

LA RECHERCHE CANADIENNE SUR LE DÉVELOPPEMENT DES JEUNES ENFANTS EN 2004

LE MONDE S'ARRÊTE-T-IL À LA GÉNÉTIQUE?

par Richard E. Tremblay, directeur du CEDJE

En 1968, un de mes professeurs d'études supérieures recommandait un livre intitulé *Beyond reductionism: New perspectives in the life sciences*¹. Cet ouvrage cherchait à contrebalancer la « conception étroitement biologique du comportement humain » qui avait « envahi » les sciences de la vie. La génétique moléculaire en était principalement responsable et le fondateur d'un célèbre département de génétique, l'embryologiste C. H. Waddington, tentait de convaincre ses collègues que le monde ne s'arrêterait pas à la génétique moléculaire.

Il a été loin d'y parvenir : à sa mort, en 1975, la génétique moléculaire était florissante. Si vous n'avez pas remarqué comment la génétique a envahi la recherche sur le développement des jeunes enfants, jetez un coup d'œil à notre quatrième palmarès des dix meilleures publications de chercheurs canadiens et vous en serez convaincus. La moitié d'entre elles contiennent des analyses génétiques sous une forme ou sous une autre.

Les gènes sont au goût du jour. Mais portez attention à l'étude sur les soins en bas âge (page 4) et à notre chercheur vedette

(page 2). Le rêve de Waddington a enfin fait son chemin. Il a inventé le terme « épigénétique », employé par Michael Meaney et Moshe Szyf pour décrire leur étonnante découverte : les gènes sont activés ou non par la quantité de léchage qu'un raton reçoit de sa mère. Ce léchage se transforme en signal chimique qui dit aux gènes de s'activer. Après la « programmation génétique », nous en sommes maintenant à la « programmation environnementale. »

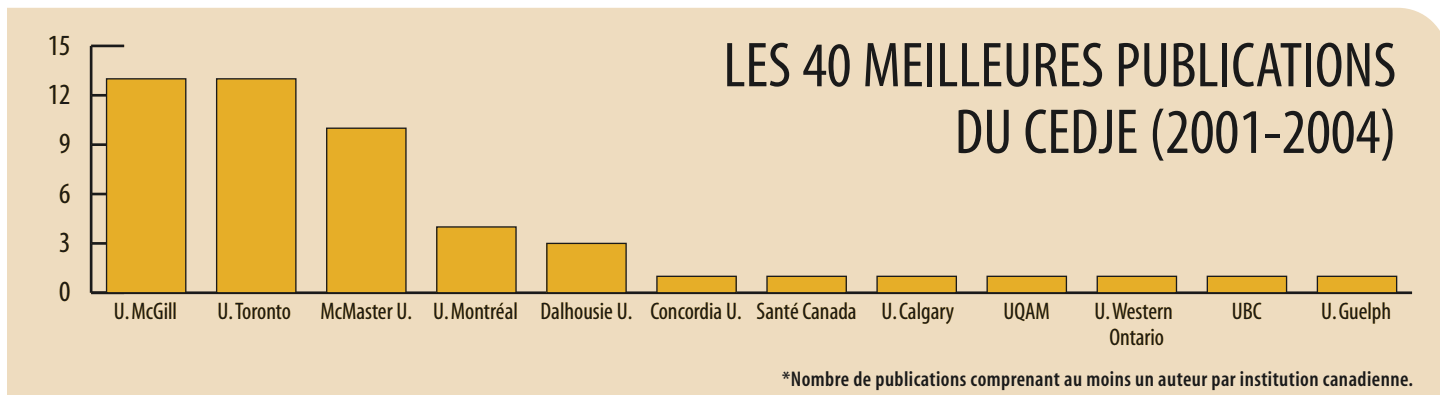
Notre chercheur vedette canadien, Michael Meaney, a commencé par étudier le comportement social chez les rats, y com-

pris les jeux de bataille, puis les effets à long terme du comportement maternel sur la réaction au stress de leurs petits. Quatre de ses publications ont été citées à notre palmarès des dix meilleurs travaux des quatre dernières années. Son œuvre a même attiré l'attention du Dalai-Lama qui l'a invité pour parler de ses découvertes. Une invitation à recevoir le prix ultime des mains du roi de Suède à Stockholm, un beau jour de décembre, ne serait pas surprenante.

Notre palmarès annuel des dix meilleurs articles scientifiques a désormais consacré quarante articles. Comme l'indique le graphique en bas de page, au moins un auteur par article appartient à une institution de recherche canadienne. Au moins un des auteurs de 13 de ces 40 articles provient de McGill ou de l'*University of Toronto*, tandis que *McMaster* en accueille au moins 10.

Les chercheurs canadiens qui produiront la prochaine génération de meilleurs travaux sur le développement des jeunes enfants devront vraisemblablement prendre la recommandation de C. H. Waddington au sérieux : pour comprendre le développement, nous devons tenir compte des gènes et de l'environnement. 🦋

¹Koestler A, Smythies JR. *Beyond reductionism: new perspectives in the life sciences [proceedings of] the Alpbach Symposium 1968*. London, England: Hutchinson; 1969.



LE DR MICHAEL MEANEY : PLUS DE CÂLINS, MOINS DE STRESS!

par Liz Warwick

Alors qu'il était un jeune étudiant de premier cycle, Michael Meaney hésitait entre la biologie et la psychologie. Puis, il a pris connaissance d'études montrant que la stimulation en bas âge pouvait modifier la réaction des rats au stress. « Une question s'est immédiatement imposée à moi : comment ces effets se produisent-ils et peuvent-ils durer toute la vie de l'animal? »

Le professeur James McGill des Départements de psychiatrie, et de neurologie et neurochirurgie de l'Université McGill, s'intéresse particulièrement aux soins maternels et aux répercussions de ces soins en fonction de leur qualité sur le développement intellectuel et l'aptitude à faire face au stress, plus tard dans la vie.

