HAL
open science

Vers un rapprochement du syndrome de Klinefelter et de la psychopathie en psychiatrie légale

Raphaëlle Jouin

To cite this version:

Raphaëlle Jouin. Vers un rapprochement du syndrome de Klinefelter et de la psychopathie en psychiatrie légale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02562078

HAL Id: dumas-02562078

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02562078v1

Submitted on 4 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE RENNES 1

UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Raphaëlle JOUIN

Née le 25 décembre 1990 à CAEN

Vers un rapprochement du syndrome de Klinefelter et de la psychopathie en psychiatrie légale

Thèse soutenue à Rennes le 8 octobre 2019 devant le jury composé de :

Dominique DRAPIER
PU-PH, Chef de service ;
Pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie adulte,
CH Guillaume Regnier de RENNES / *Président*

Sylvie ODENT
PU-PH, Chef de service ; Génétique clinique,
CHU Pontchaillou de RENNES / *Examinateur*

Sylvie JAILLARD
MCU-PH ; Laboratoire de cytogénétique et biologie cellulaire,
CHU Pontchaillou de RENNES / *Examinateur*

Gabriel ROBERT
MCU-PH ; Pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie adulte,
CH Guillaume Regnier de RENNES / *Examinateur*

Denis CHATEAUX
PH, Chef de service ; Unité pour malades difficiles,
CH de PLOUGUERNEVEL / *Directeur de thèse*

Thierry H. PHAM
PhD, Chef du service, Directeur du CRDS ;
Service de psychopathologie légale, Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education de l'Université de MONS, Centre de Recherche en Défense Sociale de TOURNAI (Belgique) / *Invité*

REMERCIEMENTS

A notre président de jury, **Monsieur le Professeur Dominique DRAPIER**, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (psychiatrie), Chef de service du Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie Adulte de Rennes. Vous nous faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela nos plus sincères remerciements.

A notre juge, **Madame la Professeure Sylvie ODENT**, Professeure des Universités – Praticien Hospitalier (génétique clinique), Chef du service de génétique clinique du CHU de Rennes. Tous nos remerciements pour votre participation à ce jury.

A notre juge, **Madame la Docteure Sylvie JAILLARD**, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier (laboratoire de cytogénétique et biologie cellulaire). Tous nos remerciements pour votre participation à ce jury.

A notre juge, **Monsieur le Docteur Gabriel ROBERT**, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier (psychiatrie). Tous nos remerciements pour votre participation à ce jury.

A mon directeur de thèse, **Monsieur le Docteur Denis CHATEAUX**, Praticien Hospitalier (psychiatrie), Chef de service de l'Unité pour Malades Difficiles Christian Codorniou. Tous nos remerciements pour votre participation à ce jury. Merci pour tes conseils au commencement de l'internat ; ils m'ont aidée à maîtriser un besoin de rationalité et de cohérence alors exigent.

A notre Invité, **Monsieur le Professeur Thierry H. PHAM**, PhD, Chef du service de psychopathologie légale de la Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education de l'Université de Mons, Directeur du Centre de Recherche en Défense Sociale de Tournai (Belgique). Tous nos remerciements pour votre participation à ce jury. Je suis tout aussi honorée par ta présence et nos collaborations en recherche, qu'admirative de ton humilité, de ton engagement, et de ton professionnalisme.

A mes collègues français - pour leur adorable mauvaise humeur - et belges, pour leur adorable bonne humeur.

A mes amis, Clémence, Charlie, Gaëlle, Cassandre, Antoine, Julie, Moof, Jocelyn, Arthur, Simon, Alice, Baptiste, Anne-Clémence, Diane, Clément, Damien. Merci de me donner le

meilleur de vous-même. Vous me renvoyez ainsi, tour à tour, la plus belle image de moi-même.

A chacun des membres de ma famille, pour ce maillage contenant de simplicité, de bienveillance et de franchise que vous tissez.

A ma sœur Camille et mes parents, Pascal et Nelly, pour votre soutien, votre écoute, et votre amour. Pour avoir l'art me rappeler, presque à mon insu et toujours à bon escient, que le meilleur est à venir.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction……..5
2. Psychopathie……6
***2.1. Généralités*……6**
***2.2. Etiologie*……6**
***2.3. L'échelle de psychopathie de Hare (PCL-R)*……7**
***2.4. Difficultés*……...9**
3. Syndrome de Klinefelter……11
***3.1. Généralités*……..11**
***3.2. Etiologie*……...12**
***3.3. Similitudes avec la psychopathie*……13**
***3.4. En population médico-légale*……..15**
4. Projet d'évaluation des traits psychopathiques chez le sujet Klinefelter……..18
***4.1. Présentation du projet et premiers résultats*……..18**
***4.2. Sensibilisation et lutte contre la stigmatisation*……19**
***4.3. Mise en perspective dans un cadre de recherche étiologique*……20**
4.3.1. Neurobiologie……20
4.3.2. Neuropsychologie et neuroimagerie……21
4.3.3. Génétique et épigénétique……..22
5. Conclusion……..25
6. Conflits d'intérêt……25
7. Illustrations……26
***7.1. Figure 1 : Traduction française de l'échelle de psychopathie de Hare*……..26**
***7.2. Figure 2 : Les 4 profils de psychopathie*……..……...27**
8. Bibliographie……..28
9. Annexes……...31
***9.1. Résumé de l'article original en français*……..31**
***9.2. Résumé de l'article original en anglais*……...32**

1. Introduction

La psychopathie ne figure plus dans les classifications nosographiques internationales depuis 1952, et ne fait l'objet d'aucune définition consensuelle en France [1, 2]. L'emploi du terme est pourtant fréquent dans les rapports d'expertise psychiatrique [3]. Il doit donc exister, en substance, quelque chose dans ce concept rendant compte d'une certaine réalité clinique.

Le psychiatre, qu'il soit expert ou non, est parfois amené à examiner un sujet atteint du syndrome de Klinefelter. Au Danemark, la formule chromosomique 47, XXY correspondante a été reliée à un risque élevé de commettre une infraction [4]. Ce trouble génétique aux caractéristiques morphologiques variables et peu spécifiques, est largement sous-diagnostiqué. Parmi les 1/650 hommes atteints, moins de 25% seraient connus [5]. Depuis les années 1970, nous connaissons l'importante prévalence du trouble en population médico-légale [6]. Dans la littérature, un certain nombre de cas isolés, peu exploitables, témoignent de la richesse et de la singularité clinique de ces malades institutionnalisés, vraisemblablement génétiquement prédisposés à des comportements agressifs, violents, voire criminels.

Nous supposons que le concept de psychopathie, tel que défini par Robert Hare, pourrait s'avérer utile à la caractérisation objective des caractéristiques phénotypiques de ce sous-type de population Klinefelter, qui fait à ce stade défaut dans la littérature. Notre projet de recherche vise l'évaluation des traits psychopathiques au moyen de l'outil PCL-R de Hare [7] chez les sujets atteints du syndrome de Klinefelter (ou de l'une de ses variantes génétiques), institutionnalisés en établissements de soins sécurisés en Belgique et en France. Le présent article résume les éléments contextuels et cliniques ayant motivé ce projet. Afin d'en entrevoir les potentialités offertes, nous le mettrons en perspective dans un cadre de recherche étiologique intéressant à la fois le syndrome de Klinefelter et la psychopathie.

2. La psychopathie

2.1. Généralités

La définition du concept de psychopathie ne fait pas consensus en France [3]. Dès le début du 20ème siècle, alors que s'amorçait la classification nosographique des maladies mentales, la coexistence d'une sémiologie individuelle et d'une sémiologie « sociale » interrogeait la valeur d'entité clinique de la psychopathie. Après que K. Birnbaum a employé le terme de « sociopathie » en 1909, après que H. M. Cleckley a décrit 16 critères de psychopathie et alerté quant à son potentiel stigmatisant, l'APA (American Psychiatric Association) statuait en 1952 sur le retrait du terme des classifications internationales. De ce fait, la prévalence du trouble est difficile à estimer. B. Falissard [8] propose un chiffre entre 2 et 3% en population générale, légèrement supérieur en milieu psychiatrique, et largement supérieur en milieu carcéral.

