

NEUROSCIENCES & comportements

Langage et développement

La condition PRIMORDIALE pour qu'un être humain puisse acquérir le langage à l'âge adulte est qu'il soit doté d'une bonne audition à sa naissance :

- les enfants sourds de naissance seront muets à l'âge adulte s'ils ne sont pas rééduqués précocement (au cours de la première année), en étant familiarisés avec des bruits familiaux.
- une bonne audition ne suffit pas, il faut aussi que le nouveau-né se développe au sein d'un entourage socio-affectif familial, voire ethnique :
 - Les quelques exemples d'enfant sauvage révèlent que, même réinsérés dans la vie normale, ils restaient incapables de pratiquer ou d'acquérir des rudiments de langage.

Enfin, les êtres humains sont seuls capables d'acquérir le langage :

- les quelques expériences de placement de singes nouveau-nés dans des familles avec des enfants du même âge n'ont pas permis aux primates d'acquérir le langage, tout au plus quelques mots qu'ils restaient incapables d'organiser en une phrase.

Aucune étude sérieuse n'a pu montrer chez ces primates le moindre effet d'un entraînement prénatal intensif sur le développement linguistique. Cris, mimiques, babillages...on peut aujourd'hui suivre pas à pas, et surtout mieux comprendre, le cheminement qui conduit le jeune enfant au premier mot : l'aventure du premier mot. A la naissance, le bébé est déjà « équipé » pour reconnaître son univers. Il est capable d'identifier l'odeur de sa mère, sa voix...Des échanges s'installent très tôt entre le bébé et ses parents. Les premières mimiques baignent déjà dans une histoire : celle du développement sensoriel durant la vie foetale. Et, surtout, elles sont imprégnées du sens qu'en donne l'entourage.

I - Alors qu'il est encore dans le ventre maternel le fœtus commence à se familiariser avec le langage et à en distinguer d'étonnantes subtilités. Cet apprentissage se fait grâce à différents sons qu'il est capable de percevoir. Que retiennent-ils de cette première expérience ?

II - A 25 semaines de gestation, le système auditif du fœtus commence à fonctionner. Il peut alors réagir à des sons extérieurs, dès que leur niveau est supérieur à 110 dB, le bruit de marteaux-piqueurs.

III - À partir de huit mois in utero, l'ouïe du fœtus s'affûte : il peut alors entendre la voix comme celle de comédiens en train de déclamer (80 db).

Introduction

Un nouveau-né de quelques jours sursaute quand une porte claque ; il s'apaise quand on lui parle. Il semble particulièrement réceptif quand il entend la voix de sa mère. Pourtant, l'enfant vient à peine de quitter le ventre de sa mère qui l'a porté pendant neuf mois ; comment a-t-il pu acquérir aussi rapidement de telles capacités ? Selon les chercheurs en psycholinguistique, deux hypothèses sont susceptibles d'expliquer ses facultés surprenantes observées chez les bébés :

- soit l'enfant a démarré très tôt son apprentissage linguistique alors qu'il était encore dans le ventre maternel
- soit il a acquis en quelques heures seulement ses facultés d'auditeurs très poussés.

S'il reste encore aujourd'hui difficile de savoir qu'elle rôle chacune de ces deux hypothèses joue dans l'apprentissage linguistique, une chose est sûre néanmoins, le bébé entend et écoute avant sa naissance. On sait par exemple, grâce à des tests réalisés en plaçant un hydromicrophone dans l'utérus de la femme sur le point d'accoucher que le milieu utérin est un cocon sonore pour le fœtus.

Audition in utero

Dès la 25^e semaine de grossesse le système auditif du fœtus commence à être fonctionnel et présente des premières réponses réflexes à des sons très forts. Quels sons ? Des bruits biologiques tout d'abord dus au placenta, à la respiration, aux battements cardiaques et aux gargouillis gastro-intestinaux de sa mère. Des bruits externes, ensuite, dus à l'environnement de l'enfant. Est-ce à dire que le fœtus capte tout ce qui se passe autour de lui pendant un an. En fait, jusqu'en fin de grossesse le système auditif de l'enfant est encore en plein développement et s'apparente plutôt à celui d'un vieillard

À 25 semaines de grossesse par exemple, pour qu'un son externe émis à proximité de la mère soit transmis in utero et arrive à proximité du fœtus il faut qu'il entende une pression de 110 dB, un niveau supérieur à celui d'un marteau piqueur ! Plus tard à huit ou neuf mois de grossesse l'ouïe va s'affiner et le fœtus commencera à réagir à certains bruits par des sursauts, des accélérations ou des décélérations du rythme cardiaque. Il pourra également entendre certaines conversations quand leur niveau sonore dépassera 80 dB. Mais ces dernières seront perçues comme des dialogues à voix basse alors que le seuil de 80 dB correspond en fait à une voix enregistrée de comédiens en train de déclamer !

Dans le milieu utérin, la parole est donc fortement atténuée. Cela dit, si on s'applique à dépasser certains volumes sonores au voisinage d'une femme enceinte, le fœtus est capable d'entendre et même de réaliser de véritables prouesses comme auditeur : ainsi, une étude menée en 1993 a montré que le fœtus arrivait dans certaines conditions à discriminer des changements syllabiques. L'équipe de recherche s'était mise en tête de faire écouter à des fœtus de 36 semaines le mot « babi » émis à 95 dB, à l'aide d'un haut-parleur placé à 20 cm au-dessus de l'abdomen maternel. Première réaction : le fœtus surpris par ce son commence par présenter une décélération du rythme cardiaque. Ensuite, dès qu'il s'habitue, il retrouve son rythme de repos. Deuxième étape : on intercale le mot « biba ». À ce stade, le fœtus ne manque pas de réagir : le changement d'ordre syllabique provoque chez lui une nouvelle décélération, ce qui fait dire aux chercheurs que la différence sonore a été nettement perçue. Mais les performances de s'arrêtent pas là : deux ans plus tard la même équipe montrera par ce procédé que le fœtus sait distinguer un locuteur masculin d'un locuteur féminin quand les deux prononcent la même phrase : « papa a du bon thé ».

Un nouveau-né préfère écouter le texte que sa mère lui a lu plusieurs fois avant sa naissance plutôt qu'un énoncé inconnu.

Si des femmes enceintes lisent à haute voix pendant quatre semaines un poème et qu'à 37 semaines de gestation, une inconnue lit ce même texte en y intercalant des passages inconnus, le fœtus réagit immédiatement : son rythme cardiaque accélère quand il entend le poème déjà récité mais reste inchangé devant les échantillons de texte qu'il n'a jamais entendus.

Audition à la naissance

La question est alors de savoir si ces compétences décelées avant la naissance se maintiennent par la suite et si le fœtus garde en mémoire ces sons entendus pendant son séjour in utero. Bref, si ce premier contact avec la langue l'aide ou non dans son propre apprentissage linguistique. Pour le savoir, les chercheurs n'ont d'autre choix que de s'adresser directement au nouveau-né après leur naissance. Pour ce faire, impossible de leur poser la question directement. En 1969, des chercheurs ont donc eu l'idée de remplacer le manque de langage par le réflexe de succion. Leurs méthodes « de succion non nutritive » s'appuient sur le fait que lorsqu'un événement survient autour d'un enfant en train de téter, celui-ci change son rythme de succion. On installe donc un nourrisson dans un relax, avec une tétine dans la bouche. La tétine est reliée à un capteur de pression raccordée lui-même à un ordinateur qui enregistre l'amplitude de succion. Le principe est simple : on fait écouter un son à l'enfant qui tète avec ardeur puis reprend son rythme habituel. On lui fait alors entendre un son différent et en fonction de sa réaction, les chercheurs peuvent en déduire s'il a perçu une différence entre les 2 sons. Le cas échéant, une succion prolongée indique vers quels son va sa préférence. Cette technique a fait ses preuves puisqu'elle a permis de montrer que des nouveau-nés après seulement 12 heures passées hors du ventre maternel préféraient écouter la voix de leur mère plutôt que la voix d'autres femmes. Ce résultat est d'ailleurs aujourd'hui très bien compris puisque la voix maternelle parvient au bébé par deux chemins : la voie aérienne et la voix passant par le corps de la mère. Le fœtus perçoit donc avec 10 à 20 dB de plus que toutes les autres voix. Certains sceptiques pourraient nier que l'enfant a appris à la reconnaître après sa naissance. Certes, mais cette hypothèse ne saurait tout expliquer. En effet, par la technique de la succion non nutritive, on a pu montrer que des nouveau-nés de quelques jours écoutaient un énoncé qui avait été lu par leur mère durant six semaines avant la naissance plutôt qu'un énoncé récité par elle mais jamais entendu avant. Or, cette préférence se maintient même quand c'est une autre femme qui récite le texte.

Cette expérience est riche d'enseignements puisqu'elle montre non seulement que l'enfant a gardé en mémoire des éléments linguistiques entendus avant sa naissance mais aussi que parmi ces éléments, ce ne sont pas la voix ni les éléments statistiques de la langue qui ont retenu son attention, mais la mélodie et le rythme de la langue. Ce que l'on appelle la prosodie. Cette sensibilité exclusive des fœtus et des nourrissons pour la prosodie plutôt que pour le contenu des langues ne va évidemment pas perdurer. De fait, en grandissant le bébé va faire un traitement de moins en moins global de la langue si bien que même si la prosodie restera le support essentiel pour lui, il apprendra aussi à prêter attention à des différences linguistiques plus fines comme les sons rencontrés dans sa propre langue. Mais ce raffinement n'est pas sans contrepartie : avant la fin de sa première année, l'enfant qui peaufine son apprentissage linguistique, va doucement perdre certaines aptitudes qui il avait tout petit, au besoin devenir complètement insensible à certains son et accents qu'il n'a plus l'occasion de rencontrer.

Il a été rapporté que les nouveau-nés espagnols et les kikuyus (tribus du Kenya) discriminaient entre le « ba » du « pa » anglais, qui n'existe ni en kikuyu ni en espagnol, alors que leurs parents n'entendent pas de différence entre les deux. De même, les nouveau-nés anglophones de moins de six mois distinguèrent un des phonèmes qui existent en tchèque, en hindi et en en inslekanpx (langues amérindiennes) alors que les adultes en seront totalement incapables même avec cinq voire 100 séances d'entraînement. Sachant cela, est-ce que les facultés étonnantes de bébé ne peuvent pas être exploitées d'une manière ou d'une autre pour faciliter et enrichir leur accès au langage ? l'idée a évidemment effleuré un grand nombre de parents qui ont rêvé de mettre au monde des enfants plurilingues grâce à apprentissage linguistique prénatal poussé... Pour l'instant, aucune étude scientifique n'a réussi à montrer le moindre effet d'entraînement intensif sur le développement des facultés linguistiques de l'enfant. Pire : on craint qu'un entraînement du fœtus ou d'un nouveau-né (comme la cassette posée sur le ventre de la future mère) finisse à la longue par entraver

la flexibilité de son cerveau. Or, c'est cette flexibilité qui permet justement aux enfants d'apprendre plusieurs langues, en entendant naturellement parler autour d'eux. Pour que la parole vienne aux enfants il faut mieux se contenter de laisser le naturel opérer.

A l'âge de 18 mois environ, le bébé prononce son premier mot, à peine balbutié ; cela suscite l'enthousiasme unanime.