LES ACTIONS DE MAMAN MODIFIENT L'ADN

Un grand nombre de ses expériences récentes ont porté sur des animaux — souvent des rats — dont la qualité des soins dispensés à leur progéniture, en les léchant et en les toiletant, est soit élevée, soit faible. Meaney et ses collègues ont fait une découverte saisissante en étudiant des progénitures qui recevaient des soins de qualité différente : le type de soins dispensés par une mère à sa progéniture modifie la chimie de l'ADN de certains gènes impliqués dans les réactions au stress. Les rats qui ont été beaucoup léchés et toiletés produisent beaucoup moins d'hormones de stress dans une situation éprouvante ou stressante que ceux ayant reçu moins de soins. Ces effets persistent à l'âge adulte, point important, car les hormones de stress ont des effets à long terme sur le corps. La production excessive et persistante de ces hormones sur une longue période augmente le risque de problèmes chroniques, comme les maladies cardiaques et le diabète.

Les travaux de Meaney avec des animaux suggèrent que le sentiment de sécu-



DR MICHAEL MEANEY

rité est la clé de l'état de santé futur des enfants. « Une progéniture sécurisée, quelle que soit son espèce, sécrète des niveaux d'hormones de croissance supérieurs et des niveaux d'hormones de stress inférieurs. La nature des comportements qui favorisent le sentiment de sécurité chez les enfants devient dès lors une question essentielle. » Afin d'en savoir plus sur ces comportements — et les situations qui leur sont favorables ou défavorables — Meaney effectue en ce moment une part importante de sa recherche auprès de mères et d'enfants humains.

AIDER LES PARENTS À FAIRE FACE AU STRESS

Que ses travaux de recherche portent sur des êtres humains ou des animaux, Meaney soutient que leurs implications sont claires et font ressortir un grand besoin de politiques et de pratiques qui soutiennent les familles et les enfants, surtout pendant les premières années de vie. « La santé des femmes est cruciale », dit-il. « La santé mentale

« La santé mentale et physique de la mère est le facteur le plus important pour déterminer la qualité des interactions entre elle et sa progéniture »

et physique de la mère est le facteur le plus important pour déterminer la qualité des interactions entre elle et sa progéniture. C'est tout aussi vrai pour les rats que pour les singes et les êtres humains. »

Les décideurs politiques doivent cependant garder en tête que l'environnement conditionne les comportements parentaux tout comme les autres comportements. Les parents qui vivent dans la pauvreté, qui sont atteints de maladie mentale ou qui subissent un stress important sont donc beaucoup plus susceptibles d'être fatigués, irritables et anxieux. « Ces situations compromettent manifestement les interactions entre les parents et leurs enfants », dit-il.

Enfin, il conclut que les gens ont tendance à trop insister sur les différences entre l'espèce humaine et les autres espèces. « Le message fondamental pour les politiques publiques est le suivant : la santé de la mère détermine le développement et la santé de ses enfants. En fait, c'est tout aussi vrai pour les insectes que pour les êtres humains. » 🦋

STRESS EXCESSIF?

CELA REMONTE PEUT-ÊTRE À VOTRE ENFANCE!

par Liz Warwick

Peu de gens peuvent échapper aux pressions du monde moderne, mais certains semblent mieux réagir aux stress de notre entourage. Les chercheurs commencent à se pencher sur les réactions au stress et sur les raisons de leurs différences, d'une personne à l'autre. Une équipe de scientifiques canadiens a découvert un lien entre les réactions au stress et les soins reçus pendant les premières années de vie.

Les chercheurs ont sélectionné deux groupes d'adultes âgés de 18 à 30 ans. Un groupe a signalé avoir reçu de ses parents des soins positifs pendant l'enfance, alors que l'autre groupe indiquait avoir reçu des soins moins positifs. Les participants ont ensuite été placés dans une situation stressante. Ils devaient effectuer une série d'opérations mathématiques, tout en s'entendant dire qu'ils commettaient des erreurs et qu'ils devaient s'améliorer. Au cours de cette tâche stressante, les chercheurs ont mesuré les niveaux d'un produit chimique, la dopamine, par TEP ou tomographie par émission de positrons, dans une région particulière du cerveau (le striatum ventral). Des études sur les animaux ont révélé que le stress produit de la dopamine. Les chercheurs ont également mesuré les niveaux de cortisol, appelé l'hormone du stress.

MOINS DE SOINS, PLUS DE STRESS

Pour la première fois dans une étude sur les êtres humains, les chercheurs ont découvert que la dopamine était produite en situation de stress. Ils ont également découvert des niveaux de dopamine et de cortisol supérieurs dans le groupe ayant signalé avoir reçu moins de soins pendant l'enfance. La réaction physique de ce groupe au stress, mesurée par l'activité chimique dans le cer-

veau, était plus forte. Michael Meaney, un des chercheurs de cette étude, note que ces constatations sont conformes aux conclusions d'études effectuées sur les animaux : les soins dispensés par la mère en début de vie peuvent se répercuter directement sur le développement des systèmes de régulation cérébrale du stress.

Le Dr John C. LeBlanc, professeur adjoint de pédiatrie, psychiatrie, santé communautaire et épidémiologie à Dalhousie University, qualifie ces constatations de « provocantes ».

Elles donnent à penser que « le type d'approche parentale auquel nous sommes exposés conditionne définitivement nos réactions aux situations stressantes, mesurables d'après l'activité physique du cerveau. Toutefois, cette étude ne parvient pas à démontrer l'existence d'une relation de cause à effet, en raison du petit nombre de sujets et parce que l'approche parentale elle-même a été conditionnée, dans une certaine mesure, par le tempérament de ces sujets pendant leur enfance », note-t-il. Il ajoute cependant : « Ces constatations nous forcent à procéder à des recherches approfondies sur les effets à long terme de l'approche parentale sur le fonctionnement du cerveau, pour mieux comprendre comment optimiser son développement. »

Selon les conclusions de cette étude, les effets d'interventions précoces pourraient être positifs et à long terme, en particulier pour les enfants « à risque » de recevoir des soins insuffisants, explique George M. Tarabulsky, professeur à l'École de psychologie de l'Université Laval. « Les enfants qui grandissent dans une situation à haut risque sont souvent confrontés à d'importantes difficultés de développement associées à des problèmes d'internalisation et d'externalisation du comportement tout au long de leur



« Les soins dispensés par la mère en début de vie peuvent se répercuter directement sur le développement des systèmes de régulation cérébrale du stress »

vie », dit Tarabulsky. « Par conséquent, ces enfants sont surreprésentés (encore une fois pendant toute leur vie) dans l'ensemble des services assurés par la collectivité avec un coût humain et économique élevé. »

Les programmes d'intervention précoce visant à améliorer les compétences parentales et à renforcer l'attachement parent-enfant pourraient contrecarrer d'éventuels effets néfastes. « Une prévention de qualité dans les situations à haut risque peut améliorer le développement cérébral au cours de la petite enfance », explique Tarabulsky, ce qui se traduirait par un meilleur développement intellectuel, social et affectif des jeunes enfants. ¶

Réf.: Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [C-11] Raclopride. *Journal of Neuroscience* 2004;24(11):2825-2831.

