

Franck Ramus

Chargé de recherches au CNRS

Laboratoire de sciences cognitives et psycholinguistique (EHESS/CNRS/DEC-ENS)

Influences génétiques et psychosociales sur le développement cognitif : une question d'interactions

Article paru dans Le Journal des psychologues n°251, Octobre 2007¹

Les neurosciences et la psychanalyse présentent des désaccords persistants sur la question des causes de la plupart des troubles du développement cognitif. La première approche met en évidence des facteurs biologiques, la seconde privilégie les facteurs relationnels et plus généralement psychosociaux. Cette différence dans les facteurs étudiés ne constitue pas *a priori* une contradiction, dans la mesure où les troubles considérés sont, sans aucun doute, d'étiologie complexe et peuvent être influencés à la fois par des facteurs biologiques et par des facteurs psychosociaux. Dans cet article, je propose d'examiner quelques cas bien établis d'interaction entre facteurs génétiques et psychosociaux, et de m'en servir pour tenter de désamorcer quelques critiques fréquemment émises à l'encontre du programme de recherche et des résultats des sciences cognitives, des neurosciences et de la génétique.

Pour commencer, considérons la critique traditionnelle selon laquelle les neurosciences négligent délibérément les facteurs psychosociaux. On pourrait aussi aisément reprocher à la psychanalyse et à toutes les sciences sociales leur négligence délibérée des facteurs biologiques. Or, il n'y a lieu de le reprocher ni aux unes ni aux autres. La démarche scientifique impose d'étudier les problèmes simples avant les problèmes complexes, les facteurs pris isolément avant de les étudier en interaction. Les neurosciences, comme les sciences sociales, se focalisent légitimement sur les effets de facteurs bien spécifiques, qu'ils soient biologiques ou sociaux. Ne pas prendre en compte les autres types de facteurs ne relève pas de l'ignorance ou de la sous-estimation de leurs effets, il s'agit simplement d'une neutralisation méthodologique, sans laquelle tout travail scientifique est impossible.

Bien entendu, la plupart des scientifiques estiment que les facteurs sociaux, tout comme les facteurs biologiques, sont importants, et agissent de concert sur l'individu. C'est bien cette vision qui sous-tend les études d'héritabilité (familiales, de jumeaux, ou d'adoption), qui, contrairement aux idées reçues, ne se focalisent pas que sur la génétique : elles visent à quantifier la part respective des facteurs génétiques et non génétiques dans la variation des phénotypes. Dire que l'héritabilité de la dyslexie est d'environ 60 %, c'est équivalent à dire que les facteurs non génétiques expliquent 40 % de la variance, ce qui est tout à fait considérable. Les chiffres bruts sont à prendre avec des pincettes, mais l'influence réelle des deux types de facteurs reste incontestable. Les résultats récents de la génétique moléculaire ont largement confirmé la pertinence des données d'héritabilité, en mettant directement en évidence de nombreux gènes, dont des variations sont associées aux troubles développementaux (Brookes *et al.*, 2006 ; Persico & Bourgeron, 2006 ; Ramus, 2006 ; Smith, 2007).

¹ La présente version est très légèrement modifiée par rapport à la version publiée, et a bénéficié des commentaires de Baudouin Forgeot d'Arc.

Ces gènes n'auraient pas pu être découverts sans temporairement ignorer les facteurs sociaux. De même que des facteurs sociaux influençant les mêmes troubles n'auraient pas pu être découverts sans ignorer les facteurs biologiques. Maintenant que les recherches ont suffisamment avancé et que des facteurs précis ont été identifiés dans les deux domaines, il est permis de poser la question, plus complexe, de l'action conjointe des facteurs biologiques et sociaux. En particulier, les effets de ces différents facteurs sont-ils simplement additifs, ou bien interagissent-ils (au sens statistique du terme) ? Dans ces études dites « d'interaction gène-environnement », on étudie notamment si la réponse des individus à un facteur social donné dépend, ou non, de leur génotype. Donnons-en deux exemples.

De tous les troubles mentaux, la dépression est sans aucun doute l'archétype même du trouble résultant de facteurs psychosociaux, extrinsèques à l'individu. En effet, dans la plupart des cas, ce sont des événements stressants ou traumatisants dans la vie du sujet qui déclenchent et qui sont la cause immédiate du trouble. Mais le phénomène est peut-être plus complexe. Il est bien connu que, face à des événements également stressants ou traumatisants, différents individus réagissent différemment, certains sombrant dans une dépression durable, alors que d'autres surmontent l'obstacle sans difficulté. Cette variabilité interindividuelle peut avoir des sources diverses, bien entendu en matière d'expériences passées propres à chacun, mais tout aussi plausiblement dans des différences génétiques.