Le DSM-V et la CIM-10 [1, 2] opposent *antisocial personality disorder* ou personnalité dyssociale (caractérisée par l'incapacité à se conformer à la loi et à éprouver du remord, un caractère irresponsable et instable) et *borderline personality disorder* ou personnalité émotionnellement labile (caractérisée par les efforts pour éviter les abandons, une construction identitaire perturbée, une impulsivité...).

En France, l'inconsistance apparente du concept a usé et fragilisé le débat, pourtant riche auparavant, relatif à ses causes. Morel en 1857 reliait la théorie de la dégénérescence à l'antisocialité, puis Magnan décrivait l'influence de l'hérédité et son impact sur l'intégration des normes sociales [3]. Ailleurs au contraire (Belgique, Canada, Etats-Unis…) la vivacité et la pertinence des débats sur l'origine de la psychopathie, grandissent à mesure que s'accumulent les résultats scientifiques.

2.2. Etiologie

Depuis les années 1970, les études en électrophysiologie alimentent la connaissance de l'émotionalité des sujets psychopathes. L'analyse électrodermale atteste d'une moindre

réactivité émotionnelle, capable d'expliquer les difficultés cliniques constatées : moindre reconnaissance, verbalisation pauvre, décalage entre émotion et vécu authentique. Ces données empiriques soutiennent le rôle important d'un faible niveau de base psycho-physiologique, et questionnent les spécificités relatives au type d'émotion (p.e. relative conservation du vécu émotionnel du dégoût, altération marquée de la peur) [9, 10].

L'hypothèse d'une altération spécifique de l'amygdale, région sous-corticale impliquée dans les émotions, est soutenue par sa diminution de volume en imagerie morphologique (bilatéralement) répliquée dans plusieurs études. Dans le lobe temporal, des diminutions bilatérales du cortex impliqué dans le langage (temporal antérieur, sillon temporal supérieur) et du cortex insulaire ont été répliquées en moindre proportion. Il en va de même pour la zone préfrontale, notamment ventro-médiale [11, 12]. Les résultats concernant la substance blanche manquent de robustesse, mais des diminutions de volume intéressant le corps calleux méritent d'être citées [12, 13].

Technique et ingénierie modernes ont largement profité à la neuroimagerie fonctionnelle au moyen de laquelle la réactivité cérébrale lors d'une tâche spécifique ou au repos, est enregistrée et analysée. Progressivement, la prolifération de résultats en tout genre conforte les chercheurs qui avaient supposé l'atteinte des circuits cérébraux impliqués dans la cognition sociale et le jugement moral [12, 14, 15], l'estimation de la récompense [16].

2.3. L'échelle de psychopathie de Hare (PCL-R)

En 1980, Robert Hare conçoit la Psychopathy Checklist (PCL). Il améliore l'outil une première fois en 1991 (PCL of Hare), par sa division en deux facteurs : le premier évaluant les traits considérés comme fondamentaux pour le diagnostic, le second porté sur les comportements. La PCL-R de Hare [7] est la dernière version de l'outil, révisé en 2003 (cf. Figure 1). Elle comprend 18 items inclus dans les deux facteurs - chacun divisé en deux facettes - et deux items supplémentaires. Le premier facteur se compose de la facette 1 relative à la relation interpersonnelle, et de la facette 2 relative à la froideur émotionnelle du sujet psychopathe. Le deuxième facteur se compose de la facette 3 relative au style de vie

impulsif/parasite, et de la facette 4 relative au comportement antisocial. Les items supplémentaires sont relatifs à la promiscuité sexuelle (item 11) et aux cohabitations de courte durée (item 17). L'appellation de chacune des facettes définit également quatre dimensions.

Les qualités psychométriques de l'outil ont été largement reconnues. Il est disponible en français, validé au Canada et en Belgique auprès de populations carcérales et psychiatriques sécuritaires [10].

Au terme de plusieurs entretiens semi-structurés, le chercheur, psychologue ou psychiatre - préalablement formé à la passation de l'outil - attribue au sujet une note entre 0 et 40 (chaque item vaut entre 0 et 2 points). Cette note globale traduit en quelque sorte le degré de correspondance de la personne avec les caractéristiques jugées « typiques » de la psychopathie. Concernant l'interprétation chiffrée, le diagnostic est exclu pour un score total inférieur ou égal à 20, posé pour un score supérieur ou égal à 30. Ces bornes sont susceptibles de varier selon la littérature [17]. Les sous-scores factoriels traduisent l'intensité clinique dans la dimension interpersonnelle/affective (souvent appelée CU pour *callous-unemotional* dans la littérature anglophone) et antisocialité/style de vie (AB pour *antisocial behavior*). Ils permettent de se représenter la part des traits et des comportements dans le diagnostic de psychopathie, si le point de coupure est atteint.

La continuité du score PCL-R total permet d'approfondir un résultat par une *analyse catégorielle* de sévérité (psychopathie légère pour un score total entre 25 et 30 ; moyenne entre 30 et 35 ; sévère > 35). Les scores factoriels et facettaires permettent l'*analyse dimensionnelle*, très fréquemment utilisée dans les études.

La force de l'analyse dimensionnelle se traduit par exemple dans l'étude de Korponay et al. [18] qui a renversé la tendance selon laquelle la connectivité préfrontale au repos (*RSFC, resting state functional connectivity*) était diminuée dans le réseau fronto-temporal des psychopathes. En effet, l'analyse plus spécifique de la dimension *AB* (reflétée par le score

facteur 2) a mis en évidence une corrélation positive avec la *RSFC*. Un autre point fort de cette analyse est qu'elle permet l'étude de sujets « sains ». Dotterer et al. [19] ont ainsi établi une corrélation positive entre *AB* et réactivité amygdalienne droite aux expressions faciales de colère (résultat non significatif pour la peur) dans une cohorte d'adolescents sains, et exclu toute corrélation avec la dimension *CU*.

Enfin, l'analyse quadridimensionnelle permet de décrire quatre profils différents de psychopathie (cf. Figure 2) : prototypique, pseudo, explosif, manipulateur [17].

Les hypothèses étiologiques actuelles reposent sur la combinaison de résultats issus de différentes études. Par exemple, l'hypothèse d'une altération du circuit de récompense, repose sur des résultats intéressant des altérations anatomique et ou fonctionnelle des composants de ce circuit. Plus encore que la combinaison, c'est la confrontation des résultats d'étude qui s'avère l'étape la plus limitante de ce processus final de modélisation étiologique. Cette étape exige une description rigoureuse et objective des caractéristiques cliniques des différents échantillons. Opérant la traduction d'une large variabilité clinique en variables quantitatives, l'échelle de Hare permet cette confrontation. A l'heure où les potentialités offertes par le stockage de masse et le traitement des données numériques font la force de la méta-analyse, cette étape de transformation acquise invite à investir ce champ de recherche.

2.4. Difficultés

L'appellation « biopsychologie » rend compte de l'origine double du frein statistique propre à ce domaine de recherche. Il tient autant de la grande variabilité intra et interindividuelle du vivant, que du caractère multifactoriel des troubles psychiques soumis à l'effet difficilement identifiable et contrôlable de variables sociales et psychologiques (modèle biopsychosocial, modèle vulnérabilité-stress).

Nous avons vu que l'échelle de Hare autorise la formulation d'hypothèses de recherche approfondies, tenant compte de la sévérité du trouble, distinguant les dimensions et les

profils. La grande spécificité de ces hypothèses astreint le chercheur qui souhaite les tester à une extrême rigueur méthodologique (choix de la population, du matériel, de la méthode de calcul, etc…). Comme le rappelle Korponay et al. [18], un très grand nombre de résultats significatifs intéressant les études en *RSFC* n'ont pas résisté à l'ajustement sur le volume cérébral total et le quotient intellectuel (QI) total, ainsi confondants. L'impact de ces facteurs confondants est tel que leur identification à des fins d'anticipation constitue parfois un objectif principal de recherche. Par exemple, Dotterer et al. [19] ont constitué une cohorte de 440 adolescents équilibrée sur le sexe et l'origine (hispanique, non-hispanique), et pour moitié présentant un antécédent familial de dépression (prise en compte du risque de développer des traits *AB* à début tardif, secondaires à une dérégulation émotionnelle). Cette méthode leur a permis d'identifier le stade pubertaire comme facteur confondant, et d'affirmer que leur résultat final était indépendant du sexe, de l'âge, de l'ethnie, du stade pubertaire et du risque lié à l'antécédent familial de dépression. Malgré la grande qualité de ce type de travaux, qui servent la communauté scientifique à dépasser les difficultés statistiques, celles-ci n'en restent pas moins importantes.

