

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-124

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Génétique Médicale

par

Solène CONRAD

née le 02 juillet 1991 à BREST (29)

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2021

**CONSULTATIONS DE GENETIQUE MEDICALE EN MILIEU CARCERAL :
RESULTATS, ENJEUX ET PERSPECTIVES**

Président : Madame le Professeur Anne SAUVAGET

Directeur de thèse : Docteur Bertrand ISIDOR

REMERCIEMENTS

Au Docteur Bertrand Isidor, merci d'avoir encadré ce travail. Merci d'avoir participé à mon apprentissage durant ces années d'internat et de m'avoir fait partager ton enthousiasme pour la génétique clinique et la recherche.

Au Professeur Stéphane Bezieau, merci de m'avoir accueilli au sein du DES de Génétique. Merci d'être toujours disponible et attentif aux besoins des internes, pour que chacun trouve la voie qui lui corresponde le mieux.

À Mesdames les Professeurs Anne Sauvaget et Caroline Demily, aux Docteurs Frédérique Dufour, Laurent Pasquier et Julien Larregue merci d'avoir accepté de faire part de ce jury de thèse. Merci également au Docteur Chloé Goubin qui a permis d'initier ce projet de consultations en milieu carcéral.

Aux Docteurs Marie Vincent, Mathilde Nizon, Sandra Mercier et Claire Bénéteau, merci de m'avoir accompagnée durant les stages de génétique clinique, pour pouvoir progresser en sûreté dans cette spécialité.

Aux Docteurs Kamran Moradkhani, Cédric Le Caignec et Olivier Pichon, merci de m'avoir encadrée durant le stage de cytogénétique. Merci à toute l'équipe des techniciens pour cette bonne ambiance à la paillasse de FISH !

Aux Docteurs Benjamin Cogne, Thomas Besnard, Pierre Boisseau, Sébastien Kury et Sébastien Schmitt, merci de m'avoir accueillie et formée durant le stage de biologie

moléculaire. Merci à Thomas et Benjamin de m'avoir accompagné durant mon M2. Merci à toute l'équipe des techniciens pour leur bonne humeur dans les bureaux et en dehors !

À mes co-internes de génétique Wallid, Leila, Elise, Silvestre, Adeline, Martin, Servane et Pierre-Louis, merci pour la super ambiance de promo que nous avons. Merci pour toutes les discussions du midi et les sorties après le travail. Une grosse pensée également pour tous mes anciens co-externes de Brest, mes anciens co-internes de psychiatrie et mes co-internes lyonnais.

À tous mes amis : Laurence, Ella, Erwan, Gaëlle, Claire, Clémentine, Nathalie, Guillaume, Laure, Oriane, Antoine, Sophie, Lise, Camille, Pol-Maël, Elena, Amélie, Floriane... À ma famille: mes parents, mes frères Guénolé et Tanguy, mes grands-parents, ma marraine... merci de m'avoir épaulée et soutenue durant toutes ces années de médecine. Je crois que ça y est, c'est bientôt la fin !

À Clovis bien sûr, qui m'accompagne au quotidien et qui fait que tout est possible. Merci d'être toi-même et de partager avec moi, toutes ces belles aventures qu'il nous reste à vivre.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	5
VOCABULAIRE GENETIQUE	7
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES ANNEXES.....	9
INTRODUCTION.....	10
1. Démarche ayant mené aux consultations.....	10
2. Prévalence de la déficience intellectuelle en milieu carcéral.....	10
3. Comorbidités psychiatriques et somatiques, conditions socio-économiques et conditions de détention des individus avec déficience intellectuelle.....	13
4. Étiologies de la déficience intellectuelle en milieu carcéral.....	15
4.1. Étiologies non génétiques.....	15
4.2. Étiologies génétiques.....	16
4.2.1. Polymorphismes génétiques	16
4.2.2. Maladies génétiques mendéliennes	18
MATERIEL ET METHODES	21
1. Recrutement clinique	21
2. Analyses génétiques	21
RESULTATS	23
DISCUSSION	26
1. Apports et limites des résultats	26

1.1. Apports	26
1.2. Limites	27
2. Questionnements éthiques et juridiques	29
2.1. Cadre juridique français	29
2.2. Expertise pénale	30
2.3. Criminologie biosociale	31
2.3.1. Polymorphismes génétiques	31
2.3.2. Imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle	33
2.3.3. Impact juridique des biomécanismes	33
2.3.4. Neurodroit	36
CONCLUSION	37
BIBLIOGRAPHIE	38
ANNEXES	43

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACMG : American College of Medical Genetics

ACPA : Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ATT : Aérateurs Transtympaniques

CD : Centre de Détention

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLIS : Classe pour l'Inclusion Scolaire (remplacé par le dispositif ULIS, cf)

CNV : Copy Number Variation

CP : Code Pénal

CSP : Code de Santé Publique

DI : Déficience Intellectuelle

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5

ETCAF : Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle

ITEP : Institut Thérapeutique, Educatif et Pédagogique

GWAS : Genome-Wide Association Studies

MA : Maison d'Arrêt

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

TEP-scan : Tomographie par Emission de Positons

QI : Quotient Intellectuel

SAF : Syndrome d'Alcoolisation Fœtal

SEGPA : Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté

SHD : Séquençage à Haut Débit

TDAH : Trouble de Déficit de l'Attention/Hyperactivité

TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme

ULIS : Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

WISC : Wechsler Intelligence Scale for Children

VOCABULAIRE GENETIQUE

- Hérité mendélienne, monogénique ou monofactorielle : mode de transmission de maladies dues à un variant dans un seul gène, à la différence de maladies polyfactorielles ou polygéniques.
- Polymorphisme génétique : variant du génome présent par définition chez >1% de la population.
- Ségrégation familiale : recherche d'un variant d'intérêt chez différents membres de la famille d'un individu, en premier lieu ses parents, pour voir la répartition du variant.
- Variant *de novo* : variant génétique apparu chez un individu alors qu'aucun des parents ne le possède dans son patrimoine génétique.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Prévalence de la déficience intellectuelle (QI < 70) en milieu carcéral, d'après Muñoz García-Largo et al, 2020 (1).

Figure 2. Prévalence du QI limite [70-84] en milieu carcéral, d'après Muñoz García-Largo et al, 2020 (1).

Figure 3. Index composite de comportement antisocial en fonction de l'activité du gène *MAOA* et d'antécédents de maltraitance dans l'enfance, d'après Caspi et al, 2009 (2).

Figure 4. a) Nombre de nouveaux gènes identifiés en DI au cours du temps. b) Evolution du taux diagnostique au cours du temps dans la DI (%), d'après de Vissers et al, 2016 (3).

Figure 5. Flow-chart de recrutement des patients.

Figure 6. Effet d'un diagnostic de trouble de la personnalité antisociale sur la peine, allant de facteur « 1- très atténuant » à « 5 - très aggravant », en présence ou non d'un biomécanisme sous-jacent et selon la partie (défense ou accusation) présentant les arguments, d'après Aspinwall et al, 2012 (4).

Figure 7. Durée de la peine en années comparée à la peine moyenne pour violences aggravées selon les États, d'après Aspinwall et al, 2012 (4).

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Critères de diagnostic du SAF et des effets liés à l'alcool, d'après l'Institute of Medicine (1996) (5,6)

Annexe 2. Critères diagnostiques du trouble de la personnalité antisociale selon le DSM 5 301.7 (F60.2) (7)

Annexe 3 - Critères de classification des variants selon les recommandations de l'American College of Medical Genetics (ACMG) (8)

Annexe 4. Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'ensemble des patients rencontrés

Annexe 5. Connaissance des juges en matière de génomique, d'après Selita et al, 2020 (9)

INTRODUCTION

1. Démarche ayant mené aux consultations

En 2017, un patient incarcéré de 39 ans, présentant une déficience intellectuelle légère, a été adressé dans le service de Génétique Clinique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes pour avis diagnostique. Après séquençage de l'exome, il a été mis en évidence un variant rare dans le gène *EHMT1* (#MIM607001), absent des bases de données et prédit pathogène. Le gène *EHMT1* est responsable du syndrome de Kleefstra (#MIM610253) qui associe une déficience intellectuelle et des anomalies morphologiques faciales. Il est finalement probable que cet individu soit atteint de ce syndrome. Cette observation nous a fait nous interroger sur les caractéristiques cognitives et psychiatriques des individus incarcérés, ainsi que sur d'éventuelles causes génétiques de déficience intellectuelle chez les individus en milieu carcéral. À notre connaissance, aucune étude ne s'est attachée à rechercher des maladies génétiques rares de transmission mendélienne dans cette population.

2. Prévalence de la déficience intellectuelle en milieu carcéral

La prévalence de la déficience intellectuelle (DI) en milieu carcéral est difficilement évaluable du fait de la grande hétérogénéité des études sur le sujet. Le DSM-5 définit la DI par un déficit des fonctions intellectuelles et adaptatives ayant débuté pendant la période développementale (7). Le seuil habituellement retenu pour parler de déficience intellectuelle est un quotient intellectuel (QI) <70. La prévalence de la DI est estimée autour de 2% en population générale.

Une méta-analyse récente (1) rapporte une surreprésentation d'individus avec déficience intellectuelle légère en milieu carcéral par rapport à la population générale (Figure 1). Les résultats sont très hétérogènes allant de 0,5 à 69% de la population carcérale (10,11). On retiendra que la majorité des études ont utilisé des tests de dépistage (Test of Non Verbal Intelligence II, Learning Disability Screening Questionnaire, Tests d'Aptitudes Informatisés ...), plutôt que les échelles de référence de Wechsler (WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale, WISC : Wechsler Intelligence Scale for Children ou échelle de Vineland), du fait de leur lourdeur de réalisation (> 2h). De plus, la définition de la déficience intellectuelle et les seuils de QI retenus sont variables selon les études.

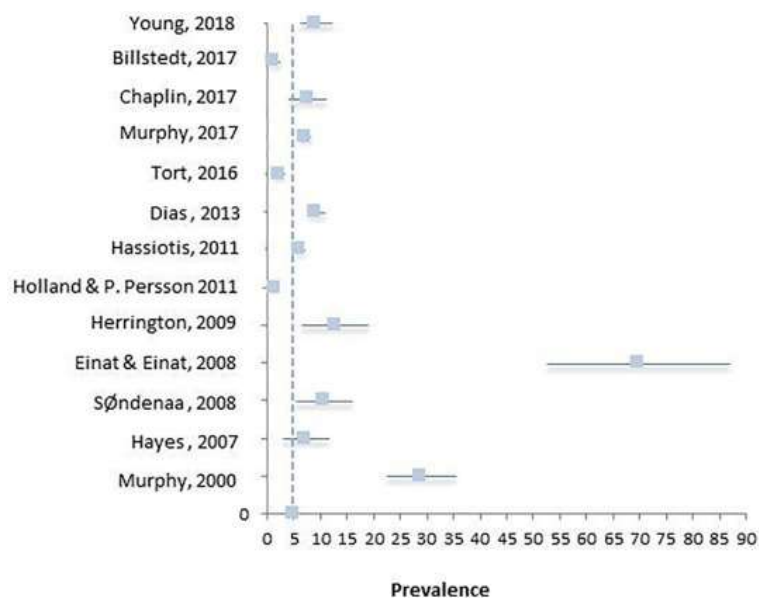


Figure 1. Prévalence de la déficience intellectuelle (QI < 70) en milieu carcéral, d'après Muñoz García-Largo et al, 2020 (1).

On observe (Figure 1) que les études ayant utilisé des outils de dépistage (12–20) retrouvent une prévalence de la déficience intellectuelle autour de 7 à 10%. Alors que les études ayant utilisé les échelles de Wechsler (21–23) et rassemblant de gros effectifs (7000

détenus pour l'étude de Holland et al, 2011 (21)) retrouvent une prévalence entre 1 et 1,3%, soit légèrement inférieure à celle de la population générale. On observe une valeur extrême pour une étude israélienne (11) qui estime une prévalence de la déficience intellectuelle à 69% mais englobe en fait toutes « difficultés d'apprentissage » classées en mineures, moyennes et sévères et ne retient pas seulement la déficience intellectuelle.

Il existe donc des individus atteints de déficience intellectuelle en milieu carcéral, mais cette prévalence reste difficile à estimer, entre 1 et 10%, avec probablement une tendance à la surestimation par les études ayant utilisé des tests de dépistage.

