

De l'ubiquité des transactions gènes-environnement
dans le développement de l'enfant

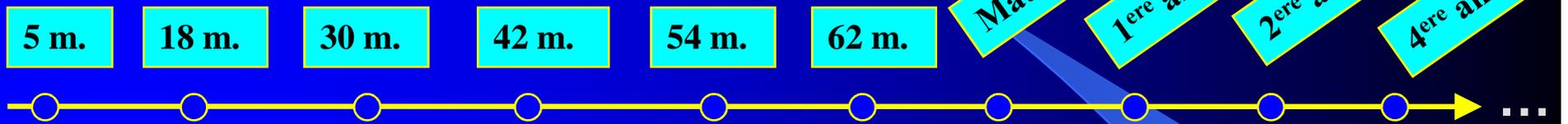
...et de l'importance de se donner les moyens de les estimer
dans les études longitudinales

Michel Boivin

Chaire de recherche du Canada
sur le développement social de l'enfant
GRIP, École de psychologie
Université Laval

L'ÉJNQ, la petite jumelle (non-identique) de l'ÉLDEQ

ÉLDEQ



ÉJNQ



ÉJNQ: Une étude longitudinale prospective de jumeaux nouveau-nés de la grande région de Montréal, débutant à l'âge de 5 mois

- **Échantillon populationnel initial** de 630 paires de jumeaux; suivi actuel d'environ 450 paires.
- Évaluations multiples des aspects bio-psycho-sociaux du développement
- ++ chercheurs: Michel Boivin, Mara Brendgen, Ginette Dionne, Daniel Pérusse, Philippe Robaey, Richard Tremblay, Frank Vitaro et ++ autres
- ++ octrois de MSSSQ, ISQ-SQ, IRSC, PNRDS, CRSHC, FRSQ, CQRS, FCAR, CLLRnet

Pourquoi étudier les jumeaux ?



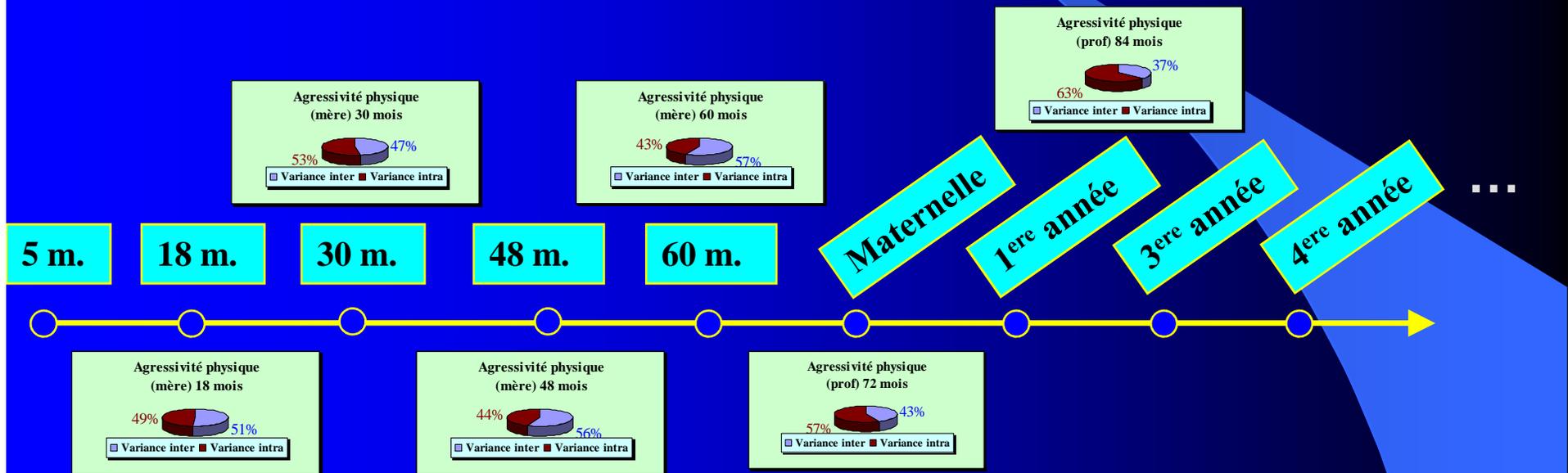
Une mine d'or pour l'étude du développement

- Différences intra-familiales et inter-familiales
- Dissocier des facteurs familiaux et individuels
- *Expérimentation naturelle* quant à l'apparement génétique

Les avantages du protocole de jumeaux:

Évaluer la variance intra-familiale,
la grande inconnue des études de singletons (i.e. un enfant/famille)

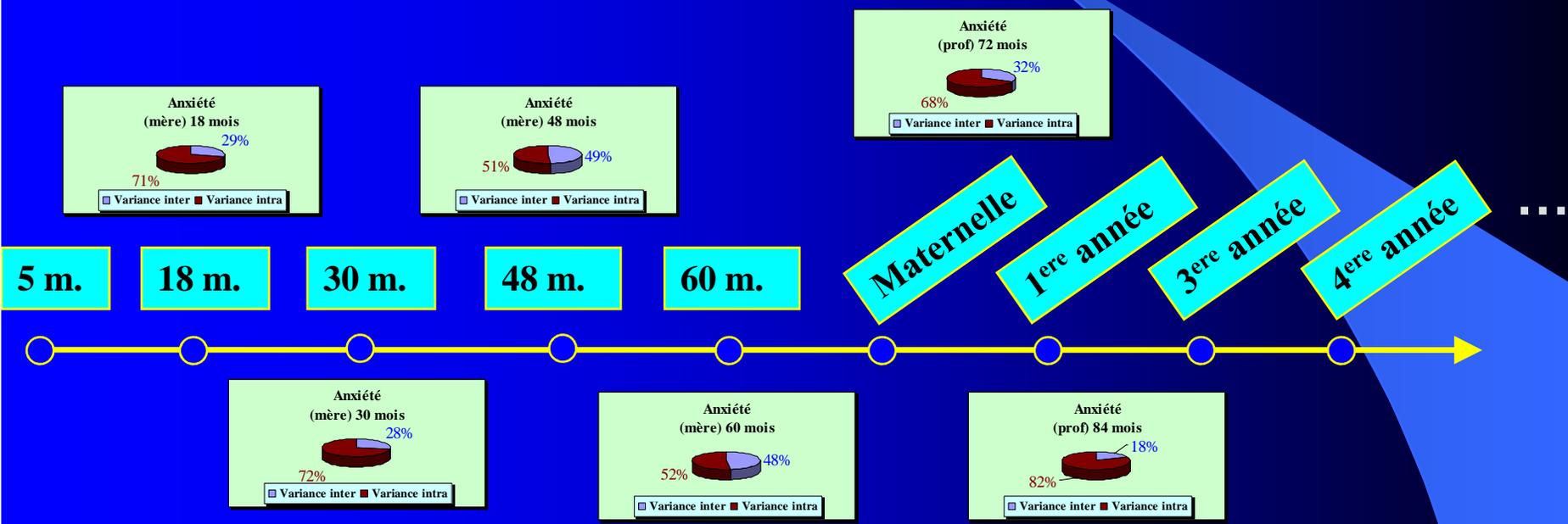
1) Agressivité physique



Sur le plan de l'agressivité physique, les différences intra-familiales représentent entre 43% et 63% des différences individuelles totales.