Au même titre que les études en neuroimagerie, les freins statistiques impactent le domaine de la génétique, à commencer par la génétique comportementale (études de jumeaux, d'adoption). Aujourd'hui, il est impossible d'affirmer qu'une facette de la psychopathie est plus héritable qu'une autre. Nous savons que la part héritée de la psychopathie est moyenne à haute, qu'il existe certains facteurs génétiques communs et spécifiques à l'une ou l'autre des facettes, mais ils restent très difficiles à identifier. A l'échelle moléculaire, aucune étude ciblée (*candidate gene study*) n'est parvenue à affirmer qu'un gène code pour une anomalie spécifique de la psychopathie. Dans leur ouvrage synthétique *Psychopathy : An Introduction To Biological Findings And Their Implications* sorti en 2014 [12], A. Glenn et A. Raine expliquent qu'une étude de qualité, s'intéressant à l'ensemble du génome (*GWA, genome wide association*) permet aujourd'hui d'affirmer au mieux qu'un gène code pour 1% d'un trait psychopathique donné.

3. Le syndrome de Klinefelter

3.1. Généralités

Le syndrome tient son nom de son découvreur, le médecin H. Klinefelter, qui a été le premier à constater une même association de symptômes physiques. Il relevait chez plusieurs hommes de petits testicules, une gynécomastie, des anomalies des hormones sexuelles, associés à une azoospermie biologique. Ce n'est qu'en 1959 que le biologiste Jacobs a relié le syndrome de Klinefelter à la formule génétique 47, XXY. Un large dépistage des nouveau-nés a alors été déployé, permettant la description des effets de cette atteinte sur le développement de l'enfant, et de ses caractéristiques phénotypiques précises.

L'accumulation des données collectées via la néonatalogie a ainsi permis d'affirmer que le trouble constitue l'aneuploïdie des chromosomes sexuels la plus répandue. La prévalence générale du trouble est aujourd'hui précisément évaluée à 1 homme 650 (environ 0,1% des hommes) [5]. Il existe plusieurs variantes génétiques à la formule de type 47,XXY. En effet, les chromosomes X surnuméraires peuvent être deux, trois ou plus (48,XXXY; 49,XXXXY etc). L'association avec un ou plusieurs chromosome(s) Y surnuméraire(s) existe également (p.e. 48,XXYY). La prévalence de l'atteinte diminue avec le nombre de chromosomes sexuels supplémentaires [20].

Sur le plan phénotypique, l'infertilité est constante, mais la présence et l'intensité des atteintes morphologiques associées varient largement d'un klinefelterien à l'autre. Les effets de l'hypogonadisme (de type hypergonadotrope, lié à l'agénésie ou hypogénésie testiculaire) tels qu'une micro-orchidie, une faible pilosité, une gynécomastie, une grande taille et des membres de grande envergure, un bassin large, sont classiquement décrits. La taille des organes génitaux externes peut se situer dans la moyenne, mais il existe fréquemment une dysfonction sexuelle, au moins en partie liée à la diminution initiale de libido [20].

Le profil cognitif est stable comparé à la grande variabilité des atteintes somatiques. Les troubles exécutifs sont importants et fréquents (défaut d'inhibition, de flexibilité mentale). Le QI total est normal à moyennement bas, avec fréquemment un déséquilibre entre les compétences verbales (QI verbal altéré) et visuo-spatiales (QI de performance dans la norme). Environ trois quarts des patients adultes présentent des troubles du langage, souvent précédés de troubles de l'apprentissage [20]. Ceux-ci s'expliquent par des difficultés d'encodage ou de traitement des informations auditives, de compréhension ou d'expression orale…

La proportion élevée de troubles comorbides (spectre autistique, anxiété, dépression, troubles psychotiques) reflète une certaine vulnérabilité au stress. Cette vulnérabilité a pu être récemment reliée au profil cognitif des enfants porteurs d'un chromosome X supplémentaire (garçons 47,XXY et filles 47,XXX) [21]. L'éducation des parents, le traitement hormonal (de substitution aux hormones mâles) et le retard diagnostique influent sur la stabilité des atteintes neurocognitives [5]. A ce jour, on estime que moins de 25% des sujets porteurs d'un syndrome de Klinefelter sont diagnostiqués [5]. Nombreux seraient donc ceux qui pourraient bénéficier d'une prise en charge médicale, psychologique et éducative, précoce et adaptée.

3.2. Etiologie

La présence d'un ou plusieurs X surnuméraire(s) s'explique le plus souvent par un phénomène de non-disjonction méiotique : une « erreur » lors de la formation des gamètes, résultant en une distribution non équitable du capital génétique de la cellule mère à ses deux cellules filles [20]. Ainsi, sans que rien ne puisse prédire la survenue d'une telle erreur (en dehors de l'âge avancé du parent), il peut se former un ovule (si l'erreur est survenue chez la mère) ou un spermatozoïde (si l'erreur est survenue chez le père) porteur de deux X au lieu d'un seul. La fécondation du gamète mâle ou femelle ainsi formé, par un gamète « normal », produira un « œuf Klinefelter ». Une forme atténuée de la maladie, dite « en mosaïque » s'explique par une erreur de ségrégation plus tardive (pendant la formation de l'œuf). De

manière similaire à ce qu'il se produit naturellement dans toutes les cellules chez la femme, les cellules du sujet Klinefelter reconnaissent le capital X en sus, et procèdent à l'inactivation du ou des chromosome(s) excédentaire(s). Un certain nombre de gènes, pour la plupart situés en région pseudo-autosomique échappent à cette inactivation naturellement incomplète. Ils sont pour la plupart impliqués dans le neurodéveloppement, et leur expression - en double, ou plus - occasionne des atteintes neurocognitives stables et spécifiques.

3.3. Similitudes avec la psychopathie

Dès l'enfance, la formule 47,XXY semble prédisposer à des difficultés évoquant des descriptions scientifiques courantes de la jeunesse des psychopathes. Il existe peu de données dans la littérature permettant d'attester un risque élevé de troubles oppositionnels, ou de troubles des conduites, mais la mention imprécise de « troubles du comportement durant l'enfance » abonde dans la littérature ciblant le Klinefelter. Cette littérature ciblée est aussi riche d'études de cas singuliers, enfants qualifiés de « terribles » dont le potentiel agressif et violent avait vraisemblablement marqué les professionnels impliqués. De façon plus objective, plus d'un enfant klinefelterien sur deux présenterait un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), qui prédominerait dans la moitié des cas sur les troubles attentionnels [20].

L'étude de Stochholm et al. [4] illustre avec précision le lien existant entre syndrome de Klinefelter et criminalité. Les auteurs ont croisé les données du registre cytogénétique central danois et du registre criminel central danois, et recensé 934 klinefelteriens (forme typique et variantes) parmi lesquels 385 avaient commis au moins une infraction. Pour établir leurs statistiques de risque en population générale Danoise (contrôlées sur l'âge et la date d'incarcération), ils ont distingué 8 types d'infractions : à caractère sexuel (incluant le viol), homicides, infractions violentes, cambriolage et vol, infractions routières, infractions liées à l'usage de substance, incendie volontaire, et autres infractions. L'analyse par catégorie a

démontré un risque plus important pour le klinefelterien de commettre un crime sexuel (odds ratio 2.74, intervalle de confiance à 95% 1.6 à 4.69), ainsi qu'un incendie volontaire (OR 5.33, IC95% 2.67 à 10.63). Les chiffres OR et IC présentés ici sont obtenus après ajustement sur le niveau d'éducation, la retraite, la cohabitation, la paternité.

