

IMPORTANCE DU DÉVELOPPEMENT DES JEUNES ENFANTS

Développement du cerveau dans la petite enfance et développement humain

J. Fraser Mustard, Ph.D., Président fondateur du Founders' Network

Council for Early Child Development, Toronto, Canada

Mai 2010

C'est au cours des premières années du développement humain que l'architecture et les fonctions de base du cerveau prennent forme.¹ La période de développement au début de l'enfance (de la conception à l'âge de 6 à 8 ans) a une incidence sur le stade suivant du développement humain ainsi que sur les étapes ultérieures. Grâce à la neurobiologie du développement, nous comprenons maintenant mieux la façon dont l'expérience des premières années de vie influe sur les différents stades du développement.¹ Les retards développementaux au cours des premières années ont des conséquences sur la santé (physique et mentale), le comportement et l'apprentissage à long terme.

L'architecture et les fonctions du cerveau sont façonnées par les expériences vécues tout au long de la vie, celles-ci ayant une incidence sur la structure et le rôle des voies neurobiologiques.^{1,2} Les stimuli transmis au cerveau par les voies sensorielles avant et après la naissance de même que pendant les étapes ultérieures de la vie, permettent de différencier les fonctions des neurones et des voies nerveuses.

Les milliards de neurones qui se trouvent dans le cerveau d'un individu ont tous le même code génétique (ADN). C'est l'épigénétique qui est responsable de la différenciation des fonctions neuronales (p. ex. la vue, l'ouïe, le toucher, le comportement).^{1,2,3,4} L'épigénétique est le processus moléculaire et cellulaire qui gouverne la fonction des gènes. La *méthylation de l'ADN*, les changements dans la *structure de la chromatine*, les *ARN* non codants et *l'édition de l'ARN* en sont des exemples.^{3,4,5} Les chercheurs qui travaillent en épigénétique estiment que la compréhension des mécanismes qui régulent la différenciation et les fonctions des gènes constituera un élément essentiel de la recherche au XXI^e siècle.^{3,4,2} Les modifications épigénétiques des fonctions neurologiques ont une incidence sur les voies neurobiologiques qui influent sur la santé (physique et mentale), le comportement et l'apprentissage.^{2,6,4} Les effets de l'épigénétique sur la fonction des gènes commencent dès la conception et se poursuivent pendant le développement intra-utérin et après la naissance.

Les expériences qui agissent sur le développement du cerveau par l'intermédiaire des voies sensorielles comprennent les perceptions auditives, tactiles, visuelles et olfactives, la nourriture, les pensées, les drogues, les blessures, les maladies et d'autres facteurs.^{2,4}

Les jumeaux monozygotes ont un ADN (*génotype*) identique, mais ils ne vivent pas les mêmes expériences, ce qui entraîne, grâce à l'épigénétique, des différences sur le plan de l'expression de leurs gènes (*phénotype*). Les comportements des jumeaux identiques à l'âge adulte (phénotype) peuvent différer dans une proportion de 20 à 30%.⁷ Cette différence est probablement due à l'effet de l'épigénétique sur les fonctions neuronales pendant les premières années du développement. Les résultats des études de jumeaux ont créé un intérêt croissant de la communauté scientifique en ce qui concerne la contribution de l'épigénétique à la schizophrénie, aux troubles bipolaires et d'autres affections comme le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ainsi que son impact sur la santé physique à l'âge adulte.^{2,8,6,9} Des études ont révélé une *hyperméthylation* de la *zone promotrice de l'ADN* dans *l'hippocampe* chez les victimes de mauvais traitements et de négligence au cours des premières années de l'enfance qui se sont enlevé la vie,¹⁰ mais pas chez les victimes de suicide qui n'ont pas été maltraités ou négligés lorsqu'ils étaient petits.

Des études sur des animaux ont montré que l'épigénétique a un effet sur la fonction des gènes. Chez la souris, le *gène agouti* normal donne un pelage pigmenté brun et un corps de taille normale. La forme variante de ce gène est considérée comme dominante par rapport à la forme normale et donne des souris obèses au pelage jaune.¹¹ Des chercheurs ont constaté que, lorsque

des mères porteuses de la forme variante de *l'allèle* agouti reçoivent pendant la gestation des suppléments alimentaires de donneurs de méthyle en vue de favoriser la méthylation intra-utérine du gène régulateur de la variante agouti, les petits démontrent une méthylation importante du gène, présentent une coloration normale et ne sont pas obèses. La couleur du pelage et la taille des souriceaux nouveau-nés étaient corrélées au degré de méthylation de la variante du gène agouti.

