HAL
open science

Fonctions exécutives chez les enfants atteints d'une neurofibromatose de type 1 approche clinique et critique

Arnaud Roy

To cite this version:

Arnaud Roy. Fonctions exécutives chez les enfants atteints d'une neurofibromatose de type 1 approche clinique et critique. Psychologie. Université d'Angers, 2007. Français. NNT : . tel-00346375

HAL Id: tel-00346375

https://theses.hal.science/tel-00346375

Submitted on 11 Dec 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE D'ANGERS

Année 2007

N°858

FONCTIONS EXECUTIVES CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS D'UNE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

APPROCHE CLINIQUE ET CRITIQUE

THESE DE DOCTORAT – TOME I

Psychologie

ECOLE DOCTORALE D'ANGERS

Présentée et soutenue publiquement

le mardi 20 novembre 2007

à Angers

par Arnaud ROY

Devant le jury ci-dessous :

Monsieur le Pr Pascal ZESIGER (Président), Université de Genève, Suisse
Monsieur le Pr Claude-Alain HAUERT (Rapporteur), Université de Genève, Suisse
Madame le Pr Isabelle JAMBAQUE (Rapporteur), Université Paris V, France
Monsieur le Pr Jean-François STALDER (Examinateur), Université de Nantes, France

Monsieur le Pr Didier LE GALL, Directeur de thèse, Université d'Angers, France
Monsieur le Dr Jean-Luc ROULIN, Co-encadrant, Université de Savoie, France

Laboratoire de Psychologie : Processus de pensée
UPRES EA 2646, UFR Lettres, Langues et Sciences Humaines
11 boulevard Lavoisier, 49045 Angers cedex 01

ED 363

A Thérèse, Jeannette, René, Marie-Paule et Daniel,
disparus trop tôt pour que je les remercie de leurs encouragements,
de leur gentillesse et de leur soutien si précieux ces dernières années.

REMERCIEMENTS

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans le concours et le soutien de plusieurs personnes que je tiens à remercier pour l'intérêt qu'ils ont témoigné à notre projet et la richesse des échanges humains qui a accompagné chaque étape de sa réalisation.

Mes remerciements s'adressent avant tout aux enfants et à leur famille pour leur participation bénévole à l'étude, leur disponibilité et leur enthousiasme. Un grand merci à l'Association des Neurofibromatoses et Recklinghausen (Blagnac, France) pour sa contribution financière à l'étude. Merci aussi à Mme BURGER, Directrice de l'école La Blanchetière à la Chapelle sur Erdre, pour son aide dans le recrutement des enfants.

Merci à l'Inspection d'Académie des Pays de la Loire, en particulier M. GADEAU, Inspecteur de l'Education Nationale – Adaptation et Scolarisation des élèves Handicapés en Loire-Atlantique, pour avoir autorisé et facilité la mise en place du protocole dans le cadre scolaire. Merci aussi à la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nantes pour son appui dans l'élaboration et le financement du projet.

Je remercie mes directeurs de thèse pour leur soutien, leurs recommandations et leur disponibilité. Merci au Pr Didier LE GALL pour ses cours passionnants, ses précieux conseils et sa confiance qui ont façonné de manière déterminante ma pratique clinique et mon projet professionnel. Merci pour son enthousiasme, son pragmatisme et sa pédagogie qui permettent à la Neuropsychologie d'occuper une place centrale dans les enseignements et la recherche en Psychologie. Merci au Dr Jean-Luc ROULIN, pour m'avoir tant appris depuis mon passage à Chambéry, pour la qualité de ses conseils et les idées géniales qu'on lui connaît. Merci pour son enthousiasme, sa gentillesse et sa modestie légendaires, et pour m'avoir guidé de manière si constructive dans mes choix théoriques et méthodologiques.

Je remercie également les membres du Jury, Monsieur le Pr ZESIGER, Monsieur le Pr HAUERT, Madame le Pr JAMBAQUE et Monsieur le Pr STALDER, de m'avoir fait l'honneur de participer à l'évaluation de ce travail.

Je tiens aussi à adresser mes remerciements à l'ensemble de l'équipe du Centre Nantais de Neurofibromatose du CHU de Nantes pour son accueil et sa participation à cette étude qui est aussi la leur, au vu de l'investissement collectif qu'elle a suscité. Merci aux médecins, aux infirmières et aux aide-soignantes de l'hôpital de jour et à la secrétaire Mme LE GOFF. Un merci tout particulier à Monsieur le Pr STALDER et à Monsieur le Dr BARBAROT, pour avoir

cru en la réalisation du projet, pour le soutien, leurs conseils, leur professionnalisme et l'ensemble des qualités humaines qui ont pour beaucoup contribué à ma motivation. Merci à Madame le Dr PEUVREL pour son soutien permanent, la qualité de ses consultations et sa (trop) grande modestie. Un grand merci à Madame le Dr GAYET-DELACROIX pour sa disponibilité, sa gentillesse et son aide essentielle dans la lecture des clichés IRM. Merci aussi à Madame le Dr ETCHARRY-BOUYX (CHU d'Angers), pour ses précieux conseils et la clarté de ses explications. Merci également à Monsieur le Pr VERNADAKIS (Université d'Angers, Département d'Anglais) pour sa contribution dans la traduction des questionnaires et la rédaction des articles.

Ce travail a bénéficié des qualités professionnelles et personnelles de Valérie CHARBONNIER et d'Anne TERRIEN, que je remercie pour leur investissement. Merci aussi aux étudiants qui ont contribué de manière essentielle au recueil des données : Laure BLANVILLAIN, Céline LELOY, Elise LOISEAU et Charlotte MARTIN. Merci à mes collègues du Centre Référent du Langage et des Apprentissages du CHU de Nantes et de l'Unité de Neuropsychologie du CHU d'Angers pour leur soutien. Merci par ailleurs à Zied KEFI pour les discussions théoriques et méthodologiques échangées depuis le DEA et son aide dans l'écriture des articles en anglais. Merci aussi à Philippe ALLAIN pour sa désormais célèbre traduction de la BADS qui a facilité celle de la version enfants, ainsi qu'à Céline LANCELOT pour ses encouragements. Merci à Ghislaine AUBIN pour sa confiance lors des journées d'hiver de la Société de Neuropsychologie de Langue Française. Merci également à Annik CHARNALLET (CHU de Grenoble) pour la pertinence clinique de ses suggestions dans l'analyse des gnosies.

Merci encore à mes amis pour leur précieux soutien, en particulier à Marie-Charlotte pour la pertinence de ses conseils (qu'elle le reconnaisse ou non), son écoute et sa précision (enviée de tous) dans son aide à la cotation de certaines épreuves.

Merci à mes proches, ma famille et celle de Valérie, pour leurs encouragements. Merci en particulier à Matthieu et Romain, pour leur présence dans les moments difficiles.

Merci enfin à Valérie pour son soutien inconditionnel et sa patience, son enthousiasme, les nombreux sacrifices consentis et son aide déterminante à chacune des étapes de la réalisation du projet.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE 1.

LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

1.1. Cadre sémiologique 8
1.1.1. Critères diagnostiques 8
1.1.2. Autres signes cliniques 8
1.1.2.1. Des symptômes multiples 8
1.1.2.2. Particularités du cerveau 10
1.1.3. Variabilité de la maladie, sévérité et évolution 13
1.1.4. Etiologie 14
1.2. Troubles d'apprentissage et profil neuropsychologique 15
1.2.1. Niveau intellectuel 15
1.2.2. Traitement visuo-spatial 17
1.2.3. Praxies 18
1.2.4. Langage oral 20
1.2.5. Langage écrit 21
1.2.6. Calcul mental et résolution de problèmes arithmétiques 23
1.2.7. Mémoire à long-terme 24
1.2.8. Rapprochement d'un trouble d'apprentissage existant ? 24
1.2.8.1. Le syndrome de dysfonctions non verbales 24
1.2.8.2. La dyslexie 27
1.2.9. Les contradictions : quelques pistes explicatives… 29

1.3. Facteurs influençant le phénotype cognitif 33
1.3.1. Objets Brillants Non Identifiés (OBNI) et autres particularités cérébrales 33
1.3.1.1. Présence des OBNI : un effet très controversé 33
1.3.1.2. Nombre, taille, localisation : des variables plus sensibles ? 34
1.3.1.3. Comment expliquer les controverses ? 36
1.3.1.4. OBNI et pathogenèse des troubles cognitifs 37
1.3.1.5. Macrocéphalie, volume cérébral et morphologie corticale..... 38
1.3.2. Spécificités de la maladie et variables démographiques 40
1.3.2.1. Gliomes optiques, sévérité clinique 40
1.3.2.2. Formes familiale et sporadique..... 40
1.3.2.3. Genre 42
1.3.2.4. Âge 42
1.4. Synthèse 45

CHAPITRE 2.

FONCTIONS EXECUTIVES ET LOBE FRONTAL :

DEVELOPPEMENT, STRUCTURE, EVALUATION

2.1. Développement du lobe frontal..... 47
2.1.1. Anatomie et liens fonctionnels 47
2.1.2. Une croissance considérable pendant l'enfance.....50
2.2. Apport théorique et structure des fonctions exécutives 53
2.2.1. L'approche néo-piagétienne.....54
2.2.2. Le modèle interactif 55
2.2.3. Un modèle actuel du développement préfrontal.....57
2.2.4. A la recherche d'une structure des fonctions exécutives.....58
2.3. Développement exécutif : données empiriques 64
2.3.1. Emergence chez le nourrisson 64
2.3.1.1. Paradigmes d'étude chez le tout-petit 64
2.3.1.2. Lien développement exécutif – maturation préfrontale 64
2.3.2. Développement chez le jeune enfant.....66
2.3.2.1. L'inhibition et la mémoire de travail..... 66
2.3.2.2. La flexibilité cognitive et la déduction de règles 67
2.3.2.3. La planification et la résolution de problèmes..... 69
2.3.2.4. Autres aspects du développement exécutif..... 71

2.3.3. Développement de l'enfance à l'adolescence 72
2.3.3.1. Les paradigmes à tâches multiples 73
2.3.3.2. Approche développementale et modèles factoriels 74
2.3.3.3. Analyse par processus 75
2.4. L'évaluation clinique des fonctions exécutives 80
2.4.1. Les problèmes classiques et leur réalité chez l'enfant 80
2.4.2. Autres problèmes plus spécifiques à l'enfant 83
2.4.3. Quelles recommandations pour l'évaluation clinique ? 84
2.5. Synthèse 86

CHAPITRE 3.

LE SYNDROME DYSEXECUTIF CHEZ L'ENFANT

3.1. Pathologies acquises 88
3.1.1. Rappel chez l'adulte 88
3.1.2. Neuropsychologie des lésions acquises dans l'enfance 89
3.1.2.1. De la plasticité à la vulnérabilité précoce 89
3.1.2.2. Les controverses persistantes : quelques pistes 90
3.1.2.3. Fonctions exécutives : candidates privilégiées à la vulnérabilité précoce ? 92
3.1.3. Les troubles du comportement 93
3.1.4. Les troubles cognitifs 96
3.1.4.1. Perturbation des différents aspects du fonctionnement exécutif 97
3.1.4.2. Sévérité de la blessure 97
3.1.4.3. Âge de survenue des lésions et recul évolutif 98
3.1.4.4. Localisation (frontale) des lésions 100
3.2. Pathologies neurodéveloppementales 102
3.2.1. La phénylcétonurie 102
3.2.1.1. L'hypothèse dominante : un dysfonctionnement préfrontal 102
3.2.1.2. Les controverses 105
3.2.2. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité 107
3.2.2.1. Les troubles d'inhibition : l'hypothèse privilégiée 108
3.2.2.2. La flexibilité cognitive : des données controversées 109
3.2.2.3. Le déficit de planification : une alternative 110
3.2.2.4. Les hypothèses anatomo-fonctionnelles 110

3.3. L'hypothèse dysexécutive dans la NF1 112
3.3.1. Observations qualitatives/comportementales 112
3.3.2. Données relatives aux fonctions exécutives 114
3.3.2.1. Planification 114
3.3.2.2. Inhibition, attention et mémoire de travail 115
3.3.2.3. Flexibilité mentale 117
3.3.2.4. Chez l'adulte 118
3.3.3. NF1 et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.....119
3.3.4. Troubles exécutifs : un lien avec les OBNI ? 122
3.3.4.1. Pourquoi l'hypothèse d'un lien ? 122
3.3.4.2. Les arguments pour 123
3.3.4.3. Les arguments contre 124
3.4. Synthèse 125

PARTIE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE

CHAPITRE 4.

PROBLEMATIQUE ET METHODE

4.1. Problématique 128
4.2. Objectifs et hypothèses 130
Profil neuropsychologique 131
Evolution avec l'âge 132
Effet de la forme de la maladie 132
Lien avec les OBNI 132
Retentissement des troubles exécutifs.....133

4.3. Méthode 134
4.3.1. Participants 134
4.3.2. Matériel 136
4.3.2.1. Efficience intellectuelle 137
4.3.2.2. Gnosies 137
4.3.2.3. Compréhension syntaxique 138
4.3.2.4. Planification 138
4.3.2.5. Inhibition, attention et mémoire de travail 143
4.3.2.6. Flexibilité mentale 147
4.3.2.7. Questionnaires 151
4.3.2.8. IRM 154
4.3.3. Procédure 154

CHAPITRE 5.

RESULTATS

5.1. Données générales relatives à la population 156
5.2. Analyses statistiques 158
5.3. Efficience intellectuelle et fonctions instrumentales 159
5.3.1. QI 159
5.3.2. Compréhension syntaxique 162
5.3.3. Gnosies 162
5.4. Fonctions exécutives 165
5.4.1. Planification 165
5.4.2. Inhibition, Attention, Mémoire de travail 176
5.4.3. Flexibilité mentale 190
5.4.4. Questionnaires 198
5.4.5. Résumé des principaux résultats 203
5.5. Analyses complémentaires 204
5.5.1. Etude des corrélations 204
5.5.2. Analyse discriminante 211
5.5.3. Etude des profils 212

CHAPITRE 6.

DISCUSSION

6.1. QI et gnosies visuo-spatiales : des résultats classiques..... 217

6.2. NF1 et dysfonctionnement exécutif : une confirmation..... 220

6.3. Les troubles exécutifs : spécificité et dissociations..... 225

6.4. Retentissement des troubles exécutifs..... 230

6.5. Perturbation durable des fonctions exécutives ? Eléments de réponse..... 235

6.6. A propos des facteurs influençant le phénotype cognitif.... 240

6.7. Eléments de réflexion autour des fonctions exécutives..... 246

CONCLUSION 254

REFERENCES 257

Annexes

*Voir **Tome II, Annexes***

INTRODUCTION

Plusieurs rencontres déterminantes sont à l'origine du projet de thèse dans lequel je me suis engagé avec mes directeurs de recherche il y a maintenant un peu plus de 4 ans. Ce projet est naturellement emprunt des thématiques de recherche auxquelles j'ai été initié depuis mes débuts en neuropsychologie par Didier Le Gall et Jean-Luc Roulin, à savoir les fonctions exécutives et la mémoire de travail. L'association de leurs compétences respectives en neuropsychologie clinique et en psychologie développementale/différentielle a permis d'opérationnaliser mon souhait d'une recherche hybride axée sur les fonctions exécutives dans une perspective à la fois clinique et orientée chez l'enfant. La concrétisation de ce projet a cependant aussi été influencée de manière essentielle par plusieurs années de pratique en tant que psychologue neuropsychologue auprès de l'adulte cérébro-lésé, dont l'élargissement progressif à la population pédiatrique constitua l'aboutissement à l'origine de cette étude.

La source de motivation de cette recherche a plus précisément trouvé sa raison d'être au décours de la confrontation avec une pathologie neurodéveloppementale, prise en charge par l'équipe du Professeur Stalder et du Docteur Barbarot au CHU de Nantes : la Neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Recklinghausen. De cette rencontre a découlé une préoccupation commune relative aux particularités cliniques des jeunes patients atteints de cette maladie et plus particulièrement concernant leurs difficultés d'apprentissage. La volonté d'appréhender ces difficultés a ouvert des perspectives de recherche partagées dont les réflexions préliminaires ont incité à défendre la légitimité d'une focalisation sur les fonctions exécutives. Cette thèse constitue l'opérationnalisation de ce projet, résolument clinique et intrinsèquement pluridisciplinaire, à l'image de la Neuropsychologie.

Les fonctions exécutives

Il est communément admis que le concept de Fonctions Exécutives (FE) renvoie à un terme « parapluie » qui englobe un ensemble d'habiletés de haut-niveau nécessaires à la réalisation d'un comportement dirigé vers un but, sous la dépendance essentiellement du lobe frontal et de ses réseaux (Luria, 1966 ; Shallice, 1982 ; Stuss & Benson, 1986). Elles ont pour fonction de faciliter l'adaptation à des situations nouvelles, notamment lorsque les routines d'action ou les habiletés cognitives surapprises deviennent insuffisantes, impliquant que les FE sont requises dès lors que la mise en œuvre de processus contrôlés est nécessaire (Lezak, Le Gall & Aubin, 1994 ; Seron, Van der Linden & Andrès, 1999 ; Van der Linden & al., 2000). Dans

ce contexte, Rabbitt (1997) a postulé que le recours aux processus exécutifs était tributaire de 8 critères (pour une présentation détaillée, voir Seron & al., 1999) : le contrôle exécutif serait requis pour (1) des tâches impliquant une notion de nouveauté, (2) la recherche délibérée d'informations en mémoire, (3) initier de nouvelles séquences comportementales tout en interrompant des séquences en cours ou en supprimant des réponses habituelles, (4) empêcher la production de réponses inappropriées à un contexte particulier, (5) favoriser la coordination de deux tâches réalisées simultanément, (6) détecter et corriger des erreurs et procéder à des modifications du plan, (7) maintenir de façon soutenue l'attention sur des périodes de temps prolongées. Enfin (8), les conduites exécutives seraient accessibles à la conscience.

Chez l'enfant, l'émergence des connaissances relatives aux FE est relativement récente mais a bénéficié de l'essor considérable des données en neuropsychologie infantile depuis ces 25 dernières années. Dans ce domaine la transposition des connaissances acquises en neuropsychologie de l'adulte n'a pas échappé à la tendance générale consistant à utiliser des tests issus de l'adulte (Lussier & Flessas, 2001), en l'occurrence ici des tests dits « frontaux », afin d'étudier les FE chez l'enfant. Cette démarche a été adoptée essentiellement à partir de la fin des années 1980, tant pour appréhender le développement des FE que leur perturbation, même si les modélisations néo-piagétiennes offraient déjà l'opportunité (non saisie) d'une transition vers la neuropsychologie, sur la base d'une intégration des apports du structuralisme piagétien et du cognitivisme anglo-saxon.

Si cette approche est préférable à l'attentisme, elle ne doit pas négliger les limites inhérentes au passage de l'adulte à l'enfant (Sevino, 1998). Celles-ci se résument essentiellement au fait que le cerveau de l'enfant en développement n'est pas forcément directement comparable à celui de l'adulte, la même question s'adressant aux fonctions cognitives et à leur structure, et de fait aux liens entre ces fonctions et le cerveau. Autrement dit, l'analyse neuropsychologique chez l'enfant est confrontée à la spécificité des interactions entre le développement cognitif/affectif et la maturation neurobiologique, dont la modulation dépend de plusieurs problématiques. Parmi les principales, on retiendra l'effet des contraintes environnementales versus génétiques, la spécialisation cérébrale, la plasticité ou encore la notion de période critique (voir Zesiger & Hirsbrunner, 2000). Les liens neuropsychologiques classiques établis chez l'adulte sont donc hypothétiques chez l'enfant et à considérer avec prudence, limitant de fait les modélisations théoriques issues de l'adulte et les modes d'évaluation clinique préconisés. Pour autant, le développement des connaissances relatives à la neuropsychologie infantile des FE a ouvert de nouvelles perspectives d'analyse clinique (et

donc de remédiation) dans le cadre des pathologies acquises et neurodéveloppementales rencontrées dans les populations pédiatriques. Il a notamment permis de montrer, de manière déterminante, le rôle essentiel des FE et de leur développement dans les apprentissages, la régulation du comportement et l'acquisition des savoirs sociaux (Eslinger, 1996 ; Saver & Damasio, 1991). C'est dans ce contexte que nous avons envisagé une exploration du profil neuropsychologique chez l'enfant NF1, sous l'angle plus particulier des FE dans la mesure où plusieurs indices nous incitaient à penser que les particularités neurologiques de la maladie en faisaient un modèle neuro-développemental de dysfonctionnement préfrontal et exécutif.

La Neurofibromatose de type 1

La NF1, aussi connue sous le nom de Neurogliomatose ou de Polyfibromatose neurocutanée pigmentaire, a été initialement décrite en 1882 par le pathologiste germanique Frederich von Recklinghausen. Il s'agit d'une des maladies neurogénétiques les plus fréquentes, à mode de transmission autosomique dominant, dont l'incidence est estimée entre 1 : 3000 et 1 : 5000 selon les études (Descheemaeker, Ghesquière, Symons, Fryns & Legius, 2005 ; Hofman, Harris, Bryan & Denckla, 1994 ; Huson, 1989 ; Huson, Harper & Compston, 1988). Elle est également pénétrante quel que soit le genre et l'ethnie (Moore III & Denckla, 2000).

La NF1 constitue un enjeu de santé publique important, dans le cadre des maladies rares auxquelles elle appartient, et pour lesquelles des recommandations ont été préconisées dans le Plan National Maladies Rares 2005-2008 « Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge », co-rédigé par le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, le Secrétariat d'Etat aux personnes handicapées et le Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Malgré ces indications, la prise en charge et la reconnaissance des Troubles d'Apprentissage (TA) en lien avec la NF1 à l'école, tout au moins en France, sont loin d'être systématiques. Pire, les symptômes sont susceptibles d'induire une confusion étiologique, au mieux une incompréhension, mais souvent des erreurs d'interprétation bénéficiant volontiers aux hypothèses à caractère psychologique. Celles-ci risquent d'être d'autant plus valorisées que le profil neuropsychologique caractéristique des enfants NF1 s'apparente régulièrement à une immaturité et une forte agitation psychomotrice.

Quoiqu'il en soit, l'absence de reconnaissance des troubles peut être non seulement à l'origine d'une forte souffrance psychologique, déjà favorisée par les particularités physiques de la maladie, mais aussi d'une orientation inadaptée, délétère pour l'enfant et son entourage. Cet état de fait est d'autant plus frustrant pour les familles et les spécialistes qu'il survient

alors que dans le même temps, les travaux indiquant que les TA chez l'enfant NF1 sont *réels*, *fréquents* et potentiellement *invalidants* n'ont jamais été aussi nombreux. En effet, les recherches sur le profil neuropsychologique de l'enfant NF1 ont connu une tendance inflationniste continue depuis le milieu des années 1990, essentiellement dans la littérature nord-américaine.

La nécessité d'une identification précoce des complications neuropsychologiques en lien avec la NF1 a ainsi été clairement exposée par plusieurs auteurs, dans l'optique de planifier des stratégies d'intervention et de prises en charge immédiates et appropriées, mais aussi pour constituer des lignes de base autorisant le contrôle des progrès développementaux. Les propos de Ferner, Hugues et Weinman (1996) en sont probablement la meilleure illustration : "Patients with NF1 should have a full neuropsychological assessment before school entry. Clinicians, teachers and parents should be alert to the possibility of educational and behavioural problems in children with NF1, so that prompt and structured remedial teaching can be offered at an early stage" (p. 132). Ces recommandations viennent relayer des propos similaires tenus dès 1986 (Eliason) et renouvelés depuis (par exemple : Descheemaeker & al., 2005 ; Joy, Roberts, North & de Silva, 1995), certains préconisant même l'exigence d'un suivi longitudinal : "A developmental history and review of school progress should be incorporated in the yearly review of all children with NF1 (…). Children (with NF1) should be followed throughout their school career as vulnerabilities may manifest at a later age when demands on performance increase" (North & al., 1997, p. 1125).

