
Génétique et psychiatrie infantile : présent et futur

Au tout début de la génétique psychiatrique, les études sur les jumeaux et sur les enfants adoptés furent essentielles pour déterminer le poids des influences génétiques sur la prédisposition à chaque type de trouble psychiatrique. En effet, la communauté scientifique n'accordait encore aucun rôle significatif aux facteurs génétiques ; cette époque est désormais révolue. Il est actuellement tout à fait établi que les facteurs génétiques jouent un rôle dans la plupart, sinon dans toutes les formes de psychopathologie, et celles pour lesquelles la composante génétique est la plus forte sont désormais bien connues. L'hypothèse selon laquelle les facteurs génétiques peuvent avoir une influence sur les différences individuelles de comportement et entraînerait une plus grande sensibilité aux risques liés à l'environnement est restée longtemps controversée.

Il est désormais admis que les facteurs génétiques jouent un rôle dans la variabilité individuelle des comportements humains, et pas seulement dans la prédisposition aux maladies. Ainsi, les facteurs génétiques influent sur la probabilité qu'un individu puisse s'adapter à un divorce ou réagir à des événements de vie stressants, ou fasse preuve d'un comportement parental inadapté (Jockin et coll., 1996 ; Plomin, 1994). Ces résultats ont d'importantes implications pour les méthodes de recherche à utiliser pour évaluer les risques liés à l'environnement. Les arguments scientifiques sont désormais réunis et devraient être acceptés, mais il est vrai que l'on dispose encore de peu de données sur l'héritabilité de certains traits. Cependant, la réalisation de nouvelles études destinées uniquement à obtenir ces données manquantes offre peu d'intérêt.

Différents domaines de recherche sont en revanche plus intéressants et présentent un intérêt potentiel pour les recherches futures : interaction entre l'inné et l'acquis (hérédité-environnement) ; continuité entre normalité et pathologie ; définition phénotypique ; comorbidité ; continuité/discontinuité dans l'évolution de la pathologie. Les interactions gènes-environnement peuvent être importantes dans les deux sens. Par exemple, les facteurs génétiques peuvent diminuer la sensibilité aux facteurs de stress environnementaux, comme le suggèrent les résultats concernant la relation entre les événements de vie et la survenue d'une dépression (Silberg et coll., 2001), ainsi que l'association entre les comportements parentaux inadaptés et les comportements antisociaux (Crowe, 1974 ; Cadoret et coll., 1995). À l'inverse, si les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux agissent selon des voies

indépendantes, il est possible que les influences génétiques jouent un rôle mineur quand les conditions environnementales sont les plus défavorables, comme l'indiquent les résultats d'une étude (certes à reproduire) portant sur les effets d'un milieu socio-éducatif défavorisé sur l'intelligence (Rowe et coll., 1999). Les caractéristiques des dimensions psychologiques peuvent fournir de bons indicateurs sur la prédisposition à un trouble donné ; cependant, l'influence des facteurs génétiques intervenant au niveau de la population située à l'extrémité de la courbe de distribution et au niveau de la population moyenne peut parfois différer. C'est ce que Dale et coll. (1998) ont observé dans une étude portant sur les retards de langage à l'âge de 2 ans ; ces résultats demandent cependant à être reproduits.

Concernant de nombreux troubles psychiatriques graves, il a été démontré que la prédisposition génétique s'étendait bien au-delà de la catégorie diagnostique définie par l'existence du handicap majeur. Cela est apparu clairement, par exemple, dans le cas de l'autisme (Lord et Bailey, 2002) et dans le syndrome de Gilles de la Tourette (Leckman et Cohen, 2002). Les études génétiques quantitatives peuvent être très utiles pour la définition des frontières de ces phénotypes étendus.

La comorbidité, c'est-à-dire la survenue concomitante de troubles psychiatriques supposés distincts (Angold et Angold, 1999 ; Caron et Rutter, 1991 ; Rutter, 1997), est un phénomène courant en psychiatrie. Les analyses de *patterns* de comorbidité dans les paires de jumeaux, notamment quand elles sont associées à des données longitudinales, peuvent être fort utiles pour comprendre la signification possible de ces tableaux de comorbidité. Par exemple, des études portant sur des adultes (Kendler et coll., 1996) et des enfants (Thapar et McGuffin, 1997) indiquent que, dans une large mesure, certains gènes pourraient prédisposer à la fois à l'anxiété et à la dépression (qu'il s'agisse des symptômes ou des troubles). Il semble également que le recoupement entre les troubles de l'attention avec hyperactivité (ADHD) et les troubles du comportement provienne en grande partie d'une prédisposition génétique commune (Nadder et coll., 2001).

