

Table ronde : psychopathologie des troubles des conduites

Vers un modèle développemental d'épigénèse probabiliste du trouble des conduites et des troubles externalisés de l'enfant et de l'adolescent

To a developmental probabilistic epigenetic problem of behavioural and externalised disorders in child and adolescent

D. Cohen

Laboratoire CNRS « Psychologie et neurosciences cognitives », service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Résumé

Bien que certaines controverses récentes aient pu donner l'impression qu'une position de déterminisme génétique ou neuropsychologique étroite dominait les débats pour ce qui concerne la compréhension étiopathogénique des troubles externalisés, nous montrerons à partir d'une revue critique de la littérature qu'un autre courant, cherchant à prendre en compte dans une perspective intégrative, la diversité et la complexité des facteurs en jeu, existe. Le modèle qui concilie le mieux la complexité et l'intrication de ces différents niveaux est un modèle développemental d'épigénèse probabiliste. Nous présenterons un certain nombre d'études récentes en faveur de ce modèle. À cette fin, nous devons parfois quitter, au plan phénoménologique, la logique catégorielle de nos classifications nosographiques, et adopter une perspective dimensionnelle permettant par exemple de mieux suivre certains aspects cliniques, tempéramentaux, sociaux ou génétiques pour étudier leurs interactions et possibles résultantes développementales. Ce modèle autorise également un focus temporel particulier sur les expériences précoces dont on voit tous les jours l'importance pour l'enfant au plan de sa construction psychique.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Some recent controversies have highlighted that a genetic or a neuropsychological determinism was the view that dominated the debate in the field of the etiopathological understanding of externalised disorders in the scientific community. Based on a review of the recent literature, I will show that other views are trying to integrate the diversity and the complexity of the factors that influence these behavioural manifestations. The model that better encompasses this complexity is a developmental model of probabilistic epigenetic. In this paper, I summarize several lines of studies that support this model. To this purpose, I will leave the categorical approach of the psychiatric nosography, to adopt a dimensional approach of the phenomenology that will help to follow and focus on specific pertinent dimensions such as clinical signs, temperamental and psychological characteristics, environmental and/or genetic factors in order to study their interactions and their possible developmental product. This model also permits a specific temporal focus on early interactions that many consider as crucial in terms of developmental cues.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Troubles externalisés ; Épigénèse ; Déterminismes ; Adolescent

Keywords: Externalised disorders; Epigenetic; Determinism; Adolescent

1. Introduction

Le trouble des conduites (TC) est le diagnostic psychiatrique le plus fréquent en population générale chez l'enfant et l'adolescent. C'est également un des motifs de consulta-

tion les plus courants. Dans les classifications internationales, il s'inscrit dans un registre plus large dit des troubles externalisés avec le trouble hyperkinétique et le trouble oppositionnel avec provocation. Bien que certaines controverses récentes aient pu donner l'impression qu'une position de déterminisme génétique ou neuropsychologique étroite dominait les débats pour ce qui concerne la compréhension étiopathogénique de ces troubles au plan scientifique, nous montrerons à partir d'une revue cri-

Adresse e-mail : david.cohen@psl.ap-hop-paris.fr.

tique de la littérature qu'un autre courant, cherchant à prendre en compte dans une perspective intégrative, la diversité et la complexité des facteurs en jeu, existe. Ces facteurs comprennent certains déterminants génétiques, neuropsychologiques, hormonaux mais également tempéramentaux, et environnementaux. Ces derniers sont du reste aussi extraordinairement variés, puisqu'ils comprennent les expositions toxiques, des facteurs sociaux et culturels, mais également les expériences traumatiques de vie comme les situations de maltraitance.

Le modèle qui concilie le mieux la complexité et l'intrication de ces différents niveaux est un modèle développemental épigénétique probabiliste, c'est-à-dire, intégrant des interactions bidirectionnelles entre ces différents niveaux [1]. En résumé, ce modèle suppose que les structures neurales (ou autres) commencent à fonctionner avant qu'elles ne soient totalement matures, et ce fonctionnement, qu'il dérive d'une activité intrinsèque ou qu'il soit stimulé par les interactions extrinsèques, joue un rôle significatif dans le processus développemental. Puisque la coordination des influences fonctionnelles et structurales formatrices, à l'intérieur d'un même niveau et entre tous les niveaux d'analyse, n'est pas parfaite, un élément probabiliste est proposé comme nécessaire dans tous les systèmes humains se développant ainsi que dans leurs résultantes. Lorsque cette résultante est un trouble externalisé, ce modèle permet d'impliquer à chaque niveau d'analyse les différents déterminants connus et d'intégrer comment leur interaction conduit souvent à des effets de potentialisation du fait de leur nature bidirectionnelle.

Nous présenterons un certain nombre d'études récentes, en faveur de ce modèle, pour rendre compte de la diversité des déterminants étiopathogéniques dans les troubles externalisés. À cette fin, nous devons parfois quitter, au plan phénoménologique, la logique catégorielle de nos classifications nosographiques, et adopter une perspective dimensionnelle permettant par exemple de mieux suivre certains aspects cliniques, tempéramentaux, sociaux ou génétiques pour étudier leurs interactions et possibles résultantes développementales. Ce modèle autorise également un focus temporel particulier sur les expériences précoces dont on voit tous les jours l'importance pour l'enfant au plan de sa construction psychique.

