

11

Facteurs génétiques

Mieux connaître les facteurs étiologiques en cause dans le trouble des conduites de l'enfant implique de progresser dans la compréhension des facteurs de risque génétiques. Dans le trouble des conduites comme dans toute pathologie multifactorielle, le déterminisme génétique s'articule autour de la notion de susceptibilité génétique. Les facteurs génétiques augmentent un risque, modifient l'expression d'un trouble. Ils sont à appréhender dans une dynamique d'interactions entre les différents facteurs étiologiques, et non dans un lien de causalité directe.

Évaluer la susceptibilité génétique au trouble des conduites renvoie à identifier ses liens aux autres troubles du comportement de l'enfant. En effet, les troubles externalisés et internalisés présentent une vulnérabilité commune principalement liée à l'environnement partagé, quand l'influence génétique est spécifique à chacun des troubles (Gjone et Stevenson, 1997).

Les études épidémiologiques permettent d'évaluer la part de susceptibilité génétique et environnementale spécifique au trouble des conduites, au trouble oppositionnel avec provocation, et au trouble déficit de l'attention/hyperactivité. Ces mêmes études apportent une estimation des facteurs génétiques communs aux troubles du comportement de l'enfant.

La recherche génétique en psychiatrie ouvre ainsi vers des modèles étiopathogéniques transcatégoriels et ambitionne d'identifier la nature des interactions gène-environnement dans l'émergence des troubles. De plus, les travaux de génétique moléculaire donnent l'occasion de repérer les protéines impliquées dans la vulnérabilité biologique. La multiplication récente des publications impose une revue descriptive des études de génétique moléculaire pour identifier les gènes de susceptibilité.

Études d'agrégation familiale

Les études d'agrégation familiale du trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) sont nombreuses. Toutes retrouvent un excès de TDAH chez les apparentés de sujets hyperactifs en comparaison des apparentés de sujets

témoins. Une revue des études publiées (tableau 11.I) montre une fréquence de TDAH quatre à dix fois plus importante chez les apparentés au premier degré. Les chiffres moyens les plus souvent rapportés dans la littérature sont ceux de Biederman et coll. (1990) retrouvant un diagnostic de TDAH chez 25 % des apparentés du premier degré contre 5 % en population témoin. La survenue de TDAH est d'emblée moins fréquente en cas de parenté plus éloignée (Faraone et coll., 1994). La forte agrégation familiale semble stable quel que soit le sexe de l'enfant atteint (Faraone et coll., 2000).

Tableau 11.I : Études d'agrégation familiale dans le trouble déficit de l'attention/hyperactivité

| Références | Âge (ans) | Critères | Malades | Témoins | Degré de parenté | Apparentés atteints | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|---------|---------|--------------------------------------|---------------------|----------|---------|-----|
| | | | | | | Malades | | Témoins | |
| | | | | | | N | % | N | % |
| Morrison et Stewart, 1971 | 6 à 18 | Stewart | 59 | 41 | 1 ^{er} | 12/118 | 10 | 2/82 | 2,5 |
| Cantwell, 1972 | 5 à 9 | Stewart | 50 | 50 | 1 ^{er} et 2 ^e ** | 61/966 | 6,3 | 6/931 | 0,6 |
| Welner et coll., 1977 | 10 à 12 | Stewart | 50 | 74 | 1 ^{er} | 11/42 | 26 | 5/54 | 9 |
| Biederman et coll., 1986, 1990 | 6 à 17 | DSM-III | 73 | 26 | 1 ^{er} | 66/264 | 25 | 4/92 | 4,6 |
| Faraone et coll., 1994 | 6 à 17 | DSM-III-R | 140 | 120 | 2 ^e | 63/1201 | 5,2 4 | 28/959 | 3 |
| Faraone et coll., 1997 | 6 à 17 | DSM-III-R | 126 | 92 | 1 ^{er} | 85/428 | 20 | 14/304 | 5 |
| Faraone et coll., 2000 | 6 à 18 | DSM-III-R | 140 | 120 | 1 ^{er} | 69/260 | 29 | 23/369 | 7 |
| Biederman et coll., 1999 | | | | | | | | | |
| Faraone et coll., 1991a* | | | | | | | | | |

*filles uniquement ; **parents, oncles, tantes et grands-parents

Aucune étude n'a recherché l'agrégation du trouble des conduites (TC) et du trouble oppositionnel avec provocation (TOP) de manière indépendante du TDAH. C'est à partir des mêmes échantillons que le statut pour les diagnostics de TC et de TOP a été établi chez les apparentés d'enfants présentant un TDAH. Ces études sont utiles à la compréhension des liens entre les trois pathologies par l'analyse de leur co-agrégation familiale. Elles permettent de différencier une absence totale de facteurs étiologiques communs

(aucune co-agrégation familiale), la présence de facteurs étiologiques communs pouvant s'exprimer indifféremment par chacun des troubles (co-agrégation familiale aléatoire), et la présence de facteurs étiologiques particuliers aux formes comorbides (agrégation familiale spécifique des troubles comorbides).

Les apparentés de sujets hyperactifs présentent une fréquence de TC multipliée par 2 à 4 en comparaison des témoins, ainsi qu'une augmentation du risque de sociopathie définie au sens large (TC, personnalité antisociale, TOP) (tableau 11.II).

Tableau 11.II : Agrégation familiale du trouble des conduites dans les familles d'hyperactifs

| Références | Âge (ans) | Critères | Malades | Témoins | Degré de parenté | Apparentés atteints | | | |
|--------------------------------|-----------|--------------|---------|---------|--------------------------------------|---------------------|------|---------|-----|
| | | | | | | Malades | | Témoins | |
| | | | | | | N | % | N | % |
| Morrison et Stewart, 1971 | 6 à 18 | O'Neal* | 59 | 41 | 1 ^{er} | 5/59 | 8,5 | 0/41 | 0 |
| Cantwell, 1972 | 5 à 9 | Sociopathie* | 50 | 50 | 1 ^{er} et 2 ^e ** | 30/514 | 5,8 | 1/501 | 0,2 |
| Biederman et coll., 1986, 1990 | 6 à 17 | DSM III* | 73 | 26 | 1 ^{er} | 62/264 | 23,4 | 4/92 | 4,3 |
| Biederman et coll., 1992 | 6 à 17 | DSM III-R | 140 | 120 | 1 ^{er} | 60/454 | 13 | 23/368 | 6 |
| Faraone et coll., 1997 | 6 à 17 | DSM III-R | 126 | 92 | 1 ^{er} | 47/428 | 11 | 11/304 | 4 |
| Faraone et coll., 2000*** | 6 à 18 | DSM III-R | 140 | 120 | 1 ^{er} | 45/417 | 10,8 | 19/369 | 5 |

*Critères sociopathie regroupant trouble des conduites, personnalité antisociale, trouble oppositionnel (Biederman et coll., 1992) ; sociopathie seule (Cantwell, 1972 ; Morrison et Stewart 1971) ; **parents, oncles, tantes et grands-parents ; ***filles uniquement

L'augmentation de fréquence du trouble des conduites dans les familles d'hyperactifs apparaît modérée. En fait, plusieurs études récentes ont montré que cette augmentation du risque était spécifique à la comorbidité entre TC et TDAH. Les apparentés du premier degré d'un enfant présentant une forme de TDAH comorbide au TC présentent un risque de développer un TC de 23 à 35 %, contre 6 à 16 % pour les apparentés de TDAH sans comorbidité pour le trouble des conduites et 5 % chez les témoins sains (tableau 11.III). La présence de TC chez les apparentés de TDAH semble ainsi associée à la présence de TC chez les proposants. Le trouble des conduites ne s'agrège pas au TDAH mais aux formes comorbides de TDAH.

Les mêmes études familiales ont montré que la présence de TC chez des apparentés de TDAH+TC est le plus souvent comorbide à un TDAH. En effet, en cas d'apparenté à un enfant présentant une forme comorbide, 39 à 56 % des sujets présentent eux-mêmes une association TC+TDAH contre 7 à 12 % qui présentent un trouble des conduites non comorbide à un TDAH (Biederman et coll., 1992 ; Faraone et coll., 1997 ; Faraone et coll., 2000). C'est donc la forme comorbide TDAH+TC qui s'agrège dans les familles.

Tableau 11.III : Agrégation familiale du trouble des conduites dans les familles d'hyperactifs en fonction de la présence de trouble des conduites chez le cas index

| Références | Âge (ans) | Critères | Malades | Témoins | Degré de parenté | TC chez les apparentés de : | | | | | |
|-------------------------|-----------|-----------|---------|---------|------------------|-----------------------------|----|--------------|-----|---------|---|
| | | | | | | TDAH+TC | | TDAH sans TC | | Témoins | |
| | | | | | | N | % | N | % | N | % |
| Faraone et coll., 1997 | 6-17 | DSM-III-R | 126 | 92 | 1 ^{er} | 27/126 | 23 | 20/302 | 6,6 | 11/304 | 4 |
| Faraone et coll., 2000* | 6-18 | DSM-III-R | 140 | 120 | 1 ^{er} | 9/40 | 23 | 36/377 | 9,5 | 19/369 | 5 |
| Smalley et coll., 2000 | 5-25 | DSM-IV | 132 | | fratrie | | 30 | | 13 | | |
| Smalley et coll., 2000 | 5-25 | DSM-IV | 132 | | parents | 14/40 | 35 | 15/92 | 16 | | |

*filles uniquement

Les études d'agrégation familiale du TDAH montrent également une plus grande fréquence de trouble oppositionnel chez les apparentés d'enfants présentant un TDAH associé à un TOP par comparaison à des témoins (tableau 11.IV).

Tableau 11.IV : Agrégation familiale du trouble oppositionnel dans les familles d'hyperactifs

| Références | Âge (ans) | Critères | Malades | Témoins | Degré de parenté | Apparentés atteints de TOP | | | |
|--------------------------------|-----------|-----------|---------|---------|------------------|----------------------------|------|---------|-----|
| | | | | | | Malades TDAH+TOP | | Témoins | |
| | | | | | | N | % | N | % |
| Biederman et coll., 1986, 1990 | 6-17 | DSM-III | 73 | 26 | 1 ^{er} | 62/264 | 23,4 | 4/92 | 4,3 |
| Biederman et coll., 1992 | 6-17 | DSM-III-R | 140 | 120 | 1 ^{er} | 59/454 | 13 | 21/368 | 6 |
| Faraone et coll., 1997 | 6-17 | DSM-III-R | 126 | 92 | 1 ^{er} | 28/190 | 15 | 13/304 | 4 |
| Faraone et coll., 2000* | 6-18 | DSM-III-R | 140 | 120 | 1 ^{er} | 13/117 | 11 | 18/369 | 5 |

*filles uniquement

Ces études montrent donc une co-ségrégation du TDAH et du trouble des conduites au sein des familles d'enfants hyperactifs. Cette observation a été répliquée sur plusieurs échantillons, aussi bien pour les filles que pour les garçons (Lahey et coll., 1988 ; Frick et coll., 1991 ; Biedeman et coll., 1992 ; Faraone et coll., 2000) et reste maintenue dans le temps dans un suivi longitudinal sur quatre ans (Faraone et coll., 1997).

C'est à partir de cette co-ségrégation que de nombreux auteurs argumentent en faveur d'un sous-type familial de trouble du comportement de l'enfant évocateur d'une base étiologique particulière. Un des enjeux des études familiales est en effet l'identification de sous-groupes étiologiquement plus homogènes. Cela a évidemment des implications dans la recherche de gènes de susceptibilité. Reste que les études familiales ne permettent pas de différencier les facteurs familiaux liés à l'environnement, des facteurs génétiques.

Au total, il existe une agrégation familiale du TDAH. Le fait d'être apparenté à un enfant hyperactif augmente également le risque de présenter un trouble des conduites et/ou un trouble oppositionnel. Cette co-agrégation familiale suggère une base étiologique commune.

L'analyse de cette co-agrégation montre, en fait, que seules les formes de TDAH comorbides aux TC augmentent le risque pour les apparentés de présenter un TC. De plus, les TC présents chez les apparentés de sujets à formes comorbides TDAH+TC sont le plus souvent associés à un TDAH. Cette co-ségrégation du TDAH et du trouble des conduites plaide pour un sous-type familial de TDAH associé à des conduites antisociales, dont les mécanismes étiologiques seraient partiellement distincts des formes familiales de TDAH sans comorbidité.

Études d'adoption

Les études familiales d'adoption permettent de différencier les facteurs étiologiques environnementaux, des facteurs génétiques. Leur principe est de comparer les corrélations dans des mesures dimensionnelles des enfants adoptés avec leurs parents biologiques et adoptifs, ou entre des frères biologiques et des frères adoptifs non liés biologiquement.

Concernant l'hyperactivité, les études suggèrent une large part génétique dans la variance phénotypique. Les scores d'héritabilité génétique varient de 39 à 74 % (Morrison et Stewart 1973 ; Safer, 1973 ; Cantwell, 1975 ; Plomin, 1991 ; Van der Valk et coll., 1998a ; Sprich et coll., 2000).

Les résultats des études d'adoption dans le cas du trouble des conduites sont très hétérogènes. Une des raisons de cette hétérogénéité est le type de méthodologie à laquelle ces études recourent. En effet, de nombreuses études d'adoption utilisent un modèle parent-enfant. La sémiologie des parents bio-

logiques est repérée sur des registres légaux, en absence d'évaluation du trouble des conduites. Le seul comportement antisocial pris en compte est la présence de condamnations judiciaires en général pour faits délictueux. Ces études retrouvent une relation entre le nombre de condamnations des garçons avec le nombre de condamnations chez leur père biologique (Bohman et coll., 1982 ; Sigvardsson et coll., 1982 ; Mednick et coll., 1984). La part de variabilité attribuée aux gènes est ainsi estimée à 59 % contre 19 % d'influence purement environnementale et 22 % d'interaction gène-environnement (Cloninger et coll., 1982).