L'une des caractéristiques propres à plusieurs domaines de la psychopathologie est l'existence d'importantes variations liées à l'âge, en termes d'héritabilité, y compris pour des troubles caractérisés par une grande continuité au cours du temps (comme la dépression ou le comportement antisocial) (Harrington, 2002 ; Earls et Mezzacapa, 2002). Les analyses génétiques quantitatives des données longitudinales peuvent constituer une aide précieuse pour comprendre ces variations. Elles peuvent également fournir des informations sur les différentes phases d'évolution de la toxicomanie, par exemple. Ainsi, les facteurs influençant la prise initiale de drogues, puis leur consommation régulière et massive, et enfin l'apparition d'une dépendance, ne sont pas nécessairement identiques (Vanyukov et Tarter, 2000).

Évolution de la recherche

La génétique moléculaire appliquée aux pathologies psychiatriques comme à la médecine interne, d'ailleurs, en est encore à ses débuts puisqu'il est difficile d'identifier les gènes de prédisposition à des pathologies multifactorielles. Ceci s'explique en partie d'au moins trois façons : chaque gène de prédisposition n'a généralement qu'un effet minime, alors même que l'effet cumulé de plusieurs gènes peut être considérable ; les effets génétiques, lorsqu'ils agissent par le biais d'une prédisposition à différents facteurs de stress environnementaux, peuvent n'être évidents que dans les groupes à haut risque environnemental ; des interactions gène-gène peuvent également être importantes.

Le problème est donc complexe, mais peut malgré tout être abordé grâce à de nouvelles approches. Premièrement, d'importants progrès technologiques ont été réalisés (découverte des *single nucleotide polymorphism* pour le criblage du génome et utilisation du *DNA pooling*) ; deuxièmement, la génétique clinique, quantitative et les données biologiques peuvent être mieux utilisées pour définir les phénotypes ; troisièmement, la mise en commun de données issues de plusieurs études différentes appliquant les mêmes méthodes normalisées devrait permettre d'étudier des échantillons bien plus vastes. Toutefois, il est important, dans cette démarche, de tenir compte des différences, entre les populations, dans les variations alléliques spécifiques, ou même dans les gènes qui prédisposent aux troubles ; il est également nécessaire de considérer qu'il peut exister des variations ethniques dans la puissance de l'effet des gènes de prédisposition. Quatrièmement, l'identification des gènes de prédisposition pourrait bénéficier d'une meilleure efficacité si elle était ciblée sur les groupes à haut risque, et non sur l'ensemble de la population. Cela est particulièrement important quand les facteurs génétiques agissent par le biais d'effets sur la prédisposition environnementale. Enfin, il serait utile que les chercheurs en génétique, en sciences psychosociales et en biologie, qui sont encore trop souvent cantonnés à leur domaine, multiplient les interactions : chaque branche doit donner des exemples de ce qui doit être fait dans les autres disciplines ; comme la génétique fournit des informations à la fois sur les facteurs de risque environnementaux et sur les mécanismes de risque en biologie, il sera tout aussi important que la recherche en génétique prenne en compte les enseignements issus de la recherche dans ces deux autres domaines.

Mécanismes d'action des facteurs de risque génétiques

Le profane en génétique est parfois tenté de penser que l'identification des grands facteurs génétiques ayant une influence sur les troubles mentaux équivaut automatiquement au déterminisme génétique. Rien ne pourrait être plus éloigné de la vérité. L'une des conclusions les plus importantes de la recherche génétique est que les facteurs génétiques peuvent opérer de multiples manières.

Affections génétiques à transmission mendélienne

Même dans ces cas (qui représentent probablement une proportion infime des troubles psychiatriques de l'enfant), les effets peuvent porter sur le fonctionnement neural qui aboutit presque inévitablement à un certain trouble psychiatrique (la chorée de Huntington en est une illustration) ; ou bien, quand les gènes agissent par le biais de la prédisposition à certains aspects environnementaux, l'apparition ou non d'un trouble fonctionnel peut dépendre entièrement du facteur environnemental (la phénylcétonurie en est ici l'exemple type) ; ou encore les effets neuraux peuvent être directement génétiques, mais les manifestations cliniques peuvent néanmoins être extrêmement variables pour des raisons qui sont encore mal élucidées (la sclérose tubéreuse de Bourneville en est un exemple).