Chez le rat, les réactions en situation de stress sont liées au nombre de récepteurs de *glucocorticoïdes* dans la région hippocampique du cerveau.⁴ Plus les récepteurs de glucocorticoïdes sont nombreux, mieux se fait la régulation des hormones glucocorticoïdes et du stress chez l'adulte. Les rats qui ont été léchés abondamment par leur mère et ont reçu de bons soins de sa part après la naissance, ont perdu la méthylation du gène codant pour le récepteur des glucocorticoïdes, ce qui a pour effet de stimuler la formation de bons récepteurs dans l'hippocampe. Les animaux qui ont de nombreux récepteurs de qualité gèrent mieux le stress et se laissent manipuler sans difficulté, tandis que ceux qui comptent peu de récepteurs de glucocorticoïdes sont facilement stressés. Dans ces études, les chercheurs ont constaté que l'administration d'un composé (*trichostatine A*) élimine l'effet épigénétique et normalise la réponse au stress chez le rat.⁴

Des études rétrospectives sur des humains ont révélé que le développement intra-utérin et durant la petite enfance a une incidence sur les risques de contracter certaines maladies à l'âge adulte (*diabète de type 2*, hypertension artérielle, crise cardiaque, obésité, cancer et sur le vieillissement).^{2,6,12} Les études du Kaiser Permanente en Californie¹³ ont révélé que les personnes souffrant de problèmes de santé mentale, de toxicomanie, d'obésité, de diabète de type 2, de coronaropathie et d'autres affections à l'âge adulte avaient eu un développement limité pendant leurs premières années de vie.

Si les effets de l'épigénétique dans les premières années de vie contribuent aux affections mentionnées précédemment et à d'autres problèmes liés au développement, une intervention précoce pourrait-elle prévenir ou même renverser les processus?

Les travaux de Grantham-McGregor et de ses collaborateurs ont montré que si les enfants dont le développement accusait un retard à la naissance étaient bien nourris et stimulés, ils pouvaient presque atteindre de meilleurs résultats que les enfants du groupe témoin à l'âge de 24 mois.¹⁴ Ces études appuient l'hypothèse selon laquelle il est possible de prévenir ou de renverser les

effets de l'épigénétique enclenchés tôt dans le développement par une bonne nutrition et de la stimulation. Les études sur les orphelinats en Roumanie révèlent que des enfants placés dans des familles de classe moyenne au Royaume-Uni, au Canada et aux États-Unis après avoir vécu dans un orphelinat pendant au moins huit mois avaient, à 11 ans, un cerveau moins bien développé (plus petit), des électroencéphalogrammes (EEG) montrant un tracé anormal et une activité métabolique réduite comparativement aux enfants qui avaient été adoptés quatre mois après leur naissance.¹⁵ À 11 ans, les enfants qui avaient été adoptés tard affichaient un comportement anormal (TDAH, agressivité, état de quasi-autisme) et accusaient un retard sur le plan du développement cognitif (QI faible). Quelques enfants ont été choisis aléatoirement et placés dans des familles d'accueil en Roumanie, puis comparés aux enfants restés à l'orphelinat.¹⁶ À l'époque où cette étude a été réalisée, la majorité des enfants avaient passé au moins deux ans à l'orphelinat. Le QI moyen des enfants de l'orphelinat était de 71; celui des enfants placés en famille d'accueil, de 81 et celui des enfants élevés par leurs parents biologiques, de 110.¹⁶ Le développement des enfants confiés à une famille d'accueil alors qu'ils étaient encore petits était presque normal, ce qui n'était pas le cas pour les enfants placés après l'âge de deux ans.

Dans l'étude Abecedarian, réalisée en Caroline du Nord, des enfants afro-américains de quatre mois ont été divisés de manière aléatoire en deux groupes : ceux qu'on inscrivait à un programme annuel préscolaire intensif et ceux qui ne participaient à aucun programme particulier.¹⁷ Lorsqu'ils ont commencé l'école, les enfants de ces deux groupes ont été placés aléatoirement, soit dans un programme scolaire spécial de trois ans, soit dans une classe du programme régulier. Le programme spécial de trois ans a permis aux enfants n'ayant pas pris part à un programme préscolaire d'améliorer leurs compétences en lecture, en écriture et en arithmétique, mais les effets ont été modestes et se sont estompés avec le temps. Les enfants qui avaient suivi le programme préscolaire, puis le programme régulier à l'école ont obtenu de bien meilleurs résultats scolaires mais, à 21 ans, ces effets positifs avaient diminué. Les enfants ayant pris part à la fois au programme préscolaire et au programme triennal d'éducation ont réalisé des progrès plus considérables et plus durables.