Pour que le développement de stratégies de remédiation soit prolifique, ou tout au moins envisagé, il paraît dès lors essentiel de déterminer, au-delà de leur fréquence, la nature exacte et le degré de sévérité des troubles neuropsychologiques chez les patients NF1, préliminaire qui passe par une définition précise du phénotype cognitif caractéristique de la maladie (Brewer, Moore III & Hiscock, 1997 ; Hyman, Shores & North, 2005). Ainsi, et au-delà de l'intérêt potentiel du modèle d'étude que représente la NF1 pour explorer les FE, ce travail de thèse s'inscrit dans une démarche visant à identifier plus clairement les particularités phénotypiques symptomatiques de cette pathologie chez l'enfant d'un point de vue neuropsychologique. Cet objectif, en lien étroit avec les préoccupations du neuropsychologue clinicien, constitue un préalable nécessaire pour favoriser la compréhension des troubles dans la NF1 et *de facto* leur reconnaissance et leur prise en charge à travers une démarche de soins davantage coordonnée.

Structure de la thèse

La thèse est organisée en deux parties. La première, théorique, proposera dans un premier chapitre un état des lieux des connaissances relatives à la NF1, en détaillant les principales données sémiologiques, plus particulièrement sur le plan neuropsychologique. Nous nous attarderons ensuite sur les facteurs susceptibles d'influencer le phénotype cognitif, tels que les particularités cérébrales ou d'autres liées à la maladie, ainsi que certaines variables démographiques. Cette partie vise à une description la plus exhaustive possible du profil neuropsychologique de l'enfant NF1. La revue de la littérature s'orientera dans un deuxième chapitre vers les FE, dont nous présenterons les apports théoriques et les principales données développementales du nourrisson à l'adolescent. Ce chapitre sera prolongé par quelques éléments de discussion en rapport avec l'évaluation des FE chez l'enfant. L'objectif est ici de poser les pré-requis conceptuels et méthodologiques nécessaires à l'analyse des FE dans la NF1. Ce dernier aspect fera l'objet du troisième chapitre achevant la partie théorique, après que les particularités cliniques des troubles du fonctionnement exécutif aient été synthétisées dans le cadre des pathologies acquises et neurodéveloppementales, afin d'introduire une base de comparaison avec les enfants NF1.

La seconde partie de la thèse, expérimentale et clinique, sera consacrée à la présentation d'une étude réalisée entre 2004 et 2006 auprès d'une cohorte de 36 enfants NF1 et 120 contrôles tout-venants, d'âge scolaire. Cette étude visait à explorer l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif chez les patients NF1 et ses liens éventuels avec les particularités observées à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). L'opérationnalisation de la problématique et de la méthode sera détaillée avec les objectifs et les hypothèses de la recherche au niveau du Chapitre 4. Dans le chapitre suivant, l'ensemble des analyses statistiques et des résultats sera présenté, avant une discussion générale des résultats dans le dernier chapitre. Une liste des principaux sigles employés dans les parties théorique et expérimentale, ainsi que leur signification, est référencée de manière synthétique sur le *Marque-page Recto* afin de faciliter la lecture. Dans la même optique, le *Marque-page Verso* contient l'ensemble des tests exécutifs utilisés dans le cadre de l'étude, en précisant notamment leur référence d'origine, les principales mesures prises en compte et le type de processus exécutif évalué *a priori*.

Ce travail a fait l'objet d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (référence : 2004BRD/05/1-K) sous l'égide de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nantes.

PARTIE

THEORIQUE

CHAPITRE 1

LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

Cadre sémiologique
Troubles d'apprentissage et profil neuropsychologique
Facteurs influençant le phénotype cognitif
Synthèse

"Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disorder of tremendous phenotypic variability. Heterogeneity appears to be as great in the cognitive domain as it is in the physical manifestations of the disorder. It seems that cognitive involvement of one type or another may be one of the most pervasive features of the disorder. Care providers should attend to the psycho-educational needs of NF1 patients with the same rigor they impart to serving their physical needs."
(Ozonoff, 1999, p. 51)

Certains aspects de ce chapitre ont fait l'objet d'une communication :

- Barbarot, S., Seveno, J., Mansat, E., Roy, A., & Stalder, J.-F. (2006). Les signes cliniques de la neurofibromatose de type 1 : Comparaison d'une population d'enfants et d'adultes. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 133*, 4S207.

Ce chapitre vise à synthétiser les données de la littérature relatives aux différentes facettes du fonctionnement neuropsychologique chez l'enfant NF1, en tenant compte de leur intrication avec les spécificités de la maladie et certaines variables démographiques. Nous laisserons volontairement de côté les éléments relatifs aux FE, qui seront abordés dans le dernier chapitre. Au préalable, nous proposons de situer le cadre sémiologique de la NF1.

1.1. Cadre sémiologique

La NF1 appartient à la famille des facomatoses ou neuroectodermoses qui ont la particularité de présenter de petites tumeurs ou des kystes dans diverses zones du corps, et plus spécialement au niveau du système nerveux et de la peau qui sont les zones principalement affectées (Riccardi, 1981). Il s'agit ainsi d'une pathologie multifacette qui est caractérisée à la fois par des manifestations physiques et cognitives, bien que seuls les symptômes physiques soient actuellement utilisés pour établir le diagnostic.

1.1.1. Critères diagnostiques

Le diagnostic, possible dès les premières années de vie (Cnossen & al., 1998), se base sur un certain nombre de critères cardinaux formels établis lors de la conférence de consensus du "National Institutes of Health" aux Etats-Unis en 1988. Ces critères ont été réaffirmés en 1997 après une revue des principales avancées scientifiques (Gutmann & al.). Parmi les 7 caractéristiques physiques répertoriées dans le Tableau 1 dont certaines sont illustrées dans la Figure 1, deux suffisent à valider le diagnostic. Ces critères sont également utilisés en France (Pinson & al., 2001), même si certaines études ont mis en évidence que la concordance diagnostique inter-experts n'était pas optimale (Barbarot & al., 2006). Chez l'enfant, il arrive que les tâches café au lait soient pendant longtemps le seul symptôme physique manifeste alors que chez l'adulte, le diagnostic est généralement plus facile à poser sur la base de l'examen clinique.

1.1.2. Autres signes cliniques

1.1.2.1. Des symptômes multiples

En plus des symptômes inhérents aux critères diagnostiques, la NF1 se caractérise par une multitude de signes cliniques associés potentiels (Eliason, 1986 ; Levine, Materek, Abel, O'Donnell & Cutting, 2006 ; Pinson, 2001). Les patients présentent des risques accrus de céphalées, de scolioses, de petite taille, de xanthogranulomes juvéniles, de tâches

d'hypopigmentation, d'hypertension artérielle ou encore de crises d'épilepsie (pour lesquelles un lien direct avec la NF1 n'est cependant pas établi). Ces symptômes sont décrits comme des complications de la maladie, dans la mesure où ils sont généralement la conséquence d'un phénomène compressif lié aux neurofibromes localisés dans les systèmes vasculaire, digestif, pulmonaire ou urinaire. Si les complications tumorales malignes sont rares (2 à 5% des cas), leur répartition est différente de celle de la population générale : la moitié renvoie à des tumeurs du système nerveux central, dont un tiers des gliomes optiques, les autres renvoyant à des cancers multiples (leucémie, lymphome, tumeur du système sympathique, sarcome des tissus mous).

Tableau 1. Critères diagnostiques de la Neurofibromatose de type 1.

Symptômes	Description
- 6 tâches café au lait ou plus	Une des particularités les plus communes. Ce sont de petites plaques plus pigmentées que la peau environnante, dont le diamètre dépasse 0,5 cm avant la puberté, et 1,5 cm au-delà. Leur nombre varie de quelques unes à plusieurs milliers. Elles peuvent être suffisamment nombreuses pour que le diagnostic soit possible à la naissance mais elles apparaissent souvent entre 0 et 2 ans.
- Au moins 2 neurofibromes, ou 1 neurofibrome plexiforme	Tumeurs nerveuses (le long des nerfs périphériques ou spinaux), généralement bénignes, proliférant à la surface de la peau (neurofibrome cutané), sous sa surface ou dans des zones plus profondes (neurofibrome plexiforme). Leur nombre varie de quelques uns à plusieurs milliers. Les neurofibromes cutanés apparaissent généralement à la pré-adolescence mais restent bénins. Les neurofibromes plexiformes, souvent présents dès la naissance, se caractérisent par des tumeurs infiltrantes pouvant entraîner une croissance anormale des os et devenir malignes.
- Lentigines axillaires ou inguinales	Tâches café au lait de petite taille, au niveau des aisselles ou de l'aine.
- Un gliome optique	Tumeur bénigne des nerfs optiques et/ou du chiasma, se retrouvant dans environ 20% des cas avant 6 ans. Elle est susceptible de perturber l'acuité visuelle et tend à régresser avec l'âge.
- Au moins 2 nodules de Lisch	Petites tumeurs de l'iris (hamartome irien) qui n'affectent pas la vision et dont la présence est pathognomonique de la maladie. Leur fréquence augmente avec l'âge : moins de 30% des enfants de moins de 6 ans sont concernés contre 90% environ des adultes.
- Une lésion osseuse caractéristique	Plusieurs types de lésions possibles : pseudarthrose, dysplasie du sphénoïde, amincissement du cortex des os longs. Elles touchent préférentiellement les vertèbres, existent à la naissance et se manifestent par une déformation de l'os pendant la croissance. Les dysplasies osseuses peuvent occasionner des particularités inesthétiques de la face.
- Un apparenté du 1er degré atteint	Un proche respectant les critères : un parent, un membre de la fratrie, un enfant.

Notes. Hamartome : lésion mollasse, parfois de fort volume, sans signes associés. Pseudoarthrose : absence de consolidation de 2 fragments osseux survenant après une fracture. Dysplasie : malformation ou déformation résultant d'une anomalie du développement d'un tissu ou d'un organe qui survient après la naissance.

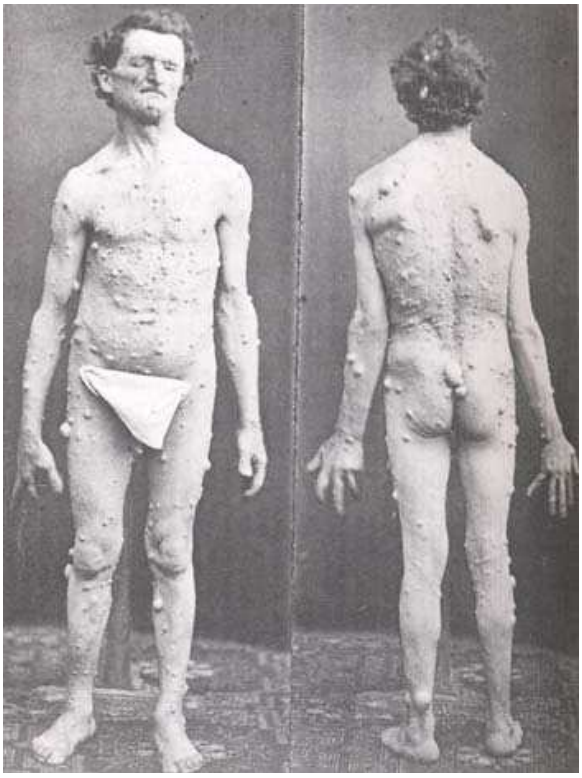
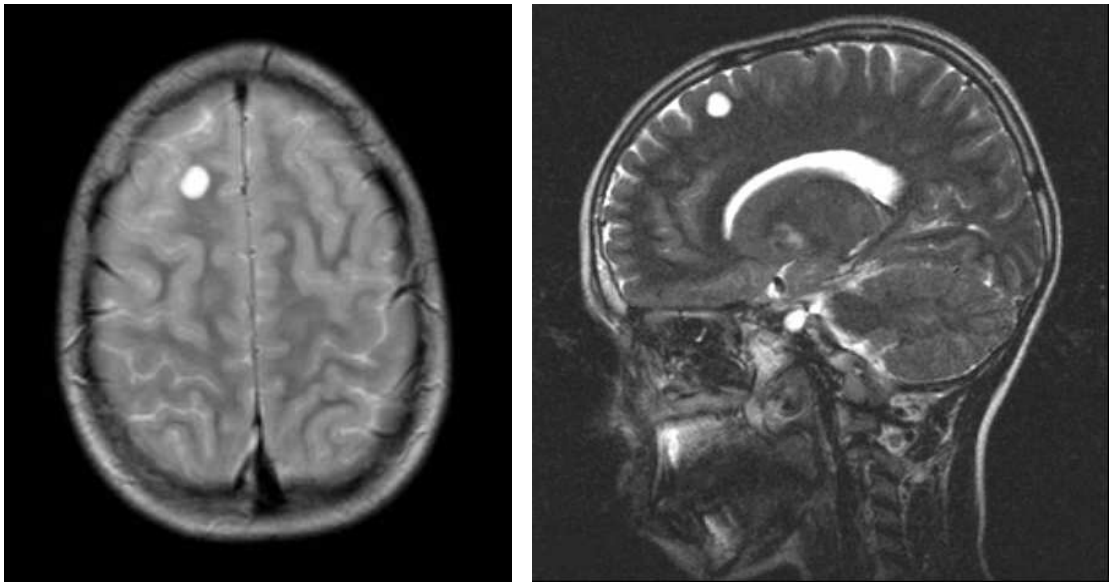


Figure 1. Illustrations des principaux symptômes physiques de la NF1 : neurofibromes cutanés. Source : illustration originale de von Recklinghausen (1882), site du Syndicat National des Ophtalmologistes de France : http://www.snof.org.

1.1.2.2. Particularités du cerveau

Les OBNI ou Objets Brillants Non Identifiés (Pont & Elster, 1992) correspondent à des zones focales d'intensité de signal élevée en séquence T2 à l'IRM. Ces hyperintensités, aussi appelées "unknow neurofibromatosis bright objects" (Feldmann, Denecke, Grenzebach, Schuierer & Weglage, 2003), se manifestent par des zones anormalement brillantes au niveau du cerveau et de la moelle épinière (voir Figure 2). Elles sont considérées comme pathognomoniques de la NF1 et pourraient à l'avenir constituer un critère diagnostique (North & al., 1994). Les OBNI surviennent sans effet de masse significatif, de signe neurologique focal ou de macrocéphalie et sont invisibles au scanner (North & al., 1997). Leur prévalence est estimée entre 43 et 79% (North, 2000), de manière accrue chez les garçons selon certaines études (Feldmann & al., 2003) et impliquent, chez la grande majorité des patients en étant porteurs, des sites cérébraux multiples. Plusieurs études ont ainsi rapporté que plus de 60%

des enfants étaient concernés par 2 régions ou plus (Joy & al., 1995 ; Feldmann & al., 2003 ; North & al., 1994). Par ailleurs, les OBNI sont systématiquement localisés dans les ganglions de la base, mais ils sont également souvent observés dans le cervelet, le tronc cérébral, le thalamus, et parfois dans d'autres structures de la substance blanche ou la substance grise (Cutting, Clements, Lightman, Yerby-Hammack & Denckla, 2004 ; Levine & al., 2006 ; North & al., 1997).



a b

Figure 2. Objet Brillant Non Identifié à l'IRM en T2, de 10 mm de diamètre, localisé dans la substance blanche du lobe frontal droit en coupe axiale (a) et sagittale (b) chez KL, enfant NF1 âgé de 11 ans (données issues du Centre Nantais de Neurofibromatose).

Comme l'indique leur nom, la signification clinique des OBNI reste incomprise pour le moment (Levine & al., 2006 ; Ozonoff, 1999). Plusieurs hypothèses spéculent sur l'histoire naturelle de ces hyperintensités : tumeurs de faible grade, hétérotopies, hamartomes, myéline chimiquement anormale, fluide accru de myéline associé à une prolifération gliale hyperplasique ou dysplasique. L'hypothèse explicative la plus aboutie est celle de North et al. (1994), supposant que les OBNI sont liés à la mutation initiale du gène NF1. Cette mutation entraînerait un contrôle anormal de la croissance et de la différenciation cellulaire dans le cerveau de certains patients, provoquant des aires de gliose dysplasique et de myélinisation aberrante à l'intérieur du parenchyme cérébral. Ces phénomènes seraient assimilables à des lésions, sources de perturbation des circuits neuronaux, lesquelles apparaîtraient en retour comme des zones d'intensité de signal augmentée à l'IRM.

Sur la base de données transversales, il a été constaté une tendance à la disparition des OBNI (présence, nombre, taille) avec le temps, ceux-ci étant moins fréquents quand les patients atteignent 20 ou 30 ans (Feldmann & al., 2003 ; Itoh & al., 1994 ; North, 2000 ; Sevick & al., 1992 ; Van Es, North, McHugh & de Silva, 1996). Ces observations ont été relayées d'un point de vue longitudinal mais il semblerait que les hypersignaux ne disparaissent pas complètement à l'âge adulte. Ainsi, Hyman et al. (2003) ont observé un déclin du nombre, de la taille et de l'intensité des OBNI chez 88% des 27 patients de leur cohorte en l'espace de 8 ans. Leur prévalence passait de 63% à l'âge de 12 ans à 44% à 20 ans. Sur le plan localisationnel, les lésions les plus fréquentes à 12 ans, concernant les ganglions de la base et, dans une moindre mesure, le tronc cérébral, devenaient rares à 20, tandis que les lésions du cortex et de la substance blanche profonde ne diminuaient pas et avaient même plus de risque d'apparaître dans ces régions. Les auteurs concluaient que la pathologie sous-tendant les lésions corticales pouvait différer de celles des ganglions de la base et du tronc cérébral. Le profil évolutif des OBNI a amené à supposer un remplacement progressif de la myéline anormale (processus de myélinisation différée) expliquant la disparition parallèle des hypersignaux (Sevick & al., 1992).

Les études d'imagerie fonctionnelle relatives aux OBNI restent confuses et contradictoires, certaines les caractérisant de métaboliquement inactifs alors que d'autres indiquent un niveau métabolique normal (North & al., 1997). De même, plus globalement, un métabolisme cortical globalement inhomogène et abaissé a été décrit dans le cerveau des enfants NF1, pouvant refléter la gliose dysplasique, tandis que d'autres recherches ont objectivé un pattern d'activation similaire aux cerveaux normaux (North & al., 1997).

Outre les OBNI, environ 50% des patients seraient concernés par une macrocéphalie (Cutting & al., 2004 ; Levine & al., 2006), due selon plusieurs auteurs à un cerveau plus grand ("megalencephaly") lui-même en lien avec une augmentation du volume de substance grise (Moore III, Slopis, Jackson, De Winter & Leeds, 2000) et/ou de substance blanche (Cutting & al., 2002 ; Said & al., 1996). Certains chercheurs ont plus précisément attribué l'augmentation du volume de substance blanche à un accroissement de celui des lobes frontaux et pariétaux (Cutting & al., 2002). D'autres ont décrit chez certains patients un corps calleux plus grand, particulièrement au niveau des parties rostrale et médiane (De Winter, Moore III, Slopis, Jackson & Leeds, 2000 ; Kayl, Moore III & Slopis, 2000 ; Moore III & al., 2000). Enfin, des particularités morphologiques du cortex ont été relevées au niveau du planum temporal, du gyrus frontal inférieur et du gyrus de Heschl (Billingsley, Schrimsher, Jackson, Slopis &

Moore III, 2002 ; Billingsley, Slopis, Swank, Jackson & Moore III, 2003), certaines d'entre elles étant typiques de la dyslexie (voir Chapitre 1.3.1.5., p. 38).

1.1.3. Variabilité de la maladie, sévérité et évolution

La NF1 est une pathologie variable en terme de sévérité clinique, eu égard à son caractère « multisystème » : seulement 20% des enfants atteints ont des complications physiques significatives (Huson, 1989). La plupart des patients ne présentent *que* des symptômes légers avec très peu de complications, indétectables pour des personnes non familiarisées (Eliason, 1986). Dans d'autres cas, la maladie se manifeste par des atteintes cognitives sévères, des déformations physiques pouvant se caractériser par des défigurations ou encore des complications médicales sérieuses menaçant la vie (Cutting & al., 2004 ; Levine & al., 2006).

Riccardi (1982) a proposé de graduer la sévérité de la maladie en 4 stades, de « sévérité minime » à « très sévère », en passant par « sévérité moyenne » et « sévère ». Ces stades sont déterminés par une augmentation du nombre de symptômes mais aussi de leur retentissement au plan physique, scolaire et comportemental. Au-delà de la variabilité phénotypique de la NF1, il existe plusieurs types de NF, avec jusqu'à 8 variantes identifiées. La NF1 et la NF2 sont les formes les plus largement connues (Moore III & Denckla, 2000), dont la mutation génétique est clairement identifiée sur des chromosomes différents, et qui se distinguent par des tableaux cliniques relativement indépendants. La NF1 reste nettement la forme la plus commune de la maladie et de fait la plus étudiée.

Si la pénétrance de la NF1 est quasi-complète à 5 ans, les symptômes peuvent évoluer avec le temps (Pinson, 2001). Il reste cependant difficile de prédire l'évolution de la maladie à long-terme, même si les stades de Riccardi permettent de suivre les principaux changements au cours de la vie. En effet, certains des symptômes (notamment dermatologiques) peuvent être observés dès la naissance ou dans la petite enfance mais une apparition progressive plus tardive est aussi possible. Les signes cliniques tendent à se dégrader à la puberté et pendant une grossesse (augmentation de la taille et du nombre des neurofibromes cutanés), possiblement à cause de l'influence de certaines hormones (Levine & al., 2006). De même, les complications comme l'hypertension, la défiguration, les tumeurs cérébrales et la malignité seraient plus communes et sévères chez l'adulte (Cutting & al., 2004). Ceci étant, les risques de complications diffèrent selon la tranche d'âge (voir Pinson, 2001). Enfin, si la guérison n'est actuellement pas possible, les traitements médicamenteux permettent un contrôle *a minima* des symptômes.

1.1.4. Etiologie

Le locus du déficit génétique se situe sur le bras long du chromosome 17, au niveau de la région péricentromérique (17q11.2) : le gène NF1 codant pour une protéine, la neurofibromine, subirait une mutation entraînant une dérégulation de la multiplication cellulaire. Il s'agit d'un gène classé comme suppresseur de tumeur dans la mesure où une mutation dans les 2 allèles serait détectable dans le cadre des tumeurs malignes et bénignes associées à la NF1 (North & al., 1997). La fonction précise de la neurofibromine reste inconnue mais il est supposé qu'elle stimule et participe à la régulation de la croissance et de la différenciation de cellules embryonnaires et fœtales de types variés, et notamment à celle des neurones du système nerveux central (Nordlund, Rizvi, Brannan & Ratner, 1995). Les anormalités structurelles associées à la NF1 telle que la constitution des tumeurs seraient expliquées par cette incapacité à contrôler la formation, la migration et la différenciation des cellules, notamment des cellules nerveuses.

Les mutations du gène NF1 peuvent être très diverses compte tenu de la grande taille du gène (voir Korf, 1998 : consortium international sur les mutations du gène NF1) mais la conséquence est généralement la synthèse d'une protéine défective tronquée. De nombreux tissus peuvent être impliqués, ce qui explique la multiplicité des manifestations cliniques (Pinson, 2001). Enfin, entre 30 et 50% des cas sont des mutations spontanées ou *de novo*, et correspondent à des formes sporadiques de la maladie, par opposition aux formes familiales (Cutting & al., 2004 ; Hofman & al., 1994 ; Huson & al., 1988). Les néo-mutations ponctuelles du gène seraient la plupart du temps d'origine paternelle (Pinson, 2001).

1.2. Troubles d'apprentissage et profil neuropsychologique

Les TA, qui touchent l'acquisition de la lecture, de l'orthographe et du calcul, représentent la complication la plus fréquente susceptible d'affecter la qualité de vie de l'enfant NF1, et la source d'inquiétude principale des parents (Cutting & al., 2004 ; Levine & al., 2006). Conformément aux indications du "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4ème édition (DSM-IV, 1996), les TA se définissent ainsi : "a pattern of cognitive function in which scores on tests of academic achievement (e.g., reading, spelling, mathematics) are significantly discrepant (in the lower direction) from intelligence test scores" (Ozonoff, 1999, p. 48). Leur prévalence, estimée entre 20 et 65% (Brewer & al., 1997 ; Cole & Myers, 1978 ; Descheemaeker & al., 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Riccardi, 1992), est plus élevée que dans la population générale (3 à 4 fois : Cutting & Denckla, 2003). Ils ont un retentissement sur la scolarité, avec des taux élevés d'assistance éducative (North & al., 1994), d'orientation en filière spécialisée (Descheemaeker & al., 2005 ; Feldmann & al., 2003) et la nécessité de prises en charge rééducatives (Hyman & al., 2005). En parallèle de ces TA, les plus explorés avec le Quotient Intellectuel (QI), d'autres perturbations neuropsychologiques ont été décrites. Dans l'optique de favoriser une description clinique la plus exhaustive possible, nous proposons une synthèse des données relatives à chacun de ces domaines avant d'examiner les arguments qui étayent ou réfutent le rapprochement souvent proposé du profil cognitif dans la NF1 des TA « classiques ».

