autistiques. En effet, le talent et les compétences techniques favorisés par des traits cognitifs particuliers pourraient avoir joué un rôle décisif dans les temps préhistoriques. La théorie de la généralisation réduite pourrait constituer en particulier une piste solide, abordant le déficit social et les intérêts restreints comme le résultat d'un compromis évolutif. L'approche évolutionniste holistique questionne ainsi nos définitions contemporaines du TSA : plutôt que

le définir comme un déficit ou une pathologie, il pourrait être considéré comme un profil cognitif sélectionné. Pour mieux illustrer ce changement de paradigme nous proposons une nouvelle expression : la diversité autistique.

Résumé vulgarisé : Le trouble du spectre de l'autisme TSA est un trouble du neurodéveloppement de forte prévalence associant des comportements répétitifs et des difficultés sociales. Nous postulons que la théorie de l'évolution, qui tente d'expliquer pourquoi les gènes persistent ou disparaissent de nos génomes, pourrait aider à comprendre l'autisme et cette prévalence. En effet, les traits autistiques pourraient avoir joué un rôle important dans l'adaptation des humains.

Introduction

Selon les définitions contemporaines, le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble du neurodéveloppement présentant une prévalence mondiale importante de 1 à 2% et un ratio homme/femme de 4 à 5 :1 (1). Décrit pour la première fois dans les travaux d'anthologie de Léo Kanner en 1943 (2), le TSA est caractérisé d'une part par un déficit persistant dans la communication et les interactions sociales dans des contextes variés, et des comportements, intérêts et activités restreints et répétitifs d'autre part. Le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5^{ème} édition (DSM-5) (3) recommande également de préciser le degré de sévérité du trouble et d'intégrer des spécificateurs comme un autre trouble du neurodéveloppement associé (trouble du langage, déficience intellectuelle), des comorbidités psychiatriques, une pathologie génétique identifiée ou une catatonie. Dans le DSM-5-TR, un spécificateur a été modifié et inclut à présent les problèmes qui contribuent à décrire le trouble ou sont une cible de traitement comme l'irritabilité, les troubles du sommeil ou comportements d'automutilation. Les traits autistiques existent également dans la population générale à des degrés infracliniques, notamment chez les parents et frères et sœurs des individus autistes, et constituent ainsi le phénotype élargi de l'autisme (PE) (4, 5). Le PE illustre ainsi l'éventail des traits autistiques que l'on retrouve dans la population à des degrés de sévérité variables et touchant tous les domaines, mais qui ne remplissent pas les critères du TSA à proprement parler. Plusieurs théories s'attachent à définir les deux caractéristiques majeures du TSA, à savoir les difficultés dans les relations sociales ainsi que les comportements et intérêts répétitifs et restreints. Au milieu des années 1980, un déficit en théorie de l'esprit a été conceptualisé (6) et testé (7) dans l'autisme pour expliquer les particularités sociales. La théorie de l'esprit a d'abord été utilisée en éthologie (8) pour définir l'habilité à attribuer des états mentaux à soi-même et aux autres. Des lacunes en théorie de l'esprit, en lien avec un déficit dans les représentations de

second ordre (par exemple X croit que Z pense que...) se sont avérées significativement plus élevées chez les individus autistes, indépendamment de leur quotient intellectuel QI (9). En contrepartie, les comportements répétitifs et focalisations sur certains stimuli ont été attribués à un dysfonctionnement des fonctions exécutives (1), avec des difficultés à déplacer son attention et à planifier des actions (10). Cependant, les résultats se sont avérés contradictoires pour valider cette hypothèse. Une autre théorie, le surfonctionnement perceptif, tente d'expliquer les super-compétences classiques associées aux intérêts restreints dans le TSA (11) comme les talents en art ou ingénierie rapportés par des adultes autistes dans des autobiographies célèbres (12, 13, 14, 15, 16). Cette théorie de L. Mottron postule une supériorité dans le traitement des informations sensorielles de bas niveau avec des relations atypiques au traitement des informations de haut niveau (17, 18), et des performances plus élevées dans la plupart des systèmes perceptifs comme la vue ou l'ouïe. La théorie de la faible cohérence centrale aussi appelée théorie de la cohérence centrale (CC) (19) est également associée classiquement aux intérêts restreints dans l'autisme. Cette théorie se définit comme la tendance dans le TSA à traiter préférentiellement les informations locales et caractéristiques aux dépens des formes globales et des contextes, ce qui explique certaines capacités comme une excellente attention aux détails.

Malgré un apparent consensus sur les critères diagnostiques et malgré l'importance de ces principales théories, la recherche sur l'autisme doit répondre à plusieurs défis en rapport avec le lien qui unit le défaut de socialisation et les schémas répétitifs, la continuité dans le spectre, l'hétérogénéité du TSA et les substrats génétiques de l'autisme.

Premièrement, aucune des théories évoquées n'identifie un mécanisme cognitif unique pouvant expliquer les deux composantes du TSA (20) de façon significative. La théorie de la CC particulièrement axée sur les intérêts restreints pourrait également expliquer les déficits sociaux (21) et représenter une piste intéressante, mais elle manque de preuves. Les études génétiques

souffrent également de résultats contradictoires, d'abord en faveur de deux facteurs indépendants, mais soulignant aujourd'hui un potentiel facteur sous-jacent distribué de façon continue (22).

Le second objet de recherche est celui de la continuité et de l'hétérogénéité au sein du spectre qui complique grandement la définition de l'autisme (23). En 1980, le DSM III a inclus pour la première fois « l'autisme infantile » dans une nouvelle famille de troubles : les troubles envahissants du développement TED (24). Le DSM III fit alors de l'autisme une entité concrète, mais le terme fut parfois jugé rigide et ne permettant pas d'inclure les individus diagnostiqués à l'âge adulte dont le trouble était alors catégorisé dans « autisme infantile résiduel ». La version révisée du DSM III en 1987, le DSM III-R, a modifié le terme pour un concept plus flexible, le trouble autistique (25), inspiré des travaux de Lorna Wing. Elle avait relevé les limites des frontières distinguant les sous-groupes des TED, et également proposé que le syndrome d'Asperger fasse partie du trouble autistique (26). Le DSM IV de 1997 a poursuivi cette approche (27), en distinguant au sein des TED le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le syndrome de Rett, les troubles désintégratifs de l'enfance et les TED non spécifiés. Cependant, ces catégories avaient toujours un pouvoir prédictif faible (28, 29, 30, 31). Le DSM V de 2013 a finalement abandonné cette approche multicatégorielle pour un diagnostic unique avec plusieurs dimensions (3), et tous les sous-groupes ont été rassemblés en un seul terme : trouble du spectre de l'autisme TSA, directement inspiré de Lorna Wing (23, 32, 33). Malgré ces changements graduels, la définition du TSA divise toujours les spécialistes.

La troisième problématique de recherche renvoie aux fondements génétiques de l'autisme. La structure génétique de l'autisme est en effet très complexe (34). Pour 25 à 35% des patients avec un TSA, une étiologie génétique est identifiée (35) et la forte héritabilité du trouble est maintenant admise (1, 36), dans un contexte d'interaction gènes-environnement. Environ 75% des cas sont idiopathiques, et 25% sont syndromiques (37). Seulement environ 45% des

individus présentent une déficience intellectuelle associée (1, 38). Les substrats génétiques du TSA révèlent une grande complexité et hétérogénéité avec plus de 1000 gènes concernés, majoritairement impliqués dans le remodelage de la chromatine et les fonctions synaptiques (39), et un haut degré de pléiotropie dans les variants génétiques (1). Les modèles polygéniques reçoivent le plus de support scientifique, en faveur d'une combinaison de variants rares et communs. En effet, les mutations rares dans la population générale sont plus fréquentes dans le TSA (35, 40). Environ 10% de variations du nombre de copies (VNC) sont retrouvées dans les cas idiopathiques et jusqu'à 27,5% dans les formes syndromiques (41, 42), majoritairement *de novo* (43) avec une pénétrance et une expressivité variables. Mais la plus grande composante du risque génétique provient de combinaisons de variants communs (45, 46). Des études récentes suggèrent également des facteurs épigénétiques modifiant l'expression des gènes, comme l'âge des gamètes (47) ou l'activation d'une réponse immunitaire lors de la grossesse (48), et les micro-ARN pourraient représenter une nouvelle piste de recherche comme biomarqueurs de l'autisme (49).

Les approches phénotypiques et génétiques de l'autisme sont toutes deux en faveur d'une grande hétérogénéité, qui peut sembler difficile à représenter par un axe unique (50). Ainsi, malgré une meilleure spécificité dans le diagnostic de l'autisme (51), la notion de spectre divise car on lui reproche de trop simplifier la diversité « des autismes », et la disparition du syndrome d'Asperger est très controversée (52). Aucun consensus n'a donc été validé pour conceptualiser l'autisme jusqu'à présent, du continuum ou spectre (53) à une entité unique dont dériveraient plusieurs syndromes.

La recherche actuelle sur le TSA intègre ainsi plusieurs défis en rapport avec le lien unissant le déficit social et les comportements répétitifs, la continuité au sein du spectre, l'hétérogénéité et la structure génétique du TSA. Dans ce contexte, nous postulons qu'une approche plus globale et holistique est nécessaire. Pour citer Théodosius Dobjansky en 1973 : « *Rien ne fait sens en*

biologie si ce n'est à la lumière de l'évolution » (54). La biologie de l'évolution, au carrefour des sciences naturelles et des sciences humaines, a suscité l'intérêt de la médecine depuis les années 1990 notamment après les travaux historiques de GC Williams et RM Nesse (55, 56). Nourrie par les progrès exponentiels de la génétique, cette théorie du vivant questionne aujourd'hui les fondements de la médecine (57) et pourrait représenter un tournant dans la compréhension de l'autisme. Notre revue a comme objectif d'interroger l'intérêt d'une approche évolutionniste pour répondre aux problématiques actuelles de recherche sur le TSA.

I. Les anciennes approches de l'autisme intégrant un processus évolutionniste

Depuis la prise de conscience des années 1990, plusieurs théories ont déjà intégré des processus évolutionnistes dans leur approche de la genèse de l'autisme. Les chercheurs et les médecins se sont ouverts à l'écologie comportementale, c'est-à-dire l'étude de l'ajustement des comportements et de leurs substrats génétiques en réponse à des environnements spécifiques (58, 59). L'écologie comportementale repose sur le processus de sélection naturelle, fondé sur le principe que les traits qui confèrent un avantage dans un environnement particulier majorent les chances de reproduction. Ces traits sont caractérisés par une « fitness » élevée, la fitness étant un index de valeur sélective. Ils bénéficient d'une sélection positive car ils se retrouvent multipliés de façon exponentielle par de plus nombreux descendants, l'unité de sélection étant les gènes qui les sous-tendent. En revanche, les traits qui confèrent des désavantages et réduisent les chances de reproduction dans un environnement spécifique sont des traits de fitness faible et souffrent d'une sélection négative, en étant de moins en moins représentés dans les pools de population (60). Ces dynamiques sélectives s'organisent à un moment précis, dans un environnement précis, et ce qui était bien adapté peut devenir inadapté dans un nouvel

environnement (61). Aborder le TSA par un angle évolutionniste implique de décrire les forces sélectives qui l'ont modelé, en relation avec des environnements et une histoire particuliers.

1. Théories postulant un processus de sélection négative

Les études les plus anciennes percevaient le TSA comme une pathologie avec des déficits, le définissant en opposition à la norme. En 1995, le psychologue Simon Baron-Cohen décrit dans son essai célèbre sur « la cécité mentale » les processus évolutionnistes qui ont façonné la théorie de l'esprit, et comment ce complexe cognitif est perturbé chez les personnes autistes (6). Baron-Cohen a fondé son hypothèse sur la révolution neurocognitive du Pléistocène, avec un accroissement important et rapide du volume cérébral (62, 63), probablement en réponse au besoin d'une intelligence sociale plus développée (64) dans des groupes plus importants. Selon lui, la théorie de l'esprit aurait été un grand pas dans ce défi adaptatif, en facilitant la complexification sociale. Comme les individus avec TSA tendent à avoir des résultats inférieurs dans les épreuves de théorie de l'esprit (8), il a postulé que leurs supports neurocognitifs de théorie de l'esprit pouvaient être déficients. Cependant, les individus autistes ne présentent pas systématiquement un déficit en théorie de l'esprit, notamment dans l'autisme à haut niveau de fonctionnement (AHF) (65), et les tests doivent prendre en compte les multiples composantes et dimensions de théorie de l'esprit ainsi que l'hétérogénéité des individus autistes (66, 67, 68). Dans la lignée de l'hypothèse de la cécité mentale, une autre théorie décrit l'autisme comme un extrême de faible fitness dans la capacité d'établir un lien avec ses parents (69). Pour influencer l'attribution des ressources parentales, les nourrissons pourraient avoir développé une capacité à susciter l'attention et le soin, par exemple l'allaitement, à travers leur réactivité sociale (70). En effet, un allaitement prolongé recule la naissance d'une potentielle future fratrie, ce qui fait partie du conflit parents-progéniture (71). Les enfants autistes sont parfois considérés comme

anormaux dans leur capacité à établir un lien avec leur mère (72, 73), et le TSA pourrait ainsi représenter un extrême bas dans la faculté de se connecter à son parent. Cependant, d'autres travaux ont démontré qu'une sécurité d'attachement était compatible avec l'autisme, particulièrement quand il n'est pas associé à une déficience intellectuelle (74), que l'attachement parental est similaire à celui retrouvé avec des enfants non autistes (75, 76), et que l'allaitement ne diffère pas entre nourrissons autistes et non autistes (77).

Pour ces deux théories, le TSA est considéré comme un déficit dans des comportements sélectionnés positivement ou comme la persistance de traits habituellement sélectionnés de façon négative et, ainsi, comme un état peu adapté à des sociétés complexes. Comment expliquer alors la persistance de la prévalence élevée du TSA dans la population générale ? En effet, le TSA est un trouble particulièrement prévalent d'un point de vue évolutionniste (78), et touche toutes les populations humaines (79). La persistance d'une grande susceptibilité au TSA pourrait au contraire laisser supposer des avantages pour la survie et la reproduction dans des environnements ancestraux (80) et ainsi une sélection positive.

2. Théories postulant un processus de sélection positive

Les avantages conférés par le TSA pourraient provenir des profils cognitifs qui sous-tendent des compétences élevées. Ces compétences et habiletés sont liées à l'hypersystématisation, à l'intelligence et au talent.

a. L'hypersystématisation

La systématisation est la capacité d'analyser les relations d'entrées-sorties d'un système, d'en déduire les lois sous-jacentes et ainsi d'anticiper et contrôler le fonctionnement d'agents

inanimés (81). Cela implique d'avoir un œil affûté pour le détail (82). Selon Simon Baron-Cohen, les prédispositions à la systématisation pourraient avoir été sélectionnées car elles favorisaient les performances lors de la chasse, pour se repérer dans l'espace, pour se fabriquer des outils et des armes, pour comprendre la nature, commercer, éliminer des rivaux ou tolérer la solitude, tout cela garantissant la survie et un meilleur succès reproductif (82). Parce que les hommes adultes semblent obtenir des scores plus élevés sur les échelles de systématisation que les femmes adultes, il postule que la systématisation pourrait être l'expression d'un « profil masculin », en opposition à un « profil féminin » plutôt enclin à l'empathie (83). Cependant, le caractère inné de ces tendances cognitives est grandement contestable. De nombreuses études soulignent des compétences égales entre garçons et filles en mathématiques et dans les domaines scientifiques durant l'enfance (84, 85), et en déduisent un impact de l'éducation et des constructions sociales stéréotypées sur la persistance ou l'abandon de ces compétences plus tard (86, 87).

Le premier argument de Baron-Cohen pour une hypersystématisation dans le TSA est une performance élevée de plus d'une déviation standard au-dessus de la moyenne chez les individus autistes dans les tâches de systématisation (83). De plus, les intérêts des individus avec TSA sont largement liés aux systèmes physiques (46), dans une recherche d'exactitude et de vérité (83), impliquant une meilleure compréhension des représentations physiques que mentales. Cette tendance à la systématisation peut atteindre des niveaux différents dans le TSA, le plus important d'entre eux conduisant à une intolérance absolue au changement (88).

D'autres arguments pour une hypersystématisation dans l'autisme reposent sur la biologie. Baron-Cohen postule que les profils cognitifs liés au TSA comme l'hypersystématisation pourraient être liés à l'exposition du fœtus à la testostérone durant la grossesse, avec une imprégnation plus forte chez les individus autistes (89). Cette hormone sexuelle est connue pour jouer un rôle dans la masculinisation et le développement du fœtus, et aurait des effets

épigénétiques sexe-dépendants (90). Elle semble corrélée positivement aux intérêts restreints (91), au quotient de systématisation (91) et à des scores élevés au test des figures encastrées (89) qui est un test psychométrique évaluant l'attention aux détails et le style cognitif d'indépendance de champ, considérés comme des pré-requis à la systématisation. Néanmoins ces études souffrent d'importantes limitations comme la difficulté d'évaluer l'exposition à la testostérone in utero, ou des biais de mémorisation (89). De plus, comme évoqué précédemment, les différences sexuelles dans la systématisation apparaissent assez tard dans l'enfance, et l'intrication entre les facteurs sociologiques et biologiques qui les sous-tendent complexifie leur identification (93).

Une dernière proposition en faveur de l'hypersystématisation dans le TSA est fondée sur sa forte héritabilité et corrélation génétique avec l'autisme (94). Pour Baron-Cohen, l'autisme pourrait être la conséquence de l'appariement de deux « systématisateurs » (88). En effet, les pères et grands-pères des individus avec TSA travaillent deux fois plus dans l'ingénierie (95), leurs pères et mères ont de meilleurs résultats à l'épreuve des figures encastrées et leurs pères présentent une appétence plus élevée pour des occupations en lien avec la systématisation (96). Cette idée rejoint le concept du phénotype élargi de l'autisme qui est très caractéristique d'un processus sélectif héritable.

b. Talent et compétences spéciales

Un élément supplémentaire en faveur d'une sélection positive est la notion de talent dans le TSA. Un individu autiste sur 10 présente un talent dépassant ses autres habiletés (97), notamment dans le cas de l'autisme à haut niveau de fonctionnement (98) et majoritairement dans des domaines systématisables. Les individus présentant un syndrome d'Asperger ont des scores plus élevés sur le quotient de systématisation (99), en physiques intuitives (100) et en

mathématiques (101). Les scientifiques ont des scores plus élevés que les non-scientifiques sur le quotient du spectre autistique (102), on dénombre parmi les mathématiciens un taux plus élevé d'individus autistes (103), et les taux d'individus avec TSA sont plus importants dans les régions de technologies de l'information (98, 99). Dans ces domaines, ce qui pouvait être considéré comme un symptôme ou une obsession devient un comportement sélectionné qui permet à l'individu autiste d'atteindre une expertise dans un champ spécifique (82) et ainsi de mieux le contrôler et en bénéficier (88). De plus, les individus avec TSA présentant des compétences spéciales ont moins de difficultés sociales que les individus sans talent spécifique (106). La littérature a popularisé de nombreux « scientifiques singuliers » (107) avec des traits notoires de TSA ; l'hypersystématisation pourrait avoir favorisé de grandes découvertes scientifiques et participé à l'avènement de la technologie.

Francesca Happé a suggéré que le talent dans le TSA était lié au traitement local de l'information en relation avec une faible cohérence centrale, au superfonctionnement perceptif et à l'hypersystématisation, parce qu'ils se fondent sur une mémoire de l'exemple plutôt que sur le « gestalt » et les prototypes (109). Les individus les plus talentueux feraient preuve d'un biais en faveur d'un traitement local de l'information, tout en conservant des facultés intactes de traitement global (110). En effet, dans d'autres études, le talent est lié à l'attention au détail (88), et les compétences spéciales s'avèrent majoritairement associées aux comportements répétitifs plutôt qu'aux spécificités sociales (106). En accord avec le phénotype élargi, les traits autistiques dans la population générale sont aussi associés à des compétences spéciales (106).

c. Intelligence plus élevée

Au-delà du talent lui-même, l'autisme est positivement corrélé à un potentiel d'intelligence plus élevé. En effet, les études génétiques ont révélé que certains allèles retrouvés dans le TSA

recourent ceux qui sont impliqués dans l'intelligence (105, 106). Pendant longtemps, le TSA a été associé à des performances moindres dans les tests de QI (113) mais cette représentation a été réévaluée en raison de résultats non pertinents (108, 109). B. Crespi a postulé que le TSA pourrait être le résultat de compétences déséquilibrées entre les différents modules qui composent l'intelligence, avec des compromis extrêmes (116). Par exemple, les habilités spatiales et perceptuelles accrues (18) et une meilleure discrimination sensorielle (17) connues pour être plus élevées chez les autistes sont associées à l'intelligence (117) ; mais les compétences sociales et pragmatiques tendent à être inférieures (112, 113). Les individus avec TSA montrent également des signes d'intelligence fluide, c'est-à-dire la faculté à résoudre de nouveaux problèmes et utiliser la logique, plus élevée, et d'intelligence cristallisée, c'est-à-dire la faculté d'utiliser ses connaissances acquises, plus faible (120). Le TSA pourrait alors être un modèle de compromis d'intelligence, un profil cognitif particulier permettant des compétences spécifiques plutôt qu'un modèle d'intelligence supérieure générale.

Aborder l'autisme via l'évolution et une sélection positive soulève cependant une ambivalence. Si le TSA est lié positivement à la systématisation, au talent et à une forme particulière d'intelligence permettant des compétences spéciales, pourquoi les êtres humains ne sont-ils pas tous autistes ? Le déficit de socialisation du TSA pourrait-il contrecarrer ces compétences spéciales dans une opposition de pressions sélectives ? Cette question rejoint l'un des objets de la recherche sur l'autisme que nous avons précédemment évoqué : le lien entre les difficultés sociales et les schémas répétitifs de l'autisme. Dans la partie suivante, nous détaillerons comment les anciennes perspectives évolutionnistes ont tenté d'investiguer ce lien, ainsi que les notions de continuité et d'hétérogénéité dans le spectre et la génétique de l'autisme.

3. Les anciennes théories évolutionnistes et les questions actuelles de recherche

a. le lien entre les difficultés sociales et les schémas répétitifs par le prisme d'anciennes approches évolutionnistes

L'absence d'une théorie unificatrice qui inclurait tous les aspects du TSA fait écho aux études analysant le lien entre le domaine des difficultés sociales et celui des schémas répétitifs (115). Identifier un lien significatif sous-tendant ces traits constitue l'un des plus grands défis de la recherche sur le TSA.

L'étude de Wing et Gould de 1979 a démontré une corrélation statistiquement significative entre ces deux domaines en s'appuyant sur des observations structurées et directes (123), toutefois une étude ultérieure de Ronald fondée sur l'observation de jumeaux n'a révélé qu'une corrélation faible à modérée entre eux, laissant supposer qu'ils pouvaient être indépendants (118, 119). En s'appuyant sur la théorie de l'attention au détail, Frith a postulé en 1989 que la faible cohérence centrale pouvait expliquer les deux composantes du TSA (126), comportements répétitifs et difficultés sociales. Cependant, des études ultérieures ont infirmé cette proposition (127). Par exemple, dans le test des homographes, des enfants avec TSA devaient lire correctement des homographes en s'aidant du contexte, habileté supposément dépendant de la cohérence centrale (associée aux comportements répétitifs et intérêts restreints). A l'issue de cette tâche, ils ont tous démontré des performances moindres, indépendamment de leurs habiletés en théorie de l'esprit (associée aux compétences sociales) (128). Ainsi, contrairement aux prédictions, l'excellente attention aux détails et ainsi la faible cohérence centrale n'étaient pas corrélées aux compétences en théorie de l'esprit (129). Si la faible cohérence centrale est liée aux spécificités perceptuelles du TSA, elle semble insuffisante pour expliquer les spécificités conceptuelles. Cette conclusion est également renforcée par certaines

études développementales qui révèlent différentes trajectoires entre les deux aspects de la dyade : les comportements répétitifs émergent plus tard, sont de moins bons marqueurs de l'autisme dans l'enfance, s'améliorent moins avec le temps (130), ne peuvent pas être prédits par des évaluations précoces de l'imitation et du langage (125, 126), et répondent moins bien aux programmes d'intervention que les particularités sociales (133).