Pathologies multifactorielles

Les manières dont s'exerce l'influence génétique sont plus variées. Le facteur de risque génétique peut se manifester par la création d'un risque direct de survenue de la pathologie, même si les effets sont aléatoires et requièrent d'autres facteurs de risque environnementaux. On ignore si cela s'applique à tous les troubles psychiatriques, mais il se pourrait que ce soit le cas pour la schizophrénie ou l'autisme.

Une deuxième possibilité est que les gènes puissent avoir des effets relativement directs (par le biais de leur influence sur les protéines) sur certaines fonctions qui, associées à d'autres fonctions, aboutissent à la constitution de la pathologie. Cela pourrait être le cas de certaines dyslexies (Snowling, 2002).

Troisièmement, les gènes peuvent avoir une influence sur des aspects liés au tempérament (ou autres) qui, s'ils ne constituent pas en soi la maladie, aboutissent indirectement à augmenter le risque pathologique quand ils sont associés à d'autres facteurs de risque. On pense que c'est le cas du rôle du névrosisme (ou trait névrotique) dans le risque accru de troubles thymiques et anxieux (Kendler, 1996), et cela pourrait être le cas pour les tempéraments « recherche de sensations » ou « recherche de nouveauté » et le risque d'ADHD (Schachar et Tannock, 2002). Les traits de personnalité ne représentent aucun risque direct pour la pathologie, même si dans certaines circonstances, ils peuvent prédisposer l'individu à la pathologie. Ainsi, la « recherche de nouveauté » pourrait favoriser des comportements aussi variés que la créativité scientifique, les sports à risque tels que l'escalade, ou un comportement antisocial.

Une quatrième possibilité est que les gènes jouent un rôle dans l'augmentation (ou la diminution) de l'exposition au risque environnemental, par des corrélations gène-environnement passives, actives ou suggestives (voir Rutter et coll., 1997). Certes, les gènes ne sont pas directement à l'origine des risques environnementaux, leurs effets sur le comportement en étant les médiateurs.

Le comportement des individus contribue ainsi largement à façonner et à sélectionner les environnements qu'ils côtoient.

Cinquièmement, les gènes peuvent agir en influençant la prédisposition aux risques environnementaux ; ce sont les interactions gène-environnement. Des études de génétique moléculaire en médecine interne mettent en évidence l'association de certains risques génétiques spécifiques avec les infections, les allergies, les réponses immunitaires, les traumatismes crâniens et le tabagisme (Rutter, 2000). Les résultats de la génétique quantitative suggèrent fortement que ces mêmes hypothèses s'appliqueront dans le domaine de la psychopathologie.

Il est clair que, même si une forte héritabilité ou l'existence de gènes de prédisposition spécifiques a été démontrée, elles ne fournissent en soi aucune information sur la nature des mécanismes du risque. Les découvertes de la génétique sont une aide précieuse et guident la recherche, mais elles sont le commencement, et non la fin, de l'exploration des mécanismes causals. L'un des objectifs importants dans l'avenir devrait être de déterminer comment l'interaction entre l'inné et l'acquis (*nature-nurture*) prédispose à la psychopathologie, ou au contraire protège contre celle-ci.

« Bons » et « mauvais » gènes

L'idée que l'on pourrait distinguer de « bons » gènes et de « mauvais » gènes est elle aussi erronée. Remarquons en premier lieu qu'un même trait comportemental, sous influence génétique, peut avoir, à la fois, des fonctions génératrices de risque et de protection. Par exemple, un tempérament anxieux hyperréactif sur le plan émotionnel est un risque pour les troubles anxieux, mais une protection contre le comportement antisocial. De nombreux gènes ont aussi des effets sur plusieurs fonctions différentes, et celles-ci peuvent avoir des conséquences à la fois adaptatives et non adaptatives.