LES SOINS REÇUS EN BAS ÂGE PROGRAMMENT CERTAINS TYPES DE GÈNES

par Liz Warwick

D'après une étude récente, les soins reçus pendant les toutes premières années s'inscrivent littéralement dans le corps. La recherche antérieure a révélé que les rats qui reçoivent beaucoup de soins maternels (léchage, toilettage et maternage) pendant les premiers jours de leur vie sont moins craintifs et produisent moins d'hormones de stress.

Toutefois, dans une nouvelle étude, les chercheurs ont examiné les différences épigénétiques réelles entre les cerveaux de rats que les mères ont plus ou moins maternés. Le niveau de méthylation de l'ADN (une modification chimique qui affecte l'expression d'un gène) dans une région clé de l'hippocampe variait chez les rats selon les soins qu'ils avaient reçus. Ces différences de méthylation de l'ADN persistaient à l'âge adulte et se répercutaient sur les réactions au stress de la progéniture. Des différences pouvaient également être provoquées grâce à une méthode appelée « adoption croisée » où des rats nés d'une mère qui prenait peu soin d'eux étaient confiés à une mère qui prenait beaucoup soin d'eux (et vice versa). Les chercheurs ont également découvert que les modifications de la méthylation de l'ADN se produisaient à l'intérieur de la fenêtre critique de la première semaine de vie. La méthylation pouvait également être manipulée par l'administration de certains produits chimiques à la progéniture, suggérant ainsi que les effets des soins maternels pourraient être potentiellement réversibles, plus tard dans la vie.

DES RÉACTIONS AU STRESS COMPARABLES

Le professeur Michael Meaney, un des chercheurs de l'étude, fait remarquer que



« Des soins de grande qualité pendant la petite enfance ont un impact considérable sur le bien-être futur de l'enfant »

bien que ce travail ait été effectué sur des animaux, ses implications pour la progéniture des êtres humains sont également importantes. « Les régions du cerveau qui régissent les réactions au stress sont très semblables chez le rat, le singe et l'homme. La nature des réactions est également très sem-

blable, ce qui n'est pas surprenant. » Toutefois, comme le signale Meaney, si les rats lèchent leurs petits, les êtres humains ne le font pas, alors il faut déterminer des types de comportements comparables au léchage, toilettage et maternage des animaux.

RENVERSER LES EFFETS NÉGATIFS PAR DES SOINS DE GRANDE QUALITÉ

Le professeur Moshe Szyf, du Département de pharmacologie et de thérapeutique de l'Université McGill et coauteur de l'étude, remarque que celle-ci met en lumière le rôle essentiel des premières années de vie. « Selon cette étude, des soins de grande qualité pendant la petite enfance ont un impact considérable sur le bien-être futur de l'enfant. Des soins négligents au début de la vie se traduiraient par un risque accru, entre autres, de pathologies comportementales. » Il ajoute qu'un aspect de cette étude est réconfortant : certains de ces effets négatifs peuvent être renversés en améliorant la qualité des soins.

« Cette étude fait ressortir que cette chaîne de transmission, entre les générations, d'une vulnérabilité à des pathologies comportementales peut être bloquée par des interventions appropriées et précoces dans la vie de l'enfant en lui fournissant des soins de grande qualité », dit Szyf. « La prestation de soins de ce type ouvre la voie à un meilleur avenir pour la société dans son ensemble », ajoute-t-il. « Les politiques en matière de soins à la petite enfance pourraient avoir des effets considérables sur l'éducation, le comportement et la santé plus tard à l'âge adulte, et par conséquent, une grande incidence sociale et économique. » 🦋

MAMAN MOINS STRESSÉE, BÉBÉ EN MEILLEURE SANTÉ!

par Liz Warwick

Les recommandations pour une grossesse saine incluent généralement une bonne alimentation, de l'activité physique modérée et l'absence de consommation d'alcool, de tabac et d'autres drogues. Toutefois, selon une recherche récente, un niveau de stress élevé est également à éviter car il est relié à des problèmes affectifs, intellectuels et comportementaux chez les futurs enfants. Une étude effectuée par des chercheurs canadiens permet maintenant de cerner certains effets précis du stress sur le développement du cerveau, ainsi que des moyens susceptibles de renverser ces effets négatifs.

Les chercheurs se sont intéressés à la production par le corps des cellules souches neuronales (CSN) à partir desquelles le système nerveux central se développe. Ils ont conçu une expérience pour évaluer comment le stress peut influencer à la fois la quantité et le fonctionnement de ces cellules chez les mamifères (dans ce cas-ci, des hamsters). Les chercheurs ont utilisé des modèles fréquemment employés pour induire un stress réversible chez les animaux et augmenter les soins dispensés par la mère. Ils ont d'abord immobilisé les femelles enceintes,

pendant de brèves périodes (stress prénatal), puis, après la naissance, ils ont placé les bébés dans un contenant spécial, tapissé d'un matériau doux pendant de brèves périodes (manipulation postnatale), ce qui amène davantage d'interactions mère-nourrisson.

LE STRESS RÉDUIT LE NOMBRE DE CSN

Les chercheurs ont découvert que le stress prénatal chez la mère réduit définitivement le nombre de CSN chez ses enfants. Le stress réduit également la multiplication de ces cellules dans le cerveau. Toutefois, la manipulation postnatale renverse les effets négatifs chez les bébés nés de mères stressées, en rapprochant leur nombre de CSN de celui des bébés nés de mères n'ayant jamais été stressées. Ce sont toutefois les nourrissons ayant bénéficié d'une manipulation postnatale, sans que leur mère ait été stressée, qui en ont tiré le plus grand profit. Ils avaient significativement plus de CSN.