Pour comprendre comment se construit un être parlant

Il faut remonter bien avant la naissance. En effet, l'histoire de cette prouesse langagière implique bien sûr les relations que l'enfant peut nouer avec son entourage mais aussi le développement de ses sens, prémices sensorielles de ses représentations, ce qui commence dans les premières semaines après la conception. D'abord l'enfant commence sa vie dans l'utérus de sa mère, immergé dans le monde des sensations. Il est alors en prise directe avec les stimuli captés par ses sens tout neufs. Dès lors, il organise ses sensations entre deux pôles : le familier, plaisant, et l'inquiétant, déplaisant. Puis il y a la naissance, le moment où bébé prend l'empreinte de sa mère, ce « géant sensoriel » qui l'enveloppe et dans lequel il baigne. Elle lui servira par la suite de références affectives et de base de sécurité indispensable pour aller à la rencontre des autres. Mais le monde des représentations vient peu à peu s'adjoindre au monde des sensations. Dès ses premiers échanges avec ses proches, les mimiques, les gestes et les cris du jeune enfant se chargent en effet de l'interprétation qu'en donne l'entourage. Un sourire du bébé devient plus qu'un simple mouvement musculaire : il se charge de l'histoire de celui qu'il regarde, transmise à l'enfant par le reflet de son interprétation. De manière analogue, tous les gestes, puis, plus tard, tous les objets susceptibles de servir de vecteur pour la communication, se décollent de leur matérialité pour devenir des objets saillants. Et c'est ainsi que le tout jeune enfant se libère de l'emprise de ses sens et étoffe son monde psychique. D'autant qu'en même temps qu'il s'individualise par rapport aux personnes de son entourage, la mémoire de l'enfant se développe. Cela l'aide à saisir l'enchaînement logique des événements, et à mieux s'affranchir de « ici et maintenant » du monde des sensations. Il découvre alors des souvenirs et les intentions. Il réalise qu'il peut agir sur le psychisme d'autrui en communiquant par l'intermédiaire des objets. Puis il parviendra même à s'affranchir de ces derniers, en les remplaçant par des signes convenus avec son entourage : les mots. Avec le perfectionnement des techniques d'exploration in utero, on sait désormais que les bébés reçoivent des stimuli sensoriels dès les premières semaines après la conception. Quand on fait respirer à une femme en fin de grossesse une odeur, qu'elle soit agréable ou non, on observe une réaction du fœtus due aux molécules qui passent dans le liquide amniotique. La fumée de la cigarette chez les femmes enceintes provoque même des hoquets de l'enfant qu'elle porte. Enfin de grossesse, les enfants s'agitent et leur rythme cardiaque s'accélère dans le ventre de leur mère si l'on éclaire fortement celui-ci, de l'extérieur, ce qui semble indiquer qu'elles perçoivent au moins quelques formes dans la pénombre... La mise en place des systèmes sensoriels s'effectue en effet de manière très précoce. D'abord le toucher, dès la septième semaine. Ce sens est stimulé notamment par les propres mouvements du futur bébé. Puis, à la 11^e semaine, le goût et l'odorat, qui fonctionnent comme un seul sens lorsque le bébé déglutit le liquide amniotique parfumé par ce que mange ou respire sa mère. Au cinquième mois, le fœtus perçoit les bruits maternels (cardio-vasculaires, digestifs...) ainsi que ceux qui lui parviennent, à travers le liquide amniotique, du monde extérieur. Comme chez tous les mammifères, c'est la vision qui se met en place le plus tard, peu avant l'accouchement. À partir du sixième mois de grossesse, le fœtus passe une grande partie de son temps en état de sommeil rapide, analogue au sommeil paradoxal chez l'adulte, dit « sommeil du rêve ». Les informations sensorielles perçues pendant ses quelques heures quotidiennes d'éveil sont ainsi incorporées dans ces phases de sommeil rapide et mémorisées. Pour la plupart des psychiatres, le fœtus organise déjà ses premières perceptions entre deux pôles. D'un côté, les sensations familières, comme par exemple les basses fréquences de la voix de la mère, et, de l'autre, les sensations inhabituelles ou angoissantes, comme par exemple les cris ou sursauts de sa mère, stress lié à son environnement. Le « monde des sensations » qui est le sien se connote déjà fortement de plaisir ou de déplaisir.

Au moment de sa naissance, le bébé a déjà vu naître ses sens et un début de représentation sensorielle, sous la double houlette de sa biologie et de son environnement. On réalise mieux l'importance que peut avoir ce dernier quand on sait que les profils comportementaux sont déjà très différents entre le fœtus de quelques semaines ! Ainsi, au moment de la naissance, bébé est déjà « équipé » pour reconnaître son univers. Il est capable d'identifier l'odeur de sa mère, sa voix... Toutes ces choses familières et rassurantes sont gravées dans sa mémoire de puis sa vie foetale et lui permettent, après le choc de la parturition de se reconforter. Là débute l'attachement, qui conditionnera en grande partie le futur socio-affectif de l'enfant. La preuve : les enfants abandonnés ou privés d'amour de puis la naissance, manifestent d'abord des signes de désespoir puis se replient sur eux-mêmes, se réfugient dans des activités auto-centrées. Comme ils ne possèdent pas la base de sécurité qui leur permet de partir à la conquête du monde, ils ne peuvent se reposer sur personne. Ils sont trop petits pour se débrouiller seuls, alors ils se replient sur eux-mêmes. L'attachement décisionnel, essentiellement sensoriel, des débuts de la vie donnent donc au nouveau-né la sécurité affective nécessaire pour s'émanciper. Au tout début de sa vie, le nouveau-né n'est que ce qu'il perçoit. Pourtant, très vite, son monde exclusivement sensoriel se pare de représentations : les choses et les gestes ne sont déjà plus ce qu'ils sont, mais s'imprègnent de ce qu'ils évoquent à l'entourage. Par exemple, selon que sa venue au monde est bien ou mal ressentie par sa mère, son imprégnation sensorielle sera différente. Ce n'est que vers le troisième ou le quatrième mois de la vie que le développement de la mémoire du bébé lui permet de réaliser pleinement qu'il existe des invariants dans son existence, c'est-à-dire des choses qui vont toujours ensemble et qui ne changent pas. En « jouant » au fil du développement de sa motricité, à identifier et ce qui lui appartient en propre (une intention est liée à une sensation -- due à un mouvement musculaire par exemple -- et à un membre en mouvement qu'il visualise devant ses yeux -- un bras par exemple), le bébé fait progressivement la différence entre lui-même et autrui : il commence à organiser son monde social. Ceci est également le développement de sa mémoire qui va permettre l'enfant de structurer le temps. Au début de sa vie, il perçoit chaque événement comme unique comme isolée. Tous ses sens se concentrent sur chacun des moments et il les vit tellement intensément qu'un grand nombre d'entre eux deviendront des prototypes, des références de sensations qui se produiront tout au long de sa vie. Vers l'âge de trois mois, cette « perception discrète » du temps se termine et le bébé commence à bien assimiler l'enchaînement des séquences et les relations de causalité. Les balbutiements de cette faculté sont cependant bien antérieurs : dès l'âge de six semaines certains nourrissons commencent à s'apaiser de l'arrivée de leur mère alors qu'auparavant il fallait qu'elle

commence à le nourrir pour que les pleurs cessent. Ce qui semble indiquer qu'ils associent déjà son arrivée avec le soulagement de leur faim. La mise en place de la perception du temps, qui permet l'anticipation, est cruciale dans l'établissement de relations interpersonnelles. On conçoit bien qu'il soit difficile d'influer sur les intentions d'autrui sans maîtriser la chaîne causale des événements. C'est donc l'élaboration de la perception du temps par l'enfant, couplée avec le fait qu'il n'est plus dans une relation fusionnelle avec ses figures que l'attachement qui va peu à peu lui permettre de communiquer avec eux, par un proto-langage, fait de signes qui leur est commun. Vers 45 mois le bébé fait l'expérience des premières interactions sociales. En face-à-face, ses yeux dans les yeux des êtres qui composent son entourage, il exprime ses émotions et reçoit celles des autres grâce à toute une gamme de mimiques, de gestes, de cris. À cette étape de l'aventure, si une des capacités de développement fait défaut, c'est tout l'avenir de ses relations qui va être compromis. Les enfants autistes, par exemple, sont mal à l'aise sous le regard des autres et fuient ce type d'échange, qui, très tôt, impose d'énormes limites à leur expérience sociale. Mais lorsque le développement de l'enfant se déroule normalement, les jeux de regard évoluent peu à peu, permettant à l'enfant et à son objet d'empreintes de partager de plus en plus d'informations sur l'extérieur. Des expériences ont montré que vers l'âge de six mois, l'enfant suit déjà la direction du regard de sa mère, à condition toutefois que l'objet qu'elle regarde soit bien en vue. Cette capacité s'affine par la suite jusqu'à 12 mois, l'enfant devient apte à distinguer, entre deux objets identiques, celui que l'adulte fixe. Parallèlement, le développement psychomoteur du petit lui permet d'associer des gestes à ces regards.

Jusqu'à 10 mois environ, a bébé coince dans sa chaise haute, devant lequel on a placé, hors de sa portée, un objet convoité, manifera à sa mère son désir de se l'approprier par un geste du bras, une grande agitation et d'intenses vocalises, accompagnées de regards orientés successivement vers l'objet et la mère. Mais vers 13 mois, son attitude change radicalement car l'enfant parvient alors à pointer son index pour désigner l'objet désiré. Dès lors il se calme et ses vocalises se font moins désespérées, ce qui atteste des vertus apaisantes de ce pré-langage ! D'après les linguistes, le pointer de l'index est considéré comme le premier geste sémiotique (signes). Il semble de fait être un passage obligé vers le premier mot, même si tous les enfants qui forment de cette manière un triangle avec l'objet qu'ils désignent et leurs parents qu'ils regardent n'accèdent pas au langage. Les pédiatres spécialisés dans les pathologies telles que l'autisme l'utilisent d'ailleurs comme l'indice pour savoir si l'enfant peut se mettre à parler ou, plus modestement, s'il n'est pas complètement muré dans sa psychose. Par ce geste de pointer de l'index, qui lui permet d'extraire du décor un objet saillant, le bébé atteste qu'une convention sur le sens du signe qu'est devenu cet objet a été passé avec ceux à qui il le désigne. Le premier objet que désigne l'enfant est toujours un signifiant, qui a été mis en valeur par le comportement des parents. Le bébé pointe vers un stylo pour communiquer avec un père écrivain, vers une fleur si ses parents sont fleuristes... Dans ce cas, ce sont ces mêmes fleurs qu'il arrache rageusement pour manifester son mécontentement auprès de ces derniers ! Il se sert donc des objets, isolés par cette désignation, comme des signaux pour partager le monde mental de ses parents. Vers la fin de sa première année, le bébé réalise qu'il a ses propres paysages psychiques, et que ceux-ci sont invisibles aux autres, à moins qu'il ne tente de leur révéler. Il se rend donc compte, en même temps, que certains de ses paysages peuvent être partagés. C'est ce que les philosophes appellent « la théorie de l'intersubjectivité ». Cet enfant qui était jusqu'alors dans la réaction en réponse à des stimulations venues du dedans, comme la faim, ou du dehors, comme le sourire d'une personne d'attachement, se met à agir d'après l'idée qu'il se fait du monde mental des autres, comme le fait tout adulte ! Vers le 16e mois, il en prend conscience et cela provoque chez lui un à deux mois de perplexité. Il s'éloigne du continent des perceptions pour débarquer dans celui des représentations très verbales et cette découverte d'un nouveau continent métamorphose ses comportements. Mais quand il comprend que s'ouvre à lui le monde intime des autres, il devient perplexe, car il ne sait pas encore comment il faut l'explorer. Cela peut provoquer par exemple la disparition du babillage. En réalité, c'est une période d'intense attention où l'enfant se prépare à la prise de la parole. Il comprend que les mots ne servent pas qu'à produire une sorte de musique mais qu'ils sont des symboles servant à désigner quelque chose invisible, vivant ailleurs. Comment explorer le monde intime des autres ? à cette période du 16^e-17^e mois où le bébé est un peu mutique succède une période où ils se remet à imiter ses personnes d'attachement. Mais à cet âge, l'interprétation donnée à cette imitation est tout autre. Elle révèle le plaisir de l'enfant à habiter le monde de l'autre. Il comprend qu'on peut représenter le monde. Alors, le bébé prononce son premier mot. Il concerne d'abord les personnes d'empreinte : papa, maman puis des objets de son quotidien. Peu à peu, l'enfant tendra de plus en plus vers l'abstraction, jusqu'à évoquer des objets absents à lui-même, lui absents aux autres.

Activité électrique des neurones et fluctuations de leur métabolisme.

Une région baptisée gyrus angulaire, une aire située à la jonction occipito-temporale ainsi que d'autres aires communes à diverses tâches du langage doivent s'activer quelque part dans l'hémisphère gauche ou droit. Écoutez une histoire en français permet de voir le sillon temporal supérieur «s'allumer» en même temps que le gyrus frontal inférieur, le gyrus temporal moyen et la partie antérieure des pôles temporaux. Ce que l'imagerie actuelle permet de visualiser est fascinant. Alors que jusque-là on s'appuyait sur des études de lésions pour comprendre quelles atteintes étaient responsables des déficits observés, on peut voir maintenant quelles régions sont sollicitées dans telle ou telle tâche. Grâce à la magnéto-encéphalographie (MEG) ou à l'électroencéphalographie (EEG), on accède à la dimension temporelle du fonctionnement du langage tandis que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la tomographie à émission de positons (TEP) donne la localisation des aires corticales impliquées. La MEG. et l'EEG enregistrent en effet l'activité électrique des neurones. Si un neurone est enrôlé dans une tâche, il va modifier son état électrique. Comme ces phénomènes électriques sont rapides à se mettre en place, ces deux techniques (qui sont complémentaires et non concurrentes) apportent des informations essentielles sur la chronométrie du langage. L'I.R.Mf ou la TEP exploite une autre caractéristique d'un neurone actif : sa consommation d'énergie. Le métabolisme d'une cellule s'adapte en effet à son activité, et l'irrigation sanguine qui apporte le glucose et oxygène, s'adapte aux besoins métaboliques. L'IRM.f. consiste à mesurer l'oxygénation des tissus cérébraux : plus le tissu bénéficie d'apport en oxygène, plus il est actif. La TNP mesure, quant à elle, le débit sanguin cérébral. Si les deux méthodes sont sans danger pour les patients, elle n'impose pas les mêmes contraintes : l'IRMf utilise un traceur aux propriétés magnétiques qui ne nécessite pas d'injection et permet une précision spatiale et temporelle meilleure que la TNP qui utilise, elle, un traceur radioactif injecté. Dans les deux cas, on compare toujours une situation

de référence à une situation où l'on fait réaliser une tâche précise : c'est la différence d'activité entre ces deux situations qui est en effet représentative de la sollicitation spécifique de certaines régions au cours d'une tâche. L'inconvénient de la TEP et de l'I.R.Mf est leur mauvaise résolution temporelle. La TEP donne une résolution de l'ordre de la minute, l'IRMf de l'ordre de la seconde, ce qui est assez éloigné des temps cognitifs (millisecondes). L'adaptation métabolique et hémodynamique au regard d'activité de neurones prend du temps : il y a donc un délai entre les signaux électriques reflétant l'activité des neurones et le débit sanguin effectivement mesuré. D'où l'intérêt de coupler la MEG et/ou l'EEG avec l'IRMf ou la TEP. Ces méthodes offrent une assez bonne idée des étapes chronologiques et géographiques du traitement du langage. L'imagerie fonctionnelle confirme ainsi le rôle majeur des aires historiques du langage individualisées par Paul Broca et Carl Wernicke dans la seconde moitié du XIXe siècle.

