



Retard de croissance intra-utérin : impact sur le développement et la fonction cérébrale

Rev Med Suisse 2008; 4: 509-14

S. V. Sizonenko
C. Borradori-Tolsa
P. S. Hüppi

Drs Stéphane V. Sizonenko et
Cristina Borradori-Tolsa
Pr Petra S. Hüppi
Service du développement et
de la croissance
Département de l'enfant et
de l'adolescent
HUG, 6 rue Willy Donzé
1211 Genève 14
stephane.sizonenko@medecine.unige.ch

Intrauterine growth restriction : impact on brain development and function

Evidence exists that the developing organism adapts to the environment it finds itself. Short and long-term adjustments take place and will initially induce intrauterine growth retardation but will also have consequences that will appear later in life. These adjustments are referred as «programming». The use of advanced magnetic resonance imaging techniques in IUGR babies has delineated changes in the development of the central nervous system that correlate with altered neurodevelopment and could be implicated in the development of neuropsychiatric disorders in adult life. In this review, we will delineate some modifications of CNS development and functions that occur after exposition to adverse environment and that can now be studied in vivo with advanced imaging technology.

De nombreuses observations montrent que l'organisme en développement s'adapte au milieu dans lequel il se trouve. Ces ajustements induisent un retard de croissance intra-utérin (RCIU), mais aussi des conséquences à long terme. Ces changements tardifs se réfèrent à la programmation, soit une diversion du développement normal pour s'adapter aux conditions environnantes. Les nouvelles techniques de neuroimagerie par résonance magnétique chez les nouveau-nés avec un RCIU ont montré une altération du développement cérébral. A ces modifications structurelles s'associent des troubles du neurodéveloppement, qui pourraient être responsables de troubles neuropsychiatriques chez l'adulte. Dans cette revue, nous discuterons d'altérations du développement cérébral qu'entraîne le RCIU, vues par IRM in vivo, et de leurs conséquences fonctionnelles.

ENVIRONNEMENT FETAL, RCIU ET DEVELOPMENTAL ORIGIN OF ADULT DISEASES

Sur quatre millions de naissances annuelles aux Etats-Unis, 12% sont des prématurés, dont 5-12% souffrent d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU). En Suisse, 9% des 75 000 naissances sont des prématurés (OFS, 2007) avec un pourcentage similaire de faible poids à la naissance. Actuellement, le taux de RCIU est au plus haut depuis vingt ans et risque d'augmenter en raison des procréations assistées, des grossesses multiples, de l'âge plus tardif des grossesses et de l'exposition à des facteurs externes induisant le RCIU.

Il existe actuellement de nombreuses preuves de l'importance de la relation entre un organisme en développement et le milieu dans lequel il se trouve.¹ L'organisme en développement exprime des réponses adaptatives spécifiques à son environnement, celles-ci incluant des réponses physiologiques à court terme, mais également des ajustements à plus long terme qui persistent après la fin de l'exposition nocive. Le concept de «programmation» se réfère aux conséquences de l'exposition du fœtus à des facteurs nocifs survenant pendant la vie foetale induisant principalement un RCIU, mais qui va aussi s'exprimer plus tardivement dans la vie adulte, le plus connu étant le syndrome métabolique (maladie cardiovasculaire, obésité et diabète). Les études épidémiologiques de Barker ont montré que des marqueurs de malnutrition à la naissance, comme un petit poids à la naissance, un faible poids pour l'âge gestationnel et le RCIU augmentent les risques d'hypertension, d'hyperlipidémie, d'obésité et de diabète.² Le RCIU représente donc une cause importante de morbidité avec le développement du syndrome métabolique, mais également avec des troubles cognitifs multiples incluant des déficits d'attention, de mémoire, d'apprentissage, de raisonnement et d'auto-régulation.^{3,4} Ces déficits présentent une origine centrale avec des modifications de la structure du cerveau mis en évidence par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).^{5,6} Ces altérations de structure chez le RCIU, qui sont corrélées avec des déficits locomoteurs et certains troubles du développement et du comportement, pourraient aussi être en lien avec des troubles neuropsychi-

chiatriques tels que la dépression et la schizophrénie. Ils sont plus souvent observés chez des adultes avec des petits poids à la naissance.⁷ Une meilleure compréhension des altérations du développement cérébral lors d'exposition foetale délétère nécessite une approche translationnelle avec l'utilisation de modèles animaux qui imitent les conditions d'exposition foetale et les modifications qui en résultent.