Tod Kippin, actuellement professeur adjoint au Département de psychologie de

« Ces conclusions font ressortir l'importance des programmes de prévention qui, dès la grossesse, permettent aux mères à risque élevé d'organiser leur vie et de faire face au stress »

l'University of California, à Santa Barbara, et chercheur principal de cette étude, fait remarquer que la recherche chez les animaux et les humains a montré qu'un trauma précoce lié à l'environnement est un facteur commun à de nombreux troubles psychiatriques. « Cette étude permet d'identifier un sous-ensemble de précurseurs neurologiques qui jouent un rôle important dans le développement et qui sont vraisemblablement impliqués lorsque le fonctionnement cérébral et le comportement de l'adulte sont altérés », explique-t-il, ce qui pourrait conduire à de meilleurs traitements et davantage de prévention. Cette étude fait également ressortir l'importance de la période périnatale pour le développement optimal du cerveau. « Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que le neurodéveloppement des enfants devrait bénéficier d'une diminution du stress maternel avant la naissance et d'une augmentation des soins dispensés par la mère après la naissance. »

AIDER LES FEMMES ENCEINTES À FAIRE FACE AU STRESS

Mark Ellenbogen, titulaire de la Chaire de recherche du Canada en psychopathologie du développement au Centre de recherche en développement humain de l'Université Concordia, remarque : « Ces conclusions font ressortir l'importance des programmes de prévention qui, dès la grossesse, permettent aux mères à risque élevé d'organiser leur vie et de faire face au stress. » Ellenbogen ajoute que les soins prénataux pourraient être élargis afin d'inclure davantage le stress et les problèmes liés au stress. « De la même façon une intervention au cours des tout premiers jours de la vie d'un bébé peut se traduire par des effets bénéfiques à long terme pour sa santé », dit-il. « Ces résultats montrent que des soins prénataux sensibles ne sont pas seulement bénéfiques par eux-mêmes, mais qu'ils peuvent également renverser les effets nuisibles d'un dommage prénatal. »



Réf.: Kippin TE, Cain SW, Masum Z, Ralph MR. Neural stem cells show bidirectional experience-dependent plasticity in the perinatal mammalian brain. *Journal of Neuroscience* 2004;24(11):2832-2836.

DES PREUVES SUPPLÉMENTAIRES DE LA NATURE GÉNÉTIQUE DU TDAH

par Tracey Arial



Parents et enseignants sont souvent critiqués alors qu'ils s'épuisent à faire face à des enfants qui échouent en classe, réussissent mal aux tests normalisés ou se font peu d'amis. Les critiques se poursuivent même après le diagnostic de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez un enfant, parce que la nature génétique de cette maladie est peu connue du grand public.

Des chercheurs de 14 laboratoires du monde entier ont découvert des preuves statistiques de l'existence d'un lien génétique entre les parents et les enfants chez lesquels un TDAH a été diagnostiqué. Avant de travailler ensemble, les chercheurs connaissaient déjà l'existence d'une composante génétique du

TDAH, grâce à des recherches antérieures sur des familles, des jumeaux et des enfants adoptés. Ils savaient également que les médicaments qui bloquent la dopamine sont efficaces pour 70 % des personnes chez qui un TDAH est diagnostiqué et que plusieurs récepteurs pourraient être impliqués. Leur objectif consistait à confirmer une association entre le TDAH et le gène du récepteur D5 de la dopamine.

UNE COOPÉRATION INTERNATIONALE INHABITUELLE

Ils ont commencé par recruter des participants parmi les membres du réseau de collaboration sur le TDAH qui associe des chercheurs du monde entier. Les centres représentés dans cette étude ont transmis des données et au moins trois échantillons d'ADN d'enfants chez qui le TDAH a été diagnostiqué et d'un ou deux des parents, dans un souci de cohérence.

Au bout du compte, c'est l'ampleur de l'étude qui a permis ces résultats. Les chercheurs ont comparé la constitution génétique de 3 072 parents et de 1 980 enfants dans une modélisation statistique appelée méta-analyse. Ils ont découvert que l'incidence d'un marqueur particulier est largement supérieure aux prévisions, à la fois chez les enfants chez qui le TDAH a été diagnostiqué et chez leurs parents, confirmant ainsi la région génétique impliquée dans le TDAH. « Il est clair qu'un certain nombre de gènes vont être associés au TDAH et que nous ne les avons pas encore tous trouvés », explique Cathy Barr, du *Toronto Western Hospital Research Institute* et un des chercheurs canadiens de l'équipe.

« Cette étude est unique parce qu'elle fait la synthèse de données provenant de milieux, de familles et de laboratoires multiples »,

explique le Dr Russell Schachar, chercheur au Département de psychiatrie du *Hospital for Sick Children* de Toronto. « Il est politiquement difficile de faire contribuer des scientifiques à ce type d'étude. Je pense que 16 ou 17 facteurs de risque ont maintenant été identifiés pour le TDAH et la moitié d'entre eux l'ont été au laboratoire du chercheur Cathy Barr. La recherche moléculaire de son laboratoire est une des meilleures au monde. Au plan scientifique, ce qu'elle a réussi à faire et le type de personnes qu'elle a réussi à rassembler à ses côtés est impressionnant. »

« Quel soulagement pour les parents de ces enfants qui sont constamment jugés »

LES PARENTS ÉCHAPPENT AUX CRITIQUES

« Le changement le plus important pour les parents, c'est que cette étude confirme la nature familiale du TDAH. Cela donnera du poids aux parents devant les enseignants, les docteurs et d'autres personnes qui laissent entendre que de mauvaises habiletés parentales peuvent être à l'origine de la maladie », dit Cathy Barr. « Quel soulagement pour les parents de ces enfants qui sont constamment jugés », ajoute Francine Côté, directrice générale du Regroupement des associations PANDA du Québec et mère d'un jeune adulte atteint de TDAH. « Ces familles vivent le rejet et les critiques de leurs compétences parentales. L'impact de cette recherche est capital et nous souhaitons qu'elle continue à améliorer la vie des enfants atteints de TDAH, qui sont les futurs adultes. »

Réf.: Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, Smith SD, Lee SY, Levy F, Kent L, Middle F, Rohde LA, Roman T, Tahir E, Yazgan Y, Asherson P, Mill J, Thapar A, Payton A, Todd RD, Stephens T, Ebsstein RP, Manor I, Barr CL, Wigg KG, Sinke RJ, Buitelaar JK, Smalley SL, Nelson SF, Biederman J, Faraone SV, Gill M. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *American Journal of Human Genetics* 2004;74(2):348-356.