Limite de l'imagerie fonctionnelle.

A force de dire que l'imagerie permet de voir quelle aire est impliquée dans une tâche, on en oublie de se rappeler ce que l'on voit réellement. Qu'observe-t-on directement ? Des changements de débit sanguin, des variations de potentiels électriques, rendent-ils bien compte de l'activité neuronale ? A priori oui, mais certaines différences entre les réponses électriques, hémodynamiques ou métaboliques ne sont pas complètement élucidées. Certains neurologues souhaiteraient ainsi posséder un système qui, sans traumatisme pour l'homme, permettrait de mesurer instantanément les activités de toutes les connexions interneuronales (les synapses). Pour l'instant l'EEG et la MEG ne permettent la mesure que de la transmission par signaux électriques. Mais de nombreux neurones communiquent également par transmission de molécules chimiques appelées neurotransmetteurs et toute cette activité n'est pas de mesurer. Enfin, il faut garder à l'esprit que les situations expérimentales ne sont pas des situations très naturelles. On demande souvent au patient de répéter une même tâche plusieurs fois ou bien l'on décortique un processus mental en tâches simples pour deviner comment le cerveau traite l'information. Mais les stratégies mises en jeu sont-elles alors identiques au processus naturel ? Mystère ! L'exploration fonctionnelle du cerveau a encore de belles années devant elle ! « Nous sommes loin d'avoir épuisé les ressources des techniques actuelles » conclut Nathalie Tzourio-Mazoyer, directeur de recherche « Langage et raisonnement » au GIP Cycéron de Caen. « Il reste un joli travail à faire pour comprendre l'architecture fonctionnelle, notamment en combinant les cartes à haute résolution spatiale (IRMf et données anatomiques) et celles à haute résolution temporelle (MEG et EEG). »

Activité électrique des neurones et fluctuations de leur métabolisme.

Une région baptisée gyrus angulaire, une aire située à la jonction occipito-temporale ainsi que d'autres aires communes à diverses tâches du langage doivent s'activer quelque part dans l'hémisphère gauche ou droit. Écoutez une histoire en français permet de voir le sillon temporal supérieur «s'allumer» en même temps que le gyrus frontal inférieur, le gyrus temporal moyen et la partie antérieure des pôles temporaux. Ce que l'imagerie actuelle permet de visualiser est fascinant. Alors que jusque-là on s'appuyait sur des études de lésions pour comprendre quelles atteintes étaient responsables des déficits observés, on peut voir maintenant quelles régions sont sollicitées dans telle ou telle tâche. Grâce à la magnéto-encéphalographie (MEG) ou à l'électroencéphalographie (EEG), on accède à la dimension temporelle du fonctionnement du langage tandis que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la tomographie à émission de positons (TEP) donne la localisation des aires corticales impliquées. La MEG et l'EEG enregistrent en effet l'activité électrique des neurones. Si un neurone est enrôlé dans une tâche, il va modifier son état électrique. Comme ces phénomènes électriques sont rapides à se mettre en place, ces deux techniques (qui sont complémentaires et non concurrentes) apporte des informations essentielles sur la chronométrie du langage. L'I.R.Mf ou la TEP exploite une autre caractéristique d'un neurone actif : sa consommation d'énergie. Le métabolisme d'une cellule s'adapte en effet à son activité, et l'irrigation sanguine qui apporte le glucose et oxygène, s'adapte aux besoins métaboliques. L'IRMf consiste à mesurer l'oxygénation des tissus cérébraux : plus le tissu bénéficie d'apport en oxygène, plus il est actif. La TEP mesure, quant à elle, le débit sanguin cérébral. Si les deux méthodes sont sans danger pour les patients, elle n'impose pas les mêmes contraintes de l'IRMf utilise un traceur aux propriétés magnétiques qui ne nécessite pas d'injection et permet une précision spatiale et temporelle meilleure que la TEP qui utilise, elle, un traceur radioactif injecté. Dans les deux cas, on compare toujours une situation de référence à une situation où l'on fait réaliser une tâche précise : c'est la différence d'activité entre ces deux situations qui est en effet représentatif de la sollicitation spécifique de certaines régions au cours d'une tâche. L'inconvénient de la TEP et de l'I.R.Mf est leur mauvaise résolution temporelle. La TEP donne une résolution de l'ordre de la minute, l'IRMf de l'ordre de la seconde, ce qui est assez éloigné des temps cognitifs (millisecondes). L'adaptation métabolique et hémodynamique au regard d'activité de neurones prend du temps : il y a donc un délai entre les signaux électriques reflétant l'activité des neurones et le débit sanguin effectivement mesuré. D'où l'intérêt de coupler la MEG et/ou l'EEG avec l'IRMf ou la TEP. Ses méthodes offrent une assez bonne idée des étapes chronologiques et géographiques du traitement du langage. L'imagerie fonctionnelle confirme ainsi le rôle majeur des aires historique du langage individualisées par Paul Brocart et Carl Wernicke dans la seconde moitié du XIXe siècle.

Limite de l'imagerie fonctionnelle.

A force de dire que l'imagerie permet de voir quelle aire est impliquée dans une tâche, on en oublie de se rappeler ce que l'on voit réellement. Qu'observe-t-on directement ? Des changements de débit sanguin, des variations de potentiels électriques,

rendent-ils bien content de l'activité neuronale ? A priori oui, mais certaines différences entre les réponses électriques, hémodynamiques ou métaboliques ne sont pas complètement élucidées. Certains neurologues souhaiteraient ainsi posséder un système qui, sans traumatisme pour l'homme, permettrait de mesurer instantanément les activités de toutes les connexions interneuronales (les synapses). Pour l'instant l'EEG et la MEG ne permettent la mesure que de la transmission par signaux électriques. Mais de nombreux neurones communiquent également par transmission de molécules chimiques appelées neurotransmetteurs et toute cette activité n'est pas de mesurer. Enfin, il faut garder à l'esprit que les situations expérimentales ne sont pas des situations très naturelles. On demande souvent au patient de répéter une même tâche plusieurs fois ou bien l'on décortique un processus mental en tâches simples pour deviner comment le cerveau traite l'information. Mais les stratégies mises en jeu sont-elles alors identiques au processus naturel ? Mystère ! L'exploration fonctionnelle du cerveau a encore de belles années devant elle ! « Nous sommes loin d'avoir épuisé les ressources des techniques actuelles » conclut Nathalie Tzourio-Mazoyer, directeur de recherche « Langage et raisonnement » au GIP Cycéron de Caen. « Il reste un joli travail à faire pour comprendre l'architecture fonctionnelle, notamment en combinant les cartes à haute résolution spatiale (IRMf et données anatomiques) et celles à haute résolution temporelle (MEG et EEG). »

Produire et comprendre le langage parlé

Pour étudier le langage parlé, les psycho linguistes analysent ses diverses composantes : sémantiques, phonétiques, syntaxiques...

Dans les conditions ordinaires de communication, la production et la compréhension du langage sont des activités si courantes, si rapides, et si aisées, que nous éprouvons les plus grandes difficultés à imaginer l'extrême complexité des processus cérébraux et collectifs qui les sous-tendent. En fait, dévastée essentielle de ces processus se déroulent de manière quasi automatique et non consciente. Leur étude fait l'objet de disciplines scientifiques particulières : la psycho linguistique. Issue du développement de la psychologie cognitive, des neurosciences et de linguistique formelle, cette discipline cherche à caractériser les représentations et les processus mentaux mis en jeu lors du traitement du langage, à savoir acquisition, production, perception, mémorisation etc.. Par exemple, pour nommer un objet, ses propriétés visuelles sont analysées et puis mises en relation avec ses représentations structurelles dans la mémoire à long terme. Le sujet est alors en mesure d'élaborer le message correspondant à la description de l'objet.

Produire du langage parlé

« Parler et une de nos occupations préférées. Nous passons plusieurs heures par jour à discuter, raconter des histoires, débattre, argumenter... et, bien sûr, à nous parler à nous-mêmes » (modèle de production du langage de Leuvelt).

Suivant le modèle de langage que nous présentons la production du langage est assurée par le fonctionnement coordonné d'une série de composantes relativement autonomes (composantes chronologique, lexicale, syntaxique, etc.). Chacune d'elles est considérée comme un sous-système spécialisé pour le traitement d'un type particulier d'information. Reste à savoir comment et dans quel ordre elles interviennent. Certains psycho linguistes pensent que la transmission de l'information d'une composante à l'autre se fait de manière strictement sérielle et discrète : pour produire à nouveau, on irait par exemple chercher ses propriétés sémantiques, puis ses propriétés chronologiques (sa prononciation). D'autres au contraire, défendent l'idée d'un recouvrement temporel : la récupération des propriétés sémantiques et phonologiques d'un mot pourrait prendre place de manière plus ou moins parallèle et simultanée. Il est encore trop tôt pour trancher entre l'une ou l'autre de position. Quoi qu'il en soit, lors de la production d'un énoncé, le locuteur doit transformer des intentions, des pensées, des sentiments en parole articulée pleine de sens. Pour ce faire, il doit planifier sa parole, décider de ce qu'il va dire. Sa décision dépend d'un grand nombre de facteurs, incluant ses besoins, ses croyances et ses obligations. Dans le cas qui nous intéresse, la description d'un objet, le locuteur passe par au moins trois étapes principales : concevoir formuler comprendre.

Concevoir la toute première étape est celle de la conceptualisation. Elle implique la conception d'une intention de communication. Le locuteur doit alors créer une représentation cognitive de la scène à décrire. Il va d'abord sélectionner l'information qui il est pertinent d'exprimer pour réaliser son intention, puis l'ordonner pour l'expression orale. Cela lui demande la plus grande attention. D'autant plus qu'il contrôle constamment ses propres productions, ce qu'il va dire et comment il va le dire. Le produit de ses activités mentales es lisse voilà t un message préverbal ou non linguistique.

Formuler mot pourraient tourner la page s'il vous plaît

La seconde grande étape est celle de la formulation. Elle consiste à traduire une structure conceptuelle en une structure linguistique : les idées sont véhiculées à l'aide de mots. Cette transformation nécessite la récupération des items appropriés dans le lexique. Elle s'effectue en deux sous étapes. La première correspond à l'encodage grammatical du message préverbal. Il s'agit alors de récupérer les items lexicaux sémantiquement appropriés au message qu'on veut générer, de même que les informations

syntaxiques qui leur sont associées. Pour exprimer la phrase « une tulipe rouge », le locuteur va ainsi chercher l'item de « tulipe » dans la catégorie des noms et dans celle des fleurs. L'item « rouge » sera pris dans la catégorie des adjectifs et dans celle des couleurs. L'information sur le genre et le nombre des mots pleins sera ensuite utilisée pour sélectionner correctement l'article indéfini, ici le féminin singulier. Lorsque tous les items pertinents ont été récupérés, et quand les procédures de construction syntaxique ont été effectuées, on obtient une structure linguistique ayant la forme d'une suite ordonnée d'items lexicaux. Ceux-ci sont groupés en une phrase construite correctement du point de vue sémantique et syntaxique. La seconde sous étape correspond à l'encodage phonologique des items et de l'ensemble qu'ils constituent. À chaque item lexical est alors associé la forme sonore (ou prononciation) correspondante. Celle-ci consiste en une séquence de sons de parole ou phonèmes ; pour le mot « tulipe cela donne :/t/y/l/i/p/. D'autres caractéristiques de la prononciation, comme le nombre de syllabes des mots ou la structure phonique de la phrase, sont également spécifiées. Le résultat de ces opérations est constituée par une suite de syllabes phonologiques. Dans notre exemple, on aboutit à : [yn] [ty] [lip] [ruz]. C'est syllabes vont être mises en relation avec un répertoire de programmes moteurs correspondant à toutes les syllabes de la langue (environ 6000 en français). Cette conception en deux étapes des processus de formulation peut-être testée dans notre vie quotidienne. Nous avons tous été confrontés au phénomène du « mot sur le bout de la langue ». Dans cette situation, nous « savons » ce que nous voulons dire. Cependant, nous ne parvenons pas à trouver la forme sonore du mot qui nous permettrait d'exprimer ce savoir. Ce blocage au niveau de l'encodage phonologique peut-être induit ou aggravé artificiellement, en présentant au locuteur un mot phonologiquement lié à celui qu'il recherche. Les propriétés sémantiques et phonologiques d'un mot pourraient donc être récupérées de manière indépendante. Cette hypothèse est validée par certaines données de la neuropsychologie. En effet, les patients atteints d'anomie peuvent comprendre sans difficulté la signification des objets auxquels ils sont confrontés, sans être capable de les nommer.

