



Mémoire

Apport de la génétique dans les études sur la résilience :
l'exemple de l'autismeGenetic influences for a better understanding of resilience:
the example of autismV. Goussé ^{a,b}^a Attachée Temporaire pour l'Enseignement et la Recherche, Université Paris 8, Institut d'Enseignement à Distance (IED), 93200 Saint-Denis, France^b INSERM U 513, Laboratoire Neurobiologie et Psychiatrie, Faculté Henri-Mondor, 94010 Créteil, France

Reçu le 10 juin 2005 ; accepté le 27 septembre 2005

Résumé

Les études menées sur la résilience visent à décrire et comprendre la capacité qu'ont certains individus à « rebondir » en dépit d'un (ou plusieurs) événement(s) de vie très traumatisant(s). Sur la base de deux approches (l'une centrée sur les variables, l'autre sur l'individu), les différents modèles de la résilience tentent de décrire les interactions et/ou les relations existant entre les facteurs de risque et de protection, tant au plan individuel qu'environnemental. Récemment, d'autres études ont cherché à analyser le poids des facteurs de risque génétiques dans le processus de résilience. Après présentation de ces travaux, l'article discute cette extension du concept, en s'appuyant sur l'exemple de la résilience étudiée dans les familles ayant un enfant atteint d'autisme.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Resilience refers to patterns of positive adaptation in the context of significant risk or adversity. In the early 1970s, researchers began to discuss the importance of observing why some individuals did not develop psychopathological troubles in spite of being at risk. Over the past 30 years, real advances have occurred in understanding the complexity of causality and the interaction of multiple risks and protective factors in the process of resilience.

Two major approaches have characterized the research in this domain: the variable-focused approach and the person-focused approach. Many variable-based models conceptualized interactions and/or correlations between individual environmental risk and protective factors. These models have been extended with recent studies investigating the link between genetic risks and resilience. From a genetic perspective, resilience could be understood as the extent to which an individual who possesses a genetic risk for psychopathology does not develop troubles. But, even if most studies have been concerned with dividing population variance into effects attributable to genes and those attributable to environment, it now seems clear that other effects exist. Examples of correlation models (rGE) underline the need to differentiate the genetic and environmental mediation of risk processes and of moderation or resistance to them.

To clarify this new framework, an example of study of resilience in families having an autistic child was proposed. Data from twin studies and family studies offered strong support for the genetic contribution to autism. Studies in relatives of autistic persons extended these results by indicating a similar pattern of social and/or communication difficulties in first degree or more distant relatives of the child (the broader autism phenotype). In addition to genetic factors, growing up with an autistic sibling is expected to cause psychological and emotional difficulties in family members. Studies in siblings of autistic individuals have shown that they were at risk of psychiatric disorders as major depression and anxiety disorders in these subjects have been found to be twofold greater than in controls. However, studies investigating the psychological adjustment in siblings of autistic individuals showed no significant differences with controls. Some of these contradictions may be attributed to methodological issues, but the question remains concerning the validity of employing the term of 'resilience' in this research domain. There is

Adresse e-mail : gousse@creteil.inserm.fr (V. Goussé).

a growing acceptance of the need to study and question the various methodological hazards that could lead to false impressions of resilience. Studies in the area of resilience should follow interdisciplinary and multiple levels of analysis perspectives. Such investigations may reveal that genes may also serve as a protective function for individuals facing adversity. Resilience could help to broaden the understanding of developmental processes that may not be so evident in normative environments.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Autisme ; Facteurs de risque et de protection ; Génétique ; Résilience

Keywords: Autism; Genetics; Resilience; Risk and protective factors

Dans l'introduction de l'ouvrage collectif qu'elle a dirigé, Sunya Luthar [25] définit le terme de résilience comme « la manifestation d'une adaptation positive en dépit d'un contexte environnemental particulièrement difficile ». L'étude de la résilience ne peut se concevoir qu'à travers un champ théorique circonscrit, jalonné par des modèles descriptifs et explicatifs de plus en plus précis et vérifiés par le biais de programmes d'intervention axés sur la prévention ou la médiation. Cet article tentera d'apporter une contribution originale aux nombreuses études déjà menées dans ce domaine et, en s'appuyant sur des travaux récents en génétique, de discuter la possibilité d'appliquer un modèle de la résilience à l'autisme.