Les avantages du protocole de jumeaux: Évaluer la variance intra-familiale, la grande inconnue des études de singletons (i.e. un enfant/famille)

2) Anxiété

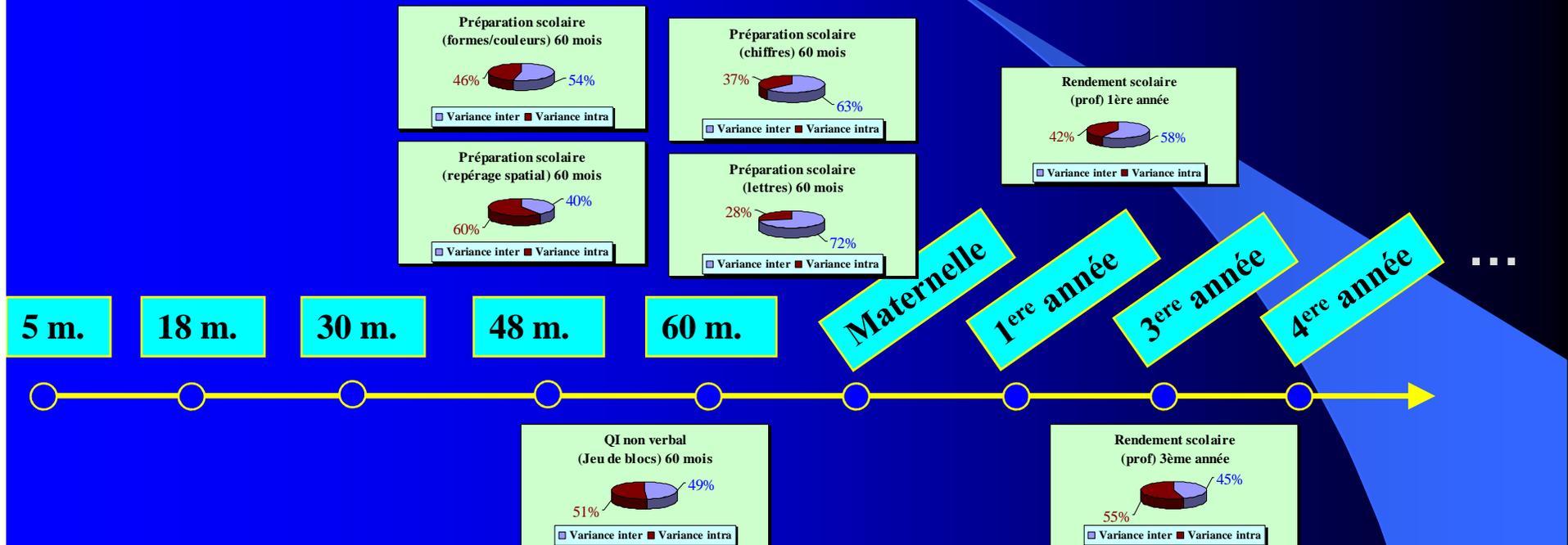


Sur le plan de l'anxiété, les différences intra-familiales représentent entre 51% et 82% des différences individuelles totales.

Les avantages du protocole de jumeaux:

Évaluer la variance intra-familiale,
la grande inconnue des études de singletons (i.e. un enfant/famille)

3) Préparation et rendement scolaires

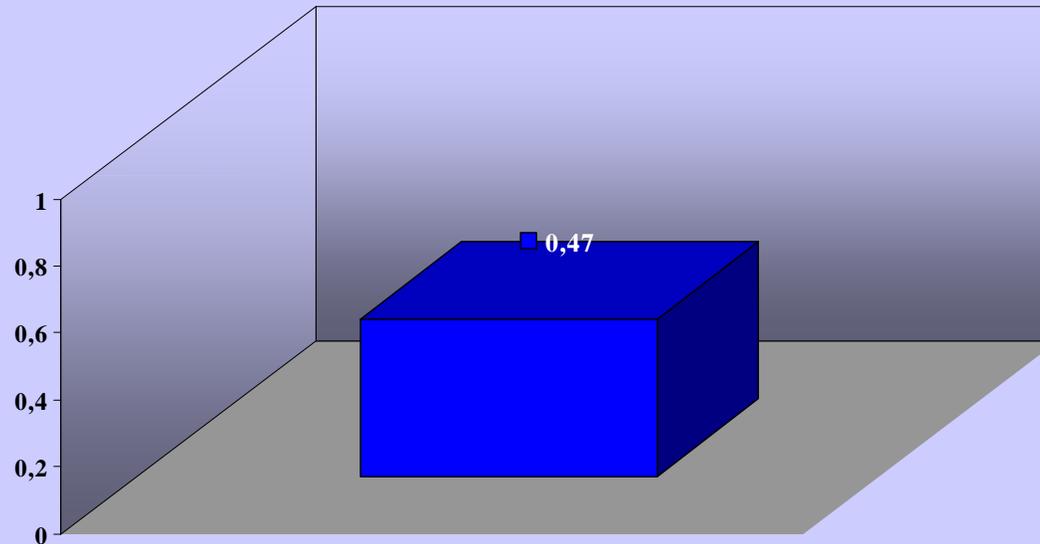


Sur le plan de la préparation et du rendement scolaires,
les différences intra-familiales représentent entre 28%
et 60% des différences individuelles totales.

Les avantages du protocole de jumeaux

Évaluer l'agrégation familiale

**Correlation intraclasse (agrégation familiale) pour le comportement agressif en maternelle
(enseignant + pairs; ÉJNQ, classes différentes).
(van Lier, Boivin, et al. JAACAP, 2007)**



Teacher ratings: (1) Encouraged other children to pick on a particular child, (2) Reacted in an aggressive manner when teased, (3) Tried to dominate the other children, (4) Scared other children to get what he/she wanted, (5) When somebody accidentally hurt him/her, he/she reacted with anger and fighting, (6) When mad at someone, said bad things behind the other's back, (7) Physically attacked people.

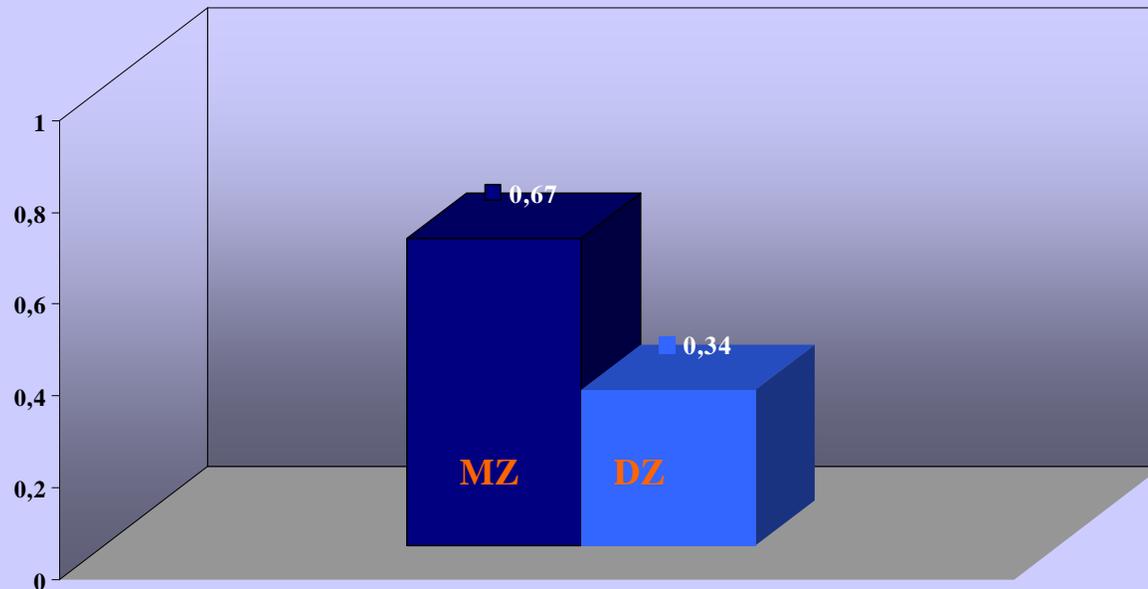
Peer nominations (2/item): (1) Fight with other children; (2) Hit and push other children; (3) Tell their friends not to play with other children; (4) Say mean things to other children; (5) Tell their friends mean secrets and nasty things about another child; (6) Get angry because they cannot get what they want.

Teacher-Peers: $r = 0,49$

Les avantages du protocole de jumeaux

Évaluer l'agrégation familiale selon l'appariement génétique

**Intraclass correlations for aggressive behaviors in kindergarten (teacher + peer ratings) for MZ and DZ twins (QNTS, different classrooms).
(from van Lier, Boivin, et al. JAACAP, 2007)**