Une méthodologie plus adaptée est la comparaison des corrélations entre frères biologiques et adoptifs (tableau 11.V). Cela permet une évaluation sémiologique de tous les sujets et palie au manque d'évaluation rétrospective des études parents-enfants. Toutefois, certaines publications comparent des fratries adoptées non apparentées biologiquement à des fratries vivant au sein du foyer familial biologique ; un biais dû à l'adoption elle-même intervient alors (Deater-Deckard et Plomin, 1999). L'étude la plus rigoureuse est celle de Van der Valk et coll. (1998a) qui évalue le comportement perturbateur dans un modèle solide de comparaison entre fratrie biologique adoptée et fratrie adoptée non liée biologiquement. Cette étude permet d'estimer une héritabilité de 55 % pour les troubles externalisés.

Tableau 11.V : Études d'adoption dans les conduites antisociales de l'enfant

| Références | Âge (ans) | Dimension | Outils | Biologiques N | Adoptés N | r sibs bio | r sibs non bio | h ² | c ² | e ² |
|----------------------------------|-----------|---------------------------|--------|---------------|-----------|------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Van der Valk et coll., 1998a* | 10-15 | Troubles Externalisés | CBCL | 111 | 221 | 0,47 | 0,19 | 55 | 19 | 26 |
| | | Délinquance | CBCL | 111 | 221 | 0,43 | 0,24 | 34 | 25 | 41 |
| | | Agression | CBCL | 111 | 221 | 0,42 | 0,13 | 61 | 13 | 26 |
| Deater-Deckard et Plomin, 1999** | 7-12 | Délinquance | CBCL | 94 | 78 | 0,24 | 0,14 | 17 | 13 | 70 |
| | | Agression | CBCL | 94 | 78 | 0,25 | 0,06 | 49 | 0 | 51 |
| Mednick et coll., 1984* | >15 | Condamnations judiciaires | | 40 | 126 | 0,2 | 0,13 | | | |

h² : héritabilité génétique, c² : environnement partagé, e² : environnement non partagé. *comparaison de fratries biologiques adoptées (sibs bio) versus fratries non biologiques adoptées (sibs non bio) ; **comparaison de fratries biologiques non adoptées versus fratries non biologiques adoptées ; CBCL : *Child Behaviour Checklist*

Les études d'adoption utilisant un modèle parent-enfant, si elles sont limitées dans l'estimation du poids génétique, sont en revanche opérantes dans l'évaluation des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux. Ainsi, O'Connor et coll. (1998) montrent une corrélation significative entre les antécédents biologiques de personnalité antisociale et certaines stratégies éducatives des parents adoptifs (« *negative control* » : retrait, induc-

tion de culpabilité), ainsi qu'une corrélation entre « *negative control* » et troubles externalisés ($r=0,34$ et $p<0,01$). De même, Ge (1996) trouve un lien significatif entre des antécédents psychiatriques du père biologique et de mauvaises stratégies éducatives des parents adoptifs (hostilité $p<0,05$; froideur $p<0,01$; discordance $p<0,01$). Cadoret et coll. (1995), retrouvent ces interactions gènes-environnement dans les scores d'agressivité et de trouble des conduites ($p<0,05$), mais pas dans la personnalité antisociale adulte. Ces études soulignent l'importance du terrain biologique de l'enfant lui-même dans les pratiques éducatives des parents adoptifs, considérées comme une caractéristique familiale essentielle dans le développement des comportements délinquants. Elles pourraient témoigner de la présence d'un tempérament biologique hérité et d'un effet bidirectionnel d'interaction entre parents et enfants. Dans une étude portant sur 171 adoptés, O'Connor et coll. (2003) montrent un lien entre les symptômes de troubles externalisés et les antécédents d'émotionnalité négative (trait tempéramental associé aux troubles externalisés) chez les mères biologiques, seulement en cas de séparation survenant au sein du foyer adoptif. Or, la séparation, et plus généralement l'adversité dans la famille, est un facteur associé au trouble des conduites. Ces données suggèrent ainsi l'importance du cumul des facteurs de risque biologiques et environnementaux et ouvrent vers l'hypothèse d'une susceptibilité génétique démasquée par les événements de vie.

Études de jumeaux

Les études de jumeaux permettent d'estimer la part des facteurs génétiques, de l'environnement partagé (c^2) et de l'environnement non partagé (e^2). Ces études comparent les corrélations entre jumeaux monozygotes et dizygotes issus de population générale. L'héritabilité génétique (h^2) est la part de la variance phénotypique expliquée par les facteurs génétiques et exprimée en pourcentage de la variance totale. L'héritabilité correspond ainsi au pourcentage d'explication de la maladie due aux différences interindividuelles du génome. Elle comprend les facteurs génétiques additifs, c'est-à-dire le poids des différents gènes comprenant leur interaction mutuelle. Ainsi, de hauts scores n'impliquent pas qu'un gène, puisse à lui seul conférer une vulnérabilité importante. De plus, le fait que ces études soient réalisées en population générale suggère le rôle de polymorphismes génétiques communs et non de mutations rares.

Études de jumeaux dans les troubles externalisés

Beaucoup d'études publiées évaluent les troubles du comportement perturbateur de l'enfant, dans leurs sens large. Elles font le plus souvent appel à

l'échelle CBCL (*Child Behaviour Checklist*) ; cette échelle permet d'obtenir un score global des troubles externalisés et recouvre les conduites d'hyperactivité motrice, d'opposition, et d'agressivité. Les études menées renseignent sur l'influence génétique concernant ces conduites prises dans leur globalité. Elles permettent d'évaluer les variations dans l'héritabilité en fonction de l'âge, du sexe, ou des sous-dimensions.

Les études réalisées chez les enfants d'âge préscolaire estiment des scores d'héritabilité compris entre 34 et 58 % (tableau 11.VI). Une étude retrouve une différence significative en fonction du sexe, évaluant l'héritabilité à 75 % pour les filles et 50 % pour les garçons (Van der Valk et coll., 1998b). La part de l'environnement non partagé est comprise entre 25 et 42 % ; elle est maximale sur un échantillon d'enfants âgés de 19 mois évalués par des mesures d'agression physique (Dionne et coll., 2003).

Tableau 11.VI : Études de jumeaux en âge préscolaire dans les troubles externalisés

| Références | Âge | Instrument | MZ N | DZ N | Dimension | Sexe | rMZ | rDZ | h ² | c ² | e ² |
|-----------------------------|-----------|-------------------|---------|---------|-----------------------|--------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| Schmitz et coll., 1995 | 2 à 4 ans | CBCL/2-3 | 77 | 183 | Troubles externalisés | M+F | 0,70 | 0,44 | 34 | 32 | 34 |
| Van der Valk et coll., 1998 | 2 à 4 ans | CBCL/2-3 | 1 328 | 2 292 | Troubles externalisés | M F | 0,78 0,81 | 0,58 0,52 | 50 75 | 22 0 | 28 25 |
| Dionne et coll., 2003 | 19 mois | Activity level QS | 107 | 174 | Agression physique | M+F | | | 58 | 0 | 42 |

MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes ; évaluation parentale : CBCL (*Child Behaviour Checklist*)

Une revue des études réalisées chez des enfants en âge scolaire retrouve une héritabilité des comportements perturbateurs estimée entre 38 et 81 %. Plusieurs études démontrent une part croissante des facteurs génétiques avec l'âge, avec une diminution progressive du poids des facteurs d'environnement partagé (Schmitz et coll., 1995 ; Gjone et Stevenson, 1997). Gjone et Stevenson (1997) estiment ainsi le poids génétique à 40 % chez des enfants de 5 à 9 ans contre 60 % pour des sujets de 12 à 15 ans. Il s'agit toutefois d'études transversales en âges différents et non d'évaluations longitudinales (tableau 11.VII).

Arseneault et coll. (2003) rapportent des arguments pour un caractère génétique plus fort dans les conduites perturbatrices généralisées à toutes les situations (foyer, école) avec une héritabilité de 82 % contre des valeurs plus faibles en cas d'utilisation d'une seule source d'information (30 à 76 %). Ils font l'hypothèse d'un caractère génétique plus marqué dans les troubles externalisés sévères et permanents (trans-situationnels), plaidant pour la pertinence du diagnostic catégoriel.

Tableau 11.VII : Études de jumeaux dans les troubles externalisés chez l'enfant d'âge scolaire

| Références | Âge (ans) | Instrument | MZ N | DZ N | Dimension | Informant | Sexe | r MZ | r DZ | h ² | c ² | e ² |
|---------------------------|-----------|------------|------|------|-------------------------|-----------|------|-----------|-----------|----------------|----------------|----------------|
| Schmitz et coll., 1994 | 4-18 | CBCL/4-18 | 66 | 147 | Troubles externalisés | Mère | M+F | 0,83 | 0,44 | 57 | 22 | 21 |
| Schmitz et coll., 1995 | | | | | | | | | | | | |
| Edelbrock et coll., 1995 | 7-15 | CBCL/4-18 | 99 | 82 | Troubles externalisés | Mère | M+F | 0,79 | 0,53 | 51 | 28 | 21 |
| McGuffin et Thapar, 1997 | 8-16 | QS Olweus | 43 | 38 | Score antisocial | Enfant | M+F | 0,81 | 0,29 | 81 | 0 | 19 |
| Gjone et Stevenson, 1997 | 5-9 | CBCL/4-18 | 526 | 389 | Troubles externalisés | Mère | M | 0,94 | 0,67 | 46 | 47 | 7 |
| | | | | | | | F | 0,88 | 0,68 | 38 | 50 | 12 |
| | 12-15 | CBCL/4-18 | 526 | 389 | Troubles externalisés | Mère | M | 0,89 | 0,63 | 57 | 32 | 10 |
| | | | | | | | F | 0,87 | 0,57 | 65 | 23 | 12 |
| Simonoff et coll., 1998 | 8-16 | QS Olweus | 268 | 166 | Score antisocial | Mère | M | | | 14-58 | 18-61 | 14-33 |
| | | | | | | Enfant | M | | | 13-21 | 11 18 | 67-71 |
| Eley et coll., 1999* | 7-9 | CBCL/4-18 | 336 | 686 | Sous-score agressif | Mère | M | 0,72 | 0,41 | 62 | 11 | 27 |
| | | | | | | Mère | F | 0,82 | 0,45 | 75 | 7 | 18 |
| | | | | | | Mère | M | 0,71 | 0,59 | 30 | 44 | 26 |
| | | | | | | Mère | F | 0,78 | 0,6 | 41 | 37 | 22 |
| Eley et coll., 1999** | 8-16 | CBCL/4-18 | 223 | 268 | Sous-score non agressif | Mère | M | 0,68 | 0,45 | 50 | 18 | 32 |
| | | | | | | Mère | F | 0,77 | 0,44 | 76 | 0 | 24 |
| | | | | | | Mère | M | 0,65 | 0,66 | 0 | 64 | 36 |
| | | | | | | Mère | F | 0,75 | 0,57 | 47 | 27 | 26 |
| Arseneault et coll., 2003 | 5 | CBCL/4-18 | 1109 | | Troubles externalisés | Mère | M+F | 0,67 | 0,35 | 61 | 8 | 31 |
| Scourfield et coll., 2004 | 5-17 | SDQ | 265 | 356 | Troubles externalisés | Parents | M+F | 0,53-0,63 | 0,16-0,33 | 54-58 | 0 | 42-46 |

*Échantillon suédois ; **Échantillon britannique ; CBCL : Child Behaviour Checklist ; SDQ : Strengths and Difficulties Questionnaire

Études de jumeaux dans le TDAH

Les études de jumeaux estiment un poids génétique fort dans l'étiologie du TDAH (tableaux 11.VIII et 11.IX). Les résultats sont toutefois hétérogènes en fonction des instruments utilisés, des populations étudiées, de l'informant choisi. Les héritabilités génétiques estimées vont de 50 à 98 % en cas de cotation par les parents, de 39 à 81 % en cas de cotation par les enseignants, et sont les plus variables et les plus faibles en cas d'auto-évaluation (0 à 81 %). Les scores d'héritabilité apparaissent plus élevés en cas d'utilisation des critères du DSM, et dans les études catégorielles.

Une étude récente confirme la pertinence développementale de la catégorie diagnostique du TDAH. Rietveld et coll. (2004) démontrent une stabilité dans les scores d'héritabilité entre les dimensions « hyperactivité » à 3 ans et « inattention » à 7, 10 et 12 ans (70 à 74 %). L'étude est en faveur d'une influence génétique commune aux deux dimensions, la covariance étant sous influence génétique pour 76 à 92 %.

Si l'analyse globale par sous-score est assez hétérogène au sein de toutes les études, seules trois publications différencient les deux sous-dimensions dans le même échantillon. Deux études retrouvent des héritabilités plus importantes dans les sous-scores « hyperactivité » en comparaison des sous-scores « inattention » (Sherman et coll., 1997 ; Todd et coll., 2001c). Willcut et coll. (2000a) estiment, au contraire, une héritabilité plus élevée pour la sous-catégorie inattentionnelle (94 %) que pour la sous-catégorie hyperactive-impulsive (78 %) ; cependant, ces résultats concernent une population particulière dont les cas index sont suivis pour dyslexie. C'est d'ailleurs dans cette population qu'est retrouvé le score d'héritabilité le plus élevé, jusqu'à 98 % dans la première publication (Gilger et coll., 1992). Les auteurs montrent une vulnérabilité génétique commune aux deux troubles. Ils retrouvent un poids génétique de 95 % dans la covariance dyslexie-inattention (Willcut et coll., 2000a).

Par ailleurs, les formes de TDAH comorbides au trouble des conduites et au TOP semblent légèrement plus hérissables (Silberg et coll., 1996 ; Neuman et coll., 2001 ; Thapar et coll., 2001).