Simon Baron-Cohen a également essayé de relier le déficit social et les intérêts restreints dans sa théorie du cerveau masculin extrême (134). Cette théorie repose sur son hypothèse antérieure de la « systématisation/empathisation » développée précédemment (83), qui oppose les « cerveaux masculins » plus enclins à systématiser et les « cerveaux féminins » plus enclins à l'empathie. Parce que les individus autistes sont décrits dans la littérature comme manquant d'empathie (6) et faisant preuve de meilleures compétences en systématisation, il a postulé qu'ils pourraient être une version extrême du « profil cérébral masculin » (135). Cette théorie relie apparemment les intérêts restreints et le déficit social par une corrélation négative. Selon Baron-Cohen, le facteur biologique qui explique ces profils pourrait être un taux élevé de testostérone dans le corps (136) menant à une masculinisation et un cerveau masculin extrême. Cependant, comme expliqué précédemment, cette théorie souffre d'un manque de preuves scientifiques dans l'affirmation de différences sexuelles cognitives innées. De plus, l'imprégnation testostéronique pourrait être une piste comme biomarqueur de l'autisme mais reste très hypothétique et d'autres études sont nécessaires pour décrire ses voies de signalisation biochimiques et ses implications cliniques. Enfin, cette théorie ne détaille pas quelle unité cognitive précise relierait l'empathie et la systématisation, comme point de pivot d'un profil à l'autre dépendant des niveaux de testostérone.

b. La continuité et l'hétérogénéité dans le spectre par le prisme d'anciennes approches évolutionnistes

Comme décrit dans l'introduction, les traits autistiques semblent suivre une distribution normale et continue (53). Bien qu'il soit toujours très débattu (50), le concept de spectre reste significativement considéré dans la recherche et pourrait corroborer les approches évolutionnistes. En effet, plusieurs travaux décrivent le TSA comme un exemple de la théorie de l'accouplement assortatif (131, 132). Cette théorie évolutionniste postule que les individus ont plus de chances de s'apparier avec d'autres individus qui leur sont relativement proches sur un plan phénotypique (139). Cela est particulièrement le cas dans le TSA (84, 134), ce qui renforce les notions de phénotype élargi et de spectre, où l'accumulation de variants de faible effet, et ainsi de traits liés au TSA pourrait mener à différentes formes cliniques de sévérité variable (141). Ce « phénotype quantitatif » du TSA pourrait ainsi être comparable à d'autres exemples de traits quantitativement sélectionnés par l'évolution et suivant une distribution normale, comme la taille ou la couleur de la peau (142).

c. La génétique du TSA par le prisme d'anciennes approches évolutionnistes

Certaines études génétiques sont en faveur d'une corrélation modeste (143), voire d'une absence de corrélation entre difficultés sociales et schémas répétitifs (138, 139, 88), ce qui impliquerait des substrats distincts. D'autres travaux soutiennent l'idée d'un facteur sous-jacent distribué de façon continue (22) résultant en diverses manifestations phénotypiques du TSA (146). Ces derniers soulignent une absence de preuve dans la distinction de sous-groupes indépendants et sont également appuyés par des études décrivant la dimension de sévérité du trouble comme poursuivant une distribution continue (141, 142).

De plus, le modèle polygénique reconnu aujourd'hui et décrit précédemment est renforcé par l'idée que les variants de fort effet auraient été éliminés par une pression de sélection négative, et ainsi n'auraient pas atteint une fréquence élevée dans la population générale (46). A l'inverse, les variants de faible effet majoritairement retrouvés dans le TSA existent également dans la population générale, ce qui est en faveur du phénotype élargi et de la théorie de l'accouplement assortatif déjà évoqués. Par exemple, les polymorphismes d'un seul nucléotide (PSN) liés au TSA sont présents chez les individus non autistes dans 40% des familles avec un cas de TSA et 60% des familles avec plusieurs cas (46). Ces polymorphismes ont chacun un effet faible *per se* (43), mais ils ont un effet additif sur le risque : plus ils sont nombreux dans le génome, plus l'individu est proche des critères définissant le TSA (46). Il est intéressant de noter par ailleurs que les mutations à faible effet augmentent la valeur sélective « fitness » des individus jusqu'à 50% et sont souvent favorisées par la sélection naturelle (149), appuyant ainsi la notion d'une sélection positive du TSA. Le modèle polygénique renforce ainsi les modèles de continuum et de spectre.

Concernant les dynamiques sélectives, la théorie d'un déséquilibre de l'empreinte génomique cérébrale soutient également une approche évolutionniste du TSA (150). L'empreinte génomique est un phénomène épigénétique où l'expression d'un allèle dans des tissus particuliers à des moments spécifiques du développement dépend de son origine parentale (151). La théorie des conflits de parenté (152) postule que les gènes à empreinte paternelle vont favoriser les exigences de la progéniture aux dépens de la mère pour garantir son développement, et les gènes à empreinte maternelle vont les contrecarrer en diminuant ces exigences afin que la mère puisse conserver ressources et énergie pour ses futurs descendants. De plus, parce que les femelles sont souvent plus impliquées dans le soin de la progéniture, elles peuvent orienter l'éducation de leurs enfants dans l'objectif de servir leurs propres intérêts et ceux du reste de la famille en retour (153). Il est alors d'autant plus dans l'intérêt des gènes

paternels d'agir sur les modules cérébraux de l'auto-attention, car cela sera aux dépens des ressources maternelles et des besoins du reste de la potentielle fratrie (fratrie qui peut provenir d'un autre mâle) (150). Le TSA pourrait représenter une rupture dans l'équilibre de l'empreinte génomique en faveur de l'expression des gènes à empreinte paternelle, menant à un « cerveau paternel extrême » (147, 148). Cette hypothèse évolutionniste a en effet été reliée à la théorie du cerveau masculin extrême mais reste également très spéculative, et ne propose pas non plus la description de l'objet cognitif précis de cette empreinte, reliant déficit social et intérêts restreints.

Ces théories confirment que l'approche évolutionniste peut enrichir la recherche sur le TSA : la biologie de l'évolution coïncide avec les grands défis de recherche du TSA et participe à formuler des hypothèses pour y répondre. Cependant, malgré certains éléments innovants qui s'ajoutent aux débats existants, persiste l'absence d'une théorie qui unifierait les difficultés sociales et les particularités comportementales dans un mécanisme cognitif commun, qui serait l'objet de la sélection. Nous développerons dans la prochaine partie les récentes hypothèses qui tentent de combler cette lacune, et ce qu'implique ce type de propositions dans l'histoire évolutive des êtres humains à la lumière d'études phylogénétiques.

II. Propositions pour une nouvelle approche évolutionniste du TSA

1. Nouvelles approches évolutionnistes et le lien entre déficit social et schémas répétitifs

a. La théorie de la généralisation réduite

La théorie de la généralisation réduite formulée par K. Plaisted (110) a pour objectif de conceptualiser le mécanisme commun unifiant le domaine social et le domaine des

comportements répétitifs. Le concept de généralisation implique que deux stimuli vont entraîner une réponse similaire s'ils partagent suffisamment de traits en commun (149, 150). Contrairement aux autres individus, les personnes autistes présentent des difficultés à percevoir les similarités, et parviennent mieux à traiter les traits uniques en raison de leur perception accrue des détails (158) ; ils détectent ainsi des différences entre les stimuli qui sont imperceptibles à la plupart des individus. Cette capacité conduit à de meilleures performances dans les tâches de discrimination (159), mais à des performances moindres dans les tâches de catégorisation (160). En effet, la catégorisation est la capacité à regrouper les stimuli selon leurs traits communs, qui sont donc moins bien perçus dans le TSA. Parce que la discriminabilité des stimuli est plus élevée dans l'autisme, les catégories conceptuelles sont plus étroites et plus nombreuses que chez les individus non autistes, avec de plus petits contenus. Selon Plaisted, cette particularité dans la perception impacte tous les niveaux de traitement psychologique, dont le traitement des informations conceptuelles qui en dérive (154, 155). Cela implique une discrimination accentuée dans le domaine social également, avec des frontières de plus en plus minces entre les catégories de concepts au fur et à mesure du temps et de l'expérience. Il est alors plus difficile d'extraire le sens d'une situation, et de le transférer à une autre car chaque situation est considérée comme hautement complexe et unique. Cela peut expliquer les difficultés rencontrées dans le domaine social, par exemple dans la compréhension des expressions faciales qui peuvent résulter en de nombreuses combinaisons, et dépendent de plus de contextes et individus différents. Sourire par exemple est décrit par un individu avec TSA comme « montrer ses dents » (163) avec tellement de variations possibles qu'il peut être difficile de le lire ou de l'interpréter comme un signe de joie, d'agressivité, d'embarras etc. La théorie de la généralisation réduite propose ainsi une explication complète connectant les deux versants de la dyade autistique. Son impact perceptif peut expliquer les intérêts restreints sur certains stimuli car ils sont plus saillants. Mais elle explique également les difficultés sociales

par son impact sur la conceptualisation avec une moins bonne appréhension de l'expression des émotions ou encore un moins bon traitement de l'information sémantique. Cependant, cette généralisation restreinte ne doit pas être réduite à une impossibilité constitutionnelle de percevoir les traits communs, mais doit être considérée comme une tendance à un traitement privilégié du détail en raison des avantages que cela confère. Comme nous l'avons vu, une meilleure discrimination est particulièrement intéressante en science et en technologie avec une meilleure compréhension des systèmes physiques. Cela fait écho aux travaux de Laurent Mottron qui conceptualise le caractère non obligatoire de la cohérence centrale dans le TSA : si les individus non autistes ont une tendance préférentielle à la cohérence centrale, ce n'est pas le cas des personnes autistes (120, 157, 17), c'est-à-dire qu'en cas de nécessité, ces derniers peuvent également percevoir les formes générales. Selon Frith, ils ont la capacité de catégoriser mais ne verraient pas d'intérêt à le faire (120, 104). Cette précision clarifie comment ce profil cognitif pourrait avoir été un avantage solide, positivement sélectionné malgré les conséquences sociales qui lui sont associées.

b. La théorie de la généralisation réduite et le concept de compromis

Les traits autistiques pourraient avoir été modélés par deux forces sélectives : une positive en raison des avantages que procure cette cognition, en opposition à une négative liée à des pressions sélectives sociales concomitantes. Cela illustre le concept évolutionniste clé de « compromis » (165), qui peut être défini comme l'ajustement qui sous-tend différentes expressions phénotypiques génétiquement corrélées (159, 160), dans un ratio bénéfice-risque. La couleur de peau, par exemple, résulte d'un compromis entre la nécessité de se protéger contre les UV, et de permettre malgré tout la synthèse de pro-vitamine D (168), dans un environnement et une culture particuliers. Quelques traits considérés comme délétères peuvent être tolérés s'ils

sont génétiquement liés à d'autres traits bénéfiques favorisant la reproduction, en revers de médaille. Concernant le TSA, si le déficit social et les schémas répétitifs sont liés par la généralisation réduite, ils pourraient constituer les deux aspects phénotypiques d'un compromis évolutionniste. Si tel est le cas, la prévalence élevée du TSA impose de contextualiser ces dynamiques sélectives et de s'intéresser aux temps préhistoriques. En effet, l'époque contemporaine est infime à l'échelle de l'humanité. Nos génomes sont très anciens, et ont été façonnés par des centaines de milliers d'années de préhistoire à laquelle ils sont toujours adaptés. Les traits autistiques pourraient donc avoir joué un rôle important durant les temps préhistoriques. Les changements environnementaux ont-ils, à une période de l'histoire, réduit la pression sociale au point que les traits autistiques aient pu s'exprimer ? Et/ou ont-ils rendu la technologie liée à la chasse, à l'habitat, aux vêtements, etc., si décisive que les traits autistiques aient pu être sélectionnés malgré les déficits de socialisation ?

c. La théorie de la généralisation réduite et la technologie dans notre histoire évolutive

La généralisation réduite, étroitement liée aux théories de cohérence centrale et de systématisation, souligne le possible lien entre autisme et technologie. Elle coïncide avec une prédisposition aux sciences et techniques et suggère un processus sélectif positif. Cela a été proposé par l'archéologue Penny Spikins. Elle postule que les traits autistiques auraient pu être fortement sélectionnés il y a environ 100 000 ans, en réponse à des changements touchant la structure des populations (groupes plus importants), à la colonisation d'environnements hostiles et à l'émergence de la moralité collaborative (169). Cette dernière est née pour renforcer les normes du groupe, en impliquant le rejet des comportements antisociaux et la valorisation de toutes les compétences qui pouvaient renforcer ce groupe. Elle aurait pu modifier les pressions sélectives sur les mentalités et les personnalités (170). En effet à cette époque de croissance et

de défis technologiques, différentes stratégies de sociabilité ont pu se développer et être tolérées tant qu'elles bénéficiaient au groupe (169).

La sélection positive de traits autistiques peut également être associée aux traces archéologiques de développement technique. En effet, des performances techniques élevées via une perception accrue et une généralisation réduite ont pu participer au développement de nouvelles méthodes de chasse, à la technologie et aux outils microlithiques, ou encore à la maîtrise du feu. Une meilleure appréhension des systèmes physiques et biologiques a pu mener au développement des adhésifs et poisons (164, 165), de la navigation, de l'approche et de la domestication des animaux, à la compréhension des climats et saisons, ou favoriser la survie dans des environnements rudes et isolés comme cela est proposé dans la théorie du chasseur-cueilleur solitaire (173). On peut également imaginer des avantages pour s'orienter par l'observation des étoiles et des constellations, et pour bâtir les prémices des mathématiques avec la création de systèmes de notation. Les traits autistiques pourraient également avoir participé au développement du langage et de la musique dont l'organisation logique est proche des systèmes mathématiques et repose sur des compétences perceptives (174), ou à l'émergence de l'art, avec certaines productions de l'art des cavernes d'il y a 30 000 ans que l'on compare parfois aux productions d'artistes autistes contemporains par leurs performances visuelles impressionnantes (175).

Les traits autistiques ont pu représenter un grand pas dans l'adaptation des hommes et avoir participé à un processus de diversité salutaire. Cela interroge la perception de l'autisme comme une pathologie, et rejoint ainsi des mouvements philosophiques et sociologiques contemporains qui questionnent les notions de norme et de différence, comme le mouvement de la neurodiversité.

2. Nouvelles approches évolutionnistes et hétérogénéité dans le TSA

Le concept de neurodiversité a été forgé par la sociologue et psychologue Judy Singer en 1998 (176). Il est inspiré du mot « biodiversité », qui considère la diversité comme nécessaire pour l'équilibre des écosystèmes. Bien que le terme suggère un arrière-plan évolutionniste, il a d'abord été inventé pour répondre à des problématiques éthiques et anthropologiques (177) détachées de la biologie évolutive. Il a en effet un intérêt social, politique et philosophique, contre la stigmatisation et la discrimination des « neurodivers ». Le mouvement, majoritairement initié en ligne par des individus avec TSA à haut niveau de fonctionnement, s'est ouvert à d'autres conditions comme la schizophrénie, le TDAH, le trouble bipolaire, l'épilepsie, la dyslexie... Il défend la « neuro-égalité », idée que chaque cerveau est différent et que les différents phénotypes peuvent être considérés comme des variations naturelles (108). Il interroge les anciens standards du normal et du pathologique, et représente un nouveau modèle biopsychosocial (178) dans lequel les neurodivers ne devraient pas être « guéris », ou obéir aux standards des neurotypiques pour être considérés comme des individus fonctionnels (170). Les scientifiques et spécialistes du TSA ont également fait preuve d'un grand intérêt dans le mouvement, que certains considèrent même comme une révolution scientifique. Ils soulignent la nécessité de reconceptualiser le TSA à la lumière de ce modèle, et questionnent la légitimité du mot « trouble » (180). Cependant, certains auteurs soulèvent également les limites de distinguer le TSA de toute considération pathologique. Ils insistent sur le risque de minimiser la sévérité de la condition chez certains individus, et leurs besoins de soins spécialisés et de ressources (180). Ils rappellent notamment l'hétérogénéité de ce trouble du neurodéveloppement qui doit fédérer de nombreux individus différents, justement ou injustement, sous un concept unique (181). Quelques individus autistes eux-mêmes s'insurgent

également contre ce qu'ils nomment un mouvement « bien-pensant » (182). Le débat est, avant tout, conceptuel.

Pour insister sur l'absence d'un point de vue évolutionniste dans ce contexte, nous suggérons le terme « diversité autistique », directement inspiré du modèle de biodiversité. Comme pour celui-ci, l'expression « diversité autistique » peut embrasser divers champs de cette diversité et éviter l'écueil de cadres interprétatifs. En effet, elle inclut les problématiques diagnostiques, phénotypiques et génétiques par son fondement écologique et adaptatif. Elle pourrait ainsi aider les cliniciens et chercheurs à traiter la grande hétérogénéité qui caractérise le spectre autistique. Cette hypothèse d'une sélection des traits autistiques durant l'Age de pierre pour répondre aux changements structurels et environnementaux et favoriser une nécessaire diversité humaine, implique une sélection des gènes correspondants et leur conservation au cours de l'évolution humaine.

3. Nouvelles approches évolutionnistes et génétiques du TSA

a. TSA syndromique et idiopathique

Pour comprendre les processus évolutionnistes du TSA, l'autisme syndromique et l'autisme idiopathique doivent être distingués sur une base génétique : leurs substrats génétiques semblent en effet à différencier. Les bases génétiques identifiées de l'autisme sont plus fréquemment déterminées lorsqu'il est associé à une déficience intellectuelle (DI) : les mutations *de novo* s'avèrent plus fréquentes en cas de DI (169, 170), ainsi la DI est prédictive d'autisme syndromique (185). Cependant, la proportion d'individus présentant un TSA avec DI varie beaucoup dans les études selon la méthodologie employée, et pourrait représenter seulement 30% des cas totaux de TSA (37, 38, 186). A l'inverse, les traits caractéristiques du

TSA et ses formes essentielles sont plus souvent associés à une combinaison de variants génétiques communs fortement hérités des parents (187), parfois associés à des mutations *de novo* en lien avec le modèle polygénique, et majoritairement liés à des degrés d'intelligence normaux voire élevés.

L'une des problématiques importantes de la recherche génétique actuelle sur le TSA est qu'elle est majoritairement axée sur les formes pathologiques et syndromiques de TSA, en insistant par exemple sur les anomalies monogéniques associant plusieurs troubles du neurodéveloppement (188). Cette stratégie de recherche est pertinente pour comprendre les causes des formes les plus pathologiques de l'autisme, mais n'est pas adaptée pour étudier les fondements génétiques qui soutiennent un phénotype autistique positivement sélectionné par l'évolution humaine. Nous postulons donc que la recherche génétique devrait particulièrement cibler le TSA sans DI, plutôt que ses formes les plus pathologiques qui reposent sur des processus génétiques distincts. Une investigation innovante de l'étiologie génétique du TSA sans DI pourrait reposer sur sa structure phylogénétique.

b. La phylogénétique de l'autisme

La phylogénétique étudie l'histoire évolutionniste des espèces via la génétique ainsi que la génétique moléculaire et pourrait aider à dater l'émergence des gènes associés à l'autisme ou celle de leurs systèmes de régulation, de même que les processus sélectifs qui les ont impactés. Les gènes associés au TSA sont-ils spécifiquement humains ou les partageons-nous avec d'autres espèces ? Pourraient-ils avoir subi d'autres processus sélectifs avant les progrès technologiques d'il y a 100 000 ans ?

Certaines de ces études soulignent des traits ou évènements génétiques liés au neurodéveloppement qui sont apparus ou ont grandement varié uniquement parmi les espèces

humaines modernes et pourraient être impliqués dans la phylogénie de l'autisme. Par exemple, la plupart des changements structurels des duplications segmentaires non fonctionnelles de GOLGA, sites de grande instabilité génomique impliqués dans les troubles du neurodéveloppement, ont eu lieu il y a 500 à 900 000 ans, quand *Homo sapiens* a divergé des hominins archaïques (189). L'organisation du cortex préfrontal, particulièrement développé dans le TSA (190), a différé après que les lignées pan (chimpanzés et bonobos) et homininé ont divergé (191). Quelques séquences régulatrices des promoteurs de gènes connus pour être impliqués dans le développement neural montrent également des signes de sélection positive uniquement chez les humains (192). Les séquences d'ADN accélérées (193) sont également des pistes intéressantes. Ce sont des régions génétiques que l'on retrouve chez tous les mammifères mais présentant d'importantes différences chez les humains uniquement. AUTS2, un gène impliqué dans les traits cognitifs liés au TSA, montre des différences d'accélération chez les humains en comparaison aux primates (194).

D'autres études phylogénétiques suggèrent également un grand nombre de réarrangements génétiques et de duplications impactant les régions cérébrales bien plus tôt, au temps de l'ancêtre commun des hominins, entre les australopithèques et les humains (181, 182) il y a environ 3 millions d'années. A cette période d'accroissement des groupes sociaux, une sélection positive aurait pu avoir lieu concernant l'« évolutivité » des gènes afin de permettre un grand lit de variations, dans un cercle évolutif vertueux (197, 198) concomitant au développement du langage, de l'intelligence, de la complexification sociale et des compétences de motricité fine. Les gènes liés au TSA pourraient ainsi y avoir joué un rôle par l'adaptabilité qu'ils ont conférée aux génomes, avant même que nous soyons « *Homo* ».

La génétique de l'autisme pourrait être encore plus ancienne. En effet, les chimpanzés montrent également une grande variabilité dans leurs réponses sociales, et qui semble suivre une distribution normale (199), ce qui concorde avec l'idée d'une base conservée par l'évolution

dans la diversité des compétences sociales. De plus, les espèces peu sociables ne sont pas rares dans la nature (200), comme les orangs-outans connus pour être des mammifères solitaires adaptés aux environnements faibles en ressources et ayant développé des compétences pour supporter l'isolement (201, 202). Des marqueurs génétiques du TSA ont même été retrouvés chez un macaque présentant des traits autistiques (203), et certains gènes associés au TSA démontrent une forte valeur sélective similaire entre hominidés, cercopitheciidae (singes de l'Ancien Monde) et même dauphins (204). Ce sont des exemples isolés et d'autres études phylogénétiques sont nécessaires, mais ils soulignent que la génétique de l'autisme s'enracine dans une préhistoire très ancienne, avec plusieurs vagues de processus sélectifs menant finalement à notre définition contemporaine du TSA, et de ses spécificités propres à Homo sapiens (205). Les études phylogénétiques semblent confirmer que le TSA est le produit d'un équilibre entre des forces de sélection positive et négative (206) résultant en une signature génétique particulière. Un angle intéressant mais complexe serait de cibler les gènes qui soutiennent la généralisation réduite, et de retracer leur parcours phylogénétique.

Cette perspective évolutionniste sur le long terme, gouvernée par des avantages et des bénéfices, interroge l'autisme en tant que pathologie. La diversité permise par les variations est nécessaire pour favoriser la meilleure stratégie à adopter dans un environnement précis à un moment précis : elle est la clé de l'adaptation. Loin d'être une combinaison de déficits, le TSA pourrait en fait représenter une composante de la diversité humaine ayant favorisé l'adaptabilité des êtres humains.

III. Limites

Aborder le TSA par le prisme de l'évolution présente quelques limites. Tout d'abord, les théories évolutionnistes sont par essence spéculatives et ambitieuses, s'attaquant à l'histoire même de la vie et de l'humanité et connectant plusieurs domaines d'expertise comme l'histoire, l'ethnologie, l'anthropologie ou les sciences fondamentales telles que la génétique. Une quantité considérable de données doit être analysée, ce qui peut susciter un certain scepticisme quant à la validité de certaines théories semblant incomplètes (207). Une seconde difficulté réside dans le risque de faire de l'évolutionnisme une doctrine et de tomber dans l'adaptationnisme, c'est-à-dire considérer que tous les traits sont le fruit de processus adaptatifs. La biologie de l'évolution aide à élaborer une pensée médicale cohérente et globale mais doit rester l'une des nombreuses approches à considérer. Quant au TSA lui-même, des preuves quant à la validité de la théorie de la généralisation réduite sont toujours manquantes. L'hypothèse doit faire face au débat persistant concernant un possible lien unissant les difficultés sociales et les intérêts restreints, et à la distinction traditionnelle entre les processus perceptifs et conceptuels.