1.2.1. Niveau intellectuel

Les premières études sur le sujet étaient subjectives et/ou méthodologiquement critiquables. Crowe, Schull et Neel. (1956) ont par exemple estimé un QI moyen de 45 chez 20 NF1, du fait d'un biais de sélection car tous les patients étaient institutionnalisés, entraînant une surestimation du retard mental. Les taux rapportés ultérieurement étaient moins prononcés, entre 2 et 17%, proches des estimations actuelles, cependant sans que les scores de QI soient fournis (Cole & Myer, 1978 ; Riccardi, 1981 ; Samuelson & Axelsson, 1981) et parfois sur la base d'une analyse rétrospective des besoins éducatifs (Huson & al., 1988). Les études plus récentes, basées sur une évaluation chiffrée (généralement par la "Weschler Intelligence Scale for Children" : WISC), ont confirmé que la fréquence du retard mental dans la NF1 n'était que légèrement supérieure à celle dans la population générale (environ 3%), avec une incidence comprise entre 4 et 8% (Ferner & al., 1996 ; Legius, Descheemaeker, Spaepen, Casaer & Fryns, 1994 ; Moore III, Ater, Needle, Slopis & Copeland, 1994 ; North & al.,

1994 ; Riccardi & Eichner, 1986). Si l'incidence du retard mental dans la NF1 peut ainsi atteindre jusqu'à 3 fois celle de la population générale, elle reste faible par rapport aux autres pathologies génétiques impliquant le système nerveux central (Ozonoff, 1999).

Le QI des NF1 se situe dans la zone moyenne à normale faible (Descheemaeker & al., 2005 ; Eliason, 1986 ; Ferner, Chaudhuri, Bingham, Cox & Hughes, 1993 ; Legius & al., 1994 ; North & al., 1994 ; North & al., 1997 ; Varnhagen & al., 1988), les scores n'observant qu'un *léger* décalage de la distribution vers la gauche de la moyenne. Lorsqu'ils sont comparés à des contrôles tout-venants, leur QI est significativement affaibli (Billingsley & al., 2003 ; Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Feldmann & al., 2003 ; Ferner & al., 1996[1]) mais tous les travaux n'ont pas montré de différence (Billingsley & al., 2004 ; Billingsley & al., 2002 ; Garty, Laor & Diamond, 1994 ; Moore III & al., 2000). Lorsque les témoins sont issus de la fratrie, les données sont plus consensuelles, en défaveur des patients (Dilts & al., 1996 ; Eldridge & al., 1989 ; Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; Mazzocco & al., 1995).

Quelques études ont montré une infériorité du QI Performance (QIP) par rapport au QI Verbal (QIV) à la WISC (Eliason, 1986 ; Legius & al., 1994 ; Spaepen, Borghgraef & Fryns, 1992 ; Wadsby, Lindehammar & Eeg-Olofsson, 1989). Certains auteurs ont de plus relevé une fréquence de dissociation accrue par rapport à la norme, le plus souvent en défaveur du QIP (Descheemaeker & al., 2005 ; Eliason, 1986). Les arguments étayant une dissociation en défaveur du QIV sont moins marquants. Outre l'existence avérée bien que moins fréquente de ce profil, d'autres travaux ont constaté, alors qu'il n'existait pas de dissociation, que les patients étaient inférieurs aux témoins (fratrie ou tout-venants) pour le QIV uniquement (Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Hofman & al., 1994 ; Moore III & al., 1994). De même, Eldridge et al. (1989) ont noté que le QIP des garçons NF1 tendait à être meilleur que le QIV. Ceci étant, la majorité des études témoigne d'un affaiblissement similaire des deux QI (Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Feldmann & al., 2003 ; Ferner & al., 1996 ; Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; Joy & al., 1995 ; Mazzocco & al., 1995 ; North & al., 1994). De plus, plusieurs travaux n'ont pas retrouvé une fréquence de dissociation QIV/QIP différente entre patients et fratrie (Dilts & al., 1996 ; Hyman & al., 2005).

L'analyse du profil des sous-tests est délicate car ils sont rarement tous administrés (calcul au prorata), voire non précisés, et donc variables d'une étude à l'autre. Ils sont parfois intégrés

[1] Dans cette étude cependant, l'étendue des âges était élevée (majorité d'adultes) et le groupe de comparaison hétérogène (témoins tout-venants ou issus de la fratrie des patients).

au sein d'un facteur avec d'autres tâches plus ou moins spécifiques, sans information quant à la valeur des scores par épreuve (exemple : Billingsley & al., 2003). En ce qui concerne le QIV, Vocabulaire et Similitudes sont fréquemment échoués (Ferner & al., 1996 ; Hofman & al., 1994 ; Mazzocco & al., 1995) mais pas systématiquement (Cutting, Koth & Denckla, 2000). Si Arithmétique et Compréhension apparaissent davantage préservés dans certains travaux (Hofman & al., 1994 ; Mazzocco & al., 1995), ce n'est pas le cas dans d'autres où tous les sous-tests sont affaiblis (Hyman & al., 2005). Sur le plan non verbal, Arrangement d'images est souvent réussi (Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Mazzocco & al., 1995), parfois de manière spécifique (Hyman & al., 2005) voire constitue un point fort (Descheemaeker & al., 2005). Les performances à Complètement d'images sont plus controversées (Ferner & al., 1996 versus Cutting, Koth & Denckla, 2000), de même qu'à Code (Mazzocco & al., 1995 versus Ferner & al., 1996). Les tests visuo-constructifs (Cubes et Assemblage d'objets) sont en revanche systématiquement déficitaires (Descheemaeker & al., 2005 ; Ferner & al., 1996 ; Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; Mazzocco & al., 1995[2]).

Le caractère significatif mais discret du fléchissement intellectuel est donc relativement consensuel, sans dissociation constante bien que les contradictions présagent d'une hétérogénéité des profils. Pour autant, le fléchissement non verbal parfois retrouvé et la faiblesse constante des sous-tests visuo-constructifs ont renforcé l'engouement qu'a suscité la spéculation d'un trouble visuo-spatial comme caractéristique essentielle de la NF1.

1.2.2. Traitement visuo-spatial

L'hypothèse selon laquelle les perturbations visuo-spatiales sont au centre du profil cognitif des enfants NF1 reste très répandue et s'appuie sur des données issues de divers groupes de comparaison (fratrie ou témoins tout-venants). Parmi les tâches utilisées, le Jugement d'Orientation de Lignes (JOL : Benton, Hamsher, Varney & Spreen, 1983) constitue l'indice le plus sensible (Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Dilts & al., 1996 ; Eldridge & al., 1989 ; Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; Moore III & al., 2000). La tâche "Recognition Discrimination" (RD) s'est également révélée déficitaire (Billingsley & al., 2002) et des travaux plus récents ont confirmé la sensibilité de ces 2 tâches (Billingsley & al., 2003 ; Schrimsher, Billingsley, Slopis & Moore III, 2003), intégrées cependant dans un facteur associant des épreuves de nature différente (composante praxique). Une analyse discriminante a par ailleurs montré que le JOL à lui seul permettait une bonne prédiction (92% de

[2] Les Cubes étaient échoués dans cette étude mais pas l'Assemblage d'objets.

classification correcte des enfants), bien au-delà des autres tâches visuo-spatiales, dont l'épreuve de RD (Schrimsher & al., 2003). Un déficit a aussi été rapporté au "Test of Visual-Perceptual Skills" (Dilts & al., 1996), à "Dot Localization" (Mazzocco & al., 1995) et à la "Visual Object and Space Perception Battery" (VOSP ; Descheemaeker & al., 2005). Enfin, Hyman et al. (2005) ont montré un déficit à deux tests de la "Birmingham Object Recognition Battery" et à "Spatial Relations". Dans cette étude, le trouble persistait (au JOL et à "Spatial Relations") après contrôle du QI.

Des travaux dissidents nuancent l'hypothèse visuo-spatiale, quel que soit le groupe de comparaison. Certains auteurs ont relevé des performances préservées à RD (Moore III & al., 2000), au JOL (Billingsley & al., 2002) mais aussi au "Developmental Test of Visual Perception" (Mazzocco, 2001) ou au "Facial Recognition Test" (Eldridge & al., 1989 ; Hofman & al., 1994). De même, et contrairement à Hyman et al. (2005), Cutting, Koth et Denckla (2000) ont montré que l'échec au JOL s'estompait après prise en compte du QI. Au-delà de la taille des échantillons, plus conséquente chez Hyman & al., la différence de résultat tient peut-être au groupe de comparaison (fratrie versus enfants tout-venants).

Si plus de 80% des travaux confirment un déficit visuo-spatial dont le JOL est un indicateur robuste, il convient de s'interroger quant à la nature des processus en jeu dans ce test (Levine & al., 2006). Il est possible que l'échec soit dû à l'implication d'autres processus, comme les FE dont le lien a été suggéré (rapporté dans Levine & al., 2006). Le même constat prévaut pour les autres tâches, sachant par ailleurs que le rôle des gnosies visuelles n'est pas distingué. Il est donc probable que l'hétérogénéité des données soit liée à la diversité des processus gnosiques appréhendés selon la tâche et au retentissement différentiel de facteurs extra-gnosiques, non considérés. Le rôle controversé de l'abaissement du QI reste aussi à explorer.

1.2.3. Praxies

Hormis les problèmes d'articulation (North & al., 1997), évoquant des troubles bucco-faciaux, les données concernent surtout la motricité fine et les praxies visuo-constructives. Pour la première, les batteries administrées impliquent des tâches de coordination, d'équilibre ou de "tapping", renvoyant pour certaines aux praxies mélokinétiques, sans que les aspects idéomoteurs ou idéatoires n'aient été véritablement investigués. Des perturbations ont été mises en évidence par rapport aux normes (North & al., 1994), aux témoins tout-venants (Billingsley & al., 2003 ; Feldmann & al., 2003) ou à la fratrie (Eldridge & al., 1989 ; Hofman

& al., 1994). D'autres n'ont pas confirmé ces résultats (Hyman & al., 2003 ; Moore III & al., 2000). Lorsque le QI était contrôlé, le déficit relevé par Hyman et al. (2005) s'estompait.

A l'étage visuo-constructif, North et al. (1994), Dilts et al. (1996) ainsi que Descheemaeker et al. (2005) ont montré un affaiblissement des scores au "Visual-Motor Integration test" (VMI) par rapport aux normes, retrouvé pour le "Bender Gestaldt Test" et la Figure de Rey (ROF ; Descheemaeker & al., 2005). Une perturbation en regard de la fratrie a aussi été relevée pour le VMI (Dilts & al., 1996), la ROF (Hofman & al., 1994 ; Mazzocco & al., 1995), les Cubes de la WISC (Mazzocco & al., 1995) et les Triangles du K-ABC (Varnhagen & al., 1988). Enfin, Billingsley et al. (2003) ainsi que Schrimsher et al. (2003) ont confirmé un déficit à un score factoriel par rapport à des témoins tout-venants (Cubes, VMI, JOL et RD). Plusieurs arguments contredisent ces données. D'abord, dans les deux dernières études citées, si les Cubes et le VMI renvoient aux processus visuo-constructifs, les autres (JOL et RD) avec lesquels ils sont regroupés réfèrent davantage au traitement visuo-spatial, susceptible d'expliquer à lui seul l'échec. D'ailleurs, l'analyse discriminante de Schrimsher et al. (2003) montrait qu'en dehors du JOL, les 3 autres tests ne différenciaient que modérément les enfants. Ensuite, plusieurs travaux n'ont pas confirmé de déficit au VMI par rapport à la fratrie (Eldridge & al., 1989 ; Hyman & al., 2003) ou aux enfants tout-venants (Mazzocco, 2001) et le score factoriel de Moore III et al. (2000) était préservé (VMI, Cubes).

Les données visuo-constructives sont donc contradictoires, quel que soit le groupe de comparaison. Selon Levine et al. (2006), le fait que la majorité renvoie à un déficit n'est pas étonnant au vu des troubles praxiques et visuo-spatiaux. Cependant, si l'on regarde de plus près leur co-occurrence, on s'aperçoit que les NF1 peuvent présenter des troubles visuo-spatiaux sans déficit visuo-constructif (Eldridge & al., 1989 ; Hyman & al., 2003 ; Moore III & al., 2000). Cette dissociation, cliniquement surprenante, peut s'expliquer par le caractère multifactoriel des tâches utilisées et la possibilité que d'autres fonctions cognitives (par exemple certains aspects des FE) soient différentiellement impliquées et responsables d'un déficit visuo-spatial, sans répercussion majeure au plan visuo-constructif, tout au moins dans les épreuves considérées. Notons par ailleurs, toujours pour nuancer la proposition de Levine et al., que des troubles praxiques ont été décrits en l'absence de perturbation visuo-constructive (Eldridge & al., 1989). Les troubles visuo-spatiaux et praxiques ne suffisent donc pas à expliquer le phénotype visuo-constructif, du moins pas tout le temps. Reste qu'aucune recherche ne propose d'analyser les inter-relations possibles entre les processus en jeu dans les activités visuo-constructives, ou globalement praxiques, et les troubles visuo-spatiaux.

1.2.4. Langage oral

En ce qui concerne la phonologie, les données abordent exclusivement le versant réceptif, sur la base de tâches de métaphonologie. Parmi les 5 études répertoriées, 2 montrent un échec avec le “Phoneme Segmentation test”, l’une par rapport à des contrôles tout-venants et avec contrôle du QI (Cutting, Koth & Denckla, 2000), l’autre vis-à-vis de la fratrie (Mazzocco & al., 1995). Le “Test of Auditory Analysis Skills” apparaît en revanche préservé, sur la base de la comparaison avec des contrôles tout-venants (Billingsley & al., 2002 ; Billingsley & al., 2003 ; Moore III & al., 2000). Cependant, pour 2 de ces études, la tâche de phonologie était incluse dans un facteur comprenant des tâches de langage concernant d’autres processus.

Sur le plan lexical expressif, on rappellera que les sous-tests verbaux de la WISC sont souvent faibles, notamment Vocabulaire ou Similitudes, dont les exigences lexicales sont au premier plan. Des tâches de dénomination d’images, de dénomination rapide et de fluence verbale ont aussi été utilisées. Concernant la dénomination d’images, 5 études ont utilisé le “Boston Naming Test” (BNT), dont 3 montraient un déficit par rapport à des contrôles tout-venants (Billingsley & al., 2003) ou la fratrie (Hofman & al., 1994 ; Mazzocco & al., 1995). Dans le travail de Billingsley et al., le BNT était cependant inclus dans un facteur comprenant des tâches verbales réceptives. Par opposition aux résultats précédents, Eldridge et al. (1989) n’ont pas retrouvé de déficit au BNT (par rapport à la fratrie), donnée confirmée par Cutting, Koth et Denckla (2000) mais uniquement lorsque le QI était contrôlé (témoins tout-venants). Les résultats en dénomination rapide (“Rapid Automatized Naming”) sont plus consensuels, indiquant une réussite des NF1, quel que soit le groupe de comparaison (Billingsley & al., 2003 ; Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Hofman & al., 1994 ; Mazzocco, 2001 ; Mazzocco & al., 1995 ; Moore III & al., 2000). Là-aussi, certains auteurs ont procédé à un regroupement factoriel n’incluant pas que des épreuves lexicales (Billingsley & al., 2003 ; Moore III & al., 2000). La fluence verbale, détaillée plus loin (p. 117), apparaît préservée. Au plan réceptif, North et al. (1994) ont montré un léger décalage des scores à environ 1 Déviation Standard (DS) sous la moyenne au “Peabody Picture Vocabulary Test”. Billingsley et al. (2003) ont confirmé un déficit à cette épreuve par rapport à des contrôles tout-venants (avec l’inconvénient lié à l’inclusion dans un facteur plus large) alors que Hyman et al. (2003) ont obtenu des résultats opposés vis-à-vis de la fratrie. Enfin, et conformément à Cutting, Koth et Denckla (2000) pour le BNT, le contrôle du QI estompait les troubles expressifs et réceptifs au “Wechsler Individual Achievement Test” ou WIAT (Hyman & al., 2005).

Les rares données relatives à la syntaxe concernent le versant réceptif, à travers 2 études disposant d'un groupe de comparaison basé sur la fratrie. Eldridge et al. (1989) ont montré que les NF1 réussissaient au "Token Test", contrairement à Mazzocco et al. (1995), dont les patients réalisaient dans le même temps avec succès un test de Jugement de grammaticalité.

Les travaux sont donc là-aussi loin d'être consensuels, un aspect du langage au moins n'étant déficitaire que pour la moitié d'entre eux. L'affaiblissement du lexique expressif (dénomination d'images, WISC), bien que dissocié (dénomination rapide et fluence préservées), ainsi que de certaines tâches de conscience phonologique favorise selon certains chercheurs l'idée que les troubles du langage oral sont aussi communs que les déficits visuo-spatiaux (Mazzocco & al., 1995 ; North & al., 1997). Cependant, le fait que les perturbations ne résistent pas au contrôle du QI, contrairement au traitement visuo-spatial, incite d'autres auteurs à estimer qu'elles sont moins communes et moins sévères (Hyman & al., 2005).

1.2.5. Langage écrit

Un déficit du déchiffrement a été identifié au test "Letter-Word Identification" (LWID) par rapport à des enfants tout-venants (Billingsley & al., 2003 ; Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Moore III & al., 2000) ou à la fratrie (Dilts & al., 1996 ; Hofman & al., 1994 ; Mazzocco & al., 1995). Néanmoins, parmi 4 de ces 6 études, le LWID était inclus au sein d'un facteur associant des tests réceptifs de lecture et logico-mathématiques. L'absence d'échec au LWID à 3 reprises en regard de contrôles tout-venants (Billingsley & al., 2004 ; Billingsley & al., 2002 ; Mazzocco, 2001) renforce les doutes quant à un éventuel biais d'interprétation lorsqu'une épreuve dépend d'un facteur. Cependant, une perturbation a été objectivée par rapport aux enfants tout-venants avec d'autres épreuves telles que le "Schonell Graded Word Reading Test" et le "National Adult Reading Test" (Ferner & al., 1996). De même, North et al. (1994) ont constaté que 45% des NF1 de leur échantillon avaient plus de 2 ans de retard à la "Neale Analysis of Reading Ability" (NARA). Enfin, Hyman et al. (2005) ont relevé des difficultés au WIAT par rapport à la fratrie.

Le versant réceptif de la lecture, généralement évalué par le test "Passage Comprehension" (PC), est affaibli par rapport à des enfants tout-venants (Billingsley & al., 2004 ; Billingsley & al., 2003 ; Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Moore III & al., 2000) ou à la fratrie (Dilts & al., 1996 ; Hofman & al., 1994 ; Mazzocco & al., 1995). North et al. (1994) avaient aussi observé un taux d'échec élevé à la NARA (47,5%). Le déficit dans plusieurs de ces études concerne un facteur incluant aussi des mesures de déchiffrement (Dilts & al., 1996 ; Hofman

& al., 1994) et d'orthographe (Billingsley & al., 2003) ainsi que de résolution de problèmes (Moore III & al., 2000). Notons que la tâche PC n'est pas toujours sensible (Billingsley & al., 2002) et que les épreuves de lecture du K-ABC sont réussies (Varnhagen & al., 1988).

Quelques études ont tenu compte du QI dans les difficultés de lecture, sur la base de la définition des TA spécifiques (dissociation test de lecture - QI). Eldridge et al. (1989) ont ainsi montré l'absence de différence de déchiffrement ("Wide Range Achievement Test" : WRAT, Gray Oral Reading Test) entre les patients et leur fratrie[3], mais sur la base d'un échantillon restreint (n=13) et d'âge hétérogène (6-27 ans). Hofman et al. (1994) ont obtenu des résultats contraires, en se basant sur la méthode de Berk (1984)[4], avec un échantillon tout aussi faible (n=12) mais plus homogène (6-13 ans). Mazzocco et al. (1995) ont utilisé la même méthode auprès de 19 patients (6-14 ans). Contrairement à Hofman et al., le déficit de lecture s'estompait après contrôle du QI, tant pour le déchiffrement que pour la compréhension (Hofman et al. semblent avoir analysé les 2 tâches au sein du même facteur). Plus récemment, Descheemaeker et al. (2005) ont utilisé une méthode différente pour tenir compte du QI[5] (à partir d'autres tâches) et ont montré que seuls 3 de leurs 17 patients étaient déficitaires en déchiffrement et aucun en compréhension. En revanche, le déficit de lecture relevé par Hyman et al. (2005) persistait après contrôle du QI via une analyse de co-variance.

Concernant l'orthographe, plusieurs études ont objectivé un déficit au WRAT (Billingsley & al., 2003 ; Moore III & al., 2000), vis-à-vis d'enfants tout-venants, et au WIAT (Hyman & al., 2005), en regard de la fratrie. De même, North et al. (1994) avaient montré que 32,5% de leurs patients présentaient au moins 2 ans de retard au "Test of Written Spelling". Cependant, pour les deux premiers travaux cités, la tâche était incluse dans un facteur hétérogène et la seule étude répertoriée avec le WRAT seul (comparaison avec des enfants tout-venants) ne confirme pas de trouble (Billingsley & al., 2002). De même, Mazzocco et al. (1995) n'ont pas retrouvé de différence de performance au "Test of Written Language" entre patients et fratrie. Trois études ont tenu compte du QI. Lorsque la méthode consiste à observer la dissociation entre QI et orthographe (sur la base des scores Z respectifs), 6 des 17 enfants de l'échantillon

[3] Le calcul de la dissociation était basé sur le "Reading Quotient" : âge de lecture dérivé de la moyenne aux 2 tests/QI. Si le quotient était inférieur à 0,8 les auteurs parlaient de trouble de la lecture.

[4] La méthode se base sur la dissociation entre score composite de lecture (LWID et PC) et QI. La fiabilité des mesures est prise en compte et aboutit à 2 formules dont la comparaison détermine la présence du TA. Pour comparer les NF1 à la fratrie, Hofman et al. ont analysé à l'aide du test de Wilcoxon le score moyen de différence entre performance académique et QI.

[5] Un enfant était considéré comme déficitaire si la différence au score Z de la tâche de lecture moins le score Z de QI était supérieure à - 1 DS (sans précision quant à la justification de ce chiffre).

de Descheemaeker et al. (2005) sont déficitaires (écart entre les notes Z supérieur à - 1 DS) avec la tâche “PDO-Praxis”. En revanche, Eldridge et al. (1989) n’observaient pas de déficit avec le WRAT (méthode de calcul similaire à celle décrite pour la lecture), tandis que l’analyse de covariance de Hyman et al. (2005) au WIAT indiquait une persistance du trouble.

A l’image du langage oral, seule une étude sur deux environ observe un déficit de lecture ou d’orthographe, quel que soit le groupe de comparaison. Là-aussi, la prise en compte du QI ne remet pas en question la faiblesse du langage écrit, mais interroge quant à sa spécificité, même si les controverses persistent. Enfin, les scores de facteur souvent utilisés limitent la possibilité de déterminer l’aspect du langage écrit réellement problématique.

1.2.6. Calcul mental et résolution de problèmes arithmétiques

Un déficit de *calcul mental* chez l’enfant NF1 a été étayé par plusieurs travaux, quel que soit le groupe de comparaison, à “Math Calculations” (MatC ; Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Dilts & al., 1996), à MatC et au WRAT (Billingsley & al., 2003 ; Moore III & al., 2000) ou au Raisonnement quantitatif de l’échelle Stanford-Binet (Mazzocco, 2001). Ces constats rejoignent le taux élevé d’échec (27,5% de patients à plus de 2 DS de la moyenne) au “Number Skills” (NS) dans l’étude de North et al. (1994). Ce déficit n’a pas été confirmé à MatC dans plusieurs travaux (Billingsley & al., 2004 ; Billingsley & al., 2002), remettant en cause les résultats des études précédemment citées, dont la plupart intégraient MatC dans un facteur comprenant un test de résolution de problèmes (Billingsley & al., 2003 ; Dilts & al., 1996) et des épreuves de lecture (Moore III & al., 2000). De plus, d’autres n’ont pas retrouvé de déficit à “KeyMath” et au “Test of Early Math Ability” (Mazzocco, 2001) ni à NS (Hyman & al., 2003). Pour la *résolution de problèmes arithmétiques*, un déficit a été constaté à “Applied Problems” (AP), quel que soit le groupe contrôle (Billingsley & al., 2004 ; Billingsley & al., 2002 ; Billingsley & al., 2003 ; Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Dilts & al., 1996 ; Moore III & al., 2000). Là-aussi, plusieurs des travaux se basaient sur un facteur associant calcul (Billingsley & al., 2003 ; Dilts & al., 1996) et lecture (Moore III & al., 2000).