1. Différents modèles de résilience

Les travaux de Garnezy sur la schizophrénie sont à l'origine de l'étude sur la résilience : ces recherches ont d'abord visé une meilleure compréhension de l'étiopathogénie du trouble [11] puis l'étude des facteurs de risque chez les enfants des personnes atteintes [12,13]. Les recherches ont alors permis de mettre en évidence la capacité de nombreux enfants, considérés « à risque » au plan psychopathologique, à se développer normalement. Les notions de « compétence » et de « développement », issues de la psychopathologie développementale, ont étayé et jalonné ce nouveau domaine de recherche, s'opposant ainsi au déterminisme alors prôné par différents modèles en psychopathologie. Dans le but de préciser les corrélats sous-tendus par la notion de résilience, les recherches ont alors visé à définir de la manière la plus opérationnalisable possible les caractéristiques de la personne résiliente. Masten et Coatsworth [27] ont proposé deux critères descriptifs indispensables :

- a) que la personne ait un niveau satisfaisant de fonctionnement général ;
- b) qu'elle connaisse (ou ait connu) des difficultés importantes dans sa vie.

Ces critères peuvent sembler larges et rendre impossible toute étude ; en effet, comment homogénéiser des variables portant sur le « bien-être » d'un individu et comment pondérer la multiplicité des incidents de vie ? Les champs d'étude de la résilience paraissent donc vastes et hétérogènes : ils renvoient à l'étude développementale de l'individu au plan de son adaptation personnelle et sociale, dans des cadres environnementaux variables mais toujours aversifs, allant de la maladie mentale à des contextes sociaux défavorisés, voire d'extrême déprivation, comme la guerre ou les désastres naturels. De fait, l'existence d'une grande différence inter-individuelle paraît évidente et la

résilience ne peut avoir la même connotation selon le poids des facteurs de risque. Malgré l'étendue des champs de recherche dans le domaine de la résilience, deux approches majeures ont cependant pu être relevées : l'approche centrée sur les variables et l'approche centrée sur l'individu [27-29].

Les études centrées sur les variables ont permis l'élaboration de modèles visant à tester le poids et l'effet des différentes variables contributives sur le processus de résilience [14,26]. Certaines variables ont ainsi acquis un statut de facteurs de protection, telles des capacités intellectuelles préservées, une bonne estime de soi ou un support parental adapté. En se cumulant (dans des modèles additifs) ou en se compensant (dans des modèles compensatoires), elles sont censées favoriser le processus menant à la résilience. Ces modèles ont eu un impact essentiel tant au plan théorique que pratique, puisqu'ils ont permis l'élaboration de programmes d'intervention auprès des personnes en difficulté.

De manière complémentaire, l'approche centrée sur l'individu a permis de définir les caractéristiques psychologiques des personnes résilientes, en opposition à celles observées chez d'autres personnes exposées aux mêmes facteurs de risque, et qui n'ont cependant pu surmonter les difficultés.