Enfin, les études phylogénétiques qui ciblent le TSA et pourraient enrichir et valider les théories évolutionnistes sont très rares, probablement en raison de leur complexité, et doivent gagner en intérêt médical dans les années à venir.

IV. Conclusion

Le point de vue évolutionniste appliqué au TSA souligne particulièrement la théorie de la généralisation réduite. Cette hypothèse cognitive pourrait expliquer pourquoi les traits autistiques et leurs prérequis génétiques et phénotypiques ont été positivement sélectionnés

parmi différentes espèces et particulièrement chez les hominés, mais également pourquoi les phénotypes autistiques restent toutefois une minorité parmi les populations humaines actuelles. La perspective évolutionniste pourrait rediriger la recherche génétique sur le TSA vers les études phylogénétiques, qui doivent cibler l'autisme idiopathique en tant qu'état permettant des avantages, plutôt que l'autisme secondaire et comorbide dans ses formes les plus impactantes et pathologiques. L'évolutionnisme appliqué à l'autisme offre l'opportunité de remodeler la conceptualisation de la diversité dans le TSA, à travers une approche globale et cohérente soutenant les mouvements sociaux et philosophiques contemporains. Dans cette optique, nous suggérons une nouvelle expression pour mieux appréhender le TSA : la Diversité Autistique.

Références

1. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet* 2014;**383**:896–910.
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943;**2**:217–50.
3. Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P *et al.* *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5ème édition. Elsevier Masson, 2015.
4. Bolton P, Macdonald H, Pickles A *et al.* A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;**35**:877–900.
5. Constantino JN, Lajonchere C, Lutz M *et al.* Autistic social impairment in the siblings of children with pervasive developmental disorders. *Am J Psychiatry* 2006;**163**:294–6.
6. Baron-Cohen S, Cosmides L, Tooby J. *Mindblindness: An Essay on Autism and Theory of Mind*. First Edition. Cambridge, Mass: Bradford Books, 1995.
7. Baron-Cohen S. Social cognition and pretend play in autism. *Dr Thesis Univ Lond* 1985.
8. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci* 1978;**1**:515–26.
9. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 1985;**21**:37–46.
10. Baron-Cohen S. *Autism and Asperger Syndrome*. Illustrated edition. Oxford ; New York: OUP Oxford, 2008.
11. Mottron L. The power of autism. *Nature* 2011;**479**:33–5.
12. KOLB O, BERNA F, Coutelle R. Autisme et littérature : apports cliniques et psychopathologiques d’une analyse littéraire et thématique de cinq récits autobiographiques de personnes avec autisme. *Ann MEDICO Psychol* 2020:925–32.
13. Tammet D. *Embracing the Wide Sky: A Tour across the Horizons of the Mind*. 1st Free Press hardcover ed. New York: Free Press, 2009.
14. Haddon M. *The Curious Incident of the Dog in the Night-time*. 1ere édition, Paris: Broché, 2004.
15. PhD TG, Scariano MM. *Emergence: Labeled Autistic*. Reissue édition. New York: Grand Central Publishing, 1996.
16. Schovanec J, Glorion C, Revil S *et al.* *Je suis à l’Est !* Revised édition. Pocket, 2013.
17. Mottron L, Burack JA. Enhanced perceptual functioning in the development of autism. *The Development of Autism: Perspectives from Theory and Research*. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 2001, 131–48.

18. Mottron L, Dawson M, Soulières I *et al.* Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord* 2006;**36**:27–43.
19. Lopez B, Donnelly N, Hadwin J *et al.* Face processing in high-functioning adolescents with autism: Evidence for weak central coherence. *Vis Cogn - VIS COGN* 2004;**11**:673–88.
20. Happe F, Ronald A, Plomin R. Time to give up on a single explanation of autism. *Nat Neurosci* 2006;**9**:1218–20.
21. Skorich DP, May AR, Talipski LA *et al.* Is Social Categorization the Missing Link Between Weak Central Coherence and Mental State Inference Abilities in Autism? Preliminary Evidence from a General Population Sample. *J Autism Dev Disord* 2016;**46**:862–81.
22. Constantino JN, Przybeck T, Friesen D *et al.* Reciprocal social behavior in children with and without pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr JDBP* 2000;**21**:2–11.
23. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *J Autism Dev Disord* 2021
24. Guelfi JD. *DSM-III Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Paris : Editions Masson, 1983.
25. Dialogues L. *DSM-III-R. Manuel diagnostique et statistique d... - American psychiatric association* - Paris: Editions Masson, 1989
26. Wing L. The definition and prevalence of autism: A review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993;**2**:61–74.
27. Guelfi J-D. *DSM IV Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 4e éd., version internationale avec les codes CIM-10. Paris: Editions Masson, 1997.
28. Szatmari P, Bryson S, Duku E *et al.* Similar developmental trajectories in autism and Asperger syndrome: from early childhood to adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;**50**:1459–67.
29. Walker DR, Thompson A, Zwaigenbaum L *et al.* Specifying PDD-NOS: a comparison of PDD-NOS, Asperger syndrome, and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;**43**:172–80.
30. Rondeau E, Klein LS, Masse A *et al.* Is pervasive developmental disorder not otherwise specified less stable than autistic disorder? A meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2011;**41**:1267–76.
31. Witwer AN, Lecavalier L. Examining the validity of autism spectrum disorder subtypes. *J Autism Dev Disord* 2008;**38**:1611–24.
32. Wing L. The continuum of autistic characteristics. *Diagnosis and Assessment in Autism*. New York, NY, US: Plenum Press, 1988, 91–110.
33. Wing L. The autistic spectrum. *The Lancet* 1997;**350**:1761–6.

34. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci* 2019;**13**:385.
35. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *J Appl Genet* 2019;**60**:37–47.
36. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 2011;**156B**:255–74.
37. Elsabbagh M, Divan G, Koh Y-J *et al.* Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res* 2012;**5**:160–79.
38. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res* 2009;**65**:591–8.
39. De Rubeis S, He X, Goldberg AP *et al.* Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014;**515**:209–15.
40. Tammimies K, Marshall CR, Walker S *et al.* Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA* 2015;**314**:895–903.
41. Rosenfeld JA, Ballif BC, Torchia BS *et al.* Copy number variations associated with autism spectrum disorders contribute to a spectrum of neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2010;**12**:694–702.
42. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci* 2011;**15**:409–16.
43. Bourgeron T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *C R Biol* 2016;**339**:300–7.
44. Vicari S, Napoli E, Cordeddu V *et al.* Copy number variants in autism spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;**92**:421–7.
45. Grove J, Ripke S, Als TD *et al.* Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet* 2019;**51**:431–44.
46. Klei L, Sanders S, Murtha M *et al.* Common genetic variants, acting additively, are a major source of risk for autism. *Mol Autism* 2012;**3**:9.
47. Berko ER, Suzuki M, Beren F *et al.* Mosaic Epigenetic Dysregulation of Ectodermal Cells in Autism Spectrum Disorder. *PLOS Genet* 2014;**10**:e1004402.
48. Atladóttir HÓ, Henriksen TB, Schendel DE *et al.* Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics* 2012;**130**:e1447-1454.

49. Kichukova TM, Popov NT, Ivanov IS *et al.* Profiling of Circulating Serum MicroRNAs in Children with Autism Spectrum Disorder using Stem-loop qRT-PCR Assay. *Folia Med (Plovdiv)* 2017;**59**:43–52.
50. Greenspan NS. Autism, evolution, and the inadequacy of ‘spectrum.’ *Evol Med Public Health* 2018;**2018**:213–6.
51. McPartland JC, Reichow B, Volkmar FR. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder Running Head: DSM-5 ASD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;**51**:368–83.
52. Lai M-C, Lombardo MV, Chakrabarti B *et al.* Subgrouping the Autism “Spectrum”: Reflections on DSM-5. *PLOS Biol* 2013;**11**:e1001544.
53. Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;**60**:524–30.
54. Dobzhansky T. Nothing in Biology Makes Sense except in the Light of Evolution. *Am Biol Teach* 1973;**35**:125–9.
55. Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. *Q Rev Biol* 1991;**66**:1–22.
56. MD RMN, Williams GC. *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine*. First Edition. New York: BenBella Books, 1996.
57. Hood E, Jenkins KP. Evolutionary Medicine: A Powerful Tool for Improving Human Health. *Evol Educ Outreach* 2008;**1**:114–20.
58. Davies NB, Krebs JR, West SA. *An Introduction to Behavioural Ecology*. John Wiley & Sons, 2012.
59. Cosmides L, Tooby J, Barkow J. Introduction: Evolutionary Psychology and Conceptual Integration. *The Adapted Mind*. 1992.
60. Loewe L, Hill WG. The population genetics of mutations: good, bad and indifferent. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;**365**:1153–67.
61. Nesse RM. *Good Reasons for Bad Feelings: Insights from the Frontier of Evolutionary Psychiatry*. Allen Lane, 2019.
62. Lewin R. *Human Evolution: An Illustrated Introduction*. 5th edition. Malden, MA: Wiley-Blackwell, 2004.
63. Hublin J-J, Neubauer S, Gunz P. Brain ontogeny and life history in Pleistocene hominins. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2015;**370**:20140062.
64. The Social Brain: A Project for Integrating Primate Behavior and Neurophysiology in a New Domain. In: Cacioppo, J.T., Ed., *Foundations in Social Neuroscience*, MIT Press, Cambridge, 367-385

65. Paynter J, Peterson C. Language and ToM development in autism versus Asperger syndrome: Contrasting influences of syntactic versus lexical/semantic maturity. *Res Autism Spectr Disord* 2010;**4**:377–85.
66. Begeer S, Malle BF, Nieuwland M *et al.* Using Theory of Mind to represent and take part in social interactions: Comparing individuals with high-functioning autism and typically developing controls. *Eur J Dev Psychol* 2010;**7**:104–22.
67. Happé F, Frith U. The neuropsychology of autism. *Brain J Neurol* 1996;**119 (Pt 4)**:1377–400.
68. Dahlgren SO, Trillingsgaard A. Theory of mind in non-retarded children with autism and Asperger's syndrome. A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;**37**:759–63.
69. Shaner A, Miller G, Mintz J. Autism as the Low-Fitness Extreme of a Parentally Selected Fitness Indicator. *Hum Nat Hawthorne N* 2008;**19**:389–413.
70. Locke JL. Parental selection of vocal behavior : Crying, cooing, babbling, and the evolution of language. *Hum Nat Hawthorne N* 2006;**17**:155–68.
71. TRIVERS RL. Parent-Offspring Conflict. *Am Zool* 1974;**14**:249–64.
72. Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T *et al.* Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci* 2005;**23**:143–52.
73. Wan MW, Green J, Scott J. A systematic review of parent–infant interaction in infants at risk of autism. *Autism* 2019;**23**:811–20.
74. Rutgers AH, Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH *et al.* Autism and attachment: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;**45**:1123–34.
75. Rutgers AH, van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ *et al.* Autism, attachment and parenting: a comparison of children with autism spectrum disorder, mental retardation, language disorder, and non-clinical children. *J Abnorm Child Psychol* 2007;**35**:859–70.
76. van IJzendoorn MH, Rutgers AH, Bakermans-Kranenburg MJ *et al.* Parental Sensitivity and Attachment in Children with Autism Spectrum Disorder: Comparison with Children with Mental Retardation, with Language Delays, and with Typical Development. *Child Dev* 2007;**78**:597–608.
77. Soke GN, Maenner M, Windham G *et al.* Association Between Breastfeeding Initiation and Duration and Autism Spectrum Disorder in Preschool Children Enrolled in the Study to Explore Early Development. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res* 2019;**12**:816–29.
78. Gluckman P, Beedle A, Buklijas T *et al.* *Principles of Evolutionary Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2016.
79. Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. *Brain Sci* 2020;**10**:274.

80. Nesse RM, Williams GC. Evolution and the Origins of Disease. *Sci Am* 1998;**279**:86–93.
81. Baron-Cohen S. *The Essential Difference: The Truth About The Male And Female Brain*. First Edition First Printing. New York: Basic Books, 2003.
82. Baron-Cohen S. Autism, hypersystemizing, and truth. *Q J Exp Psychol* 2006 2008;**61**:64–75.
83. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Lawson J *et al*. The exact mind: Empathising and systemising in autism spectrum conditions. *Handb Cogn Dev* 2002.
84. Lindberg SM, Hyde JS, Petersen JL *et al*. New Trends in Gender and Mathematics Performance: A Meta-Analysis. *Psychol Bull* 2010;**136**:1123–35.
85. Fischer J-P, Thierry X. Boy's math performance, compared to girls', jumps at age 6 (in the ELFE's data at least). *Br J Dev Psychol* 2022;**40**:504–19.
86. Jungert T, Hubbard K, Dedic H *et al*. Systemizing and the gender gap: examining academic achievement and perseverance in STEM. *Eur J Psychol Educ* 2019;**34**:479–500.
87. Smith CS, Hung L-C. Stereotype threat: effects on education. *Soc Psychol Educ* 2008;**11**:243–57.
88. Baron-Cohen S. The hyper-systemizing, assortative mating theory of autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;**30**:865–72.
89. Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E *et al*. Fetal testosterone and autistic traits. *Br J Psychol Lond Engl* 1953 2009;**100**:1–22.
90. Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: A Review. *Curr Psychiatry Rep* 2018;**20**:9.
91. Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Raggatt P *et al*. Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;**46**:198–210.
92. Auyeung B, Baron-Cohen S, Chapman E *et al*. Foetal testosterone and the Child Systemizing Quotient (SQ-C). *Eur J Endocrinol - EUR J Endocrinol* 2006;**155**, DOI: 10.1530/eje.1.02260.
93. Spelke ES. Sex differences in intrinsic aptitude for mathematics and science?: a critical review. *Am Psychol* 2005;**60**:950–8.
94. Warriar V, Toro R, Won H *et al*. Social and non-social autism symptoms and trait domains are genetically dissociable. *Commun Biol* 2019;**2**:328.
95. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Stott C *et al*. Is there a link between engineering and autism? *Autism* 1997;**1**:101–9.
96. Baron-Cohen S, Hammer J. Parents of Children with Asperger Syndrome: What is the Cognitive Phenotype? *J Cogn Neurosci* 1997;**9**:548–54.

97. Howlin P, Goode S, Hutton J *et al.* Savant skills in autism: psychometric approaches and parental reports. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2009;**364**:1359–67.
98. Grandin T, Duffy K. *Developing Talents: Careers For Individuals With Asperger Syndrome And High-functioning Autism*. Shawnee Mission, KS: Autism Asperger Publishing Co,US, 2008.
99. Baron-Cohen S, Richler J, Bisarya D *et al.* The systemizing quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high-functioning autism, and normal sex differences. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2003;**358**:361–74.
100. Lawson J, Baron-Cohen S, Wheelwright S. Empathising and systemising in adults with and without Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2004;**34**:301–10.
101. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Stone V *et al.* A Mathematician, a Physicist and a Computer Scientist with Asperger Syndrome: Performance on Folk Psychology and Folk Physics Tests. *Neurocase* 1999;**5**:475–83.
102. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R *et al.* The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord* 2001;**31**:5–17.
103. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Burtenshaw A *et al.* Mathematical Talent is Linked to Autism. *Hum Nat Hawthorne N* 2007;**18**:125–31.
104. Baron-Cohen S. Autism and the Technical Mind. *Sci Am* 2012;**307**:72–5.
105. Roelfsema M, Hoekstra R, Allison C *et al.* Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in an Information-Technology Region? A School-Based Study of Three Regions in the Netherlands. *J Autism Dev Disord* 2011;**42**:734–9.
106. Vital PM, Ronald A, Wallace GL *et al.* Relationship between special abilities and autistic-like traits in a large population-based sample of 8-year-olds. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;**50**:1093–101.
107. James I. Singular scientists. *J R Soc Med* 2003;**96**:36–9.
108. Silberman S, Sacks O. *Neurotribes: The Legacy of Autism and the Future of Neurodiversity*. Reprint édition. Avery, 2016.
109. Happé F, Vital P. What aspects of autism predispose to talent? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;**364**:1369–75.
110. Plaisted K. Reduced Generalization in Autism: An Alternative to Weak Central Coherence, In J. A. Burack, T. Charman, N. Yirmiya, & P. R. Zelazo (Eds.), *The development of autism: Perspectives from theory and research*, Lawrence Erlbaum Associates Publishers, pp. 149–169

111. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V *et al.* An Atlas of Genetic Correlations across Human Diseases and Traits. *Nat Genet* 2015;**47**:1236–41.
112. Clarke T-K, Lupton MK, Fernandez-Pujals AM *et al.* Common polygenic risk for autism spectrum disorder (ASD) is associated with cognitive ability in the general population. *Mol Psychiatry* 2016;**21**:419–25.
113. Baird G, Charman T, Baron-Cohen S *et al.* A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;**39**:694–702.
114. Charman T, Pickles A, Simonoff E *et al.* IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med* 2011;**41**:619–27.
115. Hoekstra RA, Happé F, Baron-Cohen S *et al.* Association between extreme autistic traits and intellectual disability: insights from a general population twin study. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2009;**195**:531–6.
116. Crespi BJ. Autism As a Disorder of High Intelligence. *Front Neurosci* 2016;**10**:300.
117. Deary IJ, Bell PJ, Bell AJ *et al.* Sensory Discrimination and Intelligence: Testing Spearman’s Other Hypothesis. *Am J Psychol* 2004;**117**:1–18.
118. Eigsti I-M, de Marchena AB, Schuh JM *et al.* Language acquisition in autism spectrum disorders: A developmental review. *Res Autism Spectr Disord* 2011;**5**:681–91.
119. Friedman L, Sterling A. A Review of Language, Executive Function, and Intervention in Autism Spectrum Disorder. *Semin Speech Lang* 2019;**40**:291–304.
120. Nisbett RE, Aronson J, Blair C *et al.* Intelligence: new findings and theoretical developments. *Am Psychol* 2012;**67**:130–59.
121. Mandy WPL, Skuse DH. Research Review: What is the association between the social-communication element of autism and repetitive interests, behaviours and activities? *J Child Psychol Psychiatry* 2008;**49**:795–808.
122. Kuenssberg R, McKenzie K, Jones J. The association between the social and communication elements of autism, and repetitive/restrictive behaviours and activities: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2011;**32**:2183–92.
123. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979;**9**:11–29.
124. Ronald A, Happe F, Plomin R. The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviours characteristic of autism. *Dev Sci* 2005;**8**:444–58.
125. Ronald A, Happé F, Bolton P *et al.* Genetic heterogeneity between the three components of the autism spectrum: a twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;**45**:691–9.
126. Frith U. *Autism: Explaining the Enigma*. Oxford, UK; Cambridge, MA, USA: Basil Blackwell, 1989.

127. Frith U, Happé F. Autism: beyond “theory of mind.” *Cognition* 1994;**50**:115–32.
128. Happé FGE. Central coherence and theory of mind in autism: Reading homographs in context. *Br J Dev Psychol* 1997;**15**:1–12.
129. Plaisted K. Aspects of autism that theory of mind cannot explain. *Underst Minds Perspect Dev Cogn Neurosci* 2000:222–50.
130. *The Development of Autism: Perspectives from Theory and Research*. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 2001
131. Charman T, Baron-Cohen S, Swettenham J *et al*. Predicting language outcome in infants with autism and pervasive developmental disorder. *Int J Lang Commun Disord* 2003;**38**:265–85.
132. Lord C, Pickles A. Language level and nonverbal social-communicative behaviors in autistic and language-delayed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;**35**:1542–50.
133. Aldred C, Green J, Adams C. A new social communication intervention for children with autism: pilot randomised controlled treatment study suggesting effectiveness. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;**45**:1420–30.
134. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci* 2002;**6**:248–54.
135. Baron-Cohen S, Hammer J. Is autism an extreme form of the “male brain”? *Adv Infancy Res* 1997;**11**:193–217.
136. Tordjman S, Ferrari P, Sulmont V *et al*. Androgenic activity in autism. *Am J Psychiatry* 1997;**154**:1626–7.
137. Fisher RA. 009: The Correlation Between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance, *Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh* , Volume 52 , Issue 2 , 1919 , pp. 399 - 433
138. Wright S. Systems of Mating. III. Assortative Mating Based on Somatic Resemblance. *Genetics* 1921;**6**:144–61.
139. Yengo L, Robinson MR, Keller MC *et al*. Imprint of assortative mating on the human genome. *Nat Hum Behav* 2018;**2**:948–54.
140. Richards G, Baron-Cohen S, Stokes H *et al*. Assortative Mating, Autistic Traits, Empathizing, and Systemizing. *BioRxiv*, 2020.
141. Piven J, Palmer P, Jacobi D *et al*. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1997;**154**:185–90.
142. Parihar R, Ganesh S. Autism genes: the continuum that connects us all. *J Genet* 2016;**95**:481–3.

143. Ronald A, Happé F, Price TS *et al.* Phenotypic and genetic overlap between autistic traits at the extremes of the general population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;**45**:1206–14.
144. Silverman JM, Smith CJ, Schmeidler J *et al.* Symptom domains in autism and related conditions: evidence for familiarity. *Am J Med Genet* 2002;**114**:64–73.
145. Kolevzon A, Smith CJ, Schmeidler J *et al.* Familial symptom domains in monozygotic siblings with autism. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 2004;**129B**:76–81.
146. Constantino JN, Gruber CP, Davis S *et al.* The factor structure of autistic traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;**45**:719–26.
147. Spiker D, Lotspeich LJ, Dimiceli S *et al.* Behavioral phenotypic variation in autism multiplex families: evidence for a continuous severity gradient. *Am J Med Genet* 2002;**114**:129–36.
148. Sung YJ, Dawson G, Munson J *et al.* Genetic investigation of quantitative traits related to autism: use of multivariate polygenic models with ascertainment adjustment. *Am J Hum Genet* 2005;**76**:68–81.
149. Fisher RA. *The Genetical Theory of Natural Selection*. Second edition. New York: Dover, 1958.
150. Badcock C, Crespi B. Imbalanced genomic imprinting in brain development: an evolutionary basis for the aetiology of autism. *J Evol Biol* 2006;**19**:1007–32.
151. Patten MM, Ross L, Curley JP *et al.* The evolution of genomic imprinting: theories, predictions and empirical tests. *Heredity* 2014;**113**:119–28.
152. Patten MM, Cowley M, Oakey RJ *et al.* Regulatory links between imprinted genes: evolutionary predictions and consequences. *Proc R Soc B Biol Sci* 2016;**283**:20152760.
153. Brown WM. Genomic imprinting and culture in mammals. *Behav Brain Sci* 2001;**24**:328–9.
154. Crespi BJ. Autism, psychosis, and genomic imprinting: recent discoveries and conundrums. *Curr Opin Behav Sci* 2019;**25**:1–7.
155. Badcock C. The Imprinted Brain: How Genes Set the Balance between Autism and Psychosis. *Epigenomics* 2011;**3**:345–59.
156. Pearce JM. A model for stimulus generalization in Pavlovian conditioning. *Psychol Rev* 1987;**94**:61–73.
157. Mostofsky DI. *Stimulus Generalization*. Stanford, California: Stanford University Press, 1965.