Les recherches ayant pris en compte le QI n’ont pas confirmé les déficits précédents. Ainsi, Eldridge et al. (1989) n’ont pas observé de différence entre patients et fratrie pour l’indice de calcul au WRAT (méthode similaire au langage écrit). De même, Hofman et al. (1994) ont montré que le déficit de calcul à MatC et de résolution de problèmes à AP (intégrés dans le même facteur) par rapport à la fratrie s’estompait après contrôle du QI (procédure identique à la lecture). Ces résultats ont été répliqués par Mazzocco et al. (1995), avec les mêmes critères

de cotation et d'analyse statistique, mais de manière séparée pour le calcul et la résolution de problèmes. Les données sont à rapprocher des faibles proportions d'enfants « déficitaires » en arithmétique (moins d'un patient sur quatre) rapportées par Descheemaeker et al. (2005), et de la disparition des difficultés de raisonnement mathématique (WIAT) par rapport à la fratrie après une analyse de covariance incluant le QI dans le travail de Hyman et al. (2005).

Si la majorité des données montre donc un déficit des habiletés mathématiques chez l'enfant NF1, aucune ne démontre sa persistance après contrôle du QI. De plus, dans la mesure où la plupart des résultats sont issus d'un score factoriel incluant calcul *et* résolution de problèmes, il est difficile d'apprécier la spécificité des difficultés. Ceci étant, l'analyse comparative des études montre qu'un déficit de résolution de problèmes sans trouble du calcul peut survenir (Billingsley & al., 2004 ; Billingsley & al., 2002), l'inverse n'étant pas vérifié.

1.2.7. Mémoire à long-terme

Quelques études ont mis en exergue un déficit de mémoire à long-terme épisodique verbale par rapport à des témoins tout-venants (Billingsley & al., 2003) ou associés à la fratrie (Ferner & al., 1996), confirmé par un taux élevé de patients faibles par rapport à la norme dans une autre étude (Descheemaeker & al., 2005). Une perturbation de l'apprentissage d'un matériel non verbal a aussi été rapportée en regard de la fratrie (Hofman & al., 1994). La plupart des travaux n'ont cependant pas confirmé ces dysfonctionnements, tant sur le plan verbal (Mazzocco, 2001) que visuel (Billingsley & al., 2003) ou les deux (Dilts & al., 1996 ; Hyman & al., 2003 ; Hyman & al., 2005 ; Moore III & al., 2000), indépendamment du groupe de comparaison. Parmi les insuffisances méthodologiques limitant la portée des résultats, il faut noter que les scores fournis sont génériques ou partiels, empêchant de distinguer les processus d'encodage-stockage-récupération (par exemple : Billingsley & al., 2003), ou se limitent à la consolidation (Descheemaeker & al., 2005 ; Ferner & al., 1996). De plus, le QI n'est pas pris en compte et surtout les troubles langagiers et/ou visuo-spatiaux ne sont pas considérés voire non évalués alors qu'ils contribuent potentiellement à eux-seuls aux difficultés mnésiques (par exemple : Billingsley & al., 2003 ; Descheemaeker & al., 2005 ; Hofman & al., 1994).

1.2.8. Rapprochement d'un trouble d'apprentissage existant ?

1.2.8.1. Le syndrome de dysfonctions non verbales

Le Syndrome de Dysfonctions Non Verbales (SDNV), initialement introduit par Johnson et Myklebust (1967), a fait l'objet d'une description sémiologique approfondie par Rourke et

Finlayson (1978) puis Harnadek et Rourke (1994). La symptomatologie classique, assignée à plusieurs pathologies telles que le syndrome de Williams, de Sotos, d'Asperger ou de Turner, associe 9 signes cliniques : troubles visuo-spatiaux et psychomoteurs, difficultés en mathématiques et en résolution de problèmes non verbaux, faibles habiletés sociales, difficultés avec les situations nouvelles, faibles capacités de perception tactile, verbosité et habiletés verbales globalement fortes. L'ensemble se traduit habituellement par une dissociation marquée du niveau intellectuel dans les échelles de Wechsler, en défaveur du QIP.

L'idée selon laquelle les compétences non verbales des enfants NF1 seraient spécifiquement affaiblies a été soutenue par plusieurs résultats, incitant à présenter la NF1 comme un prototype du SDNV (Lussier & Flessas, 2001). Une des premières études du phénotype cognitif chez l'enfant NF1 (Eliason, 1986) a favorisé cette hypothèse. L'auteur avait comparé la fréquence de 3 sous-types de TA chez 23 enfants NF1 (6-13 ans) à celle observée dans un échantillon issu d'une cohorte de 297 patients suivie pour des TA sans NF1. Les 3 sous-types de TA, Troubles de Langage (TL), Visuo-Perceptif (TVP) ou Mixte (TM) avaient été précédemment établis sur la base d'analyses factorielles. Au-delà d'un QI moyen, le TL se définissait par un déficit supérieur à 1 DS en regard de la norme à 3 tests de langage versus un score moyen à au moins 3 épreuves visuo-perceptives, parmi les 4 tâches respectivement proposées. Le TVP correspondait au profil inverse tandis que le TM se basait sur un déficit à 2 tests ou plus dans les 2 domaines. Eliason a montré que la distribution des sous-types de TA était différente chez les NF1 de celle de la cohorte. Alors que les TL étaient le sous-type le plus commun dans la cohorte (62%), contre seulement 6% de TVP, les NF1 présentaient une incidence de TVP élevée (56%), le TL étant à l'inverse rare (4%). Cette analyse a suggéré une faiblesse spécifique aux fonctions non verbales, idée renforcée par une dissociation en défaveur du QIP. Par la suite, les quelques travaux ayant retrouvé ce profil intellectuel ainsi que la fréquence des troubles visuo-spatiaux et psychomoteurs ont conduit à rapprocher le phénotype cognitif de l'enfant NF1 du SDNV. Les difficultés en mathématiques et résolution de problèmes non verbaux (par exemple aux Cubes) ainsi que les faibles habiletés sociales parfois décrites (voir Chapitre 3.3.1., p. 112), ont entériné l'assimilation avec le SDNV.

Plusieurs arguments amènent cependant à considérer que le SDNV n'est pas approprié pour décrire la NF1. D'abord, dans l'étude d'Eliason (1986), il existe un biais de recrutement dans la mesure où les enfants présentaient tous des TA, dont un quart avait, qui plus est, une pathologie additionnelle du système nerveux central. De plus, la dissociation du QI est

désormais minoritaire dans la littérature, alors qu'elle est pathognomonique du SDNV. Par ailleurs, si les troubles visuo-spatiaux et psychomoteurs sont fréquents, ils n'en restent pas moins sujets à controverse, comme nous l'avons vu précédemment. Les résultats de Brewer et al. (1997) remettent en question de façon plus fondamentale encore l'idée d'une incidence élevée de ces deux symptômes classiques du SDNV dans la NF1. Les auteurs ont procédé à une analyse en "clusters" des scores neuropsychologiques de 72 NF1 présentant des TA sur une cohorte initiale de 105 patients (6-18 ans). Le TA était défini sur la base de l'échec à au moins un sous-test de la WRAT, lui-même déterminé par un score situé à 1 DS ou plus sous la moyenne. L'analyse a identifié un sous-groupe de patients présentant le pattern de déficits cognitifs classiquement décrit dans la NF1, à savoir des troubles visuo-constructifs et visuo-spatiaux, associés à une mauvaise coordination motrice fine versus des habiletés langagières adéquates. Cependant, ce sous-groupe ne représentait que 14% des enfants avec TA. Les autres patients présentaient des troubles neuropsychologiques diffus (47%) ou à l'inverse aucun trouble en dehors du déficit relevé dans une ou plusieurs tâches académiques (39%). En outre, l'existence de difficultés mathématiques est remise en cause dans la mesure où elle ne résiste pas, comme nous l'avons vu, au contrôle du QI. Rappelons ainsi que dans l'analyse de Descheemaeker et al. (2005), seuls 4 des 8 NF1 présentant un TA avaient des problèmes arithmétiques, alors qu'il s'agit d'un symptôme cardinal du SDNV.

L'argument le plus controversé reste celui relatif à des habiletés verbales globalement fortes. En effet, nous n'avons relevé aucune étude en faveur d'un niveau intellectuel verbal et des capacités de langage oral et/ou écrit au dessus de la moyenne. Au contraire, le pattern inverse est souvent rapporté, même si le contrôle du QI peut parfois suffire à expliquer les difficultés. Il faut par ailleurs rappeler que dans l'étude d'Eliason (1986), plus d'un NF1 sur 3 présentait un TA du langage, soit spécifique, soit mixte. De même, l'analyse de profils de Descheemaeker et al. (2005) a montré que parmi les 4 patients de l'échantillon (sur 17) ayant des problèmes arithmétiques (compatibles avec le SDNV), 3 montraient cependant des troubles de la lecture et/ou de l'orthographe, domaines académiques verbaux théoriquement préservés dans le SDNV. Au final, aucun des 8 enfants présentant des TA dans cet échantillon ne répondait aux critères du SDNV. De même, chez 14% de patients de la cohorte de Brewer et al. (1997) présentant des troubles visuo-spatiaux et de la coordination motrice fine, les performances langagières bien que meilleures étaient légèrement inférieures à la moyenne.

Pour les autres symptômes du SDNV, à savoir la résolution de problèmes non verbaux, les faibles habiletés sociales, les déficits de perception tactile, la verbosité, ou les difficultés face

aux situations nouvelles, il apparaît difficile de conclure. Leurs manifestations restent, conformément aux dires de Mazzocco et al. “not (…) consistently reported” ou “well examined in NF1” (1995, p. 516). Néanmoins, concernant la perception tactile, il a récemment été montré qu’elle était fonctionnelle (Descheemaeker & al., 2005 ; mais voir Zöller & al., 1997 pour des résultats différents chez l’adulte). Seuls 3 des symptômes restants, les habiletés sociales, la résolution de problèmes et l’adaptation à la nouveauté, sont potentiellement positifs dans la NF1. Ils pourraient référer aux FE, dont nous aborderons la littérature plus loin, bien que Rourke n’utilise pas ce terme dans ses écrits originaux.

1.2.8.2. La dyslexie

Le rapprochement sémiologique de la NF1 avec la dyslexie s’est surtout étoffé depuis le travail de Mazzocco et al. (1995) qui avait amené North et al. (1997) à postuler que les troubles du langage écrit étaient aussi communs que les déficits non verbaux. Dans le prolongement de Mazzocco et al. (1995), Cutting, Koth et Denckla (2000) ont comparé le profil de 20 NF1 de 9 ans à 16 enfants contrôles sains et à 13 patients présentant des TA de la lecture *et* un Trouble Déficitaire de l’Attention avec Hyperactivité (TDA/H), co-morbidité la plus commune de la Clinique des TA de laquelle était issue les participants[6]. Les auteurs ont montré que les NF1 et les patients avec TA-TDA/H présentaient des déficits de lecture similaires (déchiffrement et compréhension), comparativement aux contrôles sains.

Bien que ne remettant pas en question les difficultés verbales dans la NF1, plusieurs différences ont cependant été mises à jour entre dyslexie et NF1. Dans l’étude de Cutting, Koth et Denckla (2000) d’abord, une double dissociation a été relevée concernant 2 tâches de langage oral considérées comme prédisant les troubles de la lecture. En effet, les NF1 étaient moins performants que les contrôles sains en métaphonologie, ce qui n’était pas le cas des enfants avec TA-TDA/H tandis que le profil inverse caractérisait la dénomination rapide. Si, comme nous l’avons vu plus haut, les données dans la NF1 concernant la métaphonologie sont mitigées, la préservation de la dénomination rapide est constante et en contradiction avec le rapprochement sémiologique de la dyslexie, cet indice en étant un fort prédicteur (Ackerman & Dykman, 1993). Ensuite, les NF1 présentaient un QIV inférieur à celui des TA-TDA/H, incitant Cutting, Koth et Denckla à conclure à des compétences verbales inférieures (à noter que c’est également le cas du QIP). Cette différence rappelle que, contrairement à la

[6] Le trouble de lecture était basé sur une différence de 1,5 DS ou plus entre le QI (WISC) et une tâche de lecture. Le TDA/H était déterminé à partir du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-III-R, 1989), en considérant une ou plusieurs échelles comportementales.

dyslexie, la prise en compte du QI ne permet plus d'affirmer l'existence d'un TA spécifique dans la NF1 ou renvoie à une incidence modérée (voir le paragraphe sur le langage écrit). Ainsi, Cutting, Koth et Denckla (2000) précisent que si leurs patients NF1 avaient été considérés comme présentant un TA de la lecture sur la base des mêmes critères que la cohorte d'enfants avec TA-TDA/H, seuls 10% auraient respecté le diagnostic, taux retrouvé dans une étude récente (Hyman & al., 2006). Un autre signe clinique différentiel entre NF1 et dyslexie a trait aux troubles visuo-spatiaux, dont la présence controversée dans la dyslexie est manifeste dans la NF1. Enfin, Mazzocco et al. (1995) estiment que parmi les 4 sous-tests de la WISC classiquement échoués par les dyslexiques (profil ACID : Arithmétique, Code, Information et Mémoire des Chiffres), seuls les deux premiers sont inférieurs chez les NF1. Si ce constat mérite d'être nuancé, il rejoint le fait que ces quatre sous-tests ne sont pas systématiquement les plus affaiblis dans la NF1 (voir p. 17).

Les TA classiques ne fournissent donc pas une description appropriée de la NF1, incitant à éviter toute assimilation réductionniste, dangereuse pour la clinique. Au mieux, les arguments sont partiellement compatibles avec certains symptômes du SDNV et de la dyslexie, mais les particularités cliniques de la NF1 renvoient à une symptomatologie différente *et* plus large. Autrement dit, les troubles verbaux et non verbaux partagent plus qu'ils ne respectent les critères des TA. Et la présence co-morbide de certaines particularités des deux tableaux contribue à invalider mutuellement la spécificité verbale ou non verbale du profil attendu dans le SDNV ou la dyslexie. A l'inverse, les NF1 présentent des troubles cognitifs diffus et hétérogènes, à l'image des profils identifiés par Brewer et al. (1997), révélant des déficits variés chez près d'un enfant sur deux. De même, Hyman et al. (2006) ont différencié parmi 81 NF1 3 profils distincts : 48% sans TA versus 52% avec TA (un ou plusieurs scores académiques à au moins 1 DS de la moyenne), dont 20% seulement avec TA spécifiques (ajout du critère de dissociation QI - note académique), contre 32% de TA généraux (associés à un QI affaibli). Des déficits neuropsychologiques variés étaient relevés dans les 3 groupes, mais ils étaient moins sévères et étendus chez les NF1 sans TA en regard de ceux avec TA spécifiques, eux-mêmes plus favorisés que les patients avec TA généraux (seuls à présenter un QI inférieur à la fratrie). Au-delà de la variabilité des profils, ces données illustrent que près d'un enfant NF1 sur deux présente des troubles neuropsychologiques qui *n'auraient pas été identifiés* par une évaluation restreinte aux apprentissages et au QI.

1.2.9. Les contradictions : quelques pistes explicatives…

Plusieurs facteurs, essentiellement méthodologiques, contribuent à expliquer les contradictions du phénotype neuropsychologique dans la NF1, au-delà des problèmes classiques (taille d'échantillon réduite, étendue d'âge excessive). D'abord, la comparabilité inter-études est limitée par la variabilité des outils pour un même processus. De même, les regroupements factoriels peuvent occulter une réalité clinique distincte dans les tests, au sein d'un même domaine (expression versus compréhension du langage) ou entre domaines (praxies - traitement visuo-spatial ou lecture - orthographe - calcul). Si le regroupement factoriel permet d'illustrer une variance partagée chez les enfants tout-venants, rappelons que celle-ci n'est que partielle. La pathologie est susceptible d'affecter une partie seulement de ces processus, dont la répercussion sera différentielle d'une mesure à l'autre (à l'image de l'hétérogénéité intra-scalaire à la WISC). Ces scores factoriels rendent délicate l'identification d'un déficit spécifique. De plus, le niveau socioéconomique ou d'éducation parental est peu contrôlé (exemple : Billingsley & al., 2003 ; Hofman & al., 1994 ; Mazzocco & al., 1995 ; Schrimsher & al., 2003), alors qu'il influence le développement cognitif (McLoyd, 1998).

Ensuite, les groupes de comparaison sont hétérogènes selon les études. D'après Mazzocco et al. (1995), l'appariement avec la fratrie est davantage préconisé car il autorise le contrôle indirect d'une prédisposition génétique et environnementale similaire, bien que limitant le nombre de participants. Ceci étant, il faut se méfier du risque encouru que les enfants de la fratrie aient une NF1 non diagnostiquée ou incomplètement exprimée (Cutting & al., 2004). Cette méthodologie présente aussi l'inconvénient de priver la comparaison avec des normes ou des contrôles tout-venants, qui offre l'opportunité de comprendre plus complètement le niveau du déficit en regard de la population générale (Levine & al., 2006). Ce qui correspond sans doute plus à la réalité des exigences académiques, que la performance constitue un point fort ou un point faible vis-à-vis de la fratrie. A noter de plus que certains travaux associent des enfants de la fratrie et des tout-venants, parfois même sans préciser la proportion (exemple : Ferner & al., 1996 ; Schrimsher & al., 2003). Si le profil des données ne semble pas globalement divergent selon le groupe contrôle, certains résultats sont contradictoires même pour un test identique. C'est le cas du QIP des patients de Mazzocco et al. (1995) et de Cutting, Koth et Denckla (2000), pourtant équivalents, respectivement déficitaire (versus fratrie) et préservé (versus tout-venants). De même, les NF1 de l'échantillon de Hyman et al. (2006), sans TA par rapport aux normes, sont déficitaires en regard de la fratrie (lecture et orthographe). La variabilité des critères d'inclusion et d'exclusion constitue une autre source

d'explication des contradictions, avec parfois un biais de sélection (Brewer & al., 1997) lié au recrutement de patients *adressés pour* des TA (par exemple : Eliason, 1986), entraînant un risque de sur-représentation des troubles. De même, des patients présentant des pathologies neurologiques associées ou d'autres types de NF sont parfois inclus (Eliason, 1988 ; Wadsby & al., 1989). Quelquefois aussi, le groupe de comparaison avec TA n'est pas défini (Joy & al., 1995).

Par ailleurs, le contrôle du QI contribue certainement à influencer les résultats, notamment pour les domaines académiques comme l'illustre la variabilité des taux de TA, eu égard au manque de consensus qui règne autour de leur *définition* et la lisibilité insuffisante qu'elle procure. En effet, la majorité des études n'ont pas pris en compte le QI, avec pour conséquence une « inflation » du taux de TA dans la NF1, où un léger affaiblissement intellectuel existe, comme l'ont confirmé les taux plus faibles relevés après contrôle du QI (Brewer & al., 1997 ; Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Descheemaeker & al., 2005 ; Hyman & al., 2006). La proposition récente de distinguer TA spécifiques, basés sur la dissociation d'avec le QI, et TA généraux, caractérisés par un échec académique non dissocié, offre des perspectives de clarification (Hyman & al., 2006). Pour autant, même lorsque les travaux sont basés sur la dissociation, le terme offre un degré de variabilité indéfini et subjectif. Non seulement le calcul de la dissociation est basé sur des indices différents (QIV versus QIP, QI extrapolé,…), mais un écart *significatif* varie de 1 à 2 DS selon les auteurs lorsqu'il est analysé à l'échelle individuelle. Le calcul peut aussi prendre la forme d'une analyse statistique de la différence QI - score académique à l'échelle du groupe, en tenant compte ou non de la fiabilité du test, ou encore renvoyer à une procédure classique de co-variance. Par ailleurs, certains auteurs (Brewer & al., 1997 ; Hyman & al., 2006) fixent comme préalable au TA un score académique à plus d'1 DS en deçà de la norme (Brewer et al. ajoutent un déficit neuropsychologique au moins). Ce préalable risque d'exclure des NF1 présentant des difficultés modérées (à moins d'1 DS) mais contrastées avec un QI supra-normal, pour lesquels un TA aurait été reconnu sur la base de la dissociation… De plus, la méthode de la dissociation ne précise pas clairement si le retard mental doit être un critère d'exclusion : pour certains, les TA spécifiques l'excluent (North & al., 1994) alors que certains de ces mêmes auteurs l'incluent dans d'autres études (Hyman & al., 2006)... En outre, quelques travaux (Descheemaeker & al., 2005 ; North & al., 1994) examinent la proportion de TA sans groupe contrôle de référence, la prévalence étant difficile à apprécier le cas échéant. Enfin, même si la définition des TA ne comprend pas les processus neuropsychologiques non académiques

stricto-sensu (praxies, gnosies, etc.), il est surprenant que le contrôle du QI ne soit pas envisagé pour ces autres fonctions, pour lesquelles le même type de problème se pose.

Reste que si le contrôle du QI est préconisé pour assurer la spécificité du trouble (Hyman & al., 2006 ; Ozonoff, 1999), la démarche n'est pas exempte de critiques. Il est possible que des portions importantes de l'abaissement du QI chez l'enfant NF1 soient attribuables en partie à une ou plusieurs perturbations fréquemment observées par ailleurs (Cutting, Koth & Denckla, 2000), à l'image de la faiblesse plus spécifique relevée dans certains sous-tests de la WISC. La prise en compte du QI est de fait discutable dans la mesure où il ne reflète pas forcément le potentiel intellectuel et que l'on risque de sous-estimer l'importance des troubles mesurés en parallèle dans des tâches académiques ou neuropsychologiques, avec en bout de chaîne une réduction artificielle de la *différence performance - compétence*. Ce dilemme illustre la complexité qui accompagne l'opérationnalisation des TA puisque la plupart des enfants échoue alors à respecter les critères de la dissociation. La procédure d'appariement strict des patients et des témoins sur la base du QI souffre des mêmes faiblesses. Ces constats amènent à quelques précautions vis-à-vis des analyses qui consisteraient à considérer que seuls les résultats co-variés avec le QI sont problématiques (Levine & al., 2006). Il est donc probablement souhaitable d'analyser les scores avec *et* sans contrôle du QI. De plus, dans l'optique de réduire les artefacts liés au mode de mesure choisi, la prise en compte du QI doit prendre soin de considérer l'hétérogénéité inter et intra-scalaire susceptible d'occulter le réel potentiel intellectuel, et de favoriser le cas échéant les sous-tests impliquant a priori le moins possible le processus investigué par ailleurs.

Les nombreuses contradictions ont amené au consensus selon lequel les perturbations neuropsychologiques dans la NF1 n'étaient pas limitées à un domaine et donc à un profil cognitif distinctif (North & al., 1997 ; Ozonoff, 1999), incitant à postuler que l'expression phénotypique des troubles cognitifs est variable, à l'instar des symptômes physiques. Si les troubles visuo-spatiaux restent un indice de prédilection, ils ne doivent pas occulter ceux, fréquents, des praxies, du langage et des mathématiques. L'assimilation à un TA existant n'est probablement pas la plus appropriée, voire source de confusions, d'autant que les étiologies sont par définition différentes, et avec elles les particularités médicales et psychologiques de la maladie. L'alternative de troubles mixtes affectant plusieurs aspects -verbaux et non verbaux- du fonctionnement neuropsychologique, semble plus cohérente. Ce qui n'interdit pas d'envisager des degrés de perturbation différents selon le domaine concerné ainsi qu'un jeu d'interactions réciproques. Quoi qu'il en soit, chacun des facteurs cognitifs touchés, et *a*

fortiori leur co-morbidité, risque d'entraîner un impact négatif sur l'ensemble des apprentissages, ce retentissement restant à explorer (Cutting & al., 2004). Par ailleurs, le léger fléchissement intellectuel semble insuffisant pour expliquer les troubles bien que leur indépendance soit à démontrer. Il n'est au demeurant pas exclu d'envisager que ces troubles constituent eux-mêmes, par leur diversité, un frein au développement du potentiel mesuré par les échelles d'intelligence. Une analyse à la fois plus nuancée et interactive des différents processus neuropsychologiques est donc nécessaire, sans se limiter au QI et aux apprentissages scolaires. Aussi surprenant que cela puisse paraître au clinicien, peu d'études ont cherché à analyser les liens entre les processus défaillants chez l'enfant NF1, par exemple en discriminant l'implication des troubles practo-gnosiques ou exécutifs dans l'échec visuo-constructif. En revanche, l'effet d'autres facteurs susceptibles d'influencer le phénotype cognitif, tels que les particularités cérébrales et certaines variables démographiques ou inhérentes à la maladie, a fait l'objet de quelques travaux résumés dans les pages qui suivent.