Articuler la troisième grande étape est celle de l'articulation. Elle correspond à la réalisation d'un programme articuloire, via la musculature de système respiratoire, laryngé et supra laryngé. Pendant la phase de formulation, ce programme n'est probablement pas délivré au taux normal d'articulation. Sa conception est en avance sur l'exécution motrice. Il doit donc être stocké temporairement avant d'être mis en opérations. L'exécution motrice implique ensuite l'utilisation coordonnée d'un ensemble de muscles (parmi la centaine disponible). Le produit final de l'articulation est une onde sonore complexe, le signal de parole. Une dernière étape, spécifiques au modèle de Levelt, est dite de self-monitoring ou d'auto vérification. En effet, le locuteur de son propre récepteur. Il peut accéder non seulement à sa parole interne, mais aussi à sa parole externe. Ayant accès à sa parole interne, il est capable de détecter des erreurs avant la mise en oeuvre du programme articuloire : c'est de l'auto correction. Ayant accès à sa parole externe, il est à même de déceler une erreur de sens ou de prononciation. Il peut alors décider de s'arrêter, de reformuler son message, etc..

Comprendre le langage parlé dans une situation de communication, le récepteur cherche à comprendre ce que l'émetteur a voulu dire en produisant tel énoncé dans telles circonstances. Pour ce faire, il utilise les compétences linguistiques qu'il partage avec le locuteur. Nombre d'autres connaissances sont cependant mis à contribution. Certaines sont d'ordre encyclopédique, d'autre serait faire à la situation d'énonciation, aux croyances partagées entre les interlocuteurs, au contexte extra linguistique, etc. Leur participation à la compréhension d'un énoncé peut être très variable. Elle dépend d'une multiplicité de facteurs. D'après une hypothèse fréquemment avancée en psycho linguistique, le traitement des informations linguistique ou grammaticale est relativement invariant et automatique. De même que pour la production, le modèle de la compréhension envisage cette activité comme susceptible d'être décomposé en différentes étapes. Chacune d'elles serait assurée par des sous composantes spécifiques du système. Encore une fois, la question de savoir si les différentes étapes en conduite de façon sérielle ou parallèle reste ouverte.

Percevoir par les oreilles et les yeux il est courant d'affirmer que lorsqu'un auditeur traite un énoncé, il prête davantage attention à sa signification qu'à ses aspects purement formels. Ce n'est sans doute pas faux. Il n'en reste pas moins vrai que pour atteindre le sens d'un énoncé, il faut d'ordinaire analyser correctement sa forme. Ainsi dans un lieu très bruyant, nous ne pourrions pas saisir ce qui est dit. **Pour comprendre, il faut d'abord entendre : il s'agit d'associer une signification à une prononciation.**

Au point de départ du processus de compréhension d'un énoncé, se trouve donc l'analyse du signal de parole qui parvient à nos oreilles. Sur le plan acoustique, celui-ci correspond à une onde complexe qui se déplace dans l'air à une vitesse d'environ 340 par seconde. Dans un premier temps, l'auditeur devra découvrir les différents phonèmes qui le composent. Cette tâche est loin d'être simple. En effet le signal de parole est essentiellement continu : il n'existe pas de frontières entre les phonèmes successifs.

Talk of genetics and vice versa

Steven Pinker

Does our ability to talk lie in our genes? The suspicion is bolstered by the discovery of a gene that might affect how the brain circuitry needed for speech and language develops.

"Man has an instinctive tendency to speak, as we see in the babble of our young children," wrote Charles Darwin¹ in 1871, "while no child has an instinctive tendency to bake, brew, or write." Darwin's observation has just been supported in a way he could not have dreamed of, with the discovery by Lai and colleagues² (page 519 of this issue) of a gene that is mutated in a disorder of speech and language.

The possibility that human language ability has genetic roots was raised about forty years ago by the linguist Noam Chomsky³ and the neurologist Eric Lenneberg⁴. Chomsky noted that language is universal, complex and rapidly acquired by children without explicit instruction. Lenneberg pointed out that a small number of children fail to display this talent and that such deficits sometimes run in families. Deficits of this kind are now called 'specific language impairment', an umbrella term for language disorders that cannot be attributed to retardation, autism, deafness or other general causes. Specific language impairment not only runs in families but is more concordant in identical than in fraternal twins, suggesting that it has a heritable component⁵. But the inheritance patterns are usually complex, and until recently little could be said about its genetic basis.

Then, in 1990, investigators described the 'KEs' — a large family, of several generations, in which half the members suffer from a speech and language disorder⁶. This disorder is distributed within the family in a manner that suggests it is caused by a dominant gene, or a set of linked genes, on an autosomal (non-sex) chromosome. The press referred to it as a 'grammar gene' (Fig. 1), while sceptics suggested that it merely lowers intelligence or makes speech unintelligible, or even that the disorder is nothing more than an artefact of a working-class dialect.

Extensive testing by psycholinguists, including Faraneh Vargha-Khadem, one of the authors of the paper in this issue², suggested that the disorder is more complex than either of these extremes^{7,8}. Affected family members do tend to score below average in intelligence tests (perhaps because verbal coding helps performance in a variety of tasks). But the language impairment cannot be a simple consequence of low intelligence, because some of the affected members score in the normal range, and some score more highly than their unaffected relatives.

And although the affected members have problems in articulating speech sounds (especially as children) and in controlled movements of the mouth and tongue (such as sticking out their tongue, or blowing on command), their language disorder cannot be reduced to a problem with motor control. They also have trouble identifying basic speech sounds, understanding sentences, judging grammaticality, and other language skills. For example, as adults they stumble at a task involving nonsense words that most four-year-olds pass with ease: completing sequences such as 'Every day I plan; yesterday I _____'⁹.

In 1998 several of the authors of today's paper linked the disorder to a small segment of chromosome 7, which they labelled SPCH1 (ref. 10). Now, thanks to the discovery of an unrelated person known as CS, who has both a similar speech deficit to the KEs and a chromosomal translocation affecting the SPCH1 segment, Lai *et al.*¹ have narrowed the disorder down to a specific gene, *FOXP2*. In CS, this gene is disrupted by the translocation. In all the affected members of the KE family examined, but in none of the unaffected members, and in none of 364 chromosomes from unrelated, unaffected people, a single guanine nucleotide is replaced by an adenine. (The perfect contingency is in striking contrast to the now-you-see-it, now-you-don't correlations found in the first generation of searches for genes affected in behavioural disorders.) The authors propose that the nucleotide replacement results in substitution of the amino acid histidine for an arginine in one structure — the 'forkhead' domain — in the gene's protein product, presumably altering the protein's function.

Lai *et al.* present hints that *FOXP2* may have a causal role in the development of the normal brain circuitry that underlies language and speech, rather than merely disrupting that circuitry when mutated. *FOXP2* belongs to a family of genes that encode transcription factors (proteins that trigger the copying of genes into messenger RNAs), many of which have important roles in embryonic development. One of the defining features of proteins in this family is the forkhead domain, which contacts a target region in DNA, and it is this domain that is affected by the mutation in *FOXP2*. *FOXP2* appears to be strongly expressed in fetal



Figure 1 Genes and speech: a cartoonist's view of a 'language gene'. The identity of a gene affecting speech and language has been pinned down by Lai *et al.*², writing in this issue. (Reprinted with special permission, North America Syndicate.)

brain tissue (among other places), and its homologue is expressed in the developing cerebral cortex of mouse embryos. In both CS and the affected members of the KE family, only one copy of *FOXP2* is disrupted. So Lai *et al.* suggest that, at a critical point in fetal brain development, affected individuals have only half the normal amount of functioning transcription factor, which is not enough to control some aspect of early brain development.

Whatever the exact function of the gene turns out to be, the new work² has many implications. As a smoking gun for a genetic cause of one kind of language disorder, the discovery motivates the search for genetic causes of cognitive and learning disorders more generally, relieving the presumption of guilt from mothers (who are often still blamed for everything that goes wrong with their children). It also shows that just because a cognitive disorder has a genetic cause, it is not necessarily untreatable. The affected KE adults learned to compensate for their difficulty in generating complex linguistic forms by memorizing the forms

news and views

whole and by consciously applying rules they had been taught in language therapy¹¹. These and other strategies allow them to converse competently, although this has made life difficult for psycholinguists trying to work out the underlying disorder from the behaviour of affected adults.

If *FOXP2* really does prove necessary for the development of the human faculty of language and speech, one can imagine unprecedented lines of future research. Comparisons of the gene in humans to those in chimpanzees and other primates, and analyses of the types and patterns of sequence variation within the region of *FOXP2*, could add to our understanding of how human language evolved^{12,13}. An examination of the functions and expression patterns of the gene (and of other genes it might set off) in fetal and adult brain tissue could shed light on how parts of the human brain are prepared for their role in cognitive information processing.

The discovery of a gene implicated in speech and language is among the first fruits of the Human Genome Project for the cognitive sciences. Just as the 1990s are remem-

bered as the decade of the brain and the dawn of cognitive neuroscience, the first decade of the twenty-first century may well be thought of as the decade of the gene and the dawn of cognitive genetics. ■

Steven Pinker is in the Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139, USA. e-mail: steve@psyche.mit.edu

1. Darwin, C. *Descent of Man* (John Murray, London, 1871).
2. Lai, C. S. L., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F. & Monaco, A. P. *Nature* **413**, 519–523 (2001).
3. Chomsky, N. *Language* **35**, 26–58 (1959).
4. Luribeberg, E. in *The Structure of Language: Readings in the Philosophy of Language* (eds Fodor, J. A. & Katz, J. J.) 579–603 (Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1964).
5. Stronswold, K. *Language* (in the press).
6. Hurst, J. A., Baraitser, M., Anger, E., Graham, F. & Norrell, S. *Dev. Med. Child Neurol.* **32**, 347–355 (1990).
7. Gopnik, M. & Crago, M. *Cognition* **39**, 1–50 (1991).
8. Vargha-Khadem, F. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **92**, 930–933 (1995).
9. Pinker, S. *Words and Rules: The Ingredients of Language* (Basic Books, New York, 1999).
10. Fisher, S. E., Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Monaco, A. P. & Pembrey, M. E. *Nature Genet.* **18**, 168–170 (1998).
11. Ulman, M. T. & Gopnik, M. *Appl. Psychol.* **20**, 51–117 (1999).
12. Kreitman, M. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* **1**, 539–559 (2000).
13. Aquadro, C. in *Limits to Knowledge in Evolutionary Biology* (eds Clegg, M. T., Hecht, M. K. & MacIntyre, J.) 135–149 (Plenum, New York, 1999).

on the verge of science fiction such as the quantum computer.

Six years ago a new state of matter^{2–7} — the Bose–Einstein condensate (BEC), named after those who predicted its existence — was first created in a dilute gas of atoms. In a BEC, the usual energy distribution for an ensemble of particles no longer exists; all particles are forced to acquire the same energy. Furthermore, this energy is always the lowest allowed by quantum theory; it can be close but not equal to zero. A BEC contains up to ten million atoms, all at a temperature just above absolute zero (a few nanokelvin). In such a state, the macroscopic cloud of atoms has quantum features, which are distinctly different from those of the classical world we observe around us.

Until now, such clouds of ultracold atoms have only been handled from a distance. This is mainly because a BEC is so delicate that any contact with other atoms will destroy it. For this reason, BEC experiments are performed inside ultrahigh-vacuum chambers, providing an environment similar to that found in space. The clouds are trapped, manipulated and observed in magnetic, electric or light fields, which usually originate from sources outside the chamber, such as lasers or magnetic coils. The geometry of traps produced by these sources is therefore limited. A source close to the BEC could provide much tighter and more complex traps, but there were fears that the ultralow-temperature cloud would not survive in the presence of higher-temperature objects.

The achievement of Reichel and colleagues¹ in Munich — and the parallel work by C. Zimmermann's group in Tübingen⁸ — is to put the source of the trapping fields inside the ultrahigh-vacuum chamber, a few tens of micrometres away from the atom cloud. The experiments solve both of the

Bose–Einstein condensates

Mastering the language of atoms

Ron Folman and Jörg Schmiedmayer

Physicists can already make ultracold atoms perform quantum tricks in sophisticated magnetic and optical traps. But a fast route to trapping atoms on a microchip opens up new possibilities.

Atoms are the building blocks of all matter. They have a positively charged nucleus and their outer boundaries are defined by electron clouds. They remain electrically neutral, but the number of electrons governs their chemical properties. Atoms have long been studied and exploited

by mankind. Yet we are just now learning a whole new way of communicating with them. On page 498 of this issue, Reichel and colleagues¹ describe another step on this journey. Their achievement may result in new insights into the foundations of quantum theory, and lead to applications

Box 1 The atom-chip toolbox

Many of today's electronic devices are unthinkable without miniaturization. By similarly shrinking elements used in atom optics, such as atom traps, guides, mirrors, beam-splitters and interferometers, and by fabricating them using modern solid-state techniques (lithography) stemming from electronics and optics, physicists hope to achieve a similar level of control over atoms as they have over electrons and photons. The preparation,

manipulation and measurement sensitivity must reach a level at which quantum effects are dominant.