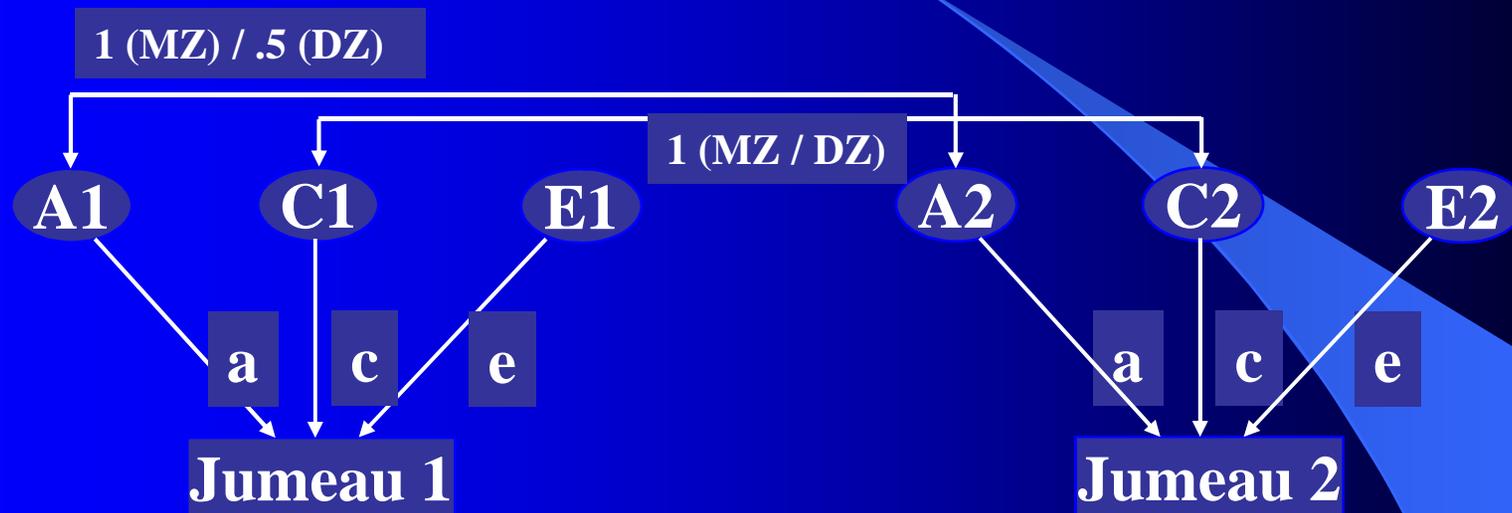


Teacher ratings: (1) Encouraged other children to pick on a particular child, (2) Reacted in an aggressive manner when teased, (3) Tried to dominate the other children, (4) Scared other children to get what he/she wanted, (5) When somebody accidentally hurt him/her, he/she reacted with anger and fighting, (6) When mad at someone, said bad things behind the other's back, (7) Physically attacked people.

Peer nominations (2/item): (1) Fight with other children; (2) Hit and push other children; (3) Tell their friends not to play with other children; (4) Say mean things to other children; (5) Tell their friends mean secrets and nasty things about another child; (6) Get angry because they cannot get what they want.

Teacher-Peers: $r = 0.49$

La pierre angulaire: le modèle ACE



De la théorie génétique:

$$V_p = a^2 + c^2 + e^2$$

$$\text{Cov}_{p\text{MZ}} = a^2 + c^2$$

$$\text{Cov}_{p\text{DZ}} = \frac{1}{2} a^2 + c^2$$

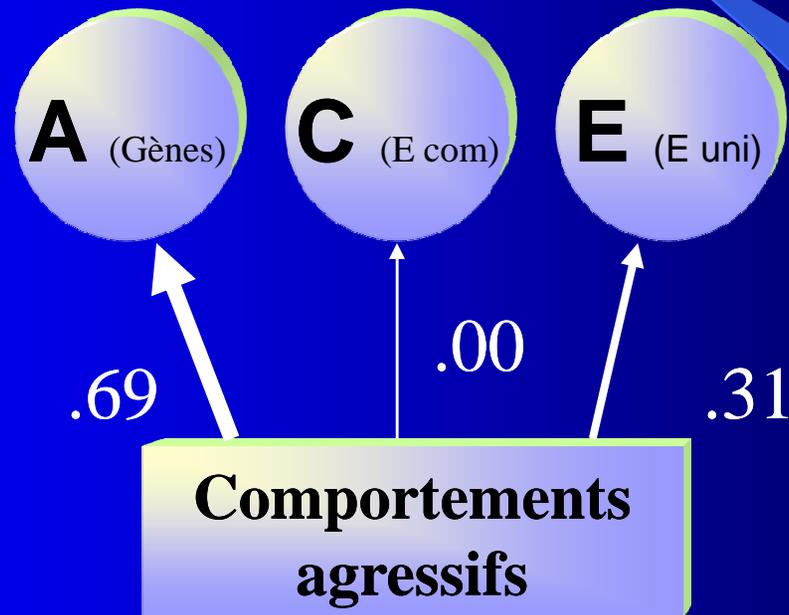
Il est possible d'estimer :

$$a^2 = 2(\text{Cov}_{p\text{MZ}} - \text{Cov}_{p\text{DZ}})$$

$$c^2 = \text{Cov}_{p\text{MZ}} - a^2$$

$$e^2 = V_p - a^2 - c^2$$

L'agrégation familiale quant à l'agressivité en maternelle s'explique entièrement par les gènes



Modèle
 $p = .41$

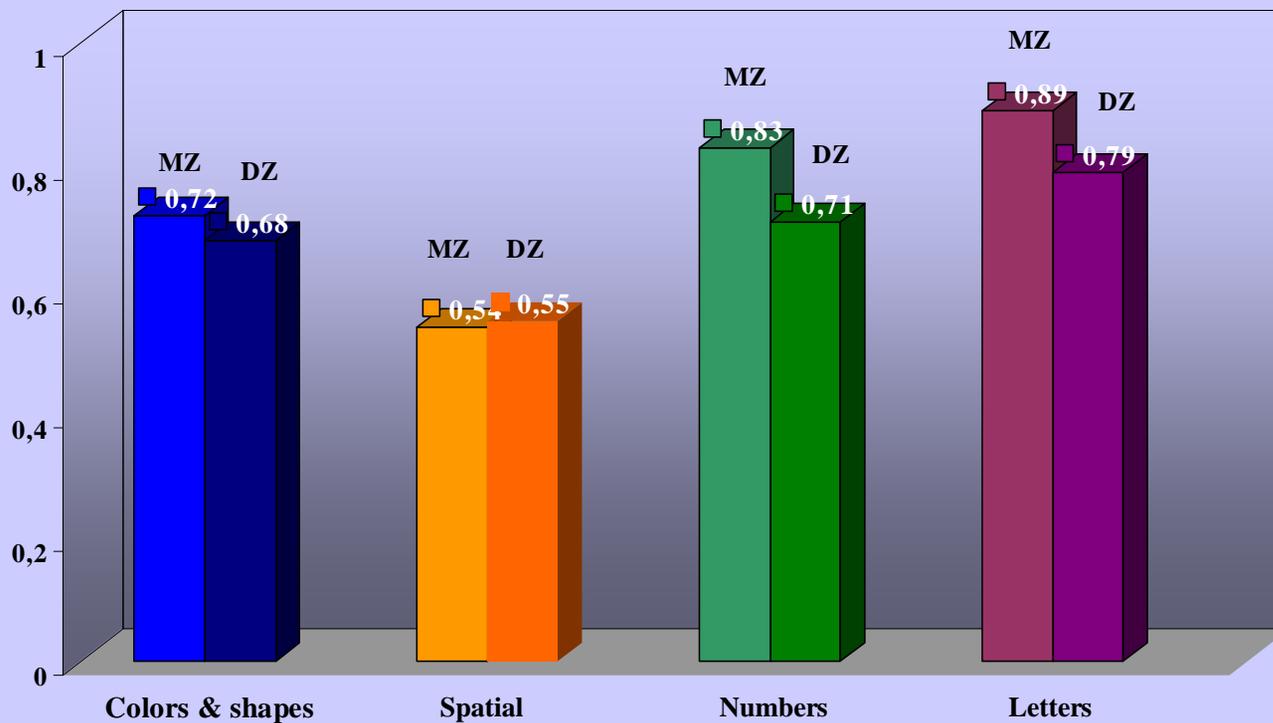
Les paramètres estimés sont a^2 , c^2 , and e^2 respectivement

Un résultat étonnant ?

