

RÉSILIENCE

Les interrelations entre les gènes et l'environnement en lien avec le risque et la résilience chez les enfants

K. Lee Raby, M.A., Glenn I. Roisman, Ph.D.

Institute of Child Development, University of Minnesota, États-Unis

Octobre 2013

Introduction

Les scientifiques oeuvrant dans le domaine du développement de l'enfant reconnaissent depuis longtemps que les caractéristiques génétiques de l'enfant contribuent aux processus développementaux associés au risque d'issues problématiques et à la résilience. Par exemple, les études en génétique quantitative du comportement (par ex., celles menées auprès de jumeaux et d'enfants adoptés) ont souligné l'influence qu'a la génétique sur le comportement et le développement des enfants. On note dans ces recherches un intérêt croissant envers les issues liées à la résilience.¹ Cependant, de telles études assument souvent que les influences génétiques et environnementales opèrent indépendamment les unes des autres. Récemment, les chercheurs se sont plutôt tournés vers l'idée d'un développement façonné par des influences mutuelles continues entre plusieurs niveaux d'analyse allant du contexte socioculturel de l'enfant aux processus moléculaires et cellulaires.²⁻⁵ L'étude des interrelations complexes entre les influences

généétiques et environnementales a généré un intérêt croissant envers l'effet des variations moléculaires observées pour de gènes spécifiques.

Sujet

Les interactions entre des variations génétiques mesurables et les expériences environnementales constituent l'un des types d'interrelations entre les gènes et l'environnement que l'on étudie. Ces interactions gènes x environnement (G x E) réfèrent à l'idée selon laquelle les variations génétiques pourraient non pas entraîner directement les issues développementales mais plutôt conférer une vulnérabilité plus ou moins grande aux effets des expériences adverses.⁶ La recherche sur les processus G x E a des implications sur notre compréhension du risque et de la résilience chez les enfants parce qu'elle a le potentiel d'expliquer les réponses hétérogènes des enfants devant l'adversité. En effet, les progrès récents effectués dans notre compréhension et notre mesure des variations génétiques moléculaires ont ouvert la voie à un nombre croissant de recherches génétiques sur le risque et la résilience.

Contexte de la recherche

Jusqu'à présent, la recherche sur les processus G x E a été axée sur un nombre relativement petit, mais croissant, de variations génétiques. De plus, presque tous les marqueurs génétiques qui ont été étudiés transcrivent des protéines qui régulent la disponibilité et le fonctionnement de neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine et la norépinéphrine. En ce sens, on a mis l'accent, dans la recherche sur les processus G x E, sur l'idée que les effets des expériences adverses sur l'adaptation ultérieure et le fonctionnement pourraient être, du moins en partie, expliqués par des processus neurobiologiques.^{7,8}

Questions clés de la recherche

Les enfants peuvent être confrontés à plusieurs types d'adversité, mais on a observé que la maltraitance en est un qui dépasse leur capacité d'adaptation et mène ainsi à une foule d'issues développementales problématiques.^{9,10} Cependant, tous les enfants maltraités ne deviennent pas inadaptés. Certains jeunes abusés et négligés fonctionnent adéquatement malgré les expériences néfastes auxquelles ils ont été confrontés. Des recherches récentes ont commencé à éclairer la manière dont les processus G x E pourraient expliquer la variabilité des issues associées à la maltraitance.¹¹⁻¹⁶

Résultats récents de la recherche

Dans une étude novatrice, Caspi et coll. ont rapporté qu'une variation fonctionnelle du gène codant pour la monoamine oxydase A (MAOA), une enzyme qui métabolise des neurotransmetteurs, modère les effets de la maltraitance de l'enfant sur l'adoption ultérieure de comportements antisociaux.¹¹ Plus spécifiquement, les individus qui avaient été victimes de maltraitance étaient plus à risque d'adopter des comportements antisociaux si leur génotype leur conférait un bas niveau d'expression de l'enzyme MAOA. Il n'y avait pas d'association entre les variations génétiques touchant la MAOA et les comportements antisociaux en absence de maltraitance antérieure. Ainsi, la combinaison de la vulnérabilité génétique et de la maltraitance pendant l'enfance générait le plus grand risque d'issues antisociales. Dans une deuxième étude, Caspi et coll. ont observé que les individus ayant été victimes de maltraitance et portant une ou deux copie(s) de la version la moins efficace d'un marqueur génétique lié à la sérotonine manifestaient plus de symptômes dépressifs que les individus victimes de maltraitance portant la version la plus efficace.¹² Encore une fois, les variations génétiques n'étaient pas associées à la santé mentale chez les individus qui n'avaient pas été victimes de maltraitance antérieurement.

