

Il était une fois... la neuropsychiatrie 1.0

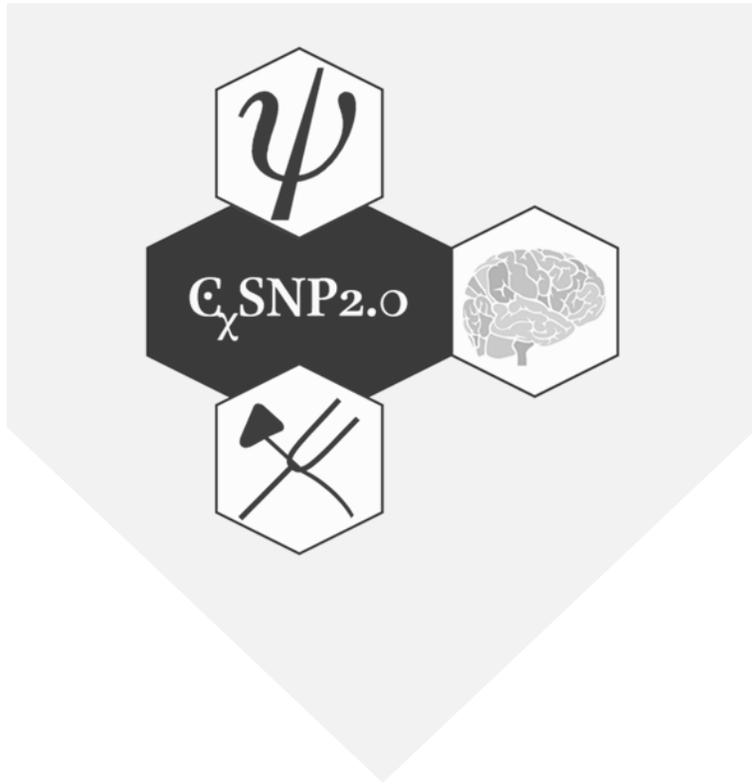
Pourquoi ça a marché ?

*Regarder, regarder encore, regarder
toujours, c'est ainsi seulement
qu'on arrive à voir.*

Jean-Martin Charcot (1825 – 1893)



Idée générale – plan pour aujourd’hui



1.0 → 2.0

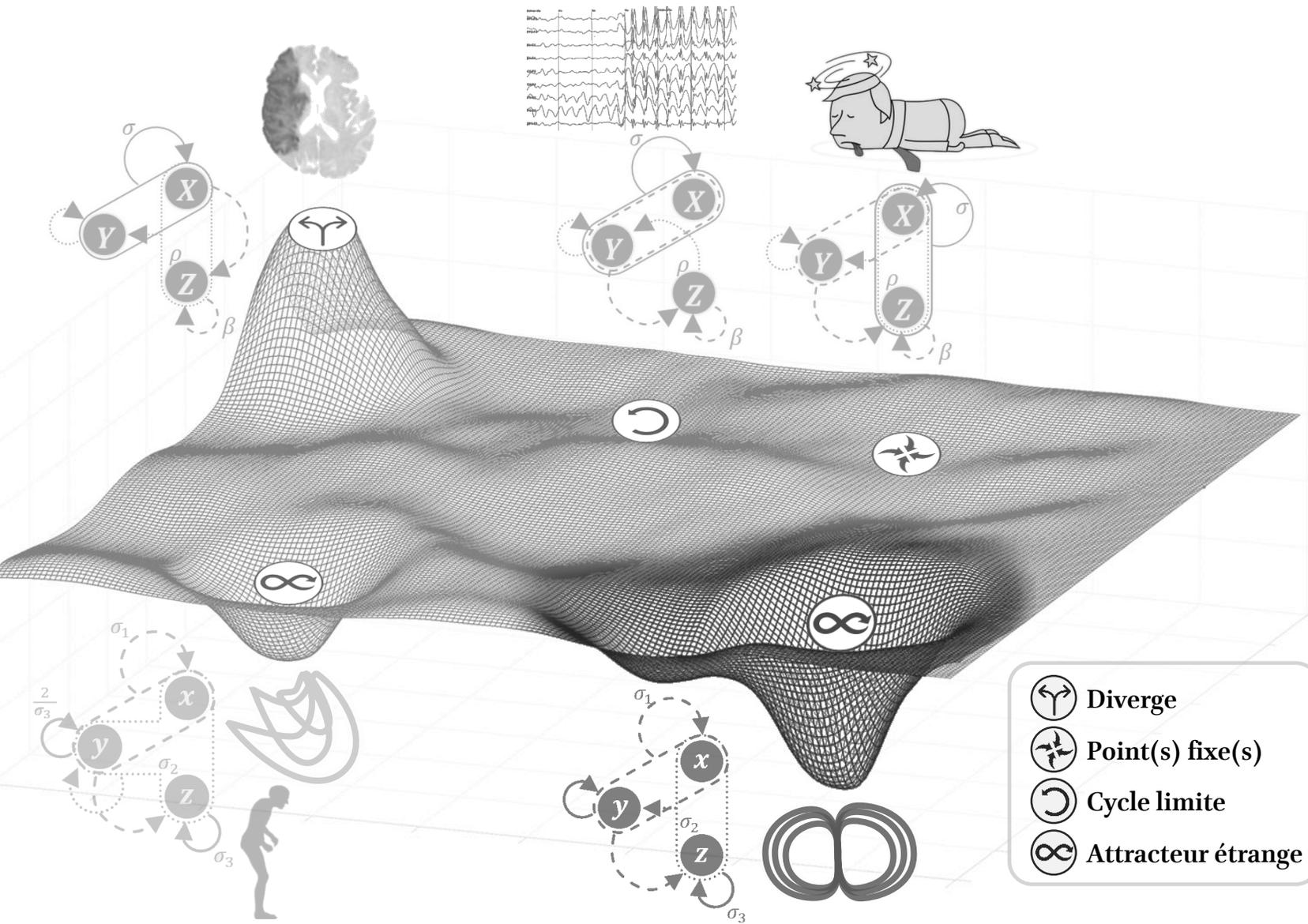
**Reformuler la neuropsychiatrie
en utilisant le formalisme des
sciences de la complexité**

Reformulation systémiques des heuristiques de rareté de la neuropsychiatrie 1.0

- › **Quèsaco** (les heuristiques de rareté) ?
- › **Production de syndrome** (plutôt que symptômes) **et processus génératif ‘anormal’**
 - Retour sur les concepts de PG, stationnarité et d’attracteur dans le cas des CAS
- › **Changement de PG : processus transformatif** (PT morbide)
- › **Probabilité d’observation : la sélection stabilisatrice**
 - (Re)définition de la normalité
 - Probabilité de l’existant : étrangeté, robustesse, adaptation et ... reproduction)
- › **Si le temps : application à la Sz et à la CPAP**



Syndrome = dysfonctionnement d'un système



- Perte de fonction (déficit = Sp négatifs)
- Fonction inadaptée (gain = Sp positifs)
- Ou *a minima* perte d'adaptabilité (para-fonction)

= Processus génératif différent du processus 'normal'

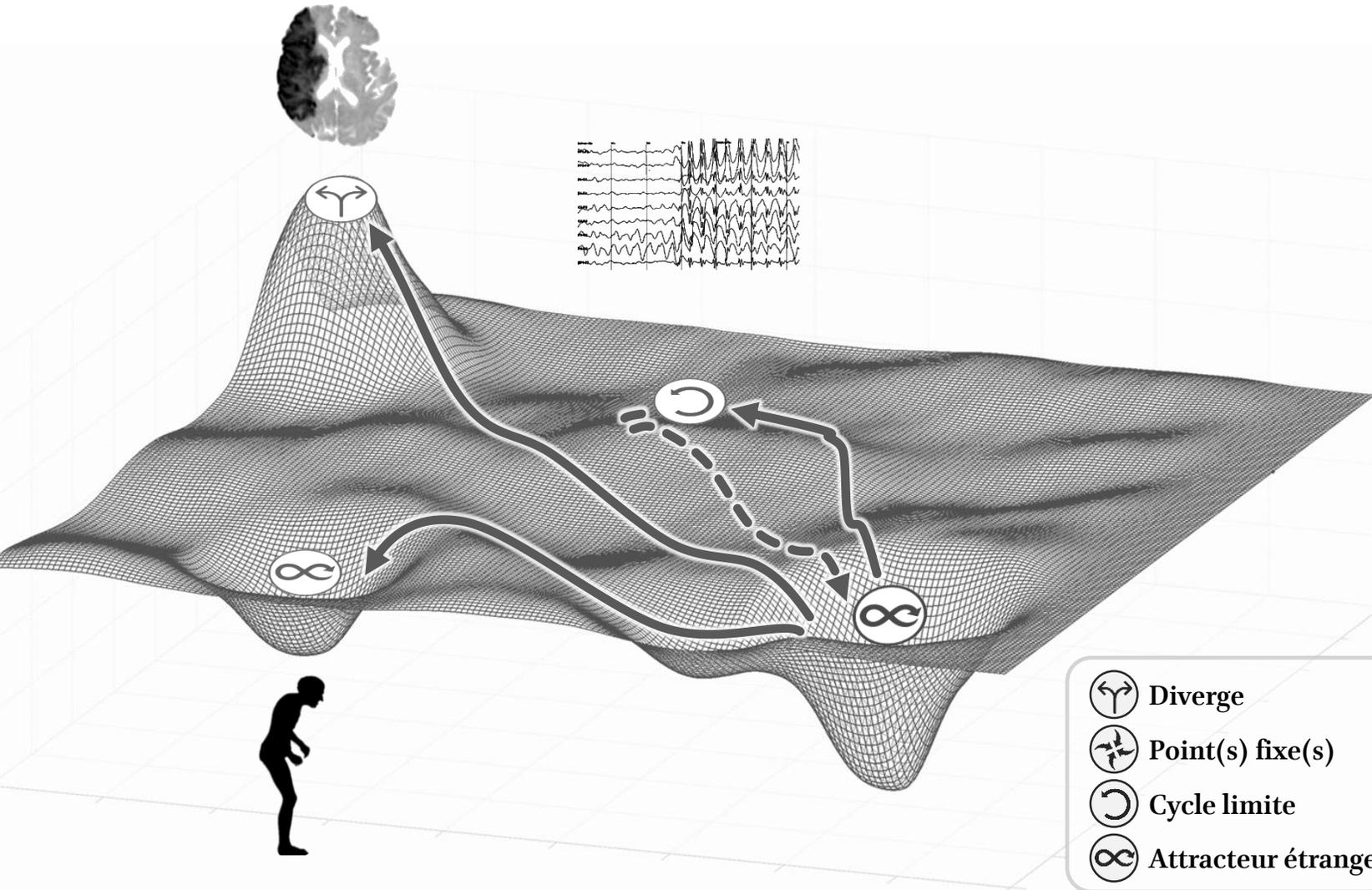
= Régime stationnaire différent de la 'norme'

On y reviendra rapidement car c'est le cœur du sujet
On se contente d'en faire l'hypothèse pour l'instant

Syndrome ≈ espèce naturelle



Comment change-t-on de processus génératif ?

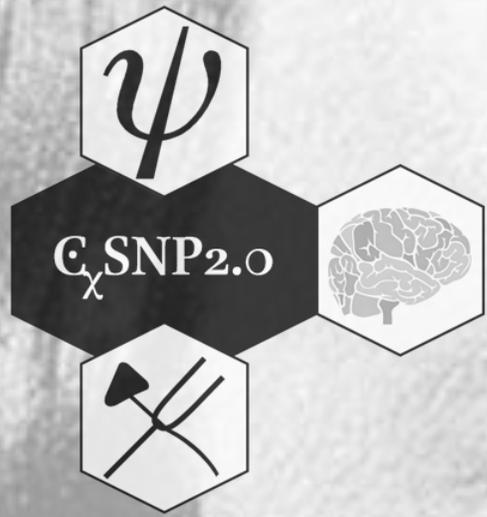


Cause / mécanisme amenant le système à sortir de son optimum

- Peut de pas entrainer de dysfonction immédiates (asymptomatique)
- Peut n'entrainer que des dysfonctions discrètes (Ŝ prodromiques)
- Peut entrainer des dysfonctions propres (Ŝ processuels)

Processus transformatif
(morbide)

-  Diverge
-  Point(s) fixe(s)
-  Cycle limite
-  Attracteur étrange



Processus transformatifs (morbides)

Contexte, mode d'entrée et cours évolutif
des pathologies de l'adulte

La vie résulte d'un conflit, d'une relation étroite et harmonique entre les conditions extérieures et la constitution préétablie de l'organisme. Ce n'est point par une lutte contre les conditions cosmiques que l'organisme se développe et se maintient; c'est tout au contraire par une adaptation, un accord avec celles-ci

Claude Bernard (1813 – 1878)



Processus transformatif = changement de PG

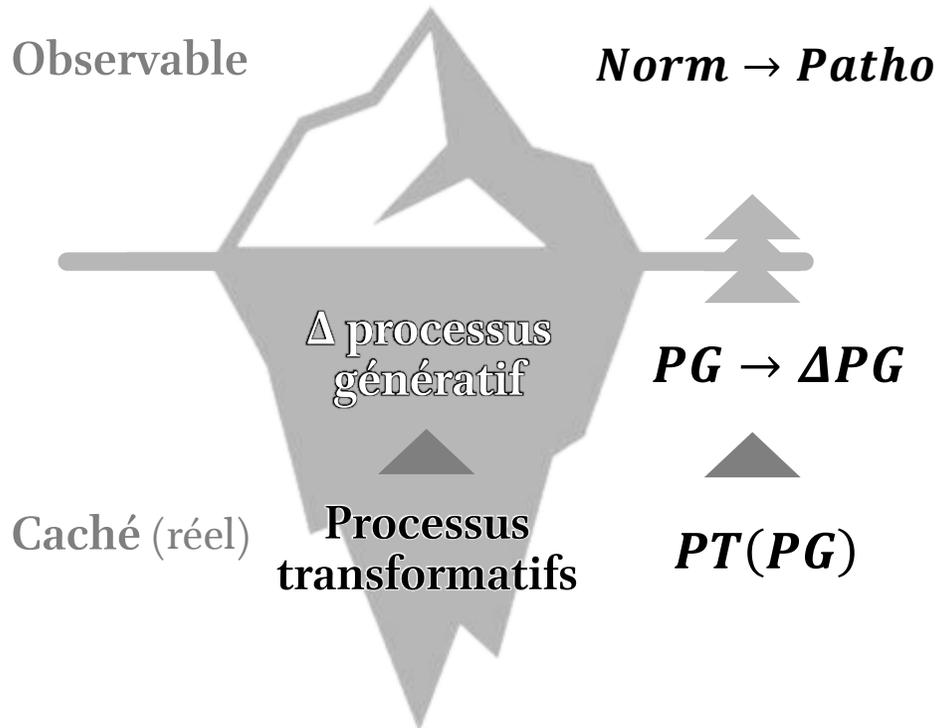
$$\mathcal{P}(\Delta PG) \propto \mathcal{P}(PT(PG))$$

Probabilité d'observation du phénomène modifié $\mathcal{P}(Obs)$

Décrire le changement comme un nouveau processus = transformatif

Processus qui transforme un PG existant en un autre (ΔPG)

$$PT(PG) \rightarrow \Delta PG$$



Séparation entre PG et PT est un artefact descriptif!
En réalité il s'agit d'un équivalent de PG agissant à une autre échelle (temporelle, spatiale, de complexité)

Exemples de PT :

- Les PT sont le moteur de l'adaptation (CAS)
- Développement, croissance, maturation – T_μ ('mu')
 - Apprentissage, mémorisation – T_α ('alpha')
 - Sénescence, vieillissement – T_ν ('upsilon')
 - Pathogénique, morbide – T_π ('pi')

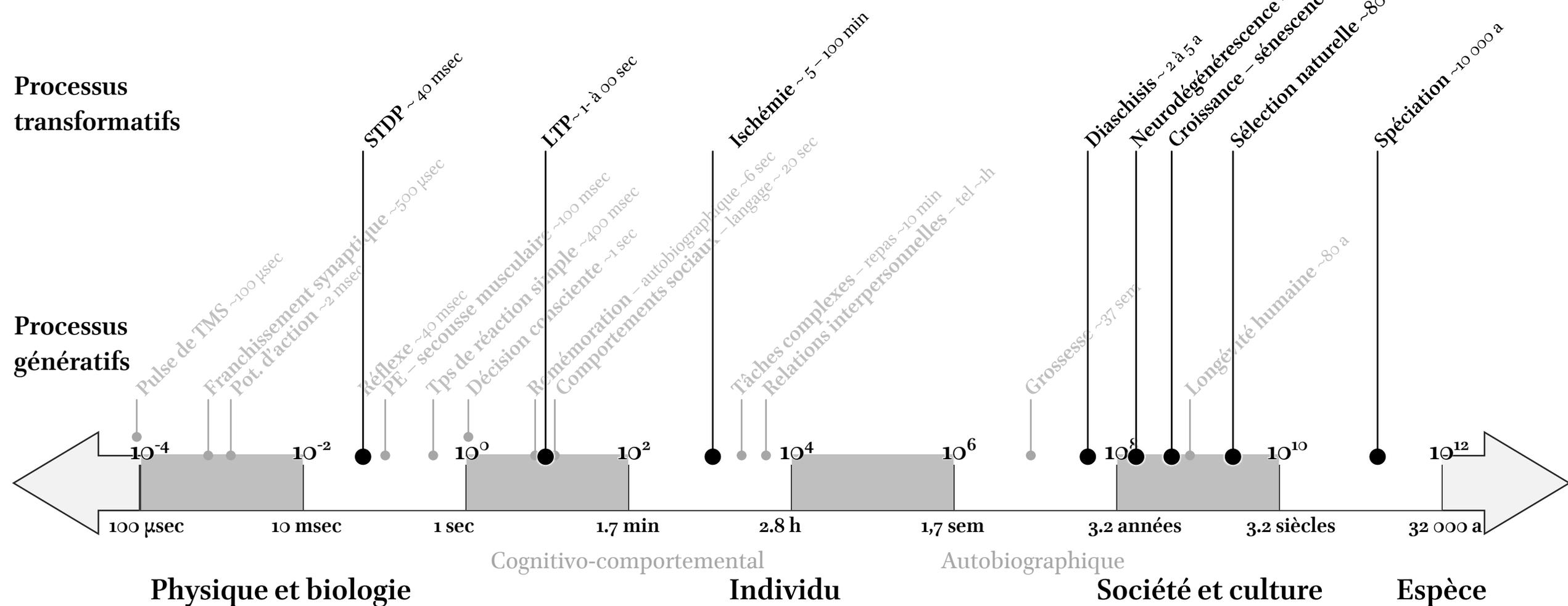


Enchâssement des PG – PT

Un PT peut modifier
un autre PT :

→ Pathologie de la maturation cérébrale (dysphasie développementale)