Sur la base de ces deux approches, l'élaboration de nouveaux modèles de résilience a permis la description des interactions et/ou des relations existant entre deux groupes de variables : les facteurs de risque et de protection. L'article de Garnezy [15], établissant un bilan des études menées jusqu'alors, a souligné l'existence de trois catégories de facteurs de protection, ces données ayant été confirmées dans des recherches ultérieures [24,28,39]. On distingue d'abord les *facteurs individuels*, caractérisés par de bonnes compétences intellectuelles, une estime de soi et un tempérament positif ; puis, les *facteurs familiaux*, comprenant un sentiment de bienveillance, une cohésion et l'implication des membres de la famille ; enfin les *facteurs sociaux* extérieurs à la famille, comme la présence forte d'intervenants, d'éducateurs et/ou de l'école. Les modèles centrés sur l'étude des facteurs de protection visent à souligner la capacité de l'environnement à modérer les facteurs de risque inhérents à certaines situations précaires ou dangereuses. Masten et Powell [29] soulignent cependant qu'il serait vain de croire à l'unicité d'un seul facteur de risque par situation et que c'est l'interaction et l'impact respectifs de plusieurs facteurs qui doivent faire l'objet d'étude des modèles proposés.

Mais, des études plus récentes tendent à montrer qu'une attention toute particulière devrait également être portée aux processus et mécanismes spécifiques impliqués dans la trans-

mission des facteurs de risques [35,36]. L'étude de ces facteurs dans le champ de la psychopathologie a donné lieu à de très nombreux travaux. Si l'importance des études génétiques dans la compréhension de troubles tels que la schizophrénie ou l'autisme est aujourd'hui indéniable, quelle peut être leur influence dans les recherches sur la résilience ?

2. Génétique et résilience

Rutter [36] souligne que les processus menant à la résilience ne peuvent être envisagés uniquement lors d'une période temporellement délimitée – celle de la réponse de l'individu confronté à un (des) événement(s) traumatisant(s) – mais au contraire que l'étude de ces processus doit porter sur la vie entière de la personne afin de mieux cerner les mécanismes la sous-tendant. Si les facteurs de risque et de protection trouvent un point d'ancrage dans le domaine de la génétique, ce rapprochement devrait permettre un enrichissement des notions envisagées au plan psychologique [17].

L'apport de la génétique dans la compréhension des troubles psychiatriques est actuellement indéniable. Il faut cependant se garder des simplifications menant à concevoir la liaison gènes-comportements comme unidirectionnelle [21]. En effet, si la notion d'interaction permet de décrire la relation entre génétique et environnement ($G \times E$), elle ne suffit pas à rendre compte de la résilience : l'existence de corrélations entre gène-environnement (rGE) doit également être envisagée [35]. Ces deux notions vont être exposées car elles sont à la base de modèles applicables à différentes pathologies et notamment à l'autisme.

L'interaction gènes-environnement ($G \times E$) se réfère à des différences individuelles dans la sensibilité à l'environnement, ces différences étant liées à des facteurs génétiques. Les études s'appuient sur des modèles confrontant le poids des facteurs de risque face aux facteurs de protection, au plan tant environnemental que génétique. En effet, nombre d'études en génétique moléculaire ont d'ores et déjà permis de montrer le rôle de certaines variations génétiques (allèles) lorsqu'elles sont associées à des facteurs de risque environnementaux : l'étude de Mayeux *et al.* [30] a par exemple démontré que certains individus porteurs d'un allèle particulier (Apo-E-4) avaient moins de risque de développer la maladie d'Alzheimer après un traumatisme crânien que ceux qui n'en étaient pas porteurs. Dans le domaine de la résilience, il n'existe à notre connaissance qu'une étude [6] tendant à montrer que les enfants victimes de maltraitance et porteurs d'une variante génétique associée avec un haut niveau de monoamine oxydase A (enzyme métabolisant pour un neurotransmetteur) étaient moins susceptibles de développer des comportements antisociaux que ceux ne présentant pas cet allèle. D'autres recherches de ce type vont certainement voir le jour dans les années futures. Mais, nous allons voir que ce type de modèle peut être enrichi par le biais d'une approche centrée sur la *nature des relations* entretenues par les facteurs génétiques et environnementaux.