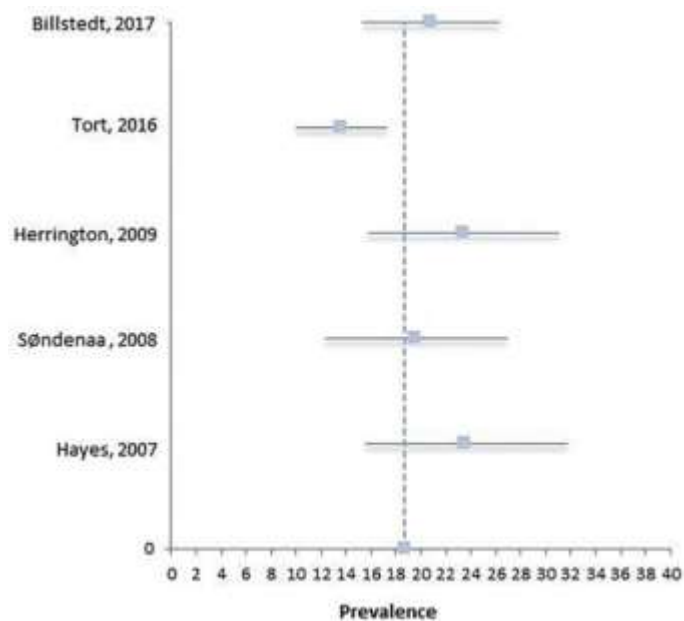


Figure 2. Prévalence du QI limite [70-84] en milieu carcéral, issu de Muñoz García-Largo et al, 2020 (1).

Concernant la prévalence du QI « limite », défini par un QI entre 70 et 84, les données sont plus homogènes (Figure 2) (1). On retrouve des chiffres allant de 13,5 à 23% dans toutes les études, soit une tendance à la surreprésentation par rapport à la prévalence attendue de 13,5% en population générale, selon la distribution gaussienne.

3. Comorbidités psychiatriques et somatiques, conditions socio-économiques et conditions de détention des individus avec déficience intellectuelle

La population carcérale générale se caractérise une prévalence très élevée de troubles psychiatriques, estimée à 80% (24) : troubles anxieux (56%), troubles thymiques (47%), dépendance aux substances psychoactives et/ou à l'alcool (34%), trouble de la personnalité antisociale/psychopathique (28%), troubles psychotiques (24%) dont 7% de troubles du spectre de la schizophrénie ; sachant que la prévalence des troubles du spectre de la schizophrénie est estimée à 1% en population générale (25).

Parmi les individus incarcérés, les détenus atteints de déficience intellectuelle sont des personnes vulnérables. Ils présentent plus de troubles psychiatriques préexistants à l'incarcération (21). Ils seraient plus à risque de développer des troubles psychotiques, de faire des tentatives de suicide et consommeraient davantage de cannabis, après ajustement sur des facteurs sociodémographiques (16). Ils présentent fréquemment des troubles du neurodéveloppement comorbides. Certaines études estiment que 63% des détenus avec DI présenteraient également un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et 40% un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (12). Ces résultats sont possiblement surestimés, car les diagnostics de DI et TSA ont été réalisés à partir de questionnaires de dépistage, mais reflètent une association réelle, déjà démontrée entre ces différents

troubles du neurodéveloppement (26). Ils présenteraient également plus de comorbidités somatiques que leurs codétenus (cardiopathie, surdité, épilepsie et ob sitt ) (15).

Les conditions socio-économiques préalables à l'incarcération des détenus avec troubles du neurodéveloppement sont plus défavorables : difficultés à lire ou à écrire, faible niveau d'études, absence d'emploi. Ils ont plus fréquemment été déjà condamnés ou incarcérés par le passé (27), notamment en centre de détention pour jeunes (40% contre 10% pour les individus sans DI) (21). Concernant le type d'infraction, les détenus atteints de DI semblent plus fréquemment incarcérés pour infraction contre des biens et moins souvent pour une infraction en lien avec des stupéfiants. Il ne semble pas y avoir de différence significative pour les infractions à caractère sexuel ou violent (21), même si les résultats concernant ces deux derniers points sont contradictoires, et que certaines études ont au contraire retrouvé une surreprésentation pour ces motifs d'incarcération (28).

Le taux de récidive dans cette population serait plus élevé (29).   la sortie de détention, les individus atteints de déficience intellectuelle ont davantage de facteurs de risques de récidive : taux d'emploi ou d'activités structur es faible, tissu social limité (contact moyen avec 29 personnes contre 124 en population générale) et taux élevé de comorbidités psychiatriques (anxiété, dépression, mésusage de l'alcool) (29). Dans une étude de 2011, 45% des individus avec DI étaient réincarcérés dans les 2 ans, contre 20% des individus sans DI (21). Sur une étude prospective de 6 mois, les individus dont la déficience intellectuelle avait été identifiée en prison bénéficiaient d'une meilleure prise en soins à leur sortie (30).

4. Étiologies de la déficience intellectuelle en milieu carcéral

4.1. Étiologies non génétiques

Des causes non génétiques ont été évoquées pour expliquer les troubles cognitifs en milieu carcéral : syndrome d'alcoolisation fœtale, séquelles de traumatismes crâniens...

Si l'on considère l'Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale (ETCAF), rassemblant le SAF, Le SAF partiel et le trouble du neurodéveloppement lié à l'alcool (TNLA) (Annexe 1), les troubles causés par l'alcoolisation fœtale au sens large, concerneraient 0,9 à 36% des détenus (31,32). Devant ces chiffres très élevés, on peut se poser la question d'une surévaluation étant donné l'absence de test diagnostique de certitude pour l'ETCAF. En effet, le caractère déclaratif de la consommation d'alcool et la non-spécificité des troubles du neurodéveloppement et des signes morphologiques peuvent faire évoquer des diagnostics alternatifs ou co-occurents.

Par ailleurs, 30 à 40% des individus en milieu carcéral présenteraient des antécédents de traumatismes crâniens (33,34), ce qui est supérieur à la prévalence en population générale, estimée entre 2% (35) et 30% (36). La variabilité des chiffres retrouvés en population générale illustre la difficulté d'établir ce diagnostic, souvent rétrospectif, basé sur des auto-questionnaires et dont les critères diagnostiques et la sévérité varient selon les études. Par ailleurs, si l'on observe une association entre le milieu carcéral et les antécédents de traumatismes crâniens, plusieurs études mettent en garde contre la possibilité d'établir un lien de causalité. En effet, les facteurs sociodémographiques favorisant un passage à l'acte menant à une incarcération ou un traumatisme crânien se recoupent : faible niveau socio-économique, faible niveau d'éducation, sexe masculin,

impulsivité. De même, les séquelles d'un traumatisme crânien (dysrégulation émotionnelle, modifications cognitives et comportementales), sont à nouveau peu spécifiques. Il semble difficile d'établir un lien de causalité direct entre un ou plusieurs traumatismes crâniens et des difficultés cognitives.

Au total, les étiologies sus-citées et d'autres causes connues de troubles cognitifs telles que les séquelles de prématurité, les traumatismes obstétricaux, les infections materno-fœtales et différents facteurs environnementaux (37), pourraient participer aux troubles du neurodéveloppement et aux troubles du comportement en population carcérale.

4.2. Étiologies génétiques

4.2.1. Polymorphismes génétiques

Beaucoup d'études menées aux Etats-Unis par des sociologues, criminologues ou psychiatres, ont cherché à mettre en évidence un lien entre des polymorphismes génétiques, variants du génome présents par définition chez plus d'1% de la population et des traits comportementaux, notamment le trouble de la personnalité antisociale, parfois en interactions avec des facteurs environnementaux dans un modèle gène x environnement (2,38). Le trouble de la personnalité antisociale, dont les caractéristiques sont résumées en Annexe 2, est surreprésenté dans la population carcérale (entre 3 et 25 % selon les échelles utilisées) alors que la prévalence dans la population générale serait estimée entre 1 et 3% (39,40). Quatre polymorphismes ont été majoritairement étudiés, dans des gènes impliqués dans le fonctionnement synaptique : *MAOA* (MONOAMINE OXIDASE A, #MIM309850) uVNTR

(2,38), *COMT* (CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE, #MIM116790) Val158Met alias rs4680, *SLC6A4* (SOLUTE CARRIER FAMILY 6 (NEUROTRANSMITTER TRANSPORTER, SEROTONIN), MEMBER 4, #MIM182138) 5HTTLPR, et *DRD4* (DOPAMINE RECEPTOR D4, #MIM126452) VNTR 1–11 (41).

Le gène *MAOA* code pour la monoamine oxydase A, une enzyme impliquée dans le catabolisme de certains neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine (42). Ces neurotransmetteurs ont un rôle clé dans le fonctionnement cérébral et sont la cible de nombreux traitements psychotropes (antagonistes dopaminergiques pour les neuroleptiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine +/- de la noradrénaline pour la classe la plus prescrite d'antidépresseurs). Le polymorphisme uVNTR dans le promoteur du gène *MAOA* consiste en une séquence répétée de 30 paires de bases. Les allèles comportant 3,5 ou 4 fois la répétition sont considérés comme conférant une forte activité transcriptionnelle du gène *MAOA*, alors que les allèles avec 2 ou 3 répétitions sont considérés comme à faible activité transcriptionnelle (41). Dans une des études les plus citées (2), l'équipe a génotypé le polymorphisme uVNTR *MAOA* dans une cohorte d'individus victimes de maltraitance dans l'enfance et ont décrit un effet protecteur des allèles à forte activité de transcription (3.5 - 4 répétitions), dans le développement de comportements antisociaux (Figure 3).

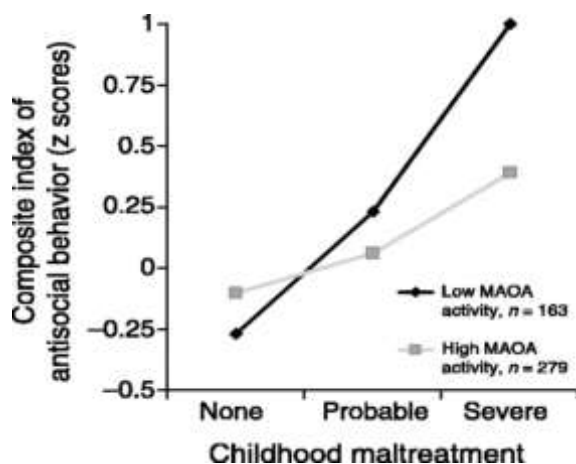


Figure 3. Index composite de comportement antisocial en fonction de l'activité du gène *MAOA* et d'antécédents de maltraitance dans l'enfance, d'après Caspi et al, 2009 (2).

La valeur prédictive individuelle de ces polymorphismes est néanmoins très discutable, d'autant plus que les études ayant essayé de répliquer ces données ont montré des résultats contradictoires (38,43–45).

4.2.2. Maladies génétiques mendéliennes

Plusieurs études réalisées dans les années 1960-1975 avec l'aide du caryotype, ont considéré le syndrome 47,XYY ou syndrome de Jacob, comme un facteur de risque de passage à l'acte délictueux (46,47). En réalité, même si certains auteurs ont objectivé des difficultés dans le contrôle des émotions et de l'impulsivité, la variabilité phénotypique est très importante et plus de 85% des individus ne seront jamais diagnostiqués, car peu symptomatiques (48). Cette anomalie de ségrégation méiotique concerne 1/1000 garçons en population générale (49), ce qui explique qu'elle ait été identifiée également en milieu carcéral.

Une des rares causes génétiques mendéliennes identifiées comme responsables de déficience intellectuelle et de troubles du comportement entraînant parfois des actes délictueux est le syndrome de Brunner (*MIM#300615*). Le syndrome de Brunner est lié à l'X. Il est causé par des variants faux-sens ou non-sens rares (< 0,5 % en population générale), dans les régions codantes de ce même gène *MAOA*. Les hommes atteints présentent une déficience intellectuelle légère à modérée. Les troubles du comportement sont caractérisés par une impulsivité, de l'hétéro-agressivité, des troubles du sommeil et parfois une pyromanie. Il y a fréquemment un tremblement lié à un syndrome sérotoninergique (42,50,51).

Néanmoins, outre ces deux étiologies, aucune étude ne s'est attachée à rechercher des causes génétiques mendéliennes en population carcérale, depuis l'amélioration des techniques de séquençage.

Les progrès de la génétique, avec l'accès au séquençage à haut débit, permettent actuellement de poser un diagnostic génétique étiologique chez plus de la moitié des individus atteints de déficience intellectuelle modérée à sévère (3). Le syndrome de l'X-fragile représente 0,5% des cas de déficience intellectuelle (52), un remaniement chromosomique peut être identifié dans 10 à 20% des cas par les techniques de puce à ADN (3,53,54) et l'apport de l'exome et du génome en trio permettent d'approcher les 60% de rendement diagnostique cumulé dans les cas de déficience intellectuelle sévères (54) (Figure 4 a et b).