COMMENT LE SYNDROME DE TOURETTE VA-T-IL TOUCHER LA PROCHAINE GÉNÉRATION?

par Tracey Arial

Les enfants qui bougent ou s'expriment brusquement dans des situations inappropriées, peuvent en être embarrassés. Quand un enfant présente le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT), ce type d'incident peut survenir fréquemment. Ces épisodes de tics sonores ou moteurs vont et viennent et diminuent en fréquence après l'âge de 19 ans.

Des chercheurs de *Yale University* et de l'*University of Toronto* ont étudié 100 familles, chez qui le SGT a été diagnostiqué pendant quatre générations, pour essayer de comprendre sa fréquence chez certaines familles. « Plus de 80 % des patients que nous voyons à la clinique et qui participent aux études ont des parents au premier degré — frère, sœur, parent, enfant — qui présentent ce syndrome », explique Paul Sandor, un clinicien de Toronto qui a participé à cette étude.

Ce type de recherche a également gagné en importance, depuis que la prévalence de cette maladie, autrefois jugée rare, a été reconnue nettement supérieure. « Quand j'ai commencé à travailler avec ces patients, il y a environ 23 ans, on croyait que ce trouble se produisait chez une personne sur un million », explique Sandor. « On estime maintenant que la prévalence du SGT dans la population générale se situe quelque part entre 1 et 3 %. Dans une classe d'éducation spécialisée, cette prévalence se situe entre 7 et 15 %. »

Pour cerner des patrons héréditaires d'une génération à l'autre, les chercheurs ont dépisté 13 marqueurs différents et 25 variations dans les séquences de gènes du chromosome 17 chez deux familles multigénérationnelles. Ils ont ensuite élargi le groupe expérimental pour y inclure quatre familles nombreuses, puis 96 familles nu-

cléaires supplémentaires, chez qui ce syndrome avait été diagnostiqué chez un ou deux enfants.

« Il faut mieux traiter le syndrome de Tourette », explique Cathy Barr, chercheur canadien du *Toronto Western Research Institute* qui a participé à cette étude. Le problème est toutefois complexe. « Il est probable qu'une demi-douzaine de gènes au moins sont impliqués », explique Sandor. « Si nous pouvions les identifier précocement, nous pourrions mettre en place des interventions qui minimiseraient les effets des symptômes si et dès qu'ils apparaissent. »

Ces résultats indiquent que trois gènes d'une région du chromosome 17 sont susceptibles de protéger les individus contre le SGT ou de les y rendre vulnérables. Les deux premiers gènes conditionnent le développement et le fonctionnement du cerveau. Le troisième gène produit une protéine qui intervient dans la fabrication des microtubules, qui jouent un rôle crucial dans la séparation des chromosomes pendant la division cellulaire et dans la connexion des cellules nerveuses.

Ces résultats ont été reproduits depuis dans un troisième groupe de 200 familles à Montréal, explique le docteur Guy A. Rouleau, directeur de l'Institut de recherche sur le développement du cerveau à l'Université de Montréal et qui dirige un grou-



« C'est le premier élément vraiment probant qui démontre qu'un des gènes prédispose un individu de manière particulière »

pe lié au Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. « C'est le premier élément vraiment probant qui démontre qu'un des gènes prédispose un individu de manière particulière », dit-il. « Nous allons étudier beaucoup plus de marqueurs dans cette région... nous allons également continuer à étudier systématiquement de nombreuses autres familles. »

« Expliquer aux parents comment le SGT se manifeste dans une même famille les aiderait beaucoup », explique Sylvain Chouinard, directeur de la clinique Gilles de la Tourette à l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal, qui traite plus de 200 familles, chez lesquelles le SGT a été diagnostiqué chez un membre au moins. La question qu'il entend le plus souvent de ses patients, c'est : « Comment ma maladie va-t-elle se manifester chez mes enfants? » 🦋

PERCER LES MYSTÈRES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

par Liz Warwick

Pour les quelque 50 000 Canadiens qui vivent avec la sclérose en plaques (SP), comprendre les causes de cette maladie est un grand pas vers la prise de décisions éclairées en matière de traitements et de soins. Ces connaissances sont encore plus pertinentes pour la femme qui envisage avoir un bébé et qui doit évaluer le risque que son enfant développe la sclérose en plaques.

D'après les chercheurs, la sclérose en plaques apparaît quand des gènes et des facteurs environnementaux poussent le corps à attaquer les gaines de myéline ou enveloppes des nerfs et leurs fibres (axones) du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). L'inflammation, la perte de myéline, ainsi que les lésions axonales entravent la circulation normale des impulsions nerveuses dans les fibres nerveuses, ce qui se traduit par un large éventail de symptômes : perturbations visuelles, fatigue, problèmes de coordination et d'équilibre, faiblesse dans les membres et raideur musculaire.

LE RISQUE DE SP EST SUPÉRIEUR CHEZ LES DEMI-FRÈRES ET DEMI-SŒURS DU CÔTÉ MATERNEL

Une étude récente, dirigée par des chercheurs canadiens, suggère que les mères affectent significativement le risque d'apparition de la SP chez leurs enfants. Les chercheurs ont recueilli et analysé des données sur la fréquence de la SP chez les frères et sœurs biologiques et chez les demi-frères et les demi-sœurs pour étudier la présence éventuelle d'effets des parents d'origine. Ils ont découvert que, chez les demi-frères et demi-sœurs du côté maternel, le risque d'apparition de la maladie était de 2,35 %, alors qu'il était de 1,31 % du côté paternel. Cette recherche a également démontré que le risque d'apparition de la maladie était de 3,11 % chez les frères et sœurs biologiques.

Les docteurs A.D. Sadovnick, du Département de génétique médicale et de la Faculté de médecine de l'*University of British Columbia* et George Ebers, du Département de neurologie clinique d'*Oxford University*, au Royaume-Uni, sont les chercheurs principaux de cette étude. « *Bien que les résultats démontrent une incidence maternelle sur le risque d'apparition de la SP, il ne s'agit absolument pas d'une nette relation de cause à effet* », avertit Sadovnick. « *Il ne s'agit que d'un facteur parmi tant d'autres* », ajoute-t-elle. Les résultats de cette étude, associés à d'autres travaux entrepris par ces mêmes chercheurs dans le cadre de l'Étude canadienne coopérative sur la susceptibilité génétique à la SP, indiquent que les interventions pour prévenir ou réduire le risque d'apparition de la SP peuvent être avoir lieu au cours de la période prénatale ou en début de grossesse. « *Cette étude nous montre clairement que des interventions précoces seront à envisager* », explique Sadovnick.