La notion de corrélation entre gènes-environnement (rGE) décrit l'influence (plus ou moins directe) de certains facteurs

génétiques sur l'exposition du sujet à des facteurs de risque environnementaux [34]. Les corrélations gènes-environnement sont pondérées par l'impact respectif de ces deux variables, et donnent lieu à des modèles mettant en jeu des phénomènes « en cascade » : si les facteurs de risque génétiques peuvent être à l'origine de facteurs de risque psychopathologiques chez un sujet, le lien de cause à effet n'est cependant pas direct. Un exemple est nécessaire afin d'éclairer ces modèles complexes : des études [1] ont montré le rôle des facteurs génétiques dans l'alcoolisme, en particulier leur influence durant la grossesse, par l'exposition du fœtus à l'absorption de substances pathogènes pour son développement. Rutter [36] montre ainsi que les facteurs de risque psychopathologiques chez l'enfant vont *au-delà* de l'interaction entre facteurs de risque génétiques et facteurs environnementaux, puisque relevant, comme dans l'exemple précédent, d'une exposition à l'alcool durant la vie intra-utérine. En dehors des facteurs de risque environnementaux et génétiques, il existe donc un troisième groupe de facteurs qui résulte des corrélations entre les deux groupes de facteurs précédents.

L'intérêt de ces modèles en psychopathologie porte sur la mise en évidence de relations d'une grande complexité entre facteurs de risque et de protection ; en effet, l'abandon d'un ancien déterminisme ne doit pas mener à un nouveau déterminisme génétique. Que peuvent alors nous apporter ces modèles dans le cadre des études sur l'autisme ? La dernière partie de l'exposé tentera de contribuer à l'élaboration de nouvelles recherches sur ce sujet.

3. Résilience et autisme

Les modèles d'interaction ($G \times E$) et de corrélation (rGE) entre des facteurs de vulnérabilité génétiques et environnementaux peuvent être d'une grande utilité s'ils sont appliqués à la résilience et à l'autisme. En effet, il apparaît maintenant clairement que des influences génétiques ont un poids important dans le développement de cette pathologie [3,9]. Depuis plus d'une dizaine d'années, des études sont menées chez des apparentés (parents, fratrie) de personnes atteintes d'autisme afin d'observer la présence éventuelle de caractéristiques biologiques, cliniques et cognitives particulières – des *endophénotypes* [10,23] – qui seraient les marqueurs-traits d'une susceptibilité à la maladie. L'idée sous-jacente est que certains de ces traits pourraient être transmis génétiquement, ce qui expliquerait leur présence plus fréquente parmi les apparentés des personnes atteintes que dans la population générale. C'est ce que montrent les travaux ayant observé des taux sérotoninergiques plus élevés, la présence plus fréquente de troubles de la personnalité ou de déficits cognitifs chez ces apparentés que dans la population générale [pour revue : 18]. Sans entrer dans la discussion de ces travaux, il semble néanmoins qu'une divergence existe quant aux résultats observés dans les fratries d'enfants souffrant d'autisme. Si l'existence de facteurs de risque est une hypothèse valide à étudier au sein de ces familles, leur caractérisation est loin de faire l'unanimité : en effet, Pilowsky *et al.* [31] utilisent des échelles mesurant l'ajustement social et émotionnel afin d'observer les facteurs de risque et de protec-