Parfois, le concept de « bons » et de « mauvais » gènes est extrapolé et on pense pouvoir identifier les individus génétiquement à haut risque et les individus génétiquement à faible risque ; ainsi, la détermination du profil génétique des fœtus permettrait alors aux parents de choisir quelles grossesses poursuivre. Cette possibilité soulève d'importantes questions d'ordre éthique (Rutter, 1999) ; elle est également difficile à mettre en œuvre dans la pratique. Les processus pathologiques dépendent de l'action de multiples gènes et il est fort probable que tout individu est porteur de gènes de prédisposition importants pour certaines maladies. Il serait donc nécessaire de comparer l'augmentation du risque pour telle pathologie à la réduction du risque pour telle autre pathologie. Quoiqu'il en soit, la survenue ou non d'une maladie pour laquelle un individu est génétiquement prédisposé dépendra également en partie des risques environnementaux. Les risques sont à la fois aléatoires et subordonnés aux circonstances. Il convient également de souligner que les risques génétiques ne sont pas universels et varient selon les individus et les populations.

Ainsi, le risque de développer la maladie d'Alzheimer en présence de l'allèle *APOE-4* varie selon les groupes ethniques (Farrer et coll., 1997). Il est également vrai que certains troubles liés à un seul gène, tels que la phénylcétonurie, proviennent de plusieurs mutations différentes du même gène, tandis que d'autres maladies, telles que l'ataxie spino-cérébelleuse, sont dues à des mutations de plusieurs gènes distincts. La conséquence pratique est que, même dans ces exemples relativement simples, il est plus facile d'être sûr qu'une personne possède un gène de prédisposition que d'avoir la certitude qu'elle ne le possède pas.

Intérêts de l'identification des gènes en pratique clinique

L'identification des gènes impliqués dans les processus psychopathologiques et la compréhension de leurs mécanismes d'action permettent d'envisager une modification profonde des pratiques cliniques au niveau du diagnostic et de la classification des troubles mentaux, mais également de la prévention et des traitements pharmacologiques.

Comprendre la neurobiologie des troubles mentaux

Au moins en ce qui concerne les pathologies neuro-développementales à forte composante héréditaire, comme l'autisme, la schizophrénie et l'ADHD, la recherche en génétique moléculaire devrait permettre de dégager de grandes orientations pour les études biologiques visant à élucider les processus neuraux causaux qui sous-tendent ces maladies (Rutter et Plomin, 1997 ; Rutter, 2000a). Jusqu'ici, les résultats de la recherche biologique n'ont pas été aussi concluants qu'on l'aurait espéré quant à leur spécificité, et n'ont pas beaucoup contribué à la description d'une physiopathologie spécifique, à un diagnostic, ni même à la description de processus cérébraux non spécifiques qui sont les véritables médiateurs du risque psychopathologique, bien que ce risque englobe plusieurs diagnostics (Hollis, 2002 ; Lord et Bailey, 2002 ; Schachar et Tannock, 2002). Certes, l'identification des gènes de prédisposition ne fournira pas, à elle seule, une réponse, mais, si l'on parvient à savoir ce que « font » les gènes, on sera certainement en mesure de dessiner les grandes orientations qui permettront de recadrer les études biologiques. Il faut avoir conscience que l'identification des effets des gènes est loin d'être simple ; la recherche dans ce domaine sera probablement longue et impliquera des disciplines scientifiques autres que la seule génétique moléculaire. La réalisation d'études expérimentales d'inactivation génique (*knock out*) et d'insertion de gènes chez des espèces telles que la souris (qui est, sur le plan génétique, remarquablement semblable à l'homme) est une première étape essentielle (Flint, 1999 ; Sibelius et Wagner, 1996 ; Wicker et coll., 1995). On a besoin de disposer d'un modèle

qui reflète les altérations génétiques et qui engendre un tableau comportemental recréant les composantes essentielles de la pathologie humaine. La tâche ne s'est pas avérée facile dans le domaine de la médecine interne et elle sera encore plus difficile dans celui des troubles mentaux. La recherche doit être prolongée par une exploration de la structure et des interactions entre protéines, la protéomique (Pandey et Mann, 2000). Il faut pour cela s'aventurer dans le domaine en plein essor de la chimie des protéines et de la « génomique fonctionnelle ». Cependant, même à ce stade, la recherche ne sera pas terminée, puisqu'il faudra encore découvrir comment les effets exercés sur les protéines conduisent au tableau clinique. On peut raisonnablement penser que, bien souvent, il faudra recourir à des études sur les interactions entre les gènes et l'environnement, c'est-à-dire dans le domaine de l'épidémiologie moléculaire. Cela devra aboutir à la création d'un modèle, ou à une série de modèles possibles, décrivant ce que pourrait être la physiopathologie de base et le processus par lequel la pathologie s'installe (Rutter, 2000).