DONNER AUX PARENTS LES INFORMATIONS DONT ILS ONT BESOIN

Le Dr William J. McIlroy, conseiller médical national de la Société canadienne de la sclérose en plaques, souligne que cette étude sur la susceptibilité génétique sera utile pour les personnes souhaitant avoir des enfants. « *Grâce aux résultats sur les demi-frères et les demi-sœurs, ainsi qu'à d'au-*



« Cette étude nous montre clairement que des interventions précoces seront à envisager »

tres données relevant du reste du projet, les personnes atteintes de SP et les membres de leur famille peuvent désormais recevoir des informations pratiques sur le risque pour eux-mêmes et pour leur progéniture à naître de développer la SP », commente-t-il.

Ces études permettent aux personnes atteintes de SP et à leur famille d'espérer de meilleurs traitements, plus de connaissances, mais aussi une meilleure prévention. 🦋

UN GÈNE « ÉBRÉCHÉ » DÉTIENT LA CLÉ D'UNE ANOMALIE CONGÉNITALE

par Liz Warwick

Le syndrome de Cornelia de Lange (SCDL) est une maladie génétique qui atteint environ un enfant sur 10 000. Portant le nom du pédiatre hollandais qui en a le premier identifié les symptômes, elle déconcerte depuis longtemps chercheurs et familles. Le SCDL produit une variété de symptômes, dont des déficiences cognitives, des troubles de la croissance, des anomalies des membres, des problèmes alimentaires, ainsi que des anomalies faciales caractéristiques. Les symptômes peuvent être légers à sévères, rendant ainsi le diagnostic difficile.

Cependant, des travaux innovateurs, effectués par des chercheurs du Canada et des États-Unis, ont identifié le gène responsable de nombreux cas de SCDL. Cette découverte permet non seulement un diagnostic plus précoce de cette maladie, mais elle ouvre également la voie à une meilleure compréhension d'autres anomalies congénitales d'origine génétique.

Les chercheurs ont analysé le génome (la constitution génétique de l'ADN d'un individu) de familles, dont plusieurs membres sont atteints du SCDL. Ils ont finalement isolé quatre régions clés et sont parvenus à identifier des mutations dans un gène de grande taille qu'ils ont appelé NIPBL, ce qui signifie *Nipped B-like*. Chez les drosophiles, les mutations d'un gène analogue, le gène *Nipped-B*, peuvent produire une aile anormale qui semble être « ébréchée » ou avoir été mordue. Le gène *Nipped-B* règle, chez les insectes comme chez les hommes, des signaux biologiques qui affectent le développement de nombreux systèmes du corps.

UN GÈNE QUI DÉTIENT LA CLÉ D'AUTRES MALADIES

« L'identification du gène NIPBL ouvre la voie à un diagnostic plus rigoureux du SCDL », dit le Dr Ian Krantz, de la Division of Human Genetics du Children's Hospital of Philadelphia, un des chercheurs principaux de cette étude. « La découverte d'une modification du gène du SCDL — une "mutation", comme nous l'appelons — nous permet de contrôler les parents pour savoir s'ils en sont

porteurs et de proposer aux familles inquiètes un dépistage prénatal », dit le Dr Krantz. Toutefois, la grande majorité des enfants présente une nouvelle mutation, non héréditaire, du NIPBL. Le Dr Krantz, qui dirige la seule clinique au monde à proposer des services complets aux enfants atteints du SCDL, ajoute que la découverte du gène a augmenté l'importance d'étudier ses effets. « Comme le NIPBL est un interrupteur principal qui règle en aval de nombreux gènes, un de nos objectifs consiste à cerner ces cibles en aval », explique-t-il. « Nous pourrions ainsi isoler les gènes responsables des différentes manifestations du SCDL, comme les anomalies cardiaques congénitales isolées, les fissures palatines, les pertes auditives, etc. Tout ceci se traduira par une amélioration des

diagnostics et de la gestion pour des enfants et des familles touchés par le SCDL. »

UN MEILLEUR DIAGNOSTIC EST DÉSORMAIS POSSIBLE

« La découverte du gène NIPBL est d'une importance cruciale pour les familles qui ne savent peut-être pas que leur enfant souffre de cette maladie », explique Kalia Kellogg, directrice des communications de la Cornelia de Lange-USA Foundation. « Ces familles passent parfois des années à la recherche d'un diagnostic exact du SCDL, surtout si les symptômes de l'enfant sont légers. Les tests génétiques vont résoudre ce problème », ajoute-t-elle. « Ils permettront aux parents d'avoir accès à des interventions et à des thérapies qui pourront améliorer à long terme le développement intellectuel, comportemental et physique des enfants. » Ces tests réconfortent également les familles dans une certaine mesure : « Cela permet aux familles de comprendre que cette maladie est la conséquence d'une mutation génétique aléatoire. Ce n'est pas quelque chose qu'elles ont ou n'ont pas fait pour leur enfant », conclut Kalia Kellogg. 🐾

« Cela permet
aux familles de
comprendre que
cette maladie est
la conséquence
d'une mutation
génétique aléatoire.
Ce n'est pas quelque
chose qu'elles ont ou
n'ont pas fait pour
leur enfant »



Réf.: Krantz ID, McCallum J, Descipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, Jukofsky L, Wasserman N, Bottani A, Morris CA, Nowaczyk MJM, Toriello H, Bamshad MJ, Carey JC, Rappaport E, Kawachi S, Lander AD, Calof AL, Li HH, Devoto M, Jackson LG. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila Melanogaster Nipped-B*. *Nature Genetics* 2004;36(6):631-635.

VACCIN ROR ET AUTISME : LES PARENTS PEUVENT

par Eve Krakow

DORMIR TRANQUILLES!

Au cours des sept dernières années, la possibilité d'un lien entre le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) et l'apparition de l'autisme a suscité beaucoup d'angoisse chez les parents, au moment de peser le pour et le contre de faire vacciner leur enfant. Toutefois, une étude récente, menée auprès de plus de 5 000 enfants confirme l'absence de lien entre le vaccin ROR et l'autisme et devrait enfin apaiser ces craintes.