Le TDAH présente une susceptibilité génétique forte. L'héritabilité génétique est évaluée à 70-90%. Le poids des gènes semble plus élevé dans la dimension d'hyperactivité motrice et dans les formes comorbides aux autres troubles du comportement de l'enfant. La part attribuable aux facteurs d'environnement partagé, négligeable dans l'ensemble des études parues, ne doit pas faire occulter l'importance d'une action thérapeutique ou préventive sur les facteurs environnementaux. Il faut en effet souligner la difficulté de quantifier l'importance des interactions entre gènes et environnement dans les études de jumeaux. Les facteurs génétiques varient dans leur fréquence en fonction de la rencontre avec certains événements de vie. Ils ne sont définis qu'approximativement par le score d'héritabilité, qui inclut de fait une part des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux.

Tableau 11.VIII : Études de jumeaux du TDAH (études dimensionnelles)

| Auteur | Âge (ans) | Instrument (Critères) | MZ N | DZ N | Dimension | Informant | Sexe | r MZ | r DZ | SS | h ² | c ² | e ² |
|--|-----------|---------------------------------------|------|------|---------------------------|----------------|------|-----------|-----------|----|----------------|----------------|----------------|
| Willerman, 1973 | 1-13 | Activity level QS | 54 | 39 | Activité | Mère | M+F | 0,92 | 0,60 | | 77 | - | - |
| Edelbrock et coll., 1995 | 7-15 | CBCL/4-18 | 99 | 82 | Inattention | Mère | M+F | 0,68 | 0,29 | | 66 | 0 | 34 |
| Schmitz et coll., 1995 | 4-18 | CBCL/4-18 | 66 | 147 | Inattention | Mère | M+F | 0,74 | 0,20 | | 65 | 0 | 35 |
| Gjone et coll., 1996 | 5-15 | CBCL/4-18 | 526 | 389 | Inattention | Parents | M | 0,72-0,78 | 0,21-0,45 | | 66-73 | 0-12 | 22-27 |
| Silberg et coll., 1996 ; Eaves et coll., 1997 | 8-16 | CAPA (DSM-III-R) | 689 | 666 | Inattention-hyperactivité | Mère | F | 0,73-0,76 | 0,23-0,33 | | 75-76 | 0 | 24-25 |
| Levy et coll., 1997 | 4-12 | ATBRS (DSM-III-R) | 849 | 555 | Inattention-hyperactivité | Parents | M+F | 0,88 | 0,49 | | 75 | - | - |
| Sherman et coll., 1997 | 11-12 | DICA-R (DSM-III-R) | 194 | 94 | Inattention | Mère | M | 0,70 | 0,30 | | 69 | 0 | 31 |
| | | Conners | 194 | 94 | Inattention | Enseignant | M | 0,78 | 0,57 | | 39 | 39 | 22 |
| | | DICA-R (DSM-III-R) | 194 | 94 | Hyperactivité | Mère | M | 0,92 | 0,32 | | 91 | 0 | 9 |
| | | Conners | 194 | 94 | Hyperactivité | Enseignant | M | 0,69 | 0,42 | | 69 | 0 | 31 |
| Nadder et coll., 1998* | 7-13 | (CAPA derived) DSM-III-R et DSM-IV | 377 | 523 | Inattention-hyperactivité | Parents | M | 0,44 | nc | | 61 | - | 39 |
| | | | | | | F | 0,31 | nc | | 58 | - | 42 | |
| Young et coll., 2000 | 12-18 | DISC-IV (DSM-IV) | 172 | 162 | Inattention-hyperactivité | Sujets | M+F | 0,48 | 0,16 | | 51 | - | 49 |
| Coolidge et coll., 2000 | 6-12 | CPNI (DSM-IV) | 140 | 84 | Inattention-hyperactivité | Parents | M+F | 0,81 | 0,18 | | 82 | - | 18 |
| Burt et coll., 2001 | 10-12 | DICA-R (DSM-III-R) | 486 | 267 | Inattention-hyperactivité | Mère Enfant | M+F | 0,65-0,68 | 0,32 | | 57 | 11 | 32 |
| Neuman et coll., 2001 | 13-23 | SSAGA (DSM-IV) | 773 | 579 | Inattention-hyperactivité | Sujets | F | 0,62-0,71 | 0,19-0,33 | | 62-81 | - | - |
| Martin et coll., 2002 | 5-16 | SDQ | 278 | 378 | Inattention-hyperactivité | Parents | M+F | 0,55 | | | 69 | 0 | 31 |
| | | | | | | Enseignant | M+F | 0,73 | 0,29 | | 81 | 0 | 19 |
| | | | | | | Enfants | M+F | 0,29 | 0,29 | | 0 | 29 | 71 |
| | | Conners | | | Inattention-hyperactivité | Parents | M+F | 0,73 | 0,25 | | 72 | 0 | 28 |
| | | | | | | Enseignant | M+F | 0,81 | 0,38 | | 80 | 0 | 20 |

| Auteur | Âge (ans) | Instrument (Critères) | MZ N | DZ N | Dimension | Informant | Sexe | r MZ | r DZ | SS | h ² | c ² | e ² |
|-------------------------|-----------|-----------------------|-------|-------|---------------------------|-----------------|------|------|------|------|----------------|----------------|----------------|
| Thapar et coll., 1995 | 5-17 | ADRS (DSM-III-R) | 731 | 1 920 | Inattention-hyperactivité | Mère Enseignant | M+F | 0,52 | 0,28 | 0,28 | 79 | 0 | 21 |
| Thapar et coll., 2000 | | | | | | | | | | | | | |
| Rietveld et coll., 2004 | 3 | CBCL | 5 964 | | Hyperactivité | Parents | M+F | 0,66 | 0,13 | 0,13 | 73 | 0 | 27 |
| | 7 | | 5 325 | | Inattention | | M+F | 0,71 | 0,28 | 0,28 | 72 | 0 | 28 |
| | 10 | | 3 096 | | Inattention | | M+F | 0,72 | 0,28 | 0,28 | 72 | 0 | 28 |
| | 12 | | 1 562 | | Inattention | | M+F | 0,72 | 0,26 | 0,26 | 71 | 0 | 29 |

*Sous-échantillon de Eaves et coll. (1997)
 ADRS : Australian twin behaviour rating scale ; CARA : Child and Adolescent Psychiatric Assessment ; CBCL : Child Behaviour Checklist, CPNI : Coolidge Personality and Neurological Inventory ; DICA : Diagnostic Interview for Children and Adolescents ; DISC : Diagnostic Interview Schedule for Children ; SDQ : Strengths and Difficulties Questionnaire ; SSAGA : Child Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism

Tableau 11.IX : Études de jumeaux du TDAH (études catégorielles)

| Références | Âge (ans) | Instruments | MZ N | DZ N | Dimension | r MZ | r DZ | h ² | c ² | e ² |
|-------------------------------------|-----------|--------------------|-------|-------|----------------------------|------|------|----------------|----------------|----------------|
| Lopez, 1965 | | | 4 | 6 | Hyperkinésie | 1,00 | 0,16 | | | |
| Goodman et Stevenson, 1989 | 13 | Rutter | 29 | 45 | Hyperactivité | 0,51 | 0,33 | 50 | | |
| Gillis 1992 ; Gilger et coll., 1992 | 8-20 | DICA-R (DSM-III-R) | 81 | 52 | Inattention-hyperactivité* | 0,81 | 0,29 | 98 | | |
| Levy et coll., 1997 | 4-12 | DISC (DSM-III-R) | 583 | | Inattention-hyperactivité* | 0,83 | 0,47 | 91 | | |
| Rhee et coll., 1999 | 3-18 | QS (DSM-III-R) | 1 034 | 1 009 | Inattention-hyperactivité* | 0,87 | 0,35 | 87 | 0 | 13 |
| Willcutt et coll., 2000b** | 8-18 | DICA-R (DSM-III-R) | 215 | 158 | Inattention* | 0,76 | 0,3 | 94 | | |
| | | DICA-R (DSM-III-R) | 215 | 158 | Hyperactivité-impulsivité* | 0,72 | 0,46 | 78 | | |
| Thapar et coll., 2001 | 5-17 | ADRS | 731 | 590 | Inattention-hyperactivité* | 0,79 | 0,54 | 80 | 0 | 20 |

Dans toutes ces études, la cotation est parentale, les populations sont composées des deux sexes.
 *Extrême de dimension ; **population issue de patients suivis pour dyslexie ; ; DICA : Diagnostic Interview for Children and Adolescents ; DISC : Diagnostic Interview Schedule for Children

Études de jumeaux dans le trouble des conduites

Les seize études de jumeaux évaluant le trouble des conduites figurent dans les tableaux 11.X et 11.XI. La grande hétérogénéité des résultats nécessite de prendre en compte les variations en fonction de la source d'information, du sexe, de l'âge, et des dimensions du trouble.

Les scores d'héritabilité sont en général les plus élevés en cas de cotation maternelle (Eaves et coll., 1997 ; Simonoff et coll., 1998 ; Arseneault et coll., 2003 ; Scourfield et coll., 2004). Arseneault et coll. (2003) ne retrouvent pas de biais significatif dans la cotation maternelle en comparaison des cotations enseignantes et par observateur. En revanche, la dimension évaluée par auto-évaluation ne recouvre pas celle étudiée en hétéro-évaluation.

Le poids des facteurs génétiques est estimé entre 28 et 74 % en cas de cotation maternelle, les chiffres étant plus bas en cas d'auto-évaluation et en rétrospectif (7 à 65 %). La revue des études de jumeaux met en évidence une part importante des facteurs d'environnement non partagé (30-40 %) dans la variance du phénotype.

Ces observations sont cohérentes avec une méta-analyse des études de jumeaux et d'adoption concernant les conduites antisociales, estimant globalement une héritabilité à 41 % (Rhee et Waldman, 2002). Dans leur analyse, les auteurs retrouvent une héritabilité de 50 % pour le trouble des conduites, 39 % de la variance étant dus à l'environnement non partagé. Ils mettent en évidence une différence significative selon le cotateur puisque l'héritabilité génétique retrouvée est de 39 % en cas d'auto-évaluation contre 53 % en cas d'hétéro-évaluation (Rhee et Waldman, 2002).

Toutes les études ne différencient pas les résultats en fonction du genre. Le tableau 11.XII reprend l'ensemble des études mentionnant le niveau de significativité de la différence d'héritabilité en fonction du genre. Une lecture descriptive suggère l'absence de différence entre genre dans le poids génétique estimé. Cette impression est confirmée par la méta-analyse de Rhee et Waldman (2002), qui met en évidence une différence non significative (43 % *versus* 41 %) quand seules les études différenciant les sexes sont analysées.

La différence dans la nature étiologique du trouble en fonction de l'âge a été étudiée. Une part croissante des facteurs génétiques semble exister entre l'âge préscolaire et l'âge scolaire (cf. études de jumeaux dans les troubles externalisés). Les conduites antisociales adultes présentent cependant une vulnérabilité génétique moindre que chez l'enfant. En effet, Rhee et Waldman (2002) retrouvent en méta-analyse, une héritabilité de 50 % pour le trouble des conduites, contre 36 % pour la personnalité antisociale. Ils évaluent un score progressivement décroissant du milieu de l'adolescence à l'âge adulte : 46 % à moins de 13 ans, 43 % entre 13 et 18 ans et 41 % au-delà de 18 ans.

Tableau 11.X : Études de jumeaux dimensionnelles du trouble des conduites

| Références | Âge (ans) | MZ N | DZ N | Critères (Instruments) | Informant | Sexe | r MZ | r DZ | h ² | c ² | e ² |
|---------------------------|-----------|------|------|------------------------|-----------|------|-----------|-----------|----------------|----------------|----------------|
| Rowe, 1983 | 13-17 | 168 | 97 | Antisocial | Enfant | M+F | 0,62-0,66 | 0,46-0,52 | 39 | 28 | 33 |
| Stevenson et Graham, 1988 | 13 | 99 | 186 | DSM-III-R (RUTTER-A)* | Parent | M | 0,61 | 0,40 | 42 | | |
| Lyons et coll., 1995 | Adultes* | 1788 | 1438 | DSM-III-R (DISC-III-R) | Sujet** | M | 0,47 | 0,27 | 43 | 5 | 52 |
| Thapar et McGuffin, 1996 | 8-16 | 113 | 85 | DSM-III-R (RUTTER*) | Mère | M | 0,62 | 0,60 | 28 | 40 | 32 |
| | | | | | | F | 0,62 | 0,60 | 28 | 40 | 32 |
| Slutske et coll., 1997 | Adultes | 1326 | 1356 | DSM-III-R (SSAGA) | Sujet** | M | 0,52 | 0,29 | 44 | 7 | 49 |
| | | | | | | F | 0,63 | 0,41 | 45 | 18 | 37 |
| Silberg et coll., 1996 | 8-16 | 689 | 666 | DSM-III-R (CAPA) | Mère | M | 0,66 | 0,38 | 69 | - | 31 |
| Eaves et coll., 1997 | | | | | | F | 0,59 | 0,27 | 69 | - | 31 |
| | | | | | Père | M | 0,62 | 0,49 | 27 | 37 | 36 |
| | | | | | | F | 0,64 | 0,26 | 58 | 9 | 33 |
| | | | | | Enfant | M | 0,36 | 0,13 | 36 | - | 64 |
| | | | | | | F | 0,24 | 0,19 | 23 | - | 77 |
| Nadder et coll., 1998* | 7-13 | 377 | 523 | DSM-III-R et IV (CAPA) | Parents | M | 0,67 | 0,19 | 66 | - | 34 |
| Young et coll., 2000 | 12-18 | 172 | 162 | DSM-IV (DISC-IV) | Sujets** | M+F | 0,35 | 0,17 | 35 | - | 65 |
| Coolidge et coll., 2000 | 6-12 | 140 | 84 | DSM-IV (CPNI) | Parents | M+F | 0,71 | 0,18 | 74 | - | 26 |
| Jacobson et coll., 2000a | Adultes | 852 | 646 | DSM-III-R | Sujets** | M | 0,48 | 0,32 | 33 | 31 | 36 |
| Jacobson et coll., 2000b | | | | | | | | | | | |
| Burt et coll., 2001 | 10-12 | 486 | 267 | DSM-III-R (DICA-R) | Mère | M+F | 0,64-0,68 | 0,27-0,54 | 52 | 14 | 34 |
| | | | | | Enfant | | | | | | |
| Goldstein et coll., 2001 | Adultes | 347 | 211 | DSM-III-R | Sujets** | F | 0,39 | 0,16 | 38 | 0 | 62 |
| Miles et coll., 2002 | 13- 21 | 289 | 451 | DSM-IV | Enfant | M | 0,54 | 0,27 | 46 | 11 | 43 |

