Influences génétiques sur le développement des fonctions cognitives

Franck Ramus
Chargé de Recherche au CNRS
Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique
Département d'Etudes Cognitives, École Normale Supérieure

Texte de la conférence donnée au Congrès Biennal de l'AFEP, le 2 février 2008[1]

Introduction

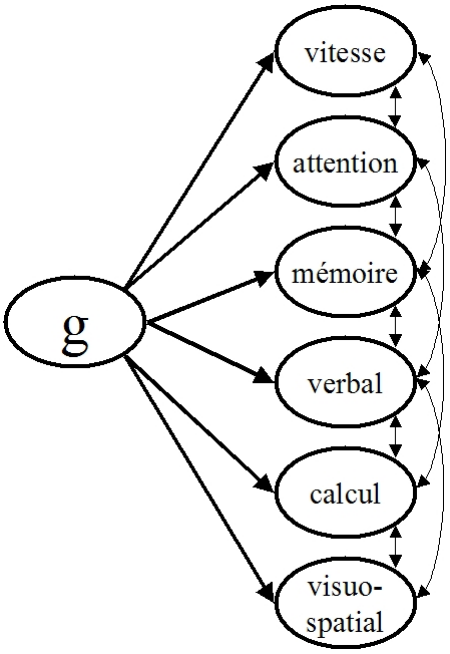
Je vais vous parler un petit peu de l'intelligence au sens général du terme. L'intelligence étant, en soi, un sujet est assez controversé, je vais faire encore pire puisque je vais parler de génétique, et d'intelligence : ce qui est encore plus controversé, et controversé depuis très longtemps même. Cela fait très longtemps que les gens polémiquent sur ce sujet, mais sur la base d'un ensemble de données relativement restreintes qui sont les études d'héritabilité, les études de jumeaux, les études d'adoption etc. Et, globalement, ces études montrent que plus des personnes sont similaires génétiquement, plus leurs scores d'intelligence sont proches. Ce qui conduit à dire que l'intelligence est héritable à tant de pour-cent et qu'il y a donc des influences génétiques sur l'intelligence. Le problème est que cela reste incomplet comme base d'argumentation. Une fois qu'on a dit qu'il y a des influences génétiques sur l'intelligence, la question immédiate qui se pose est de savoir lesquelles ? Et comment ? C'est une question à laquelle il n'était pas envisageable de répondre, pendant très longtemps et à laquelle maintenant, depuis quelques années, on commence à pouvoir envisager de répondre partiellement et petit à petit. C'est ce que je vais essayer de vous montrer aujourd'hui. Je vais donc tenter de vous expliquer les résultats de quelques recherches récentes en génétique moléculaire, tant sur le développement du cerveau que sur le développement des fonctions cognitives chez l'enfant, qui permettent de donner un petit peu de substance à l'idée qu'il y a une contribution génétique à l'intelligence.

On commencera par une petite discussion de la notion d'intelligence et en particulier de la notion d'intelligence générale, de manière à bien distinguer les différents modèles en compétition et surtout pour apprécier la manière dont les données issues de la biologie et des sciences cognitives, peuvent tenter de départager entre différents modèles. Puis, on passera en revue quelques exemples de résultats issus de la génétique. Tout d'abord on illustrera les difficultés de la génétique de l'intelligence en tant que telle, puis on verra quelques exemples qui ont l'air de marcher mieux : en particulier la dyslexie qui est le sujet sur lequel je travaille principalement. Enfin on parlera également un petit peu d'attention, de fonctions exécutives, et on verra même peut-être un gène qui pourrait être associé à l'intelligence. Nous verrons ce qu'on peut en conclure.

[1] Le texte qui suit est une transcription de l'allocution, qui a été relue et corrigée par l'auteur.

Intelligence et facteur g

Vous savez que lorsque l'on veut mesurer l'intelligence de quelqu'un, typiquement, on lui administre toute une batterie de tests qui sont assez différents les uns des autres et qui sont censés mesurer des aspects différents du fonctionnement cognitif de l'individu. La batterie de Wechsler, la plus utilisée, contient une dizaine de tests, tels qu'un test d'arithmétique, un test de mémoire verbale où il faut retenir des chiffres, un test où il faut compléter des images etc. Et tous ces tests-là sont supposés mesurer des fonctions cognitives telles que celles indiquées sur le schéma. Ce n'est pas une liste exhaustive.



La vitesse de traitement de l'information serait une composante possible. De même, les capacités d'attention, les capacités de mémoire à long terme, à court terme, les capacités verbales, les capacités de calcul, les capacités visuo-spatiales sont toutes des fonctions cognitives dont on peut penser que ce sont des composantes qui contribuent à l'intelligence.

La grande découverte, qui date déjà maintenant de la première moitié du XXe siècle, est que les scores obtenus par les gens dans tous ces tests, sont fortement corrélés entre eux : quand une personne est bonne à un test, elle a de fortes chances d'être bonne aux autres tests, et vice-versa. Cette constatation a conduit à une formulation théorique de ce fait statistique : à savoir qu'il y a un facteur sous-jacent, unique, qui explique la majeure partie des variations dans ces différentes composantes. C'est ce qu'on va appeler le facteur g, pour « intelligence générale ».

C'est avant tout une réalité statistique. C'est-à-dire que quand on fait une analyse factorielle des scores dans tous les tests on obtient un facteur unique qui explique la majeure partie de la variance. Tout le monde est d'accord là-dessus, personne ne le conteste. Néanmoins il y a plusieurs manières d'interpréter ce fait. Est-ce que ce facteur g correspond à une véritable entité cognitive, en terme de traitement de l'information, ou biologique, représentant une propriété du cerveau ? Ou n'a-t-il qu'une réalité statistique ?

Hypothèses sur le facteur g

Au niveau cognitif, une hypothèse est que le facteur g représenterait la vitesse du traitement de l'information par le cerveau. Une autre hypothèse est qu'il s'agirait des capacités d'attention et de concentration. Encore une autre hypothèse : il pourrait représenter les capacités de mémoire de travail ou de mémoire à court terme.

Si on bascule sur le versant biologique, quelle serait la propriété du cerveau pouvant être le principal facteur expliquant l'intelligence générale ? Les gens ont proposé le volume du cerveau, par exemple, ou le volume de certaines parties du cerveau, en particulier les lobes frontaux, qui sont impliqués dans la plupart des activités intellectuelles de haut niveau. Ou encore, à un plus bas niveau, la vitesse de transmission de l'influx nerveux dans les neurones, serait une autre hypothèse possible.