RCIU ET DÉVELOPPEMENT CÉRÉBRAL HUMAIN

Les nouveau-nés prématurés avec un RCIU présentent une morbidité neurologique accrue sous forme de diplégie spastique, de retard mental, d'un large spectre de déficits d'apprentissages et de troubles du développement cognitif⁸ auxquels s'ajoute une association avec des maladies neuropsychiatriques à l'âge adulte.⁹ Le stress maternel, l'insuffisance placentaire, la maturation pulmonaire et le traitement de maladie pulmonaire chronique exposent le fœtus et le prématuré à un excès de corticostéroïdes avec comme conséquences des retards neurodéveloppementaux.^{10,11} Le fœtus reçoit ses nutriments de la circulation foeto-placentaire et une altération de celle-ci va entraîner d'importants changements d'apport de nutriments comme le glucose, les acides aminés et l'oxygène. De plus, le placenta est un organe endocrine important dont le dysfonctionnement aura des répercussions importantes sur la nutrition et la fonction endocrinienne foetale. Une mauvaise fonction hémodynamique placentaire est responsable d'épisodes d'hypoxémie répétés.^{12,13} Une altération des fonctions des cellules trophoblastiques entraîne des chan-

gements de l'homéostasie nutritionnelle et endocrinienne placentaire.¹⁴ Une des conséquences importantes étant une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraînant une augmentation du cortisol circulant chez les enfants RCIU^{15,16} qui peut persister à long terme et augmenter les risques d'hypertension, d'hyperlipidémie et de diabète de type II.¹⁶

Les nouvelles techniques avancées de neuroimagerie et d'analyse par IRM ont permis de mieux caractériser les modifications du développement cérébral résultant d'une altération du milieu foetal ou postnatal.^{17,18}

Analyse structurale par IRM-3D et volumétrie

L'utilisation de l'IRM-3D associée à la volumétrie permet de mesurer le volume et la morphologie cérébrale mais aussi plus spécifiquement certains éléments structurels du cerveau comme la substance grise corticale, les noyaux gris de la base, l'hippocampe, le cervelet, la substance blanche myélinisée et non myélinisée (figure 1A-C).^{17,19} Le processus du plissement cérébral et la formation des sulci et gyri peuvent être également évalués (figure 1D).²⁰ Ces techniques ont permis de mettre en évidence au cours de la première semaine de vie une réduction significative du volume cérébral total et de la substance grise corticale chez les nouveau-nés présentant un RCIU sur insuffisance vasculaire placentaire. Ces diminutions persistaient à l'âge du terme (figure 2).⁵ L'évaluation neuro-développementale précoce montrait une réduction des capacités d'attention-interaction avec une corrélation entre le volume de substance grise corticale et ces capacités d'attention. Ces résultats suggèrent donc une relation entre le RCIU d'origine vasculaire placentaire et des modifications cérébrales struc-