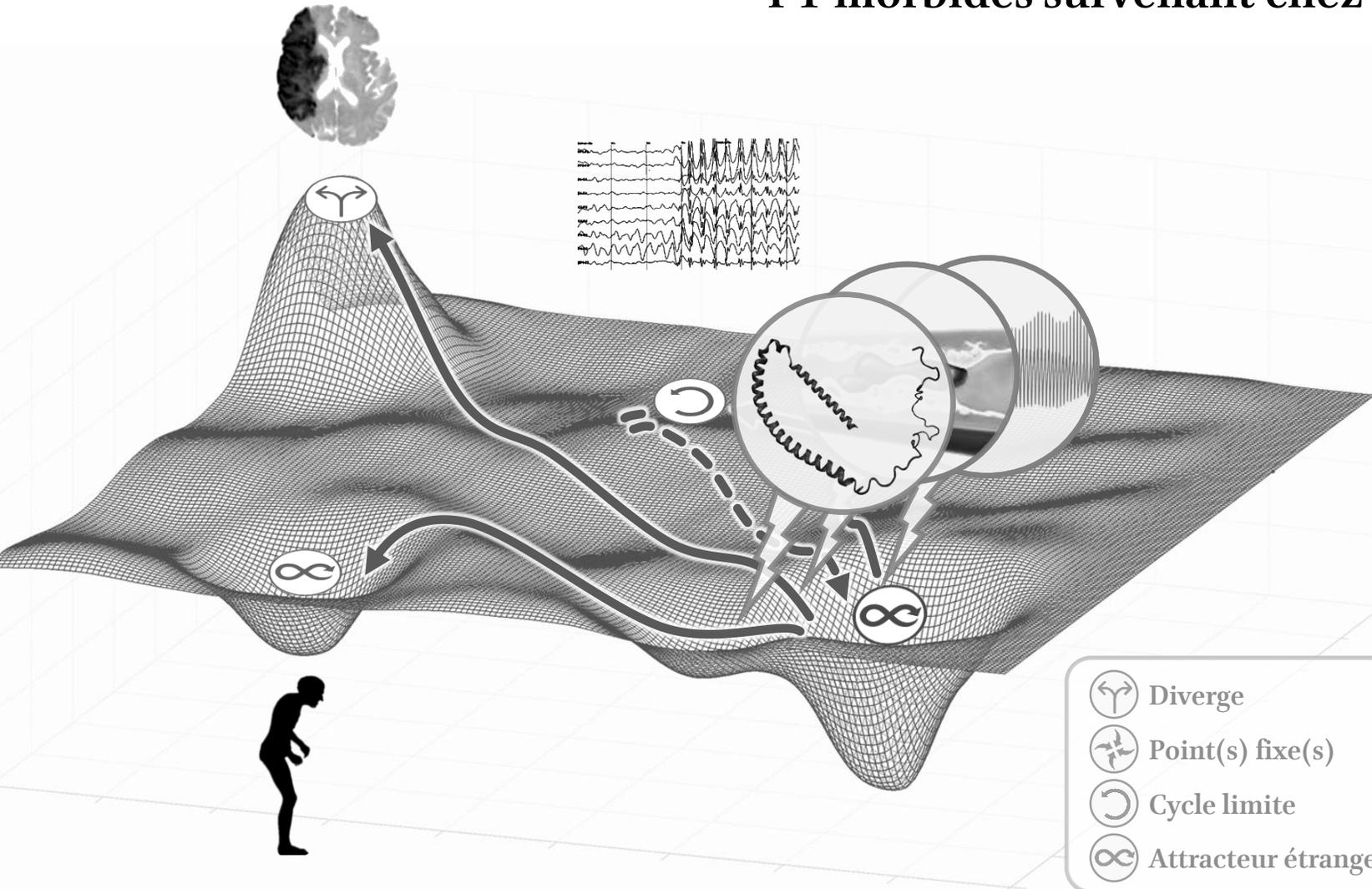
→ Récupération post-AVC (diaschisis, adaptation compensatoire)





PT morbide : pathologies de l'adulte

PT morbides survenant chez l'adulte = maturité reproductive



- Diverge
- Point(s) fixe(s)
- Cycle limite
- Attracteur étrange

Etiologie simple vs complexe

Endogène (interne) vs exogène (défaut d'adaptation)

Endogène

- Métabolique, endocrinien, toxique
- Vasculaire (ischémique, hémorragique)
- Génétique (héréditaire, mutation somatique)
- Développemental, dysmaturation, dysimmunitaire
- Dégénératif, involutif

Exogène (adaptatif)

- Infectieux,
- Mécanique (invasif, occlusif, traumatique ...)



$\mathcal{P}(\text{PG/PT}_{\text{morbide}})$ est $\mathcal{F}(\text{contexte, conséquences})$

$$\mathcal{P}(\text{Obs}) \propto \begin{cases} \mathcal{P}(\text{PG}) \propto \text{Survie et adaptation} \\ \mathcal{P}(\text{PG}) \propto \mathcal{P}(\text{PT}) \end{cases}$$

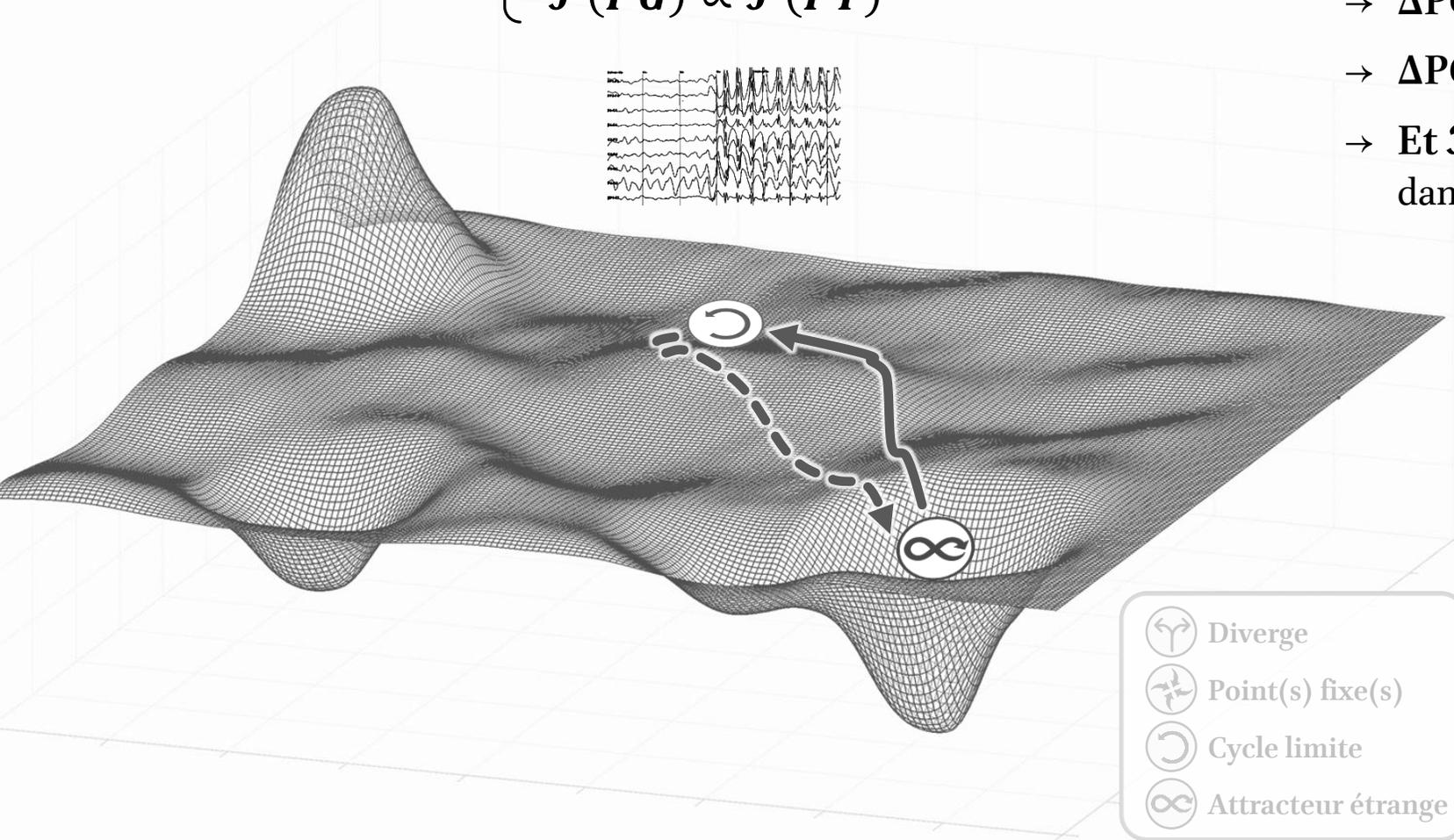


Probabilité d'observer une pathologie :

- ΔPG robuste (survie possible)
- ΔPG adaptatif (survie probable)
- Et $\mathcal{P}(\text{PT})$ (probabilité processus transformatif dans la population)

Contexte module la probabilité d'un PT morbide :

- Endémique vs épidémique (adaptation de la population)
- Age (inné vs acquis, involutif vs génétique)
- Propagation (contagieux, culturel, familiale – hérédité, anticipation ...)
- Facteurs de risques (dystocie, consanguinité ...)
- Facteurs précipitants (stress, toxique, prémenstruel, post-partum ...)

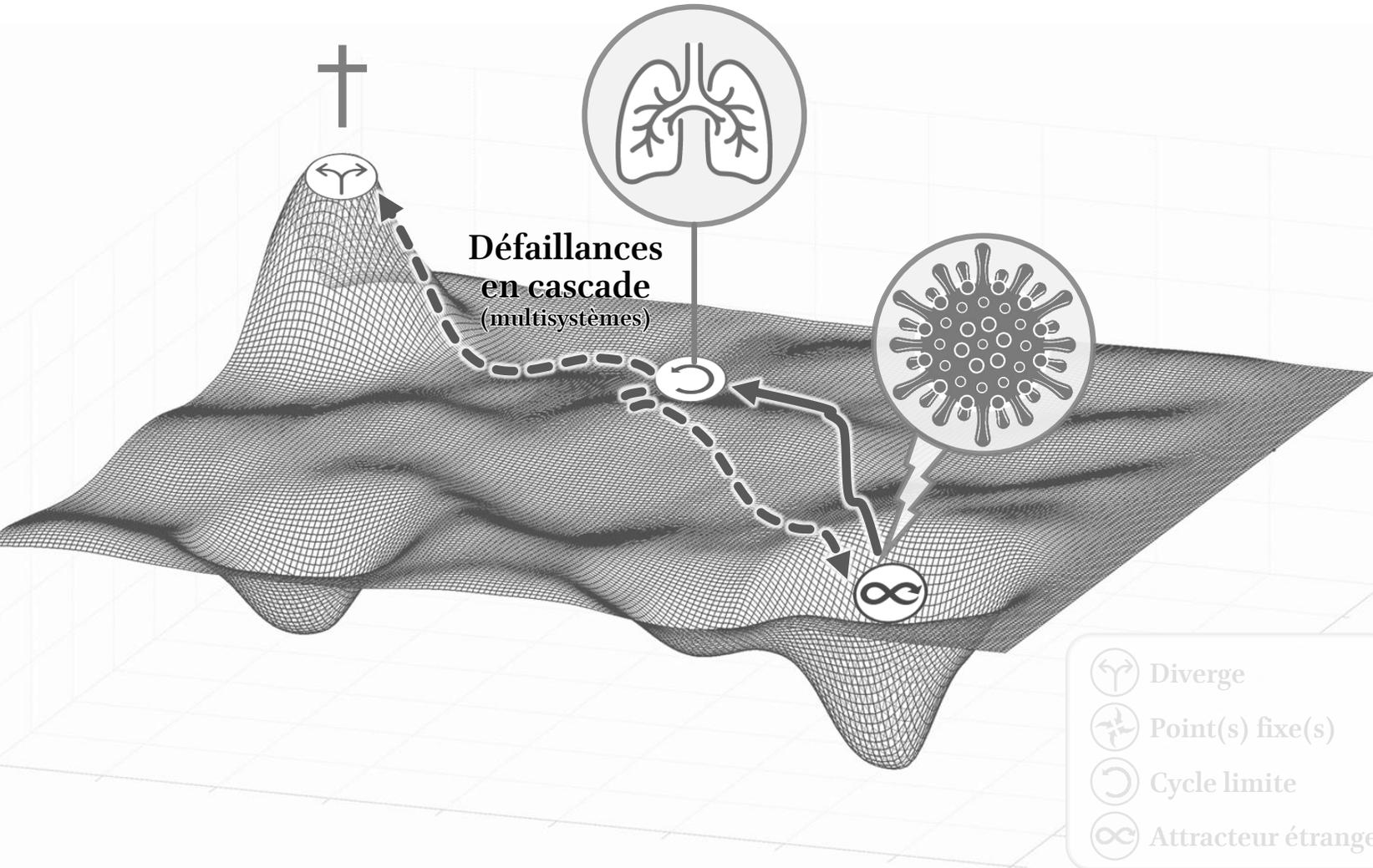


- Diverge
- Point(s) fixe(s)
- Cycle limite
- Attracteur étrange



Contexte épidémique = défaut d'adaptation

Epidémique = $\mathcal{P}(Obs)$ élevée + augmentation → Prévalence / incidence



Endémique vs épidémique

$\mathcal{P}(PG/PT)$

$\mathcal{P}(PG/PT)$

Manifestations épidémiques ($\mathcal{P}(Obs)$) alors que pression de sélection

→ défaut d'adaptation à une composante exogène nouvelle

- Agent infectieux (ex. covid)

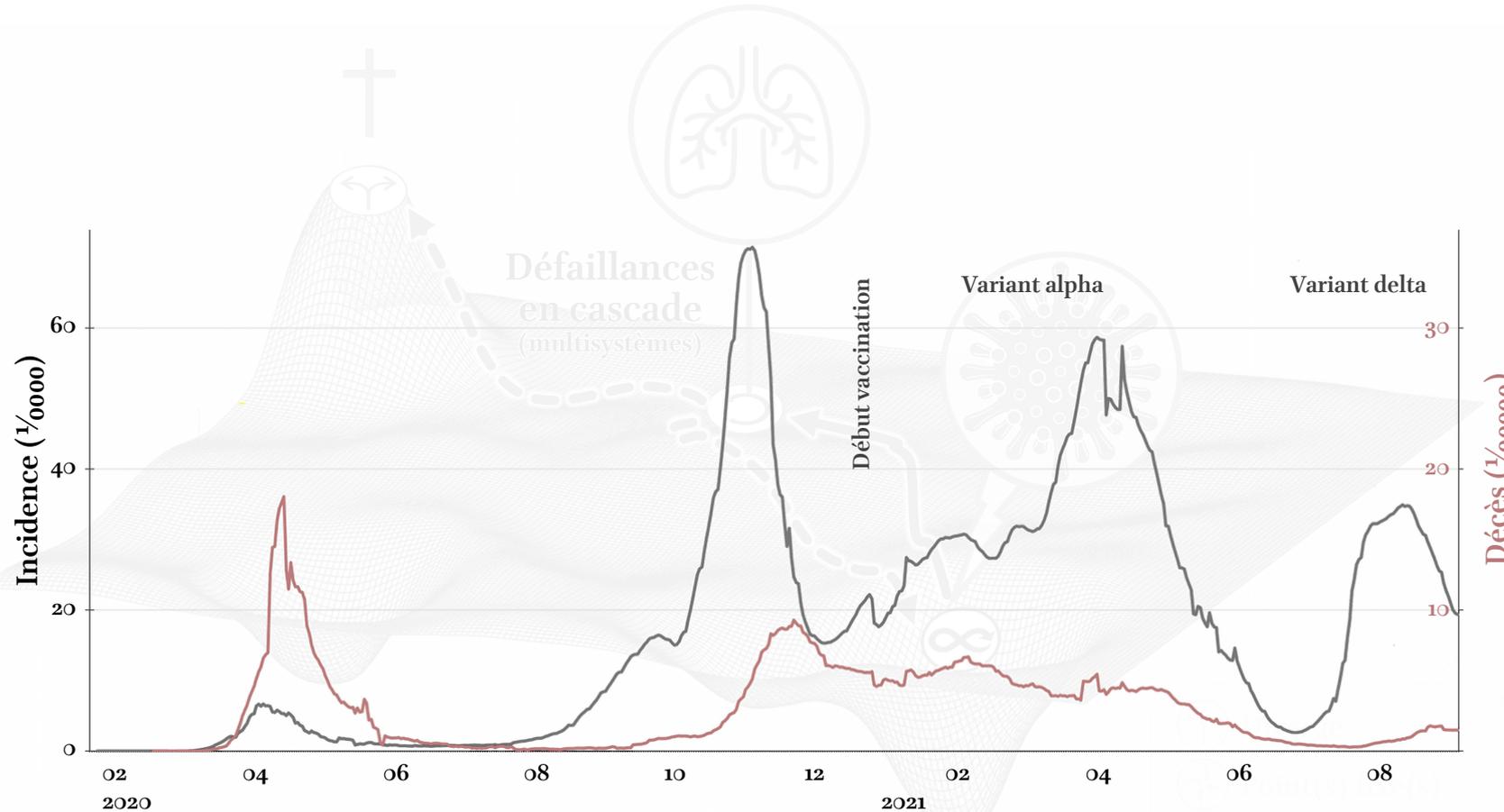
Adaptation (population) = sélection naturelle par différentiel reproductif

→ τ_{FR} = taux de fécondité relative décès du sujet p.ex.