Cette hypothèse a été récemment confirmée par toute une série d'études portant sur l'influence des variations de plusieurs gènes, en particulier celui du transporteur de la sérotonine (5HTT). Plus spécifiquement, l'influence d'une variation dans la partie régulatrice de ce gène (allèle court ou long d'une séquence de répétitions) a été étudiée. Notons qu'il ne s'agit pas d'une mutation rare, mais bien d'allèles ayant une fréquence élevée au sein de la population (respectivement 68 % et 82 %, chaque individu portant deux allèles). L'hypothèse la plus simple, selon laquelle l'allèle court (induisant une plus faible expression de la protéine) serait directement un facteur de susceptibilité à la dépression, a abouti à des résultats non conclusifs (Lesch, 2002). En revanche, l'hypothèse d'une interaction gène-environnement, selon laquelle l'allèle de ce gène affecterait la réponse de l'individu à des événements stressants, a été amplement confirmée. Dans la première étude de ce type (Caspi *et al.*, 2003), les porteurs de deux allèles courts étaient deux fois plus susceptibles que les porteurs de deux allèles longs de développer une dépression grave, et trois fois plus susceptibles d'avoir des idées suicidaires, en réponse à un grand nombre d'événements stressants au cours des années précédentes. En revanche, rien ne distinguait ces personnes si elles n'avaient pas subi d'événements stressants. Similairement, les personnes ayant été maltraitées pendant l'enfance avaient un risque deux fois plus élevé de dépression à l'âge adulte si elles portaient deux allèles courts que si elles portaient deux allèles longs. Mais les personnes non maltraitées ne présentaient pas un risque de dépression différent en fonction de leurs allèles. Ces résultats ont maintenant été répliqués dans au moins quatre autres études indépendantes, portant sur des enfants, des adolescents, comme sur des adultes.

Ainsi, on voit qu'une faible activité du transporteur de la sérotonine n'est pas en soi une cause de la dépression. En revanche, elle affecte la manière dont la personne réagit à des événements stressants ou traumatisants, augmentant alors la probabilité d'un épisode dépressif. De plus, les bases cérébrales de cette interaction gène-environnement commencent à être élucidées (Hariri *et al.*, 2002 ; Pezawas *et al.*, 2005). En effet, au niveau neuroanatomique, les porteurs de l'allèle court du 5HTT ont une moindre quantité de matière grise, à la fois dans l'amygdale (une structure cérébrale impliquée dans la peur) et dans le

cortex cingulaire antérieur (une région impliquée dans la régulation des émotions). De plus, l'allèle court est associé à une hypersensibilité de l'amygdale en réponse à une menace perçue (en l'occurrence des visages avec une expression de peur ou de colère), et à une moindre connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et le cortex cingulaire. Ces résultats, obtenus au sein de la population générale non affectée de troubles psychiatriques, convergent vers l'idée que les allèles du 5HTT influencent de manière générale l'organisation du système cérébral percevant les menaces et les événements stressants, et régulant les réponses émotionnelles à ces événements ; l'allèle court prédisposant à une sensibilité plus grande à ces événements et à un contrôle moins fort des réponses associées.

Dans un registre voisin, il est impossible d'esquiver le trouble des conduites, à propos duquel l'Expertise collective de l'INSERM (2005) a fait l'objet d'interprétations tout à fait abusives. Ici encore, on est dans le cas d'un trouble dans lequel des facteurs psychosociaux sont tout à fait déterminants, qu'il s'agisse de facteurs globalement prédisposants, comme la maltraitance, ou de facteurs déclenchant plus directement les actes agressifs ou antisociaux tels que les provocations ou menaces perçues, l'état de nécessité, les opportunités, etc. Personne ne penserait à contester la prépondérance de tels facteurs. En revanche, l'interprétation de telles données peut être plus complexe que ce que suggère la psychologie naïve. Par exemple, le fait que les enfants maltraités soient plus susceptibles de devenir des adultes agressifs et des parents maltraitants est souvent interprété comme reflétant une reproduction des actes dont ils ont été victimes, en quelque sorte une forme d'apprentissage par imitation. De toute évidence, la simple corrélation entre les actes subis et les actes commis n'est pas une preuve suffisante de cette interprétation. Celle-ci pourrait tout aussi bien résulter de la transmission de certains facteurs génétiques de parents à enfants. L'héritabilité du trouble des conduites (environ 30 %, Viding, Blair, Moffitt, & Plomin, 2005) montre que cette possibilité est, sans doute, en partie vraie. Par ailleurs, l'étude des mécanismes biologiques sous-jacents peut suggérer des interprétations plus complexes. Considérons le fait que tous les enfants maltraités et exposés à des facteurs déclenchants ne manifestent pas nécessairement des comportements assimilables au trouble des conduites. Plus généralement, face à des facteurs environnementaux prédisposants similaires, on observe une grande variabilité interindividuelle, qui pourrait être en partie due à de la variabilité dans la constitution biologique des individus.