Why use atom chips? First, studying quantum behaviour requires the observed system to be isolated from its environment because any interaction would quickly destroy the delicate quantum effects. The neutral atom is an excellent choice in this matter — because it has no charge, it interacts

with its environment in a relatively weak way.

Second, chips offer a platform that is robust, scaleable (it allows for arrays of traps, for example) and accurate. Together, atoms and chips make a powerful combination. Lithographic techniques can now create structures with length scales below 100 nm, which is smaller than the quantum-mechanical (de Broglie) wavelength of the cooled atoms, ensuring control at the quantum

level. The small size of the traps allows atoms to be positioned in individual sites separated by small distances, enabling them to interact in a controlled way. Because the atoms themselves are well localized (within 10 nm) they can be manipulated and detected by miniaturized light elements, such as micro-cavities and solid-state wave guides, which today can be fabricated on the same chip.

A long-term goal is to

fabricate everything on the same chip — from the light sources (micro-lasers) to the readout electronics — producing a truly integrated self-sufficient device. The hope is that such devices will do for quantum atom optics what integrated circuits did for electronics. Atom chips are already an outstanding research tool. Perhaps the day is not far off when they will also be household items, in clocks, communications and even computing. R. F. & J. S.

Acknowledgements

We thank W. E. Kutz and D. Zivkovic for technical assistance and sequencing analyses. This work was supported by grants from the National Institutes of Health and the US Department of Energy to E.E.E., and grants from Progetti di Interesse Nazionale (PRIN), Centro Eccellenza (CE), Ministero per la Ricerca Scientifica e Tecnologica (MURST) and Telethon to M.R. We are grateful to C. I. Wu, A. Chakravarti, D. Cutler, D. Locke, G. Matera and H. Willard for comments on this manuscript.

Correspondence and requests for materials should be addressed to E.E.E. (e-mail: eee@po.cwrwu.edu). All sequences have been deposited in GenBank under accession numbers AF364182–AF364299.

A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder

Cecilia S. L. Lal^{††}, Simon E. Fisher^{††}, Jane A. Hurst[‡],
Faraneh Vargha-Khadem[§] & Anthony P. Monaco^{*}

^{*} Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7BN, UK

[‡] Department of Clinical Genetics, Oxford Radcliffe Hospital, Oxford OX3 7LJ, UK

[§] Developmental Cognitive Neuroscience Unit, Institute of Child Health, Mecklenburgh Square, London WC1N 2AP, UK

^{††} These authors contributed equally to this work

Individuals affected with developmental disorders of speech and language have substantial difficulty acquiring expressive and/or receptive language in the absence of any profound sensory or neurological impairment and despite adequate intelligence and opportunity¹. Although studies of twins consistently indicate that a significant genetic component is involved^{1–3}, most families segregating speech and language deficits show complex patterns of inheritance, and a gene that predisposes individuals to such disorders has not been identified. We have studied a unique three-generation pedigree, KE, in which a severe speech and language disorder is transmitted as an autosomal-dominant monogenic trait⁴. Our previous work mapped the locus responsible, SPCH1, to a 5.6-cM interval of region 7q31 on chromosome 7 (ref. 5). We also identified an unrelated individual, CS, in whom speech and language impairment is associated with a chromosomal translocation involving the SPCH1 interval⁶. Here we show that the gene *FOXP2*, which encodes a putative transcription factor containing a polyglutamine tract and a forkhead DNA-binding domain, is directly disrupted by the translocation breakpoint in CS. In addition, we identify a point mutation in affected members of the KE family that alters an invariant amino-acid residue in the forkhead domain. Our findings suggest that *FOXP2* is involved in the developmental process that culminates in speech and language.

Investigations of the KE family (Fig. 1) have been central to discussions regarding the innate aspects of language ability^{4,5,7–9}. Affected members have a severe impairment in the selection and sequencing of fine orofacial movements, which are necessary for articulation (referred to as a developmental verbal dyspraxia; MIM 602081)^{4,8,9}. The disorder is also characterized by deficits in several facets of language processing (such as the ability to break up words into their constituent phonemes) and grammatical skills (including production and comprehension of word inflections and syntactical structure)^{7,8}.

Although the mean non-verbal IQ of affected members is lower than that of unaffected members⁸, there are affected members in the family who have non-verbal ability close to the population

average, despite having severe speech and language difficulties; therefore, non-verbal deficits cannot be considered as characteristic of the disorder. Functional and structural brain-imaging studies of affected members of the KE family have suggested that the basal ganglia may be a site of bilateral pathology associated with the trait⁷. Although there has been some debate over which feature of the phenotype constitutes the core deficit in this disorder, all the different studies agree that the gene disrupted in the KE family is likely to be important in neural mechanisms mediating the development of speech and language.

After our initial localization of SPCH1 to 7q31 (ref. 5), we used a bioinformatic approach to construct a transcript map of the crucial interval containing nearly 8 megabases of completed genomic sequence⁶. In addition, we reported molecular cytogenetic studies of an unrelated patient CS, who has a speech and language disorder that is strikingly similar to that of the KE family, associated with a *de novo* balanced reciprocal translocation t(5;7)(q22;q31.2)⁶. As observed for affected members of the KE family, CS presents with a severe orofacial dyspraxia despite normal early feeding and gross motor development. For both KE and CS phenotypes, there is substantial impairment of expressive and receptive language abilities. In both cases, general intelligence is relatively spared: although there is some lowering of IQ, deficits are more profound in the verbal domain.

Fluorescence *in-situ* hybridization (FISH) with a series of bacterial artificial chromosome (BAC) clones enabled us to map the 7q31.2 breakpoint of CS to a single clone, named NH0563O05, and did not reveal any additional associated genomic rearrangements in the vicinity of the translocation⁶. We discovered that the NH0563O05 clone contains several exons from CAGH44, a brain-expressed transcript encoding a large stretch of consecutive polyglutamines⁶ (Fig. 2). A previous study of CAGH44 had determined only the first 869 base pairs (bp) of coding sequence from a partial transcript of the gene, in which no in-frame stop codon had been reached¹⁰. Investigation of this 5' part of the open reading frame (ORF) in the KE family did not detect any sequence variant co-segregating with the speech and language disorder⁶.

To isolate the complete coding region of this candidate gene, we obtained the genomic sequence of NH0563O05 and adjacent BAC clones. Computer-based investigation of these data, using database search tools and gene prediction programs, enabled us to assemble the sequence of a hypothetical 2.5-kilobase (kb) transcript comprising 17 exons and containing a complete ORF of about 2.1 kb (Fig. 2). We verified the predicted transcript sequence experimentally (see Methods), confirming the exon–intron structure of the gene and identifying alternative splicing of two additional exons at the 5' end of the gene in all tissues examined (Fig. 2b). The carboxy-terminal portion of the predicted protein sequence encoded by this gene

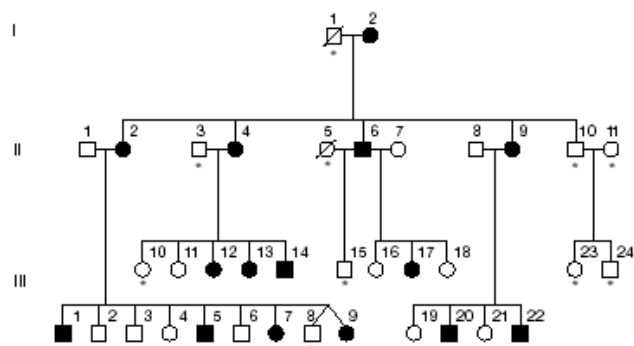


Figure 1 Pedigree of the KE family. Affected individuals are indicated by filled symbols. Asterisks indicate those individuals who were unavailable for genetic analyses. Squares are males, circles are females, and a line through a symbol indicates that the person is deceased.

letters to nature

contains a segment of 84 amino acids (encoded by exons 12–14) that shows high similarity to the characteristic DNA-binding domain of the forkhead/winged-helix (FOX) family of transcription factors^{11–14} (Fig. 2c). The complete gene has been therefore designated FOXP2, in accordance with the standard nomenclature proposed for this rapidly growing gene family¹⁴.

Northern blot analysis (see Supplementary Information) of several human adult tissues showed that there is broad expression of a roughly 6.5-kb transcript. This transcript was also observed in fetal tissues, with strong expression in brain. Similarly, an investigation of the murine homologue of FOXP2 has demonstrated expression in a range of adult and fetal mouse tissues¹⁵. Using *in situ* hybridization, it was also found that murine FOXP2 is expressed in

defined regions of the central nervous system during mouse embryogenesis, including the neopallial cortex and the developing cerebral hemispheres¹⁵.

We used additional FISH experiments and Southern blot analysis of DNA from CS to investigate further the relationship between the translocation and the FOXP2 locus. We thereby localized the translocation breakpoint to a 200-bp region in the intron between exons 3b and 4 (Fig. 3). These results indicate that disruption of FOXP2 is implicated in the aetiology of the speech and language disorder of this patient.

We screened the newly defined coding regions (exons 1, 3b and 8–17) of FOXP2 for mutations in the KE family. A G-to-A nucleotide transition was detected in exon 14 of affected individuals, and

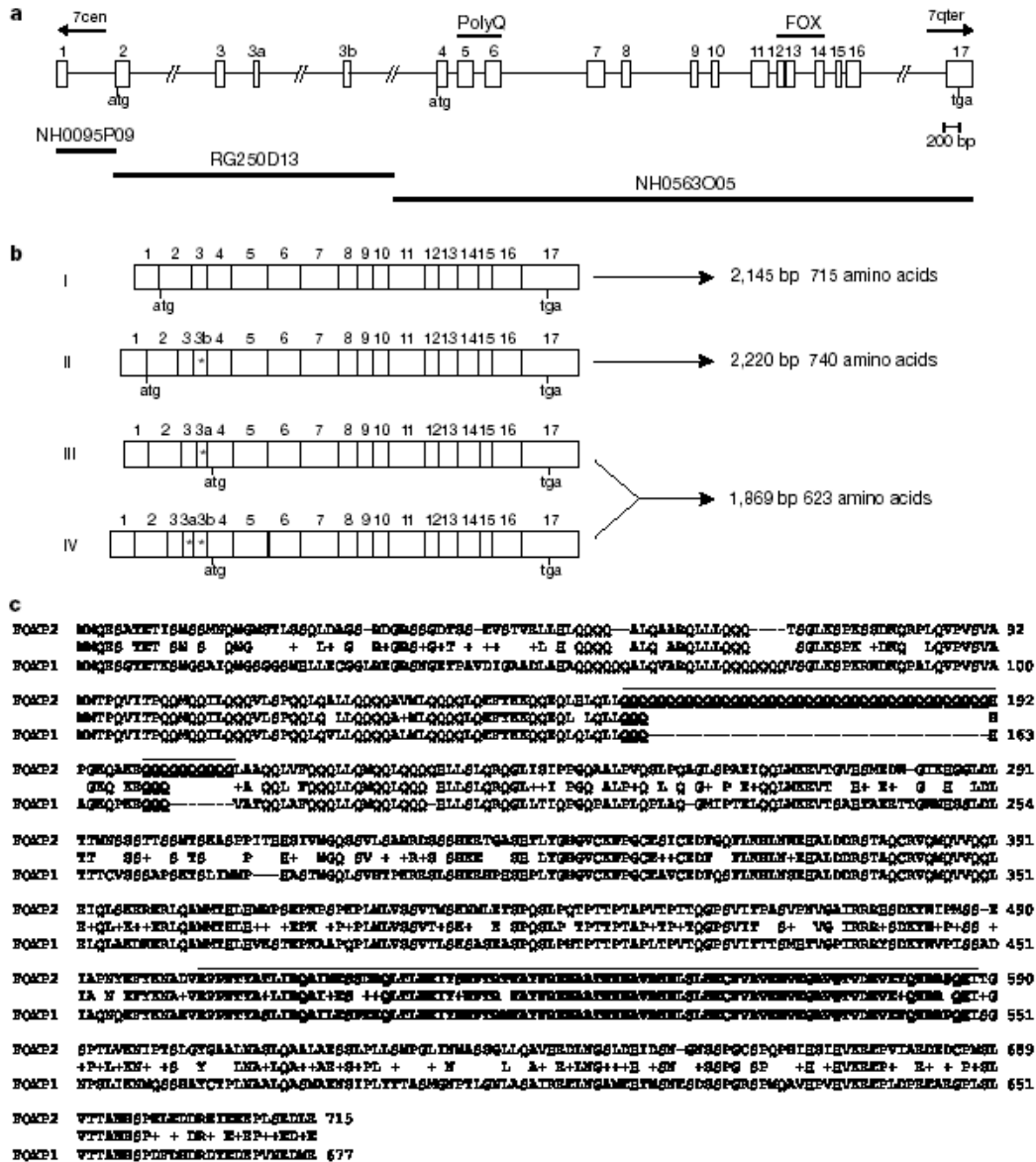


Figure 2 Identification of the human FOXP2 gene. **a**, Representation of human FOXP2 gene structure. Boxes represent exons, with positions of initiation and termination codons indicated. The scale shown applies only to exons; the entire region spans more than 267 kb of genomic DNA. Exons encoding polyglutamine tracts (PolyQ) and the forkhead domain (FOX) are indicated. The gene includes regions corresponding to expressed sequence tag ye5f0f3.r1 (exon 1), the partial CAGH44 transcript (exons 2–7) and a partial cDNA clone YX52E07 (exons 11–15). BAC genomic sequence entries are aligned beneath the gene structure. **b**, Alternative splicing of exons 1–17 (indicated by asterisks) leads to four different transcripts. 'I' was originally identified by

genomic predictions. 'II' contains exon 3b, which inserts 75 bp in-frame into the coding region. 'III' and 'IV' include the 58-bp exon 3a, which shifts the frame such that the ORF begins in exon 4, rather than exon 2. **c**, Amino-acid sequence encoded by human FOXP2 (transcript 'I'), aligned with human FOXP1 (accession AAG47632). The 40-residue and 10-residue stretches of polyglutamine in FOXP2 are reduced to only three glutamines each in FOXP1. FOXP2 transcript 'II' inserts 25 amino acids between residues 86 and 87. Transcripts 'III' and 'IV' give a shorter product beginning with the methionine at