*Rétrospectif ; **Sous-effectif de Eaves et coll., 1997 ; CAPA : Child and Adolescent Psychiatric Assessment ; CPNI : Coolidge Personality and Neuropsychological Inventory (qs) ; DICA : Diagnostic Interview for Children and Adolescents ; DISC : Diagnostic Interview Schedule for Children ; SSAGA : Child Semi-Structured Assessment For The Genetics Of Alcoholism ; Rutter : sous-score antisocial du questionnaire de Rutter

Tableau 11.XI : Études de jumeaux catégorielles du trouble des conduites

| Références | Âge (ans) | MZ N | DZ N | Critères | Outil | Informant | Sexe | r MZ | r DZ | h ² | c ² | e ² |
|--------------------------|-----------|------|------|-------------|--------|-----------|------|------|------|----------------|----------------|----------------|
| Slutske et coll., 1997 | Adulte | 1326 | 1356 | DSM-III-R | SSAGA | Sujet* | M | 0,70 | 0,37 | 65 | 4 | 31 |
| | | | | | | | F | 0,68 | 0,48 | 43 | 25 | 32 |
| Thapar et coll., 2001 | 5-17 | 731 | 590 | DSM-III-R** | Rutter | Parents | M+F | | | 47 | 36 | 17 |
| Goldstein et coll., 2001 | Adultes | 2800 | | DSM-III-R | qs | Sujets* | M+F | | | 18 | 32 | 50 |
| Jacobson et coll., 2000b | | | | | | | | | | | | |
| Kendler et coll., 2003 | | | | | | | | | | | | |

*évaluation rétrospective ; **catégorie définie par extrême d'un score

Tableau 11.XII : Héritabilité génétique du trouble des conduites en fonction du genre

| Références | h ² garçons % | h ² filles % | Différence genre |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------|
| Trouble des conduites | | | |
| Thapar et McGuffin, 1996 | 28 | 28 | - |
| Silberg et coll., 1996 | 57-66 | 25-48 | + |
| Slutske et coll., 1997 | 44 | 45 | - |
| Eaves et coll., 1997 | 69 | 69 | - |
| Nadder et coll., 1998 | 66 | | - |
| Burt et coll., 2001 | 52 | | - |
| Miles et coll., 2002 | 46 | 21 | - |
| Slutske et coll., 1997 | 65 | 43 | - |
| Troubles externalisés | | | |
| Schmitz et coll., 1995 | 34 | | - |
| Van der Valk et coll., 1998b | 50 | 75 | + |
| Schmitz et coll., 1995 | 57 | | - |
| Edelbrock et coll., 1995 | 51 | | - |
| Gjone et Stevenson, 1997 | 46 | 38 | - |
| Eley et coll., 1999 | 62 | 75 | + |
| Eley et coll., 1999 | 50 | 76 | + |
| Arseneault et coll., 2003 | 61 | | - |
| Scourfield et coll., 2004 | 54-58 | | - |

+ : différence significative ; - : différence non significative

Plusieurs études ne publient pas les différences d'héritabilité selon le sexe mais spécifient l'absence de différence significative

Plusieurs études différencient les scores évaluant l'agression physique des comportements agressifs plus contenus (opposition, non respect des règles, violation de propriété). Les résultats des six études de jumeaux et des deux études d'adoption publiant les héritabilités pour ces sous-scores figurent dans le tableau 11.XIII. Ces études aboutissent à des résultats homogènes montrant une part génétique prépondérante dans les conduites d'agression patente

(bagarres, extorsion, cruauté physique). Au sein des conduites antisociales, la composante particulièrement génétique apparaît ainsi être celle recouvrant les conduites d'agressivité physique (h^2 : 60-70 %). Les conduites de délinquance ou d'opposition seraient en revanche, sous influence principale de l'environnement non partagé, la part des gènes y jouant un rôle mineur.

Eley et coll. (1999) retrouvent une corrélation entre les deux sous-scores sous influence de l'environnement partagé pour la moitié de la covariance, et des gènes pour le tiers de la covariance chez les garçons, alors que l'influence génétique apparaît prépondérante chez les filles (h^2 : 72 à 88 %).

Tableau 11.XIII : Héritabilité génétique en fonction des sous-scores des conduites antisociales

| Références | Instruments | Genre | Score agression | Autres sous-scores |
|--------------------------------------|-------------|--------|-----------------|--------------------|
| Schmitz et coll., 1995 | CBCL | | 55 | 79 |
| Edelbrock et coll., 1995 | CBCL | | 60 | 35 |
| Gjone et coll., 1997 | CBCL | | 85 | 59 |
| Simonoff et coll., 1998 | Olweus | | 58 | 14 |
| Eley et coll., 1999 (Suède) | CBCL | M F | 62 75 | 30 41 |
| Eley et coll., 1999 (Royaume-Uni) | CBCL | M F | 50 76 | 0 47 |
| Van der Valk et coll., 1998a | CBCL | | 61 | 39 |
| Deater-Deckard et coll., 1999* | CBCL | | 49 | 17 |

*études d'adoption

L'héritabilité génétique du trouble des conduites est de l'ordre de 50 %, ceci de manière indépendante du genre de l'enfant. Le poids génétique semble plus élevé dans les conduites antisociales survenant à l'âge scolaire comparativement à celles survenant en âge préscolaire et à l'âge adulte. Au sein des comportements agressifs, les conduites d'agression physique sont les plus hérissables (h^2 : 60-70 %). Les autres comportements composant les troubles sont sous la dépendance principale des facteurs d'environnement partagé, la part des gènes remplissant un rôle plus mineur dans l'étiologie des conduites antisociales plus contrôlées.

Études de jumeaux dans le trouble oppositionnel avec provocation

Le trouble oppositionnel avec provocation (TOP) présente une vulnérabilité génétique estimée à un tiers de la variance dans les études se référant aux dimensions oppositionnelles évaluées par les échelles d'Olweus (Eaves

et coll., 1997 ; Simonoff et coll., 1998). En cas d'utilisation des critères du DSM, la part génétique apparaît légèrement prévalente (tableau 11.XIV).

Tableau 11.XIV : Études de jumeaux du trouble oppositionnel

| Références | Âge (ans) | MZ N | DZ N | Critères | Informant | Sexe | r MZ | r DZ | h ² | c ² | e ² |
|-------------------------|--------------|---------|---------|--------------------|-----------------|------|------|-----------|----------------|----------------|----------------|
| Eaves et coll., 1997 | 8 à 16 | 689 | 666 | DSM-III-R | Mère | M | | | 53 | - | 47 |
| | | | | | | F | | | 51 | - | 49 |
| Nadder et coll., 1998 | 7 à 13 | 377 | 523 | DSM-III-R et IV | Parents | M | 0,67 | | 66 | - | 34 |
| | | | | | | F | 0,52 | | 50 | - | 50 |
| Coolidge et coll., 2000 | 6 à 12 | 140 | 84 | DSM-IV | Parents | M+F | 0,64 | 0,10 | 61 | - | 39 |
| Burt et coll., 2001 | 10 à 12 | 486 | 267 | DSM-III-R | Mère, enfant | M+F | 0,69 | 0,47-0,53 | 39 | 31 | 30 |
| Neuman et coll., 2001 | 13 à 23 | 773 | 579 | DSM-IV | Sujets | F | 0,65 | 0,20 | 65 | | |

Part de vulnérabilité génétique commune aux différents troubles

Au-delà du poids génétique propre à chaque trouble et aux formes comorbides, les études de jumeaux permettent d'évaluer la composante génétique commune aux différents troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent. Une des méthodes utilisées est de calculer la corrélation entre jumeaux pour deux traits distincts. La comparaison des corrélations entre jumeaux mono- et dizygotes permet alors d'obtenir un score d'héritabilité concernant la covariance entre ces deux traits (*cross-twin et cross-trait*).

C'est ainsi que Gjone et Stevenson (1997) ont pu démontrer une vulnérabilité commune aux troubles externalisés et internalisés sous dépendance de l'environnement. La part génétique serait donc très mineure dans la comorbidité familiale entre trouble des conduites et troubles anxieux. Au sein des troubles externalisés, les trois troubles du comportement perturbateur de l'enfant partagent au contraire des facteurs génétiques (tableau 11.XV). Coolidge et coll. (2000) retrouvent même une contribution génétique de 87 % dans la covariance entre TDAH et TC, de 82 % pour TC-TOP et de 87 % pour TDAH-TOP. Seuls Burt et coll. (2001 et 2003) estiment une contribution prépondérante des facteurs de l'environnement partagé et notamment du conflit parent-enfant dans la vulnérabilité commune aux trois troubles (47-59 %).

Thapar et coll. (2001) estiment que la contribution génétique aux symptômes de TC est entièrement expliquée par les mêmes facteurs génétiques influençant le TDAH (les facteurs spécifiques aux TC étant non significatifs). De plus, ces facteurs génétiques communs rendent compte majoritairement de la comorbidité, le reste étant sous dépendance de facteurs d'environnement non partagé.

Young et coll. (2000) identifient une variable latente (*behavioral disinhibition*) comptant pour 16 à 40 % de la variance phénotypique des dimensions suivantes : TC, TDAH, usage de substances psychoactives et recherche de

nouveauté. Cette variable latente serait fortement héritable (84 %). Les facteurs spécifiques surajoutés sont : un facteur génétique dominant pour le TDAH et la recherche de nouveauté, l'environnement partagé pour les TC et l'usage de substances. Les facteurs d'environnement non partagé semblent spécifiques à chacun des troubles (Young et coll., 2000). Miles et coll. (2002) retrouvent également une corrélation génétique modérée entre TC et usage de cannabis, et une influence de l'environnement plus spécifique à chaque comportement. Enfin, 71 à 76 % de l'association phénotypique entre le trouble des conduites et la dépendance à l'alcool sont sous la dépendance de facteurs étiologiques génétiques (Slutske et coll., 1998).

Les troubles ont des facteurs génétiques communs d'autant plus qu'ils sont présents précocement et chez les garçons, alors qu'à l'adolescence, les facteurs génétiques semblent spécifiques à chacun des troubles (Silberg et coll., 1996).

Tableau 11.XV : Héritabilité commune aux troubles du comportement

| Références | TDAH-TC (%) | TC-TOP (%) | TDAH-TOP (%) |
|-------------------------|-------------|------------|--------------|
| Nadder et coll., 1998 | 50 | | 50 |
| Coolidge et coll., 2000 | 87 | 82 | 87 |
| Burt et coll., 2001 | 35 | 32 | 22 |
| Thapar et coll., 2001 | 73 | | |

La vulnérabilité commune au trouble des conduites, au trouble oppositionnel, et à l'hyperactivité semble essentiellement génétique. Les facteurs environnementaux ont une influence plus spécifique à chacun des comportements perturbateurs. Par ailleurs, ces études montrent une susceptibilité génétique commune entre le trouble des conduites et les dépendances aux substances.

En plus de la quantification du poids des gènes et de l'environnement, les études de jumeaux peuvent aider à l'identification qualitative des facteurs environnementaux en cause. En effet, Caspi et coll. (2004) retrouvent une corrélation entre la discordance phénotypique entre vrais jumeaux pour leurs scores de troubles externalisés à cinq ans et la différence d'expression émotionnelle de la mère envers ses enfants. Les scores sont ainsi plus élevés en cas d'expression émotionnelle négative de la mère, et ce de manière indépendante des facteurs génétiques (Caspi et coll. 2004).

Au total, les études de jumeaux démontrent une forte susceptibilité génétique au TDAH et aux conduites d'agression physique. Une partie de cette vulnérabilité génétique est commune. Les facteurs d'environnement participent davantage aux mécanismes étiologiques spécifiques à chacun des troubles. L'interaction gène-environnement semble donc au centre de l'éthiopathogénie du trouble des conduites de l'enfant.

Gènes de vulnérabilité

Le poids des facteurs génétiques dans le trouble des conduites est confirmé par différentes études menées au sein de populations variées. Ces résultats concordants justifient la recherche des gènes de vulnérabilité. Le mode de transmission de ce poids génétique est inconnu. Les analyses de ségrégation retrouvent une transmission du trouble et des traits du TDAH selon une ségrégation compatible avec un modèle à gènes majeurs, à pénétrance de l'ordre de 50 % et excluent une vulnérabilité purement environnementale (Faraone et coll., 1992 ; Maher et coll., 1999).

Deux équipes ont réalisé des criblages du génome de familles d'enfants hyperactifs afin de rechercher des régions candidates. Dans un premier travail réalisé à partir de 126 paires d'apparentés (*sib pairs*) atteints, Fisher et coll. (2002) confrontent leurs résultats à 36 sites de gènes proposés comme candidats par une approche fonctionnelle. Les auteurs retrouvent que les gènes du récepteur dopaminergique D5 (DRD5), du transporteur de la sérotonine (5-HTT) et du Calcyon (protéine interagissant avec le DRD1) sont localisés sur des sites en possible déséquilibre de liaison. En élargissant son échantillon, la même équipe met en évidence quatre régions d'intérêt impliquées : 16p13 (*Maximum Lod Score* = 3,73), 17p11 (MLS = 3,63), 6q12 (MLS = 3,30) et 5p13 (MLS = 2,55) (Ogdie et coll., 2003 et 2004). Une autre équipe identifie également la région 17p11 comme associée au TDAH (Arcos-Burgos et coll., 2004). La seule étude réalisée à partir de sujets présentant un trouble des conduites ne décrit pas de résultat concordant ; elle identifie des régions des chromosomes 1, 2 et 19 (MLS respectivement à 2,17, 2,4 et 2,82) (Dick et coll., 2004).