158. McLaren I. An associative theory of the representation of stimuli: applications to perceptual learning and latent inhibition, In Morris, R.G.M. (ed.) *Parallel distributed processing: Implications for psychology and neurobiology*, pp. 102–130.
159. Plaisted K, O’Riordan M, Baron-Cohen S. Enhanced discrimination of novel, highly similar stimuli by adults with autism during a perceptual learning task. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;**39**:765–75.
160. Gastgeb H, Dundas E, Minshew N *et al.* Category Formation in Autism: Can Individuals with Autism Form Categories and Prototypes of Dot Patterns? *J Autism Dev Disord* 2011;**42**:1694–704.
161. Mackintosh NJ. Abstraction and discrimination. *The Evolution of Cognition*. Cambridge, MA, US: The MIT Press, 2000, 123–41.
162. Goldstone RL, Barsalou LW. Reuniting perception and conception. *Cognition* 1998;**65**:231–62.
163. Patient. personal document. 2012.
164. Plaisted K, Swettenham J, Rees L. Children with autism show local precedence in a divided attention task and global precedence in a selective attention task. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;**40**:733–42.
165. Ellison PT. Evolutionary Tradeoffs. *Evol Med Public Health* 2014;**2014**:93.
166. Gluckman PD, Low FM, Buklijas T *et al.* How evolutionary principles improve the understanding of human health and disease. *Evol Appl* 2011;**4**:249–63.
167. Stearns SC, Nesse RM, Govindaraju DR *et al.* Evolutionary perspectives on health and medicine. *Proc Natl Acad Sci* 2010;**107**:1691–5.
168. Jablonski NG. The evolution of human skin pigmentation involved the interactions of genetic, environmental, and cultural variables. *Pigment Cell Melanoma Res* 2021;**34**:707–29.
169. Wright B, Spikins P. *The Prehistory of Autism.*, RoundedGlobe, 2016.
170. Spikins P, Wright B, Hodgson D. Are there alternative adaptive strategies to human pro-sociality? The role of collaborative morality in the emergence of personality variation and autistic traits. *Time Mind* 2016;**9**:289–313.
171. Spikins P. Autism, the Integrations of ‘Difference’ and the Origins of Modern Human Behaviour. *Camb Archaeol J* 2009;**19**:179–201.
172. de Beaune SA. The Invention of Technology: Prehistory and Cognition. *Curr Anthropol* 2004;**45**:139–62.
173. Reser JE. Conceptualizing the autism spectrum in terms of natural selection and behavioral ecology: the solitary forager hypothesis. *Evol Psychol Int J Evol Approaches Psychol Behav* 2011;**9**:207–38.

174. Lemaquis P. *Portrait du cerveau en artiste*. Paris: Odile Jacob, 2014.
175. Humphrey N. Cave Art, Autism, and the Evolution of the Human Mind. *Camb Archaeol J* 1998;**8**:165–91.
176. Singer J. Odd People In: The Birth of Community amongst people on the Autistic Spectrum. A personal exploration based on neurological diversity, thesis, Faculty of humanities and social science, University of Technology, Sydney, 1998
177. Grinker RR. Commentary: On Being Autistic, and Social. *Ethos* 2010;**38**:172–8.
178. Doyle N. Neurodiversity at work: a biopsychosocial model and the impact on working adults. *Br Med Bull* 2020;**135**:108–25.
179. Fenton A, Krahn T. Autism, Neurodiversity and Equality Beyond the “Normal.” *J Ethics Ment Health* 2007;**2**:1–6.
180. Baron-Cohen S. Editorial Perspective: Neurodiversity - a revolutionary concept for autism and psychiatry. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;**58**:744–7.
181. Jaarsma P, Welin S. Autism as a natural human variation: reflections on the claims of the neurodiversity movement. *Health Care Anal HCA J Health Philos Policy* 2012;**20**:20–30.
182. Richman K. Neurodiversity and Autism Advocacy: Who Fits Under the Autism Tent? *Am J Bioeth* 2020;**20**:33–4.
183. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ *et al*. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature* 2014;**515**:216–21.
184. Jensen M, Smolen C, Girirajan S. Gene discoveries in autism are biased towards comorbidity with intellectual disability. *J Med Genet* 2020;**57**:647–52.
185. Thurm A, Farmer C, Salzman E *et al*. State of the Field: Differentiating Intellectual Disability From Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry* 2019;**10**:526.
186. Wolff N, Stroth S, Kamp-Becker I *et al*. Autism Spectrum Disorder and IQ – A Complex Interplay. *Front Psychiatry* 2022;**13**.
187. Warriar V, Zhang X, Reed P *et al*. Genetic correlates of phenotypic heterogeneity in autism. *Nat Genet* 2022:1–12.
188. Sztainberg Y, Zoghbi HY. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 2016;**19**:1408–17.
189. Antonacci F, Dennis MY, Huddleston J *et al*. Palindromic GOLGA8 core duplicons promote chromosome 15q13.3 microdeletion and evolutionary instability. *Nat Genet* 2014;**46**:1293–302.
190. Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME *et al*. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA* 2011;**306**:2001–10.

191. Teffer K, Semendeferi K. Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. *Prog Brain Res* 2012;**195**:191–218.
192. Haygood R, Fedrigo O, Hanson B *et al*. Promoter regions of many neural- and nutrition-related genes have experienced positive selection during human evolution. *Nat Genet* 2007;**39**:1140–4.
193. Prabhakar S, Noonan JP, Pääbo S *et al*. Accelerated evolution of conserved noncoding sequences in humans. *Science* 2006;**314**:786.
194. Oksenberg N, Stevison L, Wall JD *et al*. Function and Regulation of AUTS2, a Gene Implicated in Autism and Human Evolution. *PLoS Genet* 2013;**9**:e1003221.
195. Marques-Bonet T, Eichler EE. The evolution of human segmental duplications and the core duplication hypothesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2009;**74**:355–62.
196. Gualtieri CT. Autism and Schizophrenia Are Disorders of Evolvability. *Open J Med Psychol* 2014;**2014**.
197. Dunbar RIM, Shultz S. Evolution in the social brain. *Science* 2007;**317**:1344–7.
198. Dunbar RIM. The social brain hypothesis. *Evol Anthropol Issues News Rev* 1998;**6**:178–90.
199. Marrus N, Faughn C, Shuman J *et al*. Initial description of a quantitative, cross-species (chimpanzee-human) social responsiveness measure. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;**50**:508–18.
200. Alcock J. *Animal Behavior: An Evolutionary Approach*. 10e édition. Sunderland, Mass: OUP USA, 2013.
201. Jr R, Schaik C. The behavioral ecology and conservation of the orangutan (*Pongo pygmaeus*): A tale of two islands. *Evol Anthropol Issues News Rev* 2000;**9**:201–18.
202. van Schaik CP. The socioecology of fission-fusion sociality in Orangutans. *Primates* 1999;**40**:69–86.
203. Yoshida K, Go Y, Kushima I *et al*. Single-neuron and genetic correlates of autistic behavior in macaque. *Sci Adv* 2016;**2**
204. Ogawa LM, Vallender EJ. Evolutionary conservation in genes underlying human psychiatric disorders. *Front Hum Neurosci* 2014;**8**.
205. Nuttle X, Giannuzzi G, Duyzend MH *et al*. Emergence of a *Homo sapiens*-specific gene family and chromosome 16p11.2 CNV susceptibility. *Nature* 2016;**536**:205–9.
206. Tsur E, Friger M, Menashe I. The Unique Evolutionary Signature of Genes Associated with Autism Spectrum Disorder. *Behav Genet* 2016;**46**:754–62.
207. Welch JJ. What's wrong with evolutionary biology? *Biol Philos* 2017;**32**:263–79.

PARTIE 2

Intérêts clinico-pratiques et intellectuels d'une approche évolutionniste en médecine

L'exemple de la biologie de l'évolution appliquée à l'autisme témoigne de l'importance de construire une réflexion globale et interdisciplinaire en médecine. L'approche évolutionniste de la diversité autistique intègre en effet les travaux de biologistes, de psychiatres, de généticiens, d'archéologues, de sociologues etc. et souligne les liens étroits qui unissent les sciences naturelles et les sciences humaines. Cette démarche peut bouleverser nos représentations de certaines conditions, jusqu'à interroger les notions mêmes de normal et de pathologique. Le raisonnement évolutionniste peut intéresser toutes les disciplines médicales jusqu'aux plus somatiques avec des enjeux pratiques conséquents, mais présente avant tout un intérêt intellectuel. Nous développerons dans cette partie deux exemples d'implication pratique de la théorie en abordant la fièvre et les troubles musculosquelettiques, puis évoquerons les enjeux intellectuels du raisonnement évolutionniste notamment lors de l'apprentissage de la médecine.

I. Implications clinico-pratiques de l'approche évolutionniste

1. Questionner nos pratiques quotidiennes : fièvre et paracétamol

L'approche évolutionniste questionne la façon dont nous considérons les symptômes des maladies, et interroge en miroir nos pratiques parfois quotidiennes. L'un des exemples les plus simples et concrets pour illustrer l'implication pratique d'un raisonnement évolutionniste est la question des antipyrétiques et notamment du paracétamol, abordée par Nesse et Williams dès les années 1990 (107).

Le paracétamol et les anti-inflammatoires font partie de ce que l'on appelle *Wonder Drugs* ou « Médicaments Miracles », considérés comme très efficaces et largement employés. Le paracétamol ou N-acétyl-para-aminophénol est le médicament le plus vendu en France en 2013, suivi par l'Ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien AINS (112). Dans de nombreux pays dont la France, ces deux traitements sont accessibles sans ordonnance. Leur caractère de

panacée a toutefois été remis en question notamment concernant les AINS, devant des effets indésirables fréquents parfois mortels et des interactions médicamenteuses imposant une grande précaution d'utilisation (113), notamment chez les patients âgés ou atteints de comorbidités. L'aspirine, par exemple, pourrait être à l'origine de 20% des hospitalisations pour iatrogénie, et les autres anti-inflammatoires d'environ 12% (114). L'accessibilité du paracétamol et des AINS s'est restreinte en France en 2020 et dans les pharmacies les patients ne peuvent plus se les procurer librement (115). Le paracétamol conserve toutefois l'image d'une apparente innocuité, étant l'un des seuls médicaments prescrits également aux femmes enceintes, aux enfants et aux personnes âgées. Les caractéristiques pharmacologiques de ce traitement sont relativement bien connues, et ses effets secondaires et contre-indications enseignés en faculté de médecine (116). Le paracétamol est connu depuis plus de 100 ans et présente des vertus antipyrétiques et analgésiques via l'inhibition de COX-2 et des prostaglandines, sans effet anti-inflammatoire. Il présente un risque de dommages structurels et métaboliques au foie en cas de surdosage et dispose d'un antidote, la N-acétyl-cystéine. L'approche évolutionniste peut toutefois remettre en question la facilité de prescription de ce traitement : elle impose un champ de réflexion plus large que les seules propriétés de la molécule, et se détache du médicament pour questionner le symptôme auquel il répond. Nous ciblerons dans cette partie l'usage du paracétamol dans les états fébriles.

La fièvre est majoritairement abordée par le prisme de ses causes proximales (117). Elle est la manifestation d'une réponse inflammatoire dont elle constitue l'un des quatre points cardinaux : *rubor et tumor cum calore et dolore*, rougeur et œdème avec chaleur et douleur, décrits depuis l'Antiquité par le naturaliste et médecin romain Aulus Cornelius Celse (118). Toutefois, ses causes ultimes adaptatives et phylogénétiques ne sont pratiquement pas abordées durant les études de médecine et nous ne les mobilisons donc que rarement dans nos démarches thérapeutiques par la suite. L'histoire de la fièvre en médecine témoigne de sa complexité

nosologique, entre pathologie et symptôme. Elle était initialement considérée comme le résultat d'une malédiction ou de forces surnaturelles, avant d'être intégrée à la théorie des humeurs dans le corpus hippocratique (119)(120). La nature de l'homme est alors considérée comme reposant sur quatre humeurs, sang, phlegme, bile jaune et bile noire, dont le déséquilibre entraîne les maladies dont la fièvre (121). Le médecin grec Claude Galien développe cette théorie et impute la fièvre à la présence de facteurs non naturels, *calor praeternatural* : il en fait une pathologie systémique à part entière. Il observe et détaille le premier les différents types de fièvre (120). Les travaux de Galien vont influencer la médecine pendant un millénaire, et ses théories sur la fièvre persistent jusqu'à la Renaissance. Entre le XVI^e et le XVII^e et après les travaux du médecin néerlandais Herman Boerhaave qui reconnaît l'intérêt du thermomètre (122), on commence à envisager une origine centrale à la fièvre. Cette approche est renforcée par les travaux de Claude Bernard qui développe le concept du « milieu intérieur » au XIX^e, l'organisme étant considéré comme un tout organisé en modules (123). La compréhension de la fièvre va être bouleversée par le développement des outils de mesure et des courbes de température par le médecin allemand Karl August Wunderlich (122). Avec la découverte des micro-organismes et la naissance de la microbiologie, on découvre que les infections peuvent toucher des organes différents et tout de même déclencher une réponse fébrile générale. La fièvre n'est alors plus considérée comme une pathologie en elle-même mais comme un symptôme de l'infection (120). Les XX^e et XXI^e siècles vont révéler l'importance du système nerveux central dans la fièvre et détailler les voies de signalisation menant à l'augmentation de la température corporelle (124). Nous savons aujourd'hui que la réponse fébrile est déclenchée entre autres par l'axe IL6-COX2-PGE2 (125) jusqu'aux neurones thermorégulateurs de la zone préoptique de l'hypothalamus, favorisant en retour une sécrétion de norépinéphrine qui stimule la thermogénèse dans les tissus adipeux bruns et induit une vasoconstriction périphérique, et une sécrétion cholinergique mobilisant les muscles (126). La fièvre constitue toujours

aujourd'hui un objet de recherche notamment dans le cas des états fébriles d'étiologie non-infectieuse. En effet elle apparaît également en réponse aux cancers, dans les maladies auto-immunes et inflammatoires, et est de nouveau considérée dans certains cas comme une pathologie à part entière (119). Nous nous pencherons exclusivement sur la fièvre en réponse aux infections dans cette partie, étiologie que nous rencontrons le plus couramment dans notre pratique de médecine générale.

Sur un plan adaptatif, la fièvre est donc considérée comme une réponse de l'hôte à une agression par des pathogènes (107). Sur un plan phylogénétique, il s'agit d'un processus commun aux animaux homéothermes à température corporelle variable comme les mammifères et les oiseaux, que l'on appelle communément « à sang chaud » (127) (126) (128). Les animaux poïkilothermes à température corporelle variable comme les batraciens, les reptiles ou les poissons « à sang froid » présentent toutefois, lorsqu'ils sont infectés, des comportements particuliers visant à augmenter leur température corporelle, comme s'exposer au soleil. De plus, l'utilisation d'antipyrétiques est efficace sur ces organismes et entraîne une diminution de leur température, ce qui laisse supposer des mécanismes biochimiques et biomoléculaires communs entre homéothermes et poïkilothermes. L'origine du processus fébrile remonterait donc au moins à l'ancêtre commun de ces deux familles, il y a 600 millions d'années (129). Il est par ailleurs intéressant de noter que certaines plantes augmentent également la température de leurs feuilles par un processus mitochondrial lorsqu'elles sont infectées (126). Ces considérations portent à croire que l'augmentation de la température corporelle est donc un mécanisme de défense issu de centaines de milliers d'années de sélection naturelle, permettant entre autres de lutter contre les infections. Plusieurs études ont effectivement démontré qu'une augmentation de la température corporelle entraîne un meilleur taux de survie en cas d'infection (130) (131). Les mécanismes qui sous-tendent cet effet bénéfique sont complexes et restent à approfondir en médecine expérimentale. Tout d'abord, les températures élevées inhibent la réplication des

pathogènes (132) (133) et entraînent une mort cellulaire. Leur seuil d'efficacité a été estimé entre 41-43°, toutefois une température corporelle moyenne aussi élevée s'avérerait nocive en elle-même pour l'hôte (134). Il existerait en réalité lors d'une infection des variations de température localisées au sein d'un même organisme. Si la température corporelle moyenne de l'hôte augmente modérément entre 38 et 41°, la température au site d'infection est, elle, plus élevée et participe ainsi à la destruction du pathogène au niveau local. Ces variations de température se retrouvent également à l'état basal, les mitochondries par exemple, qui produisent l'énergie du corps, fonctionneraient à une température de 48°(135)(130). Un état fébrile entre 38° et 41° chez l'hôte garantirait ainsi un mécanisme de défense intéressant, car dans cet intervalle les pathogènes seraient plus sensibles aux facteurs de stress que les cellules de l'hôte, résultant en une balance bénéfices-risques lui étant favorable. Ce compromis fait partie de ce que l'on appelle le « brinkmanship » ou « stratégie du bord de l'abîme » associé à la réponse inflammatoire aiguë : l'organisme infecté développe des stratégies de défense qui certes l'affaiblissent comme la fièvre, une déplétion en fer ou en zinc ou encore une anorexie, mais qui sont encore plus délétères aux pathogènes (130) (136). Par ailleurs la réponse fébrile stimule également la réponse immunitaire : elle favorise la production et le recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN), des cellules natural killer (NK), des macrophages, des cellules dendritiques, et l'amorçage croisé des lymphocytes T (LT) cytotoxiques. Elle agirait également sur la réponse immunitaire adaptative via la cascade d'activation des LT, des lymphocytes B (LB) et le contrôle de leur circulation (126) (137). La fièvre potentialiserait également l'action des antibiotiques (138).

Dès lors, il est légitime de s'interroger sur les conséquences réelles de l'application d'un traitement antipyrétique lors d'une infection. Plusieurs études ont démontré que réduire la température corporelle via des traitements antipyrétiques diminue les chances de survie lors des infections grippales (139). La prise de paracétamol allonge le temps de guérison de la varicelle

d'une journée environ, observation connue depuis la fin des années 1980 ; pourtant le paracétamol est fréquemment prescrit lors de cette infection virale (140). Le paracétamol aggrave les symptômes nasaux dans la rhinite (141). La prise d'antipyrétiques favorise également la contagiosité lors d'une infection, avec par exemple une excrétion virale prolongée lors de la grippe (140) . Réduire la fièvre en cas d'infection entraîne ainsi des conséquences à l'échelle individuelle, mais également populationnelle. Une étude statistique estime ainsi à environ 1% l'incidence de cas de grippe supplémentaires liés à la prise d'antipyrétiques (32). La prescription de paracétamol est donc un réel enjeu de santé publique en cas d'épidémie et de pandémie, et sa prescription limitée et contrôlée a d'ailleurs été recommandée par différents spécialistes lors de la pandémie de Covid-19 (130).

Pourquoi le paracétamol est-il alors si fréquemment prescrit lors des infections ? L'argument du confort est souvent avancé pour justifier sa prescription. Toutefois, l'inconfort ressenti en cas d'infection pourrait être lié à la réponse métabolique au pathogène plutôt qu'à l'augmentation de la température corporelle en elle-même, ainsi cet argument ne doit pas être déterminant (142). Certaines études soulignent effectivement l'absence de significativité dans l'efficacité du paracétamol sur les symptômes ressentis lors d'une infection (143). Par ailleurs, la fièvre est génératrice d'une grande anxiété chez les patients, si bien qu'une expression a même été inventée pour caractériser ce phénomène mondial : la *fever phobia* ou « phobie de la fièvre ». Elle touche en majorité les milieux socio-économiques bas et les patients présentant une méconnaissance des mécanismes qui gouvernent la fièvre (144), mais on la retrouve également dans le personnel soignant. Dans une étude menée au Royaume-Uni, 75% des soignants introduisent un traitement antipyrétique aux soins intensifs (SI) pour une fièvre entre 38° et 39° (145). La prise de paracétamol est devenue réflexe dès les premiers inconforts ou fébricules chez les patients qui peuvent s'en procurer sans ordonnance, mais également chez le

personnel médical et paramédical. Les antipyrétiques sont ainsi toujours trop prescrits aujourd'hui (146) (147), malgré l'avancement des recherches dans ce domaine.

L'approche évolutionniste globale entraîne et renforce ainsi un changement de paradigme dans nos représentations de la fièvre. Cependant, l'angle adaptatif ne doit pas devenir une injonction à tolérer inconditionnellement tout symptôme issu de dynamiques adaptatives. Une température corporelle élevée peut devenir nocive en elle-même lorsqu'elle est excessive et non contrôlée. La fièvre a un coût métabolique important et augmente la consommation en oxygène des organes, elle doit donc bénéficier d'une approche individualisée pour établir des seuils de tolérance et de dangerosité. L'hypothermie s'avère parfois efficace, notamment dans les cas de fièvre non infectieuse qui sont à distinguer de la fièvre du sepsis (148). Il ne s'agit donc pas de proscrire tout traitement antipyrétique ; l'enjeu de la prescription de paracétamol réside plutôt dans une réflexion centrée sur le patient, éclairée par cette approche évolutive. Il réside également dans l'éducation des patients aux mécanismes qui sous-tendent l'infection et aux réponses naturelles de défense de leurs corps, pour limiter une automédication parfois délétère. Cet exemple souligne l'importance de questionner ce qui nous semble évident ou intuitif par argument de fréquence (149), et d'appuyer tout raisonnement thérapeutique par approche globale combinant plusieurs angles de réflexion : pharmacologiques, adaptatifs, etc.

2. Maladies de l'inadéquation et système musculo-squelettique

La médecine évolutionniste s'intéresse également aux *mismatch diseases* ou « maladies de l'inadéquation ». Celles-ci correspondent à des gènes, comportements ou traits positivement sélectionnés dans certains environnements et ayant persisté dans nos organismes, qui se heurtent à de nouveaux environnements pour lesquels ils sont moins adaptés (150). Les pathologies de l'inadéquation sont particulièrement importantes dans les pays développés, dont le mode de vie est radicalement éloigné de celui des chasseurs-cueilleurs dont nos génomes

sont encore largement issus (151). La Révolution Agricole à la fin de l'Ere Glaciaire a constitué un premier grand bouleversement dans les modes de vie : l'alimentation s'est centrée sur les céréales et le bétail domestiqué, les ressources se sont multipliées permettant un accroissement démographique important, les travaux des champs ont entraîné des contraintes physiques nouvelles notamment chez les enfants, de nouvelles pathologies infectieuses ont émergé, transmises en partie par les animaux et qui ont profité d'une contagiosité accrue par une nouvelle proximité entre les individus (99) (152). Ces changements ont entraîné une accélération des variations entre individus et des processus sélectifs, notamment autour de l'alimentation et de l'exposition aux pathogènes (153). L'ère post-industrielle et la transition vers la modernité ont ensuite drastiquement impacté cet environnement, avec une nouvelle explosion démographique exponentielle et une augmentation de l'espérance de vie liées aux progrès de la médecine ainsi qu'à l'hygiénisme, d'importants mouvements migratoires, une globalisation de l'alimentation industrialisée et transformée ou encore une sédentarisation plus marquée dans les régions urbanisées (99) (154). Cette révolution a entraîné une transition épidémiologique en médecine avec la multiplication de pathologies chroniques comme le diabète de type 2 ou les pathologies cardiovasculaires. Celles-ci sont liées, entre autres, à des facteurs d'abondance ou de carence en comparaison avec les environnements ancestraux, et au vieillissement de la population (99) (155). Ces pathologies chroniques de l'inadéquation constituent aujourd'hui la première cause des dépenses de santé publique : deux tiers des dépenses de santé en France en 2020 (156). Aborder leur pathogénèse implique une connaissance de leurs causes proximales mais aussi de leurs causes ultimes, liées à l'histoire des sociétés humaines et aux modifications environnementales et culturelles. Cette approche est fondamentale pour organiser une prévention cohérente et répondre à cet enjeu de santé publique. Nous aborderons plus particulièrement dans cette partie les troubles musculo-

squelettiques, dont l'origine mésadaptative est moins abordée que celle du diabète ou des pathologies cardiovasculaires.

Les troubles musculosquelettiques (TMS) sont les affections qui touchent les articulations, les muscles et les tendons, ils incluent entre autres les troubles du canal carpien, les rachialgies, les tendinites de la coiffe des rotateurs, les épicondylites, les aponévrosites plantaires etc.

Les TMS représentent 87% des maladies professionnelles en France en 2020, et les rachialgies 20% des arrêts de travail (157). Bien souvent les médecins se trouvent démunis devant des douleurs invalidantes, difficilement soulagées par les antalgiques traditionnels et prises en charges rééducatives. L'approche évolutionniste holistique et intégrative permet d'éclairer différemment ce groupe de symptômes et de pathologies.