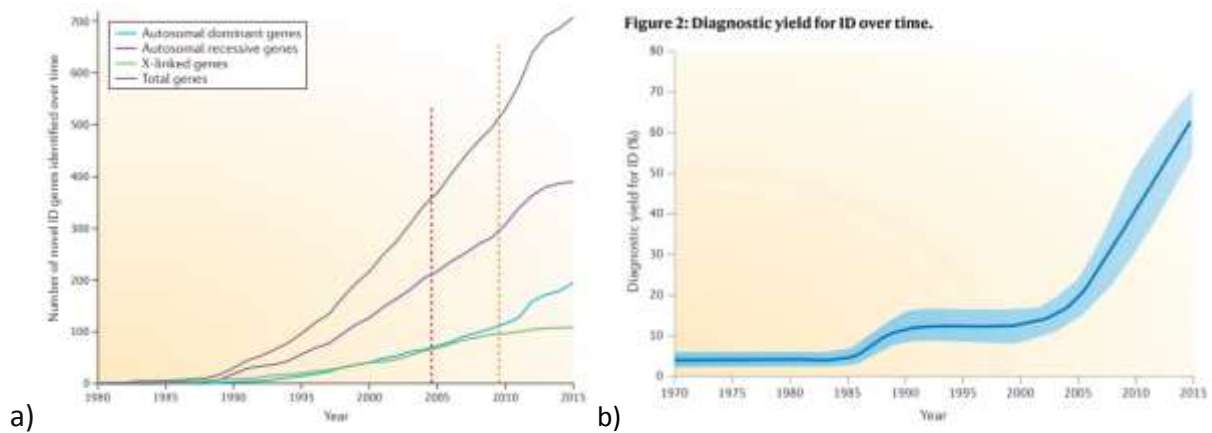


Figure 4. a) Nombre de nouveaux gènes identifiés en DI au cours du temps. b) Evolution du taux diagnostic au cours du temps dans la DI (%), d'après de Vissers et al, 2016 (3).

Au total, il existe une proportion importante d'individus incarcérés présentant des troubles cognitifs et comportementaux, pour lesquels une étiologie génétique pourrait être recherchée. Cependant cette recherche n'est que très rarement réalisée, malgré un rendement important dans cette indication. L'intérêt d'un diagnostic étiologique aux troubles cognitifs et/ou comportementaux est de fournir à la personne, à sa famille et éventuellement aux soignants, une explication à ses difficultés, souvent au terme d'une odyssée diagnostique longue et coûteuse (55). Il peut également permettre d'adapter la surveillance médicale en fonction des connaissances sur la pathologie et de proposer un conseil génétique concernant le risque de récurrence à l'individu atteint et à ses apparentés.

MATERIEL ET METHODES

1. Recrutement clinique

Cette étude a été menée en collaboration avec l'équipe médicale de l'unité sanitaire en milieu pénitentiaire (UCSA) composée de psychiatres et médecins généralistes, dépendant du CHU de Nantes. Les praticiens de l'UCSA ont proposé une consultation de génétique aux détenus présentant des troubles cognitifs. En l'absence de bilans neuropsychologiques, difficilement réalisables dans le contexte carcéral, l'évaluation des troubles cognitifs s'est faite d'après le développement psychomoteur, le parcours scolaire des individus et le retentissement fonctionnel des difficultés cognitives.

Nous avons réalisé des consultations de génétique médicale « avancées » directement en milieu carcéral. Les patients rencontrés étaient soit en maison d'arrêt (individus en attente de jugement ou purgeant une peine inférieure à 2 ans), soit en centre de détention (individus purgeant une peine supérieure à 2 ans). Chaque patient, ou son tuteur en cas de majeur protégé, a signé un consentement écrit validé par le Comité de Protection des Personnes local, en cas de réalisation d'un prélèvement à visée génétique.

2. Analyses génétiques

La recherche d'un syndrome de l'X-fragile a été réalisée par quatre PCR fluorescentes au locus FRAXA dont deux sont spécifiques de l'état de méthylation et deux spécifiques de l'état de non méthylation (56).

L'ACPA a été réalisée sur puce 60K (Agilent). Les patients et le pool de référence de même sexe ont été marqués respectivement au Cy5-dCTP et Cy3-dCTP et hybridés sur puce comme recommandé par le protocole Agilent Technologies. L'analyse des données a été faite par le logiciel Cytogenomics 3.0.2.11.

Chez certains patients, un séquençage de l'exome solo a été réalisé avec une librairie Twist Biosciences Core Exome, par technique de séquençage Illumina sur NextSeq550, avec une profondeur de séquençage minimale de 70X. La confirmation diagnostique a été faite par séquençage Sanger.

RESULTATS

Entre 2017 et 2020, 21 patients ont été rencontrés en consultation de génétique : 11 patients en maison d'arrêt et 10 en centre de détention. Les individus étaient majoritairement de sexe masculin (19 hommes et 2 femmes). Les patients rencontrés étaient âgés de 22 à 60 ans (âge médian 39 ans).

Un prélèvement pour étude génétique a été réalisé chez 13 patients. 8 patients n'ont pas été prélevés, pour les raisons récapitulées sur la Figure 5. Parmi les patients prélevés, tous ont bénéficié d'une recherche de microremaniement chromosomique par puce à ADN (ACPA), 7 ont bénéficié d'une recherche de syndrome de l'X-fragile et 3 du séquençage de l'exome solo.

Au total, 6 anomalies ont été identifiées sur les 13 patients prélevés : 3 déséquilibres chromosomiques identifiés par ACPA et 3 variants ponctuels, identifiés par exome (Tableau I). Ces variants génétiques ont été classés de signification inconnue (VOUS ou classe 3), probablement pathogène (classe 4) ou pathogène (classe 5). Les critères de classification selon l'American College of Medical Genetics (ACMG) sont décrits en Annexe 3. L'ensemble des caractéristiques phénotypiques des 21 patients rencontrés se trouve en Annexe 4.

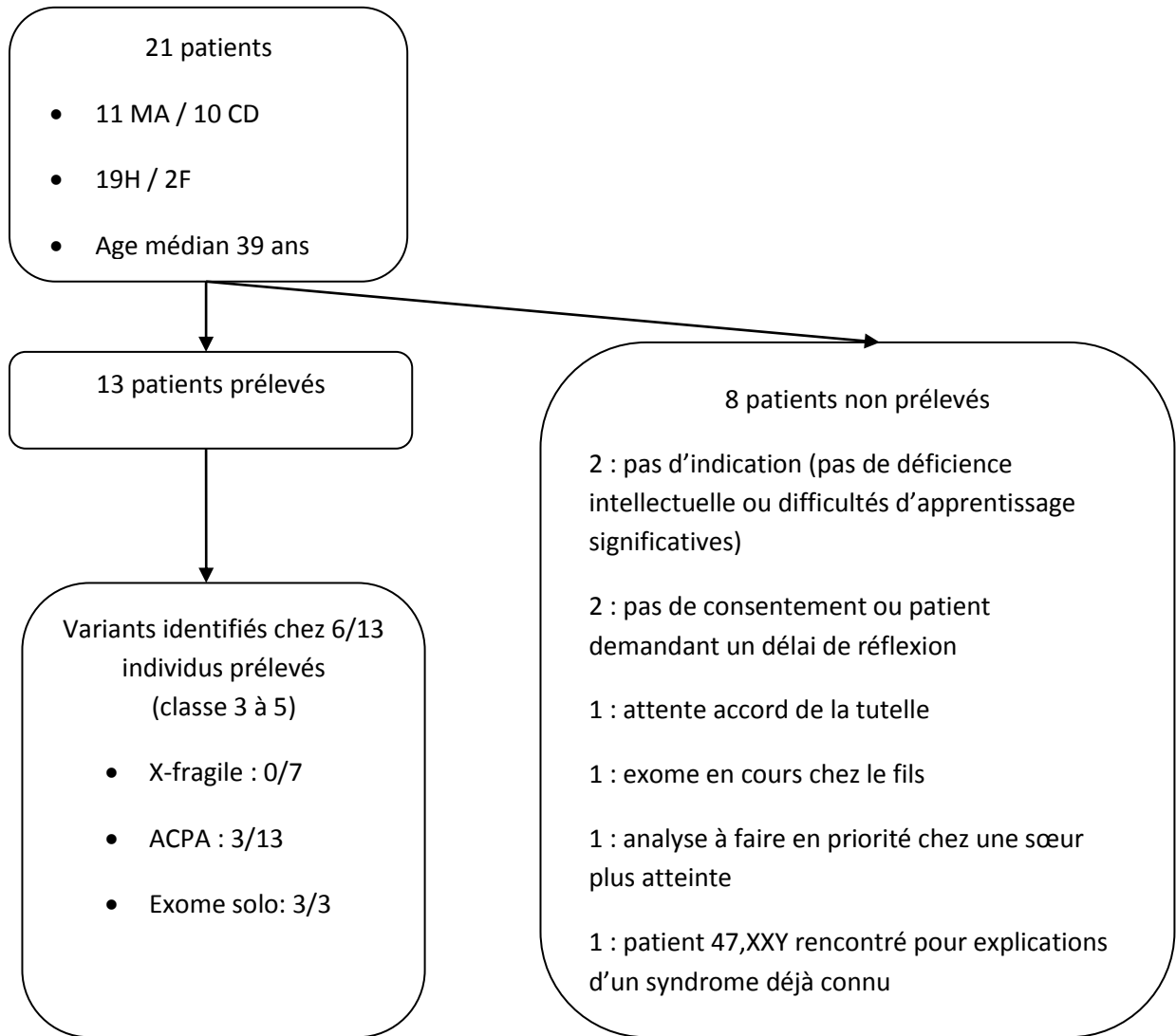


Figure 5. Flow-chart de recrutement des patients.

ACPA : analyse chromosomique par puce à ADN, CD : centre de détention, H : hommes, F : femmes, MA : maison d'arrêt

Tableau I : Récapitulatif des caractéristiques des patients avec une anomalie génétique identifiée

	Cas I	Cas II	Cas III	Cas IV	Cas V	Cas VI
Age/sexe/Lieu de détention	39/M CD	32/M CD	24/F MA	23/M MA	32/M CD	39/M CD
ATCD familiaux	Né au Brésil, adopté, maltraitance dans l'enfance	Troubles de l'usage de l'alcool et troubles du comportement chez le père, décédé	Demi-frère incarcéré	Difficultés d'apprentissage chez un frère et une sœur	/	/
Profil cognitif	DI légère	DI légère	Difficultés d'apprentissage	Difficultés d'apprentissage	DI légère	DI légère
Profil psychiatrique	Schizophrénie paranoïde, multiples TS, impulsivité	Intoxication alcoolique chronique, troubles du comportement (hétéro-agressivité)	Polyaddiction (tabac, alcool, cannabis), TCA (anorexie), trouble anxieux, syndrome dépressif	Polyaddiction (tabac, alcool, cannabis, opioïdes), trouble de la personnalité, suspicion de schizophrénie	Tentatives de suicide, propos interprétatifs, troubles mnésiques, abus sexuels	Trouble anxieux, impulsivité, TS, incurie, suivi pédopsychiatrique dans l'enfance
Autres symptômes / ATCD	Hernie de la ligne blanche	Strabisme, otites multiples (ATT), doute sur épilepsie	Strabisme, myopie, suspicion de colobome, surdité légère, dysménorrhée	/	Asthme	Cryptorchidie unilatérale
Mensurations anormales	Obésité (IMC 30)	Retard statural (-2DS), surpoids	Maigreux (IMC 17)	/	/	Obésité (IMC 33)
Dysmorphie faciale	/	Oreilles bas implantées	Fentes palpébrales allongées, sourcils fournis	/	/	Discrète micrognathie
Anomalies des membres/extrémités	/	Doigts longs et fins	Fetal pads, clinodactylie unilatérale du II rayon, pied bot varus équin unilatéral, pieds creux, recurvatum des coudes	Syndactylie cutanée III-IV main gauche et II-III pied droit	/	
ACPA	Normale	Normale	Dup 22q11.21q11.22 (1,1 Mb) + Dup 16p12.3p12.2 (2,4Mb) : VOUS	Dup Xp22.2 (500 Kb) : VOUS	Del 3p13 (440 Kb) emportant le gène <i>FOXP1</i> : pathogène	Normale
Exome solo	<i>EHMT1</i> :NM_024757: exon7:c.1248+1G>A (classe 3)	<i>ARFGEF1</i> :NM_006421: exon28:c.4033C>T: p.(Arg1345*)	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	<i>SETBP1</i> :NM_015559: exon4:c.3152_3156del:p.Y1051fs (classe 4)

ACPA : analyse chromosomique par puce à ADN, ATT : aérateurs transtympaniques, CD : centre de détention, Del : délétion, DI : déficience intellectuelle, Dup : duplication F: féminin, M: masculin, MA : maison d'arrêt, TS: tentative de suicide, TCA: trouble du comportement alimentaire, VOUS: variant de signification inconnue

DISCUSSION

1. Apports et limites des résultats

1.1. Apports

Ces résultats démontrent que certains individus incarcérés présentant une déficience intellectuelle ou des difficultés d'apprentissage sont atteints de maladies génétiques mendéliennes. Nous avons retrouvé 3 VOUS et 3 variants pathogènes parmi les 13 patients prélevés. Cela représente un rendement diagnostique de 23% (3/13) pour les variants classés pathogènes et 46% (6/13) en ajoutant les VOUS, qui nous semblaient convaincants mais impossibles à classer en l'absence de prélèvement des parents. Ces résultats ne permettent néanmoins pas d'estimer la prévalence globale des maladies génétiques mendéliennes en milieu carcéral.