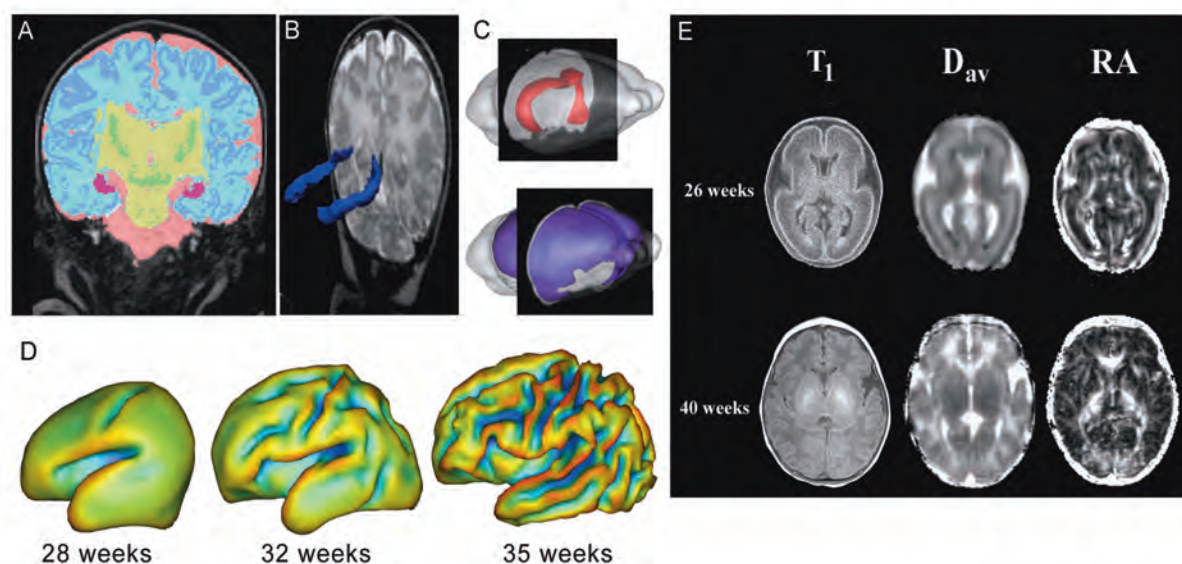


Figure 1. Techniques avancées d'IRM pour l'étude du cerveau en développement IRM-3D, volumétrie et diffusion

A. Technique de segmentation des structures intracérébrales basée sur l'intensité de signal qui permet la mesure de volume de ces structures. **B.** Représentation du volume de l'hippocampe chez le nouveau-né. **C.** Représentation du volume de l'hippocampe (haut) et du cortex (bas) chez le raton nouveau-né. **D.** Représentation de la formation des sulci et gyri lors du développement cérébral. **E.** Changements des paramètres de diffusion entre 26 et 40 semaines. Noter le changement de signal au niveau du cortex, indiquant un changement de microstructure. Une augmentation de la complexité de la substance blanche est également présente. (Adapté de Neil JJ, et al. NMR Biomed 2002;15:543-52).

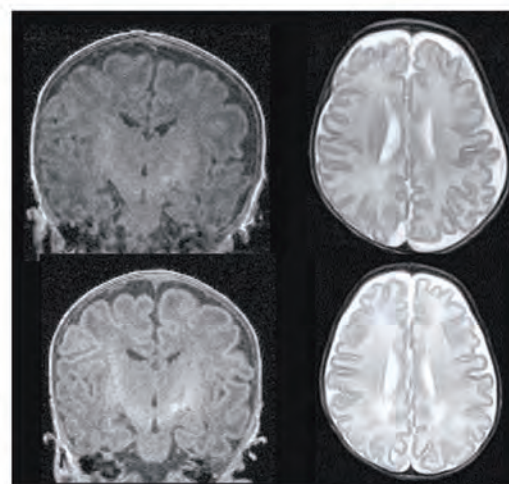
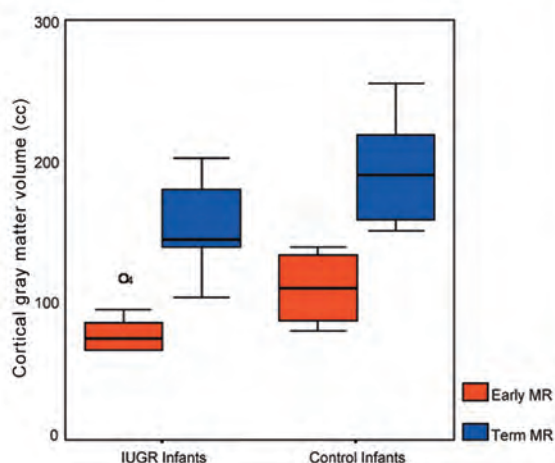