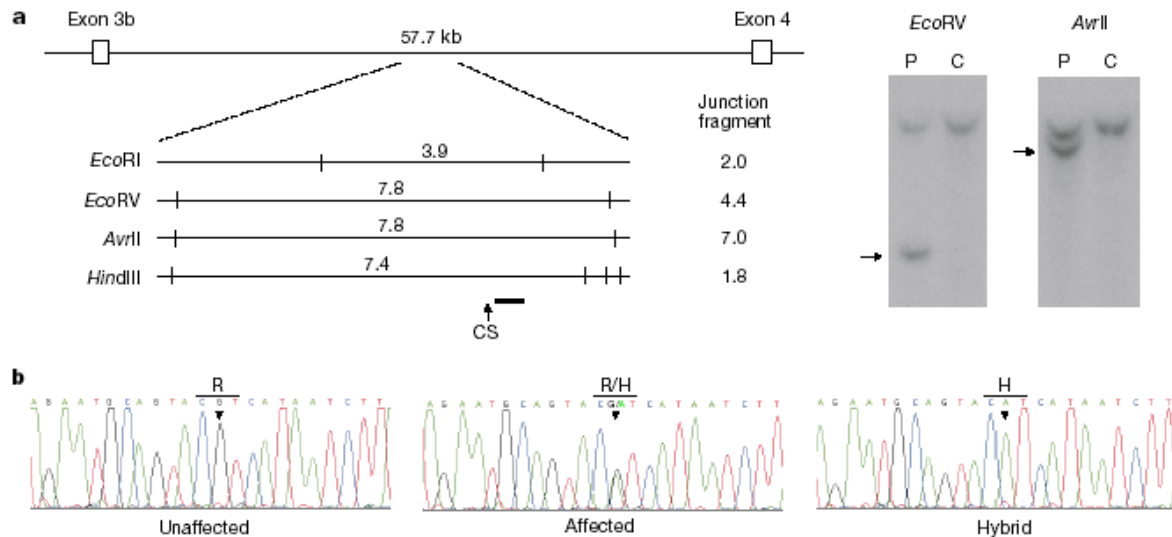


Figure 3 Disruption of FOXP2 in patients with severe speech and language disorder. **a**, Localization of the CS translocation breakpoint. A 499-bp probe (indicated by a thick black line) from the intron between exon 3b and exon 4 detected abnormal restriction fragments on Southern blots with four different enzymes, *EcoRI*, *EcoRV*, *AvrII* and *HindIII*. A scaled restriction map of the normal locus is shown, with estimated sizes (in kilobases) of detected junction fragments displayed at the side. The *HindIII* results indicate that the CS breakpoint maps to a region of ~200bp on the centromeric side of the probe. Examples of Southern blot hybridizations with digested DNA from the patient (P) and a

control (C) are also shown for two of the enzymes, with the junction fragments indicated by arrows. **b**, Direct sequencing of exons from FOXP2 detected a G-to-A transition causing an R553H substitution in the forkhead domain in family KE. All affected individuals from the KE pedigree were heterozygous for this mutation, whereas all unaffected individuals were homozygous for the wild type (see Fig. 1). Somatic cell hybrids containing only the chromosome 7 associated with the speech and language disorder⁸ were hemizygous for the mutation.

shown to co-segregate perfectly with the speech and language disorder in the KE pedigree (Fig. 3). Using a restriction-enzyme-based assay, we showed that the mutation was absent in 364 independent chromosomes from normal Caucasian controls (data not shown), indicating that it does not represent a naturally occurring polymorphism. The mutation is predicted to result in an arginine-to-histidine substitution (R553H) in the forkhead DNA-binding domain of FOXP2 (Fig. 4). Forkhead (or winged-helix) domains adopt a characteristic structure, comprising three amphipathic α -helices followed by two large loops (called 'wings'), in which the third α -helix is presented to the major groove of the target DNA^{12,16}. The R553H change occurs in this third helix, which is the most highly conserved part of the forkhead domain¹², adjacent to a histidine residue that makes a direct base contact with the target DNA¹⁶.

The R553 amino acid is invariant in all the currently known

members of the large family of forkhead proteins, in species ranging from yeast to human (see <http://www.biology.pomona.edu/fox.html>). Furthermore, it has been proposed as an invariant feature of all homeodomain recognition helices¹². Therefore, we suggest that this arginine residue is crucially important for the function of the forkhead domain, and that the histidine substitution observed in affected members of the KE family disrupts the DNA-binding and/or transactivation properties of FOXP2. The alternative hypothesis—that the R553H change is in linkage disequilibrium with a pathogenic mutation in a neighbouring gene and that the disorder in the translocation patient actually results from positional inactivation of this other gene—is highly unlikely.

Many members of the forkhead family are known to be key regulators of embryogenesis¹³. Mutations in FOX genes have been implicated in specific human disorders, including congenital

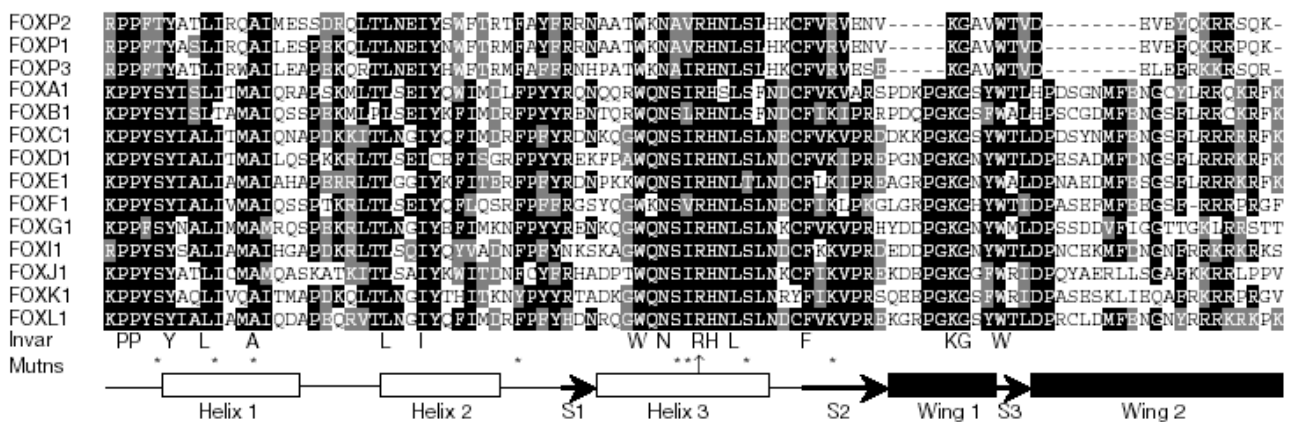


Figure 4 Forkhead domains of the three known FOXP proteins aligned with representative proteins from several branches of the FOX family. All sequences are from *Homo sapiens*. Residues that are invariant in this selection of forkhead proteins are given beneath the alignment. Asterisks show sites of the substitution mutations in FOXP2, FOXP3 and FOXC1 that have been previously implicated in human disease states^{17–19,23,24}. The upwards

arrow indicates the site of the R553H substitution identified in FOXP2 in affected members of the KE pedigree. The proposed structure of the forkhead domain as established by X-ray crystallography¹⁶ is shown, containing three α -helices, three β -strands (S1–3) and

letters to nature

glaucoma (FOXC1)^{17,18}, thyroid agenesis (FOXE1)¹⁹, lymphedema-distichiasis (LD) syndrome (FOXC2)²⁰, blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus (BPES) syndrome (FOXL2)²¹, and anterior-segment dysgenesis associated with cataracts (FOXE3)²². The mouse phenotype *scurfy* and a similar syndrome found in humans both result from disruption of FOXP3 (refs 23–25), a gene that is closely related to FOXP2.

A significant number of the mutations identified in FOX genes are missense changes, and all of these result in substitution at residues in the forkhead domain^{17–19,23,24}, as observed here for FOXP2 (Fig. 4). Frameshift and nonsense mutations yielding truncated protein products that lack a forkhead domain have also been identified^{17,18,20,23}. In addition, there have been reports of balanced translocations causing positional effect inactivation of FOXC1, FOXC2 and FOXL2 in glaucoma¹⁷, lymphedema-distichiasis²⁰ and BPES²¹, respectively. Data from those studies^{17–20,23,24}, as well as from mouse models^{25–27} and *in vitro* functional assays¹⁹, indicate that inactivation or loss of the forkhead domain is a general mechanism by which mutation of FOX genes can lead to human disease states. Investigations of forkhead-domain mutations associated with autosomal dominant traits suggests that the resulting disorders are a consequence of haplo-insufficiency during embryological development^{17,18,20,27}. The finding that duplications involving FOXC1 can cause anterior-chamber defects of the eye^{28,29} provides further evidence that the correct gene dosage of forkhead transcription factors is important in embryogenesis.

In addition to the forkhead domain, the FOXP2 protein also contains a stretch of 40 consecutive glutamines followed by a second stretch of only 10 glutamines. Abnormal expansion of variable polyglutamine tracts has been implicated in several hereditary neurodegenerative disorders³⁰. The polyglutamine region of FOXP2 is encoded by a mixture of CAG and CAA codons, making it highly stable in normal individuals¹⁰. Although polyglutamine tracts have been found in many transcription-related proteins³⁰ this is the first report of such a domain in a FOX family member. The amino-acid sequence of FOXP2 shows remarkable similarity throughout its length to FOXP1, another member of the P branch of the forkhead family that has been identified in humans (68% identity; 80% similarity). However, an intriguing difference between these two human paralogs is that the polyglutamine tracts of FOXP2 are reduced markedly in FOXP1 (Fig. 2c); thus, comparison of the properties of the two proteins might shed light on the role of polyglutamine repeats in non-pathological processes.

In conclusion, we have shown that the FOXP2 gene is directly disrupted by a translocation in a patient with a speech and language disorder, and that a mutation affecting a crucial residue of the forkhead domain of this putative transcription factor co-segregates with affection status in the KE family. We propose that, in both cases, FOXP2 haplo-insufficiency in the brain at a key stage of embryogenesis leads to abnormal development of neural structures that are important for speech and language. This is the first gene, to our knowledge, to have been implicated in such pathways, and it promises to offer insights into the molecular processes mediating this uniquely human trait. □

Methods

Bioinformatic analyses

We obtained BAC genomic sequence data from the Washington University Genome Sequencing Center database (<http://genome.wustl.edu/gsc>). Genomic sequence data were analysed with database search tools and gene prediction software, as implemented in the NIX package (<http://www.hgmp.mrc.ac.uk/NIX>). Amino-acid sequences of FOXP2 and FOXP1 in Fig. 2c were aligned using BLAST2 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html>). Forkhead-domain sequences from human FOX proteins in Fig. 4 were aligned using ClustalW, accessed through the Baylor College of Medicine Search Launcher (<http://searchlauncherbcm.tmc.edu:9331/multi-align/multi-align.html>).

FOXP2 mRNA sequence and genomic structure

We used a reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)-based approach to

confirm the FOXP2 mRNA sequence that had been predicted by bioinformatics. Primers were designed from putative exonic sequence and used to amplify by PCR first-strand complementary DNA from a range of adult tissues, which was obtained from Clontech. Products were sequenced as described⁶ and compared with the predicted sequence.

Expression analyses of FOXP2

Adult and fetal northern blots were obtained from Clontech and hybridized according to the manufacturers' instructions, using a cDNA probe isolated from exons 8–11 of FOXP2.

Translocation mapping

We performed FISH on metaphase spreads of cells from CS, using a series of roughly 10-kb genomic probes obtained from the NH0563005 BAC clone, as described⁶. In parallel, we ran Southern blot analyses of several restriction fragments spanning the FOXP2 locus, comparing digested DNA from CS with that from unaffected controls, according to standard procedures.

Mutation search

On the basis of genomic sequence information, we designed primers to flank each FOXP2 exon. These were used for PCR amplification of DNA from affected and unaffected individuals of the KE family, and from hybrid cell lines containing the affected chromosome 7 (ref. 6). We sequenced products as described⁶. The G-to-A transition detected in exon 14 of affected individuals destroys a restriction site for the enzyme *MaeII* (A|CGT). An assay using this restriction enzyme was developed to test for the exon 14 change in 182 unrelated normal controls.