Bien sûr, ce ne sont que des hypothèses. Encore faut-il les confirmer. De fait, il y a des données compatibles avec plusieurs d'entre elles. Par exemple le facteur g est corrélé avec des propriétés biologiques. Notamment avec le volume du cerveau. Et plus particulièrement avec le volume des lobes

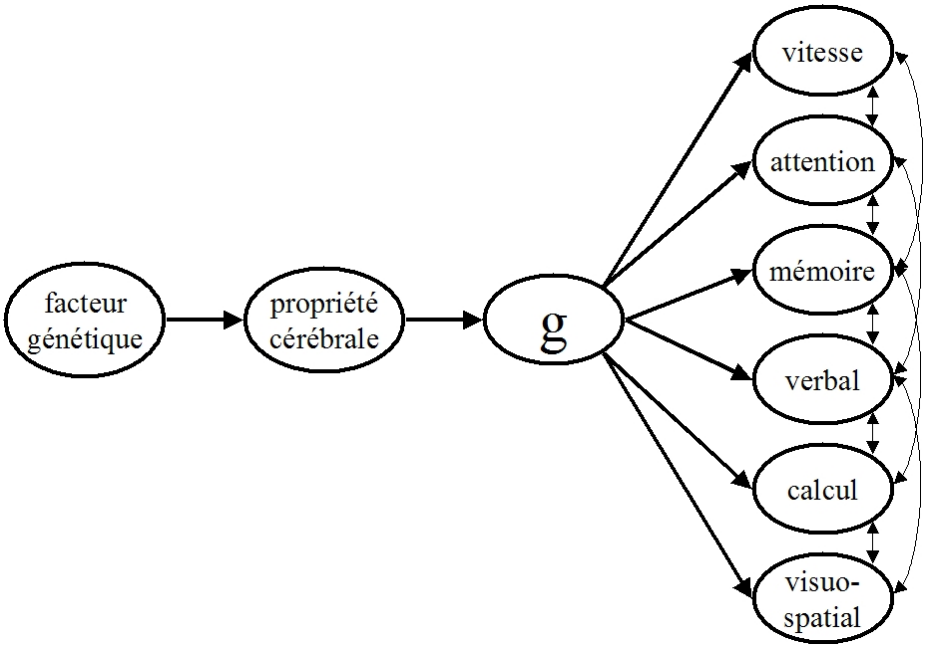
frontaux. Il est peut-être également corrélé avec la vitesse de transmission de l'influx nerveux. Donc il y a un lien entre des propriétés biologiques du cerveau et ce facteur g.

Une autre constatation, c'est que ce facteur g est héritable. Ce qui veut dire que les variations de ce facteur g au sein de la population sont en partie attribuables à des variations dans les facteurs génétiques au sein de la population. Et on considère, en général, que l'héritabilité du facteur g est de 50 ou de 60 %. Autrement dit, 50 à 60 % de la variance peuvent être attribué à des facteurs génétiques. Le complément, c'est-à-dire 40 à 50 %, peut être attribué à des facteurs environnementaux.

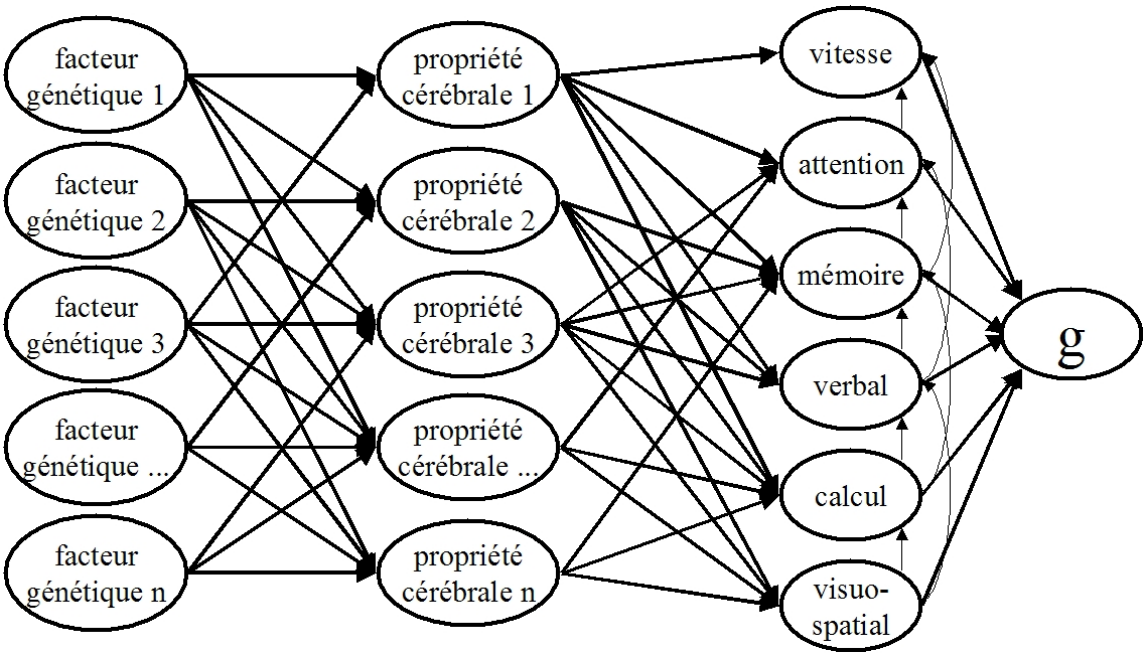
Un autre argument en faveur du facteur g est l'effet Jensen sur lequel je ne vais pas m'appesantir, mais qui est que plus un test cognitif est corrélé au facteur g, plus il est héritable. Ceci ajoute encore de la crédibilité à la réalité biologique de ce facteur g. On pourrait continuer assez longtemps la liste.

Modèles explicatifs du facteur g

Le modèle sous-jacent, illustré ci-contre, est qu'il y a un facteur g, un facteur cognitif d'intelligence générale qui est le moteur principal des variations dans toutes les capacités cognitives, et que ce facteur d'intelligence générale est déterminé par une propriété cérébrale principale, et que cette propriété cérébrale principale est probablement, elle-même, déterminée par un facteur génétique principal qu'il s'agirait de trouver. Voilà un modèle possible qui permettrait d'expliquer les résultats évoqués ci-dessus.