- Pas vraiment...
 - Méta-analyse de Rhee & Waldman (2002)
 - 14 études, 4408 participants d'âge varié
 - 40-50% de la variance serait d'origine génétique
 - 40-50% de la variance serait liée à l'environnement « unique »
 - Faible contribution de l'environnement partagé
 - ÉJNQ: Patron similaire pour
 - **Tempérament** à 5 et 18 mois
 - Évaluations maternelles d'un tempérament 'difficile'
 - Observation directe du comportement d'inhibition
 - **L'agressivité physique** dès 18 mois (évaluations de la mère)
 - **Hyperactivité/impulsivité** (évaluation de la mère, professeur, pairs)

Mais, un patron étiologique différent pour certaines dimensions liées à la préparation scolaire

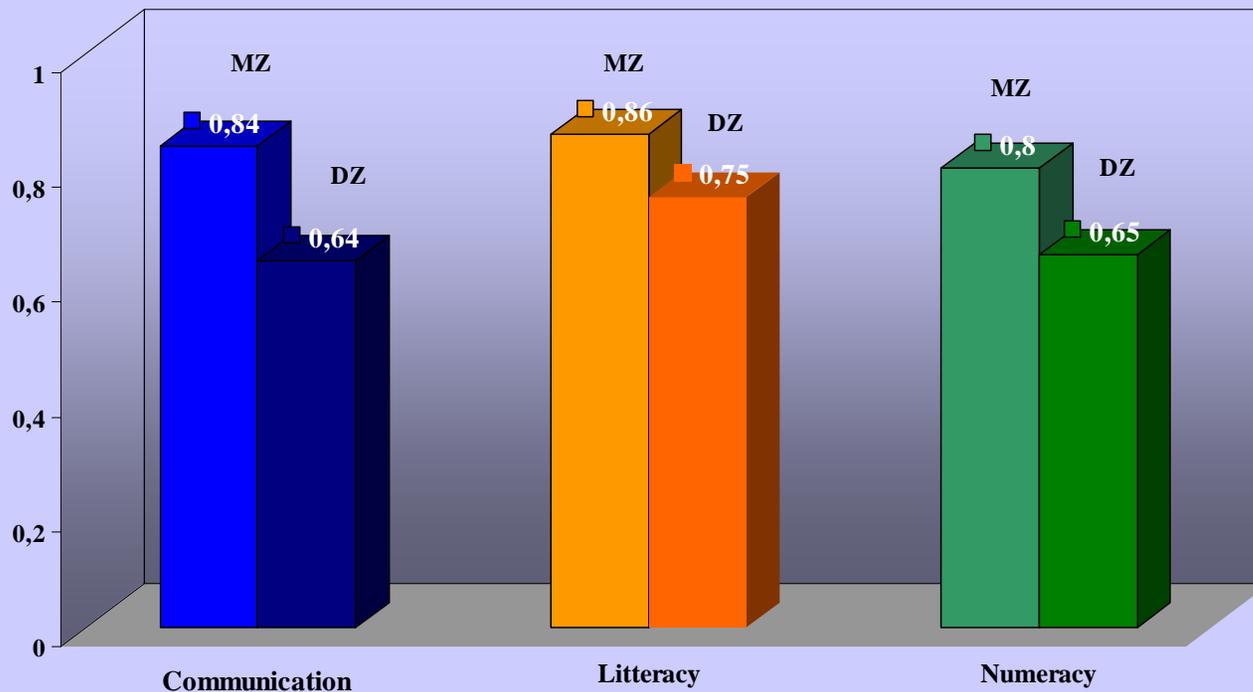
Intraclass correlation between co-twin's pre-kindergarten school readiness scores as a function of zygosity



Note: Lollipop test (Lemelin, Boivin et al, CD, 2007)

Patron G-E similaire pour 3 sous-échelles du EDI (jugement de l'enseignante)

Intraclass correlation between co-twin's pre-kindergarten EDI scores
as a function of zygosity



Un constat préliminaire:

Pour plusieurs phénotypes comportementaux et socio-affectifs, la similarité entre les enfants d'une même famille s'explique par des facteurs génétiques plutôt que par des facteurs environnementaux partagés.

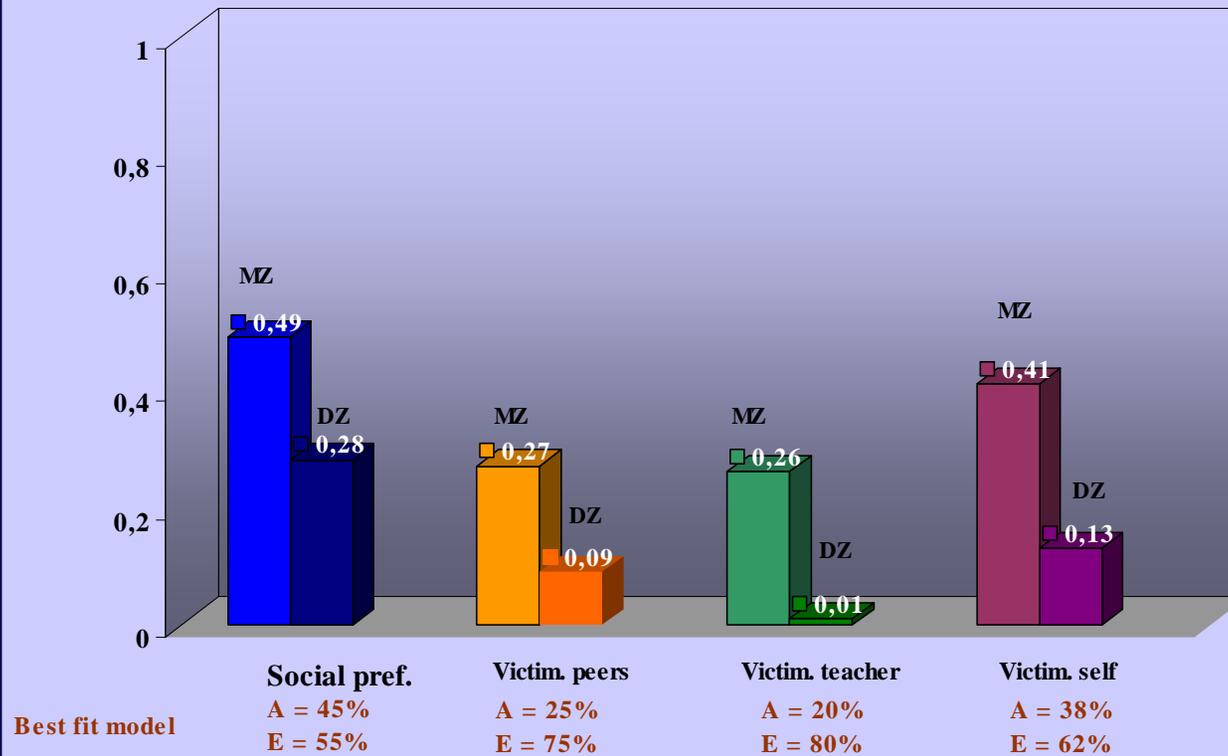
- Les facteurs environnementaux seraient plutôt responsables des différences entre les membres d'une même famille

● Mais....

1. L'environnement auquel un enfant est exposé peut dépendre de ses gènes: **exposition différente selon les gènes**
 - Cor G-E
2. La contribution des gènes peut dépendre de l'environnement (et vice-versa): **susceptibilité différente selon les gènes**
 - Interaction GxE

Une exposition différente aux environnements sociaux selon le bagage génétique: le rejet et la victimisation par les pairs