Contexte épidémique = défaut d'adaptation

Epidémique = $\mathcal{P}(Obs)$ élevée + augmentation → Prévalence / incidence



Endémique vs épidémique

$\mathcal{P}(PG/PT)$

$\mathcal{P}(PG/PT)$

Manifestations épidémiques ($\mathcal{P}(Obs)$) alors que pression de sélection

→ défaut d'adaptation à une composante exogène nouvelle

- Agent infectieux (ex. covid)

Différentiel aussi vrai pour pathogène : celui qui tue son hôte se reproduira moins rapidement

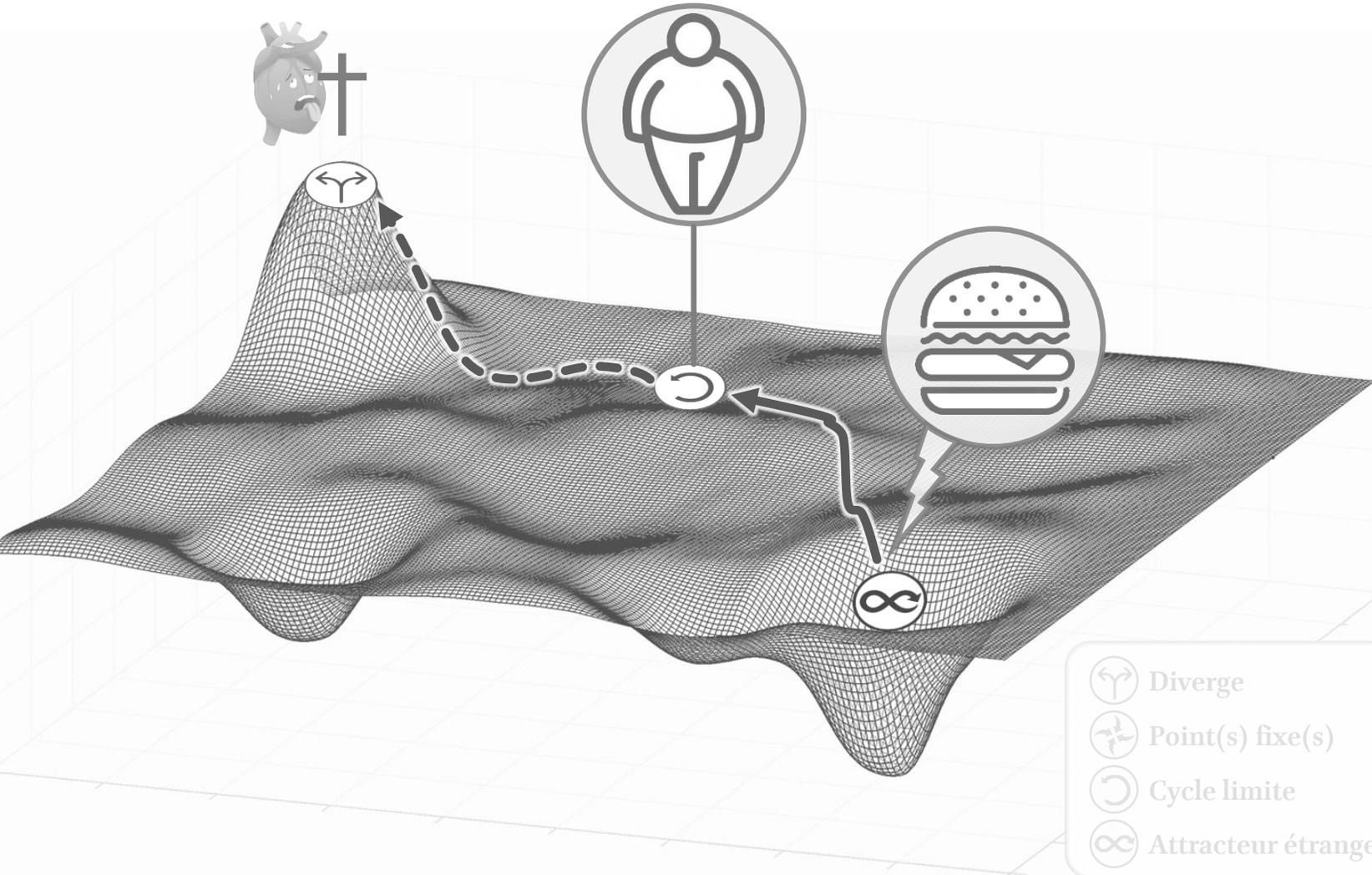
Adaptation (population) = sélection naturelle par différentiel reproductif

→ τ_{FR} = taux de fécondité relative décès du sujet p.ex.



Conséquence : sélection directionnelle

Epidémique = $\mathcal{P}(Obs)$ élevée + augmentation → Prévalence / incidence



Endémique vs épidémique

$\mathcal{P}(PG/PT)$

$\mathcal{P}(PG/PT)$

Manifestations épidémiques ($\mathcal{P}(Obs)$) alors que pression de sélection

→ défaut d'adaptation à une composante exogène nouvelle

- Agent infectieux (ex. covid)
- Mode de vie (ex. obésité morbide chez les Aborigènes ou les Hawaïens)

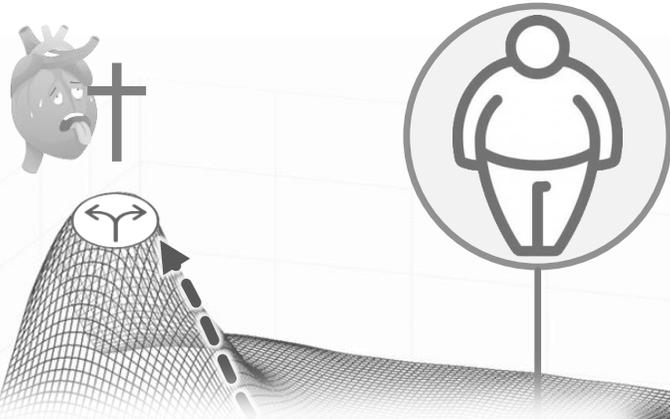
Adaptation (population) = sélection naturelle par différentiel reproductif

→ τ_{FR} = taux de fécondité relative décès du sujet p.ex.



Conséquence : sélection directionnelle

Epidémique = $\mathcal{P}(Obs)$ élevée + augmentation → Prévalence / incidence



Obésité morbide : réduit le potentiel reproductif des individus (contexte dépendant – sélection positive avant)

Endémique vs épidémique

$\mathcal{P}(PG/PT)$

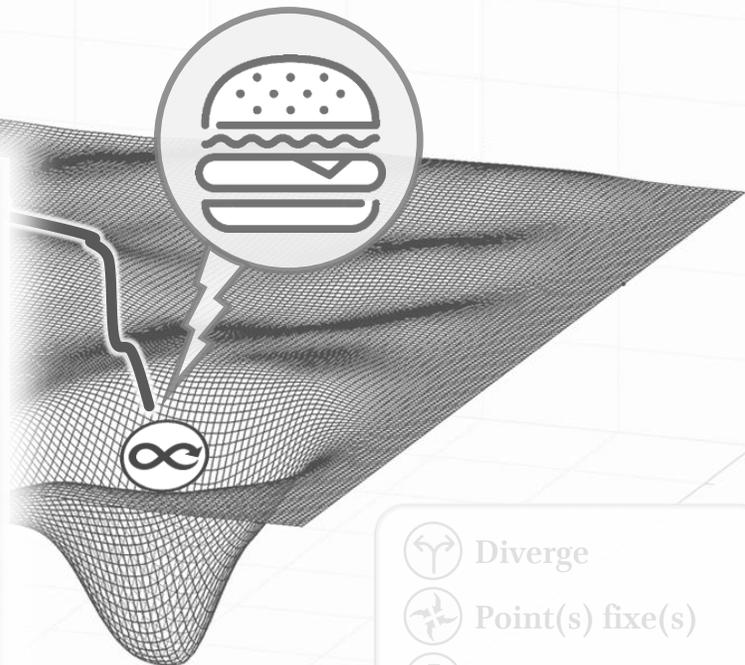
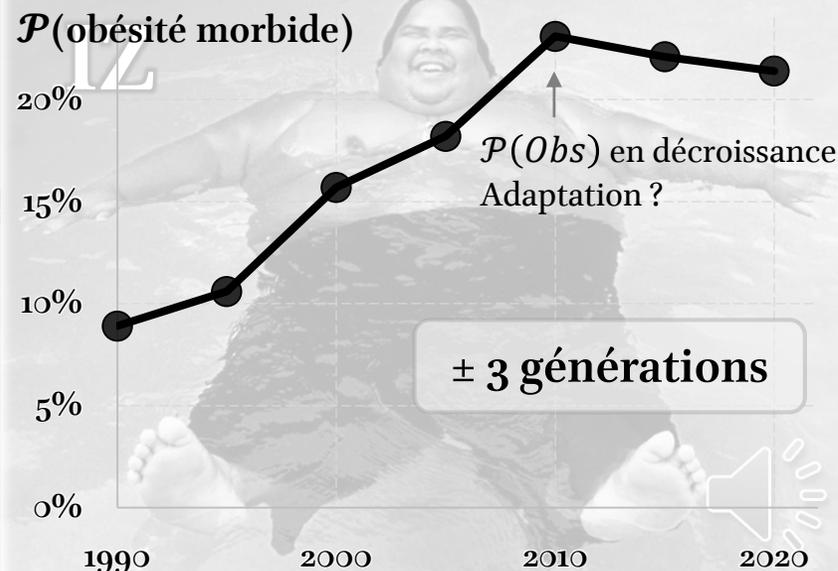
$\mathcal{P}(PG/PT)$

Manifestations épidémiques ($\mathcal{P}(Obs)$) alors que pression de sélection → défaut d'adaptation à une composante exogène nouvelle

- Agent infectieux (ex. covid)
- Mode de vie (ex. obésité morbide chez les Aborigènes ou les Hawaïens)

Adaptation (population) = sélection naturelle par différentiel reproductif

→ τ_{FR} = taux de fécondité relative décès du sujet p.ex.



- Diverge
- Point(s) fixe(s)
- Cycle limite
- Attracteur étrange



Contexte endémique = sélection stabilisatrice

Endémique : $\mathcal{P}(Obs)$ stable
(+ contexte stable)

Manifestations rares ($\mathcal{P}(Obs)$)

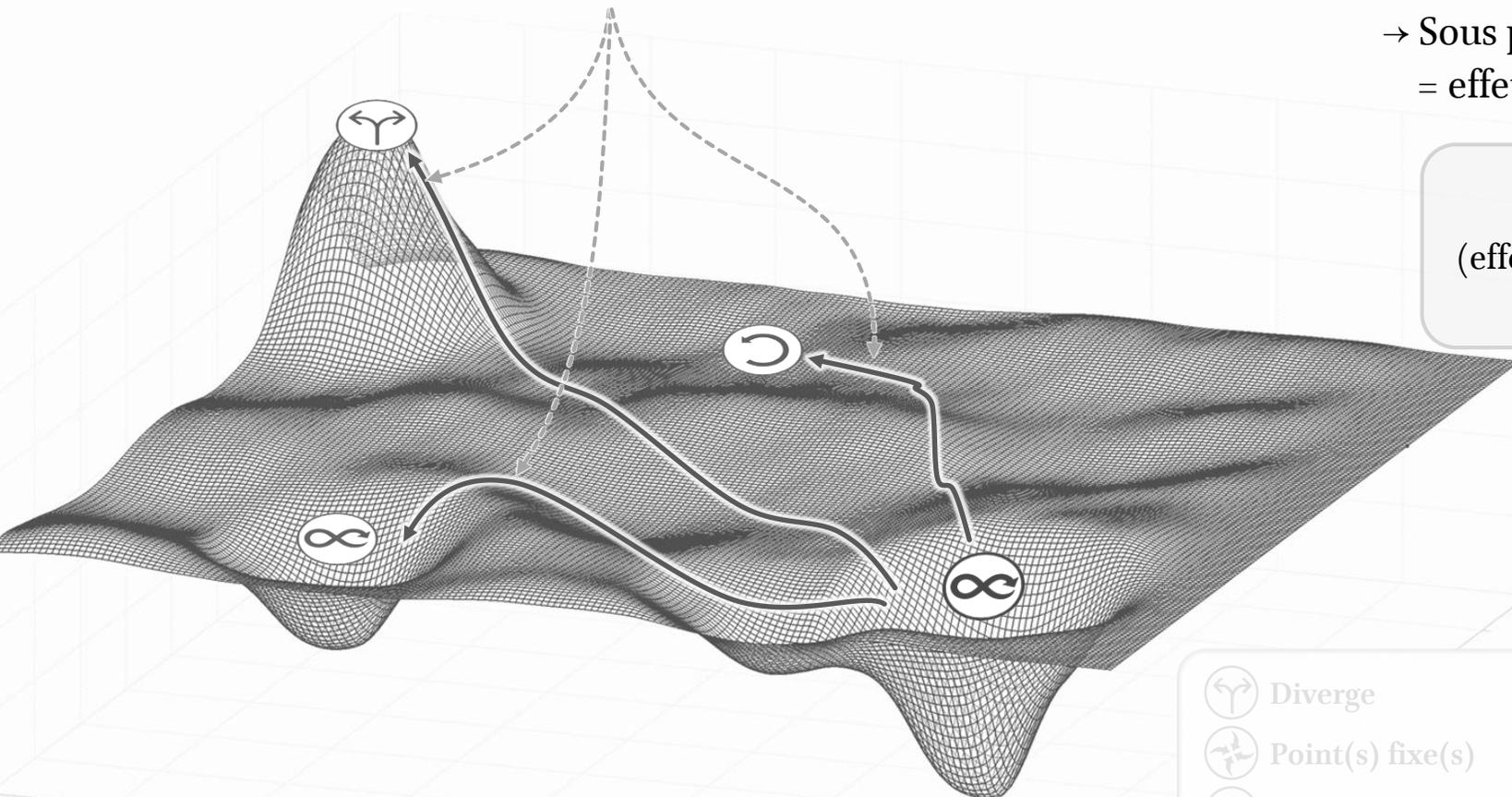
- Composante endogène anormale et rare
- Sous pression de sélection,
= effet stabilisateur ou 'normatif'

Définition de la norme

(effet normatif de la sélection stabilisatrice
– adulte maturité reproductive)

Effets du différentiel reproductif se poursuivent

→ τ_{FR} = taux de fécondité relative
décès du sujet p.ex.

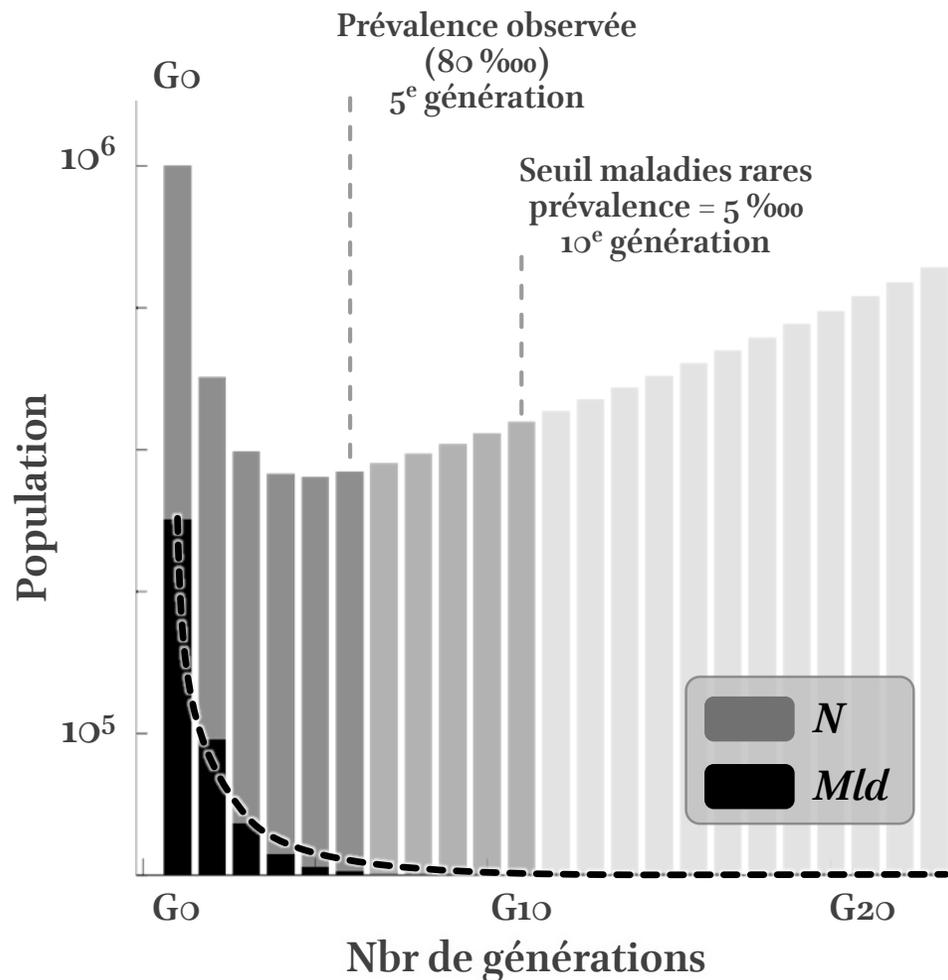


- Diverge
- Point(s) fixe(s)
- Cycle limite
- Attracteur étrange



Contexte endémique = sélection stabilisatrice

$\mathcal{P}(Mld) = 80 \text{ ‰}$ $\tau_{FR} = 0,37$ Héritable $h^2 = 0,92$

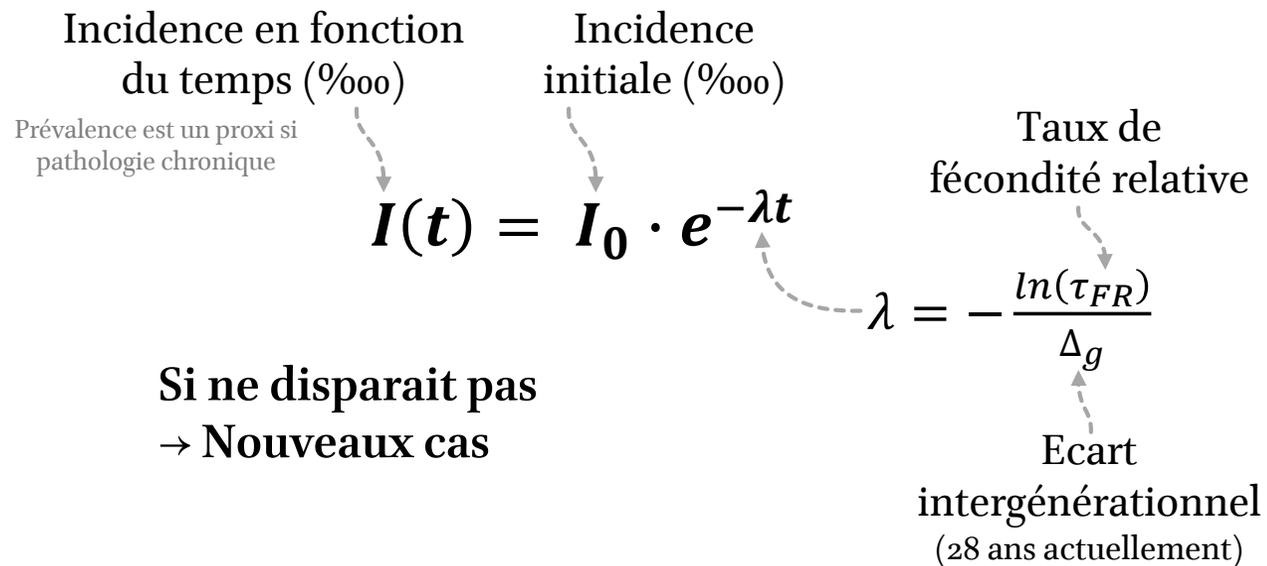


Manifestations rares ($\mathcal{P}(Obs)$)

- Composante endogène anormale et rare
- Sous pression de sélection, = effet stabilisateur ou 'normatif'

Définition de la norme

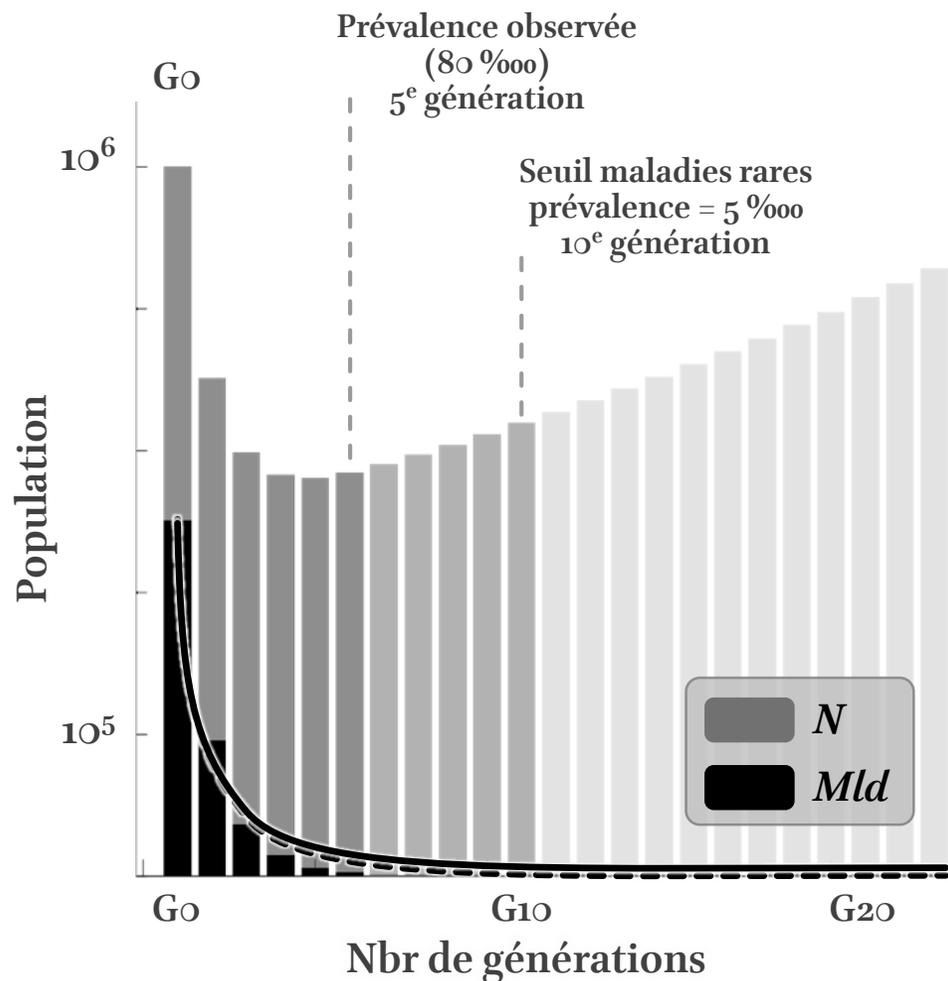
(effet normatif de la sélection stabilisatrice – adulte maturité reproductive)





Contexte endémique = sélection stabilisatrice

$\mathcal{P}(Mld) = 80 \text{ ‰}$ $\tau_{FR} = 0,37$ Héritable $h^2 = 0,92$



Manifestations rares ($\mathcal{P}(Obs)$)

- Composante endogène anormale et rare
- Sous pression de sélection, = effet stabilisateur ou 'normatif'

Définition de la norme

(effet normatif de la sélection stabilisatrice – adulte maturité reproductive)

Incidence des cas *de novo* (‰)

Incidence endémique (‰)

Taux de fécondité relative

$$I_N = I_T \cdot (1 - \tau_{FR})$$

Proportion de cas *de novo*

$$\equiv r_{N/T} = \frac{I_N}{I_T} = 1 - \tau_{FR}$$

Est-ce que ça marche pour la schizophrénie ?