La démarche évolutionniste interroge par exemple les contraintes physiques que subit notre squelette aujourd'hui, à une époque de grande sédentarisation touchant également les enfants, et aborde la question de la « plasticité phénotypique ». Lorsqu'un individu naît, ses traits phénotypiques sont génétiquement déterminés mais pourront encore varier au cours de sa vie dans une certaine mesure, selon son environnement : c'est la plasticité phénotypique, grand sujet de recherche de l'EvoDevo (52). Cela inclut par exemple le changement de couleur du pelage du lièvre variable selon les saisons, ou le hâle qu'adopte la peau pendant l'été pour se prémunir des lésions liées aux UV (99). Toutefois, ces adaptations phénotypiques ne peuvent dépasser un certain degré de variabilité au risque de devenir délétères, elle sont donc le fruit d'un compromis pour une fonctionnalité optimale en lien avec l'environnement : c'est le concept de « symmorphose » (158). Nos muscles et nos os observent le même phénomène. Lors de notre croissance, notre squelette est exposé à un certain degré d'activité physique et de contraintes mécaniques qui le déforment et le modèlent. Plus il est élevé, plus les os en retour seront solides et épaissis dans la fourchette phénotypique qu'autorisent nos prédispositions génétiques. En effet, les contraintes et chocs imposés aux os entraînent des microfissures qui

sont réparées et les os s'en retrouvent ainsi plus denses et résistants (159). Cette période constitue une « fenêtre sensible de développement » ; en effet, à l'âge adulte, le squelette se « fixe » autour des standards qui l'auront façonné durant la croissance (160). Cette dynamique pourrait avoir été sélectionnée comme une force anticipatoire, un « coefficient de sécurité » (99), un individu étant particulièrement stimulé pendant sa croissance ayant de grandes chances d'observer une vie adulte relativement similaire. Une certaine plasticité persiste à l'âge adulte, mais moindre. Un enfant qui est insuffisamment stimulé durant sa croissance aura donc des os équilibrés autour d'une constitution moins dense, moins adaptée à l'activité physique, et sera plus sujet à souffrir d'ostéoporose à l'âge adulte (161). L'ostéoporose touche en France en 2016 39% des femmes de plus de 65 ans (162), et est reconnue comme problème de santé publique depuis 2004 (163). Tout porte à croire qu'il s'agit d'une pathologie de l'inadéquation, devant une sédentarisation croissante liée à nos modes de vie et qui semble confirmée par des traces archéologiques en faveur d'une ostéoporose moins sévère à la préhistoire (164) (165). Par ailleurs, la puberté est de plus en plus précoce chez les femmes. Dans les sociétés de chasseurs-cueilleurs, les femmes avaient leurs règles à 16-17 ans, aujourd'hui la moyenne est à 12 ans dans les pays industrialisés (166), ce qui pourrait raccourcir le temps de croissance et d'adaptation osseuse, favorisant une ostéoporose plus marquée chez les femmes. S'ajoutent à cela des différences alimentaires ; on estime que l'alimentation des chasseurs-cueilleurs était 3 à 5 fois plus concentrée en calcium que notre alimentation actuelle (167). Cet exemple témoigne de l'importance de l'approche évolutionniste pour garantir une médecine préventive éclairée. Si nous avons acquis les réflexes de compléter en vitamine D ou de prévenir l'ostéoporose iatrogène, nous évoquons peu en consultation les enjeux de l'activité physique d'un enfant sur son risque ostéoporotique et fracturaire à l'âge adulte.

Les lombalgies communes sont également une affection très fréquente en médecine générale. La prévalence des douleurs lombaires au cours d'une vie est estimée à 65-80% aux Etats-Unis

(168) et ce motif de consultation atteint la 8^{ème} place en France en 2017 tous âges confondus, et la 4^{ème} place pour les 40-50 ans (169). L'étiologie des lombalgies est souvent difficile à établir, 85% des douleurs lombaires seraient en effet multifactorielles et non à proprement parler pathologiques (170).

Quelques pathologies du rachis mieux identifiées et parfois du ressort de la chirurgie ont été abordées sous un angle évolutionniste. Certaines études ont considéré le spondylolisthésis et les hernies discales comme deux extrêmes dans la réponse adaptative du rachis à la bipédie. Nos rachis ont évolué pour faciliter la bipédie il y a 7 millions d'années (50) : le rachis lombaire s'est allongé pour favoriser la lordose, l'angle lombosacré s'est accentué et la charnière lombosacrée s'est renforcée (171), et cet équilibre est difficile à maintenir notamment en cas de scoliose, de surpoids ou de grossesse. Les vertèbres ont évolué vers une conformation moyenne adaptée à la bipédie, avec une certaine variabilité autour d'un optimum adaptatif entre bénéfices et risques. Les vertèbres des individus sujets aux hernies discales seraient, selon certains critères tels que la présence de nodules de Schmorl (protrusion du noyau gélatineux des disques dans les plateaux vertébraux), plus proches des vertèbres des chimpanzés actuels que des autres humains non sujets aux hernies. Ces vertèbres seraient donc proches, selon ces critères, de celles de l'ancêtre commun aux humains et aux grands singes, c'est « l'ancestral shaped hypothesis » (172) confirmée par des études sur les primates (173). A l'inverse, chez certains individus, les vertèbres présentent des caractéristiques ayant dépassé l'optimum adaptatif, avec une hyperlordose qui augmente la pression subie par les vertèbres lombaires et favorise un risque plus élevé de spondylolisthésis ou de spondylolyse (171) : c'est « l'overshoot hypothesis ». Ces hypothèses permettraient une meilleure prévention des risques de pathologies lombaires selon les caractéristiques rachidiennes de chaque individu notamment chez les sportifs, et constituent ainsi également une piste intéressante pour une médecine préventive individualisée (174).

Les lombalgies plus insidieuses pourraient, comme l'ostéoporose, résulter d'une inadéquation à notre mode de vie contemporain. Notre organisme et notre système squelettique et musculo-ligamentaire sont particulièrement adaptés à la course d'endurance (50). C'est l' *endurance-running theory* ou « théorie du coureur de fond » formulée par le biologiste Dennis Bramble et le paléoanthropologue Daniel Lieberman en 2004 (175). Certaines particularités mécaniques et thermorégulatrices propices à la course d'endurance se seraient développées il y a 2 millions d'années lors de l'apparition du genre *Homo* : perte de poils, transpiration, refroidissement du crâne, élargissement des facettes articulaires du rachis, des hanches et des jambes, raccourcissement des membres supérieurs, dissociation de la tête et de la ceinture pectorale. Ces compétences d'endurance et de marche sur de longues distances auraient favorisé la chasse par l'épuisement des proies et le charognage (176), avant le perfectionnement d'outils de chasse au paléolithique supérieur il y a environ 40 000 ans (177). Il est peu probable que les hommes de la préhistoire aient alors souffert de lombalgies invalidantes similaires aux nôtres, qui auraient grandement impacté la survie dans ces environnements ancestraux (99). Les lombalgies pourraient alors constituer un exemple de maladie de l'inadéquation, en lien avec une sédentarisation marquée et une activité physique moindre. Les lombalgies sont plus fréquentes dans les pays industrialisés, où la vie est plus sédentaire, que dans les pays en voie d'industrialisation où les activités imposent plus de marche et de contraintes mécaniques (port de charge). Au sein des pays en voie d'industrialisation, elles sont plus marquées dans les secteurs d'activité urbaine que rurale (178) (179) (180).

En effet, l'un des grands défis techniques de l'ère post-industrielle est la quête de confort, via la minimisation de nos déplacements et de nos efforts de marche, et l'optimisation de nos vêtements et de notre environnement. La station assise est de plus en plus fréquente, notamment au travail, et les chaises et fauteuils se développent dans cette optique. Toutefois, comme nous l'avons vu, nos ancêtres chasseurs-cueilleurs ne s'asseyaient probablement que peu, leur mode

de vie impliquant des déplacements réguliers. Le passage à la bipédie a façonné les courbures de la colonne vertébrale avec une lordose marquée, une réduction du nombre de vertèbres et une conformation plus large de celles-ci, afin de rééquilibrer le centre de gravité. Cette lordose est encore plus marquée chez les femmes en prévision de la grossesse (181), ce qui explique en partie la prévalence plus élevée des lombalgies chez les femmes (180). Lors de la station assise prolongée, les hanches et les genoux sont fléchis à angle droit, et les fléchisseurs de hanche se raccourcissent parfois de façon définitive. Ainsi, lorsque nous passons à la station debout, le bassin bascule vers l'avant, et le rachis compense par une courbure lombaire exagérée, elle-même compensée par les muscles de la fosse poplitée. En résultent un dos plat et des épaules voutées (99). Par ailleurs la station assise, comme la station allongée, entraînent une fonte musculaire et osseuse, des inflammations tissulaires et un déconditionnement à l'effort (182). Les chaises et fauteuils modernes, axés sur le confort avec des dossiers perfectionnés, participent à cette désadaptation. Les chaises sont très récentes, et dateraient d'il y a environ 5000 ans. Elles étaient réservées à des statuts hiérarchiques élevés, notamment en Égypte pharaonique. La chaise à dossier ne se développe que peu par la suite, à la faveur des bancs, jusqu'aux XVIII-XIXe siècles où elle se démocratise, notamment à l'école (183). Lors de la station assise avec dossier, le dos n'est plus mobilisé pour permettre le maintien du buste, et cela entraîne une déperdition des fibres lentes, par exemple au sein des muscles paravertébraux, provoquant une atrophie musculaire. Après retrait du siège, le dos est affaibli et ses muscles brusquement mobilisés, et conserver un maintien correct implique alors une souffrance musculaire (184). A l'inverse lorsque nous sommes accroupis, assis par terre ou sur un tabouret, sans dossier, les fibres musculaires du dos sont mobilisées dans la durée pour garantir une station verticale (185) et s'affaiblissent moins. Les stations assises les moins nocives comprendraient aussi les fauteuils à balancier comme les rocking-chairs qui mobilisent le dos (183).

Au-delà de la station assise, l'approche évolutionniste questionne également la quête de confort associée à l'effort de marche et à la course. Le port de chaussures a une histoire très ancienne : les premières chaussures remonteraient également au paléolithique supérieur il y a environ 40 000 ans (186). Elles servaient alors à protéger le pied du froid et du sol, et probablement comme objets décoratifs et culturels. Elles étaient faites de matériaux organiques périssables et il en reste donc en majorité des témoignages indirects notamment sur des reliquats osseux de pieds humains (187). Tout porte à croire qu'elles sont restées très simples pendant des milliers d'années, avec de minces semelles attachées à la cheville (99). Le journaliste Christopher McDougall publie en 2009 l'ouvrage *Born to Run* où il prône les bienfaits d'une course minimaliste, interrogeant le réel intérêt des chaussures de course renforcées qui amortissent le pas (188). Daniel Lieberman poursuit cette initiative et remarque que les individus qui courent pieds nus touchent le sol en majorité par l'avant-pied, contrairement aux coureurs portant des chaussures qui attaquent le sol par le talon (189). La course sur l'avant-pied amoindrit l'impact physique infligé au pied et au membre inférieur dans son intégralité, par une plus grande flexibilité plantaire et une meilleure compliance de la cheville. Les coureurs qui se réceptionnent sur le talon ne ressentent par forcément la douleur grâce à leurs chaussures, mais les impacts répétés les blessent jusqu'à deux fois plus que les coureurs nus-pieds (190) et peuvent retentir sur le genou, la hanche ou le rachis lombaire. De plus, les semelles épaisses réduisent la proprioception liée aux récepteurs sensitifs de la voûte plantaire également issus des processus sélectifs en lien avec la bipédie, ce qui entrave l'adaptation posturale (99). Les semelles créent d'ailleurs une voûte plantaire superficielle qui, en miroir des dossiers de chaise pour le dos, affaiblissent les muscles et ligaments qui permettent habituellement à la voûte plantaire de conserver une forme d'arche agissant comme un ressort. Les semelles des chaussures, voire les semelles orthopédiques, pourraient ainsi parfois favoriser les pieds plats et l'aponévrosite plantaire (191). Le port de talons hauts est également à l'origine de contraintes

importantes sur le pied, ils raccourcissent par exemple les triceps et majorent le risque d'arthrose du genou (192).

Cette approche évolutionniste permet d'éclairer l'étiologie complexe et multifactorielle des lombalgies dites « fonctionnelles », et offre des pistes rééducatives qui permettraient de limiter le recours à l'imagerie, souvent irradiante et peu éclairante dans ces indications (170). Elle interroge également le recours aux antalgiques, qui peuvent parfois faire taire des signaux d'alarme importants lors de postures vicieuses, voire être inefficaces comme le paracétamol dans les lombalgies d'étiologie indéterminée (193). Il existerait un point d'équilibre entre une activité physique trop peu importante, et à l'inverse des contraintes physiques trop poussées qui pourraient entraîner des lésions d'usure (194). Un exercice physique régulier et polyvalent semble recommandé (195), avec un environnement et un mobilier réfléchis en fonction des besoins et vulnérabilités de l'individu. Une prise en charge pluridisciplinaire apparaît en effet plus efficace qu'une rééducation de kinésithérapie seule (196) dans ce type de symptômes. La problématique des TMS est un réel enjeu de santé publique et de santé au travail, et d'autres études à grande échelle sont nécessaires pour affirmer l'impact bénéfique potentiel de prises en charges globales éclairées par l'évolution.

L'approche évolutionniste des TMS favorise ainsi une médecine préventive holistique qui intègre notre passé adaptatif, et souligne l'importance de dissocier le confort du progrès. Elle impose de repenser les rapports entre les solutions à court terme qui ne garantissent pas une amélioration à long terme. Toutefois, ces exemples ne doivent pas, eux non-plus, verser dans l'adaptationnisme. Certains enjeux culturels et sociétaux sont tels que nous n'avons pas le choix, du moins à court terme, de composer avec des comportements à l'origine des pathologies de l'inadéquation. Par exemple l'industrie agroalimentaire et les productions à grande échelle ont des conséquences notoires sur la qualité de notre alimentation et sur notre corps, mais

participent à nourrir des individus toujours plus nombreux (99). La démarche évolutionniste ne prône pas un retour régressif à des comportements archaïques, mais la prise en compte de notre histoire évolutive pour pouvoir anticiper et prévenir les conséquences de nos nouveaux environnements. Cela implique une réflexion médicale intégrant histoire, archéologie, biologie, mathématiques, médecine, philosophie, anthropologie, etc. L'intérêt de l'approche évolutionniste ne saurait ainsi se réduire à des implications clinico-pratiques, il s'agit avant tout d'une démarche intellectuelle plus globale et plus complexe qui ouvre le champ de recherches et propose de nouveaux paradigmes en santé.

II. Au-delà de la pratique : un enjeu intellectuel

« L'histoire de chaque science montre que ses grandes avancées ne sont pas tant les découvertes de faits nouveaux que les idées inédites qui servent à la synthèse des faits précédemment connus en principes généraux, et qui offrent dès lors une nouvelle direction de recherche »

William Benjamin Carpenter 1860 dans compte-rendu de *l'Origine des espèces*

La médecine est définie comme une science ayant pour objet le rétablissement de la santé, toutefois l'expression « art médical » fréquemment employée laisse supposer une identité plus complexe (197). « Art » provient du latin *ars, artis* qui signifie « façon d'agir » et réunit toutes les idées essentielles liées à l'activité humaine. Il a pris par la suite le sens d'habileté et de talent en opposition à *scientia* et *natura*, puis celui de métier à partir du XIII^e siècle (198). Il représente la notion générale d'une action médiée par une réflexion et éclairée par un savoir (199), plutôt qu'intuitive et spontanée. Il est également intéressant de constater que médecine vient du latin *medicina* « art de guérir, remède » lui-même issu de *mederi* « soigner »

appartenant à une famille indo-européenne rapportée à « méditer ». La réflexion semble être le point commun qui unit science et art médical. La médecine science pourrait se rapporter aux connaissances objectives en lien avec des lois universelles de même qu'aux compétences techniques et savoir-faire du médecin. L'art médical référerait, lui, à l'ambivalence de la médecine qui doit appliquer ces connaissances aux préoccupations universelles de santé tout en s'adaptant à des singularités et individualités, dans une relation intersubjective aux dynamiques complexes (199). Elle serait alors « un art au carrefour de plusieurs sciences », comme le développe le philosophe français Georges Canguilem (200) qui réunit les deux médecines dans une réflexion globale sur le corps, la pathologie et l'appréhension des processus du vivant.

La médecine du XXI^e siècle est galvanisée par les progrès techniques et numériques et est surtout associée dans la conscience collective à sa facette scientifique et nosologique : le médecin est un expert et un technicien dont la compétence première se doit d'être diagnostique avec une supposée injonction de résultat (199) ; au détriment de *l'ars medicina* qui se rapproche des phénomènes humains. Il devient alors fondamental de se rappeler que « (...) *la médecine se présente finalement comme une intelligence globale de la santé et de la vie* » (199), et qu'elle rassemble l'intelligence explicative des sciences naturelles et l'intelligence compréhensive des sciences humaines, pour reprendre la distinction du philosophe allemand Wilhelm Dilthey (201).

La biologie de l'évolution appliquée à la médecine rassemble dans un raisonnement commun ces deux facettes symbiotiques, science et art, pour une approche individualisée qui intègre les similarités et les différences qui font les êtres humains (58). Elle est une science fondamentale au même titre que la chimie ou la physique qui ont déjà leur place dans les amphithéâtres de médecine, et fournit un cadre de pensée permettant d'organiser ses connaissances et de construire une réflexion globale et intégrative pour aborder les systèmes biologiques (110). Elle favorise une cohésion dans la façon d'articuler son savoir médical (106). Celui-ci progresse par

ailleurs de façon exponentielle grâce aux progrès techniques du XXI^e siècle notamment en génétique, et devient rapidement obsolète. Il est donc important que chaque médecin puisse se constituer un socle fondamental solide et maîtriser les principes généraux du vivant, pour savoir organiser, interroger et partager ses connaissances (202). Se former à la biologie de l'évolution ne représente donc pas tant une somme de connaissances à s'approprier qu'une nouvelle organisation de connaissances déjà acquises, un changement de paradigme dans ses raisonnements.

Depuis les travaux de Nesse et Williams, certaines universités notamment aux Etats-Unis sont proactives dans la diffusion de la médecine évolutionniste et de nombreux spécialistes se sont associés à ce projet (203). Les travaux en biologie de l'évolution, habituellement réservés aux institutions de recherche fondamentale très spécialisées, se rapprochent des facultés plus généralistes. En 2014 les mots-clés « evolutionary medicine » sur Pubmed étaient associés à environ 7 000 références, en 2016 plus de 10 000 (204) et aujourd'hui en 2022 plus de 26500. *L'International Society for Evolution, Medicine and Public Health ISEMPH* a été fondée en Californie pour promouvoir la diffusion de la biologie de l'évolution dans la santé (205). Elle est à l'origine de la revue *Evolution, Medicine and Public Health EMPH* fondée en 2013, de la newsletter *Evolution and Medicine Review*, de la banque de données EvMedEd qui rassemble des ressources éducatives, de colloques annuels internationaux et du site de web-série ClubEvMed depuis 2020. Elle est à l'initiative du prix Gil Omenn qui récompense des publications évolutionnistes tous journaux confondus, et du prix George C. Williams qui est réservé aux meilleures publications au sein d'EMPH. L'ISEMPH réunit des scientifiques du monde entier, et a notamment sollicité les instances européennes pour diffuser et soutenir ses projets (206).

L'enseignement de la biologie de l'évolution en faculté de médecine est l'un des objectifs premiers de l'ISEMPH qui possède un comité dédié à l'éducation. La biologie de l'évolution et

avec elle la faculté d'organiser ses connaissances médicales en un ensemble cohérent et mobilisable doit faire partie des compétences attendues des étudiants en médecine, et son enseignement doit faire l'objet de recherches pédagogiques. Les travaux réalisés jusqu'à présent soulignent des lacunes dans l'enseignement de la théorie de l'évolution de façon générale, de l'école élémentaire aux facultés les plus spécialisées, et la diffusion de concepts erronés et mal compris parfois par les enseignants eux-mêmes (56). Les principes fondamentaux de l'organisation et de la structuration du vivant constituent des prérequis nécessaires au raisonnement évolutionniste en médecine (207), il est donc important de garantir un socle conceptuel solide dès l'enseignement primaire. En faculté de médecine, la biologie de l'évolution est souvent réduite à quelques concepts et principes clés appris par cœur et ainsi abordés de façon trop superficielle. Pour garantir un apprentissage plus profond, les évolutionnistes préconisent de s'appuyer sur la taxonomie de Benjamin Bloom, psychologue américain ayant théorisé avec ses confrères une méthodologie pour tester la qualité des apprentissages (204). Celle-ci identifie six catégories cognitives dans l'apprentissage, de complexité croissante : la mémorisation, la compréhension, l'application, l'analyse, l'évaluation et la création. La mémorisation est le niveau 1 correspondant à un apprentissage par cœur, et la création, qui représente le niveau 6 et le plus abouti, témoigne d'une capacité à formuler et tester ses propres hypothèses. Comme toute compétence et objectif pédagogique, le raisonnement évolutionniste doit pouvoir être soumis à évaluation par des études à grande échelle (208). Plusieurs pays ont formulé des directives d'enseignement et en testent les modalités, comme la Norvège, l'Angleterre ou Taïwan (209). Cette dynamique s'observe également dans les pays à faibles revenus comme le Pakistan, qui souligne l'importance de l'interdisciplinarité en médecine et des approches globales en santé pour faire face aux enjeux de santé publique auxquels il est confrontés (210). La médecine évolutionniste est peu développée au France où il n'existe toujours pas d'enseignement dédié systématisé et

uniformisé entre les facultés de médecine, malgré les recommandations d'évolutionnistes notamment à l'Académie Nationale de Médecine (211). Le diplôme universitaire Biologie de l'Evolution et Médecine BEM a toutefois été fondé en 2017 à l'Université Lyon 1 à l'initiative du Dr Luc Périno, médecin généraliste, dans la lignée des recommandations internationales de l'ISEMPH, mais reste une initiative isolée. La démarche évolutionniste, holistique et globale, est pourtant en accord avec la loi Kouchner du 4 mars 2002 relative aux droits des malades à la qualité du système de santé, qui s'appuie sur le modèle biopsychosocial d'Engel pour guider la relation de soin (212).

Cette nécessité pédagogique est d'autant plus importante que la biologie de l'évolution, centrée sur les notions de biodiversité et d'écologie, est par essence un outil indispensable pour répondre aux urgences soulevées par ce début de XXI^e siècle. Notre environnement va subir des modifications profondes et rapides, comme le réchauffement climatique, qui vont impacter la santé à des échelles populationnelles, et les politiques préventives doivent s'appuyer sur un socle scientifique rationnel pour anticiper les défis à venir (211). La médecine, après la transition épidémiologique et la remise en question de sa toute-puissance, doit se réinscrire dans les sciences du vivant ainsi que les sciences humaines pour répondre à ses exigences de santé publique. Cela impose la promotion d'un travail collaboratif, interdisciplinaire et international, pour mobiliser et développer les facultés d'intelligence collective si caractéristiques de notre espèce (213).

Conclusion

“Nothing in medicine makes sense except in the light of evolution”

paraphrase de la maxime de T.Dobjanski par A. Varki (203)

La théorie de l'évolution, par sa contribution aux sciences naturelles et par la portée épistémologique de sa propre genèse, concerne la médecine en premier lieu.

L'intérêt d'intégrer la biologie évolutive à la pensée médicale, s'il fut relativement intuitif après la parution de *l'Origine des Espèces* en 1859, a souffert des détournements de la théorie et des aléas de l'Histoire. Depuis sa réconciliation avec la médecine dans les années 1990, l'approche évolutionniste ne cesse d'alimenter les publications scientifiques avec de nombreuses implications pratiques et conceptuelles.

L'exemple du trouble du spectre de l'autisme apporte une preuve supplémentaire de l'impact sensible que peut avoir une réflexion évolutionniste sur la construction et la définition d'une entité médicale, sur l'explication des processus qui les sous-tendent ainsi que sur les propositions thérapeutiques qui leur répondront. En effet les traits autistiques, articulés autour d'une généralisation réduite, pourraient avoir contribué à une diversité cognitive importante dans l'évolution des sociétés humaines et avoir été sélectionnés positivement durant la préhistoire. Ce changement de paradigme interroge le normal et le pathologique dans l'autisme, à l'instar de mouvements sociaux contemporains comme celui de la neurodiversité.

La perspective évolutionniste réinscrit ainsi les réflexions nosologiques dans le tissu historique, philosophique, social et anthropologique constitutif de la médecine, et rejoint la notion holistique de l'humain comme être biopsychosocial. Elle garantit un socle conceptuel plus riche qui favorise et rejoint le projet d'une médecine individualisée et concerne ainsi tout médecin à toutes les étapes du soin, de la médecine générale à la médecine d'expertise, du terrain à la recherche.