Ici encore, une molécule associée à la sérotonine a été impliquée. Il s'agit de la monoamine-oxydase-A (MAOA), une enzyme qui dégrade la sérotonine ainsi que d'autres neurotransmetteurs, et dont le gène, situé sur le chromosome X, possède deux allèles notés H et L, induisant respectivement une haute et une basse expression de la protéine. Certaines études ont suggéré une association directe entre l'allèle L et la susceptibilité au trouble des conduites, mais un nombre à peu près équivalent d'études n'ont pas confirmé cette association. L'hypothèse d'une interaction gène-environnement a, elle, été confortée par des données convergentes. Caspi et collègues (2002) ont en effet montré que les garçons maltraités avaient non seulement un risque globalement plus grand de développer un trouble des conduites que les garçons non maltraités, mais que ce risque doublait s'ils portaient l'allèle L par rapport à l'allèle H, et triplait par rapport aux garçons porteurs de l'allèle L mais non maltraités. Ces résultats ont été répliqués dans au moins deux autres études indépendantes.

Ainsi, l'allèle de la MAOA à lui seul n'a pas d'effet direct sur le trouble des conduites. En revanche, en conjonction avec la maltraitance, il en démultiplie les effets, ce qui suggère qu'il confère une sensibilité accrue à des événements traumatisants. Cette hypothèse est confirmée

par une étude d'imagerie cérébrale montrant que les sujets sains, porteurs de l'allèle L, ont une activité accrue de l'amygdale face à des *stimuli* menaçants, une activité plus faible du cortex préfrontal en réponse à la réaction de l'amygdale, et une activité plus faible du cortex cingulaire antérieur pendant une tâche d'inhibition. Ces différences fonctionnelles entre les porteurs des deux allèles sont complétées par des différences de quantité de matière grise dans les mêmes aires cérébrales, pour suggérer que l'allèle L prédispose à une sensibilité accrue aux menaces perçues, qui est, de plus, moins bien compensée au niveau cortical par des capacités de contrôle et d'inhibition des réactions associées (Meyer-Lindenberg *et al.*, 2006).

Ces deux exemples que sont la dépression et le trouble des conduites permettent d'illustrer quelques points fondamentaux qui sont rarement bien compris à l'extérieur (et même parfois à l'intérieur) des neurosciences.

On accuse souvent la biologie d'apporter une vision déterministe de l'homme. Ce déterminisme est ressenti comme étant incompatible avec le libre arbitre, ce qui le rend insupportable à certains humanistes, qui en déduisent donc que la compréhension biologique de l'homme est nécessairement dans l'erreur. Trois remarques s'imposent. La première, c'est qu'il y a là une erreur patente de raisonnement. Ce n'est pas parce qu'une théorie semble incompatible avec certaines de nos valeurs qu'elle est nécessairement fausse. Faire ce raisonnement revient à prendre ses désirs pour des réalités. La deuxième, c'est que la biologie n'a pas le monopole du déterminisme. Dans l'approche psychodynamique qui a cours dans les sciences sociales en général, l'individu est tout autant déterminé que dans l'approche biologique ; simplement, au lieu d'être déterminé par ses gènes, il l'est par l'histoire de ses interactions avec les autres depuis la petite enfance². La question du déterminisme causal des actions de l'homme, et donc du libre arbitre, est une question profonde à laquelle nous n'avons pas de réponse satisfaisante, mais celle-ci est totalement indépendante de la nature des facteurs causatifs (génétiques, sociaux ou autre). Enfin, l'accusation de déterminisme repose visiblement sur une grande incompréhension des mécanismes biologiques. Les exemples de la dépression et du trouble des conduites montrent bien que génétique n'est pas synonyme de déterminisme, mais que, bien souvent, les effets de facteurs génétiques sur la cognition humaine sont plutôt de nature probabiliste, laissant une large part de variance à des facteurs non génétiques, ainsi que, probablement, au hasard.