Leur analyse a aussi révélé une diminution importante du risque pour le sujet Klinefelter de commettre une infraction liée aux drogues, et surtout une infraction routière. Tenant compte de ce dernier résultat, les auteurs ont cherché à estimer le risque général de commettre au moins une infraction, à l'exception des infractions routières. Ils ont ainsi pu mettre en évidence un risque plus élevé pour le klinefelterien (OR 1.40, IC95% 1.23 à 1.59, $p<0.001$). Néanmoins, cette dernière valeur n'a pas résisté à l'ajustement sur les variables socio-économiques, dont il faut mesurer tout l'impact.

La littérature fait état du caractère très sensible des sujets Klinefelter, et d'une certaine difficulté à gérer les émotions. Des travaux précis ont mis en évidence une singularité de leur fonctionnement émotionnel, comme chez le sujet psychopathe. L'atteinte génétique a pu être reliée à des difficultés d'expression émotionnelle assorties d'altérations de la reconnaissance des émotions. Le profil neurocognitif du Klinefelter se définit de manière stable par une difficulté à lire les émotions faciales, parfois spécifiquement la colère dans certaines études, ainsi qu'à interpréter les émotions dans la tonalité de la voix [20, 22]. Parmi les nombreux travaux consacrés à l'évaluation psychophysiologique de patients Klinefelter conduits par Sophie van Rijn et ses collaborateurs, un protocole d'analyse électrodermale a mis en évidence une réaction à l'émotion conservée, mais une diminution des capacités d'empathie [23].

Les difficultés adaptatives globales - calculées selon le niveau d'éducation, de pension, le statut marital, le nombre d'enfant(s) – sont une réalité pour la population Klinefelter. Elles sont liées à une altération du fonctionnement social [20]. Le protocole *eye tracking* de van Rijn et al. [23] a été conçu pour évaluer le rôle de l'attention dans cette altération. Le déficit attentionnel a pu être confirmé par un temps de fixation total faible (d de Cohen à 1.4)

comparativement aux sujets contrôle. De plus, les résultats démontrent que le pourcentage de sujets Klinefleter présentant des difficultés attentionnelles est corrélé positivement avec la valence sociale du stimulus. Les auteurs formulent ainsi l'hypothèse d'un déficit spécifique d'attention sociale, définie par l'orientation spontanée du regard d'un individu vers les expressions faciales.

Ces caractéristiques phénotypiques du Klinefleter, qui renvoient à la clinique de la psychopathie, se retrouvent dans la description du phénotype « classique » du Klinefelter. Nous avons évoqué le contexte dans lequel le syndrome a été décrit (dépistage et suivi des nouveau-nés). Nombreuses sont les données issues de la médecine de la reproduction (consultations d'infertilité) qui ont complété cette description classique. Considérant les difficultés d'adaptation et d'intégration sociale, il est naturel de supposer que les sujets les plus atteints sont peu représentés dans cet échantillon adulte. A cela s'ajoute le nombre très important de sujets non diagnostiqués, dont on ne connaît pas l'intensité des troubles. Aussi, la description classique du syndrome pourrait souffrir d'un biais de recrutement « social positif » ; les similitudes que nous pointons pourraient donc être plus évidentes, et plus nombreuses.

3.4. En population médico-légale

L'avènement de la génétique a ravivé le débat sur l'origine génétique des comportements criminels et violents. Dans les années 1960 – 1970, la population la plus largement scannée génétiquement est celle des institutions de soins ou de rétention. En 1967, Price et Whatmore conduisent la première étude de prévalence des anomalies des chromosomes sexuels parmi les hommes de l'institut de haute sécurité de Castairs, en Ecosse. Elle révèle une forte prévalence du syndrome de Klinefelter et du syndrome double Y [6]. Dans son ouvrage « Aberration du chromosome Y en pathologie médico-légale » paru en 1975 [6], le psychiatre et expert français M. Bénézech explique que les chiffres de prévalence des sujets atteints d'aneuploïdies chromosomiques vont croissant entre la population générale, les

déficients intellectuels (débilité mentale), pour atteindre un maximum dans les établissements et hôpitaux spéciaux pour individus dangereux et médico-légaux [6]. L'auteur constate que ces atteintes seraient également plus représentées parmi la population délinquante, et les sujets faisant l'objet d'une restriction de liberté.

S'agissant spécifiquement du Klinefelter, M. Bénézech propose de retenir le chiffre de 36% pour estimer la délinquance du groupe (contre 1% en moyenne selon les pays en population générale). Enfin, il fait état d'un certain nombre de travaux conduits alors en population médico-légale Klinefelter à travers le monde, reflétant une augmentation spécifique du nombre de crimes violents, et de nature sexuelle. Cette tendance correspond aux sur-risques établis par Stochholm et al. [4] en population générale Danoise, presque cinquante années plus tard.

A cette époque, M. Bénézech travaillait dans le sud-ouest de la France, au sein du service spécial pour malades difficiles qui deviendra, en 1986, l'Unité pour Malades Difficiles (UMD) de Cadillac. Avec son confrère Robert G., ils ont publié sur trois patients adultes porteurs de l'anomalie : un cas de grave perversion sexuelle, avec actes sadiques répétés (tentatives de strangulation, égorgement nécessaire à la jouissance sexuelle), et deux cas de délinquants récidivistes [6].

En 2018, notre pratique clinique nous a aussi conduits à rencontrer trois patients Klinefelter hospitalisés simultanément en UMD. Leur enfance et histoire criminelle, le type et la violence de leurs crimes, font grandement écho à ceux décrits dans la littérature. L'un était un violeur récidiviste frustré par une dysfonction érectile. Le second, « enfant terrible » avait été irresponsabilisé pour une affaire d'agression sexuelle. Institutionnalisé au long cours, il avait à de multiples reprises agressé sexuellement des soignantes, et incendié volontairement sa literie. Tous deux présentaient une grande impulsivité, une altération de l'affectivité (froideur, manque de culpabilité), une certaine forme de prolixité restreinte à la narration des faits criminels, à la fois précisés et niés, assortie d'une forme de domination de l'échange. Le troisième patient présentait des caractéristiques morphologiques très imposantes, et une

déficience intellectuelle sévère. L'interrogatoire était limité, mais l'anamnèse riche. Il avait lui aussi commis des incendies volontaires répétés, tenter d'étrangler un parent, et commis des actes de violence répétés dont la nature sexuelle avait été établie cliniquement. Il s'automutilait souvent, de manière impulsive et violente, à seule fin d'interpeller l'autre.

A notre connaissance, il n'est pas paru de synthèse permettant de rendre compte avec autant de précision de la situation du Klinefelter en population médico-légale depuis l'ouvrage de M. Bénézech. A cette époque, la communauté scientifique à peine sensibilisée, semble avoir fourni beaucoup d'efforts afin de creuser le lien génétique et psychiatrie. L'engouement pour la découverte d'un chromosome du crime, suivi de près par une alerte à l'effet stigmatisant, proscrivait l'exploitation des données disponibles.

La lutte contre la stigmatisation des malades relève de la déontologie médicale. A ce stade, nous comprenons la réticence qu'il y aurait à rapprocher deux entités comme la psychopathie et le syndrome de Klinefelter, même dans un cadre éthique de recherche. A l'image de deux miroirs mis face-à-face, elles risqueraient de se réfléchir à l'infini leur caractère stigmatisé.

4. Projet d'évaluation des traits psychopathiques chez le sujet Klinefelter

4.1. Présentation du projet et premiers résultats

Notre projet de recherche est coordonné par le Centre de Recherche en Défense Sociale (Tournai, Belgique). Il fédère une équipe mixte de chercheurs spécialisés en psychopathologie légale, criminologie, psychiatrie, ainsi que des étudiants. Il a fait l'objet d'une approbation par le Comité d'Ethique de la Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education de l'Université de Mons.

Afin d'obtenir un échantillon correspondant à un « sous-type médico-légal » de population Klinefelter (formule génétique 47, XXY ou variante génétique associée), nous recruterons prioritairement les sujets dans les hôpitaux et établissements sécurisés. L'inclusion de sujets détenus n'est pas prévue dans le protocole. En effet, en dépit de son effet confondant, le statut de détenu est fortement représenté au sein des échantillons constitués en recherche relative à la psychopathie. L'échantillon pourra comporter des sujets sans histoire criminelle, ou avec (statut irresponsable pénal).