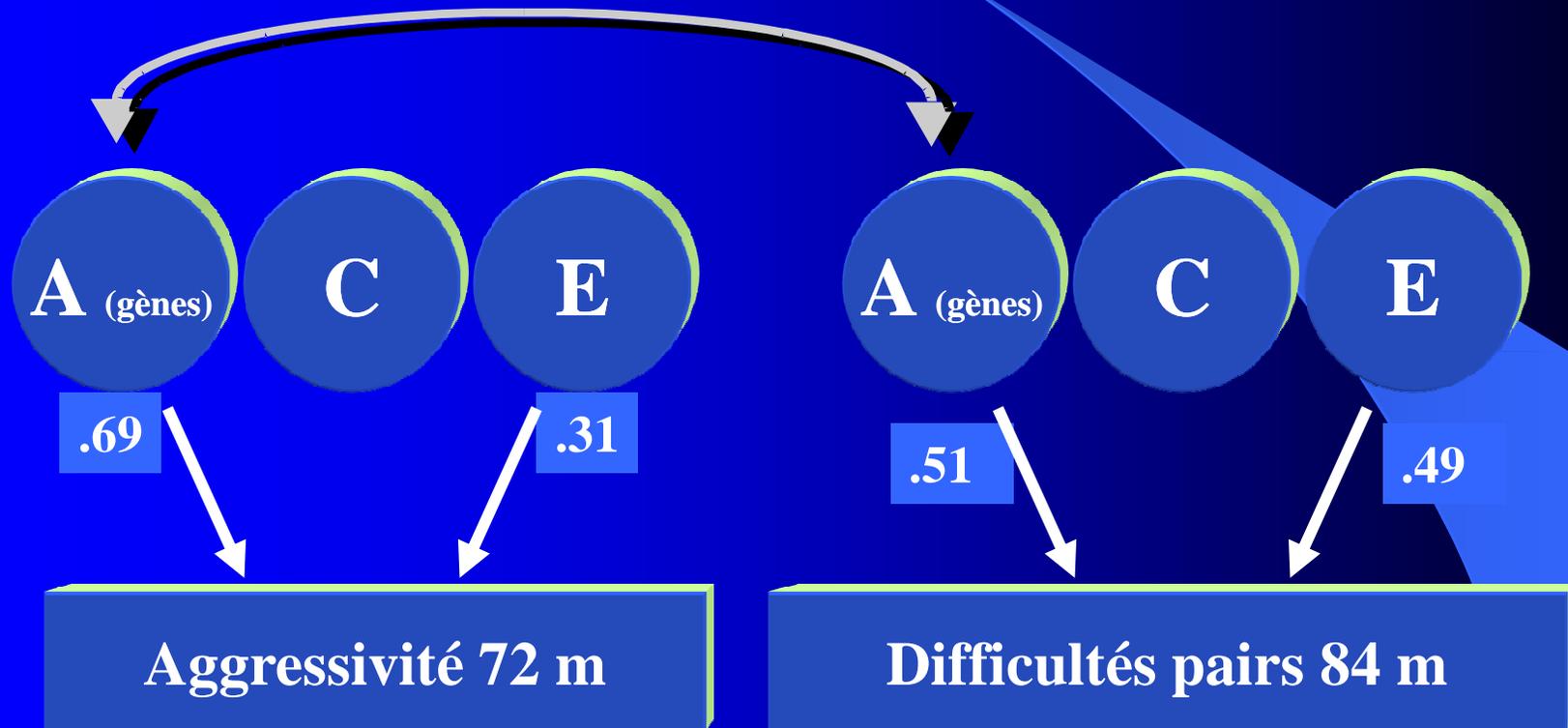
Intraclass correlation between co-twin's peer relation difficulties in 1st grade as a function of zygosity
(scores are residualized for sex; all twins are in different classrooms)



Adapted from Boivin, Brengden, Dionne et al

...et qui s'explique par le fait que les conduites agressives sont un déterminant proximal des difficultés relationnelles.

$$R_A = .62$$



Modèle bivarié FIML: AE / AE; $\chi^2 = 7.03$, $p = .50$, AIC = 4249.23

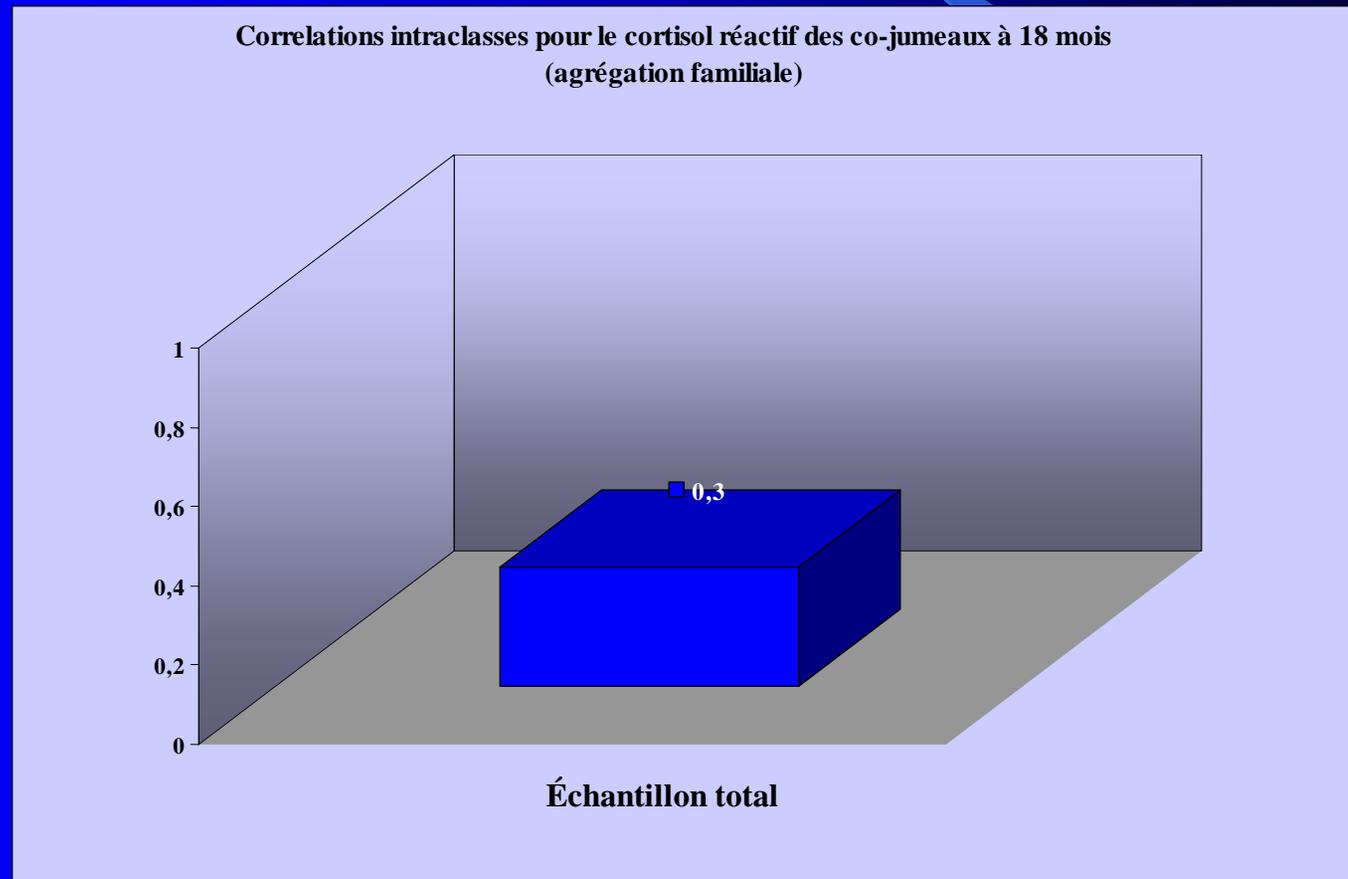
Corrélation phénotypique: $r = 0.33$

Aggression 72 mois: Moyenne évaluations pairs et enseignants (z standard.)

Difficultés pairs 84 mois: Score factoriel (PS-pairs+victimisation-pairs+victimisation-profs)

Le rôle des gènes peut varier selon les environnements sociaux

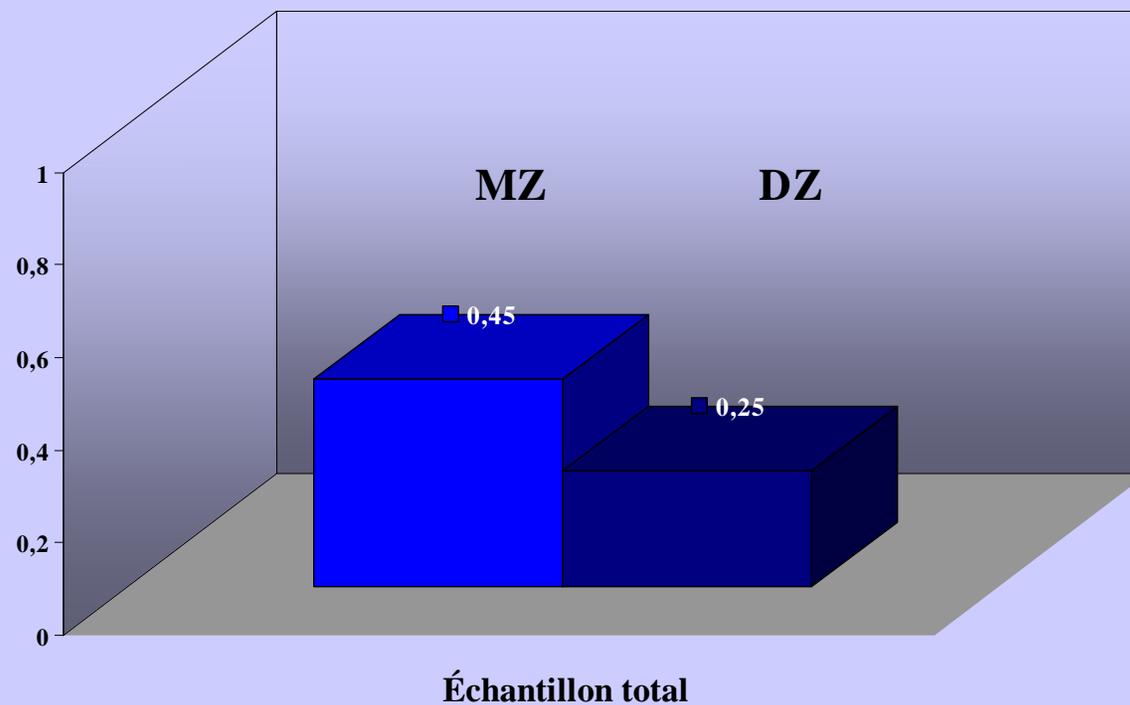
Agrégation familiale de la réactivité du cortisol à 18 mois.