Les études d'association se sont multipliées, testant les polymorphismes de différents gènes impliqués dans les voies mono-aminergiques. Les études font le plus souvent appel à des méthodes d'association intra-familiale (*Transmission disequilibrium test* : TDT et *Haplotype relative risk* : HRR). L'intérêt de cette méthodologie est de dépister des effets modestes des gènes dans la vulnérabilité au trouble, en s'affranchissant des biais de stratification propres aux études comparant cas et témoins. Le principe du TDT est de comparer le nombre de fois où l'allèle est transmis des parents hétérozygotes à l'enfant atteint, avec le nombre théorique de transmission représentant l'hypothèse nulle (50%) (Spielman et coll. 1993). La méthode des allèles non-transmis (HRR) consiste à considérer comme pseudo-génotype témoin les allèles non transmis des parents. Le principe est qu'un allèle de vulnérabilité est attendu comme plus souvent transmis aux enfants atteints que les autres allèles du gène. On compare ainsi l'ensemble des génotypes observés des malades atteints avec les génotypes témoins par une simple comparaison de distribution (χ^2) (Falk et Rubinstein, 1987). Les tentatives de réplification des premiers résultats donnent au final des résultats hétérogènes qui rendent difficile une conclusion quant au rôle du gène. De récentes revues de la littérature permettent d'identifier les principaux gènes d'intérêt dans le TDAH (Bobb et coll., 2004 ; Purper-Ouakil

et coll., 2005 ; Wohl et coll., sous presse) (figure 11.1). Les études d'association concernant le trouble des conduites et le TOP sont beaucoup moins nombreuses mais sont le plus souvent centrées sur les mêmes gènes candidats.

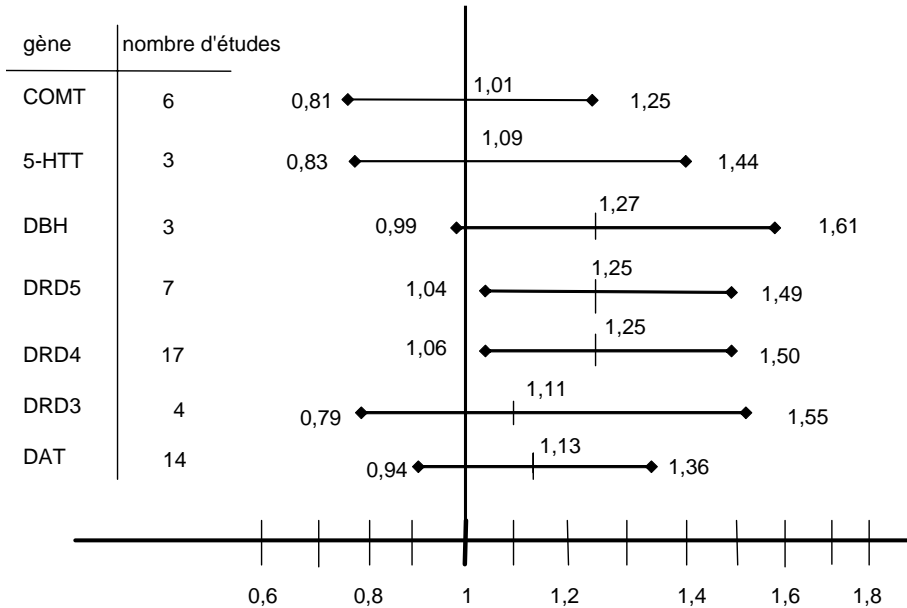


Figure 11.1 : OR (et IC 95 %) des méta-analyses réalisées à partir des études d'association intra-familiale recherchant une association entre TDAH et les gènes candidats codant pour les récepteurs dopaminergiques D3, D4 et D5; la dopamine β hydroxylase (DBH) ; le transporteur de la dopamine (DAT) et de la sérotonine (5HTT)

DR : récepteur dopaminergique ; DBH : dopamine β hydroxylase ; DAT : transporteur de la dopamine ; 5-HTT : transporteur de la sérotonine ; COMT : catéchol-o-méthyl-transférase (Méthodologie : Wohl et coll. à paraître)

Voie dopaminergique

La voie dopaminergique a focalisé les recherches concernant le TDAH du fait de l'efficacité des traitements amphétaminiques et du rôle de la dopamine dans le contrôle de l'activité motrice (Costentin, 1995). En effet, le méthylphénidate améliore 70 % des patients et agit sur les dimensions d'inattention, d'hyperactivité et d'impulsivité du trouble (Cantwell, 1996). Il bloque le transporteur de la dopamine (DAT) ce qui produit une augmentation de la quantité et de la durée de présence de dopamine dans la synapse. Par ailleurs, les souris chez lesquelles le gène DAT a été inactivé (*DAT-knock out*) présentent certaines caractéristiques comportementales du TDAH, telles que l'hyperactivité ou le déficit de mémorisation et d'apprentissage (Giros et coll., 1996 ; Gainetdinov et coll., 2000).

Si le gène du DAT, situé en 5p15.3, ne présente pas de polymorphisme fonctionnel identifié, certains auteurs ont décrit des variations dans l'expression d'ARNm (Mill et coll., 2002) et de fixation de radioligand en tomographie par émission de positons (Heinz et coll., 2000 ; Jacobsen et coll., 2000) ; ces variations sont fonction du génotype concernant un polymorphisme dinucléotidique variable (VNTR) situé en aval du 15^e exon du gène. L'allèle le plus fréquent en population générale est celui pour lequel il existe une association avec le TDAH (dix copies, 480 pb). Quinze études familiales ont été réalisées à ce jour (tableau 11.XVI) ; elles sont regroupées en méta-analyse et font apparaître un effet non significatif principalement dû à la présence d'une seule étude fortement positive (Purper-Ouakil et coll., 2005). C'est au contraire l'allèle 9-R du VNTR qui est retrouvé associé aux scores des troubles externalisés chez de jeunes patients (4 ans $p=0,001$; 7 ans $p=0,02$; 9 ans $p=0,92$) (Young et coll., 2002). Dans deux autres études, les auteurs ne retrouvent pas d'association du gène avec les scores de TC évalués rétrospectivement chez des parents d'hyperactifs (Rowe et coll., 2001) et chez des patients souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette (Comings et coll., 1996).

Tableau 11.XVI : Études d'association intra-familiale entre le TDAH et l'allèle de 480pb du VNTR situé dans l'exon 15 du gène du DAT

| Références | Pays | Critères | Résultats | | |
|------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------|-----|-------|
| | | | T | NT | OR |
| Cook et coll., 1995 | États-Unis | DSM-III-R | 72 | 57 | 1,26* |
| Waldman et coll., 1998 | États-Unis | DSM-IV | 39 | 24 | 1,62* |
| Daly et coll., 1999 | Irlande | DSM-IV | 145 | 121 | 1,20* |
| Palmer et coll., 1999 | États-Unis | DSM-III-R DSM-IV | 81 | 92 | 0,88 |
| Lewczyk et coll., 1999 | États-Unis | DSM-IV | 40 | 30 | 1,33 |
| Swanson et coll., 2000 | États-Unis | DSM-IV ICD-10 | 60 | 66 | 0,91 |
| Lunetta et coll., 2000 | États-Unis | DSM-IV | 17 | 10 | 1,70 |
| Holmes et coll., 2000 | Grande-Bretagne | DSM-III-R DSM-IV ICD-10 | 40 | 45 | 0,89 |
| Barr et coll., 2001 | Canada | DSM-IV | 58 | 42 | 1,38* |
| Curran et coll., 2001 | Grande-Bretagne | DSM-IV | 39 | 20 | 1,95* |
| Curran et coll., 2001 | Turquie | DSM-IV | 39 | 48 | 0,81 |
| Roman et coll., 2001 | Brésil | DSM-IV | 105 | 106 | 0,99 |
| Todd et coll., 2001a | États-Unis | DSM-IV | 55 | 67 | 0,82 |
| Maher et coll., 2002 | États-Unis | DSM-III-R | 9 | 9 | 1,00 |
| Chen et coll., 2003 | Chine | DSM-IV | 16 | 5 | 3,20* |
| Qian et coll., 2004 | Chine | DSM-IV | 43 | 49 | 0,88 |

T : Transmis ; NT : non transmis ; *résultats significatifs ($p<0,05$)

Du fait des variations de transmission dopaminergique possiblement liées aux récepteurs dopaminergiques, les gènes codant pour ces récepteurs ont tous été testés chez les enfants hyperactifs. Le gène du DRD4 a été un des premiers gènes candidats à être testé. Il a été proposé comme associé à la recherche de nouveauté qui est un trait tempéramental associé entre autres au TDAH, au trouble des conduites et aux abus de substances psychoactives (pour revue : Kluger et coll., 2002). Situé en 11p15.5, son polymorphisme le plus étudié (18 études familiales) est une répétition VNTR d'une séquence de 48 paires de bases située dans l'exon 3 (2 à 11 copies), région traduite codant pour la troisième boucle intra-cellulaire. Une association significative entre le TDAH et l'allèle de sept copies a été mise en évidence par une méta-analyse à partir de 14 études d'association intra-familiale (*odds ratio*=1,4 ; $p=0,02$; risque attribuable à 9 %) et de huit études d'association cas-témoins (*odds ratio*=1,9 ; $p<0,001$; risque attribuable à 14 %) (tableau 11.XVII) (Faraone et coll., 2001). Le même allèle apparaît associé aux scores de TC évalués rétrospectivement chez les pères d'hyperactifs.

Tableau 11.XVII : Études d'association intra-familiale entre le TDAH et l'allèle de 7 répétitions du VNTR situé dans l'exon 3 du gène du DRD4

| Références | Pays | Critères | Résultats | | |
|--------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------|----|-------|
| | | | T | NT | OR |
| Swanson et coll., 1998 | États-Unis | DSM-IV | 30 | 17 | 1,76* |
| Rowe et coll., 1998 | États-Unis | DSM-IV | 23 | 19 | 1,21 |
| Smalley et coll., 1998 | États-Unis | DSM-III-R DSM-IV | 77 | 52 | 1,48* |
| Lunetta et coll., 2000 | États-Unis | DSM-IV | 15 | 6 | 2,50 |
| Muglia et coll., 2000 | Canada | DSM-IV | 12 | 6 | 2,00 |
| Kotler et coll., 2000 | Israël | DSM-IV | 13 | 24 | 0,54 |
| Barr et coll., 2000a | Canada | DSM-IV | 32 | 16 | 2,00* |
| Hawi et coll., 2000 | Irlande | DSM-IV | 37 | 33 | 1,12 |
| Tahir et coll., 2000 | Turquie | DSM-IV | 19 | 10 | 1,90* |
| McCracken et coll., 2000 | États-Unis | DSM-III-R DSM-IV | 111 | 96 | 1,16 |
| Holmes et coll., 2000 | Grande-Bretagne | DSM-III-R DSM-IV ICD-10 | 38 | 39 | 0,97 |
| Sunohara et coll., 2000 | Canada | DSM-IV | 41 | 27 | 1,52* |
| Sunohara et coll., 2000 | États-Unis | DSM-IV | 7 | 7 | 1,00 |
| Todd et coll., 2001b | États-Unis | DSM-IV | 62 | 56 | 1,11 |
| Mill et coll., 2001 | Grande-Bretagne | DSM-IV | 29 | 23 | 1,26 |
| Roman et coll., 2001 | Brésil | DSM-IV | 29 | 25 | 1,16 |
| Maher et coll., 2002 | États-Unis | DSM-IV | 9 | 8 | 1,12 |

Tableau 11.XVIII : Etudes d'association intra-familiale entre le TDAH et l'allèle de 148pb du marqueur de répétition (CA)_n situé en amont du gène du DRD5

| Références | Pays | Critères | Résultats | | |
|-----------------------|-----------------|-------------------------------|-----------|-----|-------|
| | | | T | NT | OR |
| Daly et coll., 1999 | Irlande | DSM-IV | 124 | 95 | 1,31* |
| Tahir et coll., 2000 | Turquie | DSM-IV | 42 | 29 | 1,45 |
| Barr et coll., 2000b | Canada | DSM-IV | 48 | 38 | 1,26 |
| Payton et coll., 2001 | Grande-Bretagne | DSM-III-R DSM-IV ICD-10 | 49 | 34 | 1,44 |
| Maier et coll., 2002 | États-Unis | DSM-IV | 18 | 5 | 3,60 |
| Manor et coll., 2004 | Israël | DSM-IV | 94 | 61 | 1,54* |
| Mill et coll., 2004 | Grande-Bretagne | DSM-IV | 168 | 173 | 0,97 |

T : transmis ; NT : non transmis ; *résultats significatifs ($p < 0,05$)

Plus récemment, le gène codant pour le DRD5, situé en 4p16.1, a fait l'objet de sept études familiales publiées (tableau 11.XVIII). La méta-analyse montre un poids global de l'allèle de 148 pb relativement modeste (*odds ratio*=1,25 ; IC [1,04-1,49]) qui correspond à un risque attribuable évalué à 11 % (figure 11.1). Ce résultat est concordant avec une méta-analyse récente incluant des résultats non publiés et regroupant 14 échantillons (*odds ratio*=1,24 ; $p=0,0005$) (Lowe et coll., 2004). Cette association concerne un polymorphisme type (CA/CT/GT/GA)_n situé en amont du gène dont on ignore s'il a un rôle fonctionnel. Le même allèle est associé à des hauts scores de TOP ($p < 0,05$), de personnalité antisociale chez les femmes ($p < 0,05$) sans différence de scores de TC en fonction du génotype ; ces résultats sont issus d'une évaluation rétrospective chez des patients présentant un abus de substances psychoactives. Cette étude souligne une compréhension développementale des conduites antisociales puisque l'association du gène à la personnalité antisociale est sous-tendue par l'association au TOP (Vanyukov et coll., 2000).