La controverse a éclaté en 1998, lorsque le Dr Andrew Wakefield a évoqué la possibilité d'un lien entre le vaccin ROR et l'autisme. Bien que l'hypothèse du chercheur n'ait pas été étayée par des études subséquentes, le mal était fait : les parents étaient inquiets et la couverture vaccinale a décliné.

Dans le cadre de cette récente étude, les dossiers médicaux de plus de 5 000 enfants nés en 1973 ou plus tard ont été passés en

revue afin de déterminer si le vaccin ROR était associé à une augmentation du risque de développer l'autisme ou d'autres troubles envahissants du développement (TED). L'étude a été réalisée à partir de la U.K. General Practice Research Database, base de données contenant des informations sur des millions d'individus au Royaume-Uni. Aux fins de l'étude, les chercheurs ont généré un échantillon d'environ 1 400 enfants atteints d'autisme ou d'autres TED.

« Nous n'avons trouvé aucune preuve d'une quelconque corrélation entre le vaccin ROR et l'autisme », affirme Éric Fombonne, titulaire de la Chaire de recherche du Canada en pédopsychiatrie et coauteur de l'étude. Il souligne que les études castémoines comme celles-ci sont très précises. « Il est hautement improbable qu'un effet du vaccin, quel qu'il soit, ait pu nous échapper. »

Le chercheur croit que ces nouveaux résultats de recherche contribueront à modifier l'attitude du public à l'égard du vaccin. « Notre étude ajoute de nouveaux éléments probants. C'est maintenant aux professionnels de première ligne de la présenter de façon convaincante et d'insister sur l'absence de la preuve d'un lien. »

« Les gens doivent se rappeler les conséquences de la non-vaccination », ajoute-t-il. « Environ un million d'enfants à travers le monde meurent de la rougeole chaque année. » Même si la majorité des décès survient dans des pays en développement, ils se produisent aussi dans des pays développés. Il cite le cas de l'Irlande où, en 1999, à la suite de la polémique autour du vaccin ROR, la couverture vaccinale a chuté à 74 %,

donnant lieu à une épidémie massive au cours de laquelle 150 enfants sont tombés gravement malades et trois ont perdu la vie.

Selon le Dr Emmett Francœur, pédiatre à l'Hôpital de Montréal pour enfants, si la controverse n'a pas entraîné une baisse significative du taux de couverture vaccinale au Canada, elle a cependant engendré d'interminables discussions avec les parents quand venait le temps d'administrer le vaccin ROR à leurs enfants. Il considère que cette nouvelle étude est extrêmement rassurante.

« Les gens doivent se rappeler les conséquences de la non-vaccination. Environ un million d'enfants à travers le monde meurent de la rougeole chaque année »

« Comme il s'agit d'une étude de cas-témoins très rigoureuse et qui incluait des données antérieures à l'émergence d'un débat public sur la question, elle a une portée beaucoup plus importante que toutes les autres études », explique-t-il. « Ainsi, nous pouvons aujourd'hui affirmer avec conviction qu'il n'existe bel et bien pas de lien. »

« Les résultats de cette étude envoient un message clair et ferme », conclut le Dr Francœur. « Lorsqu'on parle dans le blanc des yeux à un parent inquiet pour son enfant, s'il subsiste la moindre lueur de doute, il le remarquera. Grâce à cette nouvelle étude, cette petite lueur de doute est maintenant dissipée. »

AUTISME

ET PERCEPTION DE LA VOIX

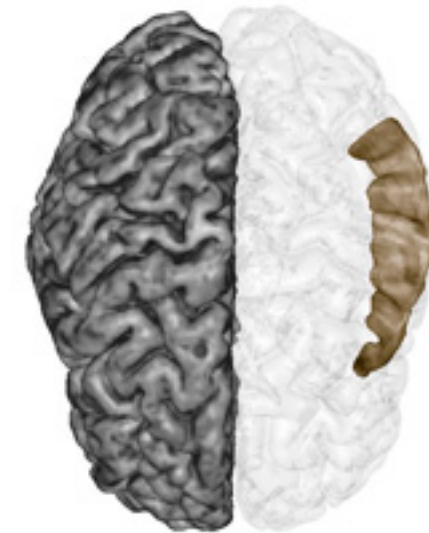
par Eve Krakow

Les enfants autistes ont souvent du mal à interpréter les situations sociales, car ils ne comprennent pas intuitivement l'état émotionnel et affectif des autres. Si les recherches antérieures ont mis l'accent sur la difficulté de ces enfants à décoder les visages, une nouvelle étude sur la perception de la voix suggère que la façon dont leur cerveau traite l'information auditive pourrait également être en cause.

L'étude a été menée auprès de cinq hommes adultes atteints d'autisme et de huit hommes adultes en bonne santé. Les chercheurs ont eu recours à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) afin d'identifier les régions cérébrales qui étaient activées chez les sujets lors de l'écoute de différents sons, vocaux et non vocaux. Une absence d'activation de l'aire spécifique de la perception de la voix a été mise en évidence chez quatre des cinq sujets autistes. En outre, lorsqu'on a par la suite demandé aux participants d'énumérer les sons qu'ils avaient entendus, les personnes autistes ont rapporté une très faible proportion de sons vocaux par rapport aux témoins.

« Nous savons depuis un certain temps que les enfants autistes ont des problèmes à décoder l'information véhiculée par le visage et par la voix, mais la recherche sur les bases neurobiologiques s'est jusqu'à maintenant concentrée sur la reconnaissance des visages », signale Pascal Belin, professeur à l'Université de Montréal et coauteur de l'étude. « Nos travaux donnent à penser que les personnes autistes pourraient présenter le même type de déficit dans la perception de la voix. »

Il faut mentionner que l'expérience n'était pas axée sur la parole, mais sur des sons vocaux. « La voix contient plus d'information



« Cette recherche confirme que les personnes atteintes d'autisme sont véritablement "câblées" pour traiter le monde différemment »

■ Activation cérébrale en réponse à des sons de voix humaine

que la parole », explique Belin. « Elle nous permet d'en déduire beaucoup sur l'identité et l'état affectif d'une personne. L'aptitude à déceler ces renseignements est très importante pour le développement des jeunes enfants », note Belin. « Au cours des premiers mois de la vie, la majorité de l'information que le bébé peut extraire des interactions avec ses parents n'est pas d'ordre linguistique, mais plutôt affectif et identitaire », souligne-t-il.