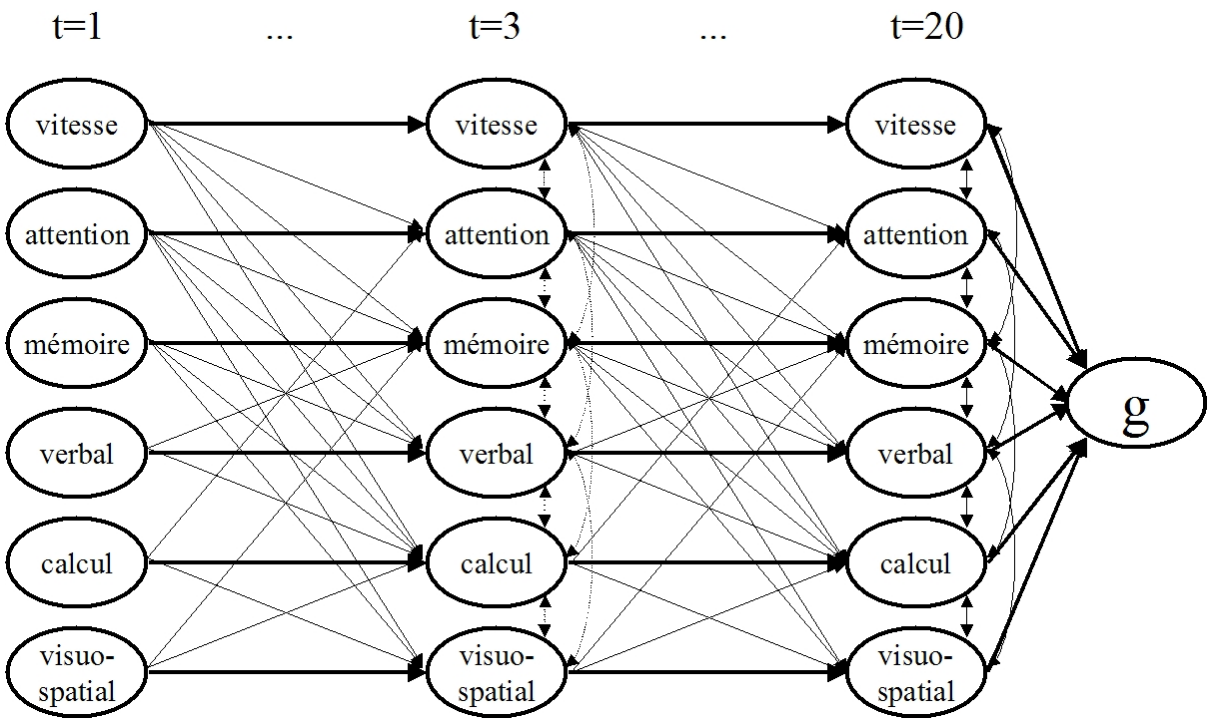


Néanmoins, d'autres modèles sont compatibles avec les mêmes données. Notamment, on peut avoir un modèle alternatif (un « modèle d'échantillonnage multifactoriel ») qui aurait la forme ci-dessous, où les mêmes composantes cognitives sont à expliquer. Ici, elles ne sont pas déterminées par une unique propriété du cerveau, mais par de multiples propriétés du cerveau, chacune influençant plusieurs composantes cognitives. Donc, il n'y a pas une relation univoque entre les propriétés cérébrales et des fonctions cognitives. De même, il se pourrait très bien que ces propriétés cérébrales, qui ont une influence sur les fonctions cognitives, ne soient pas non plus chacune le résultat d'un facteur génétique principal, mais qu'elles soient elles-mêmes influencées par une multitude de facteurs génétiques. Chaque facteur génétique influençant de multiples propriétés cérébrales.



Dans ce modèle, le fait qu'un facteur génétique influence plusieurs propriétés cérébrales va faire que des variations dans ce facteur vont induire des variations dans plusieurs propriétés cérébrales, et donc va corréler les variations de ces propriétés cérébrales. Et ainsi de suite. Le fait que plusieurs propriétés cérébrales influencent plusieurs fonctions cognitives va induire des corrélations au sein de ces fonctions cognitives. Ce qui va faire que, à la fin, on va pouvoir observer ce facteur g dans le sens statistique du terme, simplement par le fait que les fonctions cognitives sont influencées par de multiples propriétés cérébrales, qui elles-mêmes sont influencées par de multiples facteurs génétiques. Voilà une manière alternative d'expliquer les observations statistiques.

Une autre explication alternative encore un petit peu plus sophistiquée a été proposée relativement récemment et est illustrée ci-dessous. C'est un modèle de type développemental qui se situe uniquement au niveau cognitif. Dans ce modèle, les fonctions cognitives, qui ont bien sûr une base biologique, sont dans un certain état au début du développement de l'enfant (t=1), et vont se développer progressivement. Ici on ne fait pas l'hypothèse d'un facteur g sous-jacent à ces fonctions, à t=1 elles sont strictement indépendantes. Evidemment les performances d'une certaine fonction à t=1 vont influencer les performances de cette même fonction à un stade ultérieur (flèches horizontales). Mais il est aussi possible que les performances dans certaines fonctions cognitives influencent les performances ultérieures dans *d'autres* fonctions cognitives (flèches obliques). Par exemple, il est tout à fait plausible qu'un enfant qui, à un très jeune âge, a de bonnes capacités d'attention, non seulement va conserver ces bonnes capacités d'attention à un âge plus tardif, mais que celles-ci vont l'aider à développer d'autres capacités cognitives comme des capacités de mémoire, des capacités verbales, des capacités de calcul etc. Autrement dit, il n'y a pas de corrélation entre les fonctions cognitives au début du développement, mais au cours du développement, les fonctions cognitives influent sur le développement les unes des autres. Ce qui fait qu'au cours du temps, des corrélations apparaissent entre les fonctions cognitives (flèches verticales). Au cours du développement, les fonctions cognitives continuent de s'influencer mutuellement et des corrélations de plus en plus fortes apparaissent, ce qui fait qu'au bout de quelques années à l'adolescence ou à l'âge adulte, on peut mesurer ce facteur g qui donne l'impression qu'on a effectivement un facteur biologique ou cognitif unique.