Le rôle des gènes peut varier selon les environnements sociaux

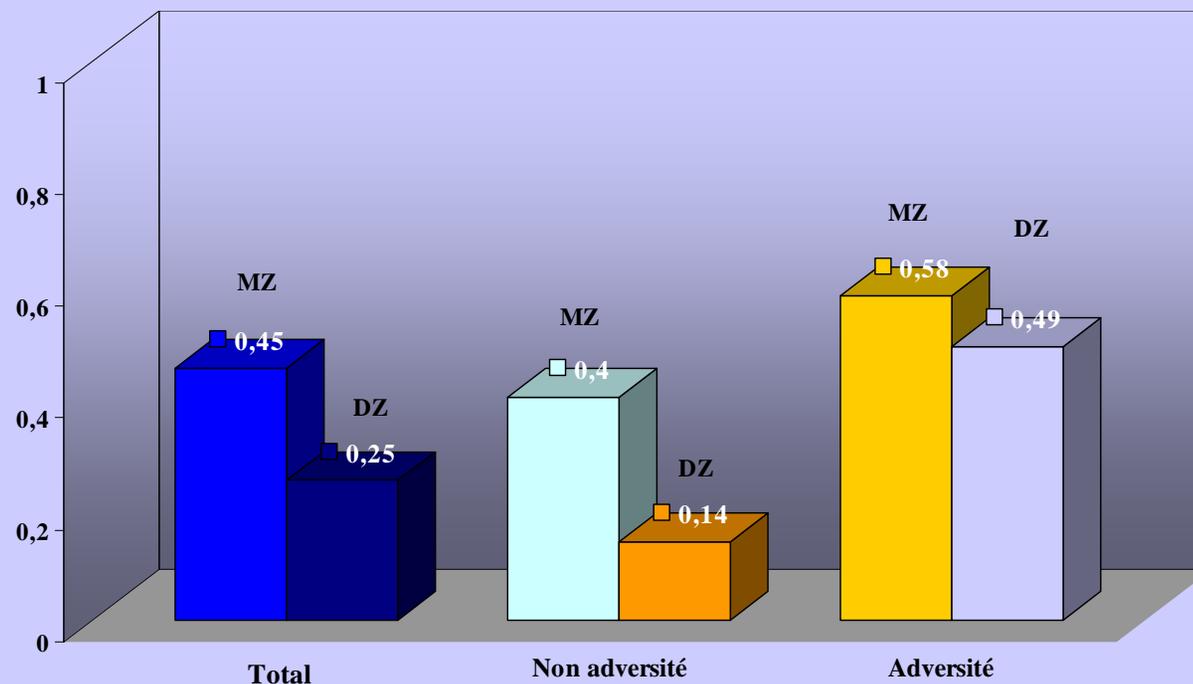
Étiologie G-E de la réactivité du cortisol à 18 mois.

Correlations intraclass pour le cortisol réactif des co-jumeaux à 18 mois selon le degré d'appariement génétique (MZ vs DZ)



Le rôle des gènes peut varier selon les environnements sociaux: Variation de l'étiologie G-E de la réactivité du cortisol à 18 mois selon l'adversité familiale.

Correlations intraclass pour le cortisol réactif des co-jumeaux à 18 mois selon le degré d'appariement génétique et en fonction de l'adversité familiale



Ouellet-Morin, Boivin et al. (AGP, 2008)

Quel est l'environnement proximal responsable de cette agrégation familiale en situation d'adversité?

- Santé mentale de la mère (anxiété, symptômes dépressif, hostilité)?
- Qualité du fonctionnement familial?
- Conduites parentales (surprotection; conduites hostiles-réactives)?
- Interaction entre le niveau d'adversité et les conduites parentales
 - Surprotection de la mère (Beta std = .39***) et les conduites hostiles réactives de la mère (Beta std = .24*) sont associées à la réactivité du cortisol, mais uniquement dans un contexte d'adversité familiale.
 - Effet épigénétique ?
- MAIS, la prise en compte de ces facteurs dans la modélisation génétique n'explique pas l'agrégation familiale du cortisol réactif en contexte d'adversité familiale.
 - Ces variables seraient plutôt associées à l'émergence de différences intrafamiliales quant à la réactivité du cortisol.
- **À SUIVRE...**

Les leçons à tirer pour l'étude du développement (et pour l'ÉLDEQ)

- Les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux ne se combinent pas de façon additive et linéaire, mais plutôt selon des processus dynamiques complexes de médiation et d'interaction.
- Les sources d'influence génétique doivent être mesurées pour bien comprendre le rôle de l'environnement dans le développement...

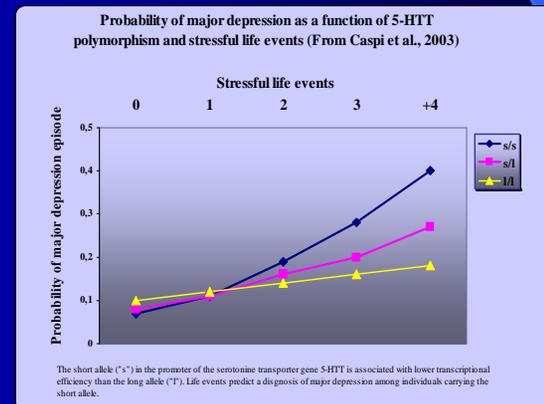
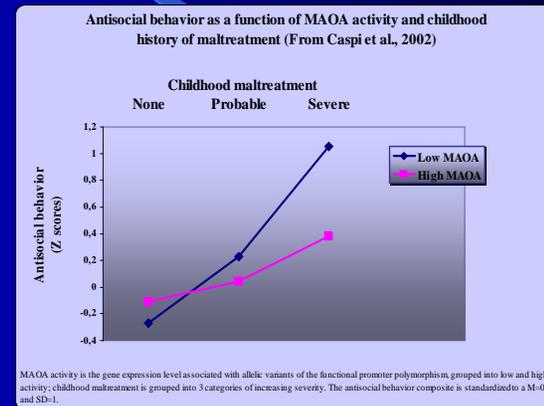
ET

- Les sources d'influence environnementale doivent être mesurées pour bien comprendre le rôle des gènes dans le développement.
- Attention au déterminisme: Héritabilité signale la vulnérabilité (ou la résilience), pas l'inévitable.
- Il faut revisiter nos théories sur la socialisation et se réapproprier la dimension biologique du développement
 - ...ce que l'ÉLDEQ se propose de faire en documentant les interactions GxE grâce à la cueillette du volet santé.

Interactions gènes – environnement: un phénomène prévalent

- Caspi et al (2002) Variant responsable d'une faible activation du MAOA* modère l'association entre les mauvais traitements et le développement des problèmes anti-sociaux
- Caspi et al (2003); Version courte du gène promoteur HTT modère l'association entre les événements de vie stressants et la dépression.