2. Rappels cliniques et développementaux

Les troubles externalisés de l'enfant rendent compte de troubles du comportement qui se rapportent à de l'agitation, de l'impulsivité, de l'agressivité ou encore un manque d'obéissance. Tels que les nosographies internationales les considèrent, on retrouve cette symptomatologie dans quatre principaux diagnostics différents : l'hyperactivité avec déficit de l'attention (TADAH) ou trouble hyperkinétique dans l'ICD 10 rassemble un ensemble de conduites associant des signes dans trois domaines principaux : baisse de l'attention, hyperactivité et impulsivité. Le trouble oppositionnel avec provocation rapporte un ensemble de comportements négatifs et provocateurs, désobéissants et hostiles envers les personnes en position d'autorité. Quant au trouble des conduites, il s'agit d'un ensemble de conduites répétitives et persistantes au cours desquelles sont bafoués les droits fondamentaux d'autrui ou les normes et règles

sociales. Enfin, même s'il est rarement cité dans les études, le trouble borderline est un type de personnalité qui présente nombre des caractéristiques incluses dans les troubles externalisés, ce diagnostic étant porté plus souvent à l'adolescence ou chez le jeune adulte. De même la personnalité antisociale est un diagnostic réservé à l'adulte, mais il peut être dans la continuité d'un trouble des conduites.

Au-delà des aspects descriptifs, les troubles externalisés nécessitent d'avoir une perspective développementale dans la formulation du diagnostic, mais également dans la cohérence des modèles qui s'y rapportent. En effet, certains troubles ont des âges de début dans leurs critères diagnostiques, du coup d'un point de vue diachronique, il paraît clair que TADAH et troubles oppositionnels sont des diagnostics de l'enfance alors que le trouble des conduites est plutôt un diagnostic de la préadolescence ou de l'adolescence. Par ailleurs, les études de devenir montrent que, contrairement à une assertion fréquemment admise, les TADAH n'évoluent pas vers un trouble des conduites sauf s'ils sont aussi associés à un trouble oppositionnel et aux dimensions d'hyperactivité et d'impulsivité [2,3]. On comprend donc que plusieurs dimensions cliniques sont pertinentes quant à ces diagnostics. Nous citerons l'hyperactivité et l'hyperkinésie, l'agressivité physique, l'impulsivité, l'opposition et l'agressivité verbale, la dimension antisociale, l'anxiété et les dysrégulations émotionnelles, en particulier la dépression et la défense maniaque.

Au plan psychologique, on peut aussi retenir d'autres dimensions pertinentes, l'attention et les fonctions exécutives, l'estime de soi et les troubles narcissiques, l'attachement inséculaire désorganisé, les troubles de l'attribution, l'absence de développement de l'empathie (référé souvent en anglais par l'expression *callous-unemotional traits*) et l'absence de développement d'un sentiment moral ou d'accès à la culpabilité. Ces dimensions sont importantes à considérer car beaucoup d'études vont s'intéresser, au-delà du diagnostic de trouble qui regroupe une certaine hétérogénéité d'enfants, à ces dimensions cliniques ou psychologiques pertinentes focalisant l'intérêt de leurs recherches. En parallèle au développement de l'enfant, et bien que cet aspect soit souvent ignoré, il est clair que les parents s'engagent également dans des besoins développementaux de leur fonction parentale. Un article récent rappelle le modèle de Galinski et en fait une synthèse tout à fait remarquable [4]. Cinq principales étapes sont décrites dans ce modèle pour la fonction parentale :

- le stade des représentations et cognitions parentales (prénatal) ;
- le stade des interactions précoces et de l'attachement (0–2 ans) ;
- le stade de la structuration éducative (2–5 ans) ;
- le stade de l'ouverture (5–12 ans) ;
- enfin le stade de l'interdépendance (12–18 ans).

3. Bases psychosociales de l'agressivité

De très nombreux modèles ont été proposés pour rendre compte des troubles externalisés de l'enfant, souvent en paral-

lèle et privilégiant l'une ou l'autre des perspectives. Lorsque des propositions intégratives se faisaient jour on parlait souvent de bases psychosociales [5]. Ces modèles peuvent être l'œuvre du physiologiste, soit qu'il privilégie une perspective pharmacologique et le rôle de la testostérone, soit qu'il soutienne une perspective neuropsychologique et le rôle de l'amygdale, enfin, qu'il soutienne une position génétique avec la controverse des XYY. L'éthologue a aussi proposé une perspective intéressante pour rendre compte des conduites intentionnelles agressives, Lécuyer ayant décrit une séquence particulière spécifique du bébé humain dans un continuum des conduites de combat (crier, mordre, pousser, griffer, taper). Le sociologue, et nous y reviendront, a aussi proposé un certain nombre de facteurs d'intérêt permettant de rendre compte des conduites agressives, en particulier au plan économique avec la pauvreté en premier chef, mais également en termes de démoralisation des groupes sociaux, de désorganisation ou de brutalités du milieu familial, et de violence du groupe social considéré. Les psychanalystes ne sont pas non plus en reste, en particulier les auteurs se référant aux travaux de Mélanie Klein avec les notions de clivage des bons et mauvais objets avec surmoi rigide, ou les auteurs se référant aux travaux de Bowlby sur la théorie de l'attachement. Tous ces travaux ont permis de théoriser les conditions et composantes d'une bonne santé mentale chez l'enfant en termes de développement. Elle requiert comme condition préalable l'existence d'un équipement personnel non altéré et la réponse à ses besoins fondamentaux et comme composante le déploiement d'une capacité à aimer, c'est-à-dire à reconnaître l'enfant comme un être relationnel, l'acquisition d'une confiance de base, et la capacité à affirmer une agressivité tenant compte du droit d'autrui à une vie digne [6]. Notons que d'un point de vue développemental, deux périodes ont été isolées comme particulièrement cruciales aux assises psychologiques de l'enfant, la petite enfance et les interactions précoces, et l'adolescence et ses bouleversements. Certaines études récentes continuent à investiguer ces différentes dimensions sur un mode privilégié. On citera l'étude de Carrasco et al. [7] qui montre que dans une étude longitudinale incluant 868 jeunes, les variables dimensionnelles associées à des conduites d'agression et de vandalisme chez l'adolescent sont essentiellement l'impulsivité, l'anxiété, l'hyperénergie, et l'absence d'empathie. De même, Van Honk et al. [8] ont montré dans un essai placebo contrôlé en *cross-over* qu'une dose de testostérone pouvait réduire les peurs inconscientes dans une tâche type Stroop mais n'avait pas d'effet sur le ressenti anxieux-conscient.