Notez que ce modèle, centré sur le développement des fonctions cognitives au cours du temps, n'est pas incompatible avec le modèle d'échantillonnage multifactoriel, qui, lui, décrit les relations entre facteurs à différents niveaux de description (génétique, cérébral et cognitif). Dans un modèle hybride, il pourrait donc y avoir des corrélations entre fonctions cognitives dès t=1, dues aux relations multiples entre facteurs génétiques, cérébraux, et cognitifs, corrélations qui se renforceraient au cours du développement.

En résumé, on sait beaucoup de choses sur l'intelligence, mais d'un certain point de vue on ne sait pas grand-chose et il y a au moins deux ou trois modèles possibles de la notion d'intelligence compatibles avec les données expérimentales. Comment pourrait-on départager ces modèles avec des nouvelles données ? C'est l'objet de la deuxième partie illustrant des recherches récentes en sciences cognitives, en neurosciences et en génétique.

Génétique et fonctions cognitives

Pour commencer, nous allons voir les difficultés de la recherche sur la génétique de l'intelligence telle qu'elle a été conduite pendant longtemps. D'abord, il faut bien distinguer le problème de détecter les variations génétiques qui influencent l'intelligence par rapport à détecter des variations génétiques qui peuvent engendrer des retards mentaux. Vous savez qu'évidemment les scores de QI dans une population sont distribués selon une distribution gaussienne (une courbe en cloche), avec la majorité des gens qui sont au milieu autour de la moyenne, certains qui ont des scores très élevés, et d'autres qui ont des scores moins élevés. En génétique, on cherche toujours des facteurs génétiques dont les variations peuvent induire des variations du phénotype dans la population. Mais on peut regarder différents types de variations.

Gènes du retard mental et de l'intelligence

On peut s'intéresser à la variation pathologique. C'est-à-dire : quels sont les facteurs génétiques qui font qu'une partie de la population se retrouve dans la queue de la distribution plutôt qu'au milieu ? Mais on peut aussi se demander: quels sont les facteurs génétiques dont les variations peuvent induire

de la variation au cœur de la distribution ? C'est une question différente. Il est parfaitement possible et concevable que la réponse à ses deux questions soit en partie la même. C'est-à-dire que les mêmes facteurs génétiques aient des variations qui influencent à la fois les pathologies de l'intelligence et les variations dans l'intelligence normale. Mais il peut aussi y avoir des différences. En fait, la recherche montre des différences extrêmement importantes. Pensez qu'il y a déjà environ 300 gènes qui ont été associés de manière fiable à différentes formes de déficience intellectuelle. 300 gènes, c'est énorme. Là les données sont extrêmement solides. Pourtant, on peine à trouver des gènes qui sont associés aux variations normales de l'intelligence, dans le cœur de la distribution.

Pourquoi une telle différence ? Premièrement, il y a simplement une facilité méthodologique dans la déficience intellectuelle, qui est que l'effet qu'on observe est massif, et donc facile à détecter. Il est beaucoup plus facile à mesurer, et les phénomènes qui se produisent sont beaucoup plus catastrophiques à tous les niveaux, à la fois au niveau génétique, au niveau cérébral, et au niveau cognitif. Donc, c'est plus facile à étudier.

La deuxième raison, c'est, pour donner une image, qu'on peut se représenter la cognition humaine, l'intelligence, comme un château de cartes. C'est un édifice extrêmement complexe et fragile. Et on peut y porter atteinte de multiples manières. Par exemple, dans un château de cartes, vous pouvez taper dans n'importe quelle carte, ça va faire écrouler tout le château. Vous pouvez également penser à une voiture : il y a de nombreux éléments dont la déficience peut empêcher une voiture de rouler : le démarreur, les pistons, l'huile, la transmission, l'embrayage, les roues, etc. De même, dans l'intelligence humaine, il y a de nombreux éléments essentiels dont des déficiences peuvent avoir des conséquences dramatiques. Alors que pour des variations subtiles du fonctionnement normal, c'est moins évident. Cette différence est illustrée par de nombreux gènes connus pour être associés à la déficience intellectuelle. De toute évidence, ils sont nécessaires pour développement de l'intelligence. En effet, s'ils sont mutés, si la protéine est absente, tout le développement intellectuel est perturbé. Et pourtant, ces gènes-là peuvent n'avoir aucun rapport direct avec l'intelligence.

Par exemple la phénylcétonurie est une maladie génétique qui affecte environ 1 naissance sur 10 000. Elle résulte de la mutation d'un gène maintenant bien connu, l'hydroxylase de la phénylalanine, une enzyme qui digère la phénylalanine, un acide aminé qui se trouve dans beaucoup de nos aliments. La mutation de ce gène, qui perturbe la digestion de la phénylalanine, fait que cet acide aminé s'accumule dans le cerveau et fini par nuire au développement du cerveau. À tel point qu'elle peut induire une déficience intellectuelle importante. Accessoirement il y a une solution simple à ce problème qui est d'adopter un régime pauvre en phénylalanine, et c'est pour cette raison qu'on fait le fameux test de Guthrie dès la naissance dans toutes les maternités. C'est un test génétique d'une mutation de ce gène-là, qui permet de détecter les enfants qui ont la phénylcétonurie de manière à ce qu'ils adoptent le régime adapté jusqu'à l'adolescence.

On a donc un gène qui est incontestablement un « gène de la déficience intellectuelle », dans le sens où une de ses mutations engendre une déficience intellectuelle. Et pourtant, des variations plus courantes de ces gènes n'ont aucune influence sur l'intelligence. En l'occurrence, ce n'est pas un gène qui est véritablement associé à l'intelligence. C'est plutôt un gène de la digestion. Cela illustre bien les différences entre l'étude de la déficience intellectuelle et l'étude de l'intelligence normale.

On peut en voir encore une autre illustration dans l'étude récente de deux gènes très intéressants. Les gènes ASPM et Microcéphaline sont des gènes qui régulent la taille du cerveau au cours du développement. On a déjà vu que la taille du cerveau est un candidat potentiel pour expliquer des variations dans l'intelligence. On sait aussi que des mutations de l'un ou l'autre de ces gènes peuvent provoquer des microcéphalies, c'est-à-dire des enfants qui ont un cerveau anormalement petit. Sans surprise, les microcéphalies sont généralement accompagnées de déficiences intellectuelles. Cela

suggère que ces gènes sont de bons candidats pour être aussi des gènes qui régulent les variations normales de la taille du cerveau et donc éventuellement des variations de l'intelligence.