1.3. Facteurs influençant le phénotype cognitif

1.3.1. Objets Brillants Non Identifiés (OBNI) et autres particularités cérébrales

La fréquence élevée des OBNI chez l'enfant NF1 a conduit à l'hypothèse qu'ils étaient associés à l'occurrence des troubles neuropsychologiques. Ce lien a été exploré de diverses façons incluant la présence, la localisation, le nombre ou la taille des OBNI.

1.3.1.1. Présence des OBNI : un effet très controversé

Parmi les études ayant établi un lien entre QI et OBNI, celle de North et al. (1994) fait figure de référence. Les auteurs ont montré que la distribution des QI des enfants NF1 se répartissait de façon bi-modale en raison du décalage vers la zone normale faible du score des patients présentant des OBNI (QI=87 versus 104 ; voir Figure 3). Une répartition similaire était décrite pour les praxies visuo-constructives et le langage oral. De même, la majorité des patients déficitaires en déchiffrement, compréhension écrite, orthographe et mathématiques présentaient des OBNI (plus de 70%). D'autres études ont confirmé un effet défavorable de la présence des OBNI sur le QI (Joy & al., 1995) -parfois seulement pour le QIP (Feldmann & al., 2003) ou le QIV (Hyman & al., 2003)-, la motricité fine (Feldmann & al., 2003), le traitement visuo-spatial et le langage oral (Hyman & al., 2003 ; Joy & al., 1995).

A l'inverse, il a été montré à plusieurs reprises que les enfants NF1 ne se différenciaient pas selon la présence des OBNI, que ce soit pour le QI (Duffner, Cohen, Seidel & Shucard, 1989 ; Dunn & Ross, 1989 ; Legius & al., 1995 ; Moore III, Slopis, Schomer, Jackson & Levy, 1996), le traitement visuo-spatial (Bawden & al., 1996 ; Moore III & al., 1996), les praxies visuo-constructives et la motricité fine (Bawden & al., 1996 ; Hyman & al., 2003 ; Moore III & al., 1996), le langage oral (Hyman & al., 2003 ; Moore III & al., 1996), la lecture (Moore III & al., 1996) ou les mathématiques (Bawden & al., 1996 ; Hyman & al., 2003 ; Moore III & al., 1996). Certains auteurs ont même rapporté, *a contrario*, une infériorité du QI des NF1 sans OBNI par rapport aux autres (Bawden & al., 1996). Ferner et al. (1993) avaient observé une tendance similaire pour le QI et le langage écrit.

L'effet de la présence des OBNI apparaît donc très contrasté pour chacun des domaines cognitifs, parfois au sein d'une même étude (Hyman & al., 2003 : praxies visuo-constructives et mathématiques versus QI et traitement visuo-spatial), et pour des tâches renvoyant *a priori* à un même processus (langage oral : Hyman & al., 2003). A nouveau, l'utilisation de facteurs comportant des processus cliniquement hétérogènes constitue un indice confondant, limitant

la portée de certains résultats, par exemple au niveau du langage écrit et des mathématiques (Moore III & al., 1996). On remarquera enfin que même pour une tâche souvent préservée (fluence verbale), un effet de la présence des OBNI est retrouvé (Hyman & al., 2003), laissant entrevoir que si les NF1 ne se différencient pas de la fratrie, un effet des OBNI peut néanmoins s'observer dans une certaine mesure au sein de la population des patients.

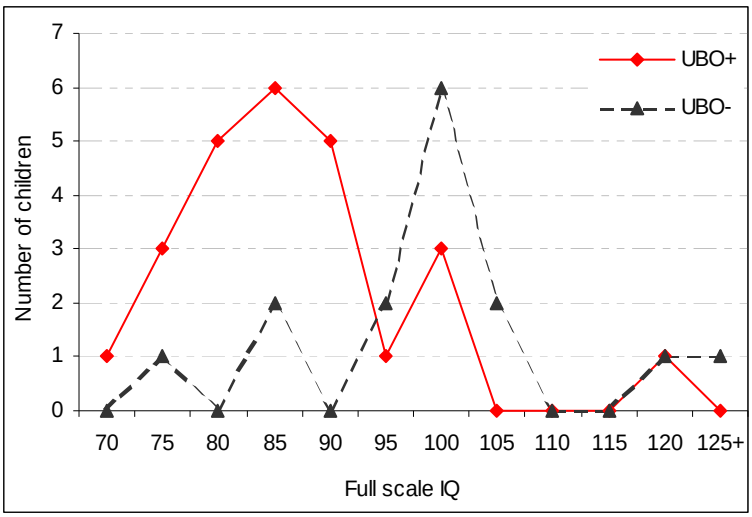


Figure 3. Répartition bi-modale des enfants NF1 avec et sans OBNI (UBO+ et UBO-) à partir des scores de QI (adapté de North & al., 1994).

1.3.1.2. Nombre, taille, localisation : des variables plus sensibles ?

La prise en compte d'autres indices potentiellement plus sensibles ne réduit malheureusement pas les contradictions. Deux études ont essentiellement soutenu l'idée d'une corrélation négative entre le nombre d'OBNI et le QI (Denckla & al., 1996 ; Hofman & al., 1994), sachant que pour les derniers auteurs cités, ceci se vérifiait uniquement pour le QI Total (QIT) et le QIP, mais aussi pour les troubles visuo-spatiaux. En revanche, d'autres recherches n'ont pas retrouvé de corrélation entre QI et nombre d'OBNI (Ferner & al., 1993 ; Moore III & al., 1996 ; North & al., 1994[7]), ou QI - motricité fine et nombre de régions cérébrales abritant des OBNI (Feldmann & al., 2003). Plusieurs auteurs n'ont pas non plus rapporté de lien entre le nombre d'OBNI et les praxies visuo-constructives, la motricité fine, le langage oral (Hofman & al., 1994 ; North & al., 1994), le langage écrit ou les mathématiques (North & al., 1994). La variable taille des OBNI n'a pas non plus été reliée au QI (Ferner & al., 1993 ; Legius & al., 1995).

[7] Les auteurs ne précisent pas s'ils ont effectué une étude de corrélations ou seulement une analyse qualitative.

La corrélation entre nombre d'OBNI et baisse du QI a suscité l'hypothèse d'une interruption multiple des réseaux cérébraux, ayant un impact cumulatif sur cette mesure globale, et a incité à considérer que le nombre d'OBNI pouvait être un meilleur prédicteur des déficits cognitifs que l'analyse dichotomique en terme de présence versus absence (North & al., 1997). Cependant, ce type de mesure souffre comme nous l'avons vu des mêmes controverses, certains auteurs ayant même abouti à la conclusion inverse, en montrant que la présence des OBNI, mais pas le nombre de régions cérébrales concernées, exerçait une influence sur le QI et la coordination motrice fine (Feldmann & al., 2003). Pour autant, l'extrapolation de l'hypothèse précédente a permis d'envisager que la présence des OBNI, dans des localisations particulières, pouvait engendrer un pattern de déficit spécifique aux circuits cérébraux dont dépend une fonction cognitive donnée (Cutting, Koth & Denckla, 2000).

Les premières données qui ont analysé le phénotype cognitif sur la base de la localisation des OBNI n'ont pas confirmé les prévisions précédentes. Ainsi, Ferner et al. (1993) n'ont pas mis à jour de relation entre le nombre d'OBNI et le QI, quelle que soit leur localisation. De même, Hofman et al. (1994) ont noté que les 3 seuls enfants de l'échantillon présentant des OBNI au niveau de la substance blanche postérieure droite n'obtenaient pas les plus mauvais scores visuo-spatiaux, contrairement aux suppositions anatomo-fonctionnelles attendues (Benton & al., 1983). Notons que ces travaux reposaient sur de petits échantillons et/ou incluaient des adultes. Les données ultérieures vont cependant favoriser la légitimité de l'hypothèse « localisationniste ». Ainsi, une corrélation négative a été identifiée entre les performances visuo-spatiales (JOL) et la taille des OBNI dans les structures de l'hémisphère droit -et le cervelet gauche- (rapporté dans Mazzocco & al., 1995). Ce constat est à rapprocher de résultats ayant montré une association des troubles visuo-spatiaux, à la même tâche, avec le volume des OBNI dans les ganglions de la base (rapporté dans North & al., 1997), dont le lien anatomo-fonctionnel est aussi établi (Cummings, 1986 ; Watson, Valenstein & Heilman, 1981). Par ailleurs, Moore III et al. (1996) ont établi un rapport entre présence des OBNI dans le thalamus (et pas ailleurs) et affaiblissement du QI, des praxies, du langage, des mathématiques, mais pas du traitement visuo-spatial. Pour les auteurs, les déficits s'expliquaient par la perturbation (par les OBNI) de la fonction de « consolidation mnésique » du thalamus, affectant tout type d'information.

Récemment, Goh, Chong, Leung et Wong (2004) ont confirmé un effet défavorable de la présence spécifique des OBNI dans le thalamus sur le QI (QIV uniquement), mais ils ont aussi relevé une corrélation *positive* entre leur taille dans cette région et les QI (ainsi qu'un

score mnésique et visuo-constructif). Sur la base d'études d'imagerie ayant observé plusieurs profils évolutifs d'OBNI (Jones, Gunawardena & Coutinho, 2001), le sens -atypique- de cette corrélation s'expliquait, selon les auteurs, par la possibilité que certains OBNI, en l'occurrence les plus petits, soient en fait des lésions en régression associées à un "turnover" cellulaire et une perte neuronale supérieurs. Ce type de lésion, notamment dans le thalamus, aboutirait à une détérioration cognitive (alors que d'autres se répareraient d'elles-mêmes, sans perte neuronale et impact cognitif), et peut être rapproché du taux métabolique de glucose abaissé retrouvé dans les structures thalamiques en tomographie par émission de positons (Kaplan & al., 1995). Le rôle du thalamus dans la coordination cognitive et motrice du langage expliquait, toujours selon les auteurs, le lien avec le QIV. Un effet de la présence des OBNI a aussi été relevé sur les praxies motrices ("tapping") lorsqu'ils étaient spécifiquement localisés dans les pédoncules cérébelleux droits, ainsi qu'une corrélation positive entre le nombre de sites impliqués dans l'hémisphère gauche et une dissociation du QI en défaveur de l'échelle verbale, conformément aux spécialisations fonctionnelles de ces régions.

La prise en compte de la localisation des OBNI a offert des perspectives nouvelles en démontrant qu'elle pouvait se révéler plus sensible que leur simple présence pour mettre en évidence des liens avec les troubles neuropsychologiques (par exemple : Goh & al., 2004 ; Moore III & al., 1996). Le thalamus, les ganglions de la base, le cervelet et la latéralisation hémisphérique semblent plus particulièrement concernés par ce lien, en terme de présence, de taille et/ou de nombre d'OBNI, de manière dissociée selon les domaines. Ces données offrent au tableau clinique de la NF1 une cohérence anatomo-fonctionnelle qui reste à étayer.

1.3.1.3. Comment expliquer les controverses ?

Plusieurs critiques viennent compléter celles discutées plus haut (Chapitre 1.2.9.). D'abord, l'analyse de l'effet des OBNI n'est pas systématiquement réalisée en regard d'un groupe de comparaison. Or, Feldmann et al. (2003) ont montré que l'effet de la présence des OBNI sur le fonctionnement cognitif ne devait pas occulter un possible « gradient » entre les patients ("even NF1 patients with normal MRI seem to have at least a minor shift in IQ that remains unexplained", p. 1728). Ce type de résultat incite à une analyse plus nuancée des différences entre les patients avec et sans OBNI. Ensuite, le faible nombre des participants dans les groupes contrôles précarise les effets, à l'image des données de North et al. (1994) et Hyman et al. (2003). En effet, ces travaux montrent des résultats opposés pour certaines épreuves (VMI, "Peabody Picture Vocabulary Test") alors qu'ils sont basés sur la même cohorte à quelques participants près. Par ailleurs, et indépendamment des précautions méthodologiques,

la variabilité de la localisation, de la taille et du nombre d'OBNI rend difficile toute tentative de rattachement entre un site précis et un déficit fonctionnel spécifique (Joy & al., 1995). En outre, une intensité de signal accrue à l'IRM ne donne pas d'indication sur la nature de la lésion ou la composition du tissu, laissant les raisons de la pathologie sous-jacente obscures, même si certaines hypothèses prévalent actuellement (voir Chapitre 1.3.1.4., p. 37). Enfin, le déclin ou le changement de l'incidence des OBNI avec l'âge, en terme de présence, de nombre, de taille et de localisation, contribue à brouiller les pistes et suggère que les anomalies de signal à l'IRM peuvent varier selon le moment où on les mesure. Autrement dit, l'absence d'OBNI ne signifie pas qu'ils n'ont pas existé auparavant, et que les conséquences potentielles liées à leur survenue antérieure ne soient pas encore perceptibles au moment de l'IRM. Ce type de spéculation, renvoyant à une sorte *d'artefact invisible*, constitue une piste explicative de la notion de gradient développée par Feldmann et al. (2003), et fragilise un peu plus les travaux dont les échantillons d'âge sont étendus (par exemple : Ferner & al., 1993).

Les données incitent donc à supposer un lien au moins partiel entre OBNI et troubles neuropsychologiques. Cette relation n'est probablement pas uniforme (Ferner & al., 1996) et dépend peut-être du mode de sélection des enfants par des critères non encore identifiés. Quoiqu'il en soit, l'élucidation de la signification clinique de cette association et sa dépendance au nombre, à la taille et à la localisation des lésions passe par un examen plus systématique de ces variables (Ozonoff, 1999). Cette question constitue un enjeu crucial pour l'évaluation et la prise en charge puisque l'effet des OBNI a incité à postuler un risque accru de TA chez les enfants concernés, doublé de la nécessité d'aménagements scolaires. Cette idée est à l'image de certaines données épidémiologiques indiquant que la majorité des enfants concernés par une assistance éducative spéciale sont aussi ceux qui présentent des OBNI (North & al., 1994). Eu égard aux remarques précédentes, il faut se méfier d'une généralisation trop rapide, dont les risques de méprise sont évidents au vu des contradictions et des difficultés y compris chez certains enfants *a priori* sans OBNI (Feldmann & al., 2003). La clarification de l'effet des OBNI passe donc aussi par une meilleure compréhension du phénotype neuropsychologique des enfants sans OBNI, en vérifiant au préalable que les hyperintensités n'ont jamais existé (à supposer que cela soit méthodologiquement possible).

1.3.1.4. OBNI et pathogenèse des troubles cognitifs

L'équipe de North a proposé un modèle explicatif de la pathogenèse des troubles cognitifs (North & al., 1994 ; North & al., 1997), en partant du constat que l'incidence élevée d'une atteinte cognitive présageait d'un effet de la mutation du gène NF1 sur le développement

cérébral. Le gène NF1 code pour la neurofibromine, protéine qui intervient, comme nous l'avons vu précédemment (voir p. 14), dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire d'une large variété de tissus fœtaux et embryonnaires, et plus particulièrement des neurones du système nerveux central. Les mutations du gène induiraient un contrôle anormal de la croissance et de la différenciation cellulaires, notamment dans le cerveau, entraînant des aires de gliose dysplasique et de myélinisation aberrante à l'intérieur du parenchyme cérébral. Celles-ci, comparables à des lésions et prenant la forme de zones d'intensité de signal augmentée en séquence T2 à l'IRM, perturberaient les circuits neuronaux. L'altération de réseaux spécifiques serait alors susceptible de se manifester par des troubles caractéristiques des processus cognitifs dont ces circuits ont la charge.

Cette hypothèse, intimement liée à la présence des OBNI, n'est pas incompatible avec les propositions plus anciennes de Rosman et Pearce (1967), qui postulaient déjà que les déficits cognitifs étaient dus à des anomalies de migration dans le cerveau en développement du fœtus. Ceci étant, elle se heurte aux données dissidentes pointant l'absence d'effet des OBNI sur le phénotype cognitif ou le gradient du décalage cognitif, sauf à penser que tous les patients aient présenté des OBNI, naguère visibles. De plus, peu de relations directes ont été établies entre le génotype et le phénotype, notamment le profil neuropsychologique. Kayes et al. (1994) ont néanmoins montré que de larges délétions du gène de la NF1 étaient associées à une atteinte intellectuelle dans 5 cas. De plus, les délétions concernant l'ensemble du gène ont été corrélées à un tableau clinique particulièrement sévère associant dysmorphie faciale, nombreux neurofibromes cutanés et retard mental et/ou TA sévères (Korf, Schneider & Poussaint, 1999).

1.3.1.5. Macrocéphalie, volume cérébral et morphologie corticale

Parmi les études ayant examiné chez les NF1 l'effet de la macrocéphalie sur le fonctionnement cognitif, il n'a pas été relevé de lien pour le QI (Ferner & al., 1996 ; Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; North & al., 1994 ; Steen & al., 2001), le langage, les fonctions visuo-motrices, la coordination ou la réussite académique (Hyman & al., 2005 ; North & al., 1994). En revanche, les travaux focalisés sur le volume du cerveau (substance grise ou substance blanche selon les études) ont observé que son accroissement était négativement corrélé aux performances cognitives chez l'enfant et l'adolescent NF1. Cet effet a été relevé dans des tâches visuo-spatiales ou académiques (De Winter & al., 2000 ; Moore III & al., 2000 ; Said & al., 1996) ou encore de vocabulaire (Cutting, Koth, Burnette & al., 2000 ; mais voir De Winter & al., 2000 et Moore III & al., 2000 pour des résultats différents).

Ces données sont à rapprocher de l'étude de Chapman, Waber, Bassett, Urion et Korf (1996) qui montrait que l'augmentation du volume cérébral était plus fréquente chez les NF1 présentant des TA par rapport à une cohorte avec TA sans NF1, tendance spécifique aux filles mais avec un échantillon restreint (n=10). D'autres auteurs ont à l'inverse trouvé un effet sélectif chez les garçons (Cutting, Koth, Burnette & al., 2000). Selon Moore III et al. (2000), la corrélation entre volume cérébral et troubles cognitifs dans la NF1 s'explique par un excès de neurones en rapport avec une élimination synaptique différée ("delayed developmental apoptosis"). Un lien avec les OBNI est suggéré mais reste actuellement méconnu.

Enfin, des travaux récents ont cherché à relier, par l'IRM structurelle, la morphologie corticale des enfants NF1 à leurs capacités langagières, en procédant par analogie avec la dyslexie. Celle-ci a été associée à des anomalies morphologiques des régions frontale inférieure et temporale supérieure. Concernant la première, et plus particulièrement la partie postérieure gauche (aire de Broca), il a été montré que les individus présentant un sulcus supplémentaire avaient plus de risque de développer des troubles du langage (Clark & Plante, 1998). Pour la seconde, une absence d'asymétrie du planum temporal gauche a été rapportée (Habib, 2000) ainsi qu'une tendance plus fréquente à la duplication du gyrus de Heschl, à gauche (Leonard & al., 1993).

Dans la NF1, Billingsley et al. (2002) ont montré que le degré de déficit en lecture (et mathématiques) était relié aux particularités structurales considérées comme anormales dans la dyslexie, à savoir un planum temporal gauche plus petit et une symétrie des deux hémisphères dans cette région. Dans une autre étude, Billingsley et al. (2003) ont en revanche observé des différences marquées avec la dyslexie. D'abord, s'il n'a pas été relevé de différence dans la fréquence de morphologie atypique du gyrus frontal inférieur (droit ou gauche) chez les NF1 et les témoins, les patients présentant cette morphologie atypique *à droite* obtenaient de *meilleures* performances académiques et langagières. Ensuite, la duplication du gyrus de Heschl n'était pas plus élevée chez les NF1 et la seule différence avec les contrôles résidait dans le fait que lorsque cette duplication était relevée à *droite* chez les NF1, elle était associée à de *meilleures* performances en mathématiques, mémoire verbale et motricité fine. Les auteurs s'interrogeaient, sur la base de ces résultats, sur la dominance hémisphérique droite du langage dans la NF1 (non confirmée cependant par la latéralité manuelle). Enfin, si l'imagerie fonctionnelle a été peu utilisée, quelques données ont confirmé des anomalies d'activation par rapport aux contrôles lors de tâches visuo-spatiales, proches de certaines observations dans la dyslexie (voir Billingsley & al., 2004). Les particularités

corticales morphologiques et fonctionnelles de l'enfant NF1 partagent donc des caractéristiques de la dyslexie mais en diffèrent également, conformément à notre discussion précédente (voir p. 27). La co-occurrence des particularités morphologiques et verbales favorise l'idée d'un lien entre fonctions cognitives et anomalies du développement cérébral dans la NF1, lui-même issu de la mutation du chromosome 17 (Billingsley & al., 2003).

L'ensemble de ces recherches éclaire les relations entre cerveau et comportement chez l'enfant NF1 et suggère, malgré les controverses, un lien entre le phénotype neuropsychologique et diverses anomalies cérébrales (OBNI, volume cérébral, morphologie corticale atypique de certaines régions). Les modalités de ce rapport restent à préciser, et sa spécificité à étayer par des confrontations avec d'autres pathologies neurodéveloppementales. Examinons à présent les autres facteurs susceptibles d'influencer le fonctionnement cognitif.

1.3.2. Spécificités de la maladie et variables démographiques

1.3.2.1. Gliomes optiques, sévérité clinique

Globalement, les gliomes optiques ne sont pas prédictifs des TA ou des déficits cognitifs (De Winter, Moore III, Slopis, Ater & Copeland, 1999 ; Moore III & al., 1994 ; Moore III & al., 2000). Par contre, la sévérité de la maladie, déterminée par les critères de Riccardi (1982), influencerait le phénotype cognitif. Varnhagen et al. (1988) ont ainsi observé que le QI des enfants présentant une NF1 légère était de 110 en moyenne contre 91 pour les formes sévères. De même, Ferner et al. (1996) ont indiqué que la présence de complications médicales et/ou neurologiques s'associait à un QI affaibli (86,8 contre 95,4 en l'absence de complications de ce type). Cependant, plusieurs travaux rejettent ce lien, que ce soit pour le QI, le langage, les praxies, le traitement visuo-spatial, la mémoire ou les résultats académiques (Dilts & al., 1996 ; Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; North & al., 1994). Les contradictions peuvent être liées à l'exclusion, dans ces dernières études (à l'inverse de Varnhagen et al., 1988), des pathologies associées du système nerveux central qui, si elle se justifie, réduit la sévérité clinique dont elle est dépendante d'après les critères de Riccardi.

1.3.2.2. Formes familiale et sporadique

Ferner et al. (1996) ont formulé l'idée selon laquelle les cas familiaux pourraient présenter une meilleure adaptation face à la maladie, par rapport aux formes sporadiques, dans la mesure où ils sont généralement repérés et pris en charge plus précocement. Ceci étant, l'hypothèse alternative d'un effet de la forme de la maladie en défaveur des cas familiaux est

aussi envisageable, sur la base du facteur socioéconomique. En effet, il a été postulé que les NF1 avaient moins de chances d'achever leurs études supérieures (conformément au constat selon lequel les TA influencent le parcours scolaire, voir p. 15), et qu'ils étaient alors susceptibles de se situer dans les groupes socioéconomiques plus faibles (North, Joy, Yuille, Cocks & Hutchings, 1995). L'effet documenté de l'environnement, et plus particulièrement du niveau d'éducation et socioéconomique parental, sur le développement cognitif (voir McLoyd, 1998), risque donc d'être sur-représenté dans les cas familiaux pour lesquels les parents présentent une probabilité accrue, s'ils ont eu des TA, d'avoir un tel niveau amoindri.

Peu de données étayent l'une ou l'autre de ces hypothèses car les quelques travaux sur le sujet n'ont pas trouvé de différence de QI ou de tout autre aspect cognitif selon le caractère familial ou sporadique (Dilts & al., 1996 ; Ferner & al., 1996 ; Hyman & al., 2005 ; North & al., 1994). Ceci étant, à l'appui de l'hypothèse de Ferner et al. (1996), Hofman et al. (1994) ont montré que la magnitude du déficit visuo-spatial était supérieure dans les formes sporadiques. Néanmoins, la taille de l'échantillon (n=12) et l'absence de contrôle du niveau socioéconomique rendent ces résultats moins puissants que ceux des études précédentes (n=20 à 85).