Il est certes nécessaire de prendre conscience de la longueur du chemin à parcourir, mais il est également important de comprendre que les résultats de la génétique moléculaire pourraient bien constituer la clé qui ouvrira la voie aux études biologiques qui permettront enfin d'élucider les processus biologiques sous-tendant les troubles mentaux, et leurs relations avec les facteurs de risque environnementaux. Cette connaissance aura certainement des implications à la fois pour la prévention et l'intervention, et il y a fort à parier que cela modifiera la pratique clinique, même s'il n'est pas possible de prédire ces changements.

Pharmacogénétique

La même méthodologie de recherche devrait également permettre de dégager des orientations pour le développement de moyens pharmacologiques plus efficaces. Certains traitements pharmacologiques efficaces sont d'ores et déjà disponibles en psychiatrie infantile ; en revanche, pour certaines pathologies comme l'autisme, on attend beaucoup de la pharmacologie, mais jusqu'à présent les traitements pharmacologiques se sont révélés peu efficaces (Lord et Bailey, 2002). En outre, même quand des médicaments efficaces sont disponibles, il est évident qu'il existe une variabilité individuelle nette dans la réponse des patients aux médicaments, comme c'est d'ailleurs le cas plus généralement pour l'ensemble de la discipline psychiatrique et pour la médecine interne. Nous savons quels groupes de médicaments ont tendance à être efficaces chez tel groupe de patients, mais nous en savons beaucoup moins sur ce qui différencie, au sein de ces groupes, les patients qui répondent de ceux qui ne répondent pas aux traitements. Les résultats issus de la génétique moléculaire, domaine en plein essor de la pharmacogénétique, pourraient amplement contribuer à élucider ce point (Evans et Relling, 1999).

Interaction inné-acquis

Les troubles psychiatriques infantiles sont multifactoriels par nature. Cela implique non seulement la participation de facteurs de risque à la fois héréditaires et environnementaux, mais aussi le fait que les processus causaux s'expliquent souvent par une interaction entre les deux, résultant d'actions conjointes, de corrélations et d'interactions gènes-environnement. Bien que l'importance de ces interactions soit apparue clairement dans les études génétiques quantitatives et ressorte des conclusions épidémiologiques (Rutter et coll., 1997), l'étude de ces interactions s'est heurtée à deux obstacles : l'identification des facteurs pour lesquels les risques sont véritablement médiés par l'environnement, et le fait que les risques génétiques ne peuvent pas être évalués au niveau individuel. La première difficulté a été atténuée par l'élaboration de stratégies de recherche qui permettent de tester les hypothèses de risque environnemental, et les résultats ont permis d'identifier des processus de risque médiés par l'environnement (Rutter, 2000b). L'identification des différents gènes de prédisposition permettra d'identifier les risques génétiques chez l'individu, ce qui devrait largement faciliter l'identification des risques environnementaux et plus particulièrement des interactions entre ces deux types de risques (Plomin et Rutter, 1998). Le principal problème pratique que nous rencontrerons dans cet effort tient au fait qu'il existe de nombreux gènes de prédisposition ; or la distinction des effets génétiques spécifiques nécessitera la caractérisation de l'ensemble des gènes, ou du moins de la majorité d'entre eux. Cela représente un défi considérable qu'il sera difficile de relever. Néanmoins, il ne fait pas de doute que la génétique moléculaire offre un potentiel immense, notamment pour l'étude des interactions entre l'inné et l'acquis. Elle devrait également permettre de répondre à cette question fondamentale : les risques médiés par l'environnement et les risques d'origine génétique s'expriment-ils par les mêmes processus neuronaux ?

Lors de la prise en compte des influences environnementales, il sera bien sûr essentiel de considérer les risques créés par une consommation d'alcool pendant la grossesse, des complications obstétricales et périnatales et des anomalies mineures du développement (Rutter, 2000a et b).

Diagnostic psychiatrique

Comme il manque au diagnostic psychiatrique un critère de validation externe, à l'instar des tests physiologiques, il s'est avéré très difficile de définir quels devaient être les frontières, les critères et les démarcations véritables. L'identification des gènes de prédisposition devrait être utile dans ce contexte (Farmer et Owen 1996 ; Rutter et Plomin, 1997) et, par exemple, permettre de déterminer quels sont les troubles de la communication ou sociaux qui relèvent de la même prédisposition génétique que l'autisme, et quels sont ceux qui relèvent d'un autre phénomène. Cela s'applique également à la schizotypie et à la schizophrénie (Hollis, 2002), ainsi qu'aux troubles obsessionnels compulsifs et au syndrome de Gilles de la Tourette (Leckman et Cohen, 2002).