Une autre donnée intéressante est que des allèles (des variations courantes au sein de la population) de ces deux gènes sont apparus extrêmement récemment dans l'espèce humaine, il y a moins de 10 000 ans, et ont fait l'objet d'une importante pression de sélection. Tout suggère qu'effectivement une nouvelle version de ces gènes qui augmenterait la taille du cerveau chez l'être humain et qui, peut-être, augmenterait l'intelligence, serait apparue récemment et se serait rapidement propagée au sein de la population humaine. Voilà un scénario très intéressant. Cela conduit tout de suite à se demander si des allèles de ces deux gènes pourraient être responsables de variations normales de la taille du cerveau ? Il se trouve que plusieurs études ont recherché l'association de ces allèles avec le volume du cerveau ou le périmètre crânien, et n'ont en trouvé aucune.

De même, si on regarde l'association de ces allèles avec les scores de QI, là encore la réponse est non. Ces deux gènes ne sont pas associés à des variations normales ni dans le volume du cerveau, ni dans l'intelligence. Encore une fois, des gènes impliqués dans des retards mentaux, paraissant d'excellents candidats pour expliquer également dans les variations normales de l'intelligence, déçoivent sur ce point.

La dyslexie développementale

Nous allons maintenant regarder à l'opposé, ce que l'on pourrait appeler une *success story* : l'étude de la dyslexie, qui elle, donne des résultats beaucoup plus intéressants, que je vais parcourir assez brièvement.

Définition

Contrairement aux idées reçues, la dyslexie ne concerne pas particulièrement des confusions droite-gauche, c'est un trouble spécifique de l'acquisition de la lecture et de l'orthographe, qui n'est attribuable ni à un déficit intellectuel, ni à des troubles sensoriels, ni à des carences sociales, familiales, ou pédagogiques.

Au niveau cognitif

La cause principale de ce trouble est maintenant bien établie au niveau cognitif, c'est ce qu'on appelle le déficit phonologique, qui se décompose en trois composantes principales. L'enfant dyslexique a des problèmes avec ce qu'on appelle la conscience phonologique, c'est-à-dire, la capacité à réaliser que la parole n'est pas juste composée de mots, mais également d'unités plus petites que sont les syllabes et les phonèmes. Et que ces unités plus petites forment une combinatoire. Et qu'elles peuvent entrer en correspondance avec des symboles visuels que sont les lettres. La conscience phonologique se développe avec l'apprentissage de la lecture mais existe déjà en embryon chez l'enfant avant d'apprendre la lecture, et c'est en fait un pré-requis cognitif indispensable pour réussir l'apprentissage de la lecture. Il s'avère justement que ce pré-requis cognitif n'est pas en place ou est sous une forme moins performante chez l'enfant dyslexique avant même de commencer l'apprentissage de la lecture.

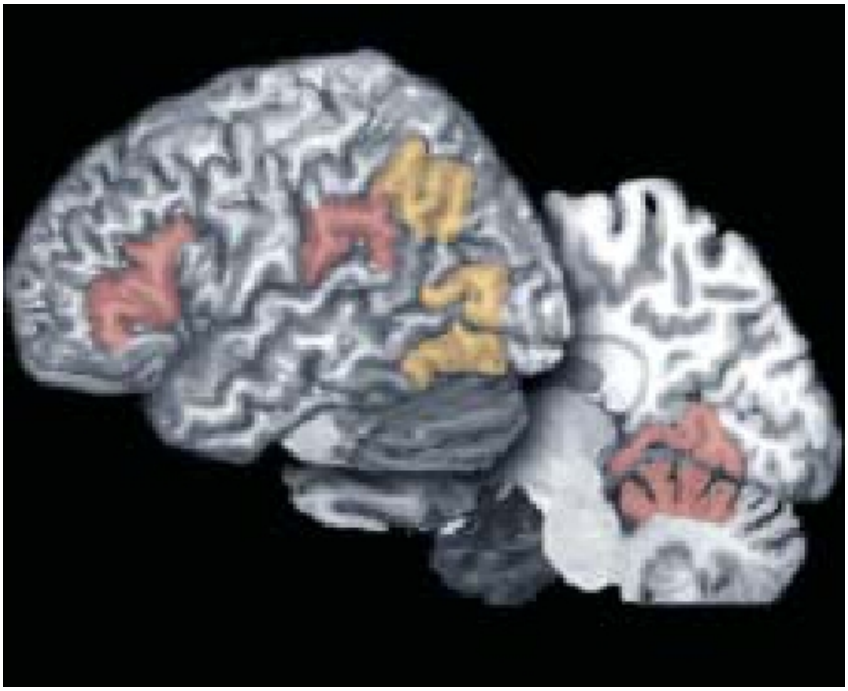
L'enfant dyslexique a aussi des problèmes avec la mémoire verbale à court terme. Par exemple, retenir une série de chiffres ou retenir un mot nouveau, ou un nom compliqué. Ce qui le handicape aussi dans son apprentissage du langage oral et écrit. Enfin, il a aussi un déficit de récupération phonologique diminuant sa capacité à trouver ses mots rapidement. Il a donc tout un ensemble de difficultés avec la

représentation mentale des sons de la parole qui vont devoir être mis en correspondance avec les lettres de manière à apprendre à lire. Il y a donc un lien direct et bien établi entre le déficit phonologique chez l'enfant dyslexique, et ses difficultés d'apprentissage de la lecture.

Au niveau cérébral

Au niveau cérébral, il y a aussi des données assez intéressantes : si on met les personnes dyslexiques dans l'IRM par exemple, qu'on fait une IRM du cerveau, et que l'on compare avec des personnes témoins, à première vue, les cerveaux ne sont pas différents. Les personnes dyslexiques n'ont pas de lésions cérébrales, elles n'ont pas de malformations développementales majeures qu'un neurologue sait détecter à l'œil nu. En revanche, si on fait des mesures plus quantitatives, par exemple, qu'on mesure l'épaisseur de la matière grise dans certaines régions du cerveau, on trouve des différences.

On trouve des régions (qui sont ici en rouge et en jaune) dans lesquelles il y a une moindre densité de matière grise chez les personnes dyslexiques par rapport aux personnes témoins, de même âge, de même sexe, de même QI etc.