Figure 2. Altération du développement cortical chez les enfants avec retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Réduction du volume de la substance grise corticale chez les enfants présentant un RCIU sur l'examen IRM précoce et à terme. Images d'une IRM à 40 semaines chez un nouveau-né avec un poids de naissance normal en haut et avec RCIU en bas. La taille globale du cerveau est réduite et la gyration est moins importante chez le RCIU. (Adapté de Tolsa CB, et al. *Pediatr Res* 2004;56:132-8).

turelles et fonctionnelles. L'hippocampe, structure impliquée dans les fonctions de mémoire et d'apprentissage est très susceptible à l'hypoxie, au déficit de nutriments et aux hormones du stress, et montre une diminution de volume chez le prématuré avec RCIU comparé au prématuré de poids de naissance normal.²¹ Ces anomalies structurales persistent à l'âge de huit ans dans une population de prématurés avec une prédominance pour les garçons indiquant une vulnérabilité différente selon l'environnement hormonal.²² Cette différence de volume de l'hippocampe pourrait expliquer le taux augmenté de troubles de l'attention comme le THADA (troubles hyperactifs avec déficit d'attention) et les difficultés d'apprentissage chez cette population RCIU.

Analyse microstructurale par IRM de diffusion et de tenseurs de diffusion

L'IRM de diffusion se base sur les propriétés de diffusion de l'eau au travers d'un tissu. Celles-ci dépendent de la quantité d'eau dans le tissu, mais également de la microstructure du tissu qui détermine la capacité de mouvement de l'eau en son sein. La diffusivité de l'eau est mesurée par le coefficient apparent de diffusion (ADC) (figure 1E). Celui-ci diminue fortement lors du développement cérébral.^{23,24} La microstructure peut être évaluée par l'anisotropie fractionnelle (FA) qui représente une mesure de l'organisation du tissu (figure 1E). Avec la maturation de la substance blanche entre 28 et 40 semaines, il existe une augmentation importante de la FA qui précède la myélinisation.²⁵ Des changements structurels corticaux peuvent également être observés par cette technique. Le passage d'une organisation radiaire du cortex immature vers une organisation laminaire se traduit par une diminution de l'ADC et de la FA qui corréleront avec l'involution corticale de la glie radiale, l'augmentation des astrocytes et le développement dendritique intracortical.²⁶⁻²⁸ Chez les pré-

maturés avec RCIU, l'ADC au niveau de la capsule interne à la naissance était plus élevé que chez ceux qui sont sans RCIU, indiquant un retard de maturation de ce faisceau de substance blanche habituellement en myélinisation entre 34 et 40 semaines de gestation. De plus, la FA au niveau du corps calleux apparaît abaissée indiquant un retard de développement de la connectivité interhémisphérique chez les enfants nés RCIU.

Analyse métabolique par spectroscopie, ¹H-MRS

La spectroscopie protonique permet la détection et la mesure de la concentration in vivo d'un certain nombre de métabolites au sein du tissu cérébral. L'effet d'un apport nutritionnel inadéquat pendant la grossesse ou d'une lésion hypoxique induit des modifications du métabolisme qui peuvent être suivies,²⁹ au même titre que les changements métaboliques survenant lors du développement cérébral.^{30,31} La quantification des métabolites lors du développement au niveau du striatum montre une réduction du myo-inositol et du lactate, ainsi qu'une élévation de la créatine totale et du N-acétyl aspartate avec augmentation de l'âge gestationnel.³⁰ Les changements lors du développement étaient similaires dans la substance blanche. Chez les prématurés présentant un RCIU, la concentration de créatine dans le striatum restait plus élevée, ainsi que le lactate au niveau de la substance blanche.³² Ces modifications de la créatine et du lactate lors de RCIU, deux métabolites impliqués dans les mécanismes énergétiques cérébraux, indiquent une modification des sources énergétiques cérébrales.