tion dans les fratries d'enfants souffrant soit d'autisme ($n = 30$), de troubles du langage ($n = 30$) ou de retards mentaux d'origine génétique ($n = 28$). Les auteurs montrent que quatre enfants appartenant à la fratrie des patients autistes ont reçu un diagnostic de troubles psychopathologiques (selon le DSM-IV), et respectivement trois et sept dans les fratries d'enfants avec retards mentaux et troubles du langage. Les sujets restants sont décrits comme sans difficulté particulière comparativement à des normes établies pour ces échelles, aucun groupe de témoins n'ayant été inclus dans cette étude. Dans leur conclusion, Pilowsky *et al.* [31] soulignent que la grande majorité des sujets appartenant à la fratrie de familles ayant un enfant autiste se développent normalement, en dépit de facteurs de risque biologiques et environnementaux importants. Les auteurs en concluent à la résilience de ces frères et sœurs. Si cette conclusion mérite d'être discutée (nous y reviendrons dans la conclusion), il semble qu'une plus grande attention doive également être portée à l'homogénéisation des critères de recrutement des familles ayant un enfant autiste, puisque la comparaison entre des fratries vivant aux côtés d'un enfant souffrant d'un autisme de « haut-niveau » ou d'un autisme avec un fort retard mental n'a certainement pas la même implication sur les difficultés observées. Il est de même fort probable que les facteurs de risques génétiques ne soient pas identiques dans ces deux groupes de familles. Si l'étude de Pilowsky *et al.* [31] conforte certains résultats antérieurs [4,20], la littérature apporte également des résultats plus contradictoires : ainsi certaines recherches montrent une absence de différences significatives entre les fratries d'enfants autistes et des groupes de témoins (fratries d'enfants avec un syndrome de Down) en ce qui concerne l'ajustement des comportements sociaux et l'estime de soi [2,33], cependant que d'autres études observent des résultats inverses [19,38]. De plus, d'autres recherches mettent en évidence un taux plus important de troubles psychopathologiques dans ces mêmes fratries comparativement à des populations de témoins [5,16,32]. Ces résultats divergents amènent quelques remarques : d'un point de vue méthodologique, il semblerait d'abord important de confronter au sein d'une même étude les données portant sur l'ajustement psychologique et social aux données cliniques, afin d'observer une éventuelle relation. Il apparaît également essentiel d'homogénéiser (et de comparer) les groupes de fratries selon le trouble autistique impliqué dans les familles. De plus, l'étude de la résilience implique nécessairement l'observation de différences individuelles, non observables par l'analyse statistique classique de moyennes intergroupes. Si l'hétérogénéité est une caractéristique majeure de l'autisme, elle doit certainement s'appliquer à l'étude de la résilience dans les fratries. Enfin, la complexité des relations existant entre facteurs de vulnérabilité génétiques et facteurs de risque environnementaux est telle qu'elle mérite une compréhension théorique menant nécessairement à une avancée pratique et surtout préventive. Les études futures devront éclaircir les relations entre facteurs de vulnérabilité génétiques et environnementaux, ces derniers étant liés au stress de vivre auprès d'un enfant souvent très lourdement handicapé. Si un modèle interactif est très probablement envisageable, il serait

néanmoins intéressant de tester un modèle de corrélations, en observant les impacts possibles de l'interaction ($G \times E$) sur le risque de développer un trouble psychopathologique dans les fratries d'enfants autistes.