Comme décrit dans la littérature, les patients rencontrés présentaient des comorbidités somatiques, notamment cardiovasculaires : 7/21 une obésité ou un surpoids et 2/21 des antécédents de coronaropathie. De même, la quasi-totalité présentait des comorbidités psychiatriques : 7/21 avaient un diagnostic de schizophrénie ou de trouble psychotique non étiqueté et 7/21 présentaient des antécédents de conduites addictives. Les autres comorbidités psychiatriques étaient marquées par des antécédents de tentative de suicide, des troubles anxieux, un syndrome dépressif, des troubles du comportement avec de l'hétéro-agressivité ou des agressions sexuelles et un TDAH diagnostiqué chez un patient. Aucun individu n'avait été diagnostiqué avec un trouble de la personnalité antisociale, bien

qu'il existe un doute concernant un trouble de la personnalité chez un des patients, dont le diagnostic psychiatrique reste à affiner.

Il nous semble important de signaler que, malgré une connaissance partielle de leur parcours de vie, les patients nous ont rapporté des facteurs de vulnérabilité sociaux liés à des conditions socio-économiques défavorables et/ou à des contextes familiaux difficiles. Cette association d'une vulnérabilité à la fois sociale et intellectuelle a probablement été synergique dans l'apparition de troubles comportementaux ayant pu mener à l'incarcération. Cette précision nous semble importante afin de ne pas « stigmatiser » certains gènes identifiés dans cette étude comme de « nouveaux gènes du crime ». L'immense majorité des individus porteurs des variations identifiées n'allant jamais être incarcérés. En revanche, il est urgent de prendre en compte cette vulnérabilité liée en soi à la déficience intellectuelle et d'accompagner du mieux possible, dès l'âge pédiatrique, les patients et leurs familles, notamment socialement défavorisées, par un entourage médico-éducatif soutenant.

1.2. Limites

Le moment de l'incarcération peut être une occasion d'accès aux soins, notamment somatiques et psychiatriques. Néanmoins, nous avons rencontré certaines limites pratiques.

Premièrement, nous n'avons jamais pu établir la ségrégation familiale des variants chez ces patients. En effet, du fait de la durée des examens génétiques (3 mois pour l'ACPA et 6 mois pour l'exome) certains individus avaient changé de lieu d'incarcération ou étaient sortis de prison et ont été perdus de vue. D'autre part, les patients rencontrés avaient

souvent une histoire familiale conflictuelle qui compliquait la poursuite de l'étude dans la famille. Enfin, les patients rencontrés étant adultes, les parents n'étaient malheureusement plus toujours en vie. L'impossibilité d'établir la ségrégation familiale diminue la probabilité de pouvoir conclure à la pathogénicité d'un variant et donc à pouvoir l'utiliser en pratique clinique.

Nous avons également rencontré des difficultés pour le rendu de résultats. Comme pour la ségrégation familiale certains patients ont été perdus de vue, du fait d'une sortie ou d'un changement de lieu d'incarcération. On peut également se poser la question de la motivation à venir chercher les résultats et de la bonne compréhension des analyses, malgré un intérêt lors de la consultation initiale, ce qui pose la question du consentement éclairé dans ce contexte. Chez les patients en centre de détention (durée d'incarcération > 2 ans), les résultats ont été rendus plus facilement grâce au relai médical sur place qui pouvait organiser la consultation. Ainsi, bénéficier d'un relai médical ou de l'investissement de la famille semble très important avant d'initier des analyses génétiques chez des individus adultes avec déficience intellectuelle ou QI limite, qu'ils soient ou non sous mesure de protection juridique. Cette discontinuité du parcours médical à la sortie est déjà bien connue des soins somatiques et psychiatriques. Les dates de transferts ou de remise en liberté des détenus semblent difficiles à planifier (57) et les relais difficiles à organiser.

Au total, nous avons montré que la DI et les difficultés d'apprentissage en milieu carcéral peuvent s'expliquer par des maladies génétiques mendéliennes, souvent associées à d'autres facteurs de vulnérabilité socio-économique ainsi qu'à des comorbidités

psychiatriques et somatiques. L'établissement de la ségrégation familiale et le rendu de résultats sont particulièrement difficiles dans cette population.

2. Questionnements éthiques et juridiques

L'identification d'un diagnostic génétique aux troubles cognitifs permet d'apporter des réponses étiologiques au patient et à sa famille, d'adapter le suivi et de proposer un conseil génétique. Cependant, le contexte carcéral vient complexifier la réflexion concernant l'intérêt d'un test génétique.

2.1. Cadre juridique français

Actuellement en France, aucune analyse génétique ne peut être demandée dans le cadre d'une procédure juridique, que ce soit par la défense, l'accusation ou le juge, à l'exception des empreintes génétiques pour « l'identification d'une personne » (Art 16-11 du Code Civil). En effet, d'après l'article 16-10 du Code Civil : « *L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique* ». Le cadre judiciaire est donc exclu.

A contrario, des examens d'imagerie peuvent être demandés spécifiquement dans le cadre d'une expertise. D'après l'article 16-14 du Code Civil « *Les techniques d'imagerie cérébrale ne peuvent être employées qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique, ou dans le cadre d'expertises judiciaires.* ». Néanmoins, l'article 12 du projet de loi relatif à la Loi de bioéthique du 24 juillet 2019 prévoit de limiter l'usage des neurosciences dans le domaine judiciaire à l'imagerie structurelle, et non l'imagerie fonctionnelle qui était

pourtant autorisée par la précédente loi de 2011, puisqu'elle n'est aujourd'hui pas assez fiable pour être utilisée à cette fin, tandis que l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demeure quant à lui toujours prohibé (58).

Il faut préciser que dans le cas où un diagnostic génétique est connu au préalable, le juge peut demander une expertise afin d'adapter son jugement au regard des conclusions de l'expert.

2.2. Expertise pénale

Pour J. L. Senon, « L'expertise psychiatrique pénale a pour rôle de trouver un équilibre entre psychiatrie et justice afin de statuer sur la responsabilité de la personne contrevenant à la loi tout en soignant le malade » (59). L'article 122-1 du Code Pénal (CP) prévoit deux alternatives à la responsabilité : l'abolition ou l'altération du discernement.

Article 122.1 CP alinéa 1 : « *N'est pas pénalement responsable la personne qui était atteinte, au moment des faits, d'un trouble psychique ou neuropsychique ayant aboli son discernement ou le contrôle de ses actes.* »

Article 122.1 CP alinéa 2 : « *La personne qui était atteinte, au moment des faits, d'un trouble psychique ou neuropsychique ayant altéré son discernement ou entravé le contrôle de ses actes demeure punissable. Toutefois, la juridiction tient compte de cette circonstance lorsqu'elle détermine la peine et en fixe le régime. Si est encourue une peine privative de liberté, celle-ci est réduite du tiers ou, en cas de crime puni de la réclusion criminelle ou de la détention criminelle à perpétuité, est ramenée à trente ans. La juridiction peut toutefois, par une décision spécialement motivée en matière correctionnelle, décider de ne pas appliquer*

cette diminution de peine. Lorsque, après avis médical, la juridiction considère que la nature du trouble le justifie, elle s'assure que la peine prononcée permette que le condamné fasse l'objet de soins adaptés à son état. »

Actuellement, le nombre de prononciations de l'article 122-1 alinéa 1 aurait tendance à se stabiliser autour de 0,4 % (60,61). Les classements sans suite pour irresponsabilité pénale ou pour état mental déficient représentent environ 10 000 personnes par an (59). Parallèlement, « l'incidence de l'article 122-1 alinéa 2 augmente, avec des peines prononcées à l'encontre des auteurs de plus en plus lourdes, ce qui ne reflète pas l'esprit initial de la loi qui incitait plutôt aux soins » (61). Ainsi, la présence d'un trouble psychique ou neuropsychique est considérée comme un facteur atténuant, mais n'entraîne pas systématiquement une irresponsabilité pénale.

2.3. Criminologie biosociale

Depuis les années 1990, un courant de la criminologie appelé « biosocial », montre une recrudescence d'intérêt, notamment en Amérique du Nord, pour les « déterminismes biologiques du crime » (62). Cette branche de la criminologie s'attache à identifier des causes biologiques et/ou environnementales aux comportements antisociaux, notamment à l'aide des neurosciences comme la neuroimagerie ou de la génétique.

2.3.1. Polymorphismes génétiques

Nous avons déjà cité plusieurs études étudiant l'éventuel rôle de certains polymorphismes dans les gènes *MAOA* (2,38), *COMT*, *SLC6A4* et *DRD4* (41) dans le

développement de traits antisociaux. Si ces études sont interdites en France dans le cadre d'un procès, elles sont en revanche parfois utilisées dans d'autres pays d'Europe et Outre-Atlantique.

En 2009, Abdelmalek Bayout, citoyen algérien, est jugé en appel pour meurtre, par la cour d'appel de Trieste en Italie. L'expertise psychiatrique demandée par la défense conclut que le prévenu « souffre d'un trouble psychiatrique et psychotique sérieux et, en particulier, d'un trouble de type psychotique délirant en relation avec des traits impulsifs-antisociaux et des capacités cognitives-intellectuelles inférieures aux limites normales » (63,64). Suite à cette analyse, le juge tient compte de circonstances atténuantes et condamne M. Bayout à 9 ans et 2 mois de prison, soit environ 3 ans de moins qu'en l'absence de circonstances atténuantes. En appel, une nouvelle expertise est demandée par le juge. Les experts concluent à des anomalies au scanner cérébral et dans les gènes *MAOA*, *COMT*, *SCL6A4* et *DRD4* entraînant une vulnérabilité à développer un comportement impulsif et violent. Ces résultats, fondés sur l'étude de Caspi et al, 2002 (2) conduiront le juge à réduire la peine de M. Bayout de 9 à 8 ans. Ce jugement inédit aura un fort impact médiatique, le magazine *Times*, comparant le gène *MAOA* à une carte « Sortie de prison » (65) et donnera lieu à plusieurs controverses scientifiques sur la validité de l'interprétation des résultats (63,66). En effet, les résultats obtenus à l'échelle d'une population concernant un polymorphisme, ou des scores de risques polygéniques, ne sont à l'heure actuelle pas assez informatifs et fiables pour être utilisés à l'échelle individuelle (67).

2.3.2. Imagerie cérébrale structurelle et fonctionnelle

Certains auteurs se sont également intéressés aux anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles chez les détenus. Ces données sont parfois utilisées lors de procès.

Le criminologue A. Raine propose de voir le trouble de personnalité antisocial comme un trouble du neurodéveloppement et décrit des anomalies morphologiques cérébrales prédisposantes : persistance du cavum du septum pellucidum, affinement du cortex pré-frontal, diminution du volume amygdalien et élargissement du striatum (68). Cet auteur a également rapporté un métabolisme du glucose ralenti au TEP-scan (Tomographie par Emission de Positons), dans les régions latérale et médiale du cortex préfrontal chez les individus coupables de meurtre (69). Par ailleurs, une place de plus en plus large est faite à la neuroimagerie fonctionnelle (70,71).

En 2010, des analyses par IRM fonctionnelle furent présentées par la défense au procès de B. Dugan, coupable de plusieurs meurtres. La description d'un hypofonctionnement dans des zones cérébrales similaires à celles de d'autres patients présentant un trouble de la personnalité « psychopathique » étudiés par le scientifique Kiehl, n'a pas convaincu les jurés et M. Dugan a été condamné à la peine de mort (72).

2.3.3. Impact juridique des biomécanismes

Comme justement introduit dans un article publié dans la revue *Science* en 2012 (4) la mise en évidence d'un biomécanisme sous-tendant un comportement peut-être « à double-tranchant ». Dans leur étude, 181 juges étatsuniens se sont vus présentés par mail la

vignette d'un cas fictif : un individu était poursuivi pour coups et blessures aggravés. Les juges étaient répartis de façon aléatoire dans un groupe recevant soit une expertise psychiatrique seule attestant d'un trouble de la personnalité antisociale ; soit cette même expertise psychiatrique, mais associée à une 2e expertise neurobiologique attestant d'une faible activité de la MAOA et d'un fonctionnement amygdalien atypique participant au trouble de la personnalité. Les résultats ont montré que le diagnostic de trouble de la personnalité antisociale était systématiquement considéré comme un facteur aggravant, mais que la présence d'un déterminisme biologique à ce trouble permettait de diminuer l'intensité de ce facteur aggravant, voire de le ramener dans une certaine neutralité (Figure 6). Les juges étaient plus cléments si les résultats d'expertises étaient amenés par la défense, ce qui prouve qu'ils sont également sensibles à l'argumentaire et pas seulement aux faits.