Des tentatives subséquentes de répliquer ces résultats dans des échantillons indépendants n'ont pas mené à un ensemble homogène de résultats, ce qui a suscité un débat sur la magnitude et la répliquabilité des effets G x E dans le développement des enfants.¹⁷⁻²⁰ Cependant, un consensus semble se dégager autour de la possibilité que les méthodes de mesure jouent un rôle critique dans notre capacité à détecter les effets G x E.²¹ Par exemple, des études longitudinales récentes incluant des informations recueillies prospectivement sur la maltraitance des enfants ont appuyé les hypothèses selon lesquelles les variations génétiques touchant la MAOA et les transporteurs de la sérotonine modèrent les associations entre la maltraitance des enfants et, respectivement, les comportements antisociaux et la dépression.¹³⁻¹⁶ Pour ces deux issues développementales, l'inadaptation des enfants maltraités est plus prononcée chez les individus génétiquement vulnérables. Ces résultats ont ouvert la voie à une vague d'intérêt de recherche envers la possibilité d'effets G x E impliquant d'autres issues développementales et d'autres types de stressors.²² Cependant, les résultats de la plupart de ces études n'ont pas encore été rigoureusement répliqués, de sorte que la prévalence des effets G x E dans le développement des enfants reste incertaine.

Une nouvelle avenue intéressante dans la recherche sur les contributions de la génétique au risque et à la résilience est la possibilité que les caractéristiques génétiques des enfants modèrent

l'efficacité des interventions préventives qui leur sont destinées. Par exemple, Bakermans-Kranenburg et coll. ont rapporté que le génotype des enfants modère leur réponse à une intervention conçue pour réduire les problèmes de comportements des enfants et consistant à entraîner les parents à offrir des soins et une discipline sensibles aux besoins de leurs enfants.²³ Dans le groupe d'enfants ayant été aléatoirement assignés à l'intervention, on a seulement observé des réductions significatives des problèmes d'externalisation (par rapport au groupe contrôle) chez ceux qui portaient la version la moins efficace d'un marqueur génétique lié à la dopamine. Ce résultat, parmi d'autres, suggère que des différences génotypiques contribuent à la variabilité des réactions des enfants, tant lorsqu'ils font face à l'adversité que lorsqu'ils reçoivent des interventions positives.^{24,25} La recherche future dans ce domaine pourrait dévoiler des pistes permettant d'adapter les efforts de prévention et d'intervention aux besoins de chaque individu.

Lacunes de la recherche

En somme, les études sur les interactions gènes x environnement commencent à faire la lumière sur les facteurs génétiques qui pourraient modérer l'impact des expériences adverses précoces sur la santé mentale et le comportement des enfants. Cependant, il s'agit encore d'un domaine de recherche très récent et plusieurs lacunes demeurent. Premièrement, plusieurs résultats attendent toujours d'être rigoureusement répliqués. Ceci est important parce que les recherches en génétique moléculaire ont généralement été difficiles à répliquer, tant en sciences biomédicales qu'en psychologie.^{26,27} Or, il est essentiel de corroborer les résultats obtenus avec divers échantillons pour développer des interventions et des outils de prévention réellement fondés empiriquement. Deuxièmement, il faut explorer davantage l'hypothèse selon laquelle certaines variations génétiques confèrent une sensibilité accrue à toutes les influences contextuelles, et non seulement à l'adversité.²² Selon cette perspective, les variantes génétiques qu'on considérait seulement comme des facteurs de vulnérabilité jusqu'à présent pourraient en fait accroître aussi la sensibilité aux environnements positifs. La confirmation de cette idée pourrait avoir des implications importantes sur notre compréhension des contributions de la génétique au risque ou à la résilience.

Conclusion

Une meilleure connaissance du génome permettra sans doute d'élucider comment les interrelations complexes entre la génétique et les expériences des enfants façonnent leur résilience. En particulier, la recherche sur les interactions gènes x environnement indique que les

variations génétiques ne seraient pas directement associées aux issues développementales, mais pourraient plutôt prédisposer les enfants à être particulièrement sensibles aux effets nuisibles des épreuves adverses comme la maltraitance. Bien que les résultats disponibles soient encore limités à certains égards, les recherches dans ce domaine ont déjà commencé à améliorer notre compréhension des réactions hétérogènes des enfants suite à des expériences similaires. Il reste tout de même important de rappeler que les processus de résistance et de résilience devant l'adversité sont façonnés par de multiples facteurs et ne se limitent pas à la génétique. Ainsi, les risques associés au génome d'un individu ou aux expériences de la petite enfance pourraient être atténués par des expériences vécues ultérieurement au cours de la vie.²⁸ Également, les interrelations entre les facteurs génétiques et environnementaux n'impliquent pas seulement les interactions gènes x environnement telles qu'abordées dans cet article. Un autre type d'interrelations qui retient de plus en plus l'attention des chercheurs est la régulation environnementale du fonctionnement génomique, un phénomène qu'on nomme l'épigénétique.²⁹ Bien que la recherche sur les modifications épigénétiques n'en soit encore qu'à ses balbutiements, elle pourrait éclairer les mécanismes neurobiologiques par lesquels les expériences adverses précoces exercent une influence néfaste sur l'adaptation des enfants tout au long de leur vie.