Forte prévalence, forte héritabilité ...

1 phénotype ~ 1 gènes ?

1 phénotype ~ polygénique ?

× phénotypes ~ multigéniques (et pas tous héritable) ?



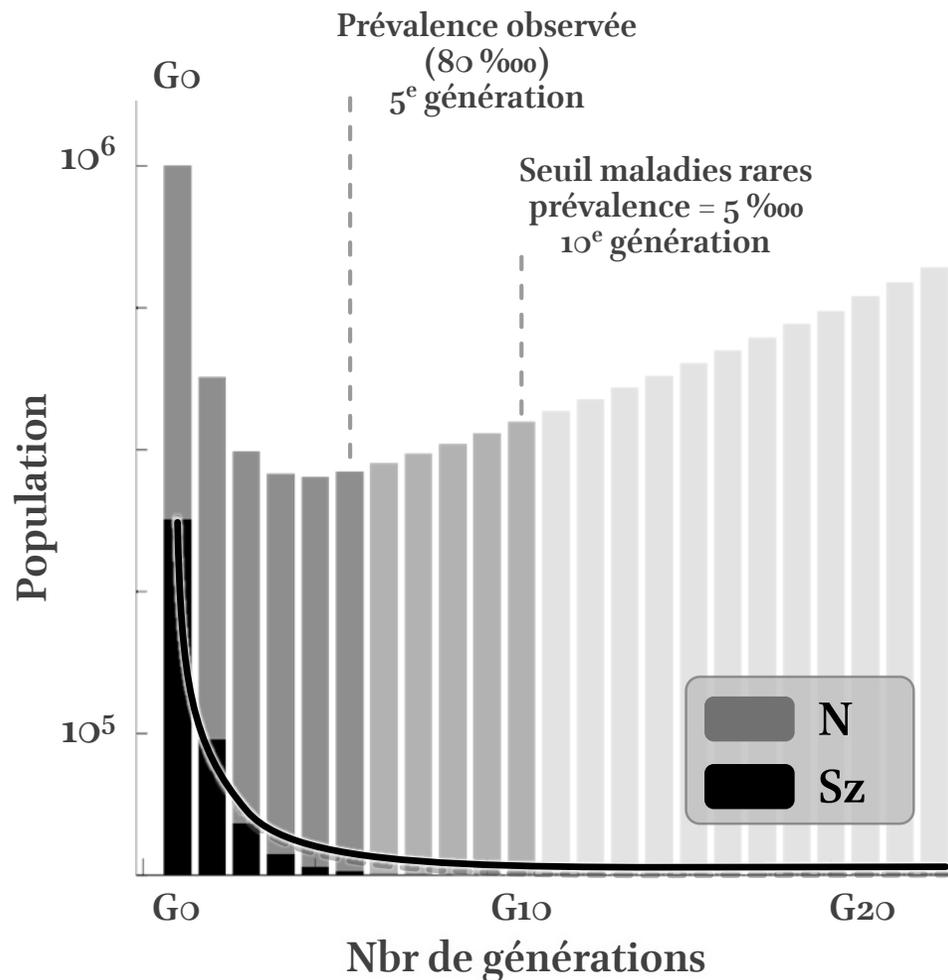
Epidémiologie de la Sz

$$\mathcal{P}(Sz) = 80 \text{ ‰}$$

Si en nombre équivalent à G_0

$$\tau_{FR} = 0,37$$

Supposée être fortement
héritable $h^2 = 0,92$



Manifestations rares ($\mathcal{P}(Obs)$)

→ Composante endogène anormale et rare

→ Sous pression de sélection, effet stabilisateur ou 'normatif'

Définition de la norme

(effet normatif de la sélection stabilisatrice
– adulte maturité reproductive)

Incidence des cas
de novo (‰)

Incidence
endémique (‰)

Taux de
fécondité relative

$$I_N = I_T \cdot (1 - \tau_{FR})$$

Proportion de
cas *de novo*

$$\equiv r_{N/T} = \frac{I_N}{I_T} = 1 - \tau_{FR}$$

Pour la Sz

→ Attendu = 63 %

→ Observé = $94,95 \pm 0,005 \%$

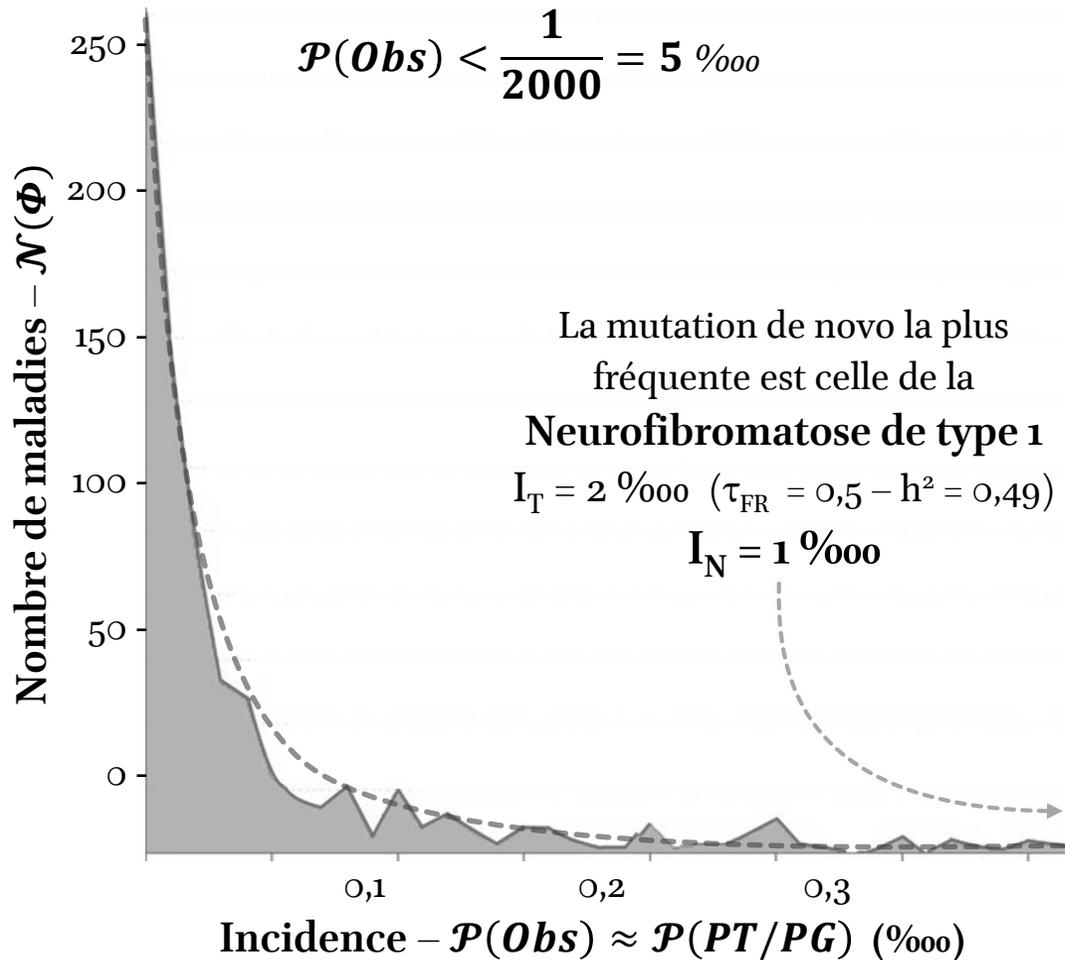
→ Aurait supposé $I_N = 50 \text{ ‰}$!



La Sz est-elle une maladie possible ?

Maladies rares

$$\mathcal{P}(Obs) < \frac{1}{2000} = 5 \text{ ‰}$$



Manifestations rares ($\mathcal{P}(Obs)$)

→ Composante endogène anormale et rare

→ Sous pression de sélection, effet stabilisateur ou ‘normatif’

Définition de la norme

(effet normatif de la sélection stabilisatrice
 – adulte maturité reproductive)

Incidence des cas
de novo (‰)

Incidence
 endémique (‰)

Taux de
 fécondité relative

$$I_N = I_T \cdot (1 - \tau_{FR})$$

Proportion de
 cas *de novo*

$$\equiv r_{N/T} = \frac{I_N}{I_T} = 1 - \tau_{FR}$$

Pour la Sz

→ Attendu = 63 %

→ Observé = $94,95 \pm 0,005 \%$

→ Aurait supposé $I_N = 50 \text{ ‰}$!

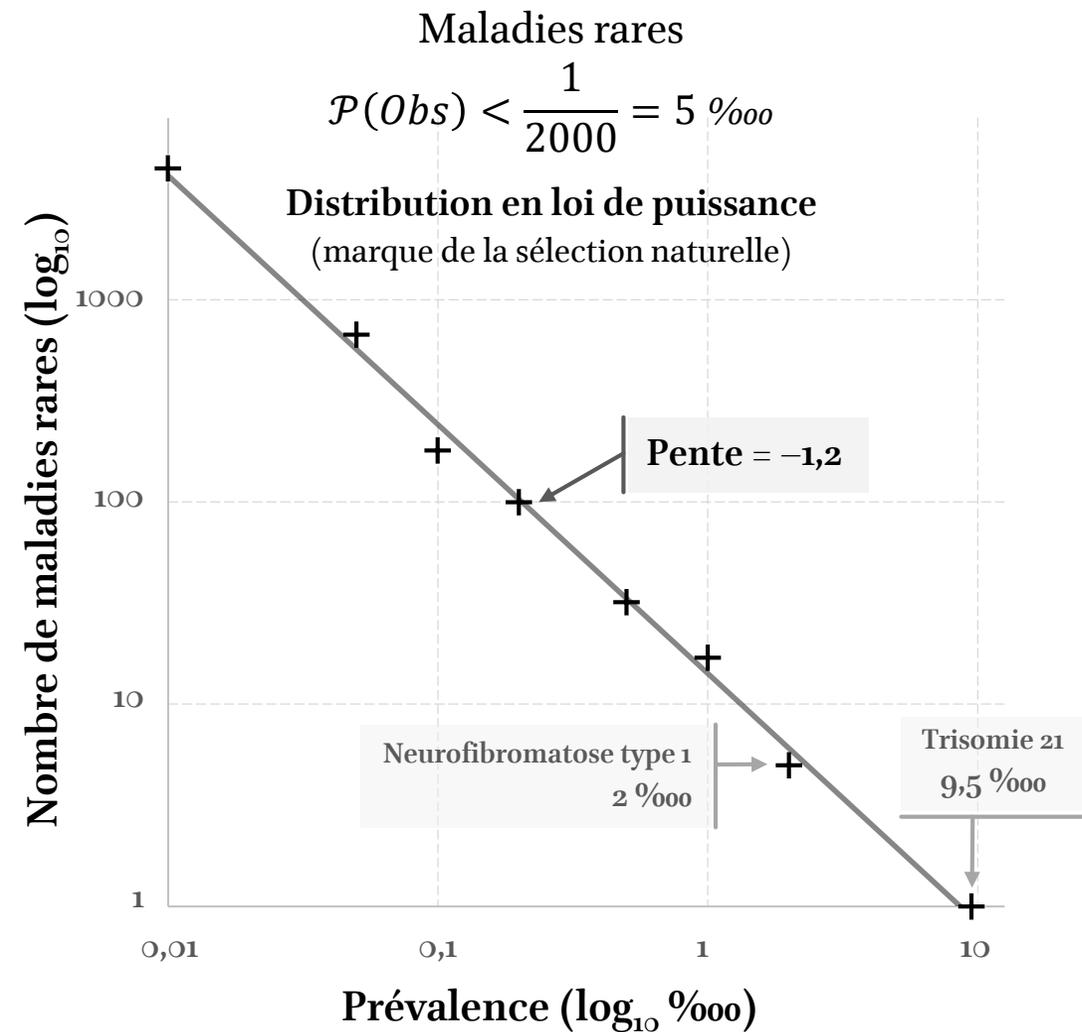


Maladies génétiques ~ rares

Manifestations rares ($\mathcal{P}(Obs)$)

→ Composante endogène anormale et rare

→ Sous pression de sélection, effet stabilisateur ou 'normatif'



Définition de la norme

(effet normatif de la sélection stabilisatrice
– adulte maturité reproductive)

Incidence des cas
de novo (‰)

Incidence
endémique (‰)

Taux de
fécondité relative

$$I_N = I_T \cdot (1 - \tau_{FR})$$

Proportion de
cas de novo

$$\equiv r_{N/T} = \frac{I_N}{I_T} = 1 - \tau_{FR}$$

Pour la Sz

→ Attendu = 63 %

→ Observé = $94,95 \pm 0,005 \%$

→ Aurait supposé $I_N = 50 \text{ ‰}$!



Bon alors c'est polygénique ?

100 SNP les plus à risque de la Sz-DSM

$$\sim \overline{OR}_{SNP} = 1,2$$

$$\text{Soit } \sim \tau_{FR} < 0,987$$

→ Combiner > 26 – 50

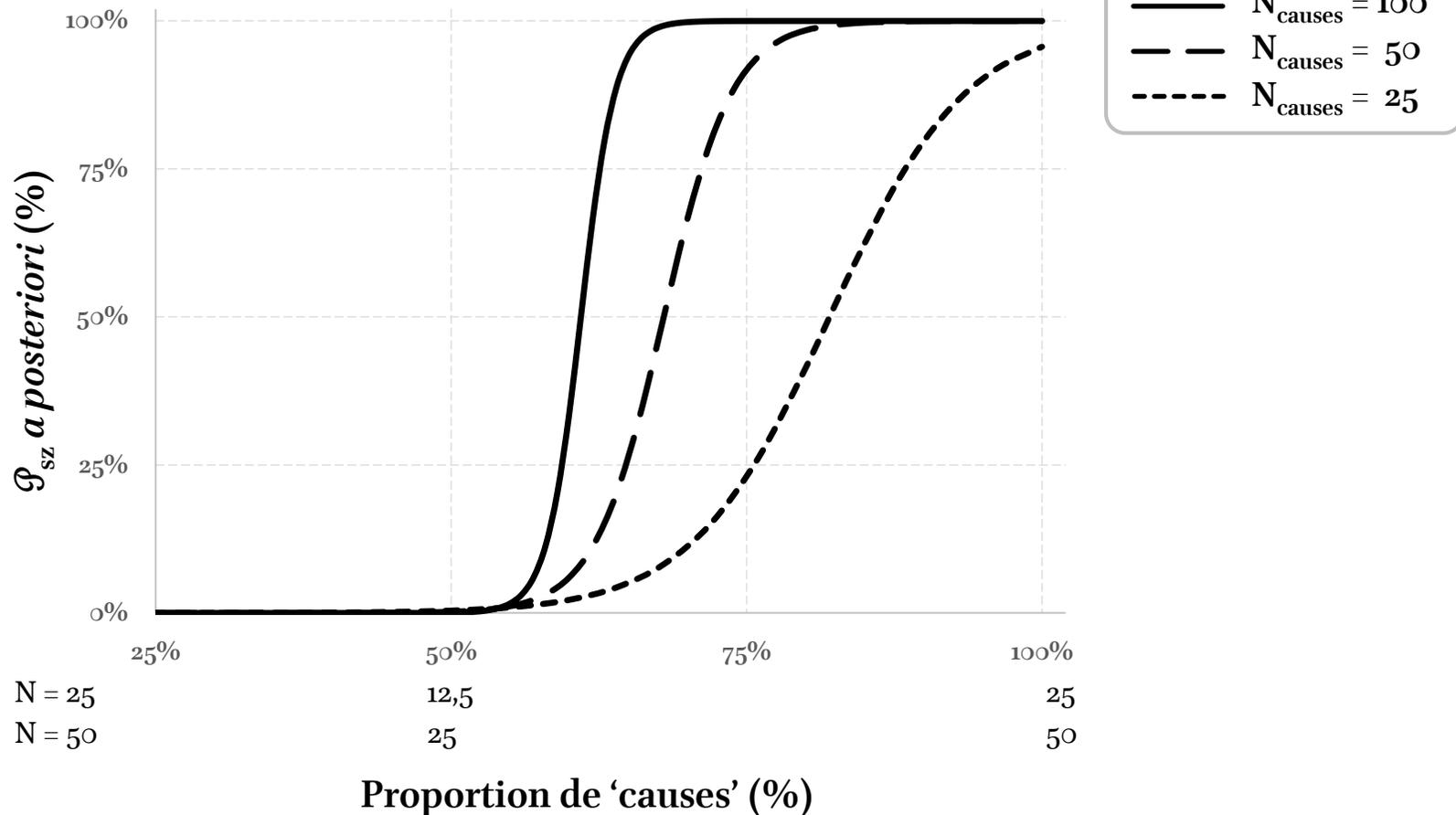
Simulation sur la base des *a priori*

$$\overline{p}_{SNP} = 0,26 \quad \overline{OR}_{SNP} = 1,29$$

$$Se = 0,62 \quad LR^{\oplus} = 1,37$$

$$Sp = 0,55 \quad LR^{\ominus} = 0,69$$

$$\mathcal{P}_{SZ} \text{ a priori} = 0,8 \%$$





Bon alors c'est polygénique ?