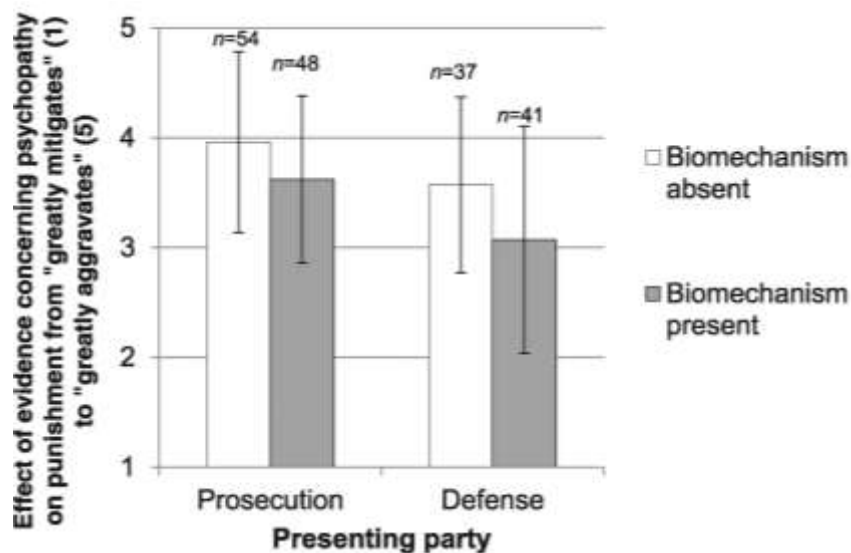


Figure 6. Effet d'un diagnostic de trouble de la personnalité antisociale sur la peine, allant de facteur « 1- très atténuant » à « 5 - très aggravant », en présence ou non d'un biomécanisme sous-jacent et selon la partie (défense ou accusation) présentant les arguments, d'après Aspinwall et al, 2012 (4).
 Nb : « 3 » est considéré comme la neutralité.

En moyenne, le trouble de la personnalité psychopathique a aggravé la durée de la peine par peur de récidive, mais la présence d'un déterminisme biologique l'a réduite. Néanmoins, la durée de la peine était très variable selon la juridiction des États et dans certains États la présence d'un biomécanisme venait au contraire aggraver la peine (Figure 7). Ce résultat montre que, même si au global la mise en évidence d'un déterminisme biologique pourrait être considérée comme un facteur atténuant, diminuant en moyenne la peine de 1 an, il est difficile de savoir quelle serait l'attitude d'un juge à l'échelle individuelle.

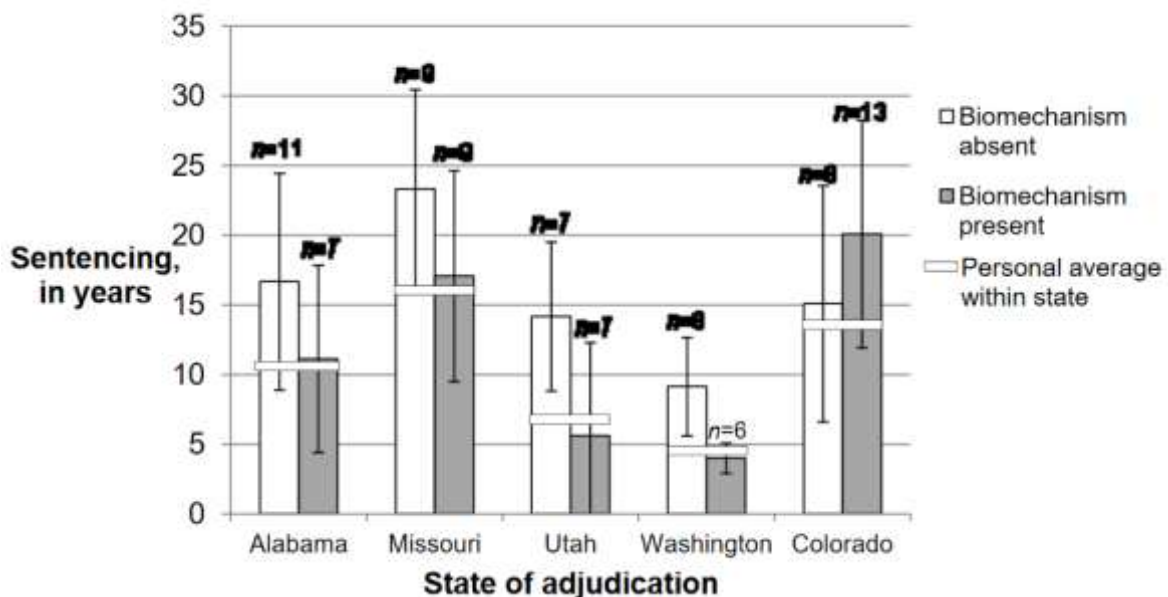


Figure 7. Durée de la peine en années comparée à la peine moyenne pour violences aggravées selon les États, d'après Aspinwall et al, 2012, Supplemental Data, Figure S1 (4)

La question des connaissances des juges en matière de génomique sera probablement d'une importance croissante au cours des prochaines années, avec une influence sur le jugement rendu. D'après une étude roumaine (9), ces connaissances, bien qu'inégales, seraient plutôt bonnes comparées à celles de la population générale (Annexe 5).

Les modes de formations sont amenés à évoluer et diffèrent bien sûr selon les pays étudiés et le mode de recrutement des juges.

2.3.4. Neurodroit

Avec l'utilisation de l'imagerie et de la génétique, la justice entre dans le paradigme du « neurodroit », décrit comme « l'ensemble des travaux en neurosciences dont les résultats peuvent, à diverses échelles allant de la neuropharmacologie à l'imagerie cérébrale, participer à l'éclairage des procédures légales et judiciaires» (59). Ce terme, traduit de l'anglo-saxon « neurolaw », est énoncé pour la première fois au début des années 1990 (73).

La prise en compte de facteurs biologiques pourrait permettre une personnalisation de la justice et une meilleure appréciation de la vulnérabilité individuelle. La mise en évidence de variants génétiques rares, comme ceux identifiés dans notre étude pourrait venir appuyer, objectiver, la présence de difficultés chez ces détenus, comme cela est parfois le cas dans les demandes d'aides auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), chez les patients atteints de maladies rares.

Néanmoins, le neurodroit suscite de nombreux questionnements. À l'heure actuelle, les connaissances sont encore trop incertaines pour pouvoir appliquer certaines données issues de la recherche en population générale, à l'échelle de l'individu. Il existe également fréquemment une confusion dans l'interprétation de données scientifiques obtenues dans les études de population, permettant de mettre en évidence une association statistique entre un trait et un polymorphisme et la causalité d'un variant rare responsable d'une maladie génétique mendélienne chez un individu. La science ne peut répondre aux attentes

de «quasi-infaillibilité» que peuvent parfois nourrir la justice et la société à son égard. Le principe d'un déterminisme biologique vient questionner la persistance du libre-arbitre et donc celle de la responsabilité de l'individu. Des dérives pourraient apparaître, comme celle de vouloir prévenir ou « guérir » les comportements à risque uniquement sur la base d'un critère biologique (74, 75) en oubliant la complexité de l'individu et les interactions avec l'environnement. La notion de culpabilité se complexifie avec les avancées de la science.

CONCLUSION

Au total, nos résultats démontrent que certains individus incarcérés sont atteints de maladies génétiques rares de transmission mendélienne expliquant ou participant à leurs troubles cognitifs. Celles-ci sont fréquemment associées à des comorbidités psychiatriques et/ou somatiques. Si la mise en évidence d'une étiologie génétique peut permettre d'adapter le suivi médical et de proposer un conseil génétique familial, notre expérience montre des difficultés à mettre en place ce type de consultation en milieu carcéral. Ces résultats pourraient également avoir des conséquences équivoques en termes de responsabilité pénale du patient. Loin de vouloir identifier de nouveaux « gènes du crime », ces résultats plaident en faveur d'une meilleure reconnaissance de la déficience intellectuelle, en tant que vulnérabilité en soi, lors d'un jugement et dans le suivi en milieu carcéral. Un meilleur accompagnement médico-social et des mesures de prévention des troubles du comportement permettraient d'améliorer l'insertion des individus atteints de déficience intellectuelle et d'éviter des passages à l'acte responsables d'une « judiciarisation » et de l'incarcération de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Muñoz García-Largo L, Martí-Agustí G, Martín-Fumadó C, Gómez-Durán EL. Intellectual disability rates among male prison inmates. *Int J Law Psychiatry*. 1 mai 2020;70:101566.
2. 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*. 2 août 2002;297(5582):851-4.
3. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet*. janv 2016;17(1):9-18.
4. Aspinwall LG, Brown TR, Tabery J. The Double-Edged Sword: Does Biomechanism Increase or Decrease Judges' Sentencing of Psychopaths? *Science*. 17 août 2012;337(6096):846-9.
5. Stratton K, Howe C, Battaglia FC. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment [Internet]. Washington: Institute of Medicine and National Academy Press; 1996. Disponible sur: <https://www.nap.edu/catalog/4991/fetal-alcohol-syndrome-diagnosis-epidemiology-prevention-and-treatment>
6. Collège de la Haute Autorité de Santé. Troubles causés par l'alcoolisation fœtale : repérage. Haute Autorité de Santé; 2013.
7. American Psychiatric Association. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson. 2015.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. mai 2015;17(5):405-24.
9. Selita F, Smereczynska V, Chapman R, Toivainen T, Kovas Y. Judging in the genomic era: judges' genetic knowledge, confidence and need for training. *Eur J Hum Genet*. oct 2020;28(10):1322-30.
10. Fazel S, Xenitidis K, Powell J. The prevalence of intellectual disabilities among 12000 prisoners — A systematic review. *Int J Law Psychiatry*. 1 août 2008;31(4):369-73.
11. Einat T, Einat A. Learning Disabilities and Delinquency: A Study of Israeli Prison Inmates. *Int J Offender Ther Comp Criminol*. août 2008;52(4):416-34.
12. Young S, González RA, Mullens H, Mutch L, Malet-Lambert I, Gudjonsson GH. Neurodevelopmental disorders in prison inmates: comorbidity and combined associations with psychiatric symptoms and behavioural disturbance. *Psychiatry Res*. 1 mars 2018;261:109-15.
13. Chaplin E, McCarthy J, Underwood L, Forrester A, Hayward H, Sabet J, et al. Characteristics of prisoners with intellectual disabilities: Characteristics of prisoners with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*. déc 2017;61(12):1185-95.
14. Murphy GH, Gardner J, Freeman MJ. Screening Prisoners for Intellectual Disabilities in Three English Prisons. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2017;30(1):198-204.

15. Dias S, Ware RS, Kinner SA, Lennox NG. Physical health outcomes in prisoners with intellectual disability: a cross-sectional study. *J Intellect Disabil Res.* 2013;57(12):1191-6.
16. Hassiotis A, Gazizova D, Akinlonu L, Bebbington P, Meltzer H, Strydom A. Psychiatric morbidity in prisoners with intellectual disabilities: analysis of prison survey data for England and Wales. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 2011;199(2):156-7.
17. Herrington V. Assessing the prevalence of intellectual disability among young male prisoners. *J Intellect Disabil Res.* 2009;53(5):397-410.
18. Søndena E, Rasmussen K, Palmstierna T, Nøttestad J. The prevalence and nature of intellectual disability in Norwegian prisons. *J Intellect Disabil Res.* 2008;52(12):1129-37.
19. Hayes S, Shackell P, Mottram P, Lancaster R. The prevalence of intellectual disability in a major UK prison. *Br J Learn Disabil.* 2007;35(3):162-7.
20. Murphy M, Harrold DM, Carey DS. A Survey of the Level of Learning Disability among the Prison Population in Ireland. 2000;24.
21. Holland S, Persson P. Intellectual disability in the Victorian prison system: characteristics of prisoners with an intellectual disability released from prison in 2003–2006. *Psychol Crime Law.* janv 2011;17(1):25-41.
22. Tort V, Dueñas R, Vicens E, Zabala C, Martínez M, Romero-Ayuso D. Intellectual disability and the prison setting. *Rev Esp Sanid Penit.* 2016;18(1):25-32.
23. Billstedt E, Anckarsäter H, Wallinius M, Hofvander B. Neurodevelopmental disorders in young violent offenders: Overlap and background characteristics. *Psychiatry Res.* juin 2017;252:234-41.
24. Duburcq A., Coulomb S., Bonte J., Marchand C. Enquête de prévalence sur les troubles psychiatriques en milieu carcéral (phase 1 de l'étude épidémiologique) : Rapport final. - Banque de données en santé publique. 2004. Disponible sur: <http://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=370229>
25. Rouillon F, Niro V. *Epidémiologie de la schizophrénie.* :2.
26. McClain MB, Hasty Mills AM, Murphy LE. Inattention and hyperactivity/impulsivity among children with attention-deficit/hyperactivity-disorder, autism spectrum disorder, and intellectual disability. *Res Dev Disabil.* 1 nov 2017;70:175-84.
27. McCarthy J, Chaplin E, Underwood L, Forrester A, Hayward H, Sabet J, et al. Characteristics of prisoners with neurodevelopmental disorders and difficulties. *J Intellect Disabil Res.* 2016;60(3):201-6.
28. Ray I, Simpson AIF, Jones RM, Shatokhina K, Thakur A, Mulsant BH. Clinical, Demographic, and Criminal Behavior Characteristics of Patients With Intellectual Disabilities in a Canadian Forensic Program. *Front Psychiatry.* 15 oct 2019;10:760.
29. Murphy GH, Chiu P, Triantafyllopoulou P, Barnoux M, Blake E, Cooke J, et al. Offenders with intellectual disabilities in prison: what happens when they leave? *J Intellect Disabil Res.* 2017;61(10):957-68.