L'approche évolutionniste rappelle l'importance d'une pensée médicale transdisciplinaire, qui ne saurait fonctionner en vase clos. Si la théorie de la sélection naturelle fut formulée par Darwin, elle est le fruit de l'accumulation et de la synthèse des travaux ainsi que des échanges de scientifiques de diverses époques ou disciplines, et constitue ainsi un exemple historique de succès d'une démarche scientifique collaborative. Elle atteste des bienfaits de la transversalité et de l'interdisciplinarité dans la compréhension de thèmes aussi complexes que le vivant.

La réhabilitation récente de la biologie évolutive en médecine n'est pas sans rappeler les prises de conscience qui ébranlent le 21ème siècle dans le champ de l'écologie et de la biodiversité ; elle en est un corollaire répondant à l'urgence de replacer l'humain dans le vivant. Poursuivre cet impératif exige d'offrir à la biologie de l'évolution un enseignement dédié, systématique et harmonisé en médecine, en étroite collaboration avec les autres facultés.

« Si le génie doit avoir un dénominateur commun, je propose la largeur d'esprit et la capacité à découvrir des analogies fécondes entre plusieurs disciplines »

S. Jay Gould, *Le pouvoir du panda*, 1980 (27)

VU
Strasbourg, le 21/10/2022
Le président du jury de thèse

Professeur Carmen SCHROEDER

VU et approuvé
Strasbourg, le 21 OCT 2022
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
Maternité et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA

Professeur Carmen M. SCHROEDER
PL2 PNE
HOPITAL GÉNÉRALISTE FÉDÉ STRASBOURG
Service de Pédiatrie et de Néonatalogie - 2ème étage
Tél : 03 88 11 4118 - 3 00 21 64 30
0472101

Annexes

Article original

Title : Autism and evolutionism : past and current issues

Authors : Marine Leterq¹, Dr Juliette Rabot², Dr Marc-Antoine Crocq³, Dr Romain Coutelle²

Affiliations : ¹General Medicine Department, Strasbourg University hospital, Strasbourg, Bas-Rhin, France ; ²Child and adolescent psychiatry department, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, Bas-Rhin, France ; ³Rouffach Specialised Hospital, Rouffach, Haut-Rhin, France

Key-words : *theory of evolution, evolutionary medicine, Darwinian medicine, autism spectrum disorder (ASD)*

Abstract : ASD is a neurodevelopmental disorder with a worldwide prevalence of 1 to 2%. It associates social deficits and restricted and repetitive patterns of behaviors and interests with variable severity, hence the spectrum approach. No cognitive theory managed to explain this high prevalence yet, nor the link between social deficit and restrictive interests with consistent results. We postulate that a more global approach is needed to better comprehend ASD. Evolutionary biology, at crossroads of natural and human sciences, recently gained medical interest and could be a turning point in understanding autism. Several hypotheses like Hyper-Systemizing or Weak Central Coherence, and some genetic studies already integrated an evolutionary approach and evoked a possible positive selection of autistic features. Indeed, talent and technique skills favored by singular cognitive traits might have been decisive in prehistorical times. The reduced generalization theory in particular could be a solid lead, linking social deficit and restricted interests as the result of a trade-off. Then, the evolutionary holistic approach questions our contemporary definitions of ASD : instead of defining it as a deficit or

pathology, we should see it as a selected cognitive profile. To better illustrate this perspective we propose a new expression for the condition: autism diversity.

Lay Summary : Autism Spectrum Disorder ASD is a highly prevalent neurodevelopmental disorder associating repetitive behaviors and social impairment. We postulate that the theory of evolution that tries to explain why genes disappeared or persisted in our genomes, may help to understand autism and this prevalence. Indeed, autistic traits may have played an important role in human adaptation.

1. Introduction

According to contemporary definitions, Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder with a significant worldwide prevalence of 1 to 2% and a male-female ratio of 4 to 5:1 [1]. First described in the anthological work from Leo Kanner in 1943 [2], ASD is characterized by persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts on the one hand, and restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities on the other. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth edition (DSM-5) [3] also recommends assessing severity and adding specifiers such as another neurodevelopmental disorder (language impairment, intellectual disability), psychiatric comorbidities, a known genetic condition or catatonia. In DSM-5-TR, a modified specifier now includes problems that contribute to the case formulation or are a focus of treatment, such as irritability, sleep problems, or self-injurious behavior. ASD features also exist in the general population at sub-threshold levels, particularly in parents and siblings of ASD individuals, and thus comprise the Broader Autistic Phenotype BAP [4, 5]. The BAP illustrates the range of ASD-like features found in the general population at different severity levels and affecting all domains, but that remain subclinical and do not meet the criteria for proper ASD.

Several theories aim at defining the two main components of ASD i.e., the impairment of social relationships and the repetitive patterns of behavior and interests. In the mid-80s, a Theory Of Mind (TOM) deficit was conceptualized [6] and tested [7] in autism to explain the impact on socialization. TOM was previously used in ethology [8] to define the ability to attribute mental state to oneself and others. This lack of TOM, linked to a second-order representations deficit, appeared significantly higher in individuals with ASD, independently from Intelligence Quotient IQ level. [9] In contrast, the repetitive behaviors and focuses on particular stimuli were thought to rely on executive dysfunction [1], with difficulties in shifting attention and planning

actions [10]. However, results were inconsistent regarding this hypothesis. Another theory, the Enhanced Perceptual Functioning EPF, supports the classical hypercompetences associated with restricted interests in ASD [11] such as talent in art, music and engineering reported by adults with ASD in famous autobiographies [12 ,13 ,14 ,15 ,16]. Mottron et al's theory postulated a superiority in low-level sensory processing with atypical relation to high-level processing [17,18], with enhanced behavior in most perceptual systems such as vision or audition. The Weak Central Coherence theory (WCC) [19] is also classically associated with restricted interests in ASD. This theory refers to a tendency in ASD to preferentially process local and featural information at the expense of contexts and gestalt forms, thus accounting for abilities like excellent attention to detail.

Despite an apparent consensus on diagnosis criteria and these main theories, there are many challenges in autism research related to the link between socialization deficit and repetitive patterns, the continuity inside the spectrum, the heterogeneity in ASD, and its genetic basis. First, it is to note that none of these theories identifies a single cognitive mechanism accounting for both components of ASD [20] with consistent results. The WCC conceptualization mainly focused on restrictive interests may also account for the social deficit [21] and could be a lead, but still lacks evidence. Genetic studies also show contradictive results, firstly favoring independent factors but now highlighting a potential continuously distributed underlying factor [22].

The second research issue is related to continuity and heterogeneity within the spectrum, making autism very hard to define [23]. In 1980, DSM III included for the first time “infantile autism” in a new class of conditions : Pervasive Developmental Disorders (PDD). [24] DSM III thus made autism a discrete entity, but the term was sometimes judged rigid and did not correspond to individuals diagnosed in adulthood whose disorders were categorized in a “residual infantile autism subgroup”. The 1987 revision, DSM-III-R, changed the concept for

a more flexible one, Autistic Disorder [25], partly based on Lorna Wing's observations. She pointed out the limits of boundaries between the past subgroups inside PDD and also thought Asperger syndrome should be part of autistic disorders [26]. In 1997, DSM-IV followed this approach [27], distinguishing, within PDD, Autistic Disorder, Asperger's Disorder, Rett's Disorder, Childhood Disintegrative Disorder and PDD-Not Otherwise Specified. However, these categories still had an unsatisfying low predictive power [28 ,29 ,30 ,31]. In 2013 DSM-V finally shifted from this multicategorical approach to a single diagnosis with multiple dimensions [3], and all subgroups merged into one term: Autism Spectrum Disorder (ASD), directly inspired [23] by Lorna Wing's previous work [32, 33]. Despite these gradual changes, ASD definition still divides specialists.

The third research issue in ASD refers to the disorder's genetic basis. The genetics of autism are indeed very complex [34]. In 25 to 35 % of patients with ASD, a genetic etiology is identified [35] and the high heritability of the disorder is now admitted [1, 36], in a context of gene-environment interaction. About 75% of cases are idiopathic ASD, and 25% are syndromic ASD [37]. Only around 45% of individuals show associated intellectual disability [38 ,1]. The genetic framework of autism reveals a great complexity and heterogeneity, with more than 1000 genes involved mainly in chromatin remodeling and synaptic function [39], and a high degree of pleiotropy in genetic variants [1]. Polygenic models receive the greatest scientific support, in favor of rare and common variants combinations. Indeed, rare mutations are frequent in ASD [35 ,40] . Around 10% of copy number variations (CNVs) are found in idiopathic cases [41 ,42], mostly rare *de novo* ones [43] with variable penetrance and expressivity [44]. However, the largest component of genetic risk derives from common variants combinations [45 ,46]. Recent studies also suggest epigenetic factors modifying genes expression, like the aging of the gametes [47] or activating immune response during pregnancy [48], and miRNAs may be a new lead as potential autism biomarkers [49].

Both phenotypic and genetic approaches of autism favor a significant heterogeneity, that may seem impossible to range along a single axis [50]. Thereby, although increasing specificity in autism diagnostic [51], the spectrum conceptual approach does not reach a consensus, blamed for simplifying too much the diversity of “the autisms,” and the disappearance of Asperger syndrome is highly controversial [52]. Moreover, no general agreement exists to conceptualize autism from a continuum or spectrum [53] to a discrete entity with derived syndromes.

Current research in ASD, therefore, raises these challenging issues related to the link between the social and repetitive pattern domains, the continuity inside the spectrum, the heterogeneity and the genetic basis of ASD. Facing these questions, we postulate that a more global and holistic approach is needed. To quote Theodosius Dobjansky in 1973: “*Nothing in biology makes sense except in the light of evolution*” [54]. Evolutionary biology, at the crossroads of natural and human sciences, gained medical interest in the 90s, especially after GC Williams and RM Nesse’s historical work [55, 56]. Fed on exponential genetics development, this theory of life is now challenging medicine fundamentals [57] and may prove to be a turning point in ASD understanding. Our review, therefore, will investigate whether evolutionism might shed light on these current research issues in ASD.

2. Past conceptualizations of ASD integrating evolutionary process

Since the 90s awakening, several theories have already integrated evolutionary processes into their approach to ASD genesis. Researchers and physicians opened to behavioral ecology, which studies how behavioral features and their neurological substrates were adjusted to respond to specific environments [58, 59]. Behavioral ecology relies on the process of natural selection, based on the idea that features conferring advantages in a specific environment increase chances of reproduction. They are called high fitness features, fitness being an index

of selective value. They benefit from a positive selection being exponentially multiplied because of more numerous descendants, units of selection being the genes underpinning them. On the contrary, features that confer disadvantages and reduce chances of reproduction in a specific environment are called low fitness features and suffer from negative selection, being less and less represented in population pools [60]. These selective dynamics occur at a specific time in a specific context, and what was once adapted may be maladapted in another environment [61]. Addressing ASD from an evolutionary point of view implies describing which selective forces might have shaped it, in relation to specific environments and history.

2.1 Negative selection theories

The earliest studies broached ASD as a pathology with deficits, defining it in opposition to the norm. In 1995, psychologist Simon Baron-Cohen described in his famous essay about mindblindness, the evolutionary processes that shaped the TOM, and how this cognitive complex is impaired in autistic individuals [6]. Baron-Cohen based his hypothesis on the neurocognitive revolution that occurred during the Pleistocene, with a significant and rapid increase in brain volume [62, 63], probably because of the need for greater social intelligence [64] in larger groups. As to him, TOM could have been a major step in this adaptative challenge, facilitating social complexification. As ASD individuals tend to show lower results in TOM testing [8], he postulated that their neurocognitive supports of TOM could be damaged. However, ASD individuals do not have systematically deficient TOM particularly when high-functioning [65], and testing has to consider the multiple components and dimensions of TOM and the heterogeneity of ASD individuals [66, 67, 68].

Along with the mindblindness hypothesis, another theory describes autism as a low fitness extreme of the capacity to connect to a parent [69]. To influence parental resource allocation,

babies may have developed the capacity to trigger attention and care, for instance, breastfeeding, through social responsiveness [70]. Indeed, more extended breastfeeding postpones the birth of potential future siblings, participating in parent-offspring competition [71]. ASD infants were thought to show abnormalities in the way they connect to their mothers [72, 73], and ASD may be the minor extreme in the ability to connect to a parent. However, other works showed that attachment security could be compatible with autism, particularly when not associated to mental retardation [74], that parental attachment to non-ASD infants was quite similar [75, 76], and that breastfeeding didn't differ between ASD and non-ASD babies [77].

In both these theories, ASD is seen as a deficit in positively selected behaviors or persistence of usually negatively selected ones and, therefore, as non-adapted in highly complex societies. Then how to explain the persisting high prevalence of ASD in the general population? Indeed, ASD is a highly prevalent condition from an evolutionary perspective [78] and affects all human populations [79]. The persistence of a great genetic susceptibility to ASD may, on the contrary, imply advantages for survival and reproduction in ancestral environments [80] and, therefore, positive selection.

2.2 Positive selection theories

The advantages conferred by ASD could be related to cognitive profiles supporting higher competencies. These competencies and skills are linked to hyper-systemizing, intelligence, and talents.

2.2.1. Hyper-systemizing

Systemizing is the capacity to analyze input-output relationships in systems, infer their underlying rules, and thus anticipate and control the behaviors of non-agentive events [81]. It requires an exact eye for detail [82]. According to Simon Baron-Cohen, systemizing predispositions might have been selected for greater success in hunting, navigating space, developing tools and weapons, understanding nature, trading, eliminating rivals, or tolerating solitude, guaranteeing better reproductive success [82]. Because adult men appear to score higher in systemizing scales than adult women, he postulates that systemizing could be the expression of a “male profile” in opposition to a “female profile” more prone to empathizing [83]. However, the innate character of these cognitive tendencies is highly questionable. Numerous studies highlight equal competences between girls and boys in maths and scientific domains in childhood [85] [84], inferring an impact of stereotyped social constructions and education on the persistence or abandonment of these skills later in life [86, 87].

Baron Cohen’s first argument for hyper-systemizing in ASD is that autistic individuals score more than one standard deviation above the mean on systemizing [83]. Moreover, interests in ASD are widely linked to physical systems (46) in a quest for exactness and truth [83], inferring a better understanding of physical representations than mental ones. This drive for systemizing can reach different levels in ASD, the most important of them leading to an absolute intolerance to change [88].

Other arguments for hyper-systemizing in ASD rely on biology. Baron Cohen postulates that ASD-related cognitive profiles such as hyper-systemizing may be linked to fetal exposure to testosterone during pregnancy, with higher exposure in ASD people [89]. This sexual hormone is important in fetal masculinization and development and appears to show epigenetic sex-specific effects [90]. Furthermore, it seems positively correlated to narrow interests [91],

systemizing quotient [92], and high scores at the Embedded Figure Test EFT [89], which is a psychological test designed to assess attention to detail and cognitive field independence, considered to be a prerequisite for systemizing. These studies nonetheless suffer from essential limitations, including the difficulty of evaluating hormone exposure in utero or recall bias [89]. In addition, as evoked above, sex differences in systemizing skills emerge quite late in childhood, making sociological and biological factors very hard to disentangle [93].

The last proposals favoring hyper-systemizing in ASD are based on systemizing's strong heritability and genetic correlation with autism [94]. For Baron-Cohen, autism could result from the mating of two systemizers [88]. Indeed, fathers and grandfathers of ASD individuals are twice likely to work in engineering [95], their mothers and fathers have stronger results on EFT and elevated rates of systemizing occupations can be found among their fathers [96]. This idea supports the broader autistic phenotype concept which is very characteristic of a selected heritable process.

2.2.2. Talent and special skills

Another issue in favor of a positive selection is the notion of talent in ASD. One in ten individuals with ASD has a talent out of line with other abilities [97], notably when high functioning [98], and mostly in areas that are systemizable. Asperger individuals show higher scores in systemizing quotient [99], intuitive physics [100], and maths [101]. Scientists score higher than non-scientists on the Autism Spectrum Quotient [102], mathematicians count a higher rate of ASD individuals [103], and levels of ASD people are higher in information-technology regions [98, 99]. In those fields, what was regarded as a symptom or an obsession could be viewed as a selected behavior that led the autistic person to reach expertise in a specific area [82] and, therefore, better control it and benefit from it [88]. Moreover, ASD individuals

with unique skills have fewer social difficulties than those without talents [106]. Literature popularized many “singular scientists” [107] with obvious ASD traits [108]; systemizing might have led to great scientific discoveries and technological achievement.

Francesca Happé suggested that talent in persons with ASD was linked to detailed focused processing in relation to WCC, enhanced perceptual processing and hyper-systemizing, because they work on example-based memory rather than gestalt and prototypes [109]. The most talented individuals would display local processing bias and unimpaired general processing [110]. Indeed, in genetic studies, talent is positively linked to detail-focusing [88], and special skills appear to be more associated with repetitive patterns than with social specificities [106]. Along with the BAP, ASD-like traits in the general population were also associated with special skills [106].

2.2.3. Higher intelligence

Beyond talent itself, autism correlates positively with higher intelligence potential. Indeed, genetic studies revealed that alleles accounting for ASD overlap with alleles accounting for intelligence [105, 106]. ASD has long been linked to low performances in IQ tests [113], but this assessment has been reevaluated because of irrelevant results [108, 109]. B. Crespi postulated that ASD could result from unbalanced skills in the different intelligence modules with extreme trade-offs [116]. For example, enhanced perceptual and spatial abilities [18] and better sensory discrimination [17], known to be higher in ASD individuals, are associated with intelligence [117], and the social and pragmatic skills tend to be lower [112, 113]. ASD persons also show signs of elevated fluid intelligence which is the ability to solve new problems and use logic, and low crystallized intelligence, which is the ability to use learned knowledge [120].

ASD could then be a type of intelligence trade-off model, a specific cognitive pattern leading to particular skills rather than a higher general intelligence form.

Addressing autism through evolution and positive selection however unveils an ambivalent issue. If ASD is positively linked to systemizing, talent and a special kind of intelligence leading to particular skills, why are not all human beings autistic? Could the socialization deficit of ASD counterbalance special skills with regard to selective pressures? This question raises one of the current issues in ASD research that we previously selected, the link between social impairment and repetitive pattern in autism. In the next section, we will discuss how past evolutionary perspectives in ASD addressed this link, as well as continuity and heterogeneity within the spectrum and genetics of ASD.

2.3. Past evolutionary theories and current research issues

2.3.1. The link between social impairment and repetitive patterns through the lens of past evolutionary points of view

The lack of a unifying theory that encompasses all aspects of ASD echoes the results of studies that investigating the link between the social domain and the repetitive patterns domain [115, 116]. Asserting a significant link underlying these features remains one of the greatest challenges of ASD research.

Wing and Gould's study from 1979 showed a statistically significant correlation between these domains after structured interviews and direct observations [123], whereas Ronald's later twin-based studies showed only a low to moderate correlation between them, arguing that they could be independent of one another [118,119]. Based on the attention to detail theory, Frith postulated in 1989 that WCC could explain both components of ASD [126], RRBI and social

skills. However, further studies did not support this assumption [127]. For example, in the homographs task, ASD children had to read homographs correctly with the help of context, an ability supposed to be depending on central coherence (associated with RRBI). In this task, they all showed low performances independently from their TOM abilities (associated with social skills) [128]. Thus, contrary to predictions, over-attention to detail and then WCC were not correlated to TOM abilities [129]. If WCC is linked to the perceptual specificities noticed in ASD, it seems insufficient to explain the conceptual ones. This assumption is also supported by developmental studies showing different developmental trajectories: RRBI emerge later, are less good markers of autism in infancy, improve less through time [130], cannot be predicted from early measures of imitation and language [125, 126], and respond less to intervention programs than social traits [133].

Simon Baron-Cohen also tried to link social impairment and restricted interests in his Extreme Male Brain Theory [134]. This theory relies upon his previous empathizing-systemizing theory developed above [83], which opposes “male brains” as more inclined to systemizing and “female brains” as more inclined to empathizing. Because ASD individuals are commonly described in the literature as lacking empathy [6] and showing greater skills in systemizing, he postulates that they could be an extreme version of the “male brain profile” [135]. The theory apparently links restrictive interests and social impairment with a negative correlation. As to Baron-Cohen, the biological factor explaining these profiles could be the increased levels of testosterone in the body [136], leading to masculinization and an extreme male brain profile. However, as previously detailed, the theory lacks evidence in asserting innate cognitive sex differences. Besides, testosterone impregnation could be a possible ASD predictor but remains very hypothetical and warrants more studies regarding its biochemical pathways and clinical implications. Moreover, these theories do not detail what precise cognitive unit would link

empathizing and systemizing, as a pivotal point from one profile to the other depending on testosterone levels.

2.3.2. The continuity and heterogeneity within the spectrum through the lens of past evolutionary point of view

As described in the introduction, autistic features appear to follow a continuous, normal distribution from ASD individuals to the general population [53]. Although it is still very debated [50], the spectrum approach remains significantly considered in research and could corroborate evolutionary perspectives. Indeed, many papers describe ASD as an example of the assortative mating theory [131, 132]. This evolutionary theory postulates that individuals are more likely to pair with other individuals quite similar to themselves in a phenotypical way [139]. This is particularly the case in ASD [84, 134], supporting the ideas of BAP and spectrum, where the accumulation of weak effect variants and, thus, traits associated with ASD could lead to different clinical forms with variability in severity [141]. The “quantitative phenotype” of ASD could then parallel known examples of evolutionary selected quantitative traits following a normal distribution, such as height or skin color [142].

2.3.3. Genetics of ASD through the lens of past evolutionary points of view

Some genetics studies favor a modest [143] or even absence of correlation between repetitive patterns and social impairment [138 ,139 ,88], inferring separate underpinning substrates. Others support the idea of a continuously distributed underlying factor [22], resulting in disparate phenotypic manifestations in ASD [146]. They highlight a lack of evidence in making

out independent subgroups and also receive support from works showing that data tend to range along a continuous severity dimension [141 ,142].

Moreover, the admitted polygenic model of ASD described above is based on the assumption that variants with great effects would have been purified through negative selective pressure and thus would not have reached great frequency in the general population [46]. On the contrary, the weak-effect variants mostly found in ASD also exist in the general population supporting the BAP and Assortative Mating concepts we evoked. For example, single nucleotide polymorphisms (SNPs) linked to ASD are present in non-ASD individuals in 40% of simplex families and 60% of multiplex families [46]. These polymorphisms each have a weak effect *per se* [43], but they show an additive effect on risk : the more numerous they are in a genome, the closer the individual is to meeting the criteria for autism [46]. For that matter, weak-effect mutations, in general, appear to raise fitness in individuals by up to 50% and are often favored by natural selection [149], thus supporting a positive selection approach to ASD. The polygenic model strengthens the continuum and spectrum approach.

Regarding selection dynamics, the Imbalanced Gene Imprinted Brain theory also supports an evolutionary approach to ASD [150]. Genomic imprinting is an epigenetic phenomenon where the expression of an allele in particular tissues at a particular time of development depends on its parental origin [151]. The kinship theory of imprinting [152] postulates that paternally expressed genes will favor demands imposed by offspring upon the mother to guarantee their development, and maternally expressed genes will counterbalance it, lowering offspring demands upon the mother so that she can keep resources and energy for future descendants. Moreover, because females are often more involved in childcare, they can raise offspring to serve also their own maternal purposes and the family's needs in return [153]. It is then all the more in the fathers' genes' interest to influence the children's parts of the brain involved in self-attention, as it would be at the expense of mothers' resources and of potential siblings' needs

(siblings who might be from another father) [150]. ASD could represent a disruption in imprinting equilibrium in favor of the expression of paternally imprinted genes, leading to an “extreme paternal brain” [147 ,148]. This evolutionary hypothesis was indeed linked to the Extreme Male Brain theory propositions but as for the EMB it remains highly speculative, and the description of the very cognitive object of this imprinting, linking RRBI and social characteristics, is still missing.

The theories above confirm that the evolutionary angle can enrich research in ASD. Evolutionary biology coincides with and helps make propositions for the outstanding issues of ASD. However, despite innovative elements to add to the debate, it still lacks a theory that unifies behavioral particularities and social difficulties through a common cognitive mechanism, which could be the object of selection. We will develop in the next part the recent hypotheses trying to fill this gap, and the implications of this kind of these propositions in the evolutive history of human beings in light of phylogenetic studies.