GenBank accession numbers

BAC genomic sequence data, AC073626, AC003992 and AC020606; human FOXP2 mRNA sequence, AF337817.

Received 13 February; accepted 27 July 2001.

- Bishop, D. V. M., North, T. & Donlan, C. Genetic basis for specific language impairment: evidence from a twin study. *Dev. Med. Child Neurol.* **37**, 56–71 (1995).
- Tomblin, J. B. & Buckwalter, P. R. Heritability of poor language achievement among twins. *J. Speech Lang. Hear. Res.* **41**, 188–199 (1998).
- Dale, P. S. et al. Genetic influence on language delay in two-year-old children. *Nature Neurosci.* **1**, 324–328 (1998).
- Hurst, J. A., Baraitser, M., Auger, E., Graham, E. & Nordl, S. An extended family with a dominantly inherited speech disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* **32**, 347–355 (1990).
- Fisher, S. E., Vargha-Khadem, E., Watkins, K. E., Monaco, A. P. & Pembrey, M. E. Localization of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nature Genet.* **18**, 168–170 (1998).
- Lai, C. S. L. et al. The SPCH1 region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 357–368 (2000).
- Gopnik, M. & Crago, M. B. Familial aggregation of a developmental language disorder. *Cognition* **39**, 1–50 (1991).
- Vargha-Khadem, E., Watkins, K., Alcock, K., Fletcher, P. & Passingham, R. Pragmatic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **92**, 930–933 (1995).
- Vargha-Khadem, E. et al. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **95**, 12695–12700 (1998).
- Margolis, R. L. et al. cDNAs with long CAG trinucleotide repeats from human brain. *Hum. Genet.* **100**, 114–122 (1997).
- Lai, E., Clark, K. L., Burley, S. K. & Darnell, J. E. Jr Hepatocyte nuclear factor 3/fork head or "winged helix" proteins: a family of transcription factors of diverse biologic function. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **90**, 10421–10423 (1993).
- Li, C. & Tucker, P. W. DNA-binding properties and secondary structural model of the hepatocyte nuclear factor 3/fork head domain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **90**, 11583–11587 (1993).
- Kaufmann, E. & Knöchel, W. Five years on the wings of fork head. *Mech. Dev.* **57**, 3–20 (1996).
- Kaestner, K. H., Knöchel, W. & Martinez, D. E. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes Dev.* **14**, 142–146 (2000).
- Shu, W., Yang, H., Zhang, L., Lu, M. M. & Morrissey, E. E. Characterization of a new subfamily of winged-helix/forkhead (*fox*) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors. *J. Biol. Chem.* **276**, 27488–27497 (2001).
- Clark, K. L., Halay, E. D., Lai, E. & Burley, S. K. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5. *Nature* **364**, 412–420 (1993).
- Nishimura, D. Y. et al. The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25. *Nature Genet.* **19**, 140–147 (1998).
- Mears, A. J. et al. Mutations of the forkhead/winged-helix gene, FKHL7, in patients with Axenfeld-Rieger anomaly. *Am. J. Hum. Genet.* **63**, 1316–1328 (1998).
- Clifton-Bligh, R. J. et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature Genet.* **19**, 399–401 (1998).
- Fang, J. et al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 1382–1388 (2000).
- Crisponi, L. et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nature Genet.* **27**, 159–166 (2001).
- Semina, E. V., Brownell, I., Mintz-Hittner, H. A., Murray, J. C. & Jamrich, M. Mutations in the human forkhead transcription factor FOXE3 associated with anterior segment ocular dysgenesis and cataracts. *Hum. Mol. Genet.* **10**, 231–236 (2001).
- Widm, K. S. et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse *scurfy*. *Nature Genet.* **27**, 18–20 (2001).

24. Bennett, C. L. *et al.* The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nature Genet.* **27**, 20–21 (2001).
25. Brunkow, M. E. *et al.* Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature Genet.* **27**, 68–73 (2001).
26. De Felice, M. *et al.* A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nature Genet.* **19**, 395–398 (1998).
27. Smith, R. S. *et al.* Haploinsufficiency of the transcription factors FOXC1 and FOXC2 results in aberrant ocular development. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 1021–1032 (2000).
28. Lehmann, O. J. *et al.* Chromosomal duplication involving the forkhead transcription factor gene FOXC1 causes iris hypoplasia and glaucoma. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 1129–1135 (2000).
29. Nishimura, D. Y. *et al.* A spectrum of FOXC1 mutations suggests gene dosage as a mechanism for developmental defects of the anterior chamber of the eye. *Am. J. Hum. Genet.* **68**, 364–372 (2001).
30. Cummings, C. J. & Zoghbi, H. Y. Fourteen and counting: unraveling trinucleotide repeat diseases. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 909–916 (2000).

Supplementary information is available on Nature's World-Wide Web site (<http://www.nature.com>) or as paper copy from the London editorial office of Nature.

Acknowledgements

We are deeply indebted to the KE family whose continued cooperation has made this research possible. We also thank CS and family for agreeing to participate in this study. We thank D. C. Jamison and E. D. Green for facilitating completion of the 7q31 genomic sequence; M. Fox, S. Jeremiah and S. Povey for the chromosome 7 hybrids; E. R. Levy for assistance with cytogenetic analyses; D. I. Stuart, E. Y. Jones and R. M. Esnouf for advice on structural analyses of forkhead domains; L. Rampoldi for assistance with northern blots; and E. Dunne for help with sequence analyses of other 7q31 candidate genes. Chromosome 7 sequence data were generated by the Washington University Genome Sequencing Center. This study was funded by the Wellcome Trust. A.P.M. is a Wellcome Trust Principal Research Fellow.

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.P.M. (e-mail: anthony@well.ox.ac.uk).

D'après « *Cerveau & Psycho n°14* »

La découverte de l'aire de Broca

Serge NICOLAS est professeur de psychologie expérimentale à l'Université Paris-Descartes.

Au cours du XIX^e siècle, les observations de quelques médecins vont soulever une grande difficulté philosophique : comment une personne qui perd l'usage du langage articulé, peut-elle être encore intelligente ? On croyait jusqu'alors que la pensée dépendait de la parole. Le principal artisan de cette révolution intellectuelle est Paul Broca (1824-1880) dont le nom sera associé à l'une des aphasies les plus connues, un trouble du langage consécutif à un dysfonctionnement cérébral. Broca sera le premier à montrer que les manifestations du langage dépendent de l'intégrité d'une portion de l'hémisphère gauche du cerveau.

On pense souvent que les grandes découvertes sont le fruit d'un coup de génie d'un homme exceptionnel. C'est oublier que d'autres savants ont préparé la voie à ces découvertes, et celle de Broca prend sans conteste sa source dans les écrits de Franz Joseph Gall (1758-1828) et de Jean-Baptiste Bouillaud (1796-1881).

Dans les années 1810, le phrénologue viennois Gall a attribué un organe particulier à ce qu'il appelait le sens du langage et de la parole, et il l'a situé dans la partie antérieure du cerveau. Ainsi, si Gall a l'intuition - correcte - que le cerveau est constitué de zones fonctionnelles (aire du langage, de la vue, etc.), il se trompe quand il identifie, à la surface du cerveau des « organes » qui contrôlèrent l'estime de soi, l'amour conjugal, la bienveillance, la perception des lois de l'harmonie, etc.

Pour affirmer cette localisation des fonctions cérébrales, il s'est appuyé sur l'observation d'un soldat que lui avait envoyé le chirurgien des armées de Napoléon, Dominique Jean Larrey (1766-1842). A la suite d'une attaque d'apoplexie, le soldat du baron Larrey était devenu incapable d'exprimer par le langage articulé ses sentiments et ses idées alors que son intelligence semblait inchangée. Il était incapable d'articuler un mot qu'on lui demandait de répéter, mais, quelques instants plus tard, il lui arrivait de l'énoncer involontairement. Dans son embarras, il montrait du doigt la partie inférieure de son front pour indiquer que c'était de là que venait son impuissance à parler. Toutefois, Gall n'avait pas consigné un nombre suffisant d'observations cliniques précises pour démontrer son hypothèse. Malgré ses insuffisances, la doctrine phrénologique de Gall était assez en vogue chez les savants de l'époque.

Dans les années 1820, Jean-Baptiste Bouillaud, alors jeune médecin, développe une nouvelle méthode, dite anatomo-clinique, pour appuyer la théorie de Gall. C'est dans ce contexte que le 21 février 1825 il donne lecture d'un mémoire à l'Académie royale de médecine dont le titre est explicite : « Recherches cliniques propres à démontrer que la perte de la parole correspond à la lésion des lobes antérieurs du cerveau, et à confirmer l'opinion de M. Gall. sur le siège de l'organe du langage articulé ». Selon lui, si les lobes frontaux son responsables des mouvements de la parole, on doit constater, d'une part, que lorsque les lobes antérieurs sont lésés, la parole

est perturbée et, d'autre part, que lorsque les lobes antérieurs sont intacts, la parole l'est aussi. En suivant ce principe, il décrit quelques cas qui vérifient ses attentes. Gall, qui habitait à Paris depuis 1807, a certainement eu vent des premières découvertes de Bouillaud en faveur de ses thèses phrénologiques, mais on ignore quelles furent ses réactions. Toutefois, le mémoire de Bouillaud est très critiqué, certains de ses confrères présentant des cas pathologiques en défaveur de ses thèses. Piqué par ses adversaires, Bouillaud décide de répliquer par un nouveau mémoire lu le 29 octobre 1839 à l'Académie de médecine où il apporte 13 nouveaux cas en faveur de sa doctrine et critique les descriptions de ses contradicteurs. C'est à cette occasion que les critiques se déclenchent d'une façon véhémente. Ainsi Jean Cruveilhier (1791-1874) affirme que, contrairement à ce que pense Bouillaud, la perte de la faculté du langage articulé se manifeste chaque fois que la masse encéphalique subit une lésion étendue, quel qu'en soit le siège : les lobes antérieurs, les lobes postérieurs, etc. Il souligne que s'il était démontré qu'une seule des facultés affectives et intellectuelles de l'homme avait un siège spécial dans le cerveau, les phrénologistes seraient en droit de conclure que toutes les autres facultés ont également un siège ci, par conséquent, en droit de le chercher. Les recherches de Bouillaud faisaient craindre un retour en force de la phrénologie. En 1848, Bouillaud donne de nouvelles observations confirmant que la faculté du langage est localisée dans les lobules antérieurs du cerveau, mais il ne parvient toujours pas à convaincre.

Les séances de la Société d'anthropologie de Paris

Nous sommes en 1861, et Bouillaud est âgé de 65 ans. Depuis 30 ans, il est professeur de clinique médicale. C'est un personnage reconnu pour son talent, et couvert de dignités universitaires. À la même époque, Paul Broca (1821-1888) est alors âgé de 37 ans. Né à Sainte-Foy-la-Grande en

Gironde, de confession protestante, il a entrepris ses études de médecine à Paris en 1841, Docteur en médecine en 1849, il prendra une part active à la vie chirurgicale française au cours des dix années suivantes. Il est secrétaire de la Société d'anthropologie de Paris qu'il a fondée deux ans plus tôt, et, le 1^{er} janvier 1861, il devient le chef du Service de chirurgie à l'Hospice de Bicêtre.

Au cours de la séance du 20 décembre 1860 à la Société d'anthropologie de Paris, le physiologiste Louis Pierre Gratiolet (1815-1861) présente le crâne d'un Tolonaque, un Indien du golfe du Mexique. Sur ce crâne, les bosses pariétales sont très saillantes, le front est très étroit et peu élevé, de sorte que la partie antérieure des lobes cérébraux est peu développée. Cependant la capacité de la boîte crânienne est similaire à celle des Blancs. Gratiolet en conclut qu'il n'y a aucun rapport entre le développement de l'intelligence et la masse du cerveau. Évoquant la petite capacité crânienne de Descartes, il soutient que c'est la forme, et non le volume, qui fait la dignité du cerveau. Lors de la séance du 21 février 1861, le gendre de Bouillaud, Ernest Aubunin (1825-1895), souligne que les différentes parties des lobes cérébraux ne remplissent pas les mêmes fonctions, et que les fonctions cérébrales supérieures sont en rapport avec le développement des lobes antérieurs.

Broca observateur prudent

Bien que présent lors de cette discussion, Broca ne s'engage pas dans le débat. Il va attendre d'être plus amplement informé pour s'attaquer lors de la séance du 21 mars 1861 aux deux propositions de Gratiolet exposées dans les séances précédentes, c'est-à-dire, d'une part, que le volume de l'encéphale n'a presque aucune signification, et que c'est la forme ci non la masse du cerveau, qui est en rapport avec l'intelligence ; d'autre part, que le cerveau, en tant qu'organe de la pensée, est un, comme la pensée elle-même, les diverses parties qui le composent n'ayant pas d'attributions particulières qui correspondraient aux diverses facultés intellectuelles. S'il se défend de toute filiation directe et intellectuelle avec la phrénologie, il reconnaît malgré tout à Gall le mérite d'avoir promu le principe des localisations cérébrales. Il se demande alors comment procéder à la recherche des localisations cérébrales. Il affirme que l'observation des cas pathologiques, complétée par l'autopsie, permettra de découvrir les localisations particulières. Il souligne une condition expresse pour y parvenir : que les observateurs veuillent bien à l'avenir désigner nettement, par des dénominations anatomiques régulières, les circonvolutions malades, au lieu d'indiquer vaguement, comme par le passé, le siège des lésions dans telle ou telle région du cerveau. De toutes les facultés, celle dont il est le plus facile de signaler l'absence, c'est la faculté du langage articulé.