30. Young JT, Cumming C, Dooren K van, Lennox NG, Alati R, Spittal MJ, et al. Intellectual disability and patient activation after release from prison: a prospective cohort study. *J Intellect Disabil Res.* 2017;61(10):939-56.
31. Popova S, Lange S, Bekmuradov D, Mihic A, Rehm J. Fetal alcohol spectrum disorder prevalence estimates in correctional systems: a systematic literature review. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique.* oct 2011;102(5):336-40.
32. Bower C, Watkins RE, Mutch RC, Marriott R, Freeman J, Kippin NR, et al. Fetal alcohol spectrum disorder and youth justice: a prevalence study among young people sentenced to detention in Western Australia. *BMJ Open.* févr 2018;8(2):e019605.
33. Durand E, Watier L, Fix M, Weiss JJ, Chevignard M, Pradat-Diehl P. Prevalence of traumatic brain injury and epilepsy among prisoners in France: Results of the Fleury TBI study. *Brain Inj.* 20 mars 2016;30(4):363-72.
34. Farrer TJ, Hedges DW. Prevalence of traumatic brain injury in incarcerated groups compared to the general population: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* mars 2011;35(2):390-4.
35. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JE. Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. *J Head Trauma Rehabil.* déc 1999;14(6):602-15.
36. McKinlay A, Grace RC, Horwood LJ, Fergusson DM, Ridder EM, MacFarlane MR. Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. *Brain Inj.* févr 2008;22(2):175-81.
37. Inserm. Déficiences intellectuelles, une expertise collective de l'Inserm. 2016.
38. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* oct 2006;11(10):903-13.
39. Leistedt S, Braun S, Coumans N, Linkowski P. Psychopathy: From «The Mask of Sanity» to social neurosciences. *Rev Médicale Brux.* 1 nov 2009;30:577-87.
40. Volkert J, Gablonski T-C, Rabung S. Prevalence of personality disorders in the general adult population in Western countries: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* déc 2018;213(6):709-15.
41. Iofrida C, Palumbo S, Pellegrini S. Molecular genetics and antisocial behavior: Where do we stand? *Exp Biol Med.* nov 2014;239(11):1514-23.
42. Piton A, Poquet H, Redin C, Masurel A, Lauer J, Muller J, et al. 20 ans après: a second mutation in MAOA identified by targeted high-throughput sequencing in a family with altered behavior and cognition. *Eur J Hum Genet.* juin 2014;22(6):776-83.
43. Taylor A, Kim-Cohen J. Meta-analysis of gene-environment interactions in developmental psychopathology. *Dev Psychopathol.* 2007;19(4):1029-37.

44. Young SE, Smolen A, Hewitt JK, Haberstick BC, Stallings MC, Corley RP, et al. Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients. *Am J Psychiatry*. juin 2006;163(6):1019-25.
45. Haberstick BC, Lessem JM, Hewitt JK, Smolen A, Hopfer CJ, Halpern CT, et al. MAOA genotype, childhood maltreatment, and their interaction in the etiology of adult antisocial behaviors. *Biol Psychiatry*. 1 janv 2014;75(1):25-30.
46. Gardner LI, Neu RL. Evidence linking an extra Y chromosome to sociopathic behavior. *Arch Gen Psychiatry*. mars 1972;26(3):220-2.
47. Russell DH, Bender FH. Legal implications of the XYY syndrome. *Semin Psychiatry*. févr 1970;2(1):40-52.
48. Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N, et al. 47,XYY Syndrome: Clinical Phenotype and Timing of Ascertainment. *J Pediatr*. oct 2013;163(4):1085-94.
49. Sood B, Clemente Fuentes RW. Jacobs Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557699/>
50. Brunner H, Nelen M, Breakefield X, Ropers H, van Oost B. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*. 22 oct 1993;262(5133):578-80.
51. Palmer EE, Leffler M, Rogers C, Shaw M, Carroll R, Earl J, et al. New insights into Brunner syndrome and potential for targeted therapy. *Clin Genet*. janv 2016;89(1):120-7.
52. Coffee B, Keith K, Albizua I, Malone T, Mowrey J, Sherman SL, et al. Incidence of Fragile X Syndrome by Newborn Screening for Methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet*. 9 oct 2009;85(4):503-14.
53. Coe BP, Witherspoon K, Rosenfeld JA, van Bon BWM, Vulto-van Silfhout AT, Bosco P, et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet*. oct 2014;46(10):1063-71.
54. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BWM, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. juill 2014;511(7509):344-7.
55. Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, Beaulieu CL, Schwartzentruber J, Smith A, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet*. mars 2016;89(3):275-84.
56. Schmitt S, Giraud M, Hary J, Rival JM, Bezieau S, Boisseau P. A faster strategy for prenatal diagnosis of fragile X syndrome. *Prenat Diagn*. 2010;30(12-13):1217-9.
57. Kouyoumdjian F, Wiwcharuk J, Green S. Optimiser la continuité des soins durant les incarcérations. *Can Fam Physician*. févr 2015;61(2):e70-2.
58. Assemblée Nationale. Projet de loi n° 474, adopté avec modifications, par l'Assemblée nationale, en deuxième lecture, relatif à la bioéthique. Assemblée nationale. 2019. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15t0474_texte-adopte-seance

59. Oullier O. Le cerveau et la loi : analyse de l'émergence du neurodroit. Centre d'analyse stratégique; 2012.
60. Ministère de la justice et des libertés, Sous-direction de la statistique et des études. Annuaire statistique de la justice. Paris: Documentation française; 2010.
61. Caussé F, Aguilar E, Coffin J-C, Moutel G, François-Purcell I, Boulenger J-P, et al. Le patient psychiatrique irresponsable, nouvel acteur de la procédure pénale: L'évolution de la notion d'irresponsabilité pénale. *médecine/sciences*. août 2009;25(8-9):751-5.
62. Larregue J. Héréditaire : l'éternel retour des théories biologiques du crime. Seuil. 2020.
63. Feresin E. Lighter sentence for murderer with « bad genes ». *Nature*. 30 oct 2009.
64. Larregue J. Décoder la génétique du crime. Développement, structure et enjeux de la criminologie biosociale aux Etats-Unis. Ecole Doctorale de Sciences Juridiques et Politiques - Laboratoire de Droit Privé et de Sciences Criminelles - Université d'Aix-Marseille; 2017.
65. Ahuja A. The Get Out of Jail Free gene. *The Times*. 17 nov 2009. Disponible sur: <https://www.thetimes.co.uk/article/the-get-out-of-jail-free-gene-j7mmxcsvsgm>
66. Inizan M. Un juge italien découvre le gène du meurtre. *Libération*. 2009. Disponible sur: https://www.liberation.fr/planete/2009/10/28/un-juge-italien-decouvre-le-gene-du-meurtre_590482/
67. Fullerton JM, Nurnberger JI. Polygenic risk scores in psychiatry: Will they be useful for clinicians? *F1000Research*. 31 juill 2019;8:F1000 Faculty Rev-1293.
68. Raine A. Antisocial Personality as a Neurodevelopmental Disorder. *Annu Rev Clin Psychol*. 7 mai 2018;14(1):259-89.
69. Raine A, Buchsbaum MS, Stanley J, Lottenberg S, Abel L, Stoddard J. Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murderers. *Biol Psychiatry*. 15 sept 1994;36(6):365-73.
70. Zinchenko O, Arsalidou M. Brain responses to social norms: Meta-analyses of fMRI studies. *Hum Brain Mapp*. 21 nov 2017;39(2):955-70.
71. Dugré JR, Radua J, Carignan-Allard M, Dumais A, Rubia K, Potvin S. Neurofunctional abnormalities in antisocial spectrum: A meta-analysis of fMRI studies on Five distinct neurocognitive research domains. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 déc 2020;119:168-83.
72. Hughes V. Science in court: Head case. *Nature*. mars 2010;464(7287):340-2.
73. Taylor JS. Neurolaw: towards a new medical jurisprudence. *Brain Inj*. oct 1995;9(7):745-51.
74. Raine A. *The Anatomy of Violence: The Biological Roots of Crime*. Pantheon/Random House. London: Penguin; 2014. 496 p.
75. Spielberg S. Minority Report. 2002. Disponible sur: https://www.allocine.fr/film/fichefilm_gen_cfilm=34917.html

Annexe 1. Critères de diagnostic du SAF et des effets liés à l'alcool, d'après l'Institute of Medicine (1996) (5,6)

L'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF) est un terme générique utilisé pour décrire les effets qui peuvent survenir chez une personne dont la mère a consommé de l'alcool pendant la grossesse. Il englobe les diagnostics suivants :

Critères de diagnostic
SYNDROME D'ALCOOLISATION FŒTALE (SAF)
1. SAF avec confirmation de l'exposition de la mère à l'alcool* A. Exposition de la mère à l'alcool confirmée*. B. Présence d'anomalies caractéristiques des traits faciaux tels qu'un raccourcissement des fentes palpébrales et des anomalies dans la région prémaxillaire (par exemple, minceur de la lèvre supérieure, aplatissement du sillon naso-labial, et aplatissement médio-facial). C. Présence d'un retard de croissance, au moins dans l'un des aspects suivants : <ul style="list-style-type: none">• faible poids de naissance pour l'âge gestationnel ;• perte de poids avec le temps, non reliée à la nutrition ;• poids insuffisant par rapport à la taille. D. Anomalies neurologiques du développement du système nerveux central, au moins dans l'un des aspects suivants : <ul style="list-style-type: none">• périmètre crânien à la naissance diminué pour l'âge gestationnel ;• anomalies cérébrales morphologiques (par exemple, microcéphalie, agénésie partielle ou complète du corps calleux, hypoplasie cérébelleuse) ;• troubles neurologiques légers ou sévères (en fonction de l'âge), tels qu'un déficit de la motricité fine, une surdité neurosensorielle, une mauvaise démarche en tandem, une mauvaise coordination œil-main.
2. SAF sans confirmation de l'exposition de la mère à l'alcool B, C et D comme ci-dessus.
3. SAF partiel avec confirmation de l'exposition de la mère à l'alcool A. Exposition de la mère à l'alcool confirmée*. B. Présence de certains des traits faciaux caractéristiques Soit C ou D ou E : C. Présence d'un retard de croissance, au moins dans l'un des aspects suivants : <ul style="list-style-type: none">• faible poids de naissance pour l'âge gestationnel ;• perte de poids avec le temps, non reliée à la nutrition ;• poids insuffisant par rapport à la taille. D. Présence d'anomalies neurologiques du développement du SNC, par exemple : <ul style="list-style-type: none">• périmètre crânien à la naissance diminué pour l'âge gestationnel ;• anomalies cérébrales morphologiques (par exemple, microcéphalie, agénésie partielle ou complète du corps calleux, hypoplasie cérébelleuse) ;• troubles neurologiques légers ou sévères (en fonction de l'âge), tels qu'un déficit de la motricité fine, une

Critères de diagnostic

surdité neurosensorielle, une mauvaise démarche en tandem, une mauvaise coordination œil-main.

E. Présence d'une série complexe d'anomalies comportementales ou cognitives incompatibles avec le niveau de développement et ne pouvant être expliquées uniquement par les antécédents familiaux ou le milieu, telles que des difficultés d'apprentissage ; un rendement scolaire insuffisant ; un mauvais contrôle des impulsions ; des problèmes de perception sociale ; des déficits dans le langage réceptif et expressif ; une capacité réduite d'abstraction ou de métacognition ; des difficultés particulières en mathématiques ; ou des problèmes de mémoire, d'attention ou de jugement.

EFFETS LIÉS À L'ALCOOL

États cliniques avec antécédents d'exposition de la mère à l'alcool*†, et pour lesquels la recherche clinique ou sur les animaux a établi un lien entre l'ingestion d'alcool par la mère et un résultat observé. Il existe deux catégories d'effets liés à l'alcool, qui peuvent toutes deux être en jeu.

4. Anomalies congénitales liées à l'alcool (ACLA)

Anomalies congénitales incluant malformations et dysplasies : cf. IOM 1996.

Presque toutes les malformations ont été décrites chez des patients ayant un SAF. La spécificité étiologique de la plupart de ces anomalies à une tératogénèse causée par l'alcool reste incertaine.

5. Troubles neurologiques du développement liés à l'alcool (TNDLA)

Présence de A ou B ou les deux :

A. Anomalies neurologiques du développement du SNC prenant n'importe lequel des aspects suivants :

- périmètre crânien à la naissance diminué pour l'âge gestationnel ;
- anomalies cérébrales morphologiques (par exemple, microcéphalie, agénésie partielle ou complète du corps calleux, hypoplasie cérébelleuse) ;
- troubles neurologiques légers ou sévères (en fonction de l'âge), tels qu'un déficit de la motricité fine, une surdité neurosensorielle, une mauvaise démarche en tandem, une mauvaise coordination œil-main.