L'identification de tels gènes présente de grands avantages, mais cette approche diagnostique donne des résultats optimaux lorsqu'il existe un gène majeur, directement responsable de la maladie, ce qui ne concerne qu'une infime proportion de troubles psychiatriques. En outre, rappelons que la plupart des diagnostics médicaux ne sont pas fondés sur l'élément initial qui conduit à la pathologie, mais plutôt sur une physiopathologie commune (Taylor et Rutter, 2002). Les progrès réels dans le diagnostic psychiatrique proviendront donc davantage de la compréhension des processus neurobiologiques sous-jacents, que de l'identification des gènes de prédisposition en tant que tels (Owen et coll., 2000).

Dépistage génétique

D'aucuns misent sur ce qui pourra être accompli à l'avenir grâce au dépistage génétique. Ce scénario futuriste veut qu'une fois l'identification de tous les gènes de prédisposition importants achevée (ce qui devrait certainement prendre beaucoup de temps), on pourra donner à chaque individu son profil génétique, lequel indiquera s'il développera telle ou telle pathologie. En réalité, les choses ne se dérouleront pas de cette manière, puisque la prédisposition aux maladies ne devrait pas être déterminée par un seul gène, mais plutôt par un ensemble de gènes. En théorie, la recherche génétique pourrait fournir ce type d'informations, mais on ne sait pas encore si elle le fera. Toutefois, et cela est bien plus important, même quand on disposera du tableau complet de la prédisposition génétique, la probabilité de survenue de la maladie dépendra toujours de l'exposition de la personne à certains facteurs de risque environnementaux. La manière dont fonctionnent les troubles multifactoriels rendra toute approche déterministe difficile. Par ailleurs, la recherche génétique, par sa compréhension des mécanismes régissant les interactions entre l'inné et l'acquis, devrait être en mesure de fournir des indications précieuses sur les aménagements environnementaux susceptibles de réduire le risque de survenue d'une maladie, ce qui représente un potentiel important.

Conseil génétique

Des considérations du même ordre s'appliquent également au conseil génétique (Simonoff, 2002). Les résultats de la génétique moléculaire seront d'une grande aide, car il faudrait prévoir la prédisposition génétique à l'échelle individuelle, et non pas seulement sur la base de moyennes obtenues en populations. Malheureusement, la situation des troubles multifactoriels est compliquée par le fait que les risques sont de nature probabiliste et non déterministe, et sont subordonnés aux événements futurs de l'existence. Les progrès de la génétique seront utiles au conseil génétique, mais l'éventail des compétences que suppose cette importante spécialité sera plus large qu'il ne

l'est actuellement ; ainsi, les conseils génétiques devront avoir une bonne connaissance du diagnostic clinique et des processus de risque environnemental.

Problèmes d'ordre éthique

Les progrès de la génétique devraient susciter dans l'avenir des problèmes éthiques importants. Bien qu'ils soient nombreux et variés, ils doivent être gérables s'ils sont correctement traités (Farmer et McGuffin, 1998 ; Rutter, 1999). Néanmoins, l'histoire nous enseigne que les découvertes scientifiques ont souvent fait l'objet d'une utilisation impropre, montrant la science sous un faux jour et ignorant les principes éthiques. La société dans son ensemble devra s'assurer que cela n'arrive pas et les chercheurs ont une responsabilité à cet égard. Plusieurs problèmes doivent être mis en lumière.

Premièrement, certains ont craint qu'une attention excessive portée aux priorités de la recherche en génétique moléculaire revienne à éclipser la recherche sur les mécanismes de risque environnementaux, ce qui aurait des conséquences très fâcheuses. Comme nous l'avons souligné, même si ce risque ne doit pas être ignoré, les conclusions de la génétique font clairement état de la nécessité d'une recherche qui porte à la fois sur les facteurs de risque génétiques et environnementaux, et plus spécialement sur leur interaction. On a aussi redouté, dans le même esprit, que la recherche génétique n'encourage un déterminisme génétique trompeur qui entraverait les initiatives des pouvoirs publics et les innovations pratiques destinées à traiter les risques environnementaux graves. Le risque existe mais, rappelons-le, il découle d'une mauvaise compréhension des messages de la recherche génétique. Cela est parfois lié à la crainte que les progrès génétiques ne conduisent à une « médicalisation » des problèmes sociaux, avec pour corollaire un recours excessif aux traitements pharmacologiques, et à négliger les interventions axées sur les facteurs de risque psychosociaux. À cet égard, l'un des messages clés de la recherche génétique est que les facteurs génétiques ne concernent pas seulement la maladie. Ils concernent l'ensemble du comportement humain et n'impliquent en aucune façon une quelconque médicalisation.