100 SNP les plus à risque de la Sz-DSM

$$\sim \overline{OR}_{SNP} = 1,2$$

Soit $\sim \tau_{FR} < 0,987$

→ Combiner > 26 – 50

→ Probabilité unitaire faible

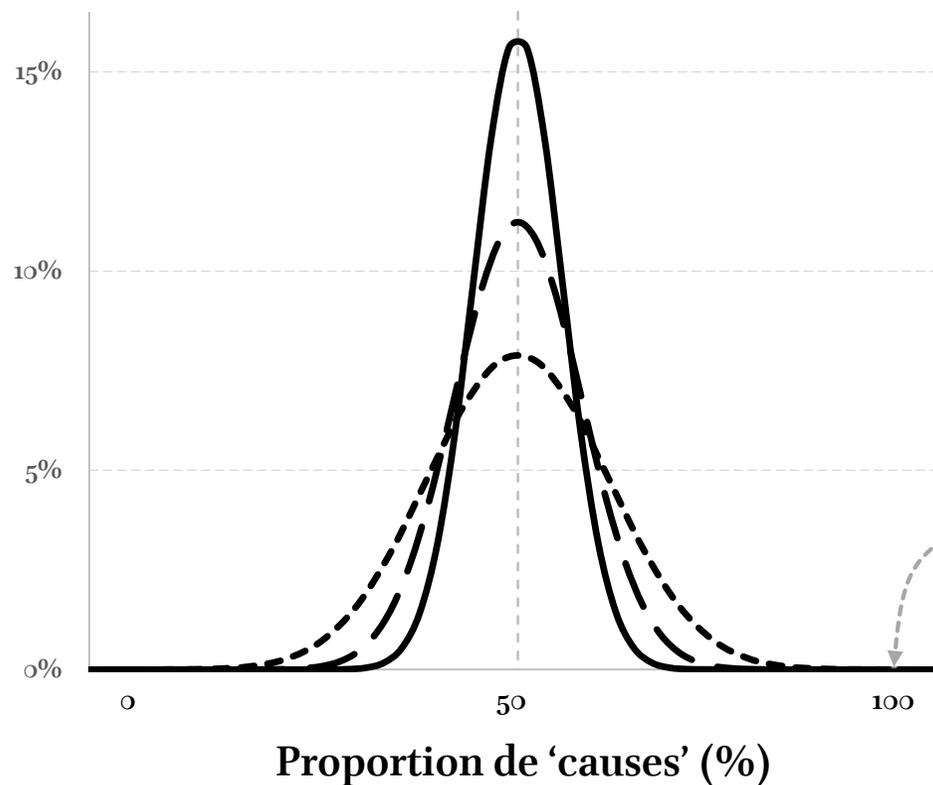
Simulation sur la base des *a priori*

$$\overline{p}_{SNP} = 0,26 \quad \overline{OR}_{SNP} = 1,29$$

$$Se = 0,62 \quad LR^{\oplus} = 1,37$$

$$Sp = 0,55 \quad LR^{\ominus} = 0,69$$

$$\mathcal{P}_{SZ} \text{ a priori} = 0,8 \%$$



- $N_{causes} = 100$
- - $N_{causes} = 50$
- . - $N_{causes} = 25$

$$\mathcal{P}_n = \prod_{i=1}^n p_{SNP_i}$$

$$\mathcal{P}(26 \text{ causes}/26) \sim 10^{-8}$$

$$\mathcal{P}(50 \text{ causes}/50) \sim 10^{-15}$$



Bon alors c'est polygénique ?

100 SNP les plus à risque de la Sz-DSM

$$\sim \overline{OR}_{SNP} = 1,2$$

Soit $\sim \tau_{FR} < 0,987$

→ Combiner $> 26 - 50$

→ Probabilité unitaire faible

→ Somme des probabilités de toutes ces combinaisons

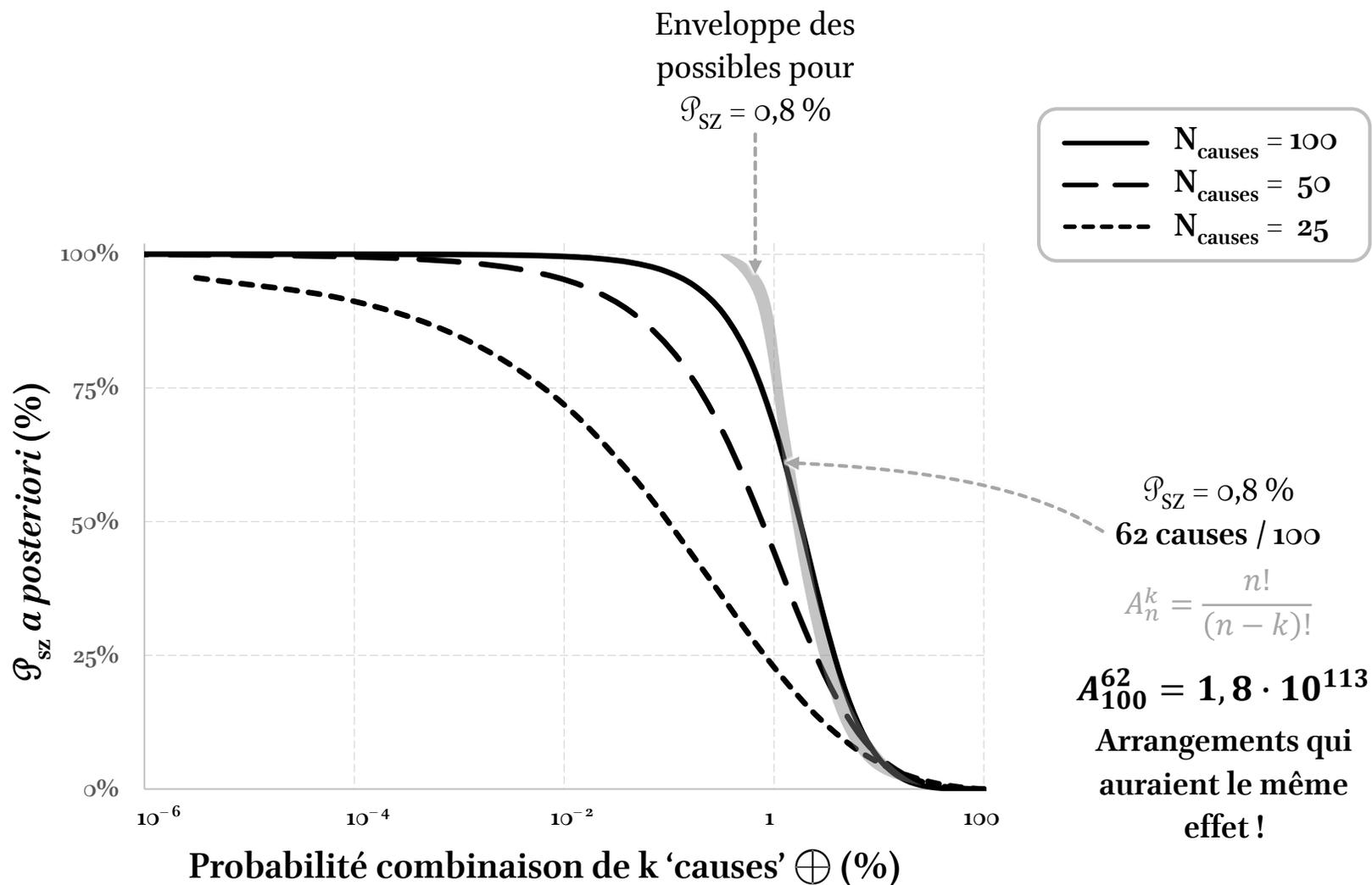
Simulation sur la base des *a priori*

$$\overline{p}_{SNP} = 0,26 \quad \overline{OR}_{SNP} = 1,29$$

$$Se = 0,62 \quad LR^{\oplus} = 1,37$$

$$Sp = 0,55 \quad LR^{\ominus} = 0,69$$

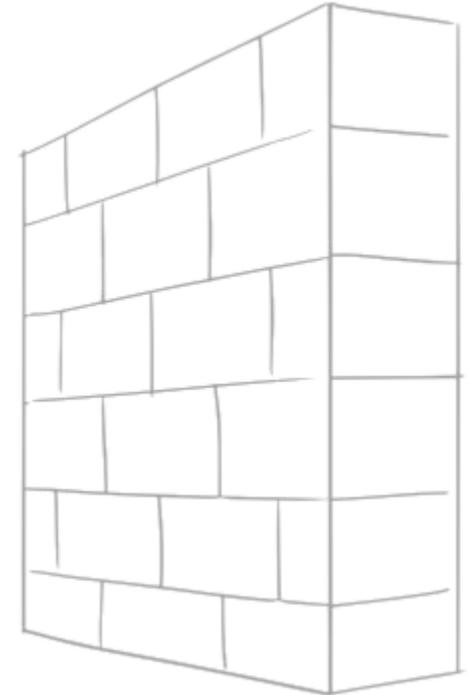
$$P_{SZ} \text{ a priori} = 0,8 \%$$





Conclusion ?

- La schizophrénie CIM/DSM n'est pas un phénotype crédible
- De fait on ne lui a toujours pas trouvé de physiopathologie
- Mais on lui trouve de multiples causes rares / rarissimes
 - > CNV (22q11 ...)
 - > Encéphalopathie Ac anti Rc NMDA
 - > SHANK₃
 - > ...

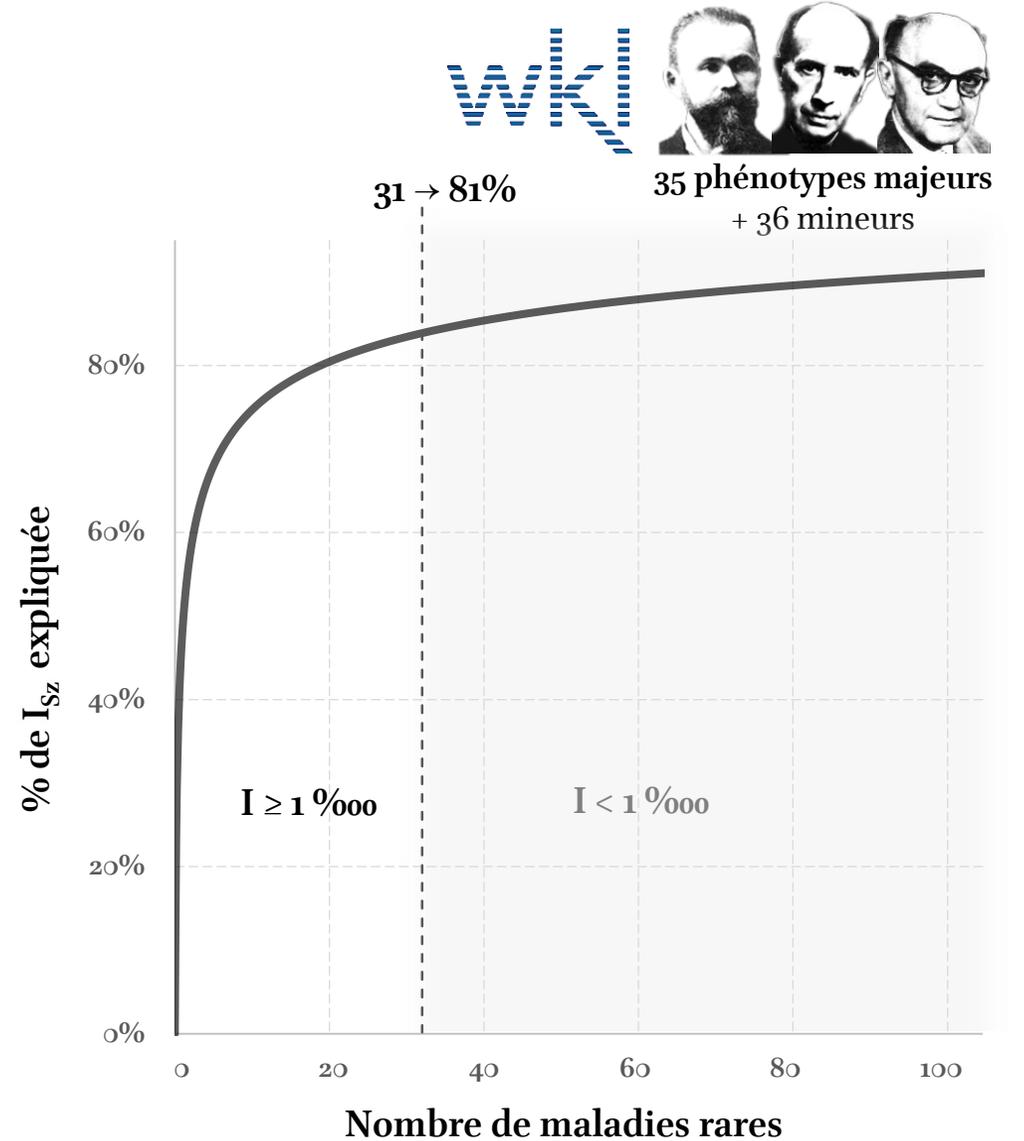
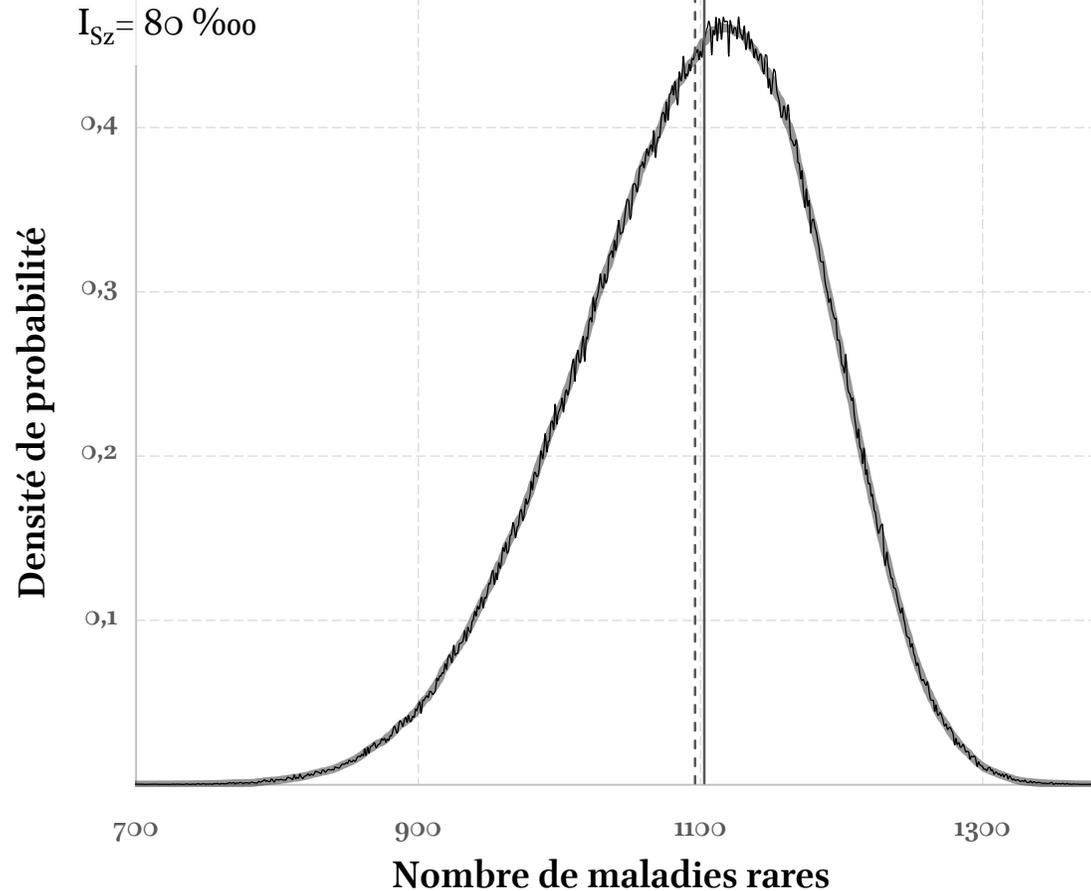




Hypothèse 'multi-génique' ?

Modèle du retard mental : 285 ‰ , $\tau_{FR} < 0,68$, $h^2 = 95 \%$
> 1000 mld rares (60% expliquées)

\mathcal{H} distribution
 \approx autres maladies rares



Le cas de la catatonie progressive à accès périodique - CPAP

Psychose impliquant une désorganisation progressive des systèmes psychomoteurs

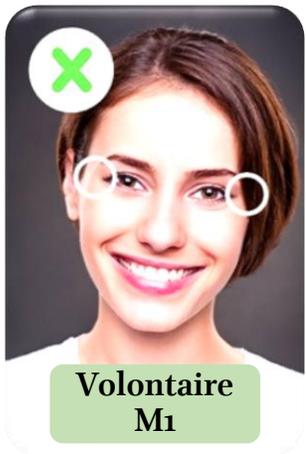
Héritable et de prévalence stable < 5 ‰



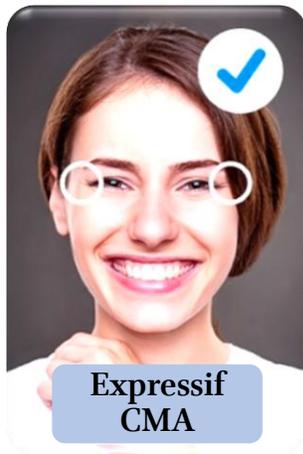
PM : automatismes de la vie de relation

→ **Systemes psychomoteurs (PM) automatismes pour relations et comportements interpersonnels**

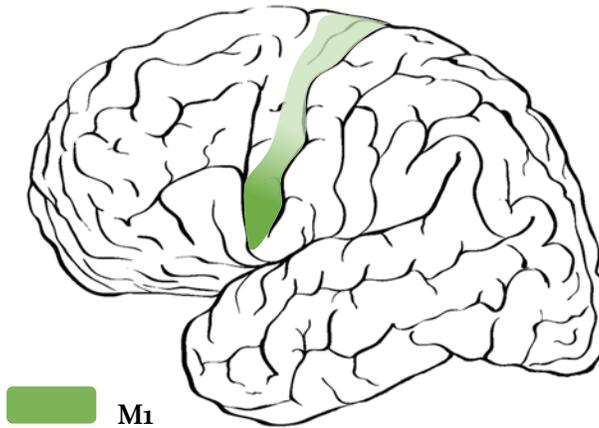
- Expressions émotionnelles
- Réactions sociales (orientation, saisissement de la main tendue)