4. Conclusion

Au terme de cet article, il est important de souligner que, de manière générale, les études en génétique ont été guidées par l'hypothèse d'un lien univoque entre gènes-maladie, mais que ce postulat n'est pas applicable dans le cadre des troubles psychiatriques complexes [18]. Actuellement, un courant de recherches en psychiatrie génétique [7,8,37] tend plutôt à démontrer le rôle de certains allèles ayant une prévalence importante dans la population générale et supposés jouer le rôle de « facteurs de protection » contre un environnement pathogène. Caspi *et al.* [7] étendent la notion « d'environnement pathogène » aux facteurs environnementaux traumatisants et/ou stressants rencontrés par certaines personnes au cours de leur vie. Les auteurs montrent que c'est l'interaction entre facteurs pathogènes et de vulnérabilité génétique qui peut donner lieu au développement de troubles psychopathologiques chez certains individus. Cependant, si ce modèle interactif paraît valide, il n'aboutit pas à un nouveau déterminisme génétique. En effet, Kaufman *et al.* [22] élargissent les résultats obtenus par Caspi *et al.* [7] à une population d'enfants ayant subi des maltraitements. Ces auteurs étudient le lien entre la présence d'une variation du gène transporteur de la sérotonine (5-HTT) et le risque de développer une dépression, après des événements de vie traumatisants (ici la maltraitance). Les résultats montrent que l'un des deux allèles (allèle « s ») du gène 5-HTTLPR confère une vulnérabilité à la dépression ou aux troubles thymiques, mais uniquement en cas de maltraitance. En effet, dans la population de témoins, cet allèle n'a pas d'effet sur la survenue d'un trouble de l'humeur. De plus, les auteurs démontrent qu'un support social adapté modère significativement la survenue des troubles chez les sujets ayant connu des maltraitements et porteur de cet allèle « s ». Mais, il est important de souligner que sur l'ensemble des enfants maltraités inclus dans l'étude (enfants âgés de 5 à 15 ans), 23 % sont diagnostiqués comme souffrant de dépression ou troubles dysthymiques ; de fait, 77 % ne développent aucune pathologie. Il faut cependant garder à l'esprit que l'âge de début des troubles thymiques s'étend jusqu'à une période avancée de la vie adulte. Ces chiffres soulignent cependant que moins d'un tiers des enfants ayant connu des événements de vie traumatisants développent un trouble psychiatrique. La résilience ne peut-elle alors être envisagée comme un processus « ordinaire » [28] de la vie mentale ? Les réponses à cette question sont loin d'être simples. De même, dans le cadre des études menées auprès des fratries d'enfant souffrant d'autisme, le terme de « résilience » est-il opportunément employé ? Dans leur discussion, Pilowsky *et al.* [31] soulignent que l'absence de difficultés dans les fratries de personne autiste rassurerait les parents sur leurs capacités à être de « bons parents ». Ce point de vue, s'il est acceptable, ne justifie en rien qu'on parle de résilience sans se référer à une définition claire du terme. Les recherches à venir doivent éviter

une extension abusive de la notion de résilience, nuisible à sa reconnaissance théorique et limitant sa portée préventive, essentielle d'un point de vue thérapeutique.

Remerciements

Je remercie le Pr S. Ionescu qui a guidé l'élaboration théorique de ce texte et le Pr O. Bourguignon pour ses relectures et corrections ayant mené au texte final.