Une autre préoccupation souvent exprimée concerne la possibilité que les découvertes de la génétique augmentent la stigmatisation psychiatrique. Certes, tout peut arriver, mais nous jugeons cette anticipation curieuse, car les stigmates existants sont en grande partie attribuables à l'idée que les troubles mentaux surviennent parce que les individus agissent de façon irresponsable, ne disposent pas des capacités d'adaptation nécessaires (*coping*) ou ne font pas suffisamment d'efforts ; selon nous, si les résultats biologiques sont gérés de façon responsable, les données attestant de l'implication de tendances biologiques devraient au contraire plutôt réduire les stigmates et non les accroître (Farmer et McGuffin, 1998).

Une préoccupation plus importante concerne l'éventuelle exploitation des données génétiques au détriment des personnes dans le cadre des assurances-vie ou -maladie, ou de l'emploi (Anonyme, 1997). Il faut bien reconnaître que le risque est tangible ; il est nécessaire que les gouvernements des pays occidentaux s'interrogent sur la législation requise pour éviter toute utilisation abusive des données génétiques. Cependant, étant donné la nature probabiliste et contingente des risques génétiques en rapport avec les troubles multifactoriels, le principal problème semble provenir davantage d'une utilisation abusive ou d'une mauvaise compréhension de la génétique, plutôt que des résultats génétiques en tant que tels.

En conclusion, la génétique constitue l'un des domaines de recherche qui progressent le plus rapidement. Ainsi, pour de nombreux médecins, l'essentiel de cette évolution ne se profilait pas même à l'horizon lorsqu'ils ont terminé leurs études. En conséquence, il existe un double danger : que l'on sous-estime l'utilité future des découvertes génétiques, mais aussi que l'on surestime les risques qui les accompagnent. Nous nous sommes efforcés de transmettre notre enthousiasme et de faire comprendre les fortes potentialités de la génétique, tout en étant réalistes quant au chemin restant à parcourir.

Peter McGuffin, Michaël Rutter
Institute of psychiatry, King college, Londres

BIBLIOGRAPHIE

- ANGOLD A, ANGOLD AE. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40** : 55-87
- ANONYME. Human genetics - Uncertainties and the financial implications ahead : A discussion organized and edited by ANDERSON RN. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London : Biological Sciences* 1997, **352** : 1035-1114
- CADORET R, YATES W, TROUGHTON E, WOODWORTH G, STEWART M. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995, **52** : 916-924
- CARON C, RUTTER M. Comorbidity in child psychopathology : Concepts, issues and research strategies. *J Child Psychol Psychiatry* 1991, **32** : 1063-1080
- CROWE R. An adoption study of antisocial personality. *Arch Gen Psychiatry* 1974, **31** : 785-791
- DALE P, SIMONOFF E, BISHOP D, ELEY TC, OLIVER B et coll. Genetic influence on language delay in two-year-old children. *Nature Neuroscience* 1998, **1** : 324-328
- EARLS F, MEZZACAPPA E. Conduct and oppositional disorders. In : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 26
- EVANS W, RELLING M. Pharmacogenomics : Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999, **286** : 487-491