Le Dr Wendy Roberts, pédiatre spécialisé dans le développement au Hospital for Sick Children, à Toronto, explique que cette recherche confirme que les personnes atteintes d'autisme sont véritablement « câblées » pour traiter le monde différemment. « Cela implique que nous devons vraiment nous efforcer de comprendre comment intervenir, particulièrement pendant les premières années, où le cerveau est plus malléable, pour influencer le développement de voies qui, sans cela, resteraient inactives. »

Le Dr Roberts explique qu'une modification de leur attention à l'égard de la voix se produit chez les bébés atteints d'autisme avant 18 mois. « Ils entendent un tout petit

bruit de ventilateur que nous n'entendrions pas, mais vous pouvez leur dire tout ce que vous voulez, les appeler par leur nom et ils n'y prêtent pas attention. Nous sommes donc absolument persuadés que c'est autour de l'âge de la première année, entre 9 et 15 mois, que l'évolution d'un cerveau vulnérable à l'autisme se modifie et que le traitement de la voix devient différent. »

Ce type de recherche peut non seulement servir à tenter de repérer exactement à quel moment ces modifications se produisent, mais il peut également finir par déboucher sur une méthode d'identification des enfants qui présentent le risque le plus élevé. Les maigres ressources disponibles pourraient ainsi être affectées plus efficacement. « Les interventionnistes précoces et les orthophonistes font ce qu'ils peuvent, mais si nous pouvions mieux cerner le groupe qui présente le risque le plus élevé, si nous pouvions vraiment intervenir énergiquement auprès de ces enfants à 9 ou 10 mois, nous pourrions peut-être influencer le développement de leur cerveau », conclut le Dr Roberts. 🦋

LE JEU DE LA VACCINATION

par Eve Krakow

Lorsqu'ils décident de faire vacciner ou non leur enfant, les parents pèsent les avantages et les risques. Mais leur choix est aussi influencé par celui des autres. Par exemple, si toutes les personnes autour d'eux sont vaccinées, ils pourraient être tentés de ne pas faire vacciner leur enfant, le pensant alors protégé par l'immunité de groupe.

« Dans une situation semblable, le moindre risque perçu peut faire pencher la balance en faveur de la non-vaccination et entraîner une baisse du taux d'immunisation », signale Chris Bauch, mathématicien à l'University of Guelph, en Ontario.

En collaboration avec David J.D. Earn, mathématicien à McMaster University, en Ontario, Bauch s'est appuyé sur la « théorie des jeux » pour analyser le comportement humain au moment de décider de faire vacciner son enfant. Ils sont d'avis que ce type de modélisation pourrait s'avérer utile aux planificateurs des politiques.

La théorie des jeux repose sur la compréhension des interactions stratégiques au sein d'un groupe. « Le meilleur exemple est sans doute le poker, où vous définissez votre stratégie selon ce que vous croyez que les autres joueurs feront », explique Bauch. « Vous tentez d'optimiser vos gains. »

La principale prédiction de la recherche est que les taux de couverture vaccinale auront tendance à remonter plus lentement

qu'ils ne sont descendus après un phénomène d'inquiétude collective. De façon plus générale, les chercheurs veulent souligner le fait que lorsque la vaccination est volontaire, les taux de couverture sont inévitablement instables. « La politique de vaccination volontaire est victime de son propre succès », fait remarquer Bauch. « Une fois que la couverture vaccinale est jugée suffisante, les gens deviennent trop confiants. »

Selon Edward Kaplan, professeur de santé publique à la Yale School of Management spécialisé dans la modélisation mathématique comme outil d'aide à la décision, une des façons de combattre ce problème serait de mettre en place des mesures incitatives à la vaccination, telle une réduction des primes d'assurance. « Quand les gens agissent dans leur propre intérêt, on arrive rarement au résultat le plus favorable pour le groupe. »

Bauch croit que des études comme celles-ci sont susceptibles d'influencer les décideurs politiques, mais qu'il faudra encore un certain temps avant qu'un modèle permettant de répondre à des questions spécifiques de politique soit élaboré. ¶

« La politique de vaccination volontaire est victime de son propre succès »

Réf.: Bauch CT, Earn DJD. Vaccination and the theory of games. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101(36):13391-13394.

Le Bulletin est une publication du Centre d'excellence pour le développement des jeunes enfants, l'un des quatre Centres d'excellence pour le bien-être des enfants financés par l'Agence de santé publique du Canada. Les vues exprimées ici ne représentent pas nécessairement la position officielle de l'Agence de santé publique du Canada. Le Centre identifie et synthétise les meilleurs travaux scientifiques portant sur le développement social et affectif des jeunes enfants. Il diffuse ces connaissances aux planificateurs, aux prestataires de services et aux décideurs politiques.

Les partenaires du Centre sont l'Agence de santé publique du Canada, l'Université de Montréal, le Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, la Fondation Jules et Paul-Émile Léger, la Société canadienne de pédiatrie, l'Hôpital de Montréal pour enfants, la Fédération canadienne des services de garde à l'enfance, University of British Columbia, l'Institut national de santé publique du Québec, Dalhousie University, IWK Health Center, le Centre de Psycho-Éducation du Québec, Queen's University, la Commission de la santé et des services sociaux des Premières Nations du Québec et du Labrador, Investir dans l'enfance, la Fondation Lucie et André Chagnon.

Rédacteurs en chef : Emmanuelle Vèrès et Richard E.Tremblay
Collaboratrices : Tracey Arial, Eve Krakow, Liz Warwick
Révisseuses : Valérie Bell et Anne-Marie Powell-Evans
Révisseurs scientifiques : Madhur Anand, Pascal Belin, Julie Brousseau, Éric Fombonne, Nancy Laurin, George Tarabulsky
Caroline D'Arcy et Jean-Rémy Émorine
Traducteurs : Guylaine Couture
Mise en pages :
Impression : QuadriScan

Centre d'excellence pour le développement des jeunes enfants
GRIP-Université de Montréal
C.P.6128, Succursale Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3J7
Téléphone : (514) 343-6111, poste 2541
Télécopieur : (514) 343-6962
Courriel : cedje-ceecd@umontreal.ca
Site web : www.excellence-jeunesenfants.ca
ISSN 1499-6219
ISSN 1499-6227

Remerciements particuliers à la Fondation Jules et Paul-Émile Léger pour sa contribution financière à la production de ce bulletin.