En ce qui concerne les gènes codant pour les récepteurs D1, D2, D3, aucun résultat positif ne permet pour l'instant de retenir ces gènes comme associés au TDAH (Barr et coll., 2000c ; Payton et coll., 2001 ; Kirley et coll., 2002 ; Muglia et coll., 2002 ; Misener et coll., 2004). En revanche, des scores plus sévères de TC sont associés à l'allèle A1 du gène du DRD2 chez des patients Gilles de la Tourette et chez des alcoolodépendants (Comings et coll., 1996 ; Lu et coll., 2001).

Voie noradrénergique

C'est par son implication dans la modulation de la vigilance, la réponse adaptative, et l'apprentissage que la voie noradrénergique est candidate à un

rôle dans le déficit attentionnel du TDAH. L'efficacité de l'atomoxétine (inhibiteur spécifique de la recapture de noradrénaline) dans l'hyperactivité fait du gène codant pour le transporteur de la noradrénaline (NET) le principal gène candidat (Spencer et coll., 1998). Les deux publications recherchant une association entre certains polymorphismes de ce gène et le TDAH n'ont pas retrouvé d'excès de transmission des allèles du gène (Barr et coll., 2002 ; McEvoy et coll., 2002).

Le gène codant pour la dopamine bêta-hydroxylase (DBH), enzyme intravésiculaire catalysant la conversion de dopamine en noradrénaline, a été également évalué. Les trois études publiant des résultats concernant le même allèle (A2) montrent, en méta-analyse, une tendance à une association à la limite de la significativité (Wohl et coll., sous presse). Il convient donc d'attendre des réplifications pour évaluer une éventuelle association au TDAH, ceci d'autant qu'une publication récente retrouve une association inverse (A1) dans une étude cas-témoin (Smith et coll., 2003).

Voie sérotoninergique

C'est à partir du rôle de la sérotonine dans l'agressivité et l'impulsivité que cette voie est étudiée dans le TDAH. On retrouve un taux variable d'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA) dans le liquide céphalo-rachidien selon le niveau d'agressivité des enfants (Clarke et coll., 1999). De plus, l'amélioration de symptômes d'hyperactivité chez les rongeurs « *DAT knock-out* » sans modification du taux de dopamine striatal et sous de fortes doses de méthylphénidate, permet d'évoquer une autre voie d'action des traitements que la voie directe dopaminergique, et notamment des interactions entre dopamine et sérotonine (Gainetdinov et coll., 1999).

Le transporteur de la sérotonine (5-HTT) régule le taux de sérotonine en recaptant la 5-HT libérée dans la synapse. L'allèle court (allèle S) d'un polymorphisme de délétion du promoteur du gène (situé en 17q11.2) est associé à une diminution de l'expression du transporteur (Lesch et coll., 1996). Six études ont recherché un lien entre le TDAH et ce gène. Si les trois études intra-familiales, regroupées en méta-analyse, ne montrent pas d'association avec le TDAH (figure 11.1) (Manor et coll., 2001 ; Kent et coll., 2002 ; Langley et coll., 2003), d'autres publications présentent des résultats significatifs, mais cette fois par des analyses de type cas-témoins. Ainsi, Seeger et coll. (2001) retrouvent un lien entre le génotype L/L et le phénotype hyperactivité ($p=0,009$). Par ailleurs, Retz et coll. (2002) mettent en évidence une association du promoteur long à des symptômes de TDAH en diagnostic rétrospectif ($p=0,02$) ; Zoroglu et coll. (2002) confirment cette tendance, retrouvant une moindre fréquence du génotype S/S chez les patients présentant un TDAH ($p=0,018$).

Parmi les autres gènes de la voie sérotoninergique testés dans leur association au TDAH (5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}, tryptophane hydroxylase), aucune associa-

tion ne semble se dégager (Quist et coll., 2000 ; Tang et coll., 2001 ; Hawi et coll., 2002 ; Levitan et coll., 2002 ; Quist et coll., 2003 ; Zoroglu et coll., 2003). De même, deux études échouent à retrouver une association entre le gène du 5-HT_{1B} et les TC (Hill et coll., 2002 ; Kranzler et coll., 2002). Une publication plus récente indique une faible fréquence de l'allèle 861C en cas de TC diagnostiqué rétrospectivement chez des patients alcoolodépendants (15,9 % *versus* 26,2 % ; $p=0,042$), (Soyka et coll., 2004), en contradiction relative avec une publication antérieure concernant la personnalité antisociale chez des alcoolodépendants (Lappalainen et coll., 1998).

Mieux identifier la composante génétique

La forte hétérogénéité des études d'association et le degré modeste des associations retrouvées impliquent de rechercher, au sein de troubles hétérogènes, des sous-catégories, et ainsi de préciser l'impact des gènes de susceptibilité.

L'analyse de variables telles que la comorbidité ou le sous-type diagnostic est utile à une meilleure définition du phénotype. Les études familiales indiquent que le TDAH associé au trouble des conduites (et à des cas familiaux de trouble des conduites) ou au trouble bipolaire pourrait correspondre à des formes présentant un poids plus important de facteurs génétiques (Faraone et coll., 2000). Ces données commencent à être intégrées dans certaines études d'association. Ainsi, Waldman et coll. (1998) ont montré une association entre l'allèle 10 du DAT et les scores élevés d'hyperactivité-impulsivité. Un résultat notable est celui de Holmes et coll. (2002) qui mettent en évidence une association positive entre l'allèle 7-R du DRD4 et le sous-type de TDAH comorbide à des symptômes de TC et de TOP (24 allèles transmis *versus* 13 non transmis, $p=0,05$). Dans cette étude, la population comorbide est extraite de trois échantillons d'enfants hyperactifs sur lesquels aucune association entre le TDAH et le DRD4 n'était retrouvée dans les analyses catégorielles classiques. Kirley et coll. (2004) retrouvent également un lien entre l'allèle de 7 répétitions du DRD4 et le TDAH comorbide au TOP de manière plus intense qu'avec le TDAH non comorbide.

Les traits de tempérament, par les interactions entre le sujet et son environnement, pourraient conférer une vulnérabilité développementale aux formes pathologiques d'hyperactivité, aboutissant aux conduites antisociales. De nombreuses études ont recherché une association entre la recherche de nouveauté et certains polymorphismes du DRD4 et du 5-HTT (Kluger et coll., 2002 ; Lakatos et coll., 2003 ; Rogers et coll., 2004). Une méta-analyse réalisée à partir de vingt études d'association entre le DRD4 et la recherche de nouveauté ne trouve pas de résultat significatif en dehors d'une forte hétérogénéité inter-études (Kluger et coll., 2002). Dans des évaluations plus précoces des interactions mère-enfant, Lakatos et coll. (2000) ont retrouvé une

plus grande fréquence de l'allèle 7-R chez les enfants dont l'attachement est désorganisé à 12-13 mois (71 % *versus* 29 %).

Les caractéristiques cognitives des enfants sont proposées comme discriminantes d'une hétérogénéité cognitive du TDAH avec un sous-type à faible capacité d'inhibition (qui correspondrait à une voie dopaminergique mésocorticale) et un sous-type plus intolérant au délai de récompense (voie dopaminergique mésolimbique) (Sonuga-Barke, 2002). Certains auteurs ont montré une altération aux tests de Stroop dépendante du sous-type diagnostique. Les tests étant les plus perturbés dans les sous-types mixtes en comparaison aux sous-types hyperactif-impulsif (Dinn et coll., 2001). C'est donc logiquement que certaines études ont évalué l'association de gènes dopaminergiques avec les caractères cognitifs des enfants. Oh et coll. (2003) rapportent une association entre le génotype 10/10 du DAT et de meilleures performances attentionnelles au début du test de performance continue, à savoir un moins grand nombre d'erreurs par omission. Une autre équipe a confronté le génotype pour le DRD4 d'enfants hyperactifs n'ayant pas pris de psychostimulants à plusieurs tests cognitifs et retrouve chez les porteurs de l'allèle de 7 répétitions plus d'erreurs au test d'appariement d'images (Langley et coll., 2004). Des variations des performances au test de performance continue ont été mises en évidence en fonction du génotype du DRD5 (Manor et coll., 2004).

L'hétérogénéité dans la réponse au traitement pharmacologique fait partie de l'hétérogénéité clinique du TDAH. Elle commence à être prise en compte dans les études génétiques. Ainsi, plusieurs publications retrouvent une association entre une moins bonne réponse au méthylphénidate et la présence de l'allèle 10-R du DAT (Winsberg et coll., 1999 ; Roman et coll., 2002), le génotype DRD4-7R/5-HTT LL (Seeger et coll., 2001) ou celui du NET (Yang et coll., 2004). Mais ces résultats ne sont pas homogènes et demandent à être confirmés (Kirley et coll., 2003).

Les études d'adoption plaident en faveur des interactions entre gènes et événements de vie. La recherche en génétique moléculaire commence à prendre en compte ces interactions. Caspi et coll. (2002) ont évalué une cohorte de 499 garçons pour leurs symptômes de personnalité antisociale, les conduites agressives, les condamnations pour violence et le diagnostic de trouble des conduites. La maltraitance parentale (prospectivement) ainsi que les abus et violences (rétrospectivement) ont également été mesurés. Testant le génotype pour un polymorphisme de répétition (VNTR) du promoteur de la mono-amine oxydase A (MAO-A), les auteurs ne retrouvent pas d'association entre le gène et les différentes conduites antisociales. En revanche, ils mettent en évidence une association entre la présence de l'allèle court et les quatre types de conduites antisociales en cas de maltraitance subie dans l'enfance (Caspi et coll., 2002). De plus, l'allèle court (moins de 4 répétitions) correspondrait à une plus faible activité enzymatique (Denney et coll., 1999). Le déficit d'activité de cette enzyme de dégradation de la dopamine,

de la sérotonine et de la noradrénaline a été associé à des comportements agressifs (Cases et coll., 1995). Une étude ultérieure menée à partir de la *Virginia twin study for adolescent behavioral development* réplique le résultat de Caspi et coll. Elle montre également une association, plus discrète, entre le génotype correspondant à un bas niveau d'activité de la MAO-A et le développement de trouble des conduites uniquement chez les enfants soumis à un environnement familial défavorable (violence intrafamiliale, négligence éducative, discipline incohérente), suggérant une vulnérabilité génétique « révélée » par l'environnement (Foley et coll., 2004).

Ces résultats sont une illustration de la prise en compte des interactions gène-environnement. Une simple addition de facteurs de risque aurait en effet impliqué de retrouver également une association entre l'allèle court et le trouble des conduites, même en l'absence de maltraitance. L'association entre ce gène et le trouble des conduites avait été précédemment retrouvée avec une tendance non significative dans une population d'adolescents alcoolodépendants sans que soient pris en compte les facteurs d'environnement (Vanyukov et coll., 1995).

En conclusion, les comportements perturbateurs de l'enfant sont d'origine multifactorielle. Le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) présente une forte vulnérabilité génétique dont une partie est commune au trouble des conduites et au trouble oppositionnel avec provocation (TOP). Les facteurs environnementaux auraient une influence plus spécifique à chacun des troubles. Au sein des conduites antisociales, les comportements d'agression physique présentent la plus forte héritabilité (60-70 %). Aucune étude n'a apprécié si les facteurs génétiques communs au TDAH et au trouble des conduites étaient sous-tendus par les conduites d'agression.

Une revue des études de génétique moléculaire permet de retenir les gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques D4 et D5 comme d'éventuels gènes de susceptibilité au TDAH. Pour autant, les associations retrouvées sont modérées et sont loin d'expliquer les données épidémiologiques puisque la présence de chaque allèle n'augmente le risque que de 1,25. Cependant, la majorité des études d'association sont catégorielles et comprennent des effectifs trop restreints pour être informatives quant aux formes comorbides, pourtant les plus héritables. Seules quelques études identifient une association entre le gène du DRD4 et le TDAH comorbide au trouble des conduites, et une association du DRD5 avec le TOP chez des patients présentant un abus de substances psychoactives. Par ailleurs, les études les plus récentes cherchent à établir des sous-phénotypes cognitifs au TDAH, plus particulièrement associés à certains gènes candidats.

Les études d'adoption plaident pour des interactions entre les facteurs génétiques et les événements de vie. Ces interactions gène-environnement com-

ment à être prises en compte dans la génétique du trouble des conduites, avec des résultats intéressants et révélateurs du type de susceptibilité apporté par les gènes en génétique des comportements. La génétique peut ainsi participer à l'identification de terrains biologiques vulnérables, des facteurs environnementaux, et de la synergie entre les différents facteurs de risque dans la genèse du trouble des conduites.