4. Existe-t-il un déterminisme génétique contribuant au trouble externalisé ?

La notion de déterminisme au plan génétique a connu des développements complexes dans les années récentes. Dans une première simplification on peut distinguer trois types de déterminisme différents. Le premier est un déterminisme relativement direct comme on le retrouve dans le champ de la psychiatrie dans certaines étiologies d'autisme ou de retard mental, même si la littérature grouille d'exemples de phénotypes atypiques qui habituellement sont associés à un trouble autistique ou à un

retard mental et qui ne le sont pas et vice versa [9]. Dans le champ des troubles externalisés et en particulier les troubles des conduites, la littérature, malgré de très nombreuses recherches, est extrêmement limitée. Si dans les années 1970 avait été évoquée une possible relation avec le syndrome XYY, celle-ci a été abandonnée par la suite lors d'études plus systématisées. Il demeure une étude princeps, la description d'une famille hollandaise présentant un retard mental léger et des troubles du comportement majeurs (agression, comportement impulsif, viols...) associés à un dysfonctionnement de la monoamine-oxydase A (MAOA), gène situé sur le chromosome X [10]. Pour autant, la portée d'un déterminisme direct est donc assez limitée dans ces pathologies.

La deuxième modalité en termes de déterminisme renvoie à la notion d'endophénotype. Le déterminisme génétique porte alors sur une variable intermédiaire appelée endophénotype, elle-même liée aux troubles externalisés. Le modèle de référence le plus classique dans le champ de la santé mentale est l'impulsivité avec l'alcool puisque de très nombreuses études ont montré qu'un polymorphisme du récepteur D2 à la dopamine était lié au niveau d'impulsivité des sujets qui, s'ils étaient exposés à une consommation d'alcool, pouvaient plus fréquemment devenir alcoolodépendants ; l'impulsivité jouant le rôle d'un endophénotype comme variable intermédiaire entre la consommation d'alcool et le déterminisme génétique [11]. Dans le champ du trouble des conduites, il semble qu'une variable ait pu être décrite comme pouvant être un bon candidat au statut d'endophénotype, c'est-à-dire de caractéristique intermédiaire. Il s'agit de la variable empathie et en particulier des *callous-unemotional traits* des auteurs anglo-saxons. Ainsi, outre l'étude de Carrasco et al. citée plus haut, on note en population clinique une association entre faible empathie et sévérité des conduites antisociales de l'enfant et contextes familiaux difficiles [12], mais aussi des différences significatives entre niveau d'empathie entre adolescents antisociaux et contrôles témoins. L'importance de cette variable endophénotype du risque génétique associé aux conduites antisociales a été bien décrite dans l'étude de Viding et al. [13] portant sur 3600 paires de jumeaux. Dans cette étude développementale, les auteurs ont étudié l'héritabilité génétique en comparant chez des jumeaux monozygotes et dizygotes l'absence d'empathie en présence ou en l'absence de troubles antisociaux. Si le taux d'héritabilité de l'absence d'empathie s'est avéré tout à fait élevé (67%), encore plus remarquable est la dissociation des résultats entre sujets antisociaux avec faible empathie pour lesquelles l'héritabilité est de 81% par rapport aux sujets antisociaux sans trouble de l'empathie, pour lesquels l'héritabilité chute à seulement 30%. On voit que lorsque le faible développement de l'empathie est associé à des troubles antisociaux, l'influence génétique est forte alors que les influences environnementales apparaissent faibles. Au contraire, lorsque les traits antisociaux sont présents en l'absence de trouble de l'empathie, l'influence génétique est faible alors que l'environnement partagé est fort.

La troisième modalité du déterminisme génétique réside dans la possibilité d'interactions gène-environnement. Ces 20 dernières années, de très nombreux travaux ont investigué cette possible interaction gène-environnement dans le champ de la