Nous savons maintenant que la qualité du développement de l'enfant mesurée au moment où il commence l'école permet de prédire son rendement scolaire.^{18,19}

Les études en neurobiologie du développement et les travaux de recherche sur les animaux et les humains fournissent des données probantes qui permettent de conclure que le développement neurobiologique dans les premières années a une incidence sur la santé (physique et mentale), le

comportement et l'apprentissage plus tard dans la vie. Les pays qui offrent aux familles ayant de jeunes enfants des programmes universels de qualité dont le but est de favoriser le développement des petits obtiennent en général de meilleurs résultats que ceux où les services de ce genre sont désorganisés.¹

Au milieu des années 1970, Cuba a instauré un réseau de polycliniques pour les soins périnataux (nutrition, développement sain et stimulation). L'amélioration remarquable de l'état de santé des Cubains comparativement aux habitants des Antilles et des autres pays d'Amérique latine découle possiblement de la qualité supérieure du programme de développement précoce offert dans ces polycliniques (d'après une conversation avec A. Tinajero en 2009). Il est fort probable que ce programme, qui commence dès la grossesse, compte pour beaucoup dans le fait que les Cubains ont surclassé les autres Latino-Américains dans les études de l'UNESCO sur le langage et les compétences en lecture, en écriture et en arithmétique en troisième et en sixième année.

Nous savons maintenant que le milieu joue un rôle tout aussi essentiel que le bagage génétique dont hérite un enfant dans les premières années de son développement et que les soins prodigués durant cette période ont des répercussions importantes sur l'apprentissage à l'école et sur la santé physique et mentale tout au long de la vie.

Références

1. McCain MN, Mustard JF, Shanker S. *Early years study 2: Putting science into action*. Toronto, ON: Council for Early Child Development; 2007.
2. Gilbert SF, Epel D. *Ecological developmental biology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2009.
3. Mehler MF. Epigenetics and the nervous system. *Annals of Neurology* 2008;64(6):602-617.
4. Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environmental & Molecular Mutagenesis* 2008;49(1):46-60.
5. Fabian MR, Mathonnet G, Sundermeier T, Mathys H, Zipprich JT, Svitkin YV, Rivas F, Jinek M, Wohlschlegel J, Doudna JA, Chen CY, Shyu AB, Yates JR 3rd, Hannon GJ, Filipowicz W, Duchaine TF, Sonenberg N. Mammalian miRNA RISC recruits CAF1 and PABP to affect PABP-dependent deadenylation. *Molecular Cell* 2009;35(6):868-880.
6. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early life conditions on adult health and disease. *New England Journal of Medicine* 2008;359(1):61-73.
7. Caspi A, Moffitt TE, Morgan J, Rutter M, Taylor A, Arseneault L, Tully L, Jacobs C, Kim-Cohen J, Polo-Tomas M. Maternal expressed emotion predicts children's antisocial behaviour problems: using monozygotic twin differences to identify environmental effects on behavioural development. *Developmental Psychology* 2004;40(2):149-161.
8. Mill J, Petronis A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(10):1020-1030.

9. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suner D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Wu YZ, Plass C, Esteller M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(30):10604-10609.
10. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience* 2009;12(3):342-348.
11. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects of epigenetic gene regulation. *Molecular & Cellular Biology* 2003;28:5293-5300.
12. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London, UK: BMJ Publishing Group; 1994.
13. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) study. *American Journal of Preventive Medicine* 1998;14(4): 245-258.
14. Grantham-McGregor SM, Powell CA, Walker SP, Himes JH. Nutritional supplementation psychosocial stimulation and mental development of stunted children: the Jamaican study. *The Lancet* 1991;338(8758):1-5.
15. Ames EW. The development of Romanian orphanage children adopted to Canada: *Final report to the National Welfare Grants Program: Human Resources Development Canada*. Burnaby, BC: Simon Fraser University; 1997.
16. Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA, Marshall PJ, Smyke AT, Guthrie D. Cognitive recovery in socially deprived young children: The Bucharest Early Intervention Project. *Science* 2007;318(5858):1937-1940.
17. Campbell FA, Ramey CT, Pungello E, Sparling J, Miller-Johnson S. Early childhood education: Young adult outcomes from the Abecedarian Project. *Applied Developmental Science* 2002;6(1):42-57.
18. Lloyd J, Hertzman C. From kindergarten readiness to fourth-grade assessment: Longitudinal analysis with linked population data. *Social Science & Medicine* 2009;68:111-123.
19. Wylie C, Ferral H, Hodgen E, Thompson J. Competencies at age 14 and competency development for the Competent Learners study sample. Wellington, NZ: New Zealand Council for Educational Research; 2006.