Implications

Beaucoup de chercheurs intéressés par les interrelations entre les gènes et l'environnement espèrent qu'une meilleure connaissance des contributions de la génétique au risque d'issues défavorables et à la résilience mènera éventuellement à des applications pratiques pour les programmes de prévention et d'intervention qui visent à réduire le fardeau social des troubles mentaux et à améliorer la qualité de vie des individus évoluant dans des contextes à haut risque. Par exemple, des informations génétiques pourraient être utilisées pour identifier et sélectionner les individus qui sont le plus à risque d'issues problématiques. De plus, il pourrait être éventuellement possible de personnaliser les protocoles de traitement des programmes d'intervention et de prévention en fonction du génotype de chaque individu. Cependant, à la lumière de nos connaissances actuelles sur le sujet, nous sommes encore loin de pouvoir émettre des suggestions sur la manière d'adapter des interventions en fonction du génotype pour des groupes spécifiques d'enfants. Malgré tout, les progrès dans notre compréhension conceptuelle des facteurs (génétiques et autres) qui expliquent les réactions variées des individus face à leur environnement fourniront des indices pour orienter les interventions visant la large gamme de

problèmes associés aux épreuves adverses traversées pendant l'enfance.

Références

1. Kim-Cohen J, Moffitt TE, Caspi A, Taylor A. Genetic and environmental processes in young children's resilience and vulnerability to socioeconomic deprivation. *Child Dev.* 2004;75(3):651-668.
2. Cicchetti D, Blender JA. A multiple levels of analysis perspective on resilience. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1094(1):248-258.
3. Gottlieb G. Probabilistic epigenesis. *Developmental science.* 2006;10(1):1-11.
4. Masten AS. Resilience in developing systems: Progress and promise as the fourth wave rises. *Dev Psychopathol.* 2007;19(3):921-930.
5. Sameroff A. A unified theory of development: A dialectic integration of nature and nurture. *Child Dev.* 2010;81(1):6-22.
6. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2005;47(3-4):226-261.
7. Cicchetti D. How a child builds a brain: Insights from normality and psychopathology. In: Hartup W, Weinberg RA, eds. *The Minnesota symposia on child psychology. Child psychology in retrospect and prospect: In celebration of the 75th anniversary of the Institute of Child Development. Volume 32.* Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2002:23-71.
8. Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews Neuroscience.* 2009;10(6):446-457.
9. Cicchetti D., Valentino. K. An ecological-transactional perspective on child maltreatment: Failure of the average expectable environment and its influence on child development. In: Cicchetti D, Cohen DJ, eds. *Developmental psychopathology. Volume three: Risk, disorder, and adaptation.* 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2006:129-201.
10. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Child maltreatment 1: Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet.* 2009;373(9657):68-81.
11. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297(5582):851-854.
12. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386-389.
13. Cicchetti D, Rogosch FA, Thibodeau EL. The effects of child maltreatment on early signs of antisocial behavior: Genetic moderation by tryptophan hydroxylase, serotonin transporter, and monoamine oxidase A genes. *Dev Psychopathol.* 2012;24(3):907-928.
14. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006;11(10):903-913.
15. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(5):444-454.
16. Cutuli J, Raby KL, Cicchetti D, Englund MM, Egeland B. Contributions of maltreatment and serotonin transporter genotype to depression in childhood, adolescence, and early adulthood. *J Affect Disord.* 2013;149(1-3):30-37.
17. Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression. *JAMA: The journal of the American Medical Association.* 2009;301(23):2462-2471.
18. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry.* 2010;15(1):18-22.

19. Munafò MR, Durrant C, Lewis G, Flint J. Genex environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry*. 2009;65(3):211-219.
20. Rutter M, Thapar A, Pickles A. Gene-environment interactions: Biologically valid pathway or artifact? *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(12):1287-1289.
21. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: The case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry*. 2010;167:509-527.
22. Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences. *Psychol Bull*. 2009;135(6):24.
23. Bakermans-Kranenburg MJ, Van IJzendoorn MH, Pijlman FTA, Mesman J, Juffer F. Experimental evidence for differential susceptibility: Dopamine D4 receptor polymorphism (DRD4 VNTR) moderates intervention effects on toddlers' externalizing behavior in a randomized controlled trial. *Dev Psychol*. 2008;44(1):293.
24. Cicchetti D, Rogosch FA, Toth SL. The effects of child maltreatment and polymorphisms of the serotonin transporter and dopamine D4 receptor genes on infant attachment and intervention efficacy. *Development and Psychopathology*. 2011;23:357-372.
25. van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. Differential susceptibility experiments: Going beyond correlational evidence--comment on beyond mental health, differential susceptibility articles. *Dev Psychol*. 2012;48(3):769-774.
26. Duncan LE, Keller MC. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2011;168(10):1041-1049.
27. Ioannidis J. Genetic associations: False or true? *Trends Mol Med*. 2003;9(4):135-138.
28. Kaufman J, Yang B, Douglas-Palumberi H, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry*. 2006;59(8):673-680.
29. Meaney MJ. Epigenetics and the biological definition of genex environment interactions. *Child Dev*. 2010;81(1):41-79.