APPORT DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

La restriction calorique chez la rate gestante induit un RCIU chez les rats et entraîne une réduction de la crois-



sance foetale avec un syndrome métabolique à l'âge adulte. Ce modèle permet donc une étude approfondie des modifications endocriniennes qui résultent de l'exposition in utero avec l'apparition du syndrome métabolique.³³ Sur le plan cérébral, la recherche animale a montré des effets délétères de la malnutrition et du RCIU sur le développement du cerveau avec une diminution globale du poids et une réduction du nombre et de la taille des cellules.³⁴ Ces changements induits par la restriction calorique maternelle semblent être en partie médiés par une exposition accrue aux corticostéroïdes (CS) et à leurs effets neurotoxiques^{35,36} qui altèrent l'expression des récepteurs des glucocorticoïdes, mais aussi l'axe corticotrope. Les deux types de récepteurs minéralo- et glucocorticoïdes sont essentiels pour le développement cérébral. Ils régulent la neurogenèse et la survie neuronale, et un excès de corticoïdes durant certaines périodes critiques du développement entraîne une altération de la densité neuronale et de la fonction synaptique.³⁷ Une activation des récepteurs glucocorticoïdes dans l'hippocampe entraîne une augmentation du gène Bax propapoptotique au niveau des cellules granulaires par rapport aux gènes antiapoptotiques Bcl-2 et Bcl-x.³⁸ Notre expérience montre que l'exposition prénatale à la restriction calorique ou aux CS entraîne une réduction globale de la taille du cerveau, un ralentissement de la maturation gliale sous forme de la persistance de la glie radiale, une densité d'astrocytes réduite et un déficit de myélinisation à 21 jours de vie. Une réduction de la densité neuronale dans l'hippocampe et le cortex était également présente. De plus, l'altération de divers métabolites cérébraux mesurés in vivo par ¹H-spectroscopie à 7 et 21 jours de vie démontre des modifications de constituants cellulaires, métaboliques, énergétiques et antioxydants (tableau 1).³⁹ Ceci indique donc que l'exposition foetale à une restriction calorique entraîne un RCIU et des modifications de nombreux mécanismes impliqués dans le métabolisme énergétique, la structure cellulaire, la neurotransmission et donc sur le développement cérébral global.

PLASTICITÉ DÉVELOPPEMENTALE CÉRÉBRALE

Le cerveau en développement est tout particulièrement à risque d'être affecté par des événements endogènes ou exogènes durant la vie foetale ou postnatale. Le concept de plasticité développementale ou de rupture du programme de développement résume ces interactions. La plasticité représente donc la capacité du cerveau, ou d'un autre organe, à se réorganiser et à récupérer d'une situation défavorable grâce à des mécanismes d'adaptation.⁴⁰ La réduction de neurones par apoptose, la prolifération et la réduction synaptiques, le modelage synaptique dépendant de l'activité, la neurogenèse et l'altération du développement glial sont parmi les mécanismes qui participent à la plasticité cérébrale.⁴¹ La croissance et la myélinisation de la substance blanche qui améliore la communication entre les neurones, l'augmentation de la complexité des réseaux neuronaux suggérée par les changements de la substance grise et la plasticité qui est sensible à l'environnement sont des aspects essentiels au développement des capacités mentales de l'enfant et au maintien d'une flexi-

Tableau 1. Métabolites mesurés par ¹H-MRS montrant une altération significative après une exposition foetale à une restriction calorique ou aux corticostéroïdes avec leur fonction