De même, la matière blanche (les fibres des neurones, qui sont sous-jacentes à ces aires et qui relient les différentes aires du cortex) semble moins bien connectée chez les personnes dyslexiques que chez les personnes témoins. À la dissection post-mortem, il s'est également avéré qu'il y avait de légères malformations, toutes petites, qu'on appelle des dysplasies, des ectopies et des microgyries, qui semblent refléter des troubles de la migration neuronale.

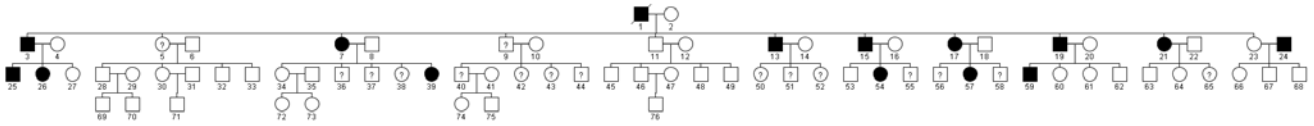
La migration neuronale est une des étapes fondamentales de la formation du cerveau chez le fœtus. Cela se passe entre 12 et 24 semaines de gestation, c'est donc une étape extrêmement précoce de la formation du cerveau. Il peut survenir des dysfonctionnements majeurs de la migration neuronale, qui induisent des déficiences intellectuelles. Mais chez les personnes dyslexiques, il s'agit de petites perturbations microscopiques, tout à fait bénignes si elles sont isolées. En revanche, elles sont chez ces personnes en nombre et en concentration importante dans certaines régions, appelées périsylviennes gauches (c'est-à-dire dans l'hémisphère gauche autour de la scissure de Sylvius), les mêmes que celles colorées sur la figure ci-dessus. Il s'agit d'aires cérébrales impliquées dans le langage, notamment dans la phonologie (les sons du langage), et particulièrement recrutées dans l'apprentissage de la lecture.

Ainsi, on a un déficit cognitif bien établi dans la dyslexie et on en connaît, de manière partielle, mais quand même relativement bonne, la base cérébrale.

Au niveau génétique

Le plus intéressant, c’est ce qu’on a trouvé au niveau génétique. Comme pour l’intelligence, ça fait des décennies qu’on sait que la dyslexie est héritable aux alentours de 50 à 60 %. On a pu observer aussi qu’elle se présente souvent sous une forme familiale.

En voici un exemple : c’est une famille française que j’ai trouvée, et qui est remarquable par sa taille. Les arrière-grands-parents ont eu 11 enfants, puis ces 11 enfants ont eu 34 enfants et ceux qui sont en noir sont les personnes dyslexiques. Ce qui est remarquable dans cette famille, c’est que quand un des deux parents est dyslexique, il y a en moyenne un enfant sur deux qui est dyslexique à la génération suivante. Quand aucun des parents n’est dyslexique, il n’y a pas d’enfants dyslexiques. On peut résumer en disant que, lorsqu’une personne est dyslexique, le risque que chaque apparenté au premier degré soit dyslexique est d’environ 50 %. C’est ce que l’on observe dans cette famille, et plus généralement dans les familles qui comportent au moins deux cas de dyslexie.



Quand on rencontre une famille avec un tel mode de transmission, on peut espérer qu’elle va nous permettre de trouver une mutation d’un gène associé à la dyslexie. Dans le cas présent l’étude génétique de cette famille n’a pas encore débuté, mais c’est déjà arrivé. Des collègues finlandais, par exemple, ont déjà trouvé des gènes associés à la dyslexie grâce à ce genre de familles.

En analysant les chromosomes au sein de familles comportant plusieurs cas de dyslexie, on peut repérer des régions chromosomiques qui sont transmises plus fréquemment des parents dyslexiques aux enfants dyslexiques, qu’entre personnes témoins. Cela fait une dizaine d’années que l’on connaît de telles régions chromosomiques, qui sont dites liées à la dyslexie. Et au sein de ces régions chromosomiques, les généticiens ont commencé à trouver quelques gènes : 6 gènes, en l’occurrence qui sont associés à la dyslexie. Dans certains cas (les gènes DYX1C1 et ROBO1), il s’agit de mutations découvertes dans des familles comme celle que je viens de vous montrer. De telles mutations sont extrêmement rares. De ce fait, cela ne peut expliquer l’ensemble de la population dyslexique. Par ailleurs, on trouve d’autres gènes au sein desquels on n’a pas trouvé de mutation, mais dont on connaît des allèles (des formes variantes du gène qui sont fréquentes dans la population) qui augmentent la susceptibilité à la dyslexie. Ces formes variantes sont plus fréquentes dans la population dyslexique que dans la population témoin. C’est le cas des 4 autres gènes. Le plus remarquable, ce n’est pas tellement d’avoir trouvé ces gènes, c’est surtout la fonction de ces gènes, qui a été étudiée chez l’animal, et qui converge remarquablement vers la migration neuronale. Ainsi, si on bloque l’expression de l’un de ces gènes au cours du développement du cerveau chez le rat ou chez la souris, on bloque la migration neuronale. Et quelques fois cela engendre même des ectopies du même type que celles qui ont été observées dans le cerveau de certaines personnes dyslexiques.

Ainsi la boucle est bouclée : les gènes associés à la dyslexie, sous certaines formes variantes ou ayant subi des mutations, semblent être associés à des perturbations cérébrales qui sont précisément celles observées dans le cerveaux de personnes dyslexiques, et ces perturbations sont situées dans des aires

cérébrales impliquées dans le langage et recrutée pour l'apprentissage de la lecture. La dyslexie, actuellement, c'est donc un peu le cas d'école d'un trouble cognitif qu'on a beaucoup étudié et dont on a réussi à élucider au moins partiellement les bases cérébrales, et pour lequel on a trouvé des bases génétiques, et pour couronner le tout, on a un scénario relativement cohérent qui établit un lien entre les facteurs génétiques, les bases cérébrales et le déficit cognitif. Evidemment on aimerait obtenir ce genre de résultats dans tous les troubles du développement, mais pour l'instant, c'est dans la dyslexie que l'approche a été la plus fructueuse.

En revanche, les résultats obtenus sur la dyslexie ne sont directement pertinents pour la question des facteurs génétiques qui influenceraient l'intelligence, puisque par définition, la dyslexie est dissociée de l'intelligence. Elle n'est pas attribuable à un déficit intellectuel. Et typiquement les enfants dyslexiques peuvent être très intelligents. Donc, ces variations génétiques, qui augmentent la susceptibilité à la dyslexie, ont peu de chances d'expliquer des variations de l'intelligence.