santé mentale pour des pathologies aussi diverses que la dépression [14], la schizophrénie [15], mais également les troubles externalisés. Parmi les très nombreux travaux, nous retiendrons l'étude de Cadoret et al. [16] qui a montré en utilisant un design d'adoption, que le développement de troubles des conduites chez des enfants adoptés dépendait de leur famille biologique, mais également des conditions d'environnement de leur famille adoptive, et ce, dans un modèle interactif. Une autre étude de Jaffee et al. [17] retrouve les mêmes résultats avec un design d'étude de jumeaux. En hiérarchisant le risque génétique entre jumeaux monozygotes et dizygotes concordant ou non pour les troubles des conduites présentées par les jumeaux, ces auteurs ont pu montrer qu'il existait une relation linéaire entre le risque génétique et l'apparition de troubles des conduites, mais que ce risque était augmenté de manière équivalente lorsque l'on introduisait la variable maltraitance comme variable environnementale. Là encore, un modèle d'interaction gène–environnement permettait de rendre compte de la vulnérabilité au trouble des conduites. Enfin, une étude prospective [14] a proposé des résultats très impressionnants montrant dans une cohorte néozélandaise de 440 garçons suivis de la naissance à l'âge de 26 ans, que les comportements violents, les troubles des conduites ou la personnalité antisociale étaient associés à des expériences de maltraitance avant l'âge de 11 ans et que cet effet pouvait être modulé par un polymorphisme fonctionnel de la monoamine-oxydase A. Cette étude a ensuite été confirmée dans une étude de jumeaux [18], une troisième étude [19] réalisée dans une cohorte de frères et sœurs ayant eu des expériences de maltraitements a retrouvé seulement une tendance à la modulation par la MAOA de l'apparition des troubles des conduites.

5. Contribution des variables environnementales aux troubles externalisés

Il est très difficile de rendre compte de manière simple des facteurs environnementaux d'autant que leurs effets sur le développement de l'enfant sont souvent peu spécifiques et variés [20]. En effet, il apparaît clairement, surtout dans le domaine des troubles externalisés que ces facteurs sont très nombreux et très variables [21]. Dans une première approximation, on pourra distinguer la contribution des environnements toxiques et en particulier l'effet de certains toxiques pendant la grossesse. L'effet du tabac ou de l'alcool, ou de certains stupéfiants est désormais considéré comme une donnée classique. Des études récentes ont aussi montré que ces variables environnementales pouvaient en passer par des variables intermédiaires comme la consommation de cigarettes pendant la grossesse avec le poids de naissance [22], mais aussi par des modulations génétiques. Ainsi, il semble que l'abus d'alcool pendant la grossesse induise un risque plus élevé de TDHA et que ce risque est modulé par un polymorphisme d'un transporteur de la dopamine [23]. Dans une autre étude, la consommation d'alcool et de cigarettes pendant la grossesse a été corrélée à l'apparition à l'âge de six ans de symptômes d'hyperactivité et d'opposition ; là encore, modulés par un polymorphisme d'un transporteur de la dopamine [24].

Le deuxième type de facteurs environnementaux sont les facteurs individuels et/ou familiaux que l'on qualifiera de microenvironnements. Nous ne pourrions pas en faire la revue tant les études sont nombreuses mais ils sont aujourd'hui bien connus, sachant que certains sont des facteurs causaux directs, d'autres des facteurs de maintien, d'autres enfin des facteurs pronostiques [25]. On citera les situations de maltraitance, les abus sexuels, l'absence de discipline, l'usage de punitions extrêmes, la pauvreté, les minorités, le tissu urbain, les antécédents familiaux psychiatriques, l'échec scolaire, les parents isolés... [4,21,25]. Une étude majeure dans la compréhension du rôle de ces variables est l'*E-risk study* qui a étudié le développement de près de 1200 paires de jumeaux de même sexe. Dans cette étude, le rôle causal de la maltraitance a été tout à fait démontré avec une relation quasi dose-dépendante entre la sévérité de la maltraitance et l'apparition de troubles du comportement antisocial à l'âge de cinq et sept ans chez l'enfant [26]. Dans la même étude, l'effet de la dépression maternelle précoce a aussi été démontré avec une relation dose-dépendante en fonction du nombre de dépressions présentées par la mère en postnatal [27].

Un troisième groupe de facteurs environnementaux est constitué par les facteurs culturels que nous qualifierons de macroenvironnement. La distinction de ces facteurs est présente de longue date mais s'est trouvée récemment renforcée par des données venant de la psychologie de l'évolution ou de la psychologie expérimentale. Ainsi, Nance et Kersey [28] ont montré combien les facteurs culturels avaient pu influencer la fréquence de certains gènes de surdité. Ainsi, le gène *DNFBI* qui est une des causes les plus fréquentes de surdité d'origine génétique se trouve avoir connu une augmentation de sa prévalence aux États-Unis alors même qu'il s'avérait d'une grande stabilité et rareté en Mongolie. Cette variation a été médiée par la présence aux États-Unis d'une culture sourde organisée autour d'écoles spécifiques et de l'apprentissage de la langue des signes, depuis plus de 200 ans, qui a favorisé les mariages entre sourds. Un phénomène équivalent, mais pour des raisons culturelles différentes, a été décrit dans l'île de Benkala à Bali pour le gène *DNIFB3*. En psychologie expérimentale, des expérimentations d'apprentissage de techniques chez le chimpanzé ont permis de montrer que celles-ci pouvaient être transmises et qu'un paramètre de conformité sociale participait à cet apprentissage et au choix des techniques privilégiées [29].

Concernant les troubles externalisés de l'enfant, plusieurs travaux ont montré que ceux-ci étaient favorisés par les sociétés compétitives, prônant l'efficacité à court terme, mais également qu'ils étaient corrélés à la densité de population, en particulier lorsqu'il y avait des variétés de culture du fait de l'immigration [21]. Ainsi, dans certaines études de devenir, en particulier dans une cohorte québécoise, Lacourse et al. [30] ont pu montrer que l'affiliation à un groupe antisocial pendant l'adolescence était caractérisée :

- par une dynamique temporelle avec deux trajectoires pour l'affiliation à un groupe, l'une en début et l'autre en milieu d'adolescence ;

- par l'apparition ou l'aggravation des troubles des conduites lorsque le jeune entrait dans un groupe mais également leur diminution à la sortie de celui-ci.