A l'inverse, certaines données tendent à valider l'hypothèse d'un effet défavorable de la forme familiale. Ainsi, North et al. (1994) ont relevé une association entre les faibles capacités de lecture-orthographe et l'existence d'antécédents familiaux de TA chez les parents, association qui disparaissait quand les enfants dont les parents présentaient des TA *et* une NF1 étaient exclus de l'analyse. Autrement dit, la co-morbidité parentale NF1-TA influençait les performances académiques des enfants, laissant présager un effet des formes familiales sur le phénotype cognitif, tout au moins de celles ayant présenté des TA. Il n'est dès lors pas exclu d'envisager une influence du niveau socioéconomique sur le phénotype cognitif déterminée par la forme familiale. Cependant, le préalable d'un niveau socioéconomique amoindri chez les NF1 (North & al., 1995) ne s'exprime pas comme prévu à travers un niveau socioéconomique plus faible des enfants ayant la forme familiale (donc avec des parents atteints et potentiellement gênés dans leur parcours) en regard des formes sporadiques (Hyman & al., 2005), ni ne déteint sur celui des NF1 par rapport aux tout-venants (Feldmann & al., 2003 ; Cutting, Koth & Denckla, 2000). Seuls Ferner et al. (1996) ont relevé que moins d'adultes NF1 parvenaient à un statut socio-économique supérieur à celui de leurs parents comparativement aux contrôles. Si la question n'est pas résolue, les résultats éparses tendent à écarter un effet de la forme de la NF1 sur le phénotype neuropsychologique.

1.3.2.3. Genre

Bien que peu étudié, il n'a pas été montré d'effet de ce facteur sur le QI des enfants NF1 (Ferner & al., 1996 ; Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; North & al., 1994). Quelques effets du genre sur le fonctionnement cognitif ont cependant été observés, en défaveur des garçons. Ainsi, North et al. (1994) ont rapporté que les garçons NF1 présentaient plus de risque d'échec académique, particulièrement en lecture et orthographe. Plus récemment (Hyman & al., 2005 ; Hyman & al., 2006), une différence d'incidence des TA a été mise en évidence au détriment des garçons NF1 (37% contre seulement 5 pour les filles). Analysées autrement, les données montrent que sur les 16 patients de l'échantillon présentant des TA spécifiques, 15 étaient des garçons, incitant à postuler chez eux un risque supérieur de TA spécifique, alors que ce risque était équivalent à celui de la fratrie pour les filles. De plus, le meilleur indicateur des TA spécifiques était la présence d'un QIV affaibli par rapport au QIP, dissociation également prédominante chez les garçons. La dissociation QIV/QIP chez les pré-scolaires pourrait ainsi constituer à l'avenir un prédicteur précoce des risques futurs (notamment chez les garçons) quant à la survenue de TA spécifiques.

L'effet du genre en défaveur des garçons n'est pas spécifique de la NF1, et rappelle les observations dans la dyslexie ou la dysphasie. D'autant que les données de Billingsley et al. (2002) montrant chez les NF1 des anomalies morphologiques des régions sylviennes du cerveau similaires à celles relevées dans la dyslexie étaient préférentiellement observées chez les garçons (planum temporal gauche plus petit et plus grande symétrie droite/gauche). Ces données incitent à supposer que des anomalies de développement des régions sylviennes surviendraient plutôt chez les garçons NF1, et seraient associées à la survenue de TA.

1.3.2.4. Âge

Certains auteurs ont proposé d'appliquer à la cognition le constat anatomique selon lequel les OBNI tendent à régresser chez les adolescents plus âgés et les adultes, en évoquant l'hypothèse d'un simple délai développemental à l'origine des troubles neuropsychologiques (Itoh & al., 1994). Trois sources d'arguments offrent des pistes de réponses. D'abord, quelques études transversales ont comparé des enfants d'âges différents ou des enfants à des adultes. C'est dans ce cadre que l'hypothèse formulée par Itoh et al. (1994) a été favorisée, à la lumière des données de Riccardi (1992), qui montraient une dissociation des fonctions cognitives, liée à l'âge : le QI moyen des 6-17 ans s'élevait à 90 contre 99 pour les plus de 17 ans. Une amélioration de la coordination avec l'âge était aussi relevée. Cependant, Ferner et

al. (1996) n'ont pas retrouvé de différence de QI entre enfants et adultes NF1. De même, mais cette fois entre enfants, North et al. (1994) ainsi que Dilts et al. (1996) ont observé que l'âge des NF1 (8-16 ans et 6-17 ans, respectivement) n'était pas associé aux scores intellectuels, langagiers, praxiques, mnésiques ou académiques. De même, Cutting et al. (2002) ont montré que les enfants NF1 n'atteignaient pas, en grandissant, le niveau de la fratrie pour les capacités visuo-spatiales, lexicales et constructives. Enfin, Hyman et al. (2005) ont conforté les données précédentes, l'âge n'étant pas prédicteur de l'abaissement du QI (8-16 ans).

Une seconde source d'arguments provient d'une étude longitudinale (Hyman & al., 2003). Les auteurs ont ré-évalué, 8 ans après, 32 des 40 patients étudiés en 1992, alors âgés de 12 ans en moyenne (North & al., 1994). Ils ont comparé l'évolution de leurs performances avec 11 témoins de la fratrie (alors que la comparaison de l'étude initiale avait été effectuée seulement entre enfants avec ou sans OBNI). Les résultats indiquaient un décalage cognitif persistant malgré un déclin des OBNI (nombre, taille, intensité). Le meilleur prédicteur des déficits cognitifs à l'âge adulte était la présence des OBNI dans l'enfance (avant 18 ans), mais plus après. Autrement dit, une classification des patients avec/sans OBNI sur la base des IRM de 1992 permettait d'obtenir chez l'adulte des profils beaucoup plus différenciés qu'avec ceux de 2000 (non retrouvé pour l'évolution du nombre, de la taille, de l'intensité ou de la localisation des OBNI). Cet effet défavorable de la présence des OBNI pendant l'enfance sur le phénotype adulte apparaissait cependant contrasté, puisqu'il concernait le QI, le traitement visuo-spatial, les praxies visuo-constructives, l'orthographe et les mathématiques, conformément aux observations de North et al. basées sur l'échantillon initial de 40 enfants, mais plus le langage oral, la lecture et les autres aspects praxiques. Par ailleurs, et à l'inverse de North et al., l'effet des OBNI en 1992 sur les performances de l'époque n'est retrouvé que pour le QIV, le traitement visuo-spatial et une épreuve de langage lorsque les données sont ré-analysées sur la base des 32 patients restants. Ces contradictions, non relevées par les auteurs, présagent d'une fragilité des effets et de leur sensibilité à la taille de l'échantillon. De manière plus surprenante, les auteurs soulignent que les résultats ne sont pas en faveur d'une résorption des troubles langagiers et praxiques alors que plusieurs tâches montrent l'inverse. Pour autant, les données tendent globalement à réfuter l'idée d'un « simple » délai développemental, au profit d'une fenêtre temporelle limitée (à l'enfance) pendant laquelle la présence des OBNI constitue un marqueur biologique de certains troubles neuropsychologiques.

Enfin, les études chez l'adulte, bien que peu nombreuses, confortent l'idée de troubles neuropsychologiques persistants. Dès 1989, Samuelsson et Riccardi avaient identifié un

abaissement du QI d'environ 1,5 DS chez 45% des adultes de leur échantillon. Dans un autre travail, Zöller et al. (1997) ont relevé, en dehors d'une préservation du vocabulaire, des perturbations de tous les autres aspects du fonctionnement cognitif chez 30 NF1 âgés de 45 ans en moyenne : raisonnement inductif, praxies visuo-constructives, Mémoire à Court-Terme (MCT) visuelle et tactile, abstraction logique, jugement de rythme, vitesse visuo-motrice et organisation dynamique gestuelle ("tapping"). Cependant, certains de ces déficits (visuo-motricité, organisation dynamique gestuelle, MCT visuelle, jugement de rythme) ne s'observaient que parmi les 7 patients de l'échantillon présentant un syndrome anxio-dépressif. Récemment, Pavol et al. (2006) ont confirmé chez 20 NF1 de 36 ans une perturbation de la quasi-totalité des processus neuropsychologiques étudiés (praxies visuo-constructives, traitement visuo-spatial, gnosies visuelles perceptives, raisonnement non verbal, compréhension et disponibilité lexicale versus répétition de phrases). Une analyse discriminante a mis en exergue que les tâches visuo-constructives, visuo-spatiales et de compréhension lexicale étaient les meilleurs prédicteurs de classification des participants. Néanmoins, compte tenu de la forte inter-corrélation entre certains tests, la tâche visuo-gnosique devenait un prédicteur tout autant significatif après suppression de l'épreuve visuo-constructive. Les auteurs ont de plus démontré que les troubles visuo-constructifs ne pouvaient être expliqués par les déficits visuo-gnosiques (analyse de covariance).

La régression des OBNI avec le temps n'apparaît donc pas synonyme d'amélioration neuropsychologique. En effet, les arguments issus du suivi longitudinal et des travaux chez l'adulte, bien que rares et non exhaustifs, incitent à favoriser l'idée de troubles *persistants* et *invalidants*, en désaccord avec la notion de décalage développemental provisoire. De plus, le phénotype cognitif semble dominé par des troubles variés, incitant à éloigner l'idée d'un profil spécifique de TA avec des déficits relativement focaux, dans le prolongement des descriptions chez l'enfant (Levine & al., 2006 ; North & al., 1997 ; Ozonoff, 1999). Ces constats ont amené à supposer, conformément aux hypothèses de la pathogenèse des troubles cognitifs (North & al., 1994), que le cerveau de l'enfant NF1 s'adapterait aux anomalies neuronales étendues survenant tôt dans son développement, mais pas suffisamment pour les surmonter totalement (Pavol & al., 2006). Celles-ci l'affaibliraient dans sa capacité à coordonner ou intégrer des habiletés cognitives multiples dépendantes de diverses zones cérébrales, particulièrement sollicitées dans plusieurs tâches. A l'appui de ces idées, le fait que le phénotype cognitif soit spécialement déterminé par la présence des OBNI pendant l'enfance (Hyman & al., 2003) laisse entrevoir de réels enjeux diagnostiques et pronostiques.

1.4. Synthèse

Le profil neuropsychologique de l'enfant NF1 est caractérisé par des troubles diffus, dont l'appréciation reste controversée eu égard aux nombreuses variations méthodologiques. De manière assez consensuelle cependant, le tableau clinique est caractérisé par un léger fléchissement du niveau intellectuel, généralement non dissocié, ainsi que par quelques similarités symptomatiques du SDNV (troubles visuo-spatiaux et praxiques) et des TA du domaine verbal (lecture, orthographe, mathématiques et langage oral). Pour autant, les déficits sont rarement significatifs au-delà de ce qui aurait été prédit par l'abaissement du niveau intellectuel, bien que la perspective selon laquelle ils puissent eux-même contribuer à ce fléchissement ne soit pas exclue. Une analyse clinique plus dynamique des liens réciproques entre les différents processus en jeu dans les tâches échouées est donc nécessaire. Par ailleurs, et bien qu'également controversés, des liens significatifs ont été établis entre les troubles neuropsychologiques et plusieurs particularités du cerveau, dont les OBNI, pour lesquels certains indices tels que la localisation alimentent une certaine cohérence anatomo-fonctionnelle. Celle-ci reste à étayer plus clairement mais apparaît en accord avec les modèles actuels de pathogenèse des dysfonctionnements cognitifs dans la NF1. Le rôle des autres spécificités de la maladie telles que la sévérité ou le caractère familial versus sporadique reste méconnu, de même que celui des variables démographiques. Certains indices incitent néanmoins à penser que les garçons présentent un risque de vulnérabilité accru dans l'expression des difficultés académiques. De même, le possible niveau socioéconomique plus faible des formes familiales (non démontré clairement mais supposé du fait du retentissement des TA des parents eux-même atteints sur le parcours scolaire) est susceptible d'influencer négativement le phénotype cognitif des jeunes patients. Enfin, plusieurs arguments incitent à penser que les troubles neuropsychologiques, s'ils s'améliorent à l'âge adulte, sont au moins partiellement persistants alors même que les OBNI tendent à disparaître. Les effets à long-terme de la maladie sur le phénotype cognitif se traduiraient donc par un dysfonctionnement durable et non un retard provisoire, qui justifie d'autant plus d'identifier de manière exhaustive les secteurs neuropsychologiques à risque. Or, dans le cadre de l'exploration du profil neuropsychologique chez l'enfant NF1, certains aspects cognitifs restent peu étudiés. C'est plus particulièrement le cas du fonctionnement exécutif, qui reste de loin le parent pauvre de la neuropsychologie de la NF1. Avant de présenter les indices susceptibles d'orienter vers une perturbation des FE dans la NF1, nous allons nous attarder sur le concept de FE chez l'enfant, d'un point de vue développemental puis clinique.

CHAPITRE 2

FONCTIONS EXECUTIVES ET LOBE FRONTAL : DEVELOPPEMENT, STRUCTURE, EVALUATION

Développement du lobe frontal
Apport théorique et structure des fonctions exécutives
Développement exécutif : données empiriques
L'évaluation clinique des fonctions exécutives
Synthèse

"The ability to bind the past and the future, to become privileged to the contents of other peoples' minds and to share with them the contents of our own minds, and to use both emotion and thought to guide how we make decisions and what we express socially, all make us uniquely human and able to reflect on our past, our present, our future, our own mind, and other's minds, and to experience emotions and modulate them with thought. In some manner, these abilities are associated with the normal function of the prefrontal cortex."
(Dennis, 2006, p. 128)

Certains aspects de ce chapitre ont fait l'objet de communications :

- Roy, A. (2003). L'évaluation clinique des fonctions exécutives en neuropsychologie du développement. *European Child & Adolescent Psychiatry, 12*, Suppl 1, I/44.

- Roy, A., Gillet, P., Lenoir, P., Roulin, J.-L., & Le Gall, D. (2005). Les fonctions exécutives chez l'enfant : Evaluation. In C. Hommet, I. Jambaqué, C. Billard & P. Gillet (Eds.), *Neuropsychologie de l'enfant et troubles du développement* (pp. 149-183). Marseille : Solal.

Avant d'aborder les données développementales théoriques et empiriques relatives aux FE, attardons-nous sur la maturation des structures frontales du cerveau, considérées comme leur siège anatomo-fonctionnel. Ce lien est largement basé sur les études des patients adultes cérébro-lésés, qui dans le prolongement de l'observation de Phineas Gage par Harlow en 1868, ont contribué au cours du 20ème siècle à mettre en évidence des perturbations du contrôle exécutif après des lésions dans les régions préfrontales (voir Seron & al., 1999). Nous terminerons par une brève incursion critique dans le registre de l'évaluation clinique.

2.1. Développement du lobe frontal

2.1.1. Anatomie et liens fonctionnels

L'attribution au Cortex Préfrontal (CPF) des capacités cognitives les plus élaborées désignées sous le terme des FE, concorde avec l'histoire phylogénétique du cerveau humain (Diamond, 2004). En effet, la taille de ce dernier a plus que triplé en l'espace de 6 millions d'années et si le volume relatif des lobes frontaux (37,7% du cortex) est équivalent à celui retrouvé en proportion chez les grands singes africains, plusieurs particularités évolutives ont été identifiées chez l'homme en regard des primates non humains (Risberg, 2006). Parmi elles, une taille relative nettement accrue de certaines zones d'association multimodale préfrontales (aire 10 de Brodmann, aire de Broca), une quantité de substance blanche proportionnellement augmentée, notamment dans les régions préfrontales, et des neurones en fuseau ("spindle neurons", trouvés uniquement chez les primates, surtout dans le gyrus cingulaire antérieur, mais plus souvent chez les humains). Ces indices, en permettant une amélioration de la transmission neuronale et de la connectivité, rendraient compte des progrès de notre espèce dans le traitement de l'information et les apprentissages. Dans la perspective évolutionniste, ils témoignent d'une réorganisation fonctionnelle progressive du cerveau plaçant le CPF et les fonctions qui y sont associées au cœur de la spécificité de l'être humain.

Les lobes frontaux sont les structures situées en avant de la scissure de Rolando et au dessus de celle de Sylvius. Comme l'illustre la Figure 4, ils se subdivisent en plusieurs zones (Botez, 1996 ; Dennis, 2006 ; Gil, 1996 ; Mercier, Fournier & Jacob, 1999) :

- Le *cortex moteur primaire* : correspondant à l'aire 4 de Brodmann, il borde la scissure de Rolando et détermine la motricité volontaire ; il s'organise selon l'homonculus,
- Le *cortex prémoteur* : en avant du précédent, il comprend l'aire 6 et l'aire motrice supplémentaire (face interne de l'aire 6) et permet la programmation motrice élaborée (organisation et contrôle des mouvements fins) via le cortex moteur,

- Le CPF, situé devant le précédent : en plus de l'aire oculomotrice (aire 8) et des aires de Broca (aires 44-45), il est constitué de 3 parties, *dorsolatérale* (aires 9, 10, 46), *ventrale ou orbitaire* (aires 11, 12, 25, 32, 47) et *interne ou mésiale* (constituée du gyrus cingulaire, inclus dans le système limbique : aires 24, 32, parties internes des aires 6, 8, 9, 10). La première est essentiellement dévolue à la programmation cognitive, les 2 autres à la programmation affective et motivationnelle du comportement, et leurs lésions associées au « syndrome frontal ».

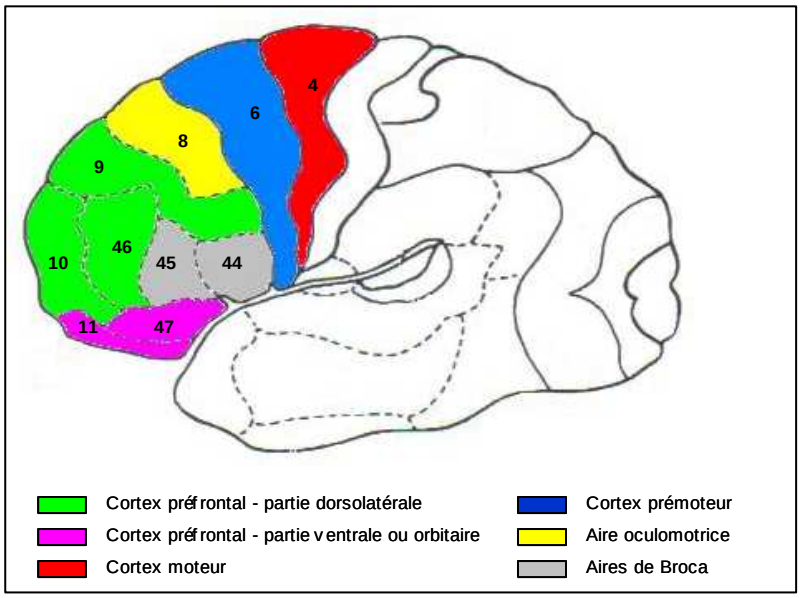


Figure 4. Représentation des différentes zones du lobe frontal à partir des aires citoarchitectoniques de Brodmann (face externe). Adapté de Gil (1996) et Dennis (2006).

Un réseau de projections afférentes et efférentes relie le CPF, cortex associatif multimodal, à tout système fonctionnel cérébral dans une relation réciproque, via de nombreux circuits corticaux et sous-corticaux. Le CPF reçoit des informations du *milieu interne* via le système limbique, faisant de lui une interface entre cognition et sentiments et l'impliquant dans la mémoire (circuit de Papez) et l'attention (thalamus). Il reçoit également des informations du *milieu externe* via les aires sensorielles associatives temporales, pariétales et occipitales du cortex, formant des interfaces avec l'espace extra-personnel (les afférences frontales concernent alors des informations élaborées). Le CPF est de plus inséré dans les circuits impliqués dans le contrôle moteur, cognitif et émotionnel à travers les *boucles fronto-sous-cortico-frontales* (Alexander, Delong & Strick, 1986 ; Cummings, 1985). Il s'agit de connexions corticofuges organisées en 5 circuits parallèles reliant le lobe frontal au thalamus en passant par les noyaux gris centraux, et qui du thalamus se projettent de manière récurrente

sur le cortex frontal et le cortex moteur pour exécuter les programmes. On notera que le CPF est aussi lié par le thalamus et ses connexions descendantes au système nerveux autonome régulant l'expression des émotions. Les boucles fronto-striées se distinguent par leur afférence frontale : l'une, motrice, est issue de l'aire motrice supplémentaire tandis qu'une autre, oculomotrice, est issue de l'aire 8. Les 3 autres sont issues du CPF dorsolatéral, orbitaire et interne (gyrus cingulaire) respectivement impliquées dans les FE (au plan cognitif), la régulation des émotions et celle de la motivation (voir Figure 5). Enfin, Dennis (2006) a insisté sur les liens fonctionnels entre le CPF dorsolatéral et les zones phylogénétiques plus récentes du cervelet, le néocervelet et le noyau dentelé, dont les interactions impliquent des boucles multiples (Middleton & Strick, 2001). Les portions ventrales des noyaux dentelés projettent plus particulièrement vers les régions préfrontales dorsolatérales (aires 9 et 46), via le thalamus et inversement (voir Diamond, 2000).

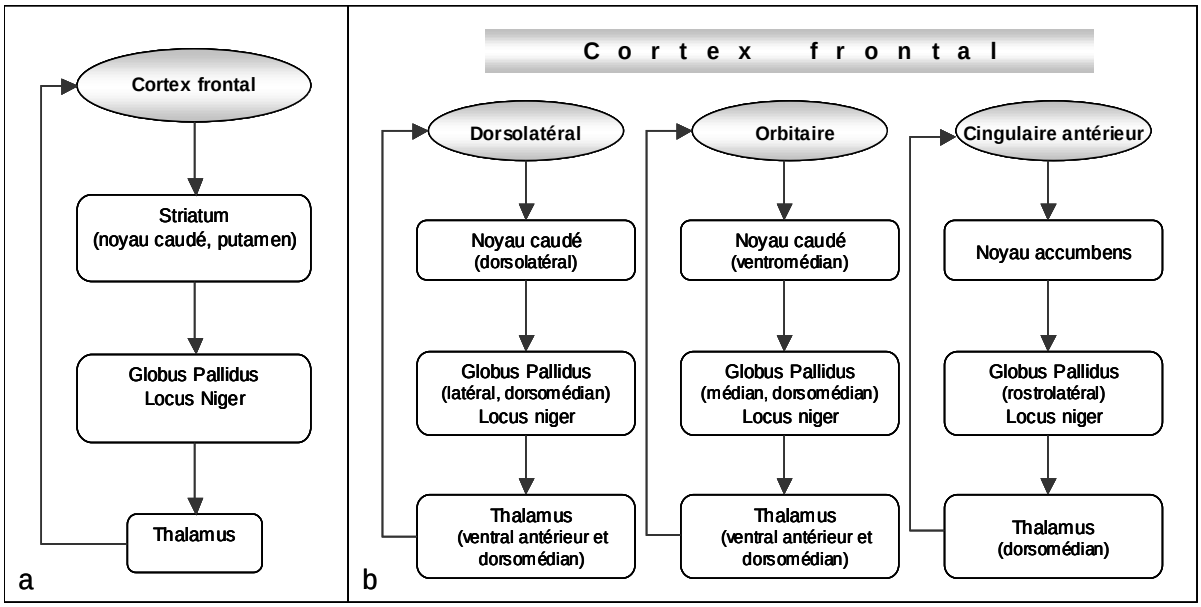


Figure 5. Boucles fronto-sous-cortico-frontales : schéma général (a) et schéma des boucles impliquées dans la régulation cognitive et comportementale (b). Adapté de Alexander (1986) et Cummings (1993).

Les multiples interconnexions réalisent la fonction de plate-forme d'intégration du CPF et alimentent le consensus selon lequel il est impliqué dans les activités cognitives de haut niveau et les aspects les plus complexes du contrôle exécutif global du comportement (Goldberg & Bilder, 1998 ; Pandya & Yeterian, 1998 ; Stuss & Benson, 1998). Sa position est centrale au sein de l'organisation fonctionnelle du cerveau humain, à l'instar de la métaphore du *chef d'orchestre* classiquement utilisée pour décrire son rôle, essentiel dans l'élaboration des comportements les plus adaptés aux contingences des milieux interne et externe.