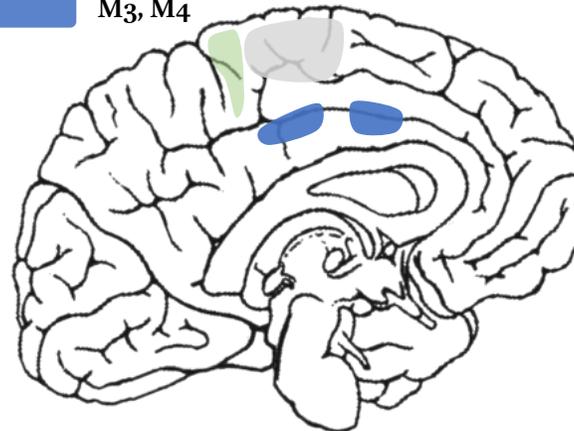
Volontaire
M₁



Expressif
CMA



- M₁
- M₂
- M₃, M₄



Double dissociation

PM neuropsychiatrique ≠ version CIM/DSM



Neutre

Intentionnel

Expressif





Catatonie : dysfonction des systèmes PM

- **Systemes psychomoteurs (PM)**
automatismes pour relations et
comportements interpersonnels :
 - Expressions émotionnelles
 - Réactions sociales (orientation,
saisissement de la main tendue)
- **Interprétation de 'l'aplatissement des
affects' :**
 - Objective un aplatissement des
émotions (ICD/DSM)
 - **Ou dysfonctionnement des systèmes
PM (réduction / distorsion de la
motricité expressive)**





Catatonie : dysfonction des systèmes PM

- Systèmes psychomoteurs (PM) automatismes pour relations et comportements interpersonnels :
 - Expressions émotionnelles
 - Réactions sociales (orientation, saisissement de la main tendue)

- Si dysfonctionnement intrinsèque ('para') :
 - Parakinésies hyperkinétiques
 - '*grimacing*' (prises pour dyskinésies tardives ou spontanées)
 - Psychomotricité parakinétique



Arte : 'P'tit Quinquin' (Bruno Dumont, 2014)

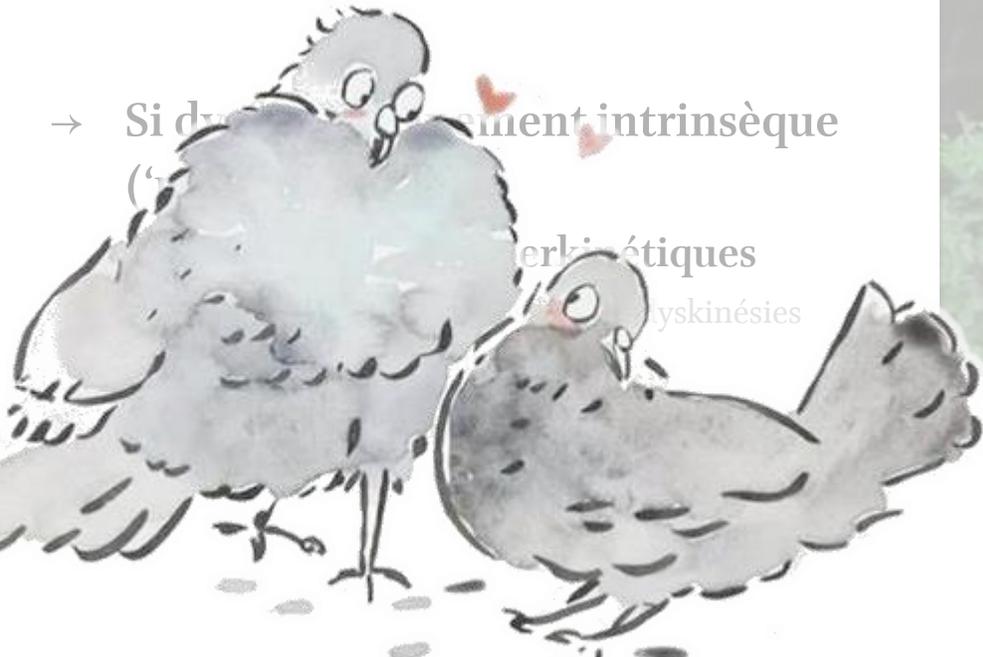


Catatonie : dysfonction des systèmes PM

→ Systèmes psychomoteurs (PM)
automatismes pour relations et
comportements interpersonnels :

- Expressions émotionnelles
- Réactions sociales (orientation,
saisissement de la main tendue)

→ Si dysfonctionnement intrinsèque



Arte : 'P'tit Quinquin' (Bruno Dumont, 2014)

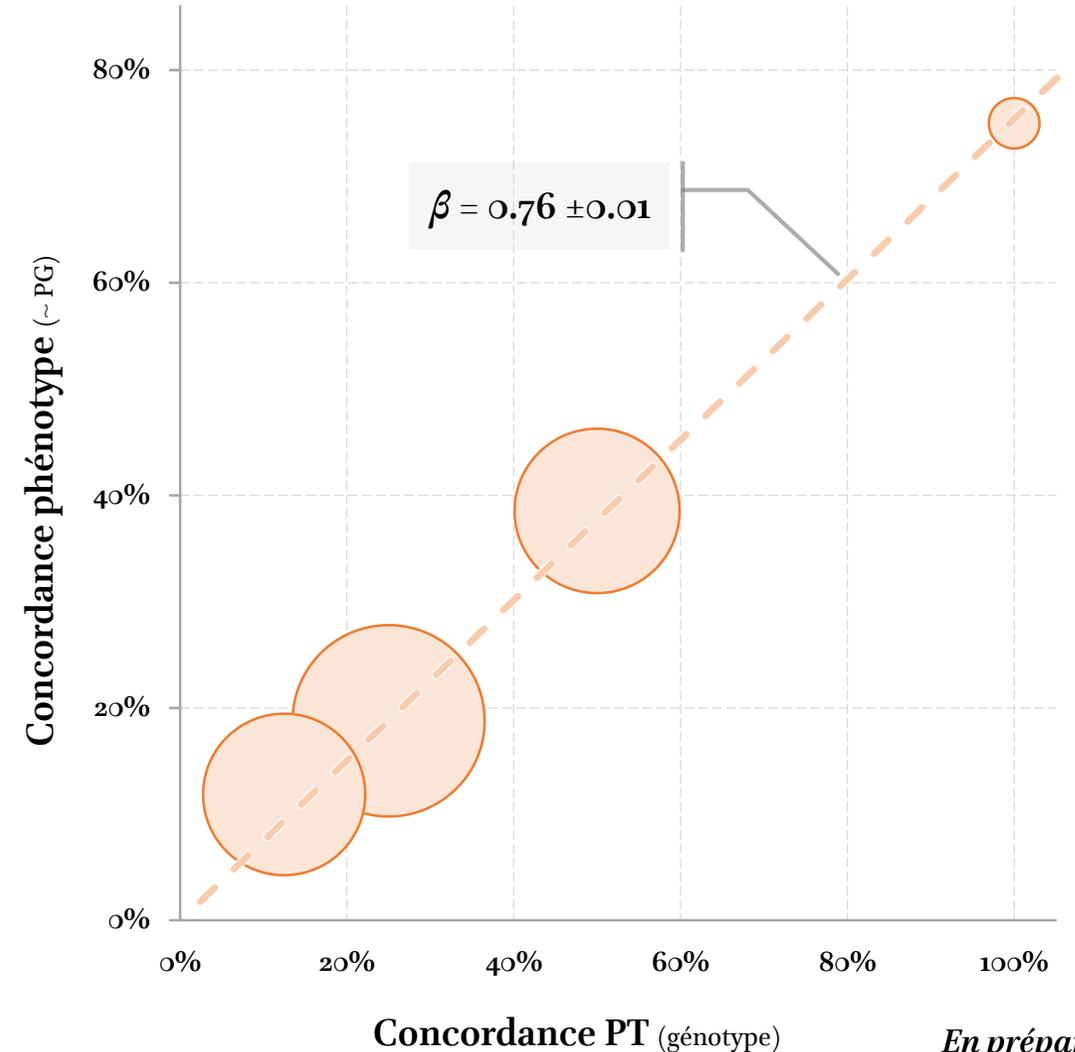
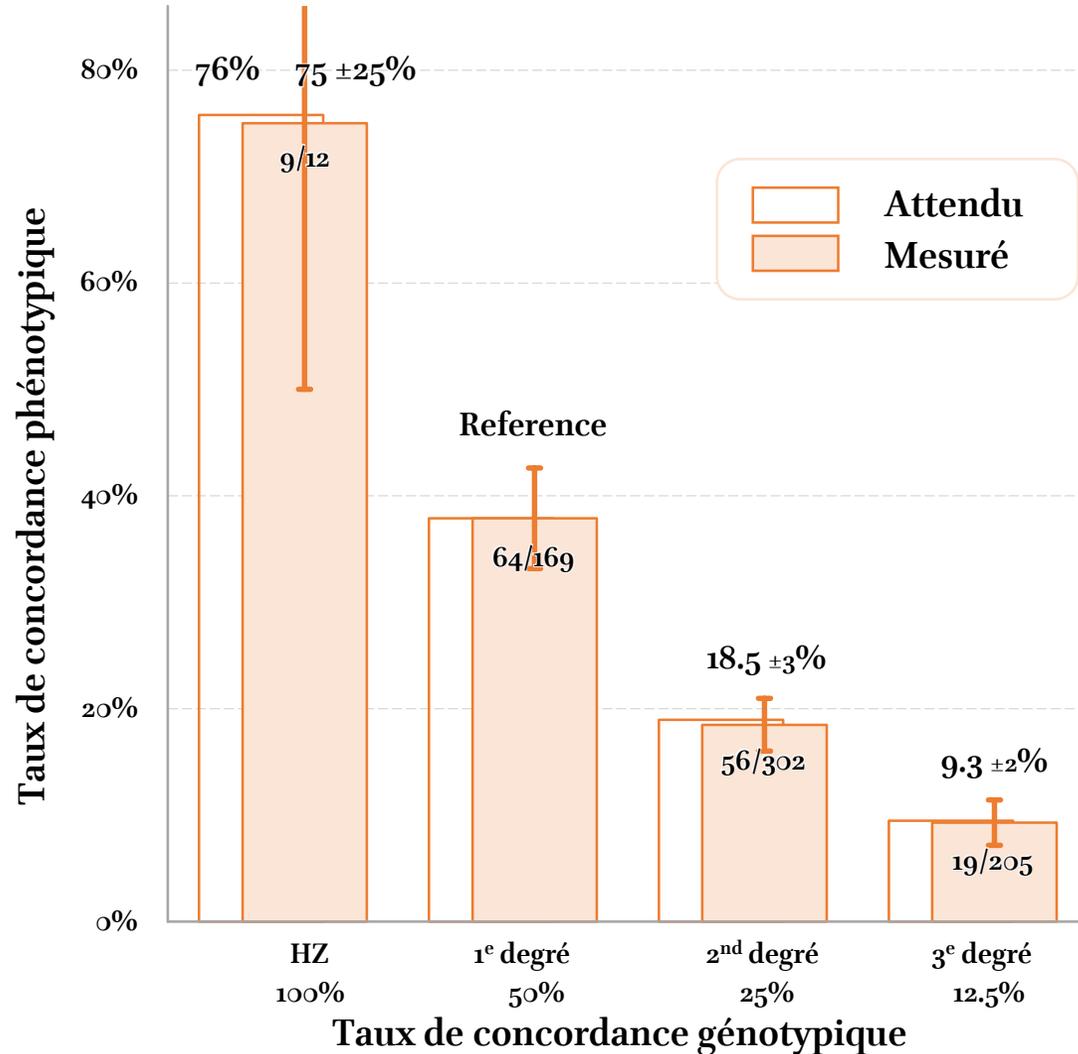
Les troubles des comportements interpersonnels sont sous
très forte pression reproductive → $\tau_{FR} < 0,38$



CPAP : hérédité mendélienne

Prévalence estimée 1 – 5 ‰

Autosomique dominante à pénétrance variable (68% en 15q, GCOM1)

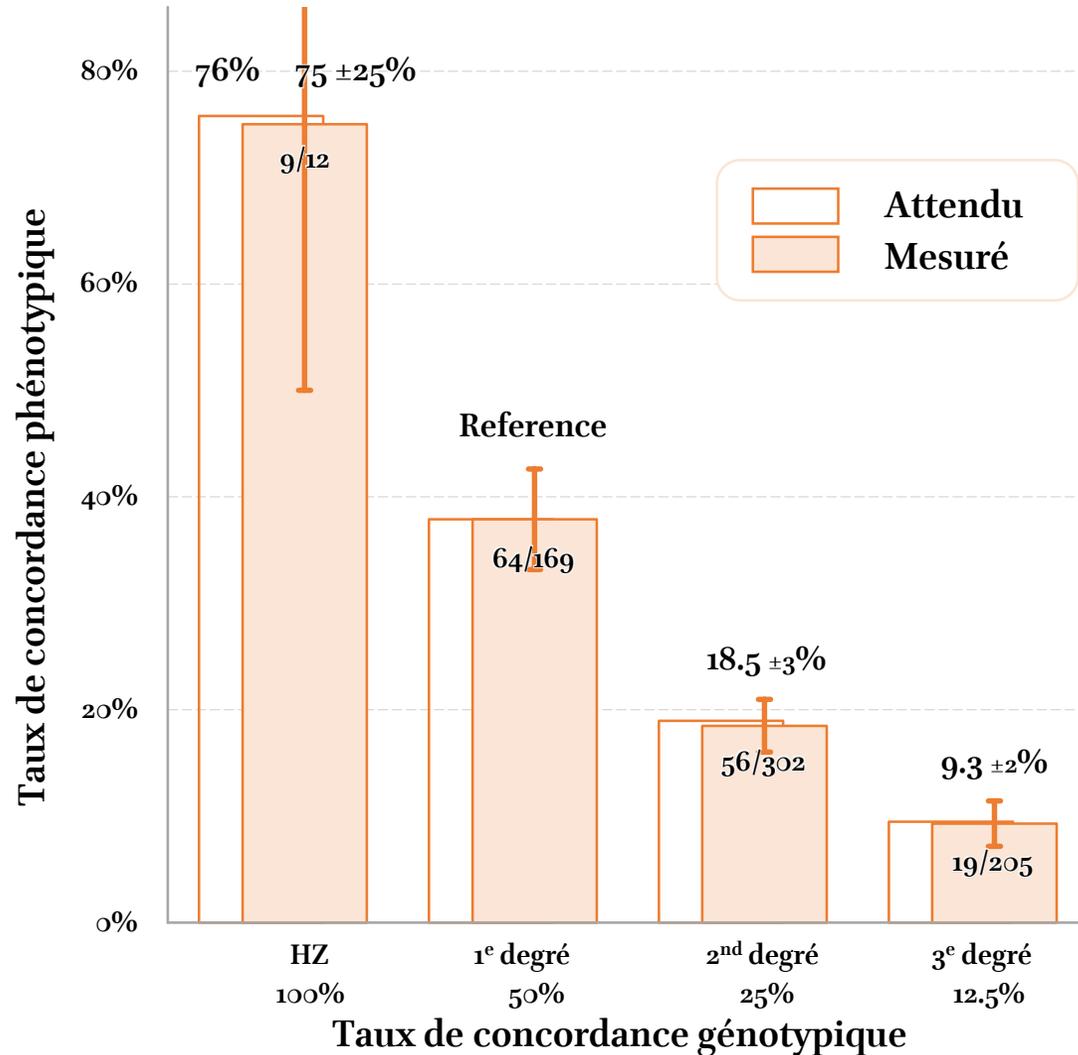


En préparation



CPAP : hérédité mendélienne

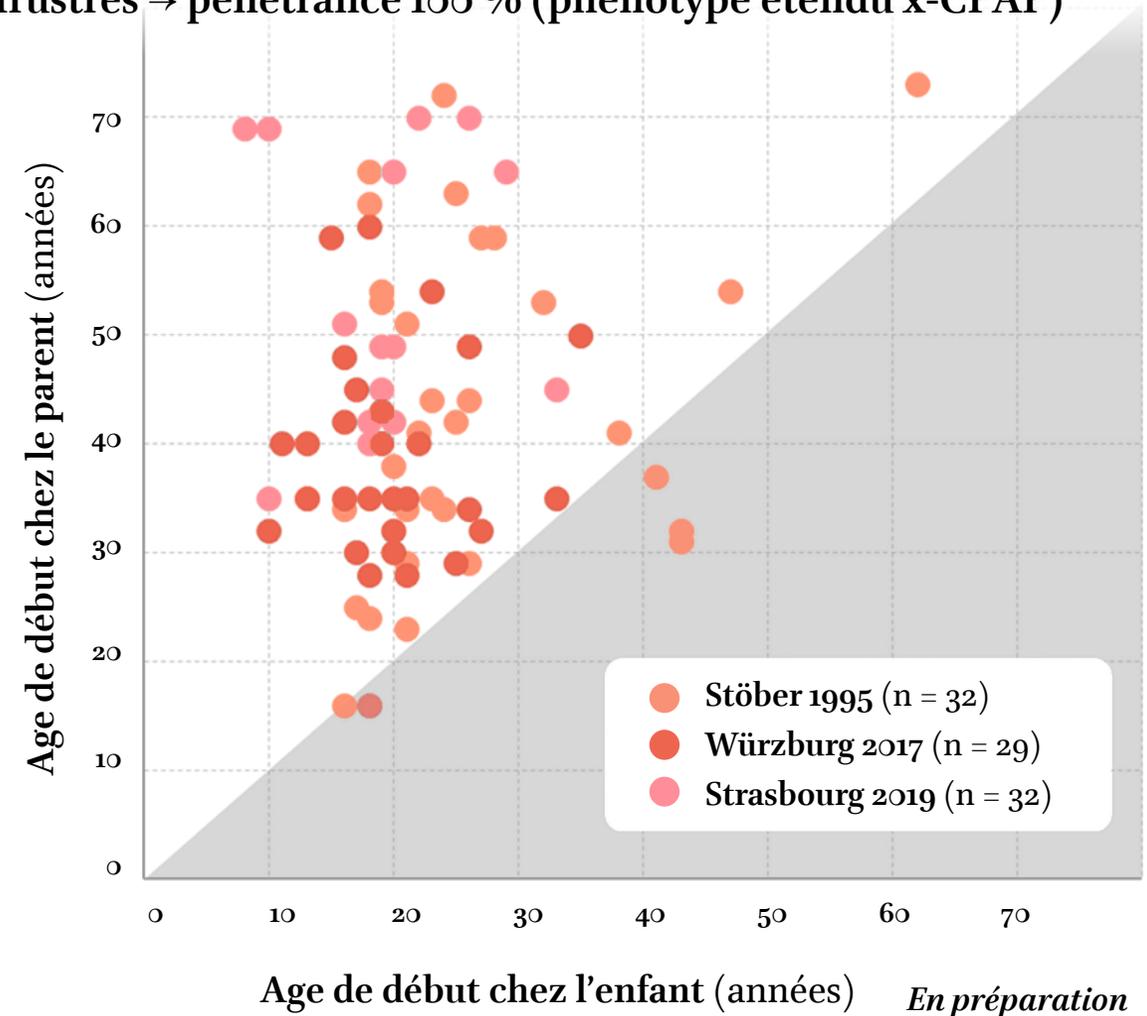
Prévalence estimée 1 – 5 ‰



Autosomique dominante à pénétrance variable (68% en 15q, GCOM1)

Phénomène d'anticipation → Mutation instable

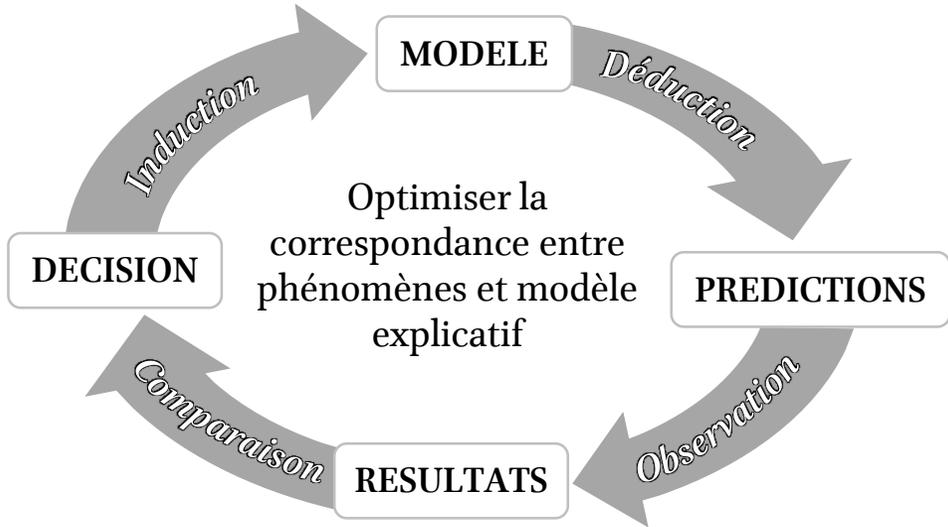
Formes frustes → pénétrance 100 % (phénotype étendu x-CPAP)





Du phénotype à la maladie ?