Acide ascorbique	Antioxydant
Aspartate	Acide aminé excitateur
Phosphocholine	Précurseur membranaire
Créatine, PhosphoCr, Cr+PCr	Réservoir d'ATP
PCr/Cr	Status énergétique de la cellule
GABA	Neurotransmetteur inhibiteur
Glutamate/Glutamine	Neurotransmetteur glutaminergique
Inositol	Marqueur glial
N-Acétyle aspartate et dérivés	Marqueur neuronal et oligodendrocytaire
Phospho-éthanol	Précurseur des lipides membranaires
Taurine	Osmorégulation et neuromodulation
Glutamate	Neurotransmetteur excitateur
Glutamine	Précurseur et stockage du glutamate dans les astrocytes

bilité adaptative pour sa transition vers un fonctionnement adulte. Une modification de la plasticité structurelle neuronale et non neuronale est de plus en plus reconnue comme un déterminant majeur de troubles développementaux avec des conséquences à long terme.⁴² Avec la capacité de suivre le développement cérébral in vivo par les techniques d'IRM, l'étude de la plasticité développementale devient possible. La neuroimagerie apporte donc de nouveaux éléments sur la dynamique des circuits neuronaux impliqués dans le développement cognitif et comportemental, de plus la recherche moléculaire identifie de nouvelles molécules cibles qui participent à la plasticité développementale.⁴³⁻⁴⁵ La compréhension des effets sur le développement structurel et fonctionnel du cerveau d'événements anté-, péri- et néonataux est essentielle pour l'amélioration des soins obstétricaux et néonataux et permettra le développement de traitements de prévention des troubles neurodéveloppementaux. ■

Implications pratiques

- Le risque augmenté de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques à long terme chez les nouveau-nés avec un retard de croissance intra-utérin nécessite une détection précoce du RCIU et sa prise en charge par les obstétriciens
- Le pédiatre doit être attentif au bon développement psychomoteur de ces enfants et instaurer une prise en charge neurodéveloppementale spécifique si nécessaire
- Une surveillance de l'apparition du «syndrome métabolique» chez ces enfants est également requise