Bien que les gènes ne prédéterminent pas le comportement, il faut tout de même réaliser qu'on ne peut pas avoir une compréhension complète du psychisme humain et de ses troubles sans faire référence à la constitution biologique du sujet. En effet, quand bien même les facteurs causatifs seraient entièrement sociaux, leur mécanisme d'action est nécessairement biologique. Si un décès ou une rupture peut plonger une personne dans la dépression, ce n'est pas par un lien magique unissant les événements extérieurs à l'humeur. C'est nécessairement parce que ces événements sont perçus via les voies sensorielles, interprétés via les systèmes langagier et conceptuel, mémorisés dans certaines aires cérébrales via certains mécanismes neuronaux, parce qu'ils induisent des modifications dans les systèmes cérébraux impliqués dans la récompense, la motivation et l'humeur, notamment en termes d'équilibres biochimiques entre neuromédiateurs, donc en termes d'expression des gènes correspondants, et parce que ces modifications moléculaires et neuronales ont, elles-mêmes, une influence sur

² Freud lui-même était fier de mettre en évidence que « l'homme n'est plus le maître chez lui ». Plus récemment, Michel Onfray, dans son débat avec Nicolas Sarkozy, a à nouveau rappelé le peu de liberté laissé à l'homme dans l'approche psychodynamique : Philosophie Magazine, n°8, 2007, voir la citation exacte sur http://www.philomag.com/article_dialogue.nicolas-sarkozy-et-michel-onfray-confidences-entre-ennemis.288.php.

le ressenti du sujet. Ainsi, il n'y a pas d'opposition fondamentale entre les facteurs sociaux et génétiques. Au contraire, ils sont indissociables : les facteurs sociaux influencent l'expression du génome, et le génome influence la réaction aux facteurs sociaux (dans les deux cas, via le cerveau bien sûr).

Le fait que les facteurs biologiques soient les médiateurs incontournables des facteurs sociaux qui affectent l'individu ne diminue en rien l'importance des facteurs sociaux, elle montre simplement que les explications en termes exclusivement sociaux occultent une partie de la réalité. Tout autant que les explications en termes exclusivement biologiques. En fait, toute théorie de l'humain qui reste cantonnée à un seul niveau de description est condamnée à ne toucher qu'un aspect de la réalité. Une véritable compréhension de l'humain *dans sa globalité* nécessite de l'appréhender simultanément à tous les niveaux de description pertinents (phénoménologique, cognitif, cérébral, neuronal et moléculaire), en s'attachant en particulier à comprendre les liens qui unissent les différents niveaux (c'est justement ce que tentent modestement les études d'interaction gène-environnement).

On voit donc que les disciplines qui étudient les différents niveaux de description ont vocation à collaborer pour parvenir à une compréhension globale de l'homme, et le font, bien sûr, déjà en partie. Les chercheurs en neurosciences, par exemple, comptent bien sur les sciences sociales pour identifier les facteurs sociaux qui ont un impact sur la cognition et sur le cerveau, et qui sont donc susceptibles d'interagir avec des facteurs génétiques. La psychanalyse, en tant que pourvoyeuse de facteurs psychosociaux, a potentiellement un rôle à jouer. Mais, à ce stade de la discussion, il est important de souligner que ce dialogue a pour condition *sine qua non* une convergence épistémologique minimale.

En effet, il y a traditionnellement un désaccord majeur sur ce qui constitue une preuve de l'influence d'un facteur sur le développement d'un trouble. Pour les neurosciences, comme pour toutes les sciences, seules comptent les observations quantifiables, reproductibles, et en nombre suffisamment élevé pour permettre de tester, statistiquement, l'hypothèse visée contre une ou plusieurs hypothèses alternatives. Cette approche a permis de montrer, de manière indiscutable, l'implication de facteurs neuropathologiques et génétiques dans l'autisme ou la dyslexie, par exemple (Bailey *et al.*, 1998 ; Galaburda, LoTurco, Ramus, Fitch, & Rosen, 2006 ; Persico & Bourgeron, 2006). Beaucoup de recherches en psychanalyse semblent rejeter cette approche, se cantonnant à des observations individuelles, non quantifiables ni reproductibles, et sujettes à interprétations multiples. De ce fait, aux yeux des scientifiques, les hypothèses psychanalytiques restent pour la plupart non étayées empiriquement. Par exemple, l'Expertise collective de l'INSERM sur la dyslexie (2007), après avoir sondé exhaustivement la littérature internationale sur le sujet (incluant les principales revues de sciences sociales et de psychanalyse), a conclu à l'absence de données convaincantes en faveur d'une explication relationnelle ou psychoaffective de la dyslexie.