Objectif : décrire ce qui existe et pas ce que l'on croit (sc. empiriques)



Relation de correspondance, pas d'identité (positivisme)

→ Maladie \neq Symptômes
 → Optimiser l'adéquation entre \hat{S} et modèle explicatif

Clinique

Identification d'un phénotype crédible (CPAP)

Théorie de la preuve en sciences biomédicales ?

Corrélation

Etape 1 : Corrélation avec le marqueur d'un processus biologique



→ Ciblé ou omics

→ Translation : biomarqueur diagnostique (pathogénique ou non)

Intervention

Contrôle des facteurs confondants (si randomisation) et s'assure de l'antécédence (sens de la causalité)

Etape 2 : Intervention sur le facteur causal supposé

→ Soit pour induire la dysfonction et s'assurer que cela induit bien un phénotype analogue (chez l'animal)

→ Translation : modèle animal



Modèles animaux



Etude de groupe 1 : double dissociation



-5 mm

SZ vs CTR :
 ↗ rCBF striatum et cx prémoteur G
 = Effet connu des antipsychotiques
 REM : pas d'hypo-DLPFG (psychoses cycloïdes)

Double dissociation

Etat résiduel

↗ **CPAP vs CTR & vs cataphasie :**
 ↗ rCBF cx prémoteur G
 Correspondance structure fonction

↘ **Cataphasie vs CTR & vs CPAP**
 ↘ rCBF JTP (bilatérale)
 Corrélation avec clinique
 TePEO-C ($r = -0.68, p = 0.012$)

Etat aigu

Walther et al. 2017

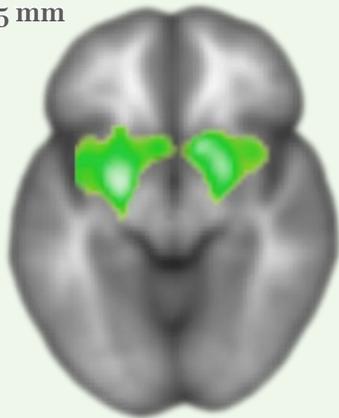
Foucher et al. 2018



Etude de groupe 2 : répliation

CPAP CtP SZ

-5 mm

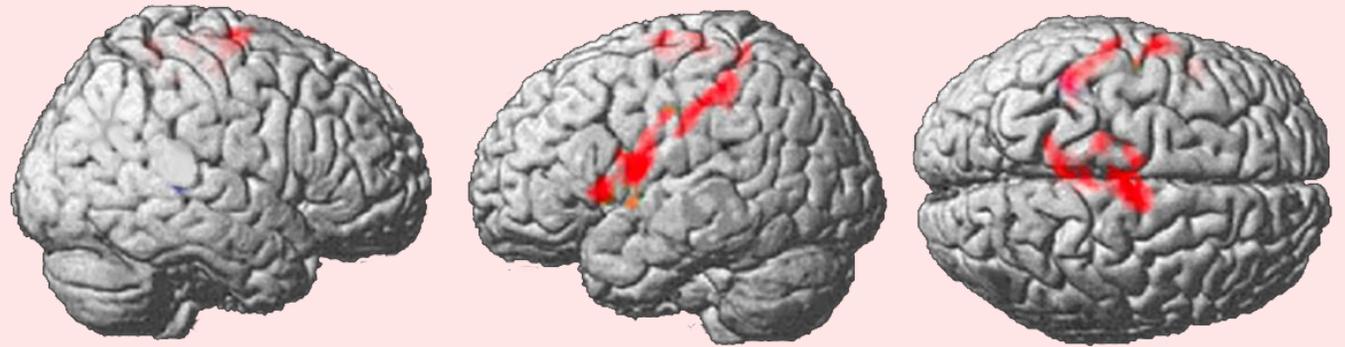


SZ vs CTR :

↗ rCBF striatum et cx prémoteur G
 = Effet connu des antipsychotiques
 REM : pas d'hypo-DLPFG (psychoses cycloïdes)

Re-double dissociation

n = 19



Foucher et al. 2018



CPAP vs CTR & vs cataphasie :
 ↗ rCBF cx prémoteur G & D

n = 31



En préparation



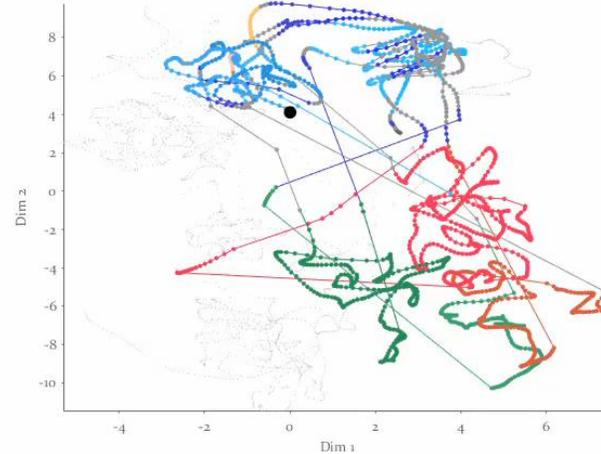
Psychose = processus génératif anormal ?

Sujet 5 - RETONIC (vs 38 sujets) - IRM du 11-04-2018 - 9 h
13 min 20.6 sec (vol n°1967) - Instruction

**Attention, certaines de ces scènes
sont difficiles à soutenir.**

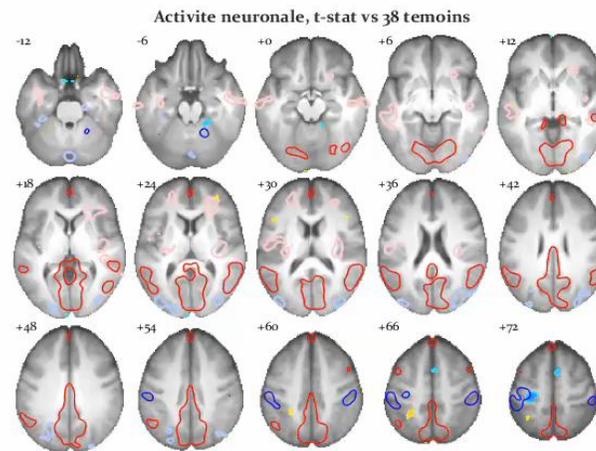
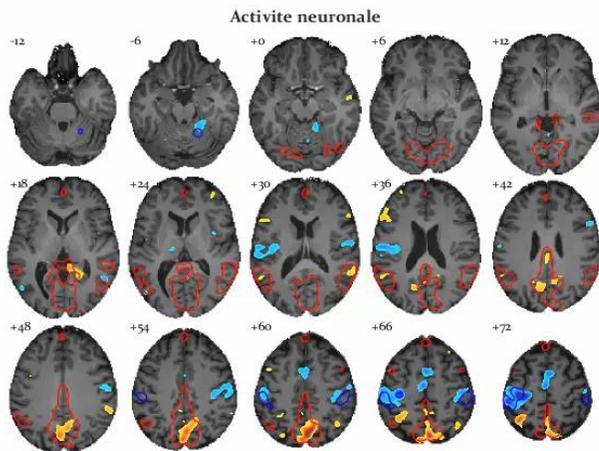
Maintenez le regard

t-distributed stochastic neighbor embedding
Couleurs décalées de 4.1 sec (HRF)



Comment le démontrer lorsqu'on ne sait pas à
quoi correspond un processus normal ?

→ Prédicibilité inter-sujets.

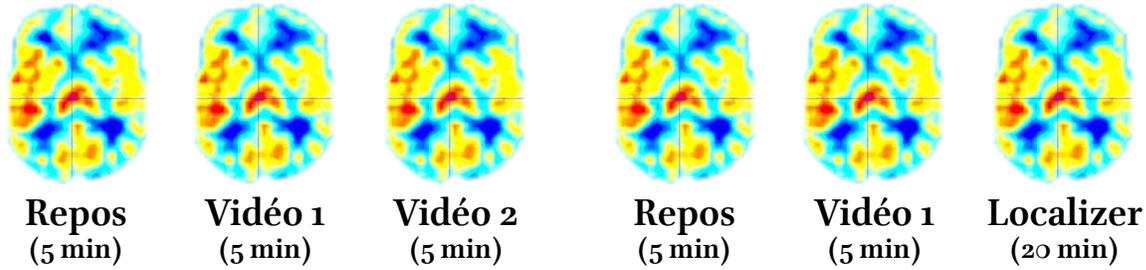




Perfusion PM/SMA comme biomarqueur

ASL 9,7ms

ASL 21ms



Conjonction SPM-SnPM

Conjonction SPM-SnPM

vs 41 CTR

Conjonction ASL 9,7 – ASL 21 ms

Seuils $z > 2$, $k > 1$ cc

→ MAJ Bayésienne

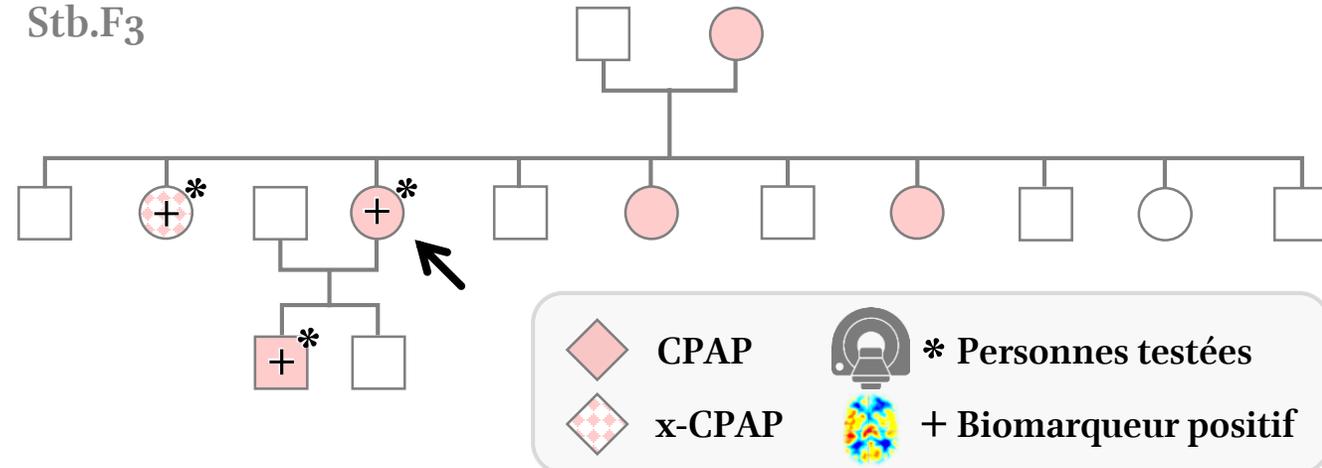
Population $n_{PPC} = 24$, $n_{nPPC} = 34$

- Sensibilité = 82%
- Spécificité = 95%

2^e étude : → 2 cas diagnostics incertains correction diagnostique
 → 1 cas familial de phénotype étendu (x-CPAP)

(schizotypie, impulsivité, parakinésies, raideur, OH...)

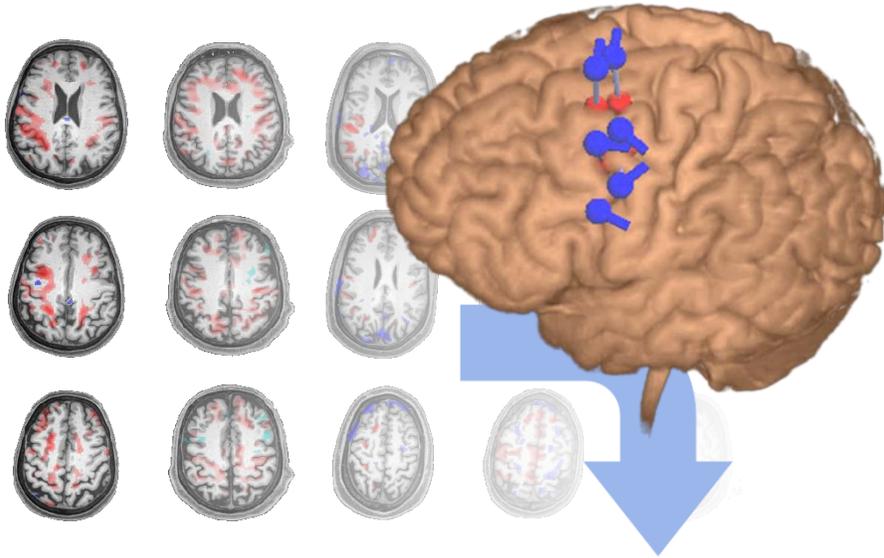
Stb.F3





Intervention : ↗ inhibition intra-corticale

(SMA/cxPM)

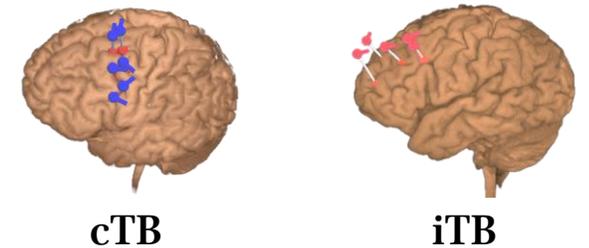
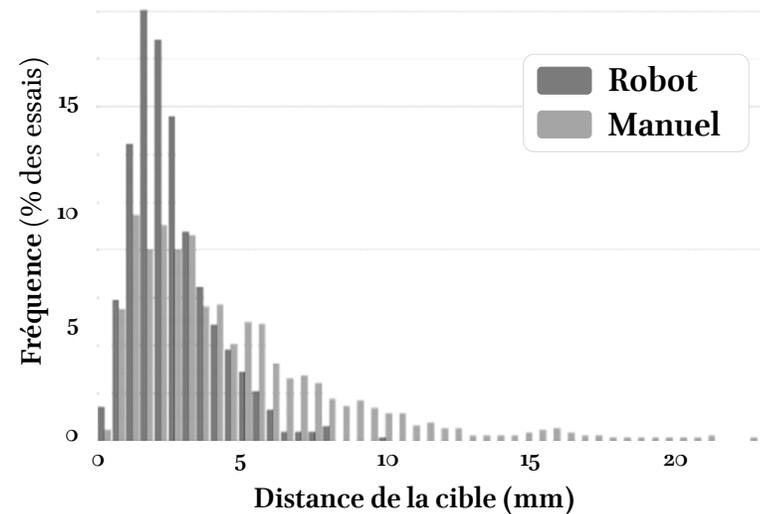


→ **Positionnement robotisé sous neuro-navigation :**

- Rapide
- Confort accru (patient et opérateur)
- Précision et reproductibilité accrues

→ **Protocoles accélérés :**

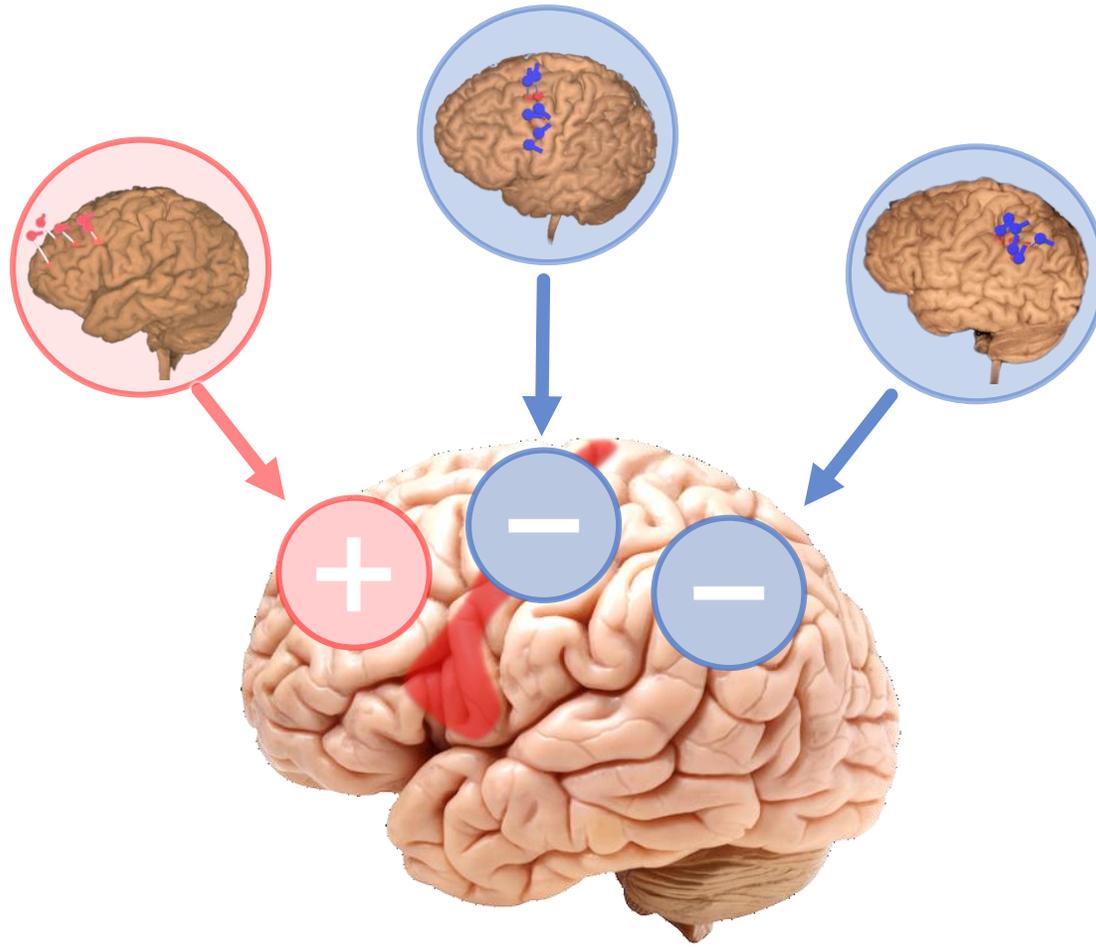
- Cibles multiples (4-5)/ session
- cTB^{\ominus} , iTB^{\oplus} : 0,7 à 3,4 min / cible
- 4 sessions / jour (> 1 h d'intervalle)
- 5 jours consécutifs



Equivalent à
100 sessions en 1 semaine !