Dans une autre étude [30] portant sur la même cohorte longitudinale de 1037 garçons de quartiers défavorisés de Montréal, les auteurs ont montré que le risque d'affiliation à un groupe antisocial augmentait chez les enfants hyperactifs, sans crainte et peu sociaux, et ce, d'autant qu'ils étaient issus d'une famille en difficulté. Néanmoins cette dernière variable était insuffisante à expliquer la totalité du risque.

6. Contribution des modèles animaux à la physiopathologie des effets du stress sur le développement

L'intervention de facteurs de stress et de leur système physiologique de régulation, en particulier au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire et corticosurrénalien, est aujourd'hui bien établie en ce qui concerne la santé mentale en général. De très nombreuses pathologies ont été associées à des facteurs de stress et la liste des facteurs environnementaux impliqués dans les troubles externalisés de l'enfant ne fait pas d'exception. Pourtant, malgré les travaux pionniers de Victor Denenberg dans les années 1960–1970, le tout génétique des années 1980 n'a pas permis d'en comprendre la réelle portée jusqu'aux développements récents et les travaux de l'équipe de Michael Meaney. Ces auteurs, à partir de modèles animaux (souris ou rats) ont ainsi démontré que les stress très précoces, les soins maternels et les stress durant la gestation étaient capables d'impacter le développement des générations futures à travers l'axe hypothalamohypophysaire, mais également à travers des modifications épigénétiques pouvant se transmettre de génération en génération, et ce, indépendamment du patrimoine génétique des animaux. Sans en faire une revue exhaustive et en ne retenant que les principes généraux démontrés dans ces expériences, on peut lister les points suivants :

- les expériences précoces ont un effet à long terme sur le comportement et sur les systèmes biologiques, en particulier la séparation mère–bébé ou la qualité des soins maternels [31,32] ;
- certaines expériences précoces pourront affecter des générations futures, proposant là un mécanisme de transmission non génomique de traits comportementaux [33,34] ;
- l'environnement utérin peut aussi affecter le développement à travers des facteurs environnementaux plutôt que génétiques [35,36].

L'équipe de Michael Meaney a complété ces principes généraux en décrivant que les soins maternels impactaient le développement à travers un programme comportemental et des réponses pathologiques au stress chez le futur adulte. Ainsi, la qualité des soins maternels influence-t-elle la réponse au stress de l'axe hypothalamohypophysaire chez les enfants [32] ; de même la qualité des soins maternels influence-t-elle la cytogénèse et la plasticité hippocampique ainsi que la mémoire

et l'apprentissage spatial [37,38]. Enfin, la qualité des soins maternels influence également l'épigénome des enfants de la génération suivante au niveau de l'hippocampe. Cet effet peut être renversé lorsqu'on améliore la qualité des soins maternels en confiant ces bébés à des mères plus chaleureuses, mais également quand on bloque l'acétylation des histones en postnatal précoce et qu'on empêche le marquage épigénomique de l'ADN [39].

Par certains côtés, ces modèles animaux induisent un paradigme véritablement révolutionnaire dans la perspective de prédéterminisme génétique le plus souvent à l'œuvre dans les modèles théoriques. En effet, montrer une transmission transgénérationnelle indépendamment du patrimoine génétique, modifie complètement les paradigmes et implique de prendre en compte des interactions non plus seulement unidirectionnelles, mais également bidirectionnelles. Par ailleurs, ces modèles qui impliquent un certain nombre de facteurs de stress hyperprécoces, permettent également d'éclairer la clinique de la petite enfance et l'importance de la temporalité dans les facteurs environnementaux suscités. Du reste, certaines études cliniques se sont intéressées au devenir des enfants soumis à des stress hyperprécoces. À titre d'exemple, O'Connor et al., [40,41] dans une étude longitudinale de devenir de 74 parents et enfants, ont pu montrer que l'anxiété maternelle prénatale permettait de prédire des problèmes comportementaux et émotionnels dès l'âge de quatre ans, problèmes qui étaient corrélés à des différences individuelles en termes de cortisol chez les préadolescents. Dans une autre étude Van den Bergh et Marcoen [42] ont montré également que l'anxiété maternelle prénatale était associée à des symptômes d'hyperactivité, des problèmes externalisés et également une plus grande anxiété chez les enfants âgés de huit à neuf ans. Dans la même veine, à partir d'une étude de jumeaux (*E Risk* cités plus haut), Caspi et al. [15] ont pu montrer que, parmi les paires de jumeaux monozygotes, celui qui recevait le plus d'attention maternelle négative et moins de chaleur affective à partir d'un questionnaire subjectif auquel les mères ont répondu avant l'âge de cinq ans, s'avérait montrer plus de comportements antisociaux à l'âge de sept ans que son jumeau monozygote vu subjectivement plus positivement par sa mère. Pour que les pères ne soient pas en reste, dans la même cohorte, Jaffé et al. [43] ont évalué l'effet des troubles du comportement des pères sur le développement de l'enfant. Les résultats de l'étude dépendaient finalement du comportement de ceux-ci. Plus les pères qui montraient peu de comportements antisociaux partageaient du temps avec leur enfant, moins leurs enfants présentaient des troubles externalisés. À l'inverse, quand les pères étaient engagés dans de nombreux troubles du comportement antisociaux, plus ils partageaient de temps avec leurs enfants, plus ceux-ci présentaient des troubles externalisés. L'effet de la présence du père auprès de l'enfant dépendait donc directement du comportement de celui-ci. Enfin, si l'effet de la dépression maternelle a été rappelé plus haut, notons aussi qu'une étude en psychologie du développement comparant mère déprimée versus mère non déprimée, il a pu être montré que la dépression maternelle pouvait impacter de manière très significative le développement d'un sentiment d'empathie chez l'enfant [44].