B. Présence d'une série complexe d'anomalies comportementales ou cognitives incompatibles avec le niveau de développement et ne pouvant être expliquées uniquement par les antécédents familiaux ou le milieu, telles que des difficultés d'apprentissage ; un rendement scolaire insuffisant ; un mauvais contrôle des impulsions ; des problèmes de perception sociale ; des déficits dans le langage réceptif et expressif ; une capacité réduite d'abstraction ou de métacognition ; des difficultés particulières en mathématiques ; ou des problèmes de mémoire, d'attention, ou de jugement.

* : des habitudes de consommation excessive caractérisées par une consommation régulière importante ou par des épisodes de consommation excessive. Ces habitudes peuvent se manifester par des épisodes fréquents d'intoxication, un développement de la tolérance ou de symptômes de sevrage, des problèmes sociaux liés à la consommation d'alcool, des problèmes judiciaires liés à la consommation d'alcool, un comportement physiquement dangereux lors de la consommation d'alcool, ou des problèmes médicaux liés à l'alcool tels que les maladies du foie.

† : à mesure que d'autres recherches seront effectuées et que, le cas échéant, des quantités d'alcool moins importantes ou d'autres habitudes de consommation seront associées à des ACLA ou à des TNDLA, ces habitudes de consommation d'alcool devraient être incorporées dans les critères de diagnostic.

Annexe 2 - Critères diagnostiques du trouble de la personnalité antisociale selon le DSM 5

(7) 301.7 (F60.2)

- A. Mode général de mépris et de transgression des droits d'autrui qui survient depuis l'âge de 15 ans, comme en témoignent au moins trois des manifestations suivantes :
1. Incapacité de se conformer aux normes sociales qui déterminent les comportements légaux, comme l'indique la répétition de comportements passibles d'arrestation.
 2. Tendance à tromper pour un profit personnel ou par plaisir, indiquée par des mensonges répétés, l'utilisation de pseudonymes ou des escroqueries.
 3. Impulsivité ou incapacité de planifier à l'avance.
 4. Irritabilité et agressivité, comme en témoigne la répétition de bagarres ou d'agressions.
 5. Mépris inconsidéré pour sa sécurité ou celle d'autrui.
 6. Irresponsabilité persistante, indiquée par l'incapacité répétée d'assumer un emploi stable ou d'honorer des obligations financières.
 7. Absence de remords, indiquée par le fait d'être indifférent ou de se justifier après avoir blessé, maltraité ou volé autrui.
- B. Age au moins égal à 18 ans.
- C. Manifestations d'un trouble des conduites débutant avant l'âge de 15 ans.
- D. Les comportements antisociaux ne surviennent pas exclusivement pendant l'évolution d'une schizophrénie ou d'un trouble bipolaire.

Annexe 3 - Critères de classification des variants selon les recommandations de l'American College of Medical Genetics (8)

- Classe 1 : bénin
- Classe 2 : probablement bénin
- Classe 3 : variant de signification inconnue (VOUS)
- Classe 4 : probablement pathogène
- Classe 5 : pathogène

Criteria for classifying pathogenic variants (Table 1)

Evidence of pathogenicity		Category
Very strong	PVS1	<p>Null variant (nonsense, frameshift, canonical ± 1 or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where LOF is a known mechanism of disease.</p> <p><i>Caveats:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Beware of genes where LOF is not a known disease mechanism (e.g., GFAP, MYH7) Use caution interpreting LOF variants at the extreme 3' end of a gene Use caution with splice variants that are predicted to lead to exon skipping but leave the remainder of the protein intact Use caution in the presence of multiple transcripts
Strong	PS1	<p>Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change</p> <ul style="list-style-type: none"> Example: Val→Leu caused by either G→C or G→T in the same codon Caveat: Beware of changes that impact splicing rather than at the amino acid/protein level
	PS2	<p>De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history</p> <p><i>Note: Confirmation of paternity only is insufficient. Egg donation, surrogate motherhood, errors in embryo transfer, and so on, can contribute to non maternity.</i></p>
	PS3	<p>Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product</p> <p><i>Note: Functional studies that have been validated and shown to be reproducible and robust in a clinical diagnostic laboratory setting are considered the most well established.</i></p>
	PS4	<p>The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls</p> <p><i>Note 1: Relative risk or OR, as obtained from case-control studies, is >5.0, and the confidence interval around the estimate of relative risk or OR does not include 1.0.</i></p> <p><i>See the article for detailed guidance.</i></p> <p><i>Note 2: In instances of very rare variants where case-control studies may not reach statistical significance, the prior observation of the variant in multiple unrelated patients with the same phenotype, and its absence in controls, may be used as moderate level of evidence.</i></p>
Moderate	PM1	Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation.
	PM2	<p>Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) (Table 6) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium</p> <ul style="list-style-type: none"> Caveat: Population data for insertions/deletions may be poorly called by next-generation sequencing.
	PM3	<p>For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant</p> <p><i>Note: This requires testing of parents (or offspring) to determine phase.</i></p>
	PM4	Protein length changes as a result of in-frame deletions/insertions in a nonrepeat region or stop-loss variants
	PM5	<p>Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic has been seen before</p> <ul style="list-style-type: none"> Example: Arg156His is pathogenic; now you observe Arg156Cys Caveat: Beware of changes that impact splicing rather than at the amino acid/protein level.
	PM6	Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity

Supporting	PP1	Co segregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease <i>Note: May be used as stronger evidence with increasing segregation data</i>
	PP2	Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missense variants are a common mechanism of disease
	PP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.) <ul style="list-style-type: none"> Caveat: Because many in-silico algorithms use the same or very similar input for their predictions, each algorithm should not be counted as an independent criterion. PP3 can be used only once in any evaluation of a variant.
	PP4	Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology
	PP5	Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation

Criteria for classifying benign variants (Table 2)

Evidence of benign impact		Category
Stand Alone	BA1	Allele frequency is >5% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium
Strong	BS1	Allele frequency is greater than expected for disorder (see Table 6)
	BS2	Observed in a healthy adult individual for a recessive (homozygous), dominant (heterozygous), or X-linked (hemizygous) disorder, with full penetrance expected at an early age
	BS3	Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing
	BS4	Lack of segregation in affected members of a family <ul style="list-style-type: none"> Caveat: The presence of phenocopies for common phenotypes (i.e., cancer, epilepsy) can mimic lack of segregation among affected individuals. Also, families may have more than one pathogenic variant contributing to an autosomal dominant disorder, further confounding an apparent lack of segregation.
Supporting	BP1	Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease
	BP2	Observed in trans with a pathogenic variant for a fully penetrant dominant gene/disorder or observed in cis with a pathogenic variant in any inheritance pattern
	BP3	In-frame deletions/insertions in a repetitive region without a known function
	BP4	Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.) <ul style="list-style-type: none"> Caveat: Because many in silico algorithms use the same or very similar input for their predictions, each algorithm cannot be counted as an independent criterion. BP4 can be used only once in any evaluation of a variant.
	BP5	Variant found in a case with an alternate molecular basis for disease
	BP6	Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation
	BP7	A synonymous (silent) variant for which splicing prediction algorithms predict no impact to the splice consensus sequence nor the creation of a new splice site AND the nucleotide is not highly conserved

Rules for combining criteria to classify sequence variants

(Table 3)

Pathogenic	(i) 1 Very strong (PVS1) AND
	a) ≥ 1 Strong (PS1–PS4) OR
	b) ≥ 2 Moderate (PM1–PM6) OR
	c) 1 Moderate (PM1–PM6) and 1 supporting (PP1–PP5) OR
	d) ≥ 2 Supporting (PP1–PP5)
	(ii) ≥ 2 Strong (PS1–PS4) OR
Likely pathogenic	(iii) 1 Strong (PS1–PS4) AND
	a) ≥ 3 Moderate (PM1–PM6) OR
	b) 2 Moderate (PM1–PM6) AND ≥ 2 Supporting (PP1–PP5) OR
	c) 1 Moderate (PM1–PM6) AND ≥ 4 supporting (PP1–PP5)
Benign	(i) 1 Very strong (PVS1) AND 1 moderate (PM1–PM6) OR
	(ii) 1 Strong (PS1–PS4) AND 1–2 moderate (PM1–PM6) OR
	(iii) 1 Strong (PS1–PS4) AND ≥ 2 supporting (PP1–PP5) OR
	(iv) ≥ 3 Moderate (PM1–PM6) OR
	(v) 2 Moderate (PM1–PM6) AND ≥ 2 supporting (PP1–PP5) OR
	(vi) 1 Moderate (PM1–PM6) AND ≥ 4 supporting (PP1–PP5)
Likely benign	(i) 1 Stand-alone (BA1) OR
	(ii) ≥ 2 Strong (BS1–BS4)
Uncertain significance	(i) 1 Strong (BS1–BS4) and 1 supporting (BP1–BP7) OR
	(ii) ≥ 2 Supporting (BP1–BP7)
Uncertain significance	(i) Other criteria shown above are not met OR
	(ii) the criteria for benign and pathogenic are contradictory

Annexe 4 - Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'ensemble des patients rencontrés

(Partie 1 : patients 1 à 10)

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age/Sexe	39/M	20/M	40/M	47/M	42/M	54/M	32/M	24/M	24/F	29/M
Incarcération	CD	MA	MA puis CD	MA	MA	CD	CD	CD	MA	MA
Antécédents familiaux / Contexte social	Originaire du Brésil. Adopté. Sœur et frère avec troubles cognitifs.	Frère et père ne savent pas lire ou écrire. Oncle en prison. Fils avec difficultés scolaires	Consanguinité ?	Dépression chez la mère		Pas d'informations (rupture liens familiaux)	Père avec hétéro-agressivité et éthylisme chronique	Aucun	Un demi-frère incarcéré	Placement ASE. Père et frère avec troubles cognitifs. Fils avec DI (exome négatif)
Antécédents personnels	Obésité	RGO, obésité	RGO	Sd de Klinefelter connu, obésité		Cryptorchidie unilatérale, HTA, dyslipidémie, taille -2DS, obésité	Strabisme, OSM fréquentes, taille -2DS, surpoids	Hypermétropie	Prématurité 6.5M, hypoacousie, strabisme, myopie, doute colobome rétinien, troubles de la fertilité, IMC 17	Hypoacousie modérée unilatérale, amétropie, syndrome pyramidal
Troubles psychiatriques	Schizophrénie, multiples TS, impulsivité	Schizophrénie, TDAH, agressivité	Troubles psychotiques, intoxication alcoolique chronique depuis l'âge de 14 ans	Dépression récurrente, irritabilité, agressivité favorisée par traitement par testostérone		Intoxication alcoolique chronique, tabagisme	Intoxication alcoolique chronique, troubles du comportement avec hétéro-agressivité	Agression sexuelle sur mineur	Intoxication chronique au tabac, alcool, cannabis. TCA (anorexie), syndrome dépressif	Troubles du comportement avec hétéro-agressivité, 2 TS
Parcours scolaire	Arrêt scolarité CM1. Difficultés à lire et écrire. A pu travailler comme cuisinier.	ITEP, SEGPA, ULIS	Lecture et écriture non acquises	Normal		Arrêt scolarité CM1, puis IME. Pas de diplômes, travail BTP. Lecture et écriture difficiles	IME, difficultés à lire ou écrire	SEGPA puis 3 allégée. Difficultés à lire ou écrire.	CLIS, SEGPA, a obtenu un CAP. Travail en intérim.	IME, ne sait pas lire ou écrire
Profil cognitif	DI légère (sous tutelle)	DI légère	DI légère	Pas de DI	Pas de DI	DI légère/Difficultés apprentissage	DI légère (curatelle)	DI légère	Difficultés apprentissage	DI légère

Dysmorphie faciale	Pas de signes typiques du Sd de Kleefstra	Plagiocéphalie postérieure	Non significative	Non	Non	Non significative	Oreilles petites et bas implantées	Non significative	Front bombant, fentes palpébrales longues "Kabuki-like", cils fournis	Non significative
Anomalie des extrémités		Brachydactylie, doigts effilés					Doigts longs et fins	Pouces un peu larges	Fetal pads, clinodactylie II, pieds bots, hypertrichose coudes	Sandal gap
Analyses génétiques	X-fragile: N ACPA: N, Exome : <i>EHMT1</i> :NM_024757:exon7:c.1248+1G>A (classe 3)	X-fragile: N ACPA: N	X-fragile: N ACPA: N	Syndrome de Klinefelter connu, pas d'autres analyses	Non prélevé	Non prélevé (pas de consentement)	X-fragile: N ACPA: N Exome: <i>ARFGEF1</i> :NM_006421: exon28:c.4033C>T: p.(Arg1345*)	X-fragile: N ACPA: N	ACPA: Dup 16p12,3p12,2 (2,4Mb) + dup22q11.21q11.22 (1,1 Mb)	Non prélevé, mais ACPA et exome négatifs chez le fils