Nous avons obtenus les autorisations sur l'Hôpital Psychiatrique Sécurisé (HPS) de Tournai (Belgique). Nous espérons recueillir prochainement les autorisations nécessaires en France (CNIL, CPP), et ainsi élargir le recrutement en France.

Considérant la faible prévalence de la population à l'étude, nous pourrions être amenés à inclure des sujets présentant (ou ayant présenté) des traits et/ou comportements violents et/ou agressifs, ayant connu une période d'institutionnalisation passée, qui nous seraient signalés par un médecin psychiatre au cours de leur suivi ambulatoire.

Le but principal de notre étude est d'objectiver les similitudes cliniques appartenant à la description phénotypique classique des sujets Klinefelter, évocatrices de la psychopathie. L'évaluation des sujets à la PCL-R de Hare, sera conduite par un évaluateur formé. Le

protocole prévoit une rencontre systématique avec le psychiatre référent du patient, et la consultation sur place du dossier médical.

L'utilisation d'autres outils, dont la liste reste à déterminer, complétera l'évaluation psychométrique.

Nos premiers résultats suggèrent que le diagnostic de psychopathie pourrait être posé pour une proportion non négligeable de sujets (score total > 30/40). De manière plus intéressante encore, l'analyse dimensionnelle suggère que le profil explosif, définit par un score faible à la facette 1 associé à des scores élevés aux autres facettes [17], pourrait se révéler plus prévalent que les autres profils.

4.2. Sensibilisation et lutte contre la stigmatisation

Nous espérons que l'étape de diffusion du projet, prérequis indispensable à l'inclusion, aura valeur de sensibilisation auprès des psychiatres, dont certains méconnaissent le syndrome de Klinefelter, et la psychopathie.

La sensibilisation à la définition de Hare pourrait inviter la communauté scientifique européenne à s'intéresser davantage aux données récentes nord-américaines. Notamment, les méthodes de recherche neurodéveloppementale permettent de réfléchir à l'amélioration de la prévention et du traitement des sujets présentant des traits psychopathiques. Quant aux résultats eux-mêmes, dont la spécificité dimensionnelle se précise, ils sont autant d'arguments scientifiques gagnant à être maitrisés.

Dans le cadre de ce projet ainsi que de communications et publications annexes, nous souhaiterions aussi favoriser le dialogue avec la communauté d'experts. D'un point de vue clinique, la quadri-dimensionnalité de Hare pourrait constituer cette substance évoquée en introduction, justifiant l'emploi du terme par les experts. Objectivant le caractère nécessaire, mais non suffisant, des traits antisociaux au diagnostic de psychopathie, l'outil adoucit

l'opposition catégorielle véhiculée par la nosographie internationale, parfois difficile à concevoir pour un jury d'assises, et complexe à expliciter pour qui dépose.

Nous avons évoqué la vigilance dont doivent faire preuve celles et ceux que la curiosité scientifique conduirait vers l'élucidation des liens entre génétique et criminalité. Dans notre échantillon, le risque d'un étiquetage fortement stigmatisant « Klinefelter-psychopathe » ne convoque-t-il par le principe de précaution ? Au contraire, il nous semble qu'une double sensibilisation, au syndrome de Klinefelter et à la psychopathie ne peut que servir la lutte contre la stigmatisation. Les professionnels familiarisés avec l'analyse quadri-dimensionnelle, se verraient capable de délivrer correctement une information scientifique ciblée et actualisée, anticipant ainsi les dérives d'une lecture sociétale uniquement catégorielle.

4.3. Mise en perspective dans un cadre de recherche étiologique

Les sujets Klinefelter présentent des spécificités endophénotypiques, anatomiques, physiologiques, génétiques et épigénétiques, qui différent statistiquement de la population générale - en plus, ou en moins. L'appui sur ces « exagérations » spécifiques, offert dans le cadre d'un protocole de recherche étiologique « combiné » psychopathie-Klinefelter, présente de nombreux avantages. Nous tenterons ici de les illustrer par quelques exemples.

4.3.1. Neurobiologie

Les spécificités endophénotypiques pourraient servir notre compréhension neurobiologique des comportements ou crimes violents, retrouvés dans la psychopathie et le syndrome de Klinefelter.

Sur le plan hormonologique, le taux de testostérone est typiquement bas chez les sujets Klinefelter. Or, plusieurs études ont établi un lien entre élévation du taux de testostérone et antisocialité, et de manière plus importante encore avec le risque de commettre un crime violent [24]. Sur notre échantillon (sous-type médico-légal), nous pourrions imaginer mesurer

les taux salivaires de testostérone. L'évaluation préalable des sujets à la PCL-R de Hare, permettrait-elle de dégager une corrélation positive ou négative entre testostérone et l'une ou l'autre des dimensions ? Quel que soit le type de résultat, il pourrait aussi être comparé à la population générale de Klinefelter ou à une population contrôle, afin de rendre compte de la part imputable à la génétique du syndrome. L'interprétation croisée avec des résultats connexes peut parfois aider à dégager de nouvelles pistes de recherche. Par exemple, concernant la testostérone, une étude récente a démontré que le taux salivaire de testostérone était fortement relié à un haut niveau élevé d'anxiété sociale dans une cohorte de 20 sujets 47, XXY (8 à 19 ans), indépendamment du sexe et du stade pubertaire [25], et une corrélation entre les taux salivaires de testostérone et les performances sociales (reconnaissance d'expressions faciales, théorie de l'esprit). Ce second niveau d'interprétation apparaît d'autant plus intéressant qu'il est possible de comparer des sujets Klinefelter avant et après traitement hormonal de substitution.

4.3.2. Neuropsychologie et neuroimagerie

Les altérations spécifiques fonctionnelles, traduites par le profil neurocognitif du Klinefelter pourraient à leur tour permettre de mieux comprendre la psychopathologie neurocognitive de la psychopathie.

A titre d'exemple, l'étude de van Rijn et al. [23] de 2014, a démontré des difficultés d'attention sociale chez les sujets Klinefelter. De manière très intéressante, les résultats démontrent un gradient des performances des sujets : la proportion de sujets performants aux tests diminue avec la valence sociale du stimulus présenté. Cette particularité du fonctionnement cognitif, pourrait-elle prédisposer ces sujets à un ou plusieurs traits psychopathiques ? Si une corrélation venait à exister entre, par exemple, un sous-score à la facette 2, et les difficultés d'attention sociale, résisterait-elle à des ajustements statistiques, par exemple sur le QI de performance ?

Le grand nombre d'études relatives aux difficultés langagières du Klinefelter, permet lui aussi de présager de leur intérêt dans le cadre d'un protocole combiné Klinefelter-psychopathie. L'hypothèse étiologique d'un défaut de spécialisation hémisphérique chez les psychopathes est soutenue par une partie de la communauté scientifique [12]. Un tel défaut serait à l'origine de moindres performances de l'hémisphère gauche (traitement des détails, performance verbale, comportements adaptatifs), et notamment d'un défaut d'inhibition. Certains auteurs formulent l'hypothèse de difficultés subséquentes à interpréter les expressions faciales et le comportement non verbal d'autrui (moindre traitement des détails par l'hémisphère dominant), ainsi qu'une moindre adaptation comportementale.

Du côté des sujets Klinefelter, leur moindre degré de latéralisation hémisphérique a été attesté au plan neuropsychologique [26], ainsi qu'en imagerie fonctionnelle par scintigraphie de perfusion [27]. Il existe un lien très fort entre ce moindre degré de latéralisation hémisphérique et la sévérité de l'atteinte neurocognitive. Spécifiquement, la sévérité de l'atteinte des fonctions exécutives a été elle-même reliée la sévérité des troubles du comportement et de l'agressivité dans une cohorte d'enfants (filles et garçons avec un X supplémentaire) [21]. Ici encore, nous pouvons regretter l'évaluation préalable de ces sujets à la PCL-R de Hare... Dans la mesure où les études conduites chez les psychopathes ne permettent pas à ce jour de tester efficacement cette hypothèse, il pourrait être intéressant de confronter les variations sensibles de degré de latéralisation observées chez les sujets Klinefelter, avec leurs scores obtenus à la PCL-R de Hare. D'autant que se recoupent, pour chacun des deux troubles, les hypothèses relatives à l'influence du défaut d'inhibition [27], et des altérations anatomiques et fonctionnelles dont l'implication est fortement supposée, intéressant le corps calleux [13, 20, 22].