3. Propositions for a new evolutionary approach to autism

3.1. New evolutionary approaches and the link between social impairment and repetitive patterns

3.1.1. The reduced generalization theory

The reduced generalization theory from K. Plaisted [110] aims at conceptualizing the common mechanism unifying the social domain and stereotyped behaviors. The concept of generalization implies that two stimuli will trigger similar responses if they share enough features in common [149, 150]. Unlike ordinary people, ASD individuals poorly process

similarities and better process unique features because they tend to perceive details more accurately [158]; thus, they thus detect differences between stimuli irrelevant to most people. This capacity leads to better performances in discrimination tasks [159] but poorer performances in categorization tasks [160]. Indeed, categorization is the ability to group stimuli according to their common features, which are then less well perceived in ASD. Because discriminability between stimuli is higher in ASD, their conceptual categories are narrower and more numerous than in neurotypical individuals, with smaller contents. As to Plaisted, this perception difference impacts all psychological processing levels, including conceptual processing that derives from it [154, 155]. It implies enhanced discrimination even in the social field, with boundaries between conceptual categories also getting narrower with time and experience. It is then more difficult to extract meaning from a situation and to transfer it to another because each situation is viewed as highly complex and unique. This can explain difficulties in the social field, for example, in understanding facial expressions that can result in so many combinations, all the more so different individuals and contexts. Smiling, for example, was described by an ASD individual as “showing one’s teeth” [163] with so many variations that it can be hard to read and interpret as a sign of joy, aggressiveness, embarrassment, etc.

The reduced generalization theory then proposes a complete explanation connecting both features of the ASD dyad. The perceptual implication of reduced generalization can explain restricted interests in particular stimuli because they are more salient. However, it also explains social difficulties through its conceptual implication with a poorer understanding of emotional expression and poorer semantic processing. However, this reduced generalization should not be cut down to a constitutional impossibility to perceive common traits, but could be viewed as a tendency to better process details at first because of the advantages it provides. As we saw, better discrimination is especially relevant in science and technology with a better

understanding of physical systems. It echoes Laurent Mottron's conceptualization of the non-mandatory process of central coherence in ASD : if neurotypical people are led to central coherence, individuals with ASD are not constrained by such tendency [120 ,157 ,17] meaning that if necessary, they can perceive gestalt forms as well. As to Frith, they have the capacity to categorize but may not see the need to [120 ,104]. This precision clarifies how this cognitive profile could have been a decisive advantage, positively selected despite the social consequences.

3.1.2. The reduced generalization theory and the concept of trade-off

Two selective forces might have then shaped autistic traits: a positive one because of the advantage of this type of thinking, as opposed to a negative one due to concomitant social selective pressure. This illustrates the key evolutionary concept of trade-off [165], which can be defined as the compromise underpinning diverse phenotypical expressions that are genetically connected [159, 160] as a "benefit-to-risk ratio." Skin colour, for example, results from a trade-off between the need to protect against UVs, and to still permit pro-vitamin D synthesis [168], depending on the environments and culture. Some traits, even viewed as deleterious, can be tolerated if they are genetically linked to very beneficial ones favouring reproduction as two sides of the same coin. Regarding ASD, if social impairment and repetitive patterns are linked through reduced generalization, they may be the two phenotypical aspects of an evolutionary trade-off. If so, the high prevalence of ASD demands contextualizing the selective dynamics and going back to prehistorical times. Indeed, contemporary times are a concise part of the humanity's timescale. Our genomes are very ancient; they have been shaped by hundreds of thousands of years of prehistorical times and are still adapted to them. ASD features may then have played an essential part in prehistorical times. At some point, did

environmental changes lower the social pressure so that autistic traits could be expressed? And/or did they make technology about hunting, housing, clothing etc. so decisive that autistic traits could be selected despite the related social deficits?

3.1.3. The reduced generalization theory and technology through evolution

The reduced generalization, tightly linked to WCC and systemizing theories, stresses the possible link between autism and technology. It coheres with a predisposition to science and techniques and might suggest a positive selective process. This has been proposed by archeologist Penny Spikins. She postulates that autistic features may have been strongly selected around 100,000 years ago in response to changes in population structure (greater groups), colonization of hostile environments, and the emergence of collaborative morality [169]. Collaborative morality was born to enforce group norms, rejecting antisocial behaviors and valorizing of any skill that could strengthen the group. It could have changed selective pressure on minds and personalities [170]. Indeed at that time of growth and technical challenges, different strategies for sociality could then develop and be tolerated as long as they could benefit the group [169].

Positive selection of autistic features can also be associated with evidence of technical improvement. Indeed, increased performances in techniques through acute perception and reduced generalization may have helped in developing new hunting methods, microlithic technology and tools, or mastering fire. Facilities in understanding physical and biological systems may have led to developing of adhesives and poisons [164 ,165], sea faring, relating to and domesticating animals, understanding climates and seasons, or thriving in rude and isolated environments as postulated in the solitary forager hypothesis [173]. We could even imagine advantages in orientation through observing sky stars and constellations, and in premises of

mathematics with systems of notations. These features may also have participated in developing language and music, whose logical organizations are also closed to mathematical systems and which rely on perceptive skills [174], or in the emergence of art, with 30,000 years old cave art performances often compared to contemporary ASD productions, with impressive visual performances [175].

Autism could have been a step in natural human adaptation and have participated in a salutary diversity process. This challenges the very settled perception of ASD being a pathology, and appears to meet with contemporary sociological and philosophical contemporary movements questioning the notions of norm and difference, like the neurodiversity movement.

3.2.New evolutionary approaches and ASD heterogeneity

The concept of neurodiversity was built up by sociologist and psychologist Judy Singer in 1998 [176]. It is based on the word “biodiversity,” advocating diversity as necessary for ecosystems equilibrium. Even if it suggests an evolutionary background, this term was first coined to deal with ethical and anthropological issues [177], not evolutionist perspectives. It had a social, political, and philosophical purpose against stigmatization and discrimination of the “neurodiverse.” The movement, mostly initiated online by high-functioning ASD individuals, opened to other disorders like schizophrenia, ADHD, bipolar disorder, epilepsy, dyslexia... It supports “neuro-equality,” the notion that each brain is different and that different phenotypes should be seen as natural human variations [108]. It interrogates the old standards of normal and pathological and represents a new biopsychosocial model [178] in which the neurodiverse should not be cured, nor fit “neurotypical” living standards to be seen as functional individuals [179]. Scientists and ASD specialists also show great interest in the movement, which some even consider a scientific revolution. They highlight the need to re-conceptualize ASD in light

of this model and question the legitimacy of the word “disorder” [180]. However, some authors highlight the limits of distinguishing ASD conditions from any pathological consideration. They insist on the risk of minimizing the severity of some individuals’ condition, and their needs for special care and resources [180]. They notably remind the heterogeneity of this neurodevelopmental issue with so many different individuals federating, rightly or wrongly, under a single concept [181]. Some autistic individuals themselves also rise up against what they call a “well-thinking” movement [182]. The debate is, first and foremost, a conceptual one. To emphasize the missing evolutionary point of view in this challenging context, we suggest the term “autistic diversity,” also directly coined on the biodiversity model. As the term “biodiversity” did, the expression “autistic diversity” could embrace distinct areas of diversity and avoid the pitfalls of interpretative frameworks. Indeed, it embraces diagnostic, phenotypic and genetic challenges through its ecological and adaptative background. It should thus help clinicians and researchers deal with the significant heterogeneity characterizing the autistic spectrum.

This assumption of the selection of autistic traits during the Stone Age because of environmental and structural changes and favoring a necessary human diversity implies a selection of its corresponding genes and their conservation throughout human evolution.

3.3. New evolutionary approaches and ASD genetics

3.3.1. Syndromic and idiopathic ASD

In order to understand evolutionary processes in ASD, we must distinguish syndromic and idiopathic ASD on a genetic basis; indeed their genetic substrates seem somewhat different. Identified genetic causes of autism are more prevalent when ASD is associated with Intellectual

Disability (ID) : *de novo* mutations appear to be more frequent when ID is present [169, 170], and ID is a strong predictor of syndromic ASD [185]. However, the proportion of ASD individuals with ID varies depending on methodology and could represent only around a third of ASD cases [37, 38, 186]. On the contrary, the core features of ASD and its essential forms are primarily associated with a combination of common genetic variants strongly inherited from parents [187], sometimes associated with *de novo* mutations in the polygenic model, and mostly linked to normal or even higher levels of intelligence.

The matter is that current genetic research mostly focuses on pathological, syndromic forms of ASD, stressing for instance monogenic abnormalities associating several neurodevelopmental disorders [188]. This research strategy is relevant to understand the causes of the most pathological forms of ASD but is not adapted to study the genetic basis supporting an ASD phenotype selected positively during human evolution. We, therefore, postulate that genetic research should target ASD without ID, rather than the most pathological forms that rely on distinct genetical processes. Furthermore, an innovative investigation of genetic aetiologies in ASD without ID may rely on a phylogenetic framework.

3.3.2. ASD phylogenetics

Phylogenetics studies the evolutionary history of species through genetics and molecular genetics and could help to date back the emergence of ASD-associated genes or ASD genes regulatory systems and the selective processes that impacted them. Are ASD-associated genes especially human, or do we share them with other species? Have they have undergone other selective processes before the prehistoric technological rise 100,000 years ago?

Some of these studies highlighted features or genetic events related to neurodevelopment that appeared or deeply varied only in the modern human species and could be involved in autism

phylogeny. For example, most structural changes linked to *GOLGA* core duplicons, great sites of genomic instability implicated in neurodevelopmental disorders, occurred between 500 to 900,000 years ago, when homo sapiens diverged from archaic hominins [189]. The reorganization in the prefrontal cortex, overgrown in ASD [190], differed after pan (chimpanzee and bonobos) and hominin lineages diverged [191]. Some regulatory sequences in promoters of genes known to be involved in neural development also show evidence of positive selection only in humans [192]. Accelerated DNA sequences [193] are also interesting tracks. They are genetic regions found in all mammals but are very different in humans specifically. For example, *AUTS2*, a gene involved in cognitive traits and linked to ASD, shows differences in acceleration in humans compared to primates [194].

Other phylogenetic studies also suggest a great amount of genetic rearrangements and duplications impacting brains long before, at the time of the hominins common ancestor, between australopithecines and humans [181, 182], around 3 million years ago. At that time of extending social groups, positive selection may have occurred on genes' "evolvability" to allow a great bed of variations, in an evolutive virtuous circle [197] [198] concomitant to the development of language, intelligence, social complexity and fine motor skills. ASD-linked genes thus may have participated by the adaptability they conferred to genomes before we were even "*Homo*".

Could ASD genetic basis be even older? Indeed, chimpanzees also show great variability in social responsiveness that follows a normal distribution [199], which is consistent with an evolutionarily conserved basis for social skills diversity. Moreover, not quite social species are not rare in nature [200], as for orangutans known to be solitary mammals adapted to scarce food environments, who developed lone capacities [201] [202]. ASD genetic markers have even been found in a macaque with ASD-like traits [203], and high selected values in some genes associated with ASD showed no difference between hominidae and old-world monkeys or even

dolphins [204]. These are sparse examples and more phylogenetic studies are needed : however, it highlights that ASD genetics probably take root in ancient prehistory, with several waves of selective processes eventually leading to our contemporary definition of autism with homo sapiens specificities [205]. Phylogenetic studies seem to confirm that ASD is the product of a balance between negative and positive selective forces [206], resulting in a unique genetic signature. An interesting angle would be to focus on genes potentially underpinning the reduced generalization and to trace their phylogenetic history.

This long-term evolutionary perspective, driven by advantages and benefits, also challenges autism as a pathology. Diversity through variation is necessary to allow the selection of the best strategy to adopt in a specific environment at a specific time: it is the key to adaptation. Far from being a combination of deficits, ASD could be a component of human diversity that favored human adaptative skills.

4. Limitations

Approaching ASD via the evolution prism implies some limitations. First, evolutionary theories are in essence speculative and ambitious, tackling the very history of life and humanity and connecting various fields of expertise like history, ethnology, anthropology or fundamental sciences like genetics. A considerable amount of data has to be dealt with, arousing skepticism about the validity of the theories, which can seem incomplete [207]. Another risk is to make evolutionism a doctrine and fall into adaptationism, that is regarding any feature as a product of adaptative processes. Evolutionary biology helps to elaborate coherent and global scientific thinking but should remain one of many approaches to consider.

As for ASD, evidence for the reduced generalization theory is still lacking. Moreover, the hypothesis has to cope with the persisting debate about the potential link uniting SI and RRBI, and with the traditional notion of perceptive and conceptual processes being distinct and independent from one another.

Finally, phylogenetics studies targeting ASD that can enrich and validate evolutionary theories are too rare, probably because of the complexity of this kind of research work, and should gain scientific attention and resources in the years to come.

5. Conclusion

The evolutionary point of view applied to ASD particularly highlights the reduced generalization theory. This cognitive hypothesis could explain why ASD features and their genetic and phenotypic prerequisites have been positively selected in different species and particularly in hominins, but also why ASD phenotypes however remain a minority in current human populations. Evolutionary perspectives could redirect genetic research in ASD towards phylogenetic studies that target essential ASD as a condition providing advantages rather than secondary, comorbid autism with profoundly impacting pathological forms. Evolutionism applied to ASD offers opportunities to reframe the conceptualization of diversity in ASD through a global and coherent approach supporting contemporary philosophical and societal movements. In this line, we suggest a new expression to better approach the condition, Autistic Diversity.

Bibliographie

1. Wyhe JV, Leibovici A. Darwin. Illustrated édition. Paris: Les éditions Trédaniel; 2018. 160 p.
2. Darwin C. The Autobiography of Charles Darwin: 1809-1882. Reissue edition. Barlow N, éditeur. New York: W. W. Norton & Company; 1993. 224 p.
3. Grassé PP. Lamarck, Wallace et Darwin. Rev Hist Sci. 1960;13(1):73-9.
4. Grimoult C. La révolution transformiste en France (1800-1882). Rev D'Histoire Mod Contemp. 2000;47(3):565-80.
5. Lamarck JB de M de (1744 1829). Philosophie zoologique, ou Exposition des considérations relatives à l'histoire naturelle des animaux. Tome 1. 1809; Vol. 1, p. 62-63. 1809. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5675762f>
6. Rostand J. Les précurseurs français de Charles Darwin. Rev Hist Sci. 1960;13(1):45-58.
7. Lyell C. Principes de géologie, ou Illustrations de cette science empruntées aux changements modernes que la terre et ses habitants ont subis. Langlois et Leclerq; 1843. 570 p.
8. Lyell C, Rudwick MJS. Principles of Geology, Volume 2. University of Chicago Press; 1990. 352 p.
9. Bowler PJ. The Changing Meaning of « Evolution ». J Hist Ideas. 1975;36(1):95-114.
10. Darwin C, Barbier E. Voyage d'un naturaliste autour du monde. La Découverte; 2006. 564 p.
11. Prichard JCA. Histoire naturelle de l'homme : comprenant des recherches sur l'influence des agents physiques et moraux considérés comme causes des variétés qui distinguent entre elles les différentes races humaines. Tome 2. trad. de l'anglais par le Dr. F. Roulin,... 1843. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76541t>
12. Malthus TR (1766 1834). Essai sur le principe de population . [publié par] G. de Molinari ; 1889. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k515460x>
13. Wallace A. On the Tendency of Varieties to Depart Indefinitely From the Original Type (1858). Alfred Russel Wallace Class Writ. 1 janv 2009; Disponible sur: https://digitalcommons.wku.edu/dlps_fac_arw/1
14. Darwin C, Drouin JM, Becquemont D, Barbier E. L'origine des espèces: Au moyen de la sélection naturelle ou La préservation des races favorisées dans la lutte pour la vie. Paris: FLAMMARION; 2008. 624 p.
15. Leibniz, Brunschwig J. Nouveaux Essais sur l'entendement humain. Paris: FLAMMARION; 1993. 441 p.

16. Darwin C (1809 1882). The variation of animals and plants under domestication. Volume 1; 1868. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9738238z>
17. Darwin C (1809 1882). The descent of man, and selection in relation to sex. Volume 1; 1871. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k98090669>
18. Darwin C, Breda L, Ferault D. L'expression des émotions chez l'homme et les animaux - suivi de Esquisse biographique d'un petit enfant. Rivages; 2001. 222 p.
19. Ayala FJ. Darwin's explanation of design: from natural theology to natural selection. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* août 2010;10(6):840-3.
20. Paley W. Natural theology. Baldwin; 1821. 464 p.
21. Darwin, C. R. Recollections of the development of my mind & character [Autobiography [1876-4.1882] CUL-DAR26.1-121. Disponible sur: <http://darwin-online.org.uk/content/frameset?viewtype=side&itemID=CUL-DAR26.1-121&pageseq=1>
22. Spencer H. The Principles of Biology. Williams and Norgate; 1864. 510 p.
23. Spencer H (1820 1903). Les premiers principes (7e éd.); trad. de l'anglais par M. E. Cazelles; 1894. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k200204h>
24. Rostand J. Esquisse d'une histoire de l'atomisme en biologie. *Rev Hist Sci.* 1949;2(3):241-65.
25. Abbott S, Fairbanks DJ. Experiments on Plant Hybrids by Gregor Mendel. *Genetics.* 1 oct 2016;204(2):407-22.
26. Heimans J. Hugo de Vries and the Gene Concept. *Am Nat.* 1962;96(887):93-104.
27. Blaringhem L. La notion d'espèce et la théorie de la mutation. *Année Psychol.* 1905;12(1):95-112.
28. Johannsen W. The Genotype Conception of Heredity. *Am Nat.* 1911;45(531):129-59.
29. Paweletz N. Walther Flemming: pioneer of mitosis research. *Nat Rev Mol Cell Biol.* janv 2001;2(1):72-5.
30. Baltzer F. THEODOR BOVERI. *Science.* 15 mai 1964;144(3620):809-15.
31. Morgan TH, Sturtevant AH, Bridges CB. The Mechanism of Mendelian heredity. Oxford, England: Holt; 1915. Pp. xiii+, 262. (The Mechanism of Mendelian heredity).
32. Berche P. Histoire de la biologie moléculaire. *Feuill Biol.* 2016;11.
33. Blackburn GM, Egli M, Gait MJ, Watts JK, éditeurs. *Nucleic Acids in Chemistry and Biology.* 4th edition. London: Royal Society of Chemistry; 2022. 696 p.

34. Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*. avr 1953;171(4356):737-8.
35. Quintana-Murci L. Une histoire génétique : notre diversité, notre évolution, notre adaptation : Leçon inaugurale prononcée au Collège de France le jeudi 6 février 2020. Paris: Collège de France; 2021. Disponible sur: <http://books.openedition.org/cdf/11407>
36. Sarkar S. The Founders of Theoretical Evolutionary Genetics: Editor's Introduction. Dordrecht: Springer Netherlands; Boston Studies in the Philosophy of Science; 1992; p. 1-22.
37. Wright S. The Genetical Structure of Populations. *Ann Eugen*. 1949;15(1):323-54. `
38. Zimmermann F. Actualité de la pensée de Haldane. *Population*. 1975;30(2):285-302.
39. Barrandeguy ME, Sanabria DJ, García MV, Barrandeguy ME, Sanabria DJ, García MV. Fisher, Haldane and Wright would be proud owing to population genetics has become in a defiant study area in the genetics researches. *Open J Biol Sci*. 26 juin 2020;5(1):038-40.
40. Dobzhansky T. Nothing in Biology Makes Sense except in the Light of Evolution. *Am Biol Teach*. 1 mars 1973;35(3):125-9.
41. Delsol M. La théorie synthétique de l'évolution. Essai d'analyse épistémologique. *Rev Philos Louvain*. 1995;93(1):93-110.
42. Kimura M. Evolutionary Rate at the Molecular Level. *Nature*. févr 1968;217(5129):624-6.
43. Huneman P. Mutations et neutralisme : les vies successives du darwinisme. *Critique*. 2006;709-710(6-7):504-15.
44. Medawar PB. An Unsolved Problem of Biology. In: *The Uniqueness of the Individual*. Routledge.1957; 27 p.
45. Williams GC. Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398-411.
46. Trivers RL. The Evolution of Reciprocal Altruism. *Q Rev Biol*. mars 1971;46(1):35-57.
47. Dawkins R. *Le Gène égoïste*. Paris : Odile Jacob.1976; 200 p.
48. Smith JM, Burian R, Kauffman S, Alberch P, Campbell J, Goodwin B, et al. Developmental Constraints and Evolution: A Perspective from the Mountain Lake Conference on Development and Evolution. *Q Rev Biol*. 1985;60(3):265-87.
49. Leichty AR, Sinha NR. A Grand Challenge in Development and Evodevo: Quantifying the Role of Development in Evolution. *Front Plant Sci*. 11 janv 2022;12:752344.

50. Picq P. La Marche: Sauver le nomade qui est en nous. Paris: AUTREMENT; 2015. 288 p.
51. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol.* févr 2012;41(1):10-3.
52. Gibert JM. Phenotypic plasticity: a brief introduction. *Biol Aujourdhui.* 2020;214(1-2):25-31.
53. Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet.* nov 1999;23(3):314-8.
54. Feng L, Lou J. DNA Methylation Analysis. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2019;1894:181-227.
55. Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, et al. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science.* 7 mai 2010;328(5979):710-22.
56. Gregory TR. Understanding Natural Selection: Essential Concepts and Common Misconceptions. *Evol Educ Outreach.* juin 2009;2(2):156-75.
57. Murci LQ. Le Peuple des humains. Paris: Odile Jacob; 2021. 336 p.
58. The great opportunity: Evolutionary applications to medicine and public health. *Evol Appl Appl.* 2008;1:28-48.
59. Gould SJ. Darwin et les grandes énigmes de la vie. *Réflexions sur l'histoire naturelle.* POINTS; 2014. 320 p.
60. Zampieri F. Origins and History of Darwinian Medicine. *HumanaMente.* 1 avr 2009;9:13-38.
61. Morgagni G. Recherches anatomiques sur le siège et les causes des maladies. Caille et Ravier; 1820. 560 p.
62. Vigarello G. Histoire des pratiques de santé. Paris: Seuil; 1999. 390 p.
63. Zampieri F. Médecine et darwinisme: aperçu historiographique. In: *Histoire de la pensée médicale contemporaine. Evolutions, innovations, controverses.* Paris : Seuil; 2014. pp.71-90.
64. Larizza-Lolli M. Le premier rayonnement en France des idées d'Auguste Comte (1824-1848) : les milieux, les institutions, les hommes. *Rev Hist XIXe Siècle.* 1993;(9).
65. Brentano F. Auguste Comte et la philosophie positive. *Cah Philos Strasbg.* 14 juin 2014;(35):257-84.
66. Pickering M. Le positivisme philosophique : Auguste Comte. *Rev Interdiscip Détudes Jurid.* 2011;67(2):49-67.

67. Gohau G. Naissance de la théorie cellulaire : de Buffon à Virchow. *Raison Présente*. 1967;5(1):93-100.
68. Bouchut E (1818 1891). *Histoire de la médecine et des doctrines médicales*. Tome 2; 1873. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6479015b>
69. Pasteur et Koch - Un duel de géants dans la guerre des microbes [Internet]. Réal : Mathieu Schwartz; 2018. Disponible sur: <https://www.arte.tv/fr/>
70. Perrot A, Schwartz M. *Pasteur et Koch: Un duel de géants dans le monde des microbes*. Odile Jacob; 2014. 218 p.
71. Ségal A, Hillemand B. [The hygienist Adrien Proust, his universe, plague and his ideas on international health policy]. *Hist Sci Medicales*. mars 2011;45(1):63-9.
72. «Affiche " Le Microbe, voilà l'ennemi "» Musée HLM [Internet]. Disponible sur: <https://musee-hlm.fr/ark:/naan/a0114758451936uLZ21>
73. Hutchinson JS. *The pedigree of disease: being six lectures on temperament, idiosyncrasy and diathesis : delivered in the theatre of the Royal College of Surgeons in the session of 1881 - Digital Collections - National Library of Medicine [Internet]*. Royal College of Surgeons of England. District of Columbia. Public Library, former owner. (Medicine in the Americas 1610-1920). Disponible sur: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm:nlmuid-62140760R-bk>
74. Néfissa KB. *La théorie de Charles Nicolle sur l'histoire naturelle des maladies infectieuses*. 2006;9.
75. Claude Bernard, créateur de la médecine expérimentale et de la recherche clinique – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2010, 194, no 9, 1669-1674, séance du 7 décembre 2010. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/claude-bernard-createur-de-la-medecine-experimentale-et-de-la-recherche-clinique/>
76. Halpern B. Concepts philosophiques de Claude Bernard d'après l'Introduction à l'étude de la Médecine expérimentale. *Rev Hist Sci*. 1966;19(2):97-114.
77. Picard J. Naissance de la biomédecine, le point de vue d'un historien. *médecine/sciences*. 1 juill 2012;12:9797-101.
78. Lindsay JA. The Bradshaw Lecture On Darwinism And Medicine. *Br Med J*. 1909;2(2549):1325-31.
79. Bynum WF. Darwin and the doctors: evolution, diathesis, and germs in 19th-century Britain. *Gesnerus*. 1983;40(1-2):43-53.
80. Draper G. The relationship of human constitution to disease. *Science*. 22 mai 1925;61(1586):525-8.