Troubles déficitaires de l'attention

D'autres recherches sont en cours, par exemple, sur les troubles de l'attention, ce qu'on appelle en France TDAH, c'est-à-dire trouble déficitaire de l'attention, avec (ou sans) hyperactivité. Le trouble de l'attention et l'hyperactivité sont en fait deux symptômes indépendants, mais qui sont souvent associés chez le même enfant.

Quand on s'intéresse plus particulièrement à la composante « attention » de ce trouble, on s'aperçoit qu'il s'agit d'un domaine dans lequel il y a eu des recherches relativement fructueuses, avec un certain nombre de gènes qui ont déjà été identifiés, qui semblent associés aux troubles de l'attention. Dans la dyslexie, on avait des gènes qui étaient impliqués dans un processus fondamental de la construction du cerveau, la migration neuronale. Ici, on est dans un registre totalement différent, Il s'agit de gènes qui ont à voir avec la neurotransmission. Les neurotransmetteurs sont les molécules que les neurones se transmettent les uns aux autres et qui permettent à l'information de passer d'un neurone à l'autre. Les gènes qui sont associés aux troubles de l'attention s'avèrent être des gènes qui influencent le métabolisme d'un neurotransmetteur particulier, la dopamine (DBH), ou bien qui sont des récepteurs de la dopamine (DRD4, DRD5), ou encore des transporteurs de la dopamine (DAT1), ou éventuellement de la sérotonine qui est un autre neurotransmetteur très important (5HTT, HTR1B). Un autre indice qui guide les chercheurs sur la voie dopaminergique, c'est que les médicaments qui ont un effet sur les symptômes du TDAH agissent sur la dopamine et les voies dopaminergiques.

On sait bien que les facteurs génétiques ne sont pas tout seuls, mais qu'ils interagissent aussi avec des facteurs environnementaux. Une étude qui illustre bien cette pluralité de facteurs montre que, par exemple, le fait d'avoir un allèle d'un certain gène, en l'occurrence du transporteur de la dopamine (DAT1), peut prédisposer certains enfants au TDAH. Mais en fait, ce qui produit les effets les plus importants, ce n'est pas juste le fait de porter cet allèle de susceptibilité, mais de porter cet allèle de susceptibilité en combinaison avec d'autres facteurs de risques génétiques ou non génétiques. En l'occurrence cette étude a trouvé une interaction entre ce facteur génétique et l'exposition prénatale à l'alcool. On sait déjà que les femmes enceintes ne doivent pas boire de l'alcool. Mais cette étude montre que cela a une influence d'autant plus grande sur le développement du cerveau du fœtus que celui-ci est porteur de certains facteurs génétiques de susceptibilité.

Au-delà des troubles de l'attention, on a aussi envie de savoir si ces mêmes gènes ou d'autres peuvent être aussi associés à des variations normales dans les capacités d'attention. En l'occurrence, pour certains gènes associés au TDAH, c'est le cas. Donc, par exemple, un récepteur de la dopamine, le DRD4, a également été associé à des variations normales des capacités d'attention chez des adultes sains. De plus, il a aussi été associé à des propriétés cérébrales que l'on peut mesurer dans l'IRM. On

pourrait citer encore d'autres exemples comme des récepteurs de la dopamine, ou encore les gènes MAOA et COMT, de modulation génétique à la fois de propriétés cérébrales et des capacités attentionnelles.

CHRM2

Si l'on revient maintenant au QI en tant que tel, il y a au moins un gène qui pour l'instant semble être relativement bien associé au QI de performance, c'est-à-dire la partie non verbale du QI, c'est le gène CHRM2. Si l'on en croit deux études indépendantes, des allèles de ce gène CHRM2 pourraient être responsables de variations dans les scores de QI de l'ordre de 1,5 à 5 points. Ce résultat demanderait évidemment à être à nouveau répliqué, mais si au jour d'aujourd'hui on demandait s'il y a un gène qui est véritablement associé à l'intelligence, ce pourrait être celui-là. Maintenant, est-il véritablement associé à l'intelligence ou à une composante de l'intelligence ? Ce n'est pas encore clair. Ce qui a été montré, c'est surtout que des variations de ce gène CHRM2 semblent influencer particulièrement la performance dans une catégorie particulière de tâches, en l'occurrence, la détection de stimuli nouveaux. Donc, il se pourrait que sa corrélation avec le QI ne soit en fait qu'une conséquence de son influence sur la réalisation de ce type de tâche.

Conclusions

Pour conclure, y a-t-il vraiment des gènes qui semblent associés à l'intelligence générale parmi la revue assez sommaire qu'on a faite ici ? D'une part, comme on l'a dit, on connaît un grand nombre de gènes associés à des retards mentaux et à des troubles du développement cognitif. Ça, c'est totalement incontestable. En dehors de la pathologie, il y a aussi un petit nombre de gènes qu'on commence à connaître, qui semblent associés à des fonctions cognitives relativement spécifiques. Ça peut être l'attention focalisée, la capacité à ignorer les distracteurs, la mémoire de travail, l'apprentissage à partir des erreurs, la détection de stimuli nouveaux. En revanche, contrairement à ce que l'on observe dans les troubles, les effets des variations de ces gènes sont relativement faibles, voire extrêmement faibles. Quelque fois, les variations d'allèles de ces gènes expliquent seulement 1 % de la variance, voire même moins. On peut soupçonner que les premiers gènes à avoir été identifiés étaient les plus faciles à trouver, c'est-à-dire ceux qui expliquaient la plus grande partie de la variance. Donc, ceux qui restent à trouver, expliquent probablement moins de 1 % de la variance. Mais, ils sont très nombreux et leurs effets se cumulent. Donc, ces gènes influencent les capacités cognitives, qui elles-mêmes influencent la performance dans les tests de QI. On peut donc considérer qu'il y a un grand nombre de gènes qui ont des petits effets sur les fonctions cognitives et, a fortiori, de manière encore plus indirecte, des tout petits effets sur les variations dans les performances dans les tests de QI. Et donc tout ceci milite en faveur du modèle d'échantillonnage multifactoriel que j'ai présenté au début, celui dans lequel de multiples propriétés cérébrales différentes influencent plusieurs fonctions cognitives. Et de nombreux facteurs génétiques influencent chacun de multiples propriétés cérébrales. Ce qui fait que tout ces facteurs sont croisés et induisent des corrélations dans tous les sens, ce qui donne à la fin l'impression qu'il y a un facteur g cognitif et biologique unique qui explique tout. Mais on peut penser en fait que c'est juste une réalité statistique, et qu'il n'y a pas de fondement cognitif et biologique unique.