Par une coïncidence étrange, quelques jours plus tard, le 11 avril 1861, on amène dans la salle de chirurgie où opère Broca un homme de 51 ans, nommé Leborgne, incapable de parler. Il sait que ce malade est susceptible de fournir, en cas d'autopsie, une vérification de la question des localisations, qui fait alors débat. Leborgne meurt quelques jours plus tard. L'autopsie pratiquée, les résultats sont présentés le 18 avril 1861 à la Société d'anthropologie sous la forme d'une communication intitulée « *Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau* ».

La mort de Leborgne quasi muet

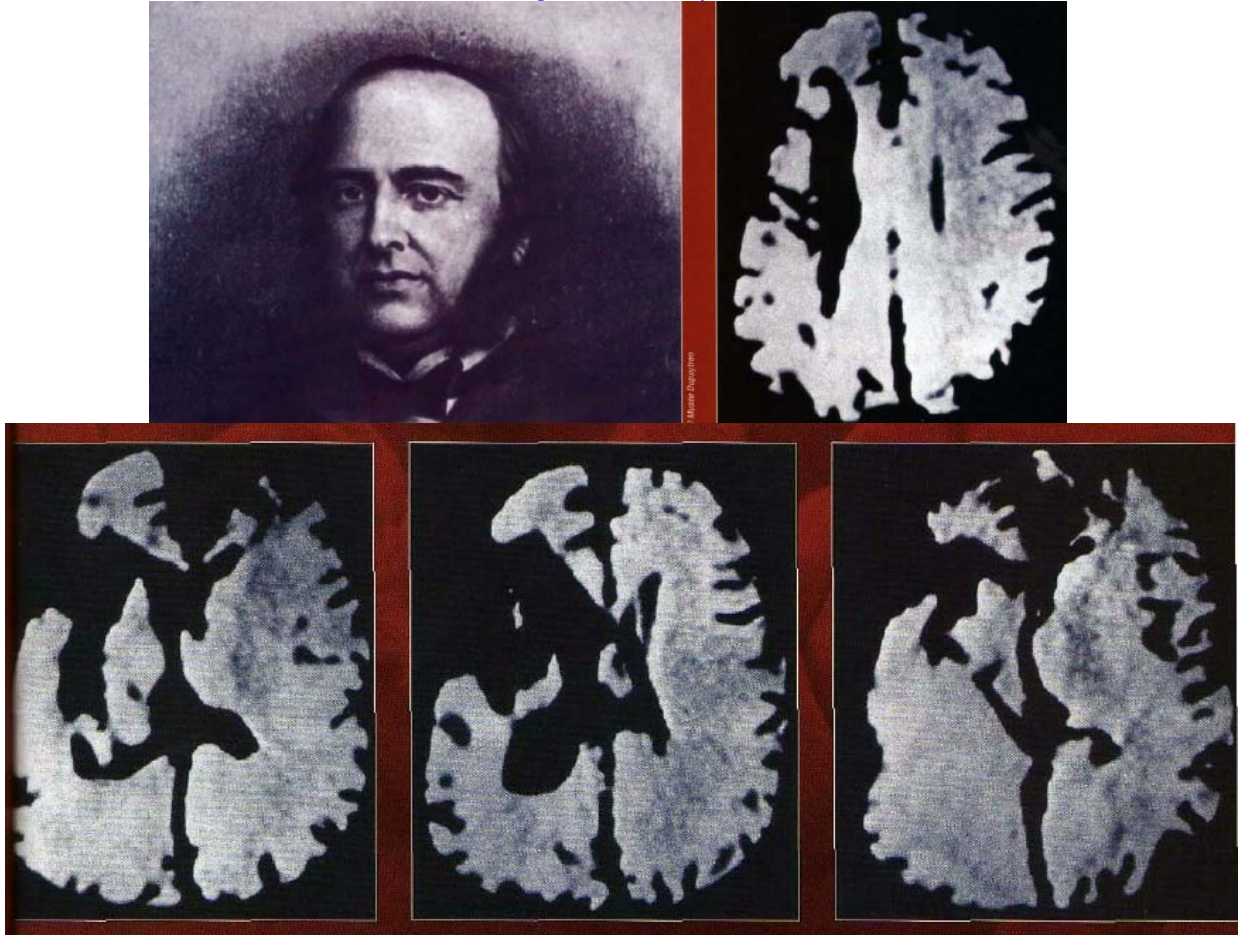
Il présente le cerveau de Leborgne qui avait perdu depuis 21 ans l'usage de la parole. Il ne pouvait plus prononcer qu'une seule syllabe, qu'il répétait ordinairement deux fois de suite. Quelle que soit la question qu'on lui adressât, il répondait toujours « tan tan » en faisant des gestes expressifs très variés. C'est pourquoi, dans tout l'hospice, il n'était connu que sous le nom de Tan. Il faut ajouter que la colère enrichissait son vocabulaire du juron *Sacré nom de dieu*. Il ne semble pas que cette présentation ait eu sur le moment un grand retentissement. Suite à cette communication, la discussion continue sur le volume et la forme du cerveau à la Société d'anthropologie jusqu'au 20 juin. Cependant, à aucun moment, il n'est fait mention du cas Leborgne dans les discussions. Broca donne le nom d'aphasie à cette espèce particulière d'abolition du langage articulé qui n'est la conséquence ni de l'abolition de l'intelligence ni de la paralysie des muscles de l'articulation. L'examen *post-mortem* du cerveau de Tan permet à Broca non seulement de confirmer les conclusions de Bouillaud sur le rôle des lésions frontales, mais encore, grâce à ses connaissances anatomiques, de préciser la partie de ce lobe, siège de la faculté du langage articulé.

C'est la portion postérieure du lobe frontal qui est surtout lésée, tandis que la portion orbitaire est intacte ; pourtant c'est la destruction de cette dernière région qui avait été jusque-là proposée, surtout en raison des conceptions de Gall. Conscient de l'importance de ses constatations anatomiques, Broca reste prudent. Il considère seulement comme très probable la localisation d'une faculté particulière dans un lobe déterminé. Cette prudence, il la conserve en publiant à la fin de la même année dans les *Bulletins de la Société d'Anatomie* les cas anatomo-cliniques de l'homme, une nouvelle observation d'aphasie produite par une lésion de la moitié postérieure des deuxième et troisième circonvolutions frontales gauches. Dans cet article, il note son sentiment d'étonnement : « Je ne cacherai donc pas que j'ai éprouvé un étonnement voisin de la stupéfaction, lorsque j'ai trouvé que, sur mon second malade, la lésion occupait rigoureusement le même siège que sur le premier. » Mais Broca semble hanté par le système de Gall ; les deux cas qu'il observe en cette année 1861 lui paraissent plaider en sa faveur. Mais comme sa clairvoyance le détourne de la phrénologie, il demeure dans le doute.

Les travaux publiés en 1861 par Broca, ayant appelé l'attention des observateurs sur la question des lésions lors d'une aphasie, les autopsies se succèdent dans les hôpitaux de Paris. Broca, qui a examiné toutes ces pièces, constate avec étonnement que la lésion occupe toujours le tiers postérieur de la troisième circonvolution frontale gauche. Cependant, son collègue Jean-Martin Charcot (1825-1891) rassemble des données qui vont à rencontre de ses conceptions. En juillet 1863, Charcot publie une lettre adressée au directeur de la *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie* où il rapporte l'observation d'une patiente aphasique sans altération notable de la troisième circonvolution frontale gauche. Sous le choc, Broca, dont la conviction en faveur de la troisième circonvolution frontale gauche est toute récente, est ébranlé et accepte l'observation de Charcot comme étant en opposition avec son hypothèse sur le siège de la faculté du langage articulé. Pourtant, il réclame d'autres cerveaux à observer, car en pathologie, et surtout en pathologie cérébrale, il n'y a guère de règle sans exception. Les observations en faveur des conceptions de Broca se multiplient. En prenant la parole à la Société de chirurgie le 24 février 1864 il souligne : « J'ai été conduit par les résultats des autopsies à considérer la partie postérieure de la troisième circonvolution frontale comme étant le siège à peu près exclusif de lésion de l'aphasie. » Ainsi, en 1865, c'est sur des bases solides qu'il montre la réalité de la prééminence fonctionnelle de l'hémisphère gauche dans la fonction du langage. Cette affirmation se fait dans le contexte d'une controverse « qui, de Marc Dax (1770-1837), médecin à Sommières, dans le département du Gard, ou de Broca a localisé le premier l'aire du langage articulé ? »

Une question d'antériorité

Dax avait, semble-t-il, déjà présenté au Congrès méridional de Montpellier en juillet 1836 une communication où il soutenait que l'oubli des signes de la pensée dépendait des lésions de l'hémisphère gauche. Cette communication, si elle a eu lieu, n'eut toutefois aucun retentissement et ne fut jamais publiée. Quoi qu'il en soit, le 24 mars 1863, le manuscrit de Dax intitulé « Lésions de la moitié gauche de l'encéphale coïncidant avec l'oubli des signes de la pensée » est transmis par son fils à l'Académie impériale de médecine complété par de nouveaux éléments. La commission chargée de la lecture du mémoire ne publiera son rapport que très tardivement. Dans la séance du 6 décembre 1864 à l'Académie de médecine, le médecin-philosophe Louis Francisque Lélut (1804-1877) donne un court rapport qui fait scandale. Il y affirme que tout cela n'est que de la phrénologie, une pseudo-science sur laquelle il est inutile de revenir. L'hypothèse de la spécialisation hémisphérique est encore plus contestée, car il en est des deux hémisphères cérébraux comme des deux yeux : ils remplissent les mêmes fonctions, le gauche n'étant ni plus ni moins lésé dans les dérangements de la parole. Bouillaud, dont la doctrine est encore assimilée à la phrénologie, déclare immédiatement qu'il se réserve le droit de discuter en séance les propositions émises par le rapporteur. Les séances ont lieu les 4 avril et 11 avril 1865. A cette occasion, Bouillaud rappelle d'abord qu'une sorte de mouvement général s'est opéré en faveur de sa doctrine. Ce mouvement se concrétise avec les brillantes leçons d'Armand Trousseau (1801 - 1867) à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu ; en tant que contradicteur de Broca, il avait introduit le mot *aphasie*, sur les conseils d'Emile Littré (1801-1881). Bouillaud accepte la découverte de Dax et « Celle bien autrement importante, où M. Broca, non content d'accepter notre propre localisation a, par une sous-localisation des plus hardies, placé dans la troisième circonvolution du lobe frontal gauche du cerveau la faculté du langage articulé ». A l'époque où a lieu la discussion à l'Académie de médecine, Broca est en voyage dans le Midi de la France pour des raisons de santé. Arrivé à Montpellier, il lit quelques journaux de médecine et prend connaissance de la réclamation de priorité élevée par Dax en faveur de son père. C'est alors que Broca décide de soumettre son fameux article dans le *Bulletin de la Société d'anthropologie* : le siège de la faculté du langage articulé dans l'hémisphère gauche du cerveau. Broca examine d'abord la question de priorité scientifique et souligne que le travail posthume du docteur Dax était resté inédit, et complètement inconnu depuis l'année 1836 où il aurait été écrit. Cherchant ensuite la cause du siège presque constant des lésions de l'aphasie dans une circonvolution de l'hémisphère gauche, il déclare qu'il ne peut y avoir aucune différence fonctionnelle absolue entre les deux hémisphères ; mais il fait remarquer que l'homme s'habitue dès l'enfance à répartir entre les deux hémisphères le travail relatif aux actes compliqués et difficiles dont la pratique ne s'acquiert que par l'éducation. Les conceptions de Broca vont dans le sens du progrès scientifique même si ses contemporains, dont Bouillaud lui-même, éprouvent quelques répugnances à admettre que deux parties d'un même organe, dont la situation, les dispositions et les détails de structure paraissent absolument semblables, ne sont pas affectées par la nature aux mêmes usages. Cette découverte sera à l'origine du développement des recherches sur la localisation cérébrale des facultés au cours du XIX^e siècle, à une époque où Broca allait résolument se tourner vers l'étude de l'anthropologie.



1 - Paul Broca (en haut à gauche) a étudié le cerveau lésé d'un homme qui ne pouvait plus parler. Des coupes scannographiques du cerveau de ce patient aphasique révèlent les lésions (zones noires sur l'hémisphère gauche) responsables de l'aphasie.



2. Cerveau du nommé Leborgne âgé de 84ans, Moitié latérale gauche du cerveau. Cicatrice d'un ancien foyer hémorragique qui a lésé la partie postérieure de la 2eme et 3eme circonvolution frontale ; aphasie. Professeur Broca (çat. Houel T3, page 276, n° 50). » Ces indications figurent sur le bocal contenant le cerveau qui a permis à Broca de découvrir que l'aire qui porte son nom est celle du langage articulé.