BIBLIOGRAPHIE

ARCOS-BURGOS M, CASTELLANOS FX, PINEDA D, LOPERA F, PALACIO JD et coll. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet* 2004, **75** : 998-1014

ARSENEAULT L, MOFFITT TE, CASPI A, TAYLOR A, RIJSDIJK FV et coll. Strong genetic effects on cross-situational antisocial behaviour among 5-year-old children according to mothers, teachers, examiner-observers, and twins' self-reports. *J Child Psychol Psychiatry* 2003, **44** : 832-848

BARR CL, WIGG KG, BLOOM S, SCHACHAR R, TANNOCK R et coll. Further evidence from haplotype analysis for linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000a, **96** : 262-267

BARR CL, WIGG KG, FENG Y, ZAI G, MALONE M et coll. Attention-deficit hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Mol Psychiatry* 2000b, **5** : 548-551

BARR CL, WIGG KG, WU J, ZAI C, BLOOM S et coll. Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000c, **96** : 114-117

BARR CL, XU C, KROFT J, FENG Y, WIGG K et coll. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2001, **4** : 333-339

BARR CL, KROFT J, FENG Y, WIGG K, ROBERTS W et coll. The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 255-259

BIEDERMAN J, MUNIR K, KNEE D. A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *Psychiatry Research* 1986, **20** : 263-274

BIEDERMAN J, FARAONE S, KEINAN K, KNEE D, TSUANG M. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 526-533

BIEDERMAN J, FARAONE SV, KEENEN K, KRICHFER MOORE C, SPRICH BUCKMINSTER S et coll. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder: patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 728-738

BIEDERMAN J, FARAONE SV, MICK E, WILLIAMSON S, WILENS TE et coll. Clinical correlates of ADHD in females: findings from a large group of girls ascertained from

pediatric and psychiatric referral sources. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 966-975

BOBB AJ, CASTELLANOS FX, ADDINGTON AM, RAPOPORT JL. Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am J Med Genet* 2004, Sep 29

BOHMAN M, CLONINGER CR, SIGVARDSSON S, VON KNORRING AL. Predisposition to petty criminality in Swedish adoptees. I. Genetic and environmental heterogeneity. *Arch Gen Psychiatry* 1982, **39** : 1233-1241

BURT SA, KRUEGER RF, MCGUE M, IACONO WG. Sources of covariation among attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: the importance of shared environment. *J Abnorm Psychol* 2001, **110** : 516-525

BURT SA, KRUEGER RF, MCGUE M, IACONO W. Parent-child conflict and the comorbidity among childhood externalizing disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2003, **60** : 505-513

CADORET RJ, YATES WR, TROUGHTON E, WOODWORTH G, STEWART MA. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 916-924

CANTWELL D. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1972, **27** : 414-423

CANTWELL D. Genetic studies of hyperactive children: psychiatric illness in biologic and adopting parents. *Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc* 1975, **63** : 273-280

CANTWELL DP. Attention deficit disorder : A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 978-987

CASES O, SEIF I, GRIMSBY J, GASPAR P, CHEN K et coll. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 1995, **268** : 1763-1766

CASPI A, MCCLAY J, MOFFITT TE, MILL J, MARTIN J et coll. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002, **297** : 851-854

CASPI A, MOFFITT TE, MORGAN J, RUTTER M, TAYLOR A et coll. Maternal expressed emotion predicts children's antisocial behavior problems: using monozygotic-twin differences to identify environmental effects on behavioral development. *Dev Psychol* 2004, **40** : 149-161

CHEN CK, CHEN SL, MILL J, HUANG YS, LIN SK et coll. The dopamine transporter gene is associated with attention deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample. *Mol Psychiatry* 2003, **8** : 393-396

CLARKE RA, MURPHY DL, CONSTANTINO JN. Serotonin and externalizing behavior in young children. *Psychiatry Res* 1999, **86** : 29-40

CLONINGER CR, SIGVARDSSON S, BOHMAN M, VON KNORRING AL. Predisposition to petty criminality in Swedish adoptees. II. Cross-fostering analysis of gene-environment interaction. *Arch Gen Psychiatry* 1982, **39** : 1242-1247

COMINGS DE, WU S, CHIU C, RING RH, GADE R et coll. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three

dopaminergic genes-DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet* 1996, **67** : 264-288

COOK EH JR, STEIN MA, KRASOWSKI MD, COX NJ, OLKON DM et coll. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995, **56** : 993-998

COOLIDGE FL, THEDE LL, YOUNG SE. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *Dev Neuropsychol* 2000, **17** : 273-287

COSTENTIN J. Dopamine et transmissions dopaminergiques. Neuropeptides et neuromédiateurs. Éditions Inserm, Paris 1995 : 97-105

CURRAN S, MILL J, TAHIR E, KENT L, RICHARDS S et coll. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry* 2001, **6** : 425-428

DALY G, HAWI Z, FITZGERALD M, GILL M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder : preferential transmission of parental alleles at DAT, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999, **4** : 192-196

DEATER-DECKARD K, PLOMIN R. An adoption study of the etiology of teacher and parent reports of externalizing behavior problems in middle childhood. *Child Dev* 1999, **70** : 144-154

DENNEY RM, KOCH H, CRAIG IW. Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Hum Genet* 1999, **105** : 542-551

DICK DM, LI TK, EDENBERG HJ, HESSELBROCK V, KRAMER J et coll. A genome-wide screen for genes influencing conduct disorder. *Mol Psychiatry* 2004, **9** : 81-86

DINN WM, ROBBINS NC, HARRIS CL. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder: neuropsychological correlates and clinical presentation. *Brain Cogn* 2001, **46** : 114-121

DIONNE G, TREMBLAY R, BOIVIN M, LAPLANTE D, PERUSSE D. Physical aggression and expressive vocabulary in 19-month-old twins. *Dev Psychol* 2003, **39** : 261-273

EAVES LJ, SILBERG JL, MEYER JM, MAES HH, SIMONOFF E et coll. Genetics and developmental psychopathology: 2. The main effects of genes and environment on behavioral problems in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 965-980

EDELBROCK C, RENDE R, PLOMIN R, THOMPSON LA. A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1995, **36** : 775-785

ELEY TC, LICHTENSTEIN P, STEVENSON J. Sex differences in the etiology of aggressive and nonaggressive antisocial behavior: results from two twin studies. *Child Dev* 1999, **70** : 155-168

FALK CT, RUBINSTEIN P. Haplotype relative risks: an easy reliable way to construct a proper control sample for risk calculations. *Ann Hum Genet* 1987, **51** : 227-233

FARAONE SV, BIEDERMAN J, KEENAN K, TSUANG MT. A family-genetic study of girls with DSM-III attention deficit disorder. *Am J Psychiatry* 1991a, **148** : 112-117

FARAONE SV, BIEDERMAN J, KEENAN K, TSUANG MT. Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients. *Psychol Med* 1991b, **21** : 109-121

FARAONE SV, BIEDERMAN J, MILBERGER S. Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 1992, **2** : 257-275

FARAONE SV, BIEDERMAN J, MILBERGER S. An exploratory study of ADHD among second-degree relatives of ADHD children. *Biol Psychiatry* 1994, **35** : 398-402

FARAONE SV, BIEDERMAN J, JETTON JG, TSUANG MT. Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med* 1997, **27** : 291-300

FARAONE SV, BIEDERMAN J, MONUTEAUX MC. Attention-deficit disorder and conduct disorder in girls: evidence for a familial subtype. *Biol Psychiatry* 2000, **48** : 21-29

FARAONE SV, DOYLE AE, MICK E, BIEDERMAN J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 1052-1057

FISHER SE, FRANCK C, MCCracken JT, MCGOUGH JJ, MARLOW A et coll. A genome-wide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 2002, **70** : 1183-1196

FOLEY DL, EAVES LJ, WORMLEY B, SILBERG JL, MAES HH et coll. Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004, **61** : 738-744

FRICK P, LAHEY B, BENJAMIN B, CHRIST M, LOEBER R et coll. History of childhood behavior problems in biological relatives of boys with attention-deficit disorder and conduct disorder. *J Clin Child Psychol Psychiatry* 1991, **20** : 445-451

GAINETDINOV RR, WETSEL WC, JONES SR, LEVIN ED, JABER M, CARON MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999, **283** : 397-401

GAINETDINOV RR, CARON MG. An animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Med Today* 2000, **6** : 43-44

GE XJ. The developmental interface between nature and nurture : a mutual influence model of child antisocial behavior and parent behaviors. *Developmental Psychol* 1996, **32** : 574-589

GILGER J, PENNINGTON B, DEFRIES J. A twin study of the etiology of comorbidity. Attention-deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992, **31** : 343-348

GILLIS JJ, GILGER JW, PENNINGTON BF, DEFRIES JC. Attention deficit disorder in reading-disabled twins: evidence for a genetic etiology. *J Abnorm Child Psychol* 1992, **20** : 303-315

GIROS B, JABER M, JONES SR. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996, **379** : 606-612

GJONE H, STEVENSON J, SUNDET JM. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996, **35** : 588-596

GJONE H, STEVENSON J. A longitudinal twin study of temperament and behavior problems: common genetic or environmental influences? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 1448-1456

GOODMAN R, STEVENSON J. A twin study of hyperactivity--I. An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires. *J Child Psychol Psychiatry* 1989, **30** : 671-689

HAWI Z, MCCARRON M, KIRLEY A, DALY G, FITZGERALD M, GILL M. No association of the dopamine DRD4 receptor (DRD4) gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 268-272

HAWI Z, DRING M, KIRLEY A, FOLEY D, KENT L et coll. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry* 2002, **7** : 718-725

HEINZ A, GOLDMAN D, JONES DW, PALMOUR R, HOMMER D et coll. Genotype influences *in vivo* dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2000, **22** : 133-139

HILL EM, STOLTENBERG SF, BULLARD KH, LI S, ZUCKER RA, BURMEISTER M. Antisocial alcoholism and serotonin-related polymorphisms: association tests. *Psychiatr Genet* 2002, **12** : 143-153

HOLMES J, PAYTON A, BARRETT JH, HEVER T, FITZPATRICK H et coll. A family based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and Dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 523-530

HOLMES J, PAYTON A, BARRETT J, HARRINGTON R, MCGUFFIN P et coll. Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct problems. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 150-153

JACOBSEN LK, STALEY JK, ZOGHBI SS, SEIBYL JP, KOSTEN TR et coll. Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1700-1703

JACOBSON KC, NEALE CA, PRESCOTT MC, KENDLER KS. Cohort differences in genetic and environmental influences on retrospective reports of conduct disorder among adult male twins. *Psychol Med* 2000a, **30** : 775-787

JACOBSON KC, PRESCOTT CA, KENDLER KS. Genetic and environmental influences on juvenile antisocial behaviour assessed on two occasions. *Psychol Med* 2000b, **30** : 1315-1325

KENT L, DOERRY U, HARDY E, PARMAR R, GINGELL K et coll. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 2002, **7** : 908-912

KIRLEY A, HAWI Z, DALY G, MCCARRON M, MULLINS C et coll. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacol* 2002, **27** : 607-619

KIRLEY A, LOWE N, HAWI Z, MULLINS C, DALY G et coll. Association of the 480 bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD. *Am J Med Genet* 2003, **121B** : 50-54

KIRLEY A, LOWE N, MULLINS C, MCCARRON M, DALY G et coll. Phenotype studies of the DRD4 gene polymorphisms in ADHD: association with oppositional defiant disorder and positive family history. *Am J Med Genet* 2004, **131B** : 38-42

KLUGER AN, SIEGFRIED Z, EBSTEIN RP. A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry* 2002, **7** : 712-717

KOTLER M, MANOR I, SEVER Y, EISENBERG J, COHEN H et coll. Failure to replicate an excess of the long dopamine D4 exon III repeat polymorphism in ADHD in a family-based study. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 278-281

KRANZLER HR, HERNANDEZ-AVILA CA, GELERNTER J. Polymorphism of the 5-HT1B receptor gene (HTR1B): strong within-locus linkage disequilibrium without association to antisocial substance dependence. *Neuropsychopharmacology* 2002, **26** : 115-122

LAHEY BB, PIACENTINI JC, MCBURNETT K, STONE P, HARTDAGEN S, HYND G. Psychopathology in the parents of children with conduct disorder and hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 163-170

LAKATOS K, TOTTH I, NEMODA Z, NEY K, SASVARI-SZEKELY M, GERVAI J. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization in infants. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 633-637

LAKATOS K, NEMODA Z, BIRKAS E. Association of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty. *Mol Psychiatry* 2003, **8** : 90-97

LANGLEY K, PAYTON A, HAMSHERE ML, PAY HM, LAWSON DC et coll. No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2003, **13** : 107-110

LANGLEY K, MARSHALL L, VAN DEN BREE M, THOMAS H, OWEN M et coll. Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 2004, **161** : 133-138

LAPPALAINEN J, LONG JC, EGGERT M, OZAKI N, ROBIN RW et coll. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 989-994

LESCH KP, BENDEL D, HEILS A, SABOL SZ, GREENBERG BD et coll. Association of anxiety related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996, **274** : 1527-1531

LEVITAN RD, MASELLIS M, BASILE VS, LAM RW, JAIN U et coll. Polymorphism of the serotonin-2A receptor gene (HTR2A) associated with childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adult women with seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 2002, **71** : 229-233

LEVY F, HAY D, MCSTEPHEN M, WOOD C, WALDMAN I. Attention-deficit hyperactivity disorder. A category or a continuum ? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1997, **36** : 737-744

LEWCZYK C M, FERANDEZ T, CASTELLANOS FX. Lack of an association between dopamine transporter (DAT1) and ADHD. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 84S

LOPEZ R. Hyperactivity in twins. *Can Psych Assoc Journal* 1965, **10** : 421-426

LOWE N, KIRLEY A, HAWI Z, SHAM P, WICKHAM H et coll. Joint Analysis of the DRD5 Marker Concludes Association with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Confined to the Predominantly Inattentive and Combined Subtypes. *Am J Hum Genet* 2004, **74** : 348-356

LU RB, LEE JF, KO HC, LIN WW. Dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with alcoholism with conduct disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 177-184

LUNETTA KL, FARAONE SV, BIEDERMAN J, LAIRD NM. Family-based tests of association and linkage that use unaffected sibs, covariates, and interactions. *Am J Hum Genet* 2000, **66** : 605-614

LYONS MJ, TRUE WR, EISEN SA, GOLDBERG J, MEYER JM et coll. Differential heritability of adult and juvenile antisocial traits. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 906-915

MAHER BS, MARAZITA ML, MOSS HB, VANYUKOV MM. Segregation analysis of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 71-78

MAHER BS, MARAZITA ML, FERRELL RE, VANYUKOV MM. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2002, **12** : 207-215

MANOR I, EISENBERG J, TYANO S, SEVER Y, COHEN H et coll. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 91-95

MANOR I, CORBEX M, EISENBERG J, GRITSENKSO I, BACHNER-MELMAN R et coll. Association of the dopamine D5 receptor with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and scores on a continuous performance test (TOVA). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004, **127** : 73-77