2.1.2. Une croissance considérable pendant l'enfance

Sur le plan ontogénétique, les cycles fondamentaux du développement cérébral, basés sur le développement (puis l'élimination) synaptique et la myélinogénèse, surviennent dès la période prénatale et se poursuivent tout au long de l'enfance et de la vie adulte (Dennis, 2006). Les cellules gliales, qui continuent à proliférer toute la vie, permettent un pattern de myélinisation progressive de l'encéphale qui commence en prénatal dans la moelle épinière et se termine dans les régions associatives corticales de plus haut niveau au milieu de la vie.

Il est difficile d'aborder le développement du cerveau sans faire référence à Luria, dont le caractère précurseur des travaux ne se limite pas à la neuropsychologie clinique et à l'adulte. Luria (1970, 1973) distinguait au sein du cerveau 3 unités fonctionnelles et une maturation en 5 stades, dont un parallèle avec ceux du développement psychologique de Piaget a été proposé, comme le rapportent Lussier et Flessas (2001). Les unités fonctionnelles étaient le tronc cérébral et le système limbique (vigilance et attention soutenue), les régions postérieures (temporo-pariéto-occipitales : réception, intégration et mémorisation des informations selon des processus de traitements séquentiels et simultanés complémentaires) et le CPF (planification et vérification des conduites selon les intentions, contrôlant l'ensemble de l'activité cérébrale). Le premier stade (*prénatal*) coïncidait avec le développement des capacités d'éveil et de focalisation de l'attention au niveau de la formation réticulée. Le deuxième (correspondant à celui de *l'intelligence sensori-motrice* de Piaget) permettait la coordination croissante des aires motrices (cortex frontal postérieur) et sensorielles primaires puis secondaires (temporo-pariéto-occipitales : auditives, somesthésiques, visuelles). Dans le troisième (*pré-opératoire* chez Piaget), une croissance accrue des aires motrices et sensorielles secondaires entraînait un perfectionnement de la perception et la mémorisation ainsi qu'une latéralisation progressive du langage favorisant l'émergence de la pensée symbolique. L'organisation de séquences motrices complexes résultait de la maturation parallèle du cortex prémoteur. Lors du quatrième stade, une intégration inter-modale était permise par la diversification et l'enrichissement des circuits postérieurs donnant lieu à une coordination des données perceptives caractéristique des *opérations concrètes*. Dans le dernier stade, la maturation graduelle du CPF autorisait une maîtrise progressive de la pensée hypothético-déductive et une auto-régulation des comportements rappelant *l'intelligence opératoire formelle*. Pour Luria comme Piaget, le développement cognitif impliquait une intégration graduellement plus complexe des circuits neuronaux amenant à une réorganisation des processus de pensée, dont ceux liés au CPF constituaient l'étape la plus tardive.

D'un point de vue psychophysiologique, et dans le prolongement (ou en parallèle) des propositions de Luria, plusieurs types de méthodes ont permis d'illustrer le développement prolongé du lobe frontal : les enregistrements électrophysiologiques, les études post-mortem et l'IRM. Elles ont montré que le développement du lobe frontal était incomplet à la naissance et observait une croissance considérable pendant l'enfance et l'adolescence, sur la base de changements au niveau de la densité synaptique (Huttenlocher, 1990), de la myélinisation (Pfefferbaum & al., 1994 ; Yakovlev & Lecours, 1967), de l'activité métabolique et électrique (Luciana & Nelson, 1998) et de la connectivité inter-hémisphérique (Thompson & al., 2000). Les travaux électrophysiologiques ont montré que la maturation du lobe frontal avait pour particularité d'être la plus longue du cerveau (Yakovlev & Lecours, 1967). En effet, la maturation cérébrale s'effectue dans une direction caudo-rostrale (des structures postérieures vers les parties antérieures), illustrant une hétérogénéité chronologique du développement selon les régions (Levin, Song, Ewing-Cobbs, Chapman & Mendelsohn, 2001). Une série de travaux post-mortem a confirmé que la maturation du cortex frontal était plus tardive que les autres régions corticales, reflétée par une élimination synaptique et une myélinisation plus lentes. Il a ainsi été constaté un déclin prolongé de la densité synaptique dans le cortex frontal entre 2 et 16 ans (Huttenlocher, 1979), relayé par l'observation d'une diminution de l'épaisseur corticale du pôle frontal entre 6 et 22 ans (Rabinowicz, 1986). La densité synaptique du CPF, à 7 ans par exemple, est encore supérieure de 10% à celle de l'adulte (Huttenlocher, 1990). Yakovlev et Lecours (1967) avaient aussi montré que les aires préfrontales bénéficiaient de la myélinisation de manière plus tardive que les autres régions, laquelle se poursuivait pendant la 3ème décennie de la vie.

Les études d'imagerie ont prolongé les analyses post-mortem. Chugani, Phelps et Mazziotta (1987) ont montré via la tomographie par émission de positons une consommation de glucose accrue dans le CPF dorsolatéral entre 8 et 11 mois chez le nourrisson. Des pics de croissance rapides ont aussi été relevés, en particulier dans le lobe frontal, pendant les 2 premières années de vie (Matsuzawa & al., 2001). De même, la réduction du volume de substance grise entre l'enfance et le début de l'âge adulte (Gotgay & al., 2004) s'effectue dans une progression antérieure avec des pics graduellement plus tardifs, non linéaires, de perte de substance grise : à l'adolescence, l'abaissement du ratio substance grise/substance blanche est localisé notamment dans les lobes frontaux (Sowell, Trauner, Gamst & Jernigan, 2002). O'Donnell, Noseworthy, Levine, Brandt et Dennis (2005) ont par ailleurs confirmé un déclin de l'épaisseur du cortex frontal polaire et dorsolatéral entre 8 et 20 ans, reflétant l'élimination

synaptique, conformément aux données post-mortem. De même, en s'intéressant de manière longitudinale tous les 2 ans au développement de la substance grise corticale entre 4 à 21 ans, Gotgay et al. (2004) ont montré que la maturation des zones les plus anciennes au plan phylogénétique s'effectuait plus tôt, et celle des cortex associatifs de haut niveau après celle des cortex visuels et somatosensoriels de bas niveau. Ils ont aussi entériné le fait que la maturation frontale procédait dans une direction postéro-antérieure, en commençant dans le cortex moteur primaire pour se répandre antérieurement, le CPF étant le dernier à se développer. Il a également été montré que les zones dorsolatérales étaient les dernières à se développer, coïncidant avec sa myélinisation plus tardive, et confirmant des travaux antérieurs ayant suggéré que les parties orbitaires se développaient plus tôt que leurs homologues dorsolatérales (Grafman, 2006).

Parmi les modifications du CPF susceptibles de participer au développement des FE, il faut en outre mentionner l'augmentation d'un neurotransmetteur, la dopamine (Diamond, 2004). En effet, le CPF est caractérisé, beaucoup plus que les autres régions du cerveau, par une forte concentration en dopamine. Sur la base de plusieurs travaux chez les macaques rhésus, Diamond défend l'idée que les modifications dans l'innervation dopaminergique du CPF, en particulier dorso-latéral, permettent des changements neuronaux à l'origine de progrès cognitifs chez les nourrissons (qui seront décrits plus loin), progrès se prolongeant parallèlement à la poursuite de la maturation dopaminergique préfrontale. En effet, pendant la période où les macaques améliorent leurs performances dans des tâches dépendant du CPF dorsolatéral, le niveau de dopamine et la densité des récepteurs sont en augmentation (Brown, Crane & Goldman, 1979). Réciproquement, il a été montré qu'une réduction sélective de la dopamine dans le CPF dorso-latéral entraînait un déficit cognitif aussi sévère qu'une résection bilatérale de ces régions (Brozoski, Brown, Rosvold & Goldman, 1979) et que l'injection d'antagonistes de la dopamine altérait les performances de manière dose dépendante (Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991). Les travaux chez les enfants souffrant de phénylcétonurie ont confirmé le rôle de ce neurotransmetteur dans le CPF et les FE (voir Chapitre 3.2.1., p. 102).

La plupart des données s'accordent donc pour penser que la maturité ontogénétique des structures cérébrales frontales, à l'instar des considérations phylogénétiques, est relativement tardive (début de l'âge adulte au plus tôt). Pour autant, ce développement prolongé ne signifie pas qu'il n'est pas précoce, comme l'ont envisagé les conceptualisations théoriques susceptibles d'illustrer le développement et la structure des FE chez l'enfant.

2.2. Apport théorique et structure des fonctions exécutives

Parmi les différents aspects des FE dont nous ne nous hasarderons pas à établir une liste exhaustive tant les propositions varient selon les auteurs, nous avons choisi de nous focaliser sur la *planification*, *l'inhibition* et la *flexibilité mentale* (bien que leur interdépendance rende toute individualisation arbitraire et discutable). La *planification*, étroitement reliée à l'établissement de but, à l'initiation, à la résolution de problèmes et aux stratégies organisationnelles (Anderson, Anderson, Northam, Jacobs & Catroppa, 2001), implique la formulation d'une série d'opérations visant à atteindre un objectif et requiert la capacité à projeter plusieurs étapes à l'avance de façon opportuniste (Dennis, 2006). L'*inhibition* obéit à des paradigmes définitoires variés, dont le seul consensus est qu'il s'agit d'un concept non unitaire (Censabella, 2007). Friedman et Miyake (2004) ont distingué 3 types d'inhibition, sur la base de l'intégration de plusieurs propositions théoriques (Dempster, 1991 ; Harnishfeger, 1995 ; Hasher, Zacks & May, 1999 ; Nigg, 2000) : le *filtrage* (précoce) de l'information avant qu'elle ne soit traitée (résistance à l'interférence provoquée par les distracteurs, renvoyant à l'attention sélective), la *suppression* (intermédiaire) en Mémoire de Travail (MDT) des informations non pertinentes ou qui ne le sont plus (résistance à l'interférence proactive) et le *blocage* (plus tardif) des réponses automatiques (inhibition d'une réponse prépondérante à l'instar des paradigmes de Stroop et "Stop Signal"). Enfin, la *flexibilité* ("*shifting*") est la capacité de modifier un schéma mental, de s'adapter à une tâche nouvelle, d'alterner entre différentes tâches ou de passer de l'une à l'autre (Van der Linden & al., 2000). Le "shifting" dépend des mécanismes d'inhibition et rappelle la fonction de suppression. Cependant, une indépendance factorielle de ces processus a été montrée (Miyake & al., 2000), en accord avec l'idée que le "shifting" implique, à la différence de l'inhibition, un déplacement du focus attentionnel d'un type de stimulus à un autre.

Bien que notre étude ne porte pas sur la MDT et l'attention, notre démarche sera en étroite interaction avec ces concepts, dans la mesure où ils sont « recouverts » par celui de FE. Ainsi, certains critères de Rabbitt (5 et 7, voir p. 2) font référence, respectivement, aux concepts d'*attention partagée* et *soutenue*. De même, l'inhibition renvoie, au moins pour certains de ses aspects (filtrage) à la définition de l'*attention sélective*. La capacité à maintenir de l'information pendant la réalisation d'une activité cognitive complexe, qui définit par ailleurs la *MDT*, implique une activité non automatique, mobilisant les ressources attentionnelles et plus globalement la coordination simultanée de deux activités, dont le succès dépendra aussi des stratégies employées et des capacités à inhiber les informations distractrices. La meilleure

illustration de cette formalisation du contrôle exécutif (et de son fractionnement) à travers la MDT est à mettre au crédit du modèle tripartite de Baddeley (1986) et des fonctions de l'Administrateur Central. Celles-ci sont souvent assimilées à celles du Système Attentionnel Superviseur (SAS) du modèle de Contrôle attentionnel de Norman et Shallice (1986), largement utilisé pour simuler le fonctionnement exécutif en neuropsychologie.

En effet, dans le cadre du raisonnement hypothético-déductif qui anime la démarche clinique en neuropsychologie, il est nécessaire de s'appuyer sur des modèles théoriques pour orienter l'évaluation et proposer des perspectives de remédiation. Chez l'adulte, plusieurs modèles en plus de ceux évoqués plus haut (pour une description, voir Seron & al., 1999) sont à disposition du clinicien pour appréhender les troubles exécutifs. S'ils peuvent constituer une source de modélisation d'un déficit des FE chez l'enfant, ils prennent comme point de référence un état théorique mature ne permettant pas d'expliciter les modes dynamiques de mise en place progressive des fonctions cognitives (Zesiger & Hirsbrunner, 2000). Peu de données développementales sont d'ailleurs disponibles concernant ces modèles, dont l'importation chez l'enfant doit donc s'effectuer avec prudence. Alternativement, des propositions théoriques issues de la psychologie du développement, bien que partielles car généralement focalisées sous l'angle plus particulier de la MDT et/ou de l'inhibition, permettent de constituer une ébauche de conceptualisation du développement des FE. Les propositions néo-piagétiennes apparaissent avant-gardistes dans ce domaine et constituent une forme de transition de la théorie piagétienne vers la démarche neuropsychologique.

2.2.1. L'approche néo-piagétienne

Dans la théorie des opérateurs constructifs, Pascual-Leone (1969) fait explicitement mention de « *schèmes exécutifs* ». Les schèmes sont des systèmes fonctionnels ou des unités élémentaires de traitement de l'information et de stockage à long-terme. Les schèmes exécutifs sont plus spécifiquement définis comme des structures de planification et de contrôle ayant le statut d'opérateurs. Il s'agit de plans de traitement de l'information ou de l'action, temporellement structurés et tributaires du CPF dorsolatéral. L'activation des schèmes exécutifs serait directement dépendante des motivations et des buts du sujet. Ils permettraient ainsi, d'une part, le contrôle de l'utilisation des ressources attentionnelles, et d'autre part, le choix et l'attribution de M aux schèmes cognitifs. M se définit comme un réservoir énergétique déterminant le nombre de schèmes activables simultanément - et donc la MDT-. La puissance de M (*Mp*) est ainsi égale à $e + k$, e renvoyant à l'énergie attribuée aux

schèmes exécutifs, et *k* à l'énergie attribuée aux autres schèmes. L'attribution de *M* est sous la dépendance des schèmes exécutifs dont l'évolution contribue indirectement au développement cognitif, sachant que leur degré de développement dépend des mécanismes d'apprentissage. Cette théorie offre un cadre interprétatif riche et précurseur par l'intermédiaire des schèmes exécutifs, avec des fondements qui ne sont pas sans rappeler les conceptions contemporaines de Baddeley, Shallice, Fuster ou Damasio. Malheureusement, ces schèmes n'ont pas fait l'objet d'étude précise et leur caractère amodal (c'est-à-dire que le développement d'une même fonction appliquée à différents contenus est synchrone) empêche de rendre compte des asynchronies retrouvées en neuropsychologie de l'enfant.

Dans le prolongement de Pascual-Leone, Case (1985) évoque dans son modèle de MDT le concept d'*espace de traitement exécutif* ("executive processing space"), composé d'un espace de stockage et d'un espace de traitement, l'accroissement des possibilités de traitement étant lié à la réorganisation de l'espace consacré au stockage et au traitement. Selon Case (1992), l'augmentation de l'espace de stockage fait appel à des processus d'attention soutenue et d'inhibition de stimuli interférents, dépendant des lobes frontaux. Ce lien étroit entre inhibition et MDT sera au centre d'une autre proposition théorique dans la continuité des conceptions néo-piagétiennes, avec en toile de fond une perspective neuropsychologique plus explicite : le modèle interactif.

2.2.2. Le modèle interactif

Pour Roberts et Pennington (1996), les processus préfrontaux sont restreints à la MDT et à l'inhibition d'une action inappropriée. La sélection de l'action résulterait d'une interaction entre les exigences de MDT et la puissance des alternatives à l'action, prédominantes mais fallacieuses : "the prefrontal cortex resolves competing action alternatives as a result of interactive processes of working memory activations and inhibitory suppressions" (p. 106). Le modèle est dérivé d'une critique des tests sensibles à un déficit préfrontal, dont les auteurs postulent qu'ils partagent une dynamique compétitive entre des alternatives de réponses probables, l'action résultant de l'inhibition de réponses incorrectes prédominantes *et* des processus de MDT utilisés pour générer la bonne réponse. Une réponse incorrecte et prédominante a une forte probabilité de survenir de par la configuration du stimulus alors que la réponse correcte requiert une combinaison de processus inférentiels sollicitant la MDT. Ainsi, le Wisconsin Card Sorting Test (WCST), la tâche anti-saccades, le Stroop, la tâche A-non-B ou la Tour de Hanoi (TOH) engagent ces alternatives de réponses bien que l'équilibre

entre la force de la prédominance et la difficulté de détermination de la réponse correcte varie d'une tâche à l'autre. Par exemple, au Stroop, la réponse prédominante consiste à lire le mot alors que la réponse correcte est de dénommer la couleur de l'encre ; la demande en MDT est de garder active la consigne et de l'appliquer.

Le modèle rend compte d'un comportement souvent rapporté dans les tests préfrontaux dans lesquels un sujet réalise l'erreur prédominante mais montre qu'il connaît la réponse correcte. Il met par ailleurs en perspective un continuum entre fonctionnement normal et anormal, de telle façon que de nombreuses erreurs d'action de la vie quotidienne (comme continuer à composer un vieux numéro de téléphone) résultent de cette dynamique compétitive. Ce type d'erreur implique un dysfonctionnement transitoire, lié à des ressources de MDT temporairement surchargées ou engagées dans d'autres tâches. Parmi les arguments expérimentaux validant les prédictions du modèle, l'augmentation de la demande en MDT accroît la probabilité d'un défaut d'inhibition d'une réponse prédominante et, réciproquement, les variations dans la puissance de la prédominance influencent la difficulté. Plusieurs mesures piagétiennes coïncident avec cette dynamique préfrontale, les erreurs résultant de la force d'attraction des aspects saillants du contexte. Elles sont nouvelles, mais aussi trompeuses, car appellent une stratégie incorrecte plus simple, en compétition avec la réponse correcte (tâche A-non-B, conservation, inclusion de classes). Le développement cognitif impliquerait alors une interaction entre (i) ressources de MDT, (ii) ressources en MDT de la tâche, et (iii) prédominance de réponse ou stratégies incorrectes. Deux corollaires sont associés. D'abord, les progrès développementaux peuvent survenir sur divers fronts reliés. Ainsi, les changements de ressources de MDT contribuent à mieux calculer les stratégies correctes et à inhiber les tendances saillantes trompeuses. De même, avec l'expérience, le degré de prédominance change. Ensuite, l'interaction entre ressources de MDT, degré de prédominance et demandes de la tâche est non linéaire : de petits changements à l'un de ces niveaux créent des réorganisations développementales importantes dans la performance.

Le modèle interactif offre une représentation dynamique des FE qui apporte une lecture neuropsychologique nouvelle aux tâches classiques, avec une application dans la pathologie. De manière similaire, le rôle central des FE dans le développement cognitif a été reconnu par certains auteurs (Russell, 1999) soutenant une théorie "executive-piagetian", basée sur inhibition et MDT. Parallèlement au modèle interactif, plusieurs auteurs ont aussi placé l'inhibition au centre du développement cognitif et soutenu son lien avec le cortex frontal (Bjorklund & Harnishfeger, 1990 ; Dempster, 1992 ; Houdé, 1995). Parmi eux, certains ont

postulé que le développement de l'inhibition permettait d'améliorer les ressources de MDT (Bjorklund & Harnishfeger, 1990). Dans la continuité du modèle interactif et des conceptions néo-piagétiennes, Dennis (2006) a proposé un modèle plaçant la MDT et l'inhibition au centre du développement cognitif, mais considérant aussi les autres aspects des FE.

2.2.3. Un modèle actuel du développement préfrontal

Dennis (2006) a proposé un modèle axé sur le développement du CPF articulé autour de 5 hypothèses (voir Figure 6). D'abord (i), la fonction centrale du CPF consiste à lier ensemble ce qui est ressenti par les 5 sens pour l'apporter dans le monde de l'action possible ou réelle. Ensuite (ii) l'organisation fonctionnelle du CPF implique l'établissement de *représentations* inter-reliées, sous la dépendance de *ressources de traitement*. Les représentations (iii) ont une grammaire qui concerne des structures de savoir organisées, du même type que les complexes d'évènements structurés de Grafman (2002), et un contenu qui concerne le *lien temporel* (passé et futur), le *lien de la pensée* (autres et soi) et le *lien émotionnel* (affect et pensée). Elles dépendent des cortex orbitaire et ventro-médian. Les ressources de traitement (iv) sont la MDT et le contrôle inhibiteur. De capacité limitée et reliées au CPF dorsolatéral, leur rôle est d'alimenter un contrôle "top-down" et la formation des représentations dans le CPF. Enfin (v), la fonction du CPF se développe graduellement mais les éléments-clés sont présents tôt dans la vie et reconfigurés pendant l'enfance, avant que n'émerge le pattern adulte.

L'auteur se base sur plusieurs arguments expérimentaux qui justifient de considérer MDT et contrôle inhibiteur comme des ressources de traitement. Au sujet des représentations, la fonction préfrontale ayant trait au lien temporel est rapprochée de la notion de "time travel"de Fuster (2000) ou de "chronestesia" de Tulving (2002). Ce « voyage temporel » liant passé et futur serait à l'origine de la *mémoire autobiographique* et *prospective*, ainsi que de la *planification*. Le second lien dépendant de la fonction préfrontale, celui de la pensée, s'appuie sur les études de *métacognition* et de *théorie de l'esprit*. L'accès flexible à sa propre pensée (à travers la métacognition) et à celle des autres (par la théorie de l'esprit) serait important pour développer un comportement socialement approprié. Enfin, la fonction préfrontale renvoyant à la capacité de lier affect et cognition (lien émotionnel) est important pour : (i) favoriser l'encodage et la *prise de décision affective* qui combine affect et pensée, (ii) réguler l'*expression des émotions* selon la compréhension de la situation et (iii) communiquer les *messages socio-affectifs* avec un assouplissement de l'affect négatif (exemple : critique ironique) ou une accentuation d'un affect positif (exemple : mensonge empathique).

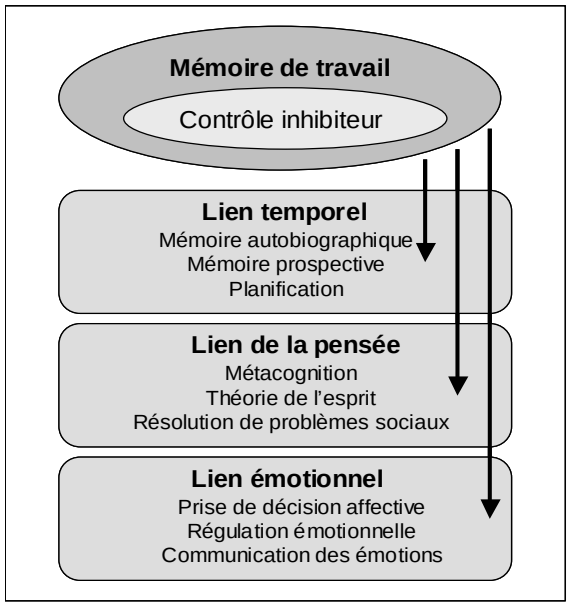


Figure 6. Modèle du développement préfrontal (adapté de Dennis, 2006).

Le développement du CPF est donc représenté en intriquant la plupart des concepts liés aux FE. Plutôt qu'une accumulation de connexions neuronales avec l'âge, le développement du cerveau est envisagé comme un re-calibrage de l'épaisseur et du volume entre et dans les régions cérébrales. Sur le plan fonctionnel, le développement du cerveau implique un contrôle inhibiteur accru sur le comportement et, grâce aux ressources de traitement, une progression des fonctions préfrontales à travers plusieurs états développementaux stables avant d'atteindre le niveau adulte. De fait, une lésion dans l'organisation préfrontale en développement ne sera pas seulement associée à un déficit des fonctions préfrontales, mais aussi à une reconfiguration de l'état développemental au moment de la blessure. Sachant que les facteurs tels que la sévérité de la lésion, l'âge au moment de la blessure, le délai post-lésionnel ou les facteurs personnels et environnementaux (en particulier familiaux) sont susceptibles de modérer les changements consécutifs à la lésion. On remarquera que si la proposition théorique dépasse les concepts abordés par Roberts et Pennington (1996) ou Pascual-Leone (1969), Dennis articule de manière similaire son modèle sur l'inhibition et la MDT.