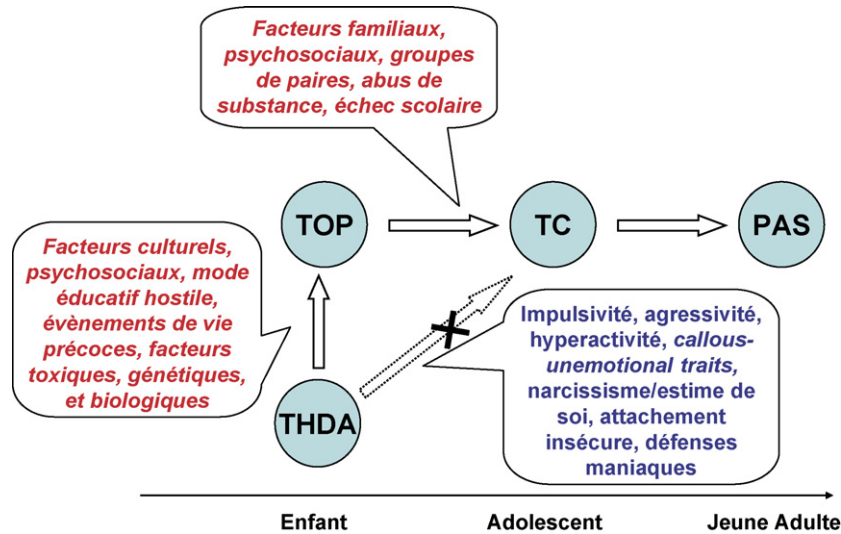


Fig. 1. Vue développementale des troubles externalisés de l'enfant et de l'adolescent [2]. Les principaux facteurs impliqués dans la survenue des troubles externalisés sont indiqués en rouge ; les principales dimensions cliniques et/ou psychopathologiques pertinentes en bleu. TOP : trouble oppositionnel avec provocation ; THDA : trouble hyperactivité-déficit de l'attention ; TC : trouble des conduites ; PAS : personnalité antisociale.

7. Vers un modèle développemental d'épigénèse probabiliste des troubles externalisés

Si l'on conserve une perspective développementale, on voit donc que l'ensemble des facteurs déterminant un trouble externalisé est quasi impossible à traduire de manière exhaustive, et implique des facteurs dont les points d'impact se situent à des niveaux extrêmement différents. Tout modèle privilégiant un point de vue monolithique d'une part, ou une hiérarchisation des niveaux d'impact sur un mode unidirectionnel et prédéterminé, d'autre part, ne peut être soutenu vu la complexité des études mettant en jeu plusieurs niveaux pertinents. La Fig. 1 résume l'ensemble de ces facteurs qui apparaissent en rouge au côté des principaux diagnostics de troubles externalisés qui sont disposés selon une perspective développementale allant de la naissance à l'adolescence. En bleu, certaines dimensions cliniques ou psychopathologiques sont également listées au titre de variable intermédiaire pertinente.

Pour rendre compte de cette diversité de facteurs déterminants d'une part, mais également des développements que la littérature récente autorise au plan des études longitudinales, des études sur les effets liés à l'environnement, ou des modèles animaux sur les conséquences des facteurs de stress précoces et des qualités de maternage sur le développement du bébé, d'autre part, le recours à un modèle théorique d'épigénèse probabiliste permet le mieux de témoigner de cette complexité. Dans ce modèle, les structures neurales (ou autres) commencent à fonctionner avant qu'elles soient complètement matures, et cette activité, qu'elle soit intrinsèquement dérivée ou extrinsèquement stimulée joue un rôle significatif dans le processus développemental. Elles supposent également que tous les niveaux intervenants, c'est-à-dire le niveau génétique, le niveau des fonctions biologiques, cérébrales ou neurologiques, le niveau des comportements et des conduites, mais également le niveau environnemental dans sa diversité d'environnements physique, social et culturel, fonctionnent dans des interactions non plus

seulement unidirectionnelles, mais constamment bidirectionnelles. Du coup, puisque la coordination des influences formelles qu'elles soient fonctionnelles ou structurales entre et à l'intérieur de chacun des niveaux d'analyse n'est pas parfaite, un élément probabiliste est introduit dans tous les systèmes de développement et leur devenir [1]. Lorsque cette résultante est un trouble externalisé, ce modèle permet d'impliquer à chaque niveau d'analyse les différents déterminants connus et d'intégrer comment leur interaction conduit souvent à des effets de potentialisation du fait de leur nature bidirectionnelle (Fig. 2).