81. Zampieri F. La causalité des maladies dans la Médecine Darwinienne. *Eä J Med Humanit Soc Stud Sci Technol.* :37.
82. Gayon J. L'eugénisme, hier et aujourd'hui. *médecine/sciences.* 1 août 2012;15:I.
83. Becquemont D. Une régression épistémologique : le « darwinisme social ». *Espace Temps.* 2004;84(1):91-105.
84. Tait L. Art. XIII.—Has the law of natural selection by survival of the fittest failed in the case of man? *Dublin Q J Med Sci.* 1 févr 1869;47(1):102-13.
85. Émile Gautier. *Le darwinisme social.* 1880. Disponible sur: <http://archive.org/details/GautierDS>
86. Thomas JP. L'eugénisme est-il darwinien ? *Raison Présente.* 1998;125(1):93-102.
87. Galton SF. *Hereditary Character and Talend.* Macmillan's Magazine, vol. 12, 1865 pp. 157-166
88. Kevles DJ. *In the Name of Eugenics: Genetics and the Uses of Human Heredity.* Harvard University Press; 1995. 448 p.
89. Gould SJ. *Le sourire du flamant rose - Réflexions sur L'histoire naturelle.* Paris: Seuil; 1993. 516 p.
90. Gobineau A de (1816 1882). *Essai sur l'inégalité des races humaines.* [Vol. 1] 1884. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k650519>
91. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. *Br J Exp Pathol.* juin 1929;10(3):226-36.
92. Papp D. Histoire des antibiotiques. *Rev Hist Sci.* 1954;7(2):124-38.
93. Ghuysen JM. La résistance aux antibiotiques : l'apocalypse. *Bull Académie R Belg.* 1994;5(1):87-9.
94. Perino L. *Dites-nous, Luc Perino à quoi sert vraiment un médecin ?* Paris: Armand Colin; 2011. 192 p.
95. Flexner A. Medical education in the United States and Canada. From the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching, Bulletin Number Four, 1910. *Bull World Health Organ.* 2002;80(7):594-602.
96. Duffy TP. The Flexner Report — 100 Years Later. *Yale J Biol Med.* sept 2011;84(3):269-76.
97. Dawkins R. *Pour en finir avec Dieu.* Paris: Tempus Perrin; 2009. 544 p.

98. Zuckerman MK, Harper KN, Barrett R, Armelagos GJ. The evolution of disease: anthropological perspectives on epidemiologic transitions. *Glob Health Action*. 15 mai 2014;7:10.3402/gha.v7.23303.
99. Lieberman D. *L'Histoire du corps humain*. Illustrated édition. Paris: JC Lattès; 2015. 500 p.
100. Desenclos JC, De Valk H. Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention. *Med Mal Infect*. févr 2005;35(2):49-61.
101. Sinding C. La fin et les moyens (Commentaire). *Sci Soc Santé*. 1997;15(2):99-106.
102. Perino L, BRUNEL L. *Darwin et les sciences de l'évolution pour les Nuls*, grand format. First; 2018. 703 p.
103. Giroux É. Contribution à l'histoire de l'épidémiologie des facteurs de risque. *Rev Hist Sci*. 2011;64(2):219.
104. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 8 avr 1977;196(4286):129-36.
105. Siksou M. Georges Libman Engel (1913-1999). Le modèle biopsychosocial et la critique du réductionnisme biomédical. *J Psychol*. 2008;((260)):52-5.
106. Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. *Q Rev Biol*. mars 1991;66(1):1-22.
107. MD RMN, Williams GC. *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine*. First Edition. New York: Vintage; 1996. 304 p.
108. Mayr E, Guy Y, Dubois A, Roger J. *La biologie de l'évolution*. Paris: Hermann; 1981. 175 p.
109. Bateson P, Laland KN. Tinbergen's four questions: an appreciation and an update. *Trends Ecol Evol*. déc 2013;28(12):712-8.
110. Tinbergen N. On aims and methods of Ethology (Reprinted from *Zeitschrift fur Tierpsychologie*, vol 20, pg 410, 1963). *Anim Biol*. 1 déc 2005;55:297-321.
111. Nesse RM. *Good Reasons for Bad Feelings: Insights from the Frontier of Evolutionary Psychiatry*. Allen Lane; 2019. 384 p.
112. ANSM. *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013*. Internet. 2013 p. 36. Disponible sur : https://uspo.fr/wp-content/uploads/2014/06/ANSM_Analyse-Ventes-Medicaments_2013.pdf

113. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* oct 2020;180:114147.
114. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 1 juill 2004;329(7456):15-9.
115. ANSM. Actualité - Paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et alpha-amylase : accessibles uniquement sur demande aux pharmaciens à compter du 15 janvier 2020 - Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-alpha-amylase-accessibles-uniquement-sur-demande-aux-pharmaciens-a-compter-du-15-janvier-2020>
116. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* févr 2014;71(1):11-23.
117. Henker R, Kramer D, Rogers S. Fever. *AACN Clin Issues.* août 1997;8(3):351-67; quiz 505-6.
118. Cavaillon JM. Once upon a time, inflammation. *J Venom Anim Toxins Trop Dis.* 27:e20200147.
119. Janssens PG. [Fever. A guideline in the development of medical thinking]. *Verh - K Acad Voor Geneeskd Van Belg.* 1991;53(4):305-61; discussion 361-364.
120. Gensini GF, Conti AA. The evolution of the concept of « fever » in the history of medicine: from pathological picture per se to clinical epiphenomenon (and vice versa). *J Infect.* août 2004;49(2):85-7.
121. Jouanna J. La postérité du traité hippocratique de la Nature de l'homme: la théorie des quatre humeurs. B. G. Teubner; 2012. p. 117-42.
122. Haller JS. Medical thermometry--a short history. *West J Med.* janv 1985;142(1):108-16.
123. Noble D. Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology. *Exp Physiol.* 2008;93(1):16-26.
124. Dinarello CA. The history of fever, leukocytic pyrogen and interleukin-1. *Temp Multidiscip Biomed J.* 14 avr 2015;2(1):8-16.
125. Blomqvist A, Engblom D. Neural Mechanisms of Inflammation-Induced Fever. *The Neuroscientist.* août 2018;24(4):381-99.
126. Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol.* juin 2015;15(6):335-49.
127. Kluger MJ. Phylogeny of fever. *Fed Proc.* janv 1979;38(1):30-4.

128. Gray DA, Marais M, Maloney SK. A review of the physiology of fever in birds. *J Comp Physiol [B]*. avr 2013;183(3):297-312.
129. Cabanac M. Phylogeny of Fever. In: Bligh J, Voigt K, Braun HA, Brück K, Heldmaier G, éditeurs. *Thermoreception and Temperature Regulation*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1990. p. 284-96.
130. Wrotek S, LeGrand EK, Dzialuk A, Alcock J. Let fever do its job. *Evol Med Public Health*. 26 févr 2021;9(1):26-35.
131. Ahkee S, Srinath L, Ramirez J. Community-acquired pneumonia in the elderly: association of mortality with lack of fever and leukocytosis. *South Med J*. mars 1997;90(3):296-8.
132. Small PM, Täuber MG, Hackbarth CJ, Sande MA. Influence of body temperature on bacterial growth rates in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Infect Immun*. mai 1986;52(2):484-7.
133. Belon L, Skidmore P, Mehra R, Walter E. Effect of a fever in viral infections — the ‘Goldilocks’ phenomenon? *World J Clin Cases*. 16 janv 2021;9(2):296-307.
134. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. juill 2002;43(1):33-56.
135. Chrétien D, Bénil P, Ha HH, Keipert S, El-Khoury R, Chang YT, et al. Mitochondria are physiologically maintained at close to 50 °C. *PLOS Biol*. 25 janv 2018;16(1):e2003992.
136. LeGrand EK, Alcock J. Turning up the heat: immune brinksmanship in the acute-phase response. *Q Rev Biol*. mars 2012;87(1):3-18.
137. Rice P, Martin E, He JR, Frank M, DeTolla L, Hester L, et al. Febrile-Range Hyperthermia Augments Neutrophil Accumulation and Enhances Lung Injury in Experimental Gram-Negative Bacterial Pneumonia. *J Immunol*. 15 mars 2005;174(6):3676-85.
138. Mackowiak PA, Marling-Cason M, Cohen RL. Effects of temperature on antimicrobial susceptibility of bacteria. *J Infect Dis*. avr 1982;145(4):550-3.
139. Earn DJD, Andrews PW, Bolker BM. Population-level effects of suppressing fever. *Proc Biol Sci*. 7 mars 2014;281(1778):20132570.
140. Doran TF, Angelis CD, Baumgardner RA, Mellits ED. Acetaminophen: More harm than good for chickenpox? *J Pediatr*. 1 juin 1989;114(6):1045-8.
141. Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, Debelle P, Davies L. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis*. déc 1990;162(6):1277-82.
142. Gozzoli V, Schöttker P, Suter PM, Ricou B. Is it worth treating fever in intensive care

- unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med.* 8 janv 2001;161(1):121-3.
143. Jefferies S, Braithwaite I, Walker S, Weatherall M, Jennings L, Luck M, et al. Randomized controlled trial of the effect of regular paracetamol on influenza infection. *Respirol Carlton Vic.* févr 2016;21(2):370-7.
 144. Clericetti CM, Milani GP, Bianchetti MG, Simonetti GD, Fossali EF, Balestra AM, et al. Systematic review finds that fever phobia is a worldwide issue among caregivers and healthcare providers. *Acta Paediatr.* 2019;108(8):1393-7.
 145. Beverly A, Walter E, Carraretto M. Management of hyperthermia and hypothermia in sepsis: A recent survey of current practice across UK intensive care units. *J Intensive Care Soc.* févr 2016;17(1):88-9.
 146. Bertille N, Fournier-Charrière E, Pons G, Chalumeau M. Managing fever in children: a national survey of parents' knowledge and practices in France. *PloS One.* 2013;8(12):e83469.
 147. Bertille N, Purssell E, Corrad F, Chiappini E, Chalumeau M. Fever phobia 35 years later: did we fail? *Acta Paediatr.* 2016;105(1):9-10.
 148. Launey Y, Nessler N, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: fever in septic ICU patients--friend or foe? *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(3):222.
 149. Peters MJ. Disruptive thinking: The virtue of challenging collective therapeutic intuition. *Respirology.* 2016;21(2):207-8.
 150. Manus MB. Evolutionary mismatch. *Evol Med Public Health.* 1 janv 2018;2018(1):190-1.
 151. Gurven MD, Lieberman DE. WEIRD bodies: mismatch, medicine and missing diversity. *Evol Hum Behav.* 1 sept 2020;41(5):330-40.
 152. Larsen C. Biological Changes in Human Populations with Agriculture. *Annu Rev Anthropol.* 28 nov 2003;24:185-213.
 153. Hawks J, Wang ET, Cochran GM, Harpending HC, Moyzis RK. Recent acceleration of human adaptive evolution. *Proc Natl Acad Sci.* 26 déc 2007;104(52):20753-8.
 154. Corbett S, Courtiol A, Lummaa V, Moorad J, Stearns S. The transition to modernity and chronic disease: mismatch and natural selection. *Nat Rev Genet.* juill 2018;19(7):419-30.
 155. Leonard WR. Lifestyle, diet, and disease: Comparative perspectives on the determinants of chronic health risks. In: Sterns SC, Koella JC, éditeurs. *Evolution in Health and Disease.* Oxford University Press; 2008.
 156. Ameli. Dépenses de santé : concentration sur les maladies chroniques et poids important de la santé mentale [Internet]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/depenses-de-sante-concentration-sur-les-maladies-chroniques-et-poids-important-de-la-sante-mentale>

157. Ameli. TMS : définition et impact [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/entreprise/sante-travail/risques/troubles-musculosquelettiques-tms/tms-definition-impact>
158. Weibel ER, Taylor CR, Hoppeler H. The concept of symmorphosis: a testable hypothesis of structure-function relationship. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 nov 1991;88(22):10357-61.
159. Ritchie R, Buehler M, Hansma P. Plasticity and toughness in bone. *Phys Today - PHYS TODAY*. 1 juin 2009;62.
160. McPherson CB. Examining developmental plasticity in the skeletal system through a sensitive developmental windows framework. *Am J Phys Anthropol*. 2021;176(2):163-78.
161. Kralick AE, Zemel BS. Evolutionary Perspectives on the Developing Skeleton and Implications for Lifelong Health. *Front Endocrinol*. 2020 Mar 4;11:99
162. Ameli. Comprendre l'ostéoporose [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose>
163. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1).
164. Holck P. Bone mineral densities in the prehistoric, Viking-Age and medieval populations of Norway. *Int J Osteoarchaeol*. 2007;17(2):199-206.
165. Mays SA. Osteoporosis in Earlier Human Populations. *J Clin Densitom*. 1 mars 1999;2(1):71-8.
166. Trevathan W. *Ancient bodies, modern lives: How evolution has shaped women's health*. New York, NY, US: Oxford University Press; 2010. vii, 260 p.
167. Eaton SB, Eaton SB, Konner MJ. Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr*. avr 1997;51(4):207-16.
168. Urits I, Burshtein A, Sharma M, Testa L, Gold PA, Orhurhu V, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 11 mars 2019;23(3):23.
169. SFMG. fichier_lombalgie_commune_en_soins_premiers_cnamtse1dca.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/1366/fichier_lombalgie_commune_en_soins_premiers_cnamtse1dca.pdf
170. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 1 févr 2001;344(5):363-70.
171. Selby MS, Gillette A, Raval Y, Taufiq M, Sampson MJ. Modern Medical Consequences

- of the Ancient Evolution of a Long, Flexible Lumbar Spine. *J Am Osteopath Assoc.* 1 sept 2019;119(9):622-30.
172. Plomp KA, Viðarsdóttir US, Weston DA, Dobney K, Collard M. The ancestral shape hypothesis: an evolutionary explanation for the occurrence of intervertebral disc herniation in humans. *BMC Evol Biol.* 27 avr 2015;15(1):68.
 173. Plomp KA, Dobney K, Weston DA, Strand Viðarsdóttir U, Collard M. 3D shape analyses of extant primate and fossil hominin vertebrae support the ancestral shape hypothesis for intervertebral disc herniation. *BMC Evol Biol.* 16 déc 2019;19(1):226.
 174. Plomp KA, Dobney K, Collard M. Spondylolysis and spinal adaptations for bipedalism: The overshoot hypothesis. *Evol Med Public Health.* 1 janv 2020;2020(1):35-44.
 175. Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolution of Homo. *Nature.* nov 2004;432(7015):345-52.
 176. Carrier DR, Kapoor AK, Kimura T, Nickels MK, Satwanti, Scott EC, et al. The Energetic Paradox of Human Running and Hominid Evolution [and Comments and Reply]. *Curr Anthropol.* 1984;25(4):483-95.
 177. Straus L. Upper Paleolithic Hunting Tactics and Weapons in Western Europe. *Archeol Pap Am Anthropol Assoc.* 28 juin 2008;4:83-93.
 178. Volinn E. The epidemiology of low back pain in the rest of the world. A review of surveys in low- and middle-income countries. *Spine.* 1 août 1997;22(15):1747-54.
 179. Castillo ER, Lieberman DE. Lower back pain. *Evol Med Public Health.* 1 janv 2015;2015(1):2-3.
 180. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* juin 2012;64(6):2028-37.
 181. Whitcome KK, Shapiro LJ, Lieberman DE. Fetal load and the evolution of lumbar lordosis in bipedal hominins. *Nature.* déc 2007;450(7172):1075-8.
 182. Convertino VA, Bloomfield SA, Greenleaf JE. An overview of the issues: physiological effects of bed rest and restricted physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 1 févr 1997;29(2):187-90.
 183. GRIMSRUD TM. Humans were not created to sit - and why you have to refurnish your life. *Ergonomics.* 1 mars 1990;33(3):291-5.
 184. Lieber RL. *Skeletal Muscle Structure, Function, and Plasticity.* Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 396 p.
 185. O'Sullivan PB, Dankaerts W, Burnett AF, Farrell GT, Jefford E, Naylor CS, et al. Effect of different upright sitting postures on spinal-pelvic curvature and trunk muscle activation in a pain-free population. *Spine.* 1 sept 2006;31(19):E707-712.

186. Ledoux L, Berillon G, Fourment N, Muth X, Jaubert J. Evidence of the use of soft footwear in the Gravettian cave of Cussac (Dordogne, France). *Sci Rep.* 23 nov 2021;11(1):22727.
187. Trinkaus E, Shang H. Anatomical evidence for the antiquity of human footwear: Tianyuan and Sunghir. *J Archaeol Sci.* 1 juill 2008;35(7):1928-33.
188. McDougall C. *Born to Run*. GUERIN edition. Chamonix: GUERIN; 2012. 410 p.
189. Lieberman DE, Venkadesan M, Werbel WA, Daoud AI, D'Andrea S, Davis IS, et al. Foot strike patterns and collision forces in habitually barefoot versus shod runners. *Nature.* janv 2010;463(7280):531-5.
190. Daoud AI, Geissler GJ, Wang F, Saretsky J, Daoud YA, Lieberman DE. Foot strike and injury rates in endurance runners: a retrospective study. *Med Sci Sports Exerc.* juill 2012;44(7):1325-34.
191. Chandler TJ, Kibler WB. A biomechanical approach to the prevention, treatment and rehabilitation of plantar fasciitis. *Sports Med Auckl NZ.* mai 1993;15(5):344-52.
192. Kerrigan DC, Todd MK, Riley PO. Knee osteoarthritis and high-heeled shoes. *Lancet Lond Engl.* 9 mai 1998;351(9113):1399-401.
193. Williams CM, Maher CG, Latimer J, McLachlan AJ, Hancock MJ, Day RO, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 1 nov 2014;384(9954):1586-96.
194. Adams MA. Biomechanics of back pain. *Acupunct Med J Br Med Acupunct Soc.* déc 2004;22(4):178-88.
195. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet Lond Engl.* 18 févr 2017;389(10070):736-47.
196. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJE, Ostelo RWJG, Guzman J, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 18 févr 2015;350:h444.
197. Hippocrate. *L'Art de la médecine*. Paris: FLAMMARION; 1999. 362 p.
198. Rey A. *Le Dictionnaire Historique de la langue française - coffret 3 volumes*. New édition. Paris: Le Robert; 2012. 4200 p.
199. Lamy J. *La médecine aujourd'hui: quelle place pour l'art médical?* [Internet]. DEUG. France. 2007. {cel-01818334}
200. Canguilhem G. *Le normal et le pathologique*. 12e édition. Paris: PUF; 2013. 294 p.
201. Dilthey W. *Le monde de l'esprit*. Aubier; 1947. 762 p.
202. AAMC. *Scientific Foundations for Future Physicians*. [Internet] :46. Disponible sur : <https://www.aamc.org/system/files?file=2020->

02/scientificfoundationsforfuturephysicians.pdf

203. Varki A. Nothing in medicine makes sense, except in the light of evolution. *J Mol Med Berl Ger.* mai 2012;90(5):481-94.
204. Graves JL Jr, Reiber C, Thanukos A, Hurtado M, Wolpaw T. Evolutionary science as a method to facilitate higher level thinking and reasoning in medical training. *Evol Med Public Health.* 1 janv 2016;2016(1):358-68.
205. ISEMPH - About [Internet]. Disponible sur: <https://isemph.org/about-isemph>
206. Labov J, Schwartz MD. Special EMPH compendium on education in evolutionary and medicine. *Evol Med Public Health.* 1 janv 2019;2019(1):214-6.
207. Lawson AE, Thompson LD. Formal reasoning ability and misconceptions concerning genetics and natural selection. *J Res Sci Teach.* 1988;25(9):733-46.
208. Nesse R, Bergstrom C, Ellison P, Flier J, Gluckman P, Govindaraju D, et al. Making Evolutionary Biology a Basic Science for Medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 nov 2009;107 Suppl 1:1800-7.
209. Lou BS. Applying principles from “Scientific Foundations for Future Physicians” to teaching chemistry in the department of medicine at Chang Gung University. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012;28(2S):S36-40.
210. Enam SF, Hashmi S. The importance of Evolutionary Medicine in developing countries: A case for Pakistan’s medical schools. *Evol Med Public Health.* 2018;2018(1):26-33.
211. Swynghedauw B. Evolutionary medicine an introduction. *Evolutionary biology, a missing element in medical teaching.* *Bull Académie Natl Médecine.* 1 mai 2009;193:1147-64.
212. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1) [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000227015/#:~:text=%2D%20Nul%20ne%20peut%20se%20pr%C3%A9valoir,mesures%20susceptibles%20de%20l'att%C3%A9nuer>.
213. Henrich J. *L’Intelligence collective.* Paris Genève: Les Arènes; 2019. 622 p.
214. Gould SJ. *Le Pouce du panda. Les grandes énigmes de l’évolution.* Paris: POINTS; 2014. 416 p.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maritimes et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LETERQ Prénom : Marine

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

À Strasbourg, le 12 octobre 2022 

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

La théorie de l'évolution, au carrefour des sciences naturelles et des sciences humaines, constitue un exemple historique de collaboration scientifique fructueuse et intéresse la médecine en tout point. Son histoire fut mouvementée mais depuis sa réhabilitation au sein du milieu médical dans les années 1990, les publications intégrant une perspective évolutionniste abondent avec des implications conceptuelles et pratiques importantes.

Nous nous sommes interrogés dans ce contexte sur l'intérêt d'une approche évolutionniste dans la compréhension du Trouble du Spectre de l'Autisme TSA, et avons réalisé un travail de revue de la littérature associant biologie évolutive et autisme. Celui-ci confirme l'importance d'une telle démarche en psychiatrie. En effet les traits autistiques, particulièrement prévalents dans la population générale à des seuils cliniques et infracliniques, pourraient avoir contribué au développement des sociétés humaines. Articulés autour d'une généralisation réduite, ils auraient favorisé une diversité cognitive avantageuse et bénéficié d'une sélection positive au cours de la préhistoire. Ce paradigme questionne le normal et le pathologique dans l'autisme, et illustre l'impact d'une réflexion scientifique globale dans la construction des entités nosologiques et des projets thérapeutiques qui peuvent leur répondre.

La théorie de l'évolution réinscrit la médecine dans le tissu historique, philosophique, social et anthropologique qui la constitue et concerne ainsi toutes les spécialités, notamment la médecine générale particulièrement attachée à la notion de l'humain comme être biopsychosocial. Ce travail de thèse souligne l'importance de la transversalité et de l'interdisciplinarité dans la pensée médicale, et insiste sur la nécessité d'offrir à la biologie de l'évolution un enseignement systématique en médecine en collaboration étroite avec les autres facultés.

Rubrique de classement : Médecine générale

Mots-clés : théorie de l'évolution, médecine évolutionniste, Trouble du Spectre de l'Autisme TSA, épistémologie, médecine générale

Président : Professeure Carmen SCHRÖDER**Asseseurs :** Dr Romain COUTELLE, pédopsychiatre, praticien hospitalier, docteur en neurosciences

Dr Marc-André GOLTZENE, Assistant Hospitalo-Universitaire en service de pathologie professionnelle

Dr Dominique GRAS, médecin généraliste

Adresse de l'auteur : 40 quai des Bateliers, 67 000 Strasbourg