Preuve de concept

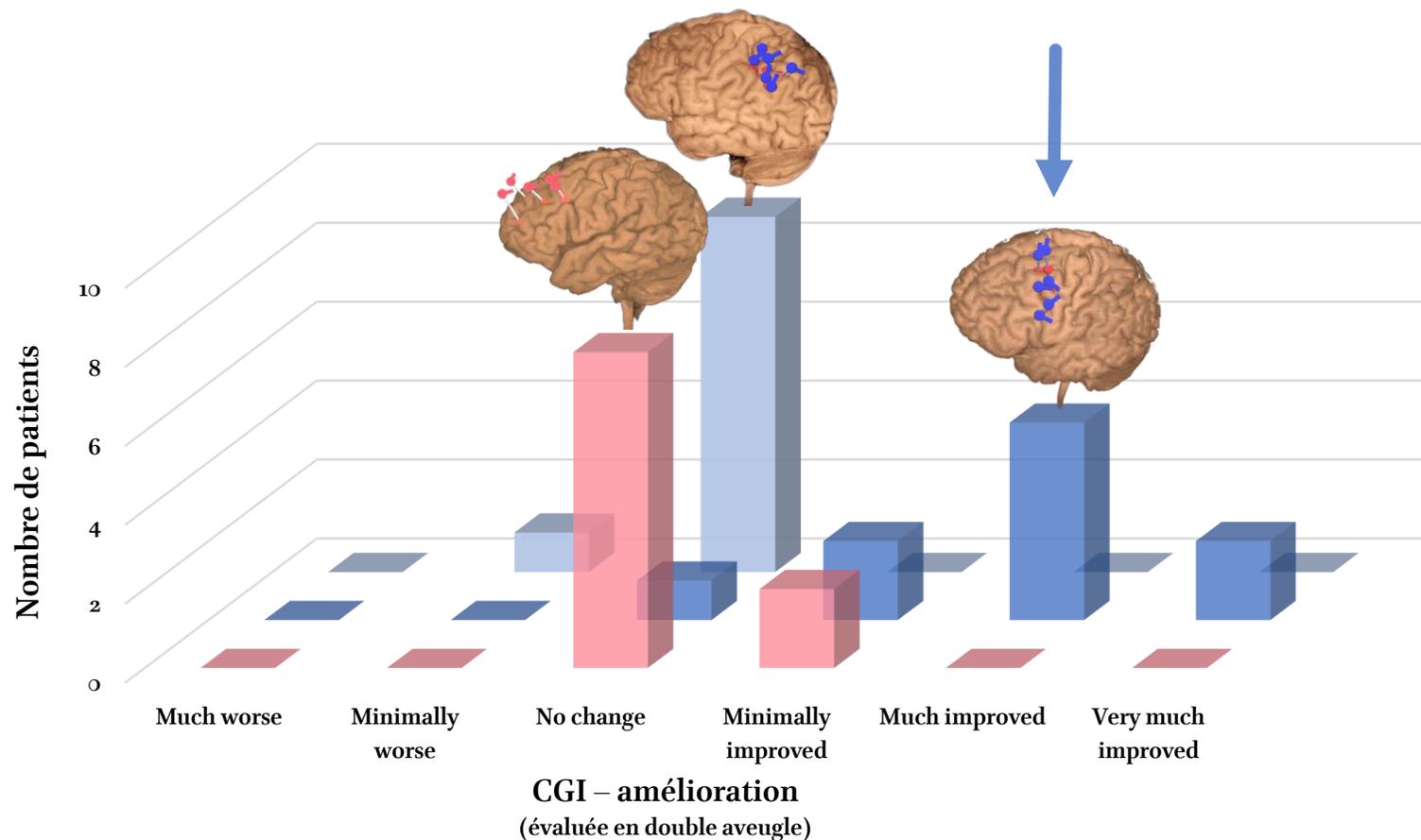


→ **Etude en cross-over (ordre randomisé)**

- Inhibition PMC/SMA
- *vs* stimulation DLPFC (actif)
- *vs* inhibition pariétale (contrôle)



Preuve de concept



→ **Etude en cross-over** (ordre randomisé)

- Inhibition PMC/SMA
- *vs* stimulation DLPFC (actif)
- *vs* inhibition pariétale (contrôle)

→ **Résultats intermédiaires** (n = 10)

- \searrow Σ déficitaire (\hat{S} négatifs)
= reprennent activités
- Spécifique pour inhibition SMA/PMC
- Maintient (amplification) de l'amélioration avec répétitions !
(6 patients, 0.3 – 2/M, tentative arrêt, 4 à 6 mois)

**Renforcement de l'inhibition
SMA/PMC améliore le Σ résiduel**

Si on devait se résumer

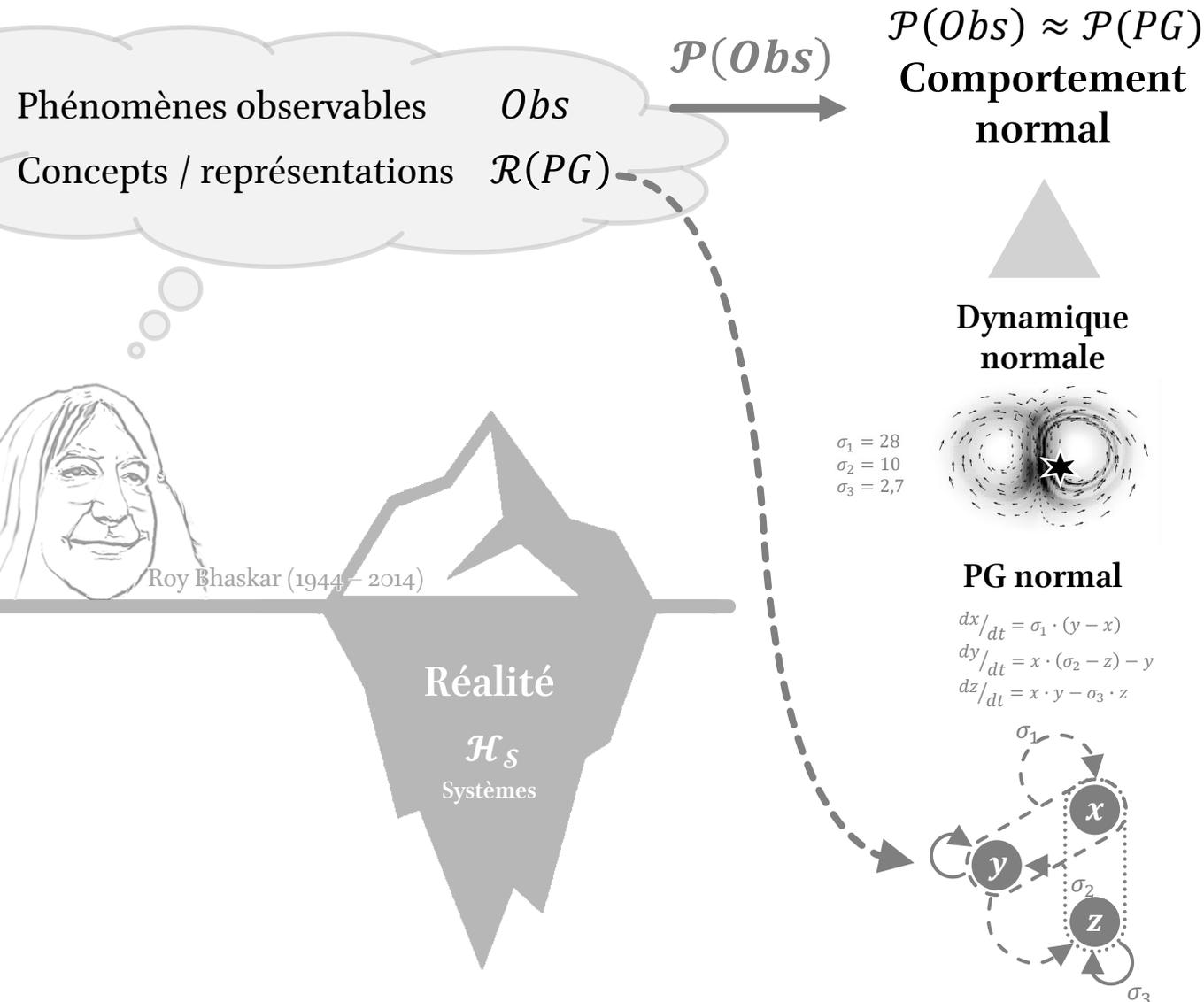
Inscription dans les processus supra-individuels (sélection directionnelle, sélection stabilisatrice)

Contraintes en termes de probabilités



C'est quoi « être normal(e) » ?

Pour un adulte à maturité reproductive



Distribution fréquentielle sous contraintes adaptatives reproductives

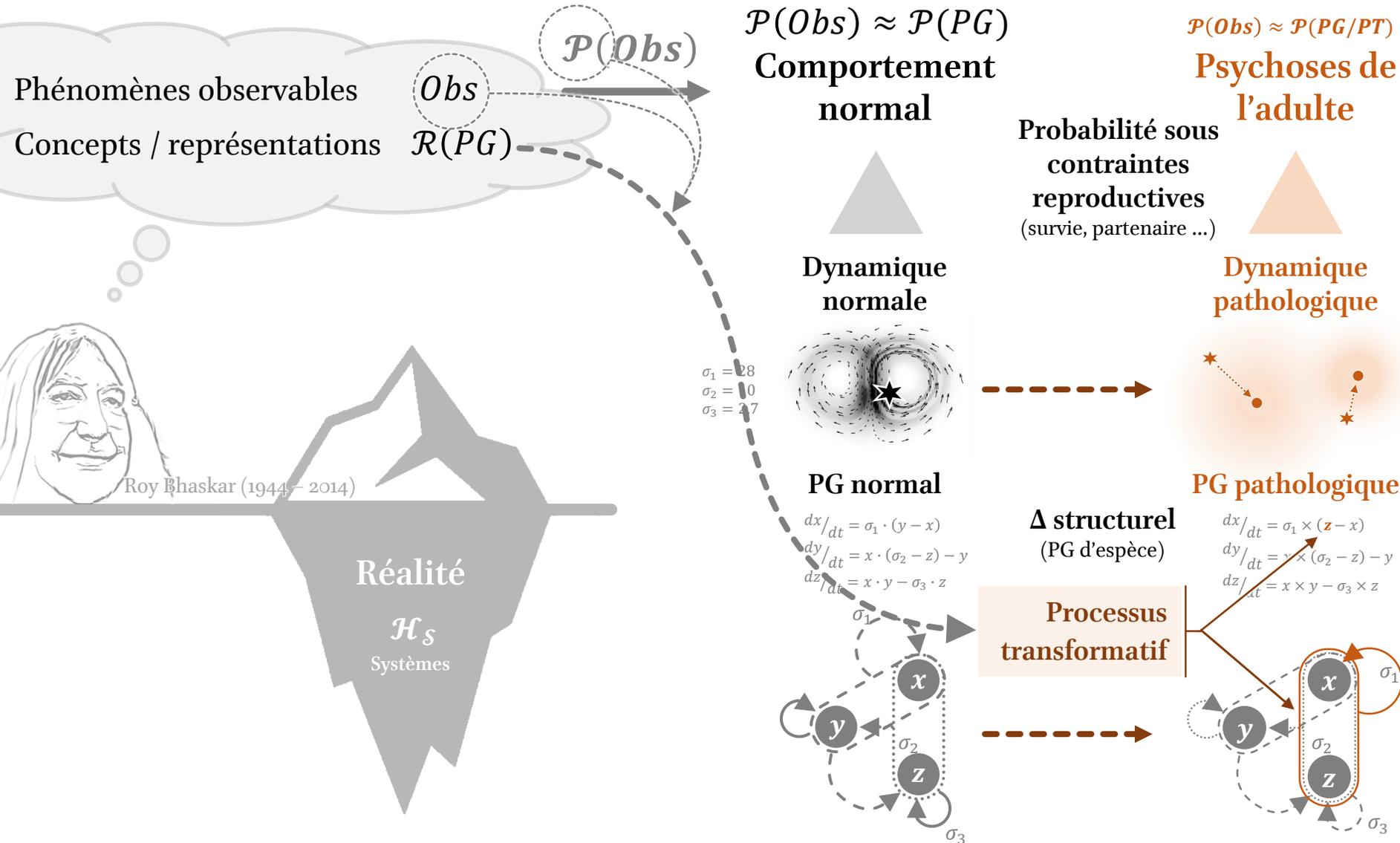
- Population adaptée à son environnement
- Effet normatif de la sélection stabilisatrice ($P_s^-(PT)$)

Quelles diversité ?

Pour plus tard...



C'est quoi « être psychotique » ?



→ Endémique

- Présente > 3 G
- \emptyset fluctuations d'incidence (ou de prévalence si chronique) = $\mathcal{P}(Obs)$ stable

→ Sous pression de sélection

- (stabilisatrice) \pm toutes les psychoses
- \searrow fertilité relative ($\tau_{FR} < 1$)
- Pathologies de l'adulte et de l'enfant

→ Heuristiques basées sur la rareté

- (H. du syndrome rare, H. longitudinale, H. d'agrégation familiale)
- $\mathcal{P}(Obs) < 5 \text{ ‰}$
- Prévalence élevée → facteur d'entretien (mutations instables, compensation p.ex.)



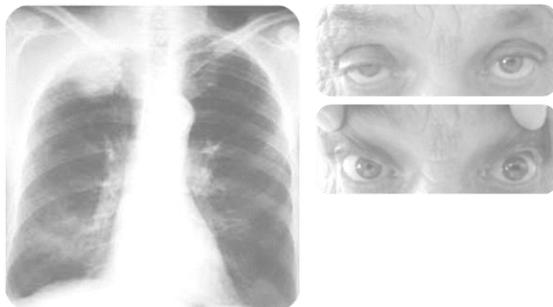
Psychoses : heuristiques basées sur la rareté

REM : ici psychose = dysfonctionnement d'un ou plusieurs système(s)



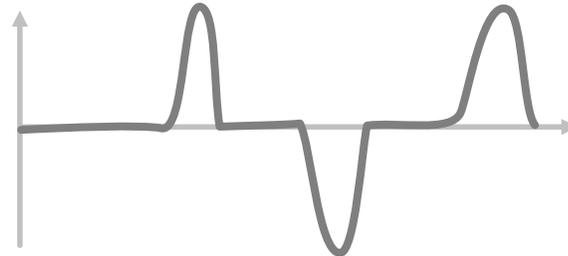
Heuristique du syndrome rare

Rare > commun
Pour la reconnaissance
typologique
(Sd de Pancoast-Tobias)



Heuristique longitudinale

1 patient = 1 phénotype
Pas/peu de recours à la
survenue d'autres pathologies
(comorbidité p.ex.)



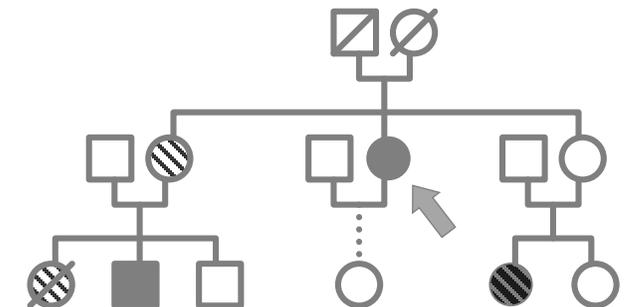
Pourquoi ?

Conditions de validité ?



Heuristique d'agrégation familiale

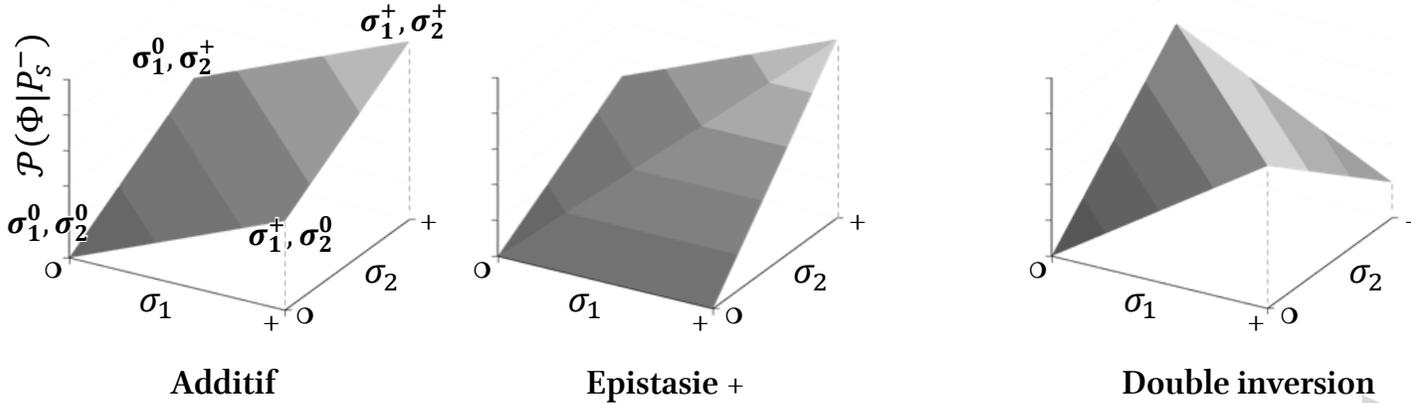
Cas dans familles multiplexes
= 1 phénotype
(même cause > ressemblance)





Conditions de validité de la rareté

Epistasie inter-gènes ou inter-allélique (si hétérozygotie)



Additif

Epistasie +

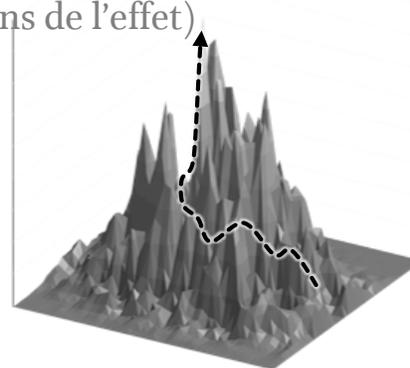
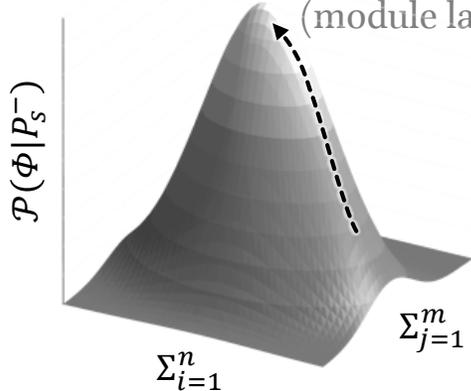
Double inversion

Linéaire

Non-linéaire

Epistasie d'intensité
(module la taille d'effet)

Epistasie d'inversion
(inverse le sens de l'effet)



Paysage évolutif Lisse

Rugueux

En dehors de :

- L'impact reproductif
- Et d'une épidémiologie endémique.

Suppose aussi un paysage évolutif lisse :

- Condition remplie par les maladies monogéniques sans / peu d'épistasie inter-allélique
- Pas si multigénique avec épistasie d'inversion

σ_i : Paramètres (SNP, allèle, gène)

$\sum_{i=1}^n$: Espace des paramètres (séquences génétiques)

$\mathcal{P}(\Phi|P_s^-)$: Probabilité du phénotype Φ en fonction pression sélection P_s^- (\propto niveau d'adaptation)

Merci de votre attention