MCCRACKEN JT, SMALLEY SL, MCGOUGH JJ, CRAWFORD L, DEL'HOMME M et coll. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 531-536

MCEVOY B, HAWI Z, FITZGERALD M, GILL M. No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms and ADHD in the Irish population. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 665-666

MCGUFFIN P, THAPAR A. Genetic basis of bad behaviour in adolescents. *Lancet* 1997, **350** : 411-412

MEDNICK SA, GABRIELLI WF JR, HUTCHINGS B. Genetic influences in criminal convictions: evidence from an adoption cohort. *Science* 1984, **224** : 891-894

MILES DR, VAN DEN BREE MB, PICKENS RW. Sex differences in shared genetic and environmental influences between conduct disorder symptoms and marijuana use in adolescents. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 159-168

MILL J, CURRAN S, KENT L, RICHARDS S, GOULD A et coll. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the dopamine D4 receptor gene: evidence of association but no linkage in a UK sample. *Mol Psychiatry* 2001, **6** : 440-444

MILL J, ASHERSON P, BROWES C, D'SOUZA U, CRAIG I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 975-979

MILL J, CURRAN S, RICHARDS S, TAYLOR E, ASHERSON P. Polymorphisms in the dopamine D5 receptor (DRD5) gene and ADHD. *Am J Med Genet* 2004, **125B** : 38-42

MISENER VL, LUCA P, AZEKE O, CROSBIE J, WALDMAN I et coll. linkage of the dopamine receptor d1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2004, **9** : 500-509

MORRISON J, STEWART M. A family study of the hyperactive child syndrome. *Biol Psychiatry* 1971, **3** : 189-195

MUGLIA P, JAIN U, MACCIARDI F, KENNEDY JL. Adult attention deficit hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 273-277

MUGLIA P, JAIN U, KENNEDY JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002, **130** : 91-95

NADDER T, SILPERG J, EAVES L, MAES H, MEYAR J. Genetic aspects of ADHD symptomatology on 7 to 19-year old twins. Results from a telephone survey. *Behav Genet* 1998, **18** : 89-100

NEUMAN RJ, HEATH A, REICH W, BUCHOLZ KK, MADDEN PAF et coll. Latent class analysis of ADHD and comorbid symptoms in a population sample of adolescent female twins. *J Child Psychol Psychiatry* 2001, **42** : 933-942

O'CONNOR TG, DEATER-DECKARD K, FULKER D, RUTTER M, PLOMIN R. Genotype-environment correlations in late childhood and early adolescence: antisocial behavioral problems and coercive parenting. *Dev Psychol* 1998, **34** : 970-981

O'CONNOR TG, CASPI A, DEFRIES JC, PLOMIN R. Genotype-environment interaction in children's adjustment to parental separation. *J Child Psychol Psychiatry* 2003, **44** : 849-856

OGDIE MN, MACPHIE IL, MINASSIAN SL, YANG M, FISHER SE et coll. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet* 2003, **72** : 1268-1279

OGDIE MN, FISHER SE, YANG M, ISHII J, FRANCKS C et coll. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *Am J Hum Genet* 2004, **75** : 661-668

OH KS, SHIN DW, OH GT, NOH KS. Dopamine transporter genotype influences the attention deficit in Korean boys with ADHD. *Yonsei Med J* 2003, **44** : 787-92

PALMER CG, BAILEY JN, RAMSEY C, CANTWELL D, SINSHEIMER JS et coll. No evidence of linkage or linkage disequilibrium between DAT and attention deficit hyperactivity disorder in a large sample. *Psychiatr Genet* 1999, **9** : 157-160

PAYTON A, HOLMES J, BARRETT JH, HEVER T, FITZPATRICK H et coll. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and

attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 464-70

PLOMIN R, COON H, CAREY G, DEFRIES JC, FULKER DW. Parent-offspring and sibling adoption analyses of parental ratings of temperament in infancy and childhood. *J Pers* 1991, **59** : 705-32

PURPER-OUAKIL D, WOHL M, MOUREN MC, VERPILLAT P, ADES J, GORWOOD P. Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2005, **15** : 53-59

QIAN Q, WANG Y, ZHOU R, YANG L, FARAONE SV. Family-based and case-control association studies of DRD4 and DAT1 polymorphisms in Chinese attention deficit hyperactivity disorder patients suggest long repeats contribute to genetic risk for the disorder. *Am J Med Genet* 2004, **128B** : 84-89

QUIST JF, BARR CL, SCHACHAR R, ROBERTS W, MALONE M et coll. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 537-541

QUIST JF, BARR CL, SCHACHAR R, ROBERTS W, MALONE M et coll. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003, **8** : 98-102

RETZ W, THOME J, BLOCHER D, BAADER M, ROSLER M. Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* 2002, **319** : 133-136

RHEE SH, WALDMAN ID, HAY DA, LEVY F. Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol* 1999, **108** : 24-41

RHEE SH, WALDMAN ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002, **128** : 490-529

RIETVELD MJ, HUDZIAK JJ, BARTELS M, VAN BEIJSTERVELDT CE, BOOMSMA DI. Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *J Child Psychol Psychiatry* 2004, **45** : 577-588

ROGERS G, JOYCE P, MULDER R, SELLMAN D, MILLER A et coll. Association of a duplicated repeat polymorphism in the 5'-untranslated region of the DRD4 gene with novelty seeking. *Am J Med Genet* 2004, **126B** : 95-98

ROMAN T, SCHMITZ M, POLANCZYK G, EIZIRIK M, ROHDE LA, HUTZ MH. Attention deficit hyperactivity disorder : a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 Receptor gene. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 471-478

ROMAN T, SZOBOT C, MARTINS S, BIEDERMAN J, ROHDE LA, HUTZ MH. Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics* 2002, **12** : 497-499

ROWE DC. Biometrical genetic models of self-reported delinquent behavior: a twin study. *Behav Genet* 1983, **13** : 473-489

ROWE DC, STEVER C, GIEDINGHAGEN LN, GARD JM, CLEVELAND HH et coll. Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 419-426

ROWE DC, STEVER C, CHASE D, SHERMAN S, ABRAMOWITZ A, WALDMAN ID. Two dopamine genes related to reports of childhood retrospective inattention and conduct disorder symptoms. *Mol Psychiatry* 2001, **6** : 429-433

SAFER DJ. A familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav Genet* 1973, **3** : 175-186

SCHMITZ S, CHERNY SS, FULKER DW, MRAZEK DA. Genetic and environmental influences on early childhood behavior. *Behav Genet* 1994, **24** : 25-34

SCHMITZ S, FULKER DW, MRAZEK DA. Problem behavior in early and middle childhood: an initial behavior genetic analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 1995, **36** : 1443-1458

SCOURFIELD J, VAN DEN BREE M, MARTIN N, MCGUFFIN P. Conduct problems in children and adolescents: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2004, **61** : 489-496

SEEGER G, SCHLOSS P, SCHMIDT MH. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 2001, **6** : 235-238

SHERMAN D, IACONO W, MCGUE M. Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997, **36** : 745-753

SIGVARDSSON S, CLONINGER CR, BOHMAN M, VON KNORRING AL. Predisposition to petty criminality in Swedish adoptees. III. Sex differences and validation of the male typology. *Arch Gen Psychiatry* 1982, **39** : 1248-1253

SILBERG J, RUTTER M, MEYER J, MAES H, HEWITT J et coll. Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37** : 803-816

SIMONOFF E, PICKLES A, MEYER J, SILBERG J, MAES H. Genetic and environmental influences on subtypes of conduct disorder behavior in boys. *J Abnorm Child Psychol* 1998, **26** : 495-509

SLUTSKE WS, HEATH AC, DINWIDDIE SH, MADDEN PA, BUCHOLZ KK et coll. Modeling genetic and environmental influences in the etiology of conduct disorder: a study of 2,682 adult twin pairs. *J Abnorm Psychol* 1997, **106** : 266-279

SLUTSKE WS, HEATH AC, DINWIDDIE SH, MADDEN PA, BUCHOLZ KK et coll. Common genetic risk factors for conduct disorder and alcohol dependence. *J Abnorm Psychol* 1998, **107** : 363-374

SMALLEY SL, BAILEY JN, PALMER CG, CANTWELL DP, MCGOUGH JJ et coll. Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 427-430

SMALLEY SL, MCGOUGH JJ, DEL'HOMME M, NEWDELMAN J, GORDON E et coll. Links Familial clustering of symptoms and disruptive behaviors in multiplex families with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 1135-1143

SMITH KM, DALY M, FISCHER M, YIANNOUTSOS CT, BAUER L et coll. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: Genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet* 2003, **119B** : 77-85

SONUGA-BARKE EJ. Psychological heterogeneity in AD/HD-a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res* 2002, **130** : 29-36

SOYKA M, PREUSS UW, KOLLER G, ZILL P, BONDY B. Association of 5-HT1B receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. *J Neural Transm* 2004, **111** : 101-109

SPENCER T, BIEDERMAN J, WILENS T, PRINCE J, HATCH M et coll. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 693-695

SPIELMAN RS, MCGINNIS RE, EWENS WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 1993, **52** : 506-516

SPRICH S, BIEDERMAN J, CRAWFORD MH, MUNDY E, FARAONE SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 1432-1437

STEVENSON J, GRAHAM P. Behavioral deviance in 13-year-old twins: an item analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988, **27** : 791-797

SUNOHARA GA, ROBERTS W, MALONE M, SCHACHAR RJ, TANNOCK R et coll. Linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 1537-1542

SWANSON JM, SUNOHARA GA, KENNEDY JL, REGINO R, FINEBERG E et coll. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 1998, **3** : 38-41

SWANSON JM, FLODMAN P, KENNEDY J, SPENCE MA, MOYZIS R et coll. Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Bio behav Rev* 2000, **24** : 21-25

TAHIR E, YAZGAN Y, CIRAKOGLU B, OZBAY F, WALDMAN I, ASHERSON PJ. Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 396-404

TANG G, REN D, XIN R, QIAN Y, WANG D, JIANG S. Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and attention-deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am J Med Genet* 2001, **105** : 485-488

THAPAR A, HERVAS A, MCGUFFIN P. Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects: twin study evidence. *Behav Genet* 1995, **25** : 537-544

THAPAR A, MCGUFFIN P. A twin study of antisocial and neurotic symptoms in childhood. *Psychol Med* 1996, **26** : 1111-1118

THAPAR A, HARRINGTON R, ROSS K, MCGUFFIN P. Does the definition of ADHD affect heritability? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, **39** : 1528-1536

THAPAR A, HARRINGTON R, MCGUFFIN P. Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design. *Br J Psychiatry* 2001, **179** : 224-229

TODD RD, JONG YJ, LOBOS EA, REICH W, HEATH AC, NEUMAN RJ. No association of the dopamine transporter gene 3' VNTR polymorphism with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet* 2001a, **105** : 745-748

TODD RD, NEUMAN RJ, LOBOS EA, JONG YJ, REICH W, HEATH AC. Lack of association of dopamine D4 receptor gene polymorphisms with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet* 2001b, **105** : 432-438

TODD RD, RASMUSSEN ER, NEUMAN RJ, REICH W, HUDZIAK JJ et coll. Familiality and heritability of subtypes of attention deficit hyperactivity disorder in a population sample of adolescent female twins. *Am J Psychiatry* 2001c, **158** : 1891-1898

VAN DER VALK JC, VERHULST FC, NEALE MC, BOOMSMA DI. Longitudinal genetic analysis of problem behaviors in biologically related and unrelated adoptees. *Behav Genet* 1998a, **28** : 365-380

VAN DER VALK JC, VERHULST FC, STROET TM, BOOMSMA DI. Quantitative genetic analysis of internalising and externalising problems in a large sample of 3-year-old twins. *Twin Res* 1998b, **1** : 25-33

VANYUKOV MM, MOSS HB, YU LM, DEKA R. A dinucleotide repeat polymorphism at the gene for monoamine oxidase A and measures of aggressiveness. *Psychiatry Res* 1995, **59** : 35-41

VANYUKOV MM, MOSS HB, KAPLAN BB, KIRILLOVA GP, TARTER RE. Antisociality, substance dependence, and the DRD5 gene: a preliminary study. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 654-658

WALDMAN ID, ROWE DC, ABRAMOWITZ A, KOZEL ST, MOHR JH et coll. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998, **63** : 1767-1776

WELNER Z, WELNER A, STEWART M, PALKES H, WISH E. A controlled study of siblings of hyperactive children. *J Nerv Ment Dis* 1977, **165** : 110-117

WILLCUTT EG, PENNINGTON BF, DEFRIES JC. Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000a, **96** : 293-301

WILLCUTT EG, PENNINGTON BF, DEFRIES JC. Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *J Abnorm Child Psychol* 2000b, **28** : 149-59

WILLERMAN L. Activity level and hyperactivity in twins. *Child Dev* 1973, **44** : 288-293

WINSBERG BG, COMINGS DE. Association of the Dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 1474-1477

WOHL M, PURPER-OUAKIL D, MOUREN-SIMÉONI MC, ADÈS J, GORWOOD P. Méta-analyse des gènes candidats dans le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). *L'Encéphale*, sous presse

YANG L, WANG YF, LI J, FARAONE SV. Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004, **43** : 1154-1158

YOUNG SE, STALLINGS MC, CORLEY RP, KRAUTER KS, HEWITT JK. Genetic and environmental influences on behavioral disinhibition. *Am J Med Genet* 2000, **96** : 684-95

YOUNG SE, SMOLEN A, CORLEY RP, KRAUTER KS, DEFRIES JC et coll. Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 144-149

ZOROGLU SS, ERDAL ME, ALASEHIRLI B, ERDAL N, SIVASLI E et coll. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2002, **45** : 176-81

ZOROGLU SS, ERDAL ME, ERDAL N, OZEN S, ALASEHIRLI B, SIVASLI E. No evidence for an association between the t102c and 1438 g/a polymorphisms of the serotonin 2a receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a turkish population. *Neuropsychobiology* 2003, **47** : 17-20