Du rôle de l'environnement

Pour terminer, je voudrais rappeler que même si l'objet de ma conférence était de vous expliquer un peu l'influence des facteurs génétiques, cela n'implique pas qu'il n'y a que les facteurs génétiques

dans la vie. L'environnement compte, évidemment. On a vu qu'il y a de nombreux facteurs génétiques qui influencent le développement de l'intelligence. Chacun a un effet faible, mais au total leur influence est importante. Et néanmoins, les facteurs environnementaux ont aussi une influence importante. Quand on dit que le QI est héritable à 60 %, ça veut dire que les facteurs environnementaux contribuent pour 40 % de la variance, ce qui n'est pas négligeable. Vous connaissez sans doute l'effet Flynn, qui est que le QI de la population augmente d'à peu près 3 points tous les 10 ans. Ca, ce n'est pas attribuable à des changements génétiques au sein de la population, c'est attribuable probablement à des facteurs environnementaux relativement généraux comme l'amélioration de la nutrition, de la santé, et l'évitement d'un certain nombre de facteurs de risque en terme d'exposition prénatale, aux virus et aux toxines qui ont une influence sur le développement du cerveau du fœtus. Et évidemment, il y a des facteurs environnementaux plus « traditionnels » tels que la qualité des interactions dans l'environnement familial ou social. L'enseignement aussi aide au développement de l'intelligence. Évidemment les influences génétiques ne suffisent pas à déterminer le destin de l'individu. Tout est une question d'interaction entre des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux. Ce qui veut aussi dire que même des inégalités qui sont fortement influencées génétiquement ne sont pas nécessairement inéluctables, elles peuvent être au moins en partie comblées par des compensations environnementales. Par exemple, lorsqu'on propose une rééducation orthophonique à un enfant dyslexique, c'est exactement ce qu'on fait. L'enfant dyslexique a un déficit qui peut être en partie d'origine générique, et néanmoins, il n'est pas condamné à être non-lecteur toute sa vie. Avec un enseignement approprié, avec une rééducation appropriée et un environnement favorable, il peut compenser dans une certaine mesure et donc il faut jouer sur l'environnement pour compenser les désavantages génétiques.

Séance de questions

Question 1 : Corrélation entre le QI et la mémoire ?

D'abord il faut préciser qu'il y a plusieurs types de mémoires. La mémoire à court terme, la mémoire de travail, la mémoire à long terme. Globalement la mémoire apporte, bien évidemment, une contribution à la performance dans les tests de QI. Dans la batterie de Wechsler (si on considère celle-là), il y a un test de vocabulaire. Le vocabulaire, c'est de la mémoire à long terme. Il y a un test où il faut retenir une série de chiffres. Là, c'est de la mémoire à court terme. Et quand on les récite à l'envers, c'est de la mémoire de travail. Donc la mémoire et ses différentes composantes font partie des fonctions cognitives qui participent à la performance dans les tests de QI.

Question 2 : Place de la mémoire dans le WISC IV

La mémoire est un ensemble de fonctions cognitives qui peuvent être parfaitement dissociées d'autres fonctions cognitives. On peut avoir des très bonnes capacités visuospatiales et une mauvaise mémoire de travail, et vice versa. C'est pourquoi dans le WISC IV, la mémoire est traitée séparément.

J'ai dit qu'à la base de cette idée du facteur g, il y a l'observation que toutes les capacités et tous les scores dans tous les tests sont corrélés. Ça, c'est vrai en moyenne. Mais, chez des individus donnés, on voit souvent des profils inégaux. Un enfant peut avoir un pic ou un creux dans une composante cognitive particulière. On voit un peu tous les cas de figure, bien sûr.

Question 3 : Dans votre exposé, vous avez bien mis en évidence les études sur les déficits d'intelligence et la difficulté d'identifier les facteurs

influençant les variations normales de l'intelligence. Avez-vous des modèles animaux, comme on fait en sciences en général, par rapport, justement, pas au déficit, mais plutôt aux performances ?

Oui, bien sûr il y a beaucoup de modèles animaux. Il y en a pour la dyslexie, ce qui évidemment étonne toujours les gens. Il y a des souris dyslexiques alors qu'elles ne savent même pas lire. Ce sont des modèles, pas de la dyslexie, mais des dysfonctionnements cérébraux qu'on observe chez les personnes dyslexiques et qui peuvent être reproduits dans diverses espèces animales. Pour tous les troubles, type voie dopaminergique etc., l'essentiel des recherches fonctionnelles est fait chez l'animal, bien évidemment. Pour l'intelligence, en général, il y a plein de souris qui sont des modèles des retards mentaux. À chaque fois qu'on trouve un gène de la déficience intellectuelle chez l'humain, on teste les mêmes mutations chez la souris. On en observe les conséquences, à la fois au niveau physiologique et au niveau cognitif. Ça marche en général. Pour ce qui est de l'intelligence normale, je suis à peu près sûr qu'il existe au moins une souris qui a été « dopée » cognitivement, je pourrais retrouver la référence. C'est-à-dire une souris à qui on a implanté une version d'un gène qui augmente les performances cognitives. Donc, oui, il y a des modèles animaux pour tout. Toute la recherche en neurosciences se fait sur les animaux, et ce qu'on connaît chez l'humain n'est que la partie émergée de l'iceberg, parce que nos outils ne peuvent pas être les mêmes.

Question 4 : Comment peut-on suivre l'actualité des recherches dont vous nous avez parlé ?

Dans des revues scientifiques pour le grand public. Par exemple, il y a une revue qui s'appelle « Cerveau et Psycho » qui est de bonne qualité. Je vous la recommande. Elle est mensuelle. Sinon, sur Internet. J'ai une page web (http://www.lscp.net/persons/ramus/) sur laquelle je mets des textes en Français destinés au grand public et aux professionnels. Mes textes traitent essentiellement de la dyslexie. D'autres collègues le font pour d'autres sujets.