- FARMER A, MCGUFFIN P. Ethics and psychiatric genetics. *In* : Ethics and Psychiatry, 3rd edition. BLOCK S ed, Oxford University Press, Oxford 1998 : 479-493
- FARMER A, OWEN M. Genomics : the next psychiatric revolution ? *Br J Psychiatry* 1996 **169** : 135-138
- FARRER L, CUPPLES LA, HAINES JL, HYMAN B, KUKULL WA et coll. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *J Am Med Assoc* 1997, **278** : 1349-1356
- FLINT J. The genetic basis of cognition. *Brain* 1999, **122** : 2015-2031
- HARRINGTON R. Affective disorders. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 29
- HOLLIS C. Schizophrenia and allied disorders. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 37
- JOCKIN V, MCGUE M, LYKKEN D. Personality and divorce : A genetic analysis. *J Pers Soc Psychol* 1996, **71** : 288-299
- KENDLER K. Major depression and generalised anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments - revisited. *Br J Psychiatry* 1996, **168** : 68-75
- LECKMAN JF ET COHEN C. Tic disorders. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 36
- LORD C ET BAILEY A. Autism spectrum disorders. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 38
- MCGUFFIN P, RUTTER M. Genetic influences on normal and abnormal development. *In* : Child and adolescent psychiatry, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 12
- NADDER T, SILBERG J, RUTTER M, MAES H, EAVES L. Comparison of multiple measures of ADHD symptomatology : a multivariate genetic analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2001, **42** : 475-486
- OWEN M, CARDNO A, O'DONOVAN M. Psychiatric genetics : Back to the future. *Mol Psychiatry* 2000, **5** : 22-31
- PANDEY A, MANN M. Proteomics to study genes and genomes. *Nature* 2000, **405** : 837-846
- PLOMIN R. Genetics and experience : The interplay between nature and nurture. Sage Publications, Thousand Oaks, 1994
- PLOMIN R, RUTTER M. Child development, molecular genetics and what to do with genes once they are found. *Child Dev* 1998, **69** : 1223-1242
- ROWE D, JACOBSON K, VAN DEN OORD J. Genetic and environmental influences on vocabulary IQ : Parental education level as a moderator. *Child Devel* 1999, **70** : 1151-1162
- RUTTER M, PLOMIN R. Opportunities for psychiatry from genetic findings. *Br J Psychiatry* 1997, **171** : 209-219
- RUTTER M. Comorbidity : Concepts, claims and choices. *Crim Behav Mental Health* 1997, **7** : 265-285

- RUTTER M. Genes and behaviour : Health potential and ethical concerns. *In* : *Inventing heaven ? Quakers confront the challenges of genetic engineering*. CARROLL A, SKIDMORE C eds, Reading, Berks : Sowle Press 1999 : 66-88
- RUTTER M. Genetic studies of autism : From the 1970s into the Millenium. *J Abnorm Child Psychol* 2000a, **28** : 3-14
- RUTTER M. Psychosocial influences : Critiques, findings, and research needs. *Devel Psychopathol* 2000b, **12** : 375-405
- RUTTER M. Child psychiatry in the era following sequencing the genome : commentary. *In* : *Attention, genes and ADHD*. HAY D, LEVY F eds. (in press), 2002
- RUTTER M, DUNN J, PLOMIN R, SIMONOFF E, PICKLES A et coll. Integrating nature and nurture : Implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychology. *Devel Psychopathol* 1997, **9** : 335-364
- RUTTER M, MAUGHAN B, MEYER J, PICKLES A, SILBERG J et coll. Heterogeneity of antisocial behavior : Causes, continuities, and consequences. *In* : *Motivation and delinquency*. DIENSTBIER R, OSGOOD D eds, University of Nebraska Press, 1997 : 45-118
- SCHACHAR R ET TANNOCK R. Syndromes of hyperactivity and attention deficit. *In* : *Child and adolescent psychiatry*, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 25
- SIBILIA M, WAGNER E. Transgenic animals. *Eur Rev* 1996, **4** : 371-392
- SILBERG J, RUTTER M, NEALE M, EAVES L. Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. *Br J Psychiatry* 2001, **179** : 116-121
- SIMONOFF E. Genetic advice and counselling. *In* : *Child and adolescent psychiatry*, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 66
- SNOWLING M. Reading and other learning difficulties. *In* : *Child and adolescent psychiatry*, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 40
- TAYLOR E ET RUTTER M. Classification : conceptual issues and substantive findings. *In* : *Child and adolescent psychiatry*, 4th edition, RUTTER M, TAYLOR E eds, Blackwell, Oxford, 2002 : chapter 1
- THAPAR A, MCGUFFIN P. Anxiety and depressive symptoms in childhood - a genetic study of comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 651-656
- VANYUKOV M, TARTER R. Genetic studies of substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 2000, **59** : 101-123
- WICKER L, TODD JA, PETERSON L. Genetic control of autoimmune diabetes in the NOD mouse. *Annu Rev Immunol* 1995, **13** : 179