Références

- [1] Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592–606.
- [2] Bagenholm A, Gillberg C. Psychosocial effects on siblings of children with autism and mental retardation: a population-based study. *J Ment Defic Res* 1991;35:291–307.
- [3] Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63–77.
- [4] Bauminger N, Yirmiya N. The functioning and well being of siblings of children with autism : Behavioral genetic and familial contributions. In: Burack J, Charman T, Yirmiya N, Zelazo PR, editors. *The Development of autism: Perspectives from theory and research*. Hillsdale, NJ: Erlbaum Press; 2001.
- [5] Bolton PF, Pickles A, Murphy M, Rutter M. Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation. *Psychol Med* 1998;28:385–95.
- [6] Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002; 297:851–4.
- [7] Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–9.
- [8] Cicchetti D, Blender JA. A multiple-levels-of-analysis approach to the study of developmental processes in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17325–6.
- [9] Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. *Nature* 1977;265:726–8.
- [10] Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:587–92.
- [11] Garnezy N, Rodnick EH. Premorbid adjustment and performance in schizophrenia: implications for interpreting heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1959;129:450–66.
- [12] Garnezy N. Children at risk: the search for the antecedents of schizophrenia. Part II: ongoing research programs, issues, and intervention. *Schizophr Bull* 1974;9:55–125.
- [13] Garnezy N, Streitan S. Children at risk: the search for the antecedents of schizophrenia. Part I. Conceptual models and research methods. *Schizophr Bull* 1974;8:14–90.
- [14] Garnezy N, Masten AS, Tellegen A. The study of stress and competence in children: a building block for developmental psychopathology. *Child Dev* 1984;55:97–111.
- [15] Garnezy N. Stress, competence, and development: continuities in the study of schizophrenic adults, children vulnerable to psychopathology, and the search for stress-resistant children. *Am J Orthopsychiatry* 1987; 57:159–74.
- [16] Gold N. Depression and social adjustment in siblings of boys with autism. *J Autism Dev Disord* 1993;23:147–63.
- [17] Goussé V, Plumet MH, Chabane N, Mouren-Simeoni MC, Ferradian N, Leboyer M. Fringe phenotypes in autism: a review of clinical, biochemical and cognitive studies. *Eur Psychiatry* 2002;17:120–8.
- [18] Hamer D. Genetics. Rethinking behavior genetics. *Science* 2002;298:71–2.
- [19] Hastings RP. Behavioral adjustment of siblings of children with autism engaged in applied behavior analysis early intervention programs: the moderating role of social support. *J Autism Dev Disord* 2003;33:141–50.
- [20] Kaminsky L, Dewey D. Psychosocial adjustment in siblings of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43:225–32.
- [21] Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998;155:457–69.
- [22] Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 17316–21.
- [23] Leboyer M. Searching for alternative phenotypes in psychiatric genetics. *Methods Mol Med* 2003;77:145–61.
- [24] Luthar SS, Cicchetti D, Becker B. The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev* 2000;71:543–62.
- [25] Luthar SS. Resilience and vulnerability. Adaptation in the context of childhood adversity. Cambridge University Press; 2003.
- [26] Masten AS, Garnezy N, Tellegen A, Pellegrini DS, Larkin K, Larsen A. Competence and stress in school children: the moderating effects of individual and family qualities. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29:745–64.
- [27] Masten AS, Coatsworth JD. The development of competence in favorable and unfavorable environments. Lessons from research on successful children. *Am Psychol* 1998;53:205–20.
- [28] Masten AS. Ordinary magic. Resilience processes in development. *Am Psychol* 2001;56:227–38.
- [29] Masten AS, Powell JL. A resilience framework for research, policy, and practice. In: Luthar SS, editor. *Resilience and vulnerability. Adaptation in the context of childhood adversity*. Cambridge University Press; 2003. p. 1–25.
- [30] Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, Tang MX, Ginsberg H, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:555–7.
- [31] Pilowsky T, Yirmiya N, Doppelt O, Gross-Tsur V, Shalev RS. Social and emotional adjustment of siblings of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:855–65.
- [32] Piven J, Gayle J, Chase GA, Fink B, Landa R, Wzorek MM, et al. A family history study of neuropsychiatric disorders in the adult siblings of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29: 177–83.
- [33] Rodrigue JR, Geffken GR, Morgan SB. Perceived competence and behavioral adjustment of siblings of children with autism. *J Autism Dev Disord* 1993;23:665–74.
- [34] Rutter M, Dunn J, Plomin R, Simonoff E, Pickles A, Maughan B, et al. Integrating nature and nurture: implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 1997;9:335–64.
- [35] Rutter M, Silberg J. Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. *Annu Rev Psychol* 2002;53:463–90.
- [36] Rutter M. Genetic influences on risk and protection. Implication for understanding resilience. In: Luthar SS, editor. *Resilience and vulnerability. Adaptation in the context of childhood adversity*. Cambridge University Press; 2003. p. 489–509.
- [37] Silberg J, Rutter M, Neale M, Eaves L. Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. *Br J Psychiatry* 2001;179:116–21.
- [38] Verte S, Roeyers H, Buysse A. Behavioural problems, social competence and self-concept in siblings of children with autism. *Child Care Health Dev* 2003;29:193–205.
- [39] Werner E. Protective factors and individual resilience. In: Shonkoff JP, Meisels SJ, editors. *Handbook of early intervention*. (2nd ed.). New York: Cambridge University Press; 2000. p. 115–32.