Bibliographie

- 1 ** West-Eberhard MJ. Evolution in the light of developmental and cell biology, and vice versa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8417-9.
- 2 * Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301:1111.
- 3 Saigal S, den Ouden L, Wolke D, et al. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics* 2003;112:943-50.
- 4 Landon J, Davison M, Krageloh CU, et al. Global undernutrition during gestation influences learning during adult life. *Learn Behav* 2007;35:79-86.
- 5 Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2004;56:132-8.
- 6 Tolsa CB, Hanquinet S, Huppi PS. Real day in neonatology: JALON 2001, Nancy, October 2 2001. New evaluation methods of cerebral function in the newborn: Magnetic resonance imaging and behavioral assessment. *Arch Pediatr* 2001;8:1139-42.
- 7 Nilsson E, Stalberg G, Lichtenstein P, et al. Fetal growth restriction and schizophrenia: A Swedish twin study. *Twin Res Hum Genet* 2005;8:402-8.
- 8 ** Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, et al. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;346:149-57.
- 9 ** Ozanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN. Fetal growth and adult diseases. *Semin Perinatol* 2004;28:81-7.
- 10 Huppi P, Sizonenko S, Amato M. Lung disease and brain development. *Biol Neonate* 2006;89:284-97.
- 11 Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304-13.
- 12 McMillen IC, Adams MB, Ross JT, et al. Fetal growth restriction: Adaptations and consequences. *Reproduction* 2001;122:195-204.
- 13 Owens JA, Falconer J, Robinson JS. Effect of restriction of placental growth on fetal and utero-placental metabolism. *J Dev Physiol* 1987;9:225-38.
- 14 * Gluckman PD, Harding JE. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997;48(Suppl. 1):1-6.
- 15 Economides DL, Nicolaides KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther* 1988;3:158-64.
- 16 * Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:61-71.
- 17 Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol* 1998;43:224-35.
- 18 * Huppi PS. Advances in postnatal neuroimaging: Relevance to pathogenesis and treatment of brain injury. *Clin Perinatol* 2002;29:827-56.
- 19 Huppi PS, Schuknecht B, Boesch C, et al. Structural and neurobehavioral delay in postnatal brain development of preterm infants. *Pediatr Res* 1996;39:895-901.
- 20 Dubois J, Benders M, Cachia A, et al. Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cereb Cortex* 2007, epub ahead of print.
- 21 Lodygensky GA, Seghier ML, Warfield SK, et al. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res* 2008, in press.
- 22 Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S, et al. Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2005;116:1-7.
- 23 Huppi PS, Maier SE, Peled S, et al. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res* 1998;44:584-90.
- 24 Huppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:489-97.
- 25 Wimberger DM, Roberts TP, Barkovich AJ, et al. Identification of «premyelination» by diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:28-33.
- 26 Sizonenko SV, Camm EJ, Garbow JR, et al. Developmental changes and injury induced disruption of the radial organization of the cortex in the immature rat brain revealed by in vivo diffusion tensor MRI. *Cereb Cortex* 2007;17:2609-17.
- 27 Kroenke CD, Bretthorst GL, Inder TE, Neil JJ. Diffusion MR imaging characteristics of the developing primate brain. *Neuroimage* 2005;25:1205-13.
- 28 McKinstry RC, Mathur A, Miller JH, et al. Radial organization of developing preterm human cerebral cortex revealed by non-invasive water diffusion anisotropy MRI. *Cereb Cortex* 2002;12:1237-43.
- 29 Huppi PS, Lazeyras F. Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS) in neonatal brain injury. *Pediatr Res* 2001;49:317-20.
- 30 Huppi PS. MR imaging and Spectroscopy of Brain Development. *MRI Clinics North Am* 2001;9:1-17.
- 31 Tkac I, Rao R, Georgieff MK, R. Gruetter. Developmental and regional changes in the neurochemical profile of the rat brain determined by in vivo 1H NMR spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003;50:24-32.
- 32 Borradori C, Zimine S, Lazeyras F, et al. Brain development in newborns following intrauterine growth restriction (IUGR): A study using 3D-MRI, 1H-MRS and neurodevelopment assessment. *Pediatr Res* 2003;53:543A.
- 33 Vickers MH, Krechowec SO, Breier BH. Is later obesity programmed in utero? *Curr Drug Targets* 2007;8:923-34.
- 34 Rees S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev* 2005;81:753-61.
- 35 Lesage J, Blondeau B, Grino M, Breant B, Dupouy JP. Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology* 2001;142:1692-702.
- 36 Welberg LA, Seckl JR, Holmes MC. Prenatal glucocorticoid programming of brain corticosteroid receptors and corticotrophin-releasing hormone: Possible implications for behaviour. *Neuroscience* 2001;104:71-9.
- 37 Kreider ML, Tate CA, Cousins MM, et al. Lasting effects of developmental dexamethasone treatment on neural cell number and size, synaptic activity, and cell signaling: Critical periods of vulnerability, dose-effect relationships, regional targets, and sex selectivity. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:12-35.
- 38 Almeida OF, Conde GL, Crochemore C, et al. Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate. *Faseb J* 2000;14:779-90.
- 39 Camm E, Kuntz N, Dayer A, et al. Effects of adverse prenatal conditions on cerebral development: A proton magnetic resonance spectroscopy and quantitative histopathology analysis. *Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2007.*
- 40 ** Johnston MV. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev* 2004;26:73-80.
- 41 Dong WVK, Greenough WT. Plasticity of non neuronal brain tissue: Roles in developmental disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:85-90.
- 42 Casey BJ. Brain plasticity, learning, and developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003;9:133-4.
- 43 Diamond A, Briand L, Fossella J, Gehlbach L. Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am J Psychiatry* 2004;161:125-32.
- 44 Ment LR. Preserving plasticity: New directions in research for the developing brain. *Neoreviews* 2000;1:e53-e7.
- 45 Sizonenko SV, Bednarek N, Gressens P. Growth factors and plasticity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:241-9.

* à lire

** à lire absolument