4.3.3. Génétique et épigénétique

Le protocole combiné Klinefelter-psychopathie pourrait permettre d'orienter le chercheur en génétique moléculaire. En effet, bien que l'identification de famille des gènes potentiellement impliquées dans la psychopathie (liée aux neurotransmetteurs, au système dit « de

récompense », au système de dégradation métabolique, etc…) restreigne le champ des possibles, le nombre de cibles – gène et/ou protéines du méthylome – reste considérable [24]. Ici, la population à l'étude dicterait, en quelque sorte, les variables génétiques et épigénétiques testées.

Malgré l'importante hétérogénéité des gènes qui échappent au mécanisme d'inactivation de l'X, certaines études sur des modèles murins progressent dans leur identification. Alors, dans un futur proche, ces gènes pourraient-ils se hisser au rang de gène candidat ? En effet, seule la mise en évidence d'une corrélation statistique entre un ou plusieurs traits psychopathiques de la PCL-R de Hare et la formule 47, XXY (en population générale ici) limite cette ascension.

En plus d'être didactique, le phénomène épigénétique de l'empreinte parentale présente l'avantage d'être très étudié dans les aneuploïdies des chromosomes sexuels, notamment pour ses effets potentiels sur la sévérité du phénotype clinique. L'épigénétique fait aujourd'hui le lit de nombreuses avancées dans l'explication des liens entre gènes et environnement. Il s'agit d'une discipline moléculaire complexe, dont la prise en compte dans l'interprétation de résultats d'études portant sur les troubles psychiques, peut faire défaut, ou au contraire être fortement limitante.

Bruining H et al. [28] ont mis en évidence des différences significatives de la sévérité des traits schizotypiques et autistiques entre deux groupes se distinguant par l'origine du chromosome (X hérité du père ou de la mère). Dans le syndrome de Turner (un seul chromosome X), de meilleures compétences sociales ont été mises en évidence lorsque le X est d'origine paternelle [20]. Aussi, certains auteurs formulent l'hypothèse générale d'un locus pour la compétence sociale, porteur d'une empreinte parentale, et inexprimé dans le X maternel.

Parmi ces gènes situés sur le chromosome X, qui pourraient coder pour la compétence sociale, se trouve le gène situé en Xq12. Il code pour le récepteur aux androgènes, hormones dont les effets sont connus sur l'humeur et la cognition, et peut se présenter sous

deux formes (polymorphisme) : l'allèle long, et l'allèle court. Les données disponibles chez le sujet Klinefelter permettent de supposer que l'allèle long (plus grand nombre de triplets CAG) est relié à de moindres compétences sociales. Précisément, Ziztmann et al. [29] ont mis en évidence parmi des sujets Klinefelter non substitués sur le plan hormonal, une association entre l'allèle court et une relation de couple stable, ainsi qu'une forte tendance à consulter pour difficultés à procréer. Dans leur étude, les patients porteurs de l'allèle court étaient davantage employés dans les professions requérant un haut niveau d'éducation (même après ajustement sur les données familiales relative à la profession, l'éducation reçue, l'environnement). Il n'existait pas de corrélation significative entre le type d'allèle, et le profil endophénotypique hormonal (rapport estradiol/testostérone) et le statut familial.

Dans notre échantillon de sujets Klinefelter recrutés en population médico-légale, l'allèle long et l'allèle court, l'origine maternelle ou paternelle, seraient-ils proportionnellement représentés ? L'allèle long et/ou l'origine maternelle de l'X, seraient-ils plus prévalents comparativement aux études menées en population Klinefelter générale ? L'analyse de ces proportions et des scores de PCL-R de Hare des individus, démontrerait-elle une ou plusieurs corrélation(s) statistique(s) ? Par extrapolation, pourrait-on formuler l'hypothèse d'une expression de ces allèles préférentiellement inactivés chez les psychopathes, consécutive par exemple à une perte d'hétérozygotie ? Autant de questions qui plaident pour un futur rapprochement de ces deux troubles dans un même cadre de recherche.

5. Conclusion

Le syndrome de Klinefelter et la psychopathie partagent une tendance à l'agressivité, à la violence, des difficultés émotionnelles et d'adaptation sociale. L'étude d'une aneuploïdie des chromosomes sexuels, comme le syndrome de Klinefelter, pourrait aider à l'élucidation des liens entre génotype et phénotype dans la psychopathie. Mais le risque de voir se répéter la polémique du chromosome du crime, n'a pas bénéficié à cette piste de recherche.

Notre projet d'évaluation des traits psychopathiques (PCL-R de Hare) chez des sujets Klinefelter recrutés en population médico-légale, vise tout autant la production de données scientifiques de qualité que la sensibilisation des professionnels impliqués dans la prise en charge de ces deux profils de patient. De nombreux résultats scientifiques, dont la portée est encore limitée en France, pourraient aider au développement des moyens de prévention et de prise en charge précoce adaptée pour ces malades.

Sur le plan clinique, le rapprochement de sujets psychopathes avec les sujets Klinefelter, dont on décrit très classiquement la grande sensibilité, invite à réviser l'idée que nous nous faisons du psychopathe hautement narcissique et froid. La quadri-dimensionnalité au cœur du concept de Hare, agit comme un rempart complémentaire à la stigmatisation.

Les possibilités d'analyse combinée du passage à l'acte criminel, à la fois psychopathologique et neurobiologique, dans un échantillon de population associant traits psychopathiques et risque d'agression sexuelle, pourraient s'avérer fort utiles en psychiatrie légale. Le débat sur la responsabilité pénale des sujets Klinefelter a peu évolué depuis les années 1980. Interrogeant la dyade génétique-responsabilité d'une part, et la dyade antisocialité-responsabilité d'autre part, le « Klinefelter-psychopathe » pourrait bien raviver, et enrichir cet ancien débat.

6. Conflit d'intérêt

Nous n'avons aucun conflit d'intérêt.

7. Illustrations

7.1. Traduction française de l'échelle de psychopathie de Hare (PCL-R)

Facteur I **Interpersonnel**		**Facteur II** **Déviance sociale**	
Facette 1 **Interpersonnelle**	*Facette 2* **Affective**	*Facette 3* **Style de vie**	*Facette 4* **Antisociale**
1. Loquacité / charme superficiel	**6**. Absence de remords ou de culpabilité	**3**. Besoin de stimulation	**10**. Faible maîtrise de soi
2. Surestimation de soi	**7**. Affect superficiel	**9**. Tendance au parasitisme	**12**. Apparition précoce de problèmes de comportements
4. Tendance au mensonge pathologique	**8**. Insensibilité/ manque d'empathie	**13**. Incapacité à planifier sur le long terme et de façon réaliste	**18**. Délinquance juvénile
5. Duperie/manipulation	**16**. Incapacité d'assumer la responsabilité de ses faits et gestes	**14**. Impulsivité	**19**. Violation des conditions de libération conditionnelle
		15. Irresponsabilité	**20**. Diversité des types de délits

Items supplémentaires :

11. Promiscuité sexuelle

17. Cohabitation de courte durée

Figure 1. Traduction française de l'échelle de psychopathie de Hare (PCL-R) [7, 17]