* MAOA: enzyme impliquée dans le métabolisme de la sérotonine



Autres exemples d'interactions GxE

- Le gène MAOA modère l'association entre l'abus sexuel à l'enfance et les problèmes de consommation alcool et l'antisocialité chez les femmes adultes (Ducci et al., Mol Psych 2008)
- Les gènes du système dopaminergique (DRD4, COMT) modèrent l'association entre le stress quotidien et les conduites parentales insensibles (Van IJzendoorn et al., GBB 2008)
- DRD4 modère...
 - l'association entre les conduites parentales insensibles et les problèmes externalisés chez l'enfant (Bekermans-Kranenburg & Van IJzendoorn, DP 2006)
 - le caractère chaleureux des conduites parentales et les problèmes externalisés et internalisés à 18-30 mois, mais chez les afro-américains seulement (Propper et al., Dev. Psychobiol. 2007).
 - l'association entre la qualité des comportements parentaux et la recherche de sensation chez l'enfant (Sheese et al., Dev. Psychopathology, 2007)
 - l'association entre les problèmes extériorisés et le développement cognitif (DeYoung et al., 2006)
- Les gènes engagés dans le métabolisme des acides gras modèrent l'effet de l'allaitement au sein sur le QI (Caspi et al., PNAS 2007)

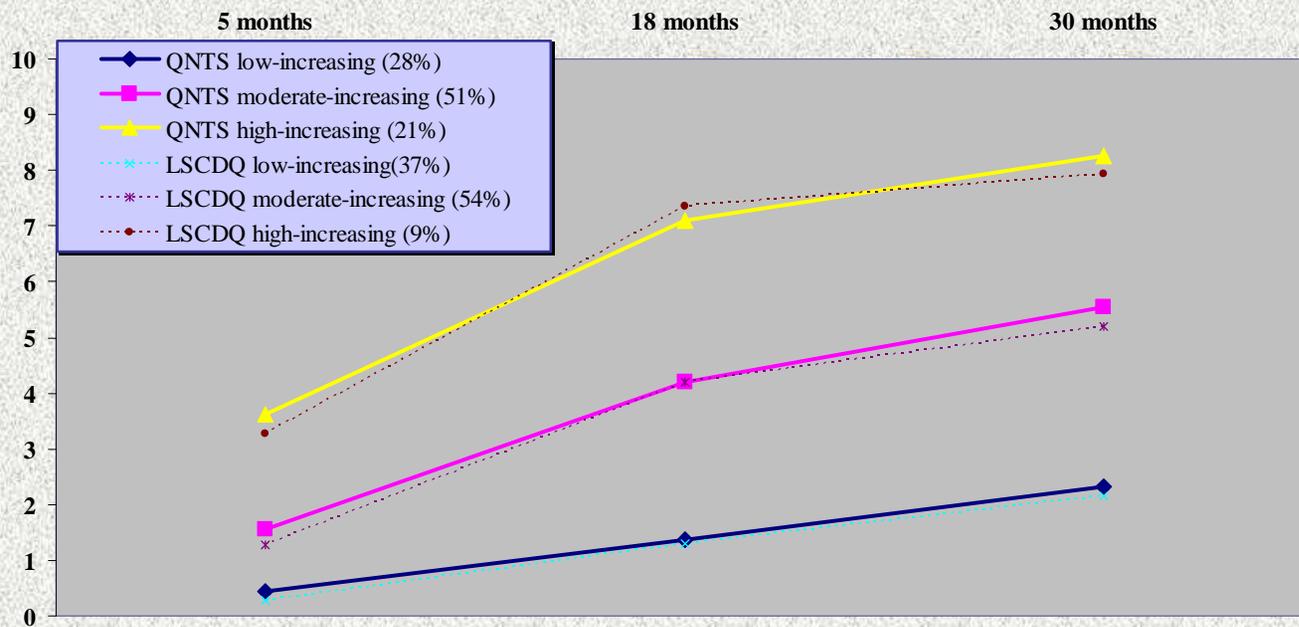
Les défis posés par l'examen des interactions GxE dans l'ÉLDEQ

- Contraintes liées à la prévalence faible de certains marqueurs.... et de certains environnements
- Phénotypes complexes sous influence polygénique; chaque gène a une influence minime possiblement en interaction gène-gène
- Phénotypes co-morbides
 - Donc, il faut mesurer le génotype, le phénotype et l'environnement de façon nuancée et précise.
 - À défaut de la puissance du nombre (e.g., NCS), il faut adopter un protocole de recherche plus informatif et versatile:
 - Sur-échantillonner familles à risque
 - Sur-échantillonner naissances gémellaires



Trajectoires de développement des comportements hostiles-réactifs de la mère

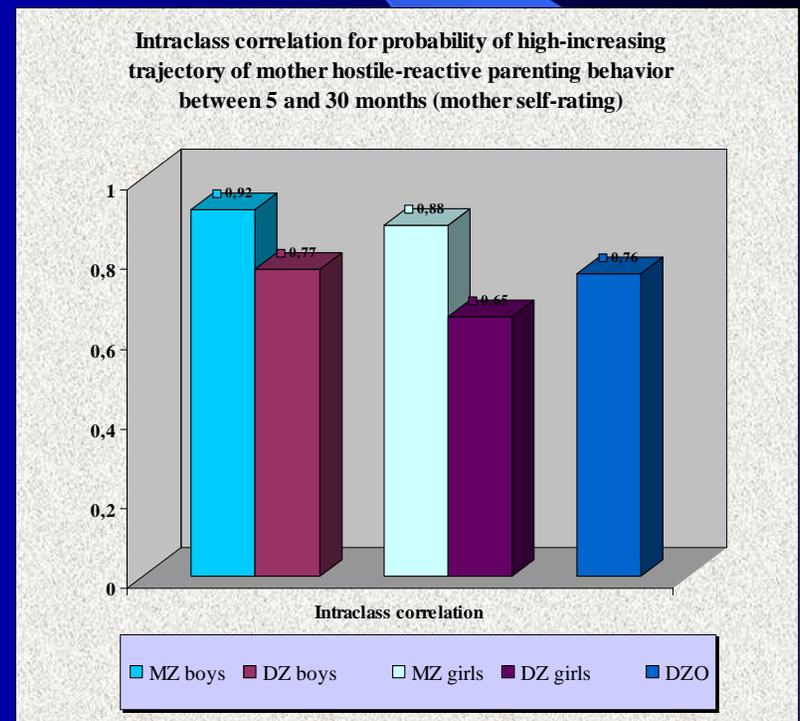
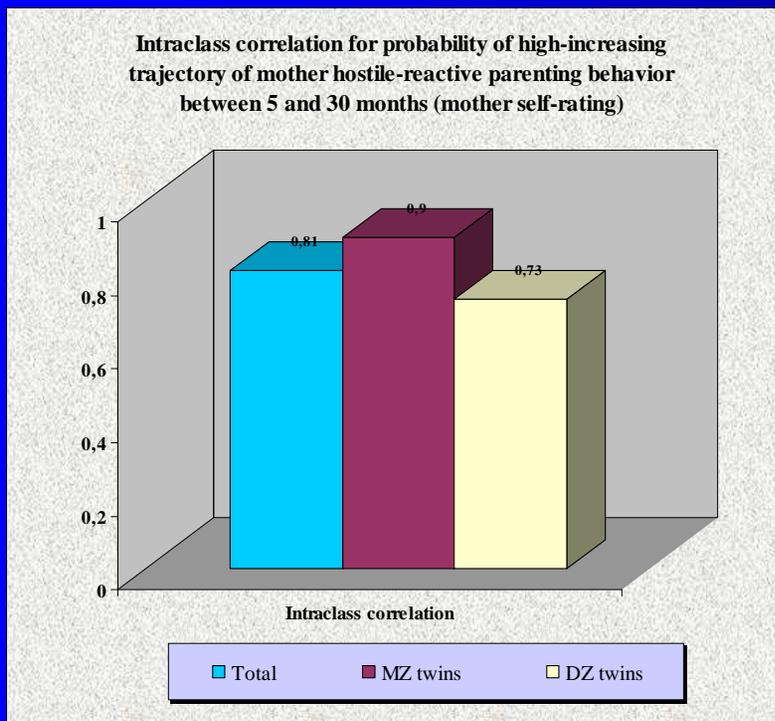
Trajectories of early maternal hostile-reactive behaviors:
Comparing the twin sample to a singleton sample (LSCDQ)



Note: All trajectories are based on the 3-item "longitudinal" subscale of hostile-reactive parenting (mother ratings); data of LSCDQ are from the Greater Montreal (n = 1036); as in QNTS.