Bien sûr, cette absence de validation scientifique n'est pas consubstantielle à la psychanalyse, dont beaucoup d'hypothèses sont tout à fait empiriquement testables (par exemple celle d'une cause psychoaffective de la dyslexie). Elle découle simplement de la posture épistémologique consistant à refuser le mode usuel d'évaluation scientifique de ces hypothèses (au prétexte qu'il ne serait pas approprié). Cette posture n'est pas tenable. La psychanalyse ne pourra réellement contribuer à l'effort pluridisciplinaire de compréhension de l'être humain qu'à condition de l'abandonner, et d'embrasser sans réserve la démarche scientifique. Ce qui implique de recueillir systématiquement les données objectives nécessaires à l'évaluation des hypothèses, et de subordonner la validation des théories aux résultats obtenus.

Références

- Bailey A., Luthert P., Dean A., Harding B., Janota I., Montgomery M., *et al.*, 1998, « A Clinicopathological Study of Autism », *Brain*, 121 (Pt 5) : 889-905.
- Brookes K., Xu X., Chen W., Zhou K., Neale B., Lowe N., *et al.*, 2006, « The Analysis of 51 Genes in DSM-IV Combined Type Attention Deficit Hyperactivity Disorder : Association Signals in DRD4, DAT1 and 16 Other Genes », *Mol Psychiatry*, 11(10) : 934-953.
- Caspi A., McClay J., Moffitt T. E., Mill J., Martin J., Craig I. W., *et al.*, 2002, « Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children », *Science*, 297(5582) : 851-854.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T. E., Taylor A., Craig I. W., Harrington H., *et al.*, 2003, « Influence of Life Stress on Depression : Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene », *Science*, 301(5631) : 386-389.
- Expertise collective de l'INSERM, 2005, *Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent*, Éditions INSERM, Paris, Téléchargeable sur <http://ist.inserm.fr/basisrapports/trouble-conduites.html>.
- Expertise collective de l'INSERM, 2007, *Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : Bilan des données scientifiques*, Éditions INSERM, Paris. Téléchargeable sur <http://ist.inserm.fr/basisrapports/dyslexie.html>.
- Galaburda A. M., LoTurco J., Ramus F., Fitch R. H., & Rosen G. D., 2006, « From Genes to Behavior in Developmental Dyslexia », *Nature Neuroscience*, 9(10) : 1213-1217.
- Hariri A. R., Mattay V. S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D., *et al.*, 2002, « Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala », *Science*, 297(5580) : 400-403.
- Lesch K. P., 2002, « Neuroticism and Serotonin: a Developmental Genetic Perspective », in R. Plomin, J. C. DeFries, I. W. Craig & P. McGuffin (Eds.), *Behavioral genetics in the postgenomic era* (pp. 389-424), American Psychological Association, Washington DC.
- Meyer-Lindenberg A., Buckholtz J. W., Kolachana B., R. Hariri A., Pezawas L., Blasi G., *et al.*, 2006, « Neural Mechanisms of Genetic Risk for Impulsivity and Violence in Humans », *PNAS*, 103(16) : 6269-6274.
- Persico A. M., & Bourgeron T., 2006, « Searching for Ways out of the Autism Maze : Genetic, Epigenetic and Environmental Clues », *Trends in Neurosciences*, 29(7) : 349-358.
- Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E. M., Verchinski B. A., Munoz K. E., Kolachana B. S., *et al.*, 2005, 5-HTTLPR Polymorphism Impacts Human Cingulate-Amygdala Interactions: a Genetic Susceptibility Mechanism for Depression », *Nat Neurosci*, 8(6) : 828-834.
- Ramus F., 2006, « Genes, Brain, and Cognition : A Roadmap for the Cognitive Scientist », *Cognition*, 101(2) : 247-269.
- Smith S. D., 2007, « Genes, Language Development, and Language Disorders », *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 13(1) : 96-105.
- Viding E., Blair R. J. R., Moffitt T. E., & Plomin R., 2005, « Evidence for Substantial Genetic Risk for Psychopathy in 7-Year-olds », *J Child Psychol & Psychiat*, 46(6) : 592-597.