Annexe 4 - Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'ensemble des patients rencontrés
(Partie 2 : patients 11 à 21)

Patients	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Age/Sexe	43/M	24/M	22/F	23/M	32/M	39/CD	46/M	59/M	58/M	50/M	60/M
Incarcération	MA	MA	MA	MA	CD	CD	CD	CD	MA	CD	CD
Antécédents familiaux / Contexte social	Fils avec difficultés scolaires	Décès d'un frère de cardiopathie congénitale et d'une sœur d'hydrocéphalie. Carences affectives		Difficultés scolaires chez un frère et une sœur. SDF depuis l'âge de 18 ans		Pas d'antécédents familiaux. Père décédé.	Consanguinité (parents cousins germains). Deux sœurs avec DI, plus atteintes (ESAT, vie en institution)	Quatre enfants placés	DI ou difficultés d'apprentissage chez au moins 3/9 individus dans la fratrie. Parents décédés, ne savaient pas lire ou écrire.	Difficultés d'apprentissage chez des frères et sœurs. Parents ne savent pas lire ou écrire. Milieu des gens du voyage.	
Antécédents personnels		Doute sur épilepsie, cyphose dorsale				Cryptorchidie unilatérale, obésité		Hyponatrémie, troubles mnésiques, coronaropathie, diabète, obésité morbide	Cataracte congénitale bilatérale, glaucome	Infarctus du myocarde, HTA	Surdité de perception appareillée, méningiome, cavernome, MAV pariétale, HTA, tumeur surrénalienne, PC -2DS (53cm)
Troubles psychiatriques	Intoxication alcoolique chronique, trouble anxieux, hétéro-agressivité, abus sexuels,	Troubles psychotiques, polyaddiction (alcool, tabac, cannabis, LSD, cocaïne). Hétéro-agressivité	Troubles psychotiques, hétéro-agressivité, impulsivité, multiples TS	Troubles psychotiques ? Trouble de la personnalité ? Polyaddiction (opioïdes, cannabis, alcool, tabac)	Abus et violences sexuelles, TS, propos interprétatifs	Trouble anxieux, TS, incurie, suivi psychiatrique depuis l'enfance	Abus sexuels	Hyperphagie	Abus sexuels sur mineurs		Schizophrénie

Parcours scolaire	IME, ne sait pas lire ou écrire. pas de diplômes. À pu travailler comme mécanicien	ITEP, pas de diplômes, difficultés à lire ou écrire	SEGPA puis IME	Redoublement 6 ^e , scolarité adaptée, arrêt en 2 nd e	CE1 puis IME. A pu passer son Certificat de Formation Générale (CFG) récemment. Travaillait comme mécanicien. Difficultés à lire ou écrire.	IME. Lecture et écriture très compliquées. Curatelle renforcée.	Ecole spécialisée	Sous tutelle, ne sait pas lire ou écrire, compréhension difficile en entretien ++	Ecole spécialisée, pas de diplômes, a pu travailler dans le nettoyage, ne sait pas lire, peut écrire son nom. Curatelle renforcée.	Arrêt scolarité en primaire, ne sait pas lire ou écrire.	À été jusqu'au CAP mais non obtenu
Profil cognitif	DI légère/difficultés d'apprentissage	DI légère	DI légère/difficultés d'apprentissage	Difficultés d'apprentissage	DI légère/difficultés d'apprentissage	DI légère	DI légère/difficultés d'apprentissage	DI légère à modérée	DI légère/difficultés d'apprentissage	DI légère/difficultés d'apprentissage	DI légère/difficultés d'apprentissage
Dysmorphie faciale	Non	Non significative	Léger hypertélorisme, pointe du nez bulbeuse, cheveux fournis	Non significative	Non significative	Micrognathisme	Non	Front bombant, macrocéphalie (PC 61 cm, +3 DS)	Non significative	Non	Non
Anomalie des extrémités	Kératodermie palmoplantaire, syndactylie partielle II-III bilatérale orteils	Fetal pads, brachydactylie		Syndactylie II-IV main gauche et II-III pied droit				Membres inférieurs plutôt courts			
Analyses génétiques	Non prélevé (délai de réflexion)	ACPA: N	ACPA:N	ACPA : DupXp22.2 495kb (VOUS)	X-fragile : N ACPA: Del 3p13 de 440 Kb emporte le gène <i>FOXP1</i> (#MIM613670) pathogène.	X-fragile, ACPA : N Exome : <i>SETBP1</i> :NM_015559: exon4:c.3152_3156del;p.Y1051fs (classe 4)	Non prélevé. Analyses à faire chez la sœur plus atteinte.	Non prélevé, attente tutelle.	ACPA: N, Acides gras à très longue chaîne : N	Non prélevé	ACPA : N

ACPA : analyse chromosomique par puce à ADN, CD : centre de détention, CLIS : Classe pour l'Inclusion Scolaire, DI : déficience intellectuelle, F : féminin, M : masculin, MA : maison d'arrêt, ITEP: Institut Thérapeutique, Educatif et Pédagogique, RGO : reflux gastro-œsophagien, SEGPA : Section d'enseignement général et professionnel adapté, TDAH: Trouble de Déficit de l'Attention/Hyperactivité, ULIS : Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

Annexe 5 - Connaissance des juges en matière de génomique, d'après Selita et al, 2020 (9)

Table 3 Number of participants and proportions of responses for each of the multiple-choice option in the 17 genetic knowledge items.

Item	N participants (%participants)			
1. What is a genome?				
	A sex chromosome	The entire sequence of an individual's DNA	All the genes in DNA	Gene expression
Judges	0 (0)	29 (39.7)	44 (60.3)	0 (0)
Lawyers	0 (0)	75 (79.8)	18 (19.1)	1 (1.1)
Non-lawyers	4 (3.4)	78 (67.2)	27 (23.3)	7 (6)
2. Which of the following 4 letter groups represent the base units of DNA?				
	GHPO	HTPR	GCTA	LFWE
Judges	7 (9.6)	12 (16.4)	42 (57.5)	12 (16.4)
Lawyers	15 (16.3)	14 (15.2)	53 (57.6)	10 (10.9)
Non-lawyers	11 (10.1)	11 (10.1)	80 (73.4)	7 (6.4)
3. How many copies of each gene do we have in each cell?				
	1 copy	2 copies	23 copies	5 copies
Judges	0 (0)	71 (97.3)	2 (2.7)	0 (0)
Lawyers	8 (8.5)	74 (78.7)	12 (12.8)	0 (0)
Non-lawyers	22 (19.3)	67 (58.8)	22 (19.3)	3 (2.6)
4. All humans differ in the amount of DNA they share. How much of this differing DNA do siblings usually share?				
	75%	50%	0.01%	99.90%
Judges	2 (2.8)	65 (90.3)	1 (1.4)	4 (5.6)
Lawyers	6 (6.5)	58 (62.4)	1 (1.1)	28 (30.1)
Non-lawyers	16 (13.8)	75 (64.7)	11 (9.5)	14 (12.1)
5. What is the main function of all genes?				
	Storing information for protein synthesis	To provide energy to the cell	To clear out waste from the cell	To repair damage to a cell
Judges	18 (24.7)	36 (49.3)	8 (11)	11 (15.1)
Lawyers	49 (52.7)	33 (35.5)	4 (4.3)	7 (7.5)
Non-lawyers	77 (67.5)	16 (14.0)	5 (4.4)	16 (14.0)
6. On average, how much of their total DNA is the same in two people selected at random?				
	Less 50%	75%	90%	More than 99%
Judges	35 (47.9)	6 (8.2)	4 (5.5)	28 (38.4)
Lawyers	33 (35.5)	9 (9.7)	12 (12.9)	39 (41.9)
Non-lawyers	46 (39.7)	5 (4.3)	7 (6.0)	58 (50.0)
7. Genetic contribution to the risk for developing Schizophrenia comes from:				
		One gene	Many genes	
Judges		9 (12.5)	63 (87.5)	
Lawyers		24 (26.4)	67 (73.6)	
Non-lawyers		46 (39.7)	70 (60.3)	
8. In humans, DNA is packaged into how many pairs of chromosomes?				
	23 pairs	48 pairs	10 pairs	27 pairs
Judges	69 (94.5)	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)
Lawyers	85 (90.4)	7 (7.4)	2 (2.1)	0 (0.0)
Non-lawyers	99 (87.6)	12 (10.6)	2 (1.8)	0 (0.0)
9. An Epigenetic change is:				
	A change in gene expression	A change of the genetic code itself	A process by which human beings can consciously change their DNA	Gene splicing
Judges	47 (65.3)	13 (18.1)	3 (4.2)	9 (12.5)
Lawyers	45 (47.9)	28 (29.8)	11 (11.7)	10 (10.6)
Non-lawyers	60 (52.2)	25 (21.7)	19 (16.5)	11 (9.6)

Item	N participants (%participants)			
10. Approximately how many genes does the human DNA code contain?				
	2,000	1 million	3 billion	20,000
Judges	4 (5.5)	2 (2.7)	1 (1.4)	66 (98.4)
Lawyers	12 (12.8)	15 (16.0)	10 (10.6)	57 (60.6)
Non-lawyers	12 (10.5)	21 (18.4)	15 (13.2)	66 (57.9)
11. Genetic contribution to the risk for developing Autism comes from:				
		One gene	Many genes	
Judges		2 (2.8)	70 (97.2)	
Lawyers		23 (24.7)	70 (75.3)	
Non-lawyers		64 (55.7)	51 (44.3)	
12. What are polymorphisms?				
	Building blocks of the DNA	Proteins found in the brain	Points of genetic variation	Deoxyribonucleic Acid
Judges	10 (13.9)	4 (5.6)	56 (77.8)	2 (2.8)
Lawyers	21 (22.6)	4 (4.3)	66 (71)	2 (2.2)
Non-lawyers	25 (21.7)	7 (6.1)	79 (68.7)	4 (3.5)
13. The DNA sequence in two different cells, for example a neuron and a liver cell, of one person, is:				
	Entirely different	About 50% the same	More than 90% the same	100% identical
Judges	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	70 (97.2)
Lawyers	7 (7.4)	5 (5.3)	13 (13.8)	69 (73.4)
Non-lawyers	16 (13.8)	18 (15.5)	23 (19.8)	59 (50.9)
14. "Non-coding" DNA describes DNA that:				
	Is removed when passed from parent to offspring	Does not lead to the production of proteins	Is non-human DNA	Is not composed of nucleotides
Judges	22 (30.1)	21 (28.8)	19 (26)	11 (15.1)
Lawyers	27 (29.3)	37 (40.2)	13 (14.1)	15 (16.3)
Non-lawyers	24 (21.2)	53 (46.9)	19 (16.8)	17 (15.0)
15. Genetic modification is:				
	Selective breeding	Genetic engineering	Both of the above	Neither of the above
Judges	5 (6.8)	8 (11.0)	54 (74)	6 (8.2)
Lawyers	19 (20.4)	31 (33.3)	36 (38.7)	7 (7.5)
Non-lawyers	22 (19.1)	50 (43.5)	40 (34.8)	3 (2.6)
16. Can we fully predict a person's behaviour from examining their DNA sequence?				
		Yes	No	
Judges		3 (4.1)	70 (95.9)	
Lawyers		16 (17.0)	78 (83.0)	
Non-lawyers		17 (14.8)	98 (85.2)	
17. At present in many countries, new born infants are tested for certain genetic traits				
		TRUE	FALSE	
Judges		70 (95.9)	3 (4.1)	
Lawyers		88 (93.6)	6 (6.4)	
Non-lawyers		97 (83.6)	19 (16.4)	

NOM : CONRAD

PRENOM : Solène

Titre de Thèse : Consultations de génétique médicale en milieu carcéral : résultats, enjeux et perspectives.

RESUME

Introduction : La population carcérale se caractérise par une prévalence importante d'individus présentant des troubles cognitifs et/ou psychiatriques dont l'étiologie n'est le plus souvent pas recherchée. Matériel et méthodes : Nous rapportons la première série de 21 individus présentant une déficience intellectuelle ou des difficultés d'apprentissage importantes rencontrés en consultations de génétique médicale en milieu carcéral. Résultats : Des variants génétiques pathogènes ou de signification indéterminée ont été identifiés chez 6 individus sur les 13 prélevés, par technique de puce à ADN (ACPA) ou par séquençage de l'exome. Discussion : L'identification d'une maladie génétique mendélienne en milieu carcéral soulève des questions éthiques et juridiques, en termes de responsabilité pénale. Ces résultats plaident également en faveur d'une reconnaissance précoce de la pathologie à l'origine de la déficience intellectuelle et de la mise en place de mesures de prévention, dont un meilleur accompagnement médico-social à l'âge adulte de ces patients.

MOTS-CLES

Déficience intellectuelle, trouble du neurodéveloppement, troubles psychiatriques, milieu carcéral, prison, génétique, maladie mendélienne.