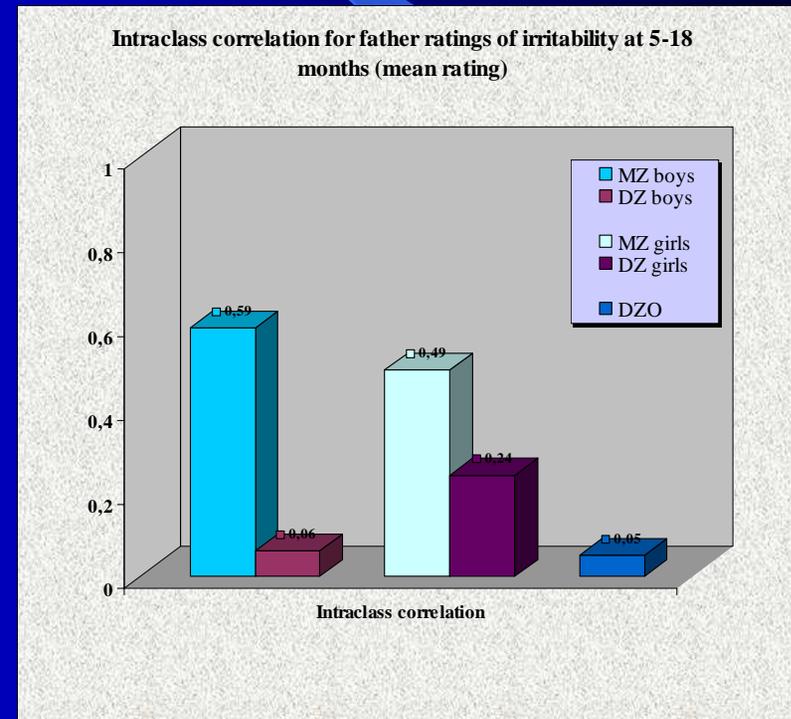
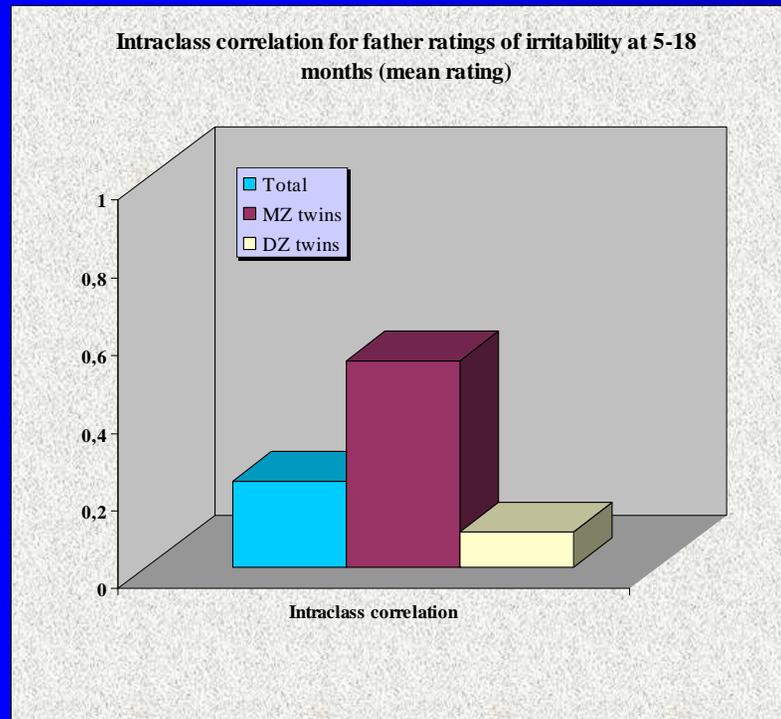
Corrélations intraclasse des comportements hostiles-réactifs de la mère

Probabilité d'être exposé à une trajectoire élevée de comportements hostiles-réactifs de la mère entre 5 et 30 mois

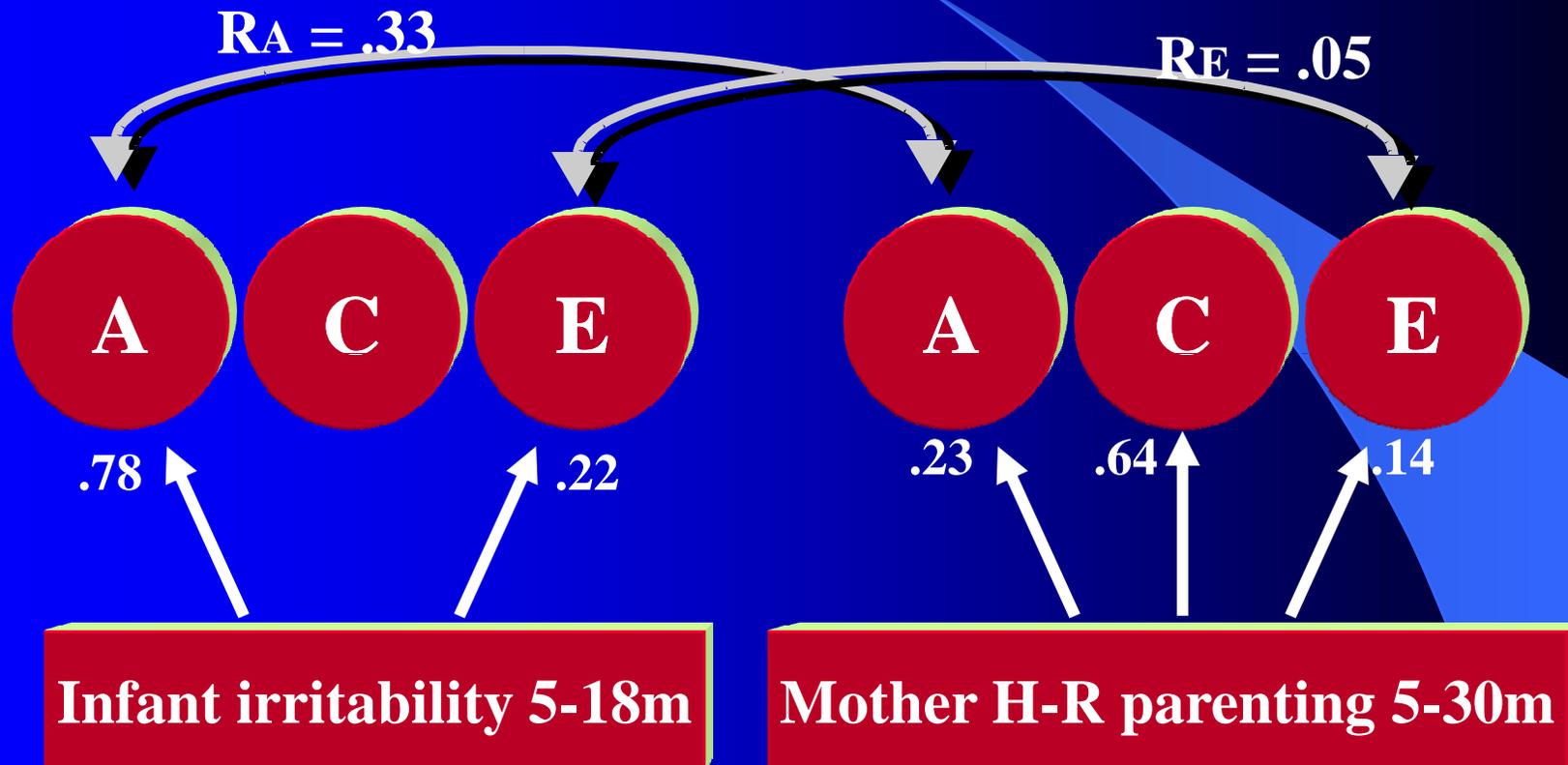


Corrélations intraclass

Tempérament irritable de l'enfant



Bivariate genetic modeling



Bivariate ACE / AE+c model; $\chi^2 = 17.51$, $p = .13$, AIC = -6.49

L'environnement de l'ÉLDEQ:

Les études longitudinales dans les autres pays

- Royaume-Uni
 - The British 1946 birth cohort study (+5,000: 2m, 2, 4, 6, 7, 8, 9...54): 21 temps de mesure
 - The 1958 National Child Development Study (+17,000: N, 7, 11, 16, 23, 33, 41...)
 - The 1970 British Cohort Study (+17,000: N, 5, 10, 16, 26, 30...)
 - The Millenium Cohort Study (+18,000: 9m, 3, 5, 7 ...): ++liens avec NCDS & BCS
 - Avon Longitudinal Study of P & C (1990; +13,000: G, 1, 6, 15, 18, 24, 30, 38, 42 mois, 7-13 ans)
 - ++ autres initiatives (Born in Bradford; TEDS, E-risk)
- États-Unis
 - The Early Childhood Longitudinal Study (2001; +10,000: 9m, 2, 4, mat...)
 - NICHD Study of Early Child Care and Youth Development (1991; +1000: 1, 6, 15, 24, 36, 54 mois, mat, primaire, 13-14-15...)
 - ++ autres initiatives dont le National Children's Study (en préparation: 100,000)
- Nouvelle-Zélande / Australie
 - The Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study (1972; +1,000: N,3,5,7,9,11,13,15,18, 21,26,32...)
 - The Christchurch Health & Development Study (1977; +1000, N, 4m, 1, 2, 3, 4, 5, 6...16, 18, 21...)
 - The Australian Temperament project (1982; +2,000: 6, 18, 30, 42m, 7, 9..., 20 ans...)