7.2. Les 4 profils de psychopathie

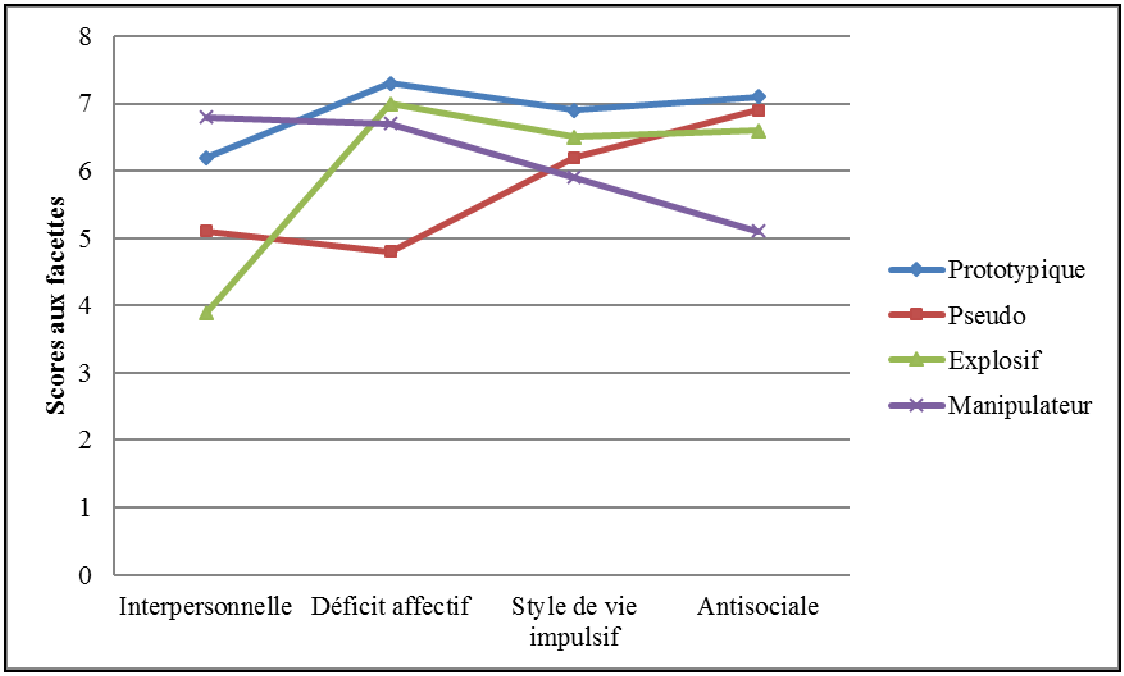

Figure 2. Les 4 profils de psychopathie, selon l'évaluation à l'échelle PCL-R de Hare [7, 17]

8. Bibliographie

[1] American Psychiatric Association (APA). DSM-V, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Crocq M.A., Guelfi J.D., Boyer P., Pull C.B., Pull M.C. : traduction française. 5ème éd. Paris : Masson ; 2015

[2] Organisation Mondiale de la Santé (OMS). CIM-10 / ICD-10 Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche. 1ère éd. Paris : Masson ; Sept 1994

[3] Senon J.L. Comment définir la psychopathie ? Paris : Audition publique, Prise en charge de la psychopathie. 15-16 décembre 2005

[4] Stochholm K, Bojesen A, Jensen AS, Juul S, Gravholt CH. Criminality in men with Klinefelter's syndrome and XYY syndrome: a cohort study. *BMJ Open*. 2012. 2(1):e000650.

[5] Samango-Sprouse C., Stapleton E., Chea S., Lawson P., Sadeghin T., Cappello C., et al. International investigation of neurocognitive and behavioral phenotype in 47,XXY (Klinefelter syndrome) : predicting individual differences. *Am J Med Genet A*. 2018. 176(4):877-85.

[6] Bénézech M. Aberration du chromosome Y en pathologie médico-légale. Paris : *Masson*. Collection de Médecine Légale et de Toxicologie Médicale ; 1975.

[7] Hare, R. D. The Hare Psychopathy Checklist : Revised. 2ème éd. 2003. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems, Inc.

[8] Falissard, B. Epidémiologie de la psychopathie. Paris : Audition publique, Prise en charge de la psychopathie. 15-16 décembre 2005

[9] Pham TH. Imagerie mentale et alexithymie chez psychopathes incarcérés. *Thérap Comport Cognit* 1995 ; 5(4) : 109-16.

[10] Pham TH. Outil d'évaluation chez l'adulte. Paris : Audition publique, Prise en charge de la psychopathie. 15-16 décembre 2005

[11] de Oliveira-Souza R., Hare R.D, Bramati I.E., Garrido G.J., Azevedo Ignácio F., Tovar-Moll F., et al. Psychopathy as a disorder of the moral brain : fronto-temporo-limbic grey matter reductions demonstrated by voxel-based morphometry. *NeuroImage*. Avril 2008. 40(3):1202-13.

[12] Glenn A.L., Raine A. Psychopathy : an introduction to biological findings and their implications. *NYU Press*. 2014

[13] Raine A., Lencz T., Taylor K., Hellige J.B., Bihrle S., Lacasse L., et al. Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Archives of General Psychiatry*. Novembre 2003. 60(11):1134.

[14] Blair R. The neurobiology of psychopathic traits in youths. *Nature Reviews Neuroscience*. Novembre 2013. 14(11):786-99.

[15] Seara-Cardoso A., Sebastian C.L., McCrory E., Foulkes L., Buon M., Roiser J.P., et al. Anticipation of guilt for everyday moral transgressions : the role of the anterior insula and the influence of interpersonal psychopathic traits. *Scientific Reports.* Décembre 2016. http://www.nature.com/articles/srep36273

[16] Hosking J.G., Kastman E.K., Dorfman H.M., Samanez-Larkin G.R., Baskin-Sommers A., Kiehl K.A., et al. Disrupted prefrontal regulation of striatal subjective value signals in psychopathy. *Neuron.* Juillet 2017. 95(1):221-231.e4.

[17] D. Delannoy, X. Saloppé, A. Vicenzutto, V. Majois, C. Ducro, T.-H. Pham. Psychopathie et son évaluation. *EMC – Psychiatrie*. 2017. 15(2):1-11 [Article 37-320-A-45].

[18] Korponay C., Pujara M., Deming P., Philippi C., Decety J., Kosson D.S., et al. Impulsive-antisocial psychopathic traits linked to increased volume and functional connectivity within prefrontal cortex. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. Juillet 2017. 12(7):1169-78.

[19] Dotterer H.L., Hyde L.W., Swartz J.R., Hariri A.R., Williamson D.E. Amygdala reactivity predicts adolescent antisocial behavior but not callous-unemotional traits. *Developmental Cognitive Neuroscience*. Avril 2017. 24:84-92.

[20] Hong D.S., Reiss A.L. Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *The Lancet Neurology*. Mars 2014. 13(3):306-18.

[21] van Rijn S., Barneveld P., Descheemaeker M-J., Giltay J., Swaab H. The effect of early life stress on the cognitive phenotype of children with an extra X chromosome (47,XXY/47,XXX). *Child Neuropsychology*. Février 2018. 24(2):277-86.

[22] Savic I. Advances in research on the neurological and neuropsychiatric phenotype of Klinefelter syndrome. *Current Opinion in Neurology*. Mars 2012.

[23] van Rijn S., Barendse M., van Goozen S., Swaab H. Social attention, affective arousal and empathy in men with Klinefelter syndrome (47, XXY) : evidence from eyetracking and skin conductance. *PLoS ONE*. 2014. 9:e84721.

[24] Raine A. From genes to brain to antisocial Behavior. *Current Directions in Psychological Science*. Octobre 2008. 7(5):323-8.

[25] van Rijn S. Salivary testosterone in relation to social cognition and social anxiety in children and adolescents with 47,XXY (Klinefelter syndrome). *PLoS ONE*, 2018, 13(7): e0200882.

[26] van Rijn S., Aleman A., Swaab H., Vink M., Sommer I., Kahn R.S. Effects of an extra X chromosome on language lateralization : an fMRI study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophrenia Research*. 2008. 101:17–25.

[27] Itti E., Gaw Gonzalo I.T., Boone K.B., Geschwind D.H., Berman N., Pawlikowska-Haddal A., et al. Functional neuroimaging provides evidence of anomalous cerebral laterality in adults with Klinefelter's syndrome. *Annals of Neurology*. 2003. 54:669–673.

[28] Bruining H., Swaab H., de Sonneville L.M.J., van Rijn S., van Engeland H., Kas M.J.H. In search for significant cognitive features in Klinefelter syndrome through cross-species comparison of a supernumerary X chromosome. *Genes Brain Behavior*. Août 2011. 10(6):658-62.

[29] Zitzmann M., Depenbusch M., Gromoll J., Nieschlag E. X-Chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Décembre 2004. 89(12):6208-17.

[30] van Rijn S, Swaab H, Baas D, de Haan E, Kahn RS, Aleman A. Neural systems for social cognition in Klinefelter syndrome (47,XXY): evidence from fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. Août 2012. 7(6):689-97.