D'un point de vue temporel et confirmé par les études développementales, certaines périodes semblent particulièrement sensibles, les premières années de vie ainsi que l'adolescence. Chaque fois qu'une tension à un niveau particulier peut apparaître, qu'elle soit la conséquence de polymorphismes

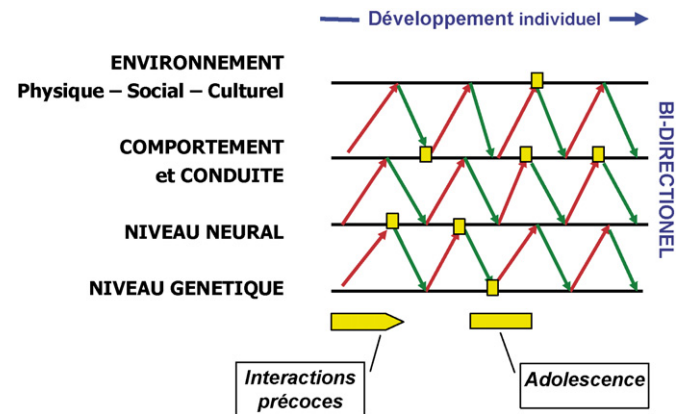


Fig. 2. Le modèle développemental d'épigénèse probabiliste [1]. Ce modèle réfute toute perspective d'interactions unidirectionnelles entre les différents niveaux pertinents et contribuant au développement (ou prédéterminisme). L'existence d'interactions bidirectionnelles introduit un élément probabiliste dans tous les systèmes en développement et leur devenir, puisque la coordination des influences formelles entre et à l'intérieur d'un même niveau ne peut être parfaite.

généétiques particuliers, de lésions cérébrales primaires ou secondaires, de problématiques environnementales d'une très grande diversité, ou de comportements ou conduites, ou phénotypes intermédiaires renvoyant à certaines des variables psychopathologiques suscitées, on verra apparaître des points de tension autour desquels un infléchissement de trajectoire pourra apparaître. C'est pourquoi nous avons dû parfois quitter au plan phénoménologique, la logique catégorielle de nos classifications nosographiques distinguant TDHA, troubles oppositionnels, troubles des conduites, pour adopter une perspective dimensionnelle permettant par exemple de mieux suivre certains aspects cliniques, tempéramentaux, sociaux ou génétiques pour rendre compte de leurs interactions et possibles résultantes développementales.

Bien que nous ne disposions pas dans le champ des troubles externalisés d'un modèle expérimental ayant permis de manipuler tous ces différents niveaux, l'équipe de Barr et al. [45,46] a récemment publié dans deux articles séparés une expérience très intéressante chez le singe montrant ces quatre niveaux de manipulation expérimentale. En effet, ces auteurs ont montré que lorsque des singes étaient élevés séparés de leur maman et donc en condition de carence précoce, cela créait un facteur de stress repéré au niveau du fonctionnement de leur axe corticotrope qui était modulé par un polymorphisme génétique, en l'occurrence du transporteur de la sérotonine. À l'âge adulte, seuls les singes qui avaient été carencés et qui présentaient le polymorphisme signifiant du transporteur de la sérotonine, pouvaient développer des conduites addictives à l'alcool lorsqu'ils étaient exposés à des boissons alcoolisées dans leur alimentation.

La pertinence de ce modèle au plan du développement cérébral a, par ailleurs, été pressentie dès le début des années 1980 par Milgram et Atlan [47] qui ont pu produire un automate probabiliste qui présentait des caractéristiques nettement supérieures aux automates prédéterminés dans des modèles de réseaux neuronaux. Ils concluaient que leur modèle suggérait que la métaphore controversée d'un programme génétique dans son sens classique, c'est-à-dire attribuant un rôle à l'ADN en termes de détermination génétique spécifique, devait être remplacée par une métaphore de type automate probabiliste. En effet, une telle solution mathématique permettait de réduire de manière spectaculaire le nombre d'étapes nécessaires pour produire des chaînes, des anneaux et des structures en arbres à partir d'un générateur initial cellulaire automate.

8. Conclusion

Les troubles externalisés de l'enfant sont, à n'en pas douter, un des problèmes majeurs de notre pratique clinique au plan de leur fréquence, mais également au plan des fondements théoriques de notre pratique que leur étude implique. Tous les points de vue dogmatiques semblent contredits par les études les plus sérieuses que ces points de vue s'inscrivent dans une perspective sociale, psychologique, biologique ou génétique. Une perspective multidisciplinaire intégrative tenant compte de chacun de ces niveaux et inscrite dans un modèle de rencontre probabiliste semble être la plus à même de répondre à la diversité et à

la complexité des situations rencontrées, ainsi que des facteurs déterminants isolés.