9. Annexes

9.1. Résumé de l'article original en français

Le syndrome de Klinefelter (47, XXY) constitue l'aneuploïdie des chromosomes sexuels la plus fréquente chez l'Homme (1/650, 0,1 à 0,2% de la population masculine). En raison d'une grande variabilité phénotypique, le syndrome est largement sous-diagnostiqué (moins de 25% des sujets atteints diagnostiqués). Le profil neurocognitif est plus stable et spécifique. Dans la littérature, un quotient intellectuel total normal ou bas, associé à quotient intellectuel verbal plutôt faible, des difficultés d'adaptation sociale et un taux élevé de comorbidités psychiatriques, incluant une agressivité précoce, sont classiquement décrits. Au Danemark, un risque plus élevé de commettre un crime sexuel et un incendie volontaire (comparativement à un sujet contrôle) a été récemment démontré. Un certain nombre de cas cliniques isolés, relatifs à des patients institutionnalisés, suggèrent la présence d'un sous-type « médico-légal » de patients Klinefelter. A l'heure actuelle, il existe peu de données robustes et exploitables en ce sens.

Le syndrome de Klinefelter présente des spécificités neuropsychologiques, neurobiologiques et neuroanatomiques bien documentées, qui peuvent être utiles à la compréhension de la psychopathologie des symptômes comorbides. Certains auteurs utilisent également les caractéristiques génétiques et épigénétiques des aneuploïdies des chromosomes sexuels afin de clarifier les liens génotype-phénotype.

Avec nos collègues Belges du CRDS (Centre de Recherche en Défense Sociale, Tournai, Belgique), nous recrutons actuellement des patients Klinefelter hospitalisés parmi la population médico-légale, afin d'évaluer leurs traits psychopathiques avec l'échelle de Hare (PCL-R). Nos premiers résultats (n=3) confirment que l'échelle est utile à la caractérisation objective phénotypique clinique de la population. Nous avons mis en évidence deux diagnostics doubles « Klinefelter-psychopathe » (score de PCL total >= à 30/40). De façon plus intéressante, l'analyse dimensionnelle supporte notre hypothèse d'une prévalence importante du « profil explosif » relativement aux autres profils de psychopathie.

Le présent article résume les arguments contextuels, historiques et actuels, ayant motivé notre projet de recherche. Il discute certains des avantages offerts par l'étude de patients Klinefelter préalablement évalués à l'échelle de Hare, comme la lutte contre la stigmatisation et la discrimination, la meilleure compréhension de la psychopathologie et du rôle développemental complexe des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux, pour chacune de ces deux entités cliniques.

9.2. Résumé de l'article original en anglais

Klinefelter syndrome (KS) (47, XXY) is the most common aneuploidy (1/650) of sexual chromosome among male (0.1 à 0.2% of male population) [21]. Because its large physical phenotypic variability (high tall, sparse hairiness, gynecomastia), this syndrome is largely underdiagnosed (less than 25% of affected persons) [5]. Nevertheless, cognitive variability is smaller. Normal to low average total QI, low verbal QI, social problems and high levels of psychiatric comorbidities including early aggressiveness are commonly described [21]. In Denmark, higher risks of committing sexual crime and arson (compared to criminal controls) was recently reported [4]. Quite a few clinically relevant cases reports scattered in the literature, suggests the presence of a pattern of a specific subtype of KS inpatients among forensic population [6]. However, very few studies provide quantitative or qualitative pertaining robust results.

KS well-documented neurobiological [26] (e.g. low levels of testosterone), neuropsychological [3-6, 16, 21, 23, 26, 27, 29](e.g. alterations of both complex cerebral - attention, empathy - and behavioral regulation functions - inhibition, mental flexibility, emotional response modulation, control of own actions) and neuroanatomical [21, 23, 28-29] (e.g. limbic system and temporal lobe abnormal volume, hemispheric specialization shortcoming) features may be helpful to understand comorbid symptoms psychopathology. Numbers of recent studies conduct on KS pediatric or adult population provide interesting results on conduct, anxiety, psychotic and autism spectrum disorders. In addition, some authors use genetic and epigenetic specific features of sex chromosome aneuploidies (e.g. X

genes neurodevelopmental role; imprinting) in order to clarify genotype-phenotype links of comorbid symptoms [29].

With Belgian colleagues from the Social Defense Research Center (CRDS, Tournai, Belgium), we are currently recruiting KS inpatients from security hospitals or psychiatric units in Belgium and France. We aim to assess psychopathic traits with the Psychopathy Checklist Revised (PCL-R, Hare) [10]. Our first results concerning 3 KS males outline that PCL-R is useful for the characterization of clinical phenotype among KS forensic sample. While three of them present psychopathic traits, two of them present categorical double diagnose “psychopathy-KS” (total PCL-R score >=30/40 [5]). Moreover, dimensional analysis support our hypothesis of a higher prevalence of “explosive profile” in comparison to other psychopathic profiles in our sample [5].

The present article summarizes historic background (e.g. “psychopathy” disappearance of mental disorder reference classification schemes, “crime chromosome” [2]) and current context argues (e.g. French psychiatrists court experts widely refer to psychopathy concept despite a lack of consensual definition [23], weak knowledge and training of PCL-R and its related biopsychological recent findings [3, 6, 7, 9, 12, 14, 16 - 19]; stigma and discrimination apprehensions of KS and psychopath) that motivate our research project. Finally, we discuss the advantages of our research protocol on KS participants assessed with PCL-R, such as tackling stigma and discrimination, better understanding psychopathology, and clarifying murky interactions of biological, psychological and social factors entangled in the development of these two fascinating troubles.

U.F.R. DE **MEDECINE** DE RENNES	N°

JOUIN, Raphaëlle - Vers un rapprochement du syndrome de Klinefelter et de la psychopathie en psychiatrie légale

33 feuilles ; 2 illustrations ; cm.

Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2019 ; N°

Résumé français : Le syndrome de Klinefelter (SK), sous-diagnostiqué, est l'aneuploïdie des chromosomes sexuels la plus fréquente. Il prédispose à des difficultés d'adaptation sociale ; un risque élevé de commettre une infraction sexuelle, un incendie volontaire, ont été décrits au Danemark. Nous conduisons en population médico-légale, avec la Belgique, une recherche visant à objectiver des traits psychopathiques (échelle PCL-R de Hare) chez les sujets SK. L'analyse dimensionnelle de nos premiers résultats (n=3) supporte l'hypothèse d'une prévalence élevée du profil *explosif* relativement aux autres profils de psychopathie. Les spécificités neuropsychologiques, neurobiologiques et neuroanatomiques du SK peuvent être utiles à la compréhension de la psychopathologie et des liens génotype-phénotype dans la psychopathie. Ce travail résume les arguments contextuels, historiques et actuels, ayant motivé notre projet de recherche, et en discute certains avantages dont la lutte contre la stigmatisation et la discrimination.

English abstract : Klinefelter syndrome (KS), largely underdiagnosed, is the most common aneuploidy of sexual chromosomes. Social problems, higher risks of committing sexual crime and arson were recently reported. With Belgian colleagues, we are currently conducting a research aiming to assess psychopathic traits (PCL-R of Hare) among KS forensic population. Our firsts dimensional analysis support our hypothesis of a higher prevalence of *explosive* profile in comparison to other psychopathic profiles. KS neurobiological, neuropsychological and neuroanatomical features may be helpful to understand psychopathology and genotype-phenotype links in psychopathy. This work summarizes historic background and current context argues that motivate our research project, and discuss some advantages such as tackling stigma and discrimination.

Rubrique de classement :	PSYCHIATRIE
Mots-clés :	Syndrome de Klinefelter ; aneuploïdie des chromosomes sexuels ; psychopathie ; psychiatrie légale ; psychologie légale ; psychiatrie biologique
Mots-clés anglais MeSH :	Klinefelter syndrome ; sex chromosome aneuploidies ; psychopathy ; forensic psychiatry ; forensic psychology ; biological psychiatry

JURY :	Président :	Monsieur le Professeur Dominique DRAPIER
	Invité :	Monsieur le Professeur Thierry H. PHAM
	Assesseurs :	Monsieur le Docteur Denis CHATEAUX (directeur) Madame la Professeure Sylvie ODENT Madame la Docteure Sylvie JAILLARD Monsieur le Docteur Gabriel ROBERT