Références

- [1] Gottlieb G. Probabilistic epigenesis. *Dev Sci* 2007;10:1–11.
- [2] Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M. Oppositional defiant and conduct disorder: a review of the past 10 years, part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1468–84.
- [3] Nagin D, Tremblay RE. Trajectories of boys' physical aggression, opposition, and hyperactivity on the path to physically violent and nonviolent juvenile delinquency. *Child Dev* 1999;70:1181–96.
- [4] Roskam I, Kinoo P, Nassogne M-C. L'enfant avec troubles externalisés du comportement: approche épigénétique et développementale. *Neuropsychiatr. Enfance Adolesc* 2007;55:204–213.
- [5] Marcelli D, Cohen D. *Enfance et psychopathologie*. Paris: Masson; 2006 (7^e édition).
- [6] Hayez J-Y, Lazartigues A. Mouvance des familles et réponses aux besoins des enfants I. L'amour et la confiance de base. *PSN* 2003;1:31–7.
- [7] Carrasco M, Barker ED, Tremblay RE, Vitaro F. Eysenck's personality dimensions as predictors of male adolescent trajectories of physical aggression, theft and vandalism. *Science Direct* 2006;41:1309–20.
- [8] van Honk J, Peper JS, Schutter DJ. Testosterone reduces unconscious fear but not consciously experienced anxiety: implications for the disorders of fear and anxiety. *Biol Psychiatry* 2005;58:218–25.
- [9] Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier S, et al. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards identification. *J Autism Dev Disord* 2005;35:103–16.
- [10] Brunner HG, Nelen MR, van Zandvoort P, Abeling NG, van Gennip AH, Wolters EC, et al. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am J Hum Genet* 1993;52:1032–9.
- [11] Limosin F, Loze JY, Dubertret C, Gouya L, Ades J, Rouillon F, et al. Impulsiveness as the intermediate link between the dopamine receptor D2 gene and alcohol dependence. *Psychiatr Genet* 2003;13:127–9.
- [12] Enebrink P, Andershed H, Langstrom N. Callous-unemotional traits are associated with clinical severity in referred boys with conduct problems. *Nord J Psychiatry* 2005;59:431–40.
- [13] Viding E, Blair RJ, Moffitt TE, Plomin R. Evidence for substantial genetic risk for psychopathy in 7-year-olds. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:592–7.
- [14] Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297:851–4.
- [15] Caspi A, Moffitt TE, Morgan J, Rutter M, Taylor A, Arseneault L, et al. Maternal expressed emotion predicts children's antisocial behavior problems: using monozygotic-twin differences to identify environmental effects on behavioral development. *Dev Psychol* 2004;40:149–61.
- [16] 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;52:916–24.
- [17] Jaffee SR, Harrington H, Cohen P, Moffitt TE. Cumulative prevalence of psychiatric disorder in youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:406–7.
- [18] Foley DL, Eaves LJ, Wormley B, Silberg JL, Maes HH, Kuhn J, et al. Childhood adversity, monoamine oxidase A genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:738–44.
- [19] Haberstick BC, Lessem JM, Hopfer CJ, Smolen A, Ehringer MA, Timberlake D, et al. Monoamine oxidase A (MAOA) and antisocial behaviors in the presence of childhood and adolescent maltreatment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;135:59–64.
- [20] Poulton R, Caspi A, Milne BJ, Thomson WM, Taylor A, Sears MR, et al. Association between children's experience of socioeconomic disadvantage and adult health: a life-course study. *Lancet* 2002;360:1640–5.
- [21] Mealey L. The sociobiology of sociopathy: an integrated evolutionary. *Behav Brain Sci* 1995;18:523–99.

- [22] Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufman G, Chen C, Wang G, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002;287:195–202.
- [23] Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, et al. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:74–81.
- [24] Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 2003;143:104–10.
- [25] Burke JD, Loeber R, Birmaher B. Oppositional defiant disorder and conduct disorder: a review of the past 10 years, part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1275–93.
- [26] Jaffee SR, Caspi A, Moffitt TE, Taylor A. Physical maltreatment victim to antisocial child: evidence of an environmentally mediated process. *J Abnorm Psychol* 2004;113:44–55.
- [27] Kim-Cohen J, Moffitt TE, Taylor A, Pawlby SJ, Caspi A. Maternal depression and children's antisocial behavior: nature and nurture effects. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:173–81.
- [28] Nance WE, Kearsy MJ. Relevance of connexin deafness (DFNB1) to human evolution. *Am J Hum Genet* 2004;74:1081–7.
- [29] Whiten A, Horner V, de Waal FB. Conformity to cultural norms of tool use in chimpanzees. *Nature* 2005;437:737–40.
- [30] Lacourse E, Nagin DS, Vitaro F, Cote S, Arseneault L, Tremblay RE. Prediction of early-onset deviant peer group affiliation: a 12-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:562–8.
- [31] Denenberg VH, Rosenberg KM. Nongenetic transmission of information. *Nature* 1967;216:549–50.
- [32] Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277:1659–62.
- [33] Denenberg VH, Whimby AE. Behavior of Adult Rats Is Modified by the Experiences Their Mothers Had as Infants. *Science* 1963;142:1192–3.
- [34] Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999;286:1155–8.
- [35] Denenberg VH, Hoplight BJ, Mobraaten LE. The uterine environment enhances cognitive competence. *Neuroreport* 1998;9:619–23.
- [36] Francis DD, Szegda K, Campbell G, Martin WD, Insel TR. Epigenetic sources of behavioral differences in mice. *Nat Neurosci* 2003;6:445–6.
- [37] Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci* 2000;3:799–806.
- [38] Mirescu C, Peters JD, Gould E. Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat Neurosci* 2004;7:841–6.
- [39] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847–54.
- [40] O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry* 2002;180:502–8.
- [41] O'Connor TG, Ben-Shlomo Y, Heron J, Golding J, Adams D, Glover V. Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol Psychiatry* 2005;58:211–7.
- [42] Van den Bergh BR, Marcoen A. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Dev* 2004;75:1085–97.
- [43] Jaffee SR, Moffitt TE, Caspi A, Taylor A. Life with (or without) father: the benefits of living with two biological parents depend on the father's antisocial behavior. *Child Dev* 2003;74:109–26.
- [44] Jones NA, Field T, Davalos M. Right frontal EEG asymmetry and lack of empathy in preschool children of depressed mothers. *Child Psychiatry Hum Dev* 2000;30:189–204.
- [45] Barr CS, Newman TK, Lindell S, Shannon C, Champoux M, Lesch KP, et al. Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1146–52.
- [46] Barr CS, Newman TK, Shannon C, Parker C, Dvoskin RL, Becker ML, et al. Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biol Psychiatry* 2004;55:733–8.
- [47] Milgram M, Atlan H. Probabilistic automata as a model for epigenesis of cellular networks. *J Theor Biol* 1983;103:523–47.