2.2.4. A la recherche d'une structure des fonctions exécutives

Les études factorielles alimentent le débat classique entre l'idée de FE *a-modales* versus *spécifiques* à des contenus. Les regroupements des scores issus de diverses épreuves plaident en faveur de l'hypothèse de plusieurs fonctions dissociables indépendamment du contenu, conformément aux modèles théoriques de Baddeley (1986) ou de Shallice (1988). A l'inverse,

l'absence de regroupement favorise l'idée de fonctions spécifiques aux contenus des tâches, entérinant les conceptions de Goldman-Rakic (1987) ou de Kimberg et Farah (1993). En l'absence de modèle théorique heuristique abouti chez l'enfant, les études factorielles offrent un autre angle d'analyse de la structure des FE, favorisé depuis les années 1990, qui complète l'approche théorique en orientant le débat sur le fractionnement des FE. Les principaux résultats des études réalisées dans ce contexte sont réunis dans le Tableau 2.

Les premiers travaux (Levin & al., 1991 ; Welsh, Pennington & Groisser, 1991) ont identifié des structures à 3 facteurs. Au-delà de la faible taille des échantillons, on regrettera que les auteurs n'aient pas analysé les facteurs obtenus. Dans le prolongement de ces travaux, Lehto (1996) a montré chez des adolescents (étude de corrélations) que 3 tests exécutifs ne corrélaient globalement pas entre-eux ni avec des tâches de MDT, favorisant l'idée de FE séparées, d'autant plus que les mesures intra-tâches étaient en revanche corrélées.

Dans une étude plus récente, Anderson et al. (2001) ont différencié 5 facteurs, dont l'appellation laisse apparaître quelques incohérences. Les mesures initialement supposées de flexibilité sont appelées de flexibilité *et* de contrôle à l'issue des corrélations, ce dernier terme étant ensuite utilisé pour étiqueter 2 facteurs différents dans l'analyse factorielle. De même, l'empan de chiffres envers est initialement supposé comme un indice de Contrôle attentionnel - vitesse de traitement, puis de Flexibilité à l'issue des corrélations et enfin de Contrôle on line - *planification* après l'étude factorielle, alors que les tests classiques de planification ne chargent pas sur ce facteur. D'ailleurs, la ROF et la Tour de Londres (TOL) sont dans des facteurs séparés (2 et 5), mais les auteurs estiment qu'elles renvoient au même processus (Etablissement de but). Cependant, la nuance avec le facteur 3, en partie appelé planification, ou le facteur 4, comprenant une autre mesure de la ROF, est difficile à saisir. Enfin, la flexibilité, initialement postulée et argumentée dans les corrélations, ne figure plus dans l'étude factorielle mais apparaît en conclusion comme un domaine clé des FE…

Sur la base de la structure factorielle obtenue, certains travaux (Klenberg, Korkman & Lahti-Nuuttila, 2001) ont incité leurs auteurs à proposer un nouveau modèle. Celui-ci distinguait les *FE* (premier facteur) de l'*attention*, subdivisée selon la modalité de traitement de l'information (visuelle ou auditive : deuxième et troisième facteurs). Le facteur *inhibition* correspondait à une aire de chevauchement (voir Figure 7). Signalons que 2 tests (Tour et Cogner & Frapper) ont été exclus du modèle, car "complex and multimodal" et "not clearly related to any of these factors" (p. 480). Même si Korkman (2000) convient que "with more

subtests of the same type it is possible that these subtests would also load on separate factors" (p. 480), la proposition de facteurs indépendants devient critiquable car sur 9 mesures, on retrouve 6 facteurs différents dont seulement la moitié associe au mieux 2 épreuves…

Tableau 2. Résumé des principales études factorielles sur les FE réalisées chez l'enfant

Etude	Echantillon	Analyse	Facteurs identifiés et épreuves correspondantes
Levin & al. (1991)	7-15 ans (n=52)	Analyse en composantes principales	*Association sémantique/formation de concept* : CVLT, FV, TQT, FF *Persévération-Désinhibition* : Go/No-Go, WCST, FF *Planification et formulation d'une stratégie :* TOL
Welsh & al. (1991)	3-12 ans (n=100)	Analyse en composantes principales	*Fluidité et rapidité de réponse* : FV, Recherche visuelle, PMK, Récence mnésique *Evaluation d'hypothèse et contrôle de l'impulsivité* : MFFT, WCST *Planification* : TOH (3 et 4 disques)
Lehto (1996)	15-16 ans (n=35)	Étude de corrélations	Absence de corrélation TOH-Goal Search Test -WCST Seul WCST (critères) corrèle avec tests de MDT (simples, complexes) Corrélation entre les diverses mesures intra-tâches
Sevino (1998)	8-12 ans (n=170)	Analyse en composantes principales	*Facteur 1* : TMT (chiffres, lettres, alternance), Stroop (lecture, dénomination, interférence) *Facteur 2* : FV (simple et alternance) *Facteur 3* : Classements multiples (productions et découvertes) *Facteur 4* : FF (nombre de traits et de dessins) et TOH *Facteur 5* : ROF (score de planification, de détails, temps)
Klenberg & al. (2001)	3-12 ans (n=400)	Rotation graphique orthogonale	*Génération d'idées et stratégies* : FV, FF *Attention et recherche visuelles sélectives* : Attention et Recherche visuelles *Attention auditive sélective soutenue et changement de programme* : Attention auditive, Réponses associées *Inhibition d'impulsions* : Statue
Anderson & al. (2001)	11-17 ans (n=138)	Analyse en composantes principales	*Contrôle attentionnel-vitesse de traitement* : Codes, CNT 1 à 4 (temps, erreurs) *Résolution de problèmes* : TOL (score résumé, réussites, essais additionnels) *Contrôle-Planification* : empans de chiffres, FV (score de réussite) *Précision (erreurs)* : FV (erreurs), CNT 3 et 4 (erreurs), ROF (précision) *Capacités organisationnelles* : ROF (organisation et précision)
Lehto & al. (2003)	8-13 ans (n=108)	Exploratoire et confirmatoire	*MDT* : Labyrinthes (WISC-III), MDT spatiale, empan spatial, Attention auditive et Réponses associées (NEPSY), TOL *Inhibition* : MFFT, TOL *"Shifting"* : FV, TMT B, TOL
Senn & al. (2004)	2 à 6 ans (n=117)	"Path analysis"	MDT (AD) et Inhibition (Stroop-like) contribuent à la résolution de problèmes (TOH)
Brocki & Bohlin (2004)	6-13 ans (n=92)	Rotation orthogonale et oblique	*Désinhibition* : CPT et Go/No-Go (fausses alarmes) *Vitesse-vigilance* : Go/No-Go et CPT (temps de réaction et omissions) *MDT-Fluence* : empans de chiffres, FV, mouvements de main (K-ABC), Stroop-like, Reproduction temporelle

Notes. CVLT="California Verbal Learning Test" ; FV=Fluence Verbale ; TQT="Twenty Question Test" ; FF=Fluence Figurale ; WCST="Wisconsin Card Sorting Test" ; TOL=Tour de Londres ; PMK=Praxies Mélokinétiques ; MFFT="Matching Familiar Figure Test" ; TOH=Tour de Hanoi ; TMT="Trail Making Test" ; ROF=Figure de Rey ; CNT="Contingency Naming Test" ; AD=Alternance Différée ; CPT="Continuous Performance Test".

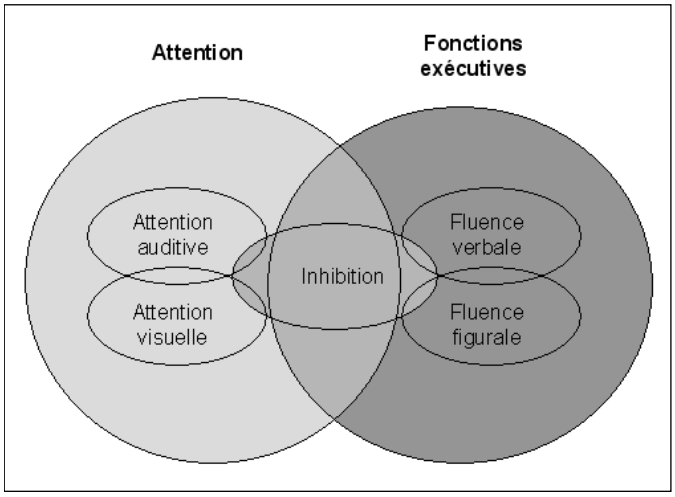


Figure 7. Modèle de Korkman. Adapté de Korkman (2000).

Chez le jeune enfant, Senn, Espy et Kaufmann (2004) ont comparé plusieurs modèles factoriels pour analyser les relations entre les processus complexes de résolution de problème d'une part, et les facteurs de MDT, d'inhibition et de "shifting"d'autre part, chacun de ces aspects étant mesurés par une tâche unique. Les résultats montraient que le meilleur modèle associait MDT - inhibition et résolution de problème. En revanche, un modèle de MDT ou d'inhibition seule a été rejeté, par opposition à une étude antérieure chez l'adulte (Miyake & al., 2000) dans laquelle l'inhibition seule contribuait à la résolution de problèmes. Chez les pré-scolaires, l'exigence du maintien des règles par rapport au but engagerait peut-être la MDT à un degré plus important que chez l'adulte, favorisant les conceptions dualistes des FE (Diamond, 1988 ; Roberts & Pennington, 1996) où MDT et inhibition ont des contributions centrales. En revanche, la flexibilité n'était pas un contributeur important à la résolution de problème. Par ailleurs, on notait que l'inhibition prédisait plus fortement les scores de résolution de problème chez les plus jeunes (4 ans et moins) contre la MDT chez les plus de 4 ans. Ces éléments pouvaient refléter des calendriers différents, avec un développement plus rapide du contrôle inhibiteur chez les tout-petits, et un développement prolongé de la MDT. Les plus de 4 ans s'appuieraient davantage sur leurs capacités de MDT, plus développées, pour résoudre les problèmes complexes. Parmi les limites de cette étude, on notera la faible taille de l'échantillon, une sur-représentation de familles au niveau scolaire élevé et la sélection d'un seul test par facteur qui ne peut constituer une mesure « pure » du facteur cherché.

Dans une autre analyse factorielle, Lehto, Juujärvi, Kooistra et Pulkkinen (2003) ont obtenu une structure à 3 facteurs. La TOL chargeait sur le facteur d'inhibition mais aussi faiblement

sur ceux de MDT et de “shifting”, renvoyant au caractère multi-déterminé des performances à cette épreuve. De plus, les auteurs ont montré une inter-corrélation élevée entre les scores factoriels, évoquant une relative inter-dépendance des FE, sachant que les corrélations restaient significatives après contrôle de l’âge et du QI. En revanche, les corrélations entre les mesures exécutives apparaissaient relativement faibles. En outre, l’inter-corrélation entre plusieurs mesures d’une même tâche était élevée, rendant compte d’une certaine validité interne. Enfin, une analyse factorielle confirmatoire a conforté le modèle factoriel initial. Ces arguments favorisent l’idée de 3 facteurs séparés *mais* inter-reliés, en accord avec les conceptions contemporaines en terme d’unité et de diversité simultanées des FE chez l’adulte (Miyake & al., 2000). Parmi les critiques, on retiendra que certaines variables ne sont pas évoquées ou prises en compte dans les versions utilisées (exemple : TOL informatisée).

Une dernière structure à 3 facteurs a été identifiée par Brocki et Bohlin (2004) avec comme particularité la prise en compte de l’âge en co-variable. Selon les auteurs, les variables du facteur Désinhibition demandent de stopper une réponse et ne rien faire à la place. C’est ce qui peut expliquer que le “Stroop-like” ne soit pas associé à ce facteur mais plutôt à MDT-fluence, dans la mesure où cette épreuve demande de stopper une réponse mais aussi d’en changer pour en adopter une plus appropriée. Ce second type d’inhibition demande de la flexibilité et un contrôle de l’interférence, inhérent à la MDT (Conway & Engle, 1994). Par ailleurs, les exigences liées à la Fluence Verbale (FV) impliquent la MDT par la nécessité de maintien des mots progressivement évoqués, comme pour Mouvements de mains. Enfin, la Vitesse-vigilance refléterait un compromis entre vitesse et précision.

Les données de Sevino (1998) remettent en question l’hypothèse de facteurs indépendants, les scores à différentes tâches exécutives ne se regroupant pas selon des facteurs fixés a priori. Les mesures n’opérationnaliseraient donc pas, dans ce cas, des fonctions comparables appliquées à des contenus différents mais à l’inverse des processus spécifiques au contenu de chaque épreuve, idée confirmée par le fait que les scores renvoyant à une même épreuve appartenaient au même facteur. En outre, un facteur général de vitesse de traitement a été identifié à travers les scores mesurant des performances à contrainte temporelle, confirmé par une analyse de régression hiérarchique. D’une certaine façon, les données de Klenberg et al. (2001) sont proches de celles de Sevino, si l’on tient compte des tests non considérés dans les résultats, et de l’absence de plus de 2 tests regroupés derrière un même facteur.

L'indépendance de différents facteurs exécutifs est donc majoritairement soutenue, avec des structures entérinant les conceptions théoriques présentant l'inhibition et la MDT comme deux aspects saillants différenciés (Dennis, 2006 ; Pascual-Leone, 1969 ; Roberts & Pennington, 1996). Il n'en reste pas moins que les structures factorielles sont diverses et contradictoires, et que certaines incitent *a contrario* à supposer une relative spécificité au contenu et une implication de la vitesse de traitement (Sevino, 1998). Ce dernier type de résultats, à rapprocher de certaines données chez la personne âgée (Rabitt, 1997), favorise une conception unitaire des FE (Goldman-Rakic, 1987 ; Kimberg & Farah, 1993).

Plusieurs paramètres méthodologiques peuvent être invoqués pour expliquer l'absence de structure factorielle consensuelle. D'abord, une grande hétérogénéité est à déplorer d'une étude à l'autre, à la fois au niveau des outils utilisés, de leur version, des mesures ou des critères de cotation, mais aussi des étendues et découpages d'âge. De plus, non seulement le choix des mesures ou des critères de passation et de cotation est rarement argumenté, mais lorsque toutes les variables initialement choisies ne sont pas retenues pour l'analyse, les critères de choix ne sont généralement pas explicités. Or, dans le cadre d'une analyse factorielle exploratoire, les dimensions obtenues sont influencées par les variables choisies (Brocki & Bohlin, 2004). La diversité des résultats est donc au moins partiellement liée au fait que les études diffèrent sur plusieurs aspects *en même temps*, rendant la comparaison des facteurs obtenus délicate. A cela s'ajoute une variabilité des procédures statistiques et des appellations de facteurs (parfois pour des épreuves regroupées à l'identique…). De même, le résidu peut être minimisé (par exemple : Klenberg & al., 2001). Enfin, l'effet de l'âge et du niveau socioculturel est rarement contrôlé, la prise en compte du QI non systématique et celle des aspects instrumentaux non envisagée.

Pour autant, les données de Lehto et al. (2003) pourraient réconcilier en partie les chercheurs, en offrant la perspective que les FE soient simultanément diverses et uniformes, dans la mesure où les relations entre les facteurs exécutifs latents sont plus fortes que celles des tests uniques, indépendamment de l'âge et du QI. L'existence de plusieurs FE partiellement indépendantes mais en interaction étroite et permanente revêt une certaine légitimité en regard du concept de FE, qui implique intrinsèquement *la coordination* des processus mentaux, et apparaîtra probablement relativement cohérente aux yeux du neuropsychologue clinicien.

2.3. Développement exécutif : données empiriques

L'objectif est de synthétiser les données expérimentales de ces 20 dernières années sur le développement des FE. La plupart sont empiriques, elles n'ont pas été obtenues dans le cadre d'un modèle théorique précis. Dans la mesure où les paradigmes varient selon le groupe d'âge, nous avons distingué 3 périodes du développement : le nourrisson (0-1 an), le jeune enfant d'âge pré-scolaire (2-6 ans) et l'enfant d'âge scolaire (7-18 ans).

2.3.1. Emergence chez le nourrisson

2.3.1.1. Paradigmes d'étude chez le tout-petit

Chez le nourrisson, le développement des FE a été abordé à travers la MDT et l'inhibition. La performance au *paradigme A-non-B* (Piaget, 1936) est souvent considérée comme un des premiers signes de l'émergence des FE, à travers la disparition de l'*erreur A-non-B*, caractérisée par le fait que l'enfant retourne chercher l'objet dans une cachette antérieure alors qu'il n'y est plus : on parle de *permanence de l'objet*. La "delayed response task" répond au même principe et constitue un paradigme classique d'étude des fonctions du CPF dorsolatéral chez le singe (Jacobsen, 1935). Ces tâches nécessitent (i) de maintenir à l'esprit l'endroit où la récompense vient d'être cachée et (ii) d'inhiber une réponse prépondérante, précédemment renforcée (voir Diamond, 2004). Les nourrissons réussissent la tâche A-non-B entre 6 et 12 mois, avec des délais de plus en plus longs (Diamond, 1985 ; Diamond & Doar, 1989).

A la différence de la tâche A-non-B, le *paradigme de récupération d'objet* ou *tâche de détour* (Diamond, 1988) n'implique pas de délai et l'objet n'est pas caché. Le test nécessite d'inhiber la tendance naturelle à essayer d'atteindre l'objet par le côté visible le plus proche de la boîte transparente dans laquelle il est placé, et de maintenir la position spatiale de l'objet en MDT pour effectuer un détour et y accéder par un autre côté (Diamond, 2004). La réussite s'effectue entre 6 et 12 mois (Diamond, 1988 ; Diamond, 1990), comme pour la tâche A-non-B. Des variations inter-individuelles considérables caractérisent le rythme des progrès.

2.3.1.2. Lien développement exécutif - maturation préfrontale

Comme le souligne Diamond (2004), « un nombre croissant de données indique que les progrès cognitifs observés dès la première année de la vie sont possibles, en partie grâce aux modifications précoces du CPF dorso-latéral » (p. 13). Plusieurs arguments soutiennent cette idée, chez le nourrisson et le macaque. D'abord, il a été montré que les progrès dans les tâches A-non-B et de détour entre 6 et 12 mois pouvaient être reliés aux mêmes changements de

pattern d'activation sur les dérivations frontales à l'électroencéphalogramme (Bell & Fox, 1992 ; Bell & Fox, 1997 ; Fox & Bell, 1990). De plus, des changements d'activité électrique plus importants ont été décrits dans la région frontale chez les nourrissons supportant les délais de rétention plus longs (Bell & Fox, 1994).

Ensuite, compte-tenu de la concentration accrue de dopamine dans le CPF en regard des autres régions du cortex, l'hypothèse d'un rôle important de ce neurotransmetteur dans les fonctions du CPF dorsolatéral chez l'homme et le singe est largement répandue. D'un point de vue développemental, plusieurs arguments alimentent l'idée selon laquelle l'augmentation de dopamine serait une des modifications du CPF dorso-latéral contribuant au développement cognitif. Ainsi, l'amélioration des performances des macaques rhésus dans les tâches de réponse différée et de récupération d'objet est à corréler avec l'augmentation du niveau de dopamine et de la densité des récepteurs dopaminergiques (Brown & al., 1979), ainsi qu'à la modification de la distribution des axones contenant l'enzyme régulatrice de la dopamine dans le CPF dorsolatéral (Lewis & Harris, 1991). Par ailleurs, le blocage pharmacologique des récepteurs dopaminergiques entraîne un déficit au test de réponse différée aussi sévère qu'une ablation bilatérale du CPF dorsolatéral (Brozoski & al., 1979), la sévérité du trouble étant dose-dépendante (Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991). A l'inverse, les performances aux deux tâches sont améliorées chez le nourrisson par activation pharmacologique des récepteurs dopaminergiques (Luciana, Depue, Arbisi & Leon, 1992).

Enfin, les études lésionnelles chez le macaque ont montré un effet sélectif des lésions préfrontales, comparativement aux lésions postérieures et aux nourrissons de 9-11 mois. Cet effet était caractérisé par une tendance à persévérer dans la recherche de l'objet visible sans faire de détour et dans la recherche de l'objet en A (Diamond, 1988 ; Diamond & Goldman-Rakic, 1989). A l'inverse, les lésions préfrontales n'affectent pas les performances à d'autres types de tâche de nature différente (Goldman, Rosvold & Mishkin, 1970).

Ces travaux montrent l'émergence de nouvelles capacités chez le tout-petit pour inhiber et/ou différer une réponse dans le temps, établir un plan stratégique d'une séquence d'actions pour arriver au but, et construire une représentation mentale de la tâche incluant l'information pertinente. Autant de processus renvoyant aux FE, avec des progrès remarquables pendant la première année de vie. D'un point de vue anatomo-fonctionnel, le développement des circuits préfrontaux, notamment via l'innervation dopaminergique, rend possible les progrès cognitifs et apparaît plus particulièrement impliqué de manière essentielle dans l'amélioration des tâches d'inhibition et de maintien de l'information dans le temps entre 6 et 12 mois.

2.3.2. Développement chez le jeune enfant

L'intérêt pour les FE chez les pré-scolaires est récent (Espy, 2004). La prolifération des recherches ces 2 dernières décennies est liée à la prise de conscience progressive de l'intérêt d'une démarche diagnostique précoce dans le cadre des pathologies neurodéveloppementales (Isquith, Gioia & Espy, 2004). Les paradigmes se sont focalisés sur une ou quelques tâches à la fois, étant donné la variabilité participative et de la vigilance restreinte à cet âge.

2.3.2.1. L'inhibition et la mémoire de travail

Plusieurs tâches issues des paradigmes néo-piagétiens montrent des progrès importants de MDT entre 2 et 6 ans, sans que le développement des *schèmes exécutifs* soit examiné. De même, plusieurs données illustrent le développement de la Boucle Phonologique et du Calepin Visuo-spatial (Baddeley, 1986), mais celui de l'Administrateur Central reste peu exploré. Pour l'inhibition, les paradigmes montrent une trajectoire développementale active pendant les années pré-scolaires. C'est le cas de la Statue (NEPSY), impliquant une résistance aux distracteurs sonores, qui observe une amélioration rapide entre 3 et 6 ans (Klenberg & al., 2001). Des progrès existent aussi de 3 à 7 ans lorsqu'il faut inhiber une réponse en cours au "Stop signal" (Williams, Ponesse, Schachar, Logan & Tannock, 1999). Des trajectoires développementales similaires caractérisent d'autres paradigmes d'inhibition d'une réponse prépondérante entre 3 et 6 ans, comme les tests Jour-nuit (Gerstadt, Hong & Diamond, 1994 ; Diamond, Kirkham & Amso, 2002), des 3 Chevilles (Balamore & Wozniak, 1984 ; Diamond, Prevor, Callender & Druin, 1997), ou de "Tapping" (Diamond & Taylor, 1996), calqué sur les paradigmes de Luria (1966) dont diverses variantes existent. Dans ces tâches, il faut maintenir "*on line*" plusieurs informations tout en inhibant une réponse prépondérante. Dans la continuité de ces paradigmes, rappelant ceux chez le nourrisson, plusieurs tâches peuvent être analysées en terme d'implication de la MDT et de l'inhibition, telles que les épreuves d'apparence-réalité : l'enfant peut dire qu'une éponge à l'allure de pierre est bien une éponge à partir de 4 ans (Flavell, 1986). Auparavant, il ne peut mettre en relation les deux aspects contradictoires et inhiber la réponse prépondérante correspondant à sa perception.

Dans l'optique de différencier l'implication relative de la MDT et de l'inhibition dans les difficultés des plus jeunes aux tâches d'inhibition d'une réponse prépondérante, plusieurs variantes de la tâche Jour-nuit ont été réalisées. Lorsque la charge inhibitrice est réduite, en changeant les stimuli (association de « jour » et « nuit » avec 2 figures abstraites : Gerstadt & al., 1994) ou les modalités de réponse (dire le nom d'un animal différent pour chacune des 2

cartes : Diamond & al., 2002), de telle sorte que la réponse correcte n'est plus sémantiquement reliée à la réponse à inhiber, les enfants réussissent l'épreuve dès 4 ans. Ces résultats sont conformes aux paradigmes d'oubli dirigé montrant que l'enfant a plus de risques de se souvenir des mots à oublier s'ils sont sémantiquement reliés à ceux qu'il faut mémoriser (Harnishfeger & Pope, 1996). De même, lorsque l'enfant est aidé à inhiber en étant contraint à prendre un temps supplémentaire avant de répondre, la tâche est réussie dès 4 ans (Diamond & al., 2002). A l'inverse, lorsque la charge mnésique est réduite, en simplifiant la mémorisation par une règle de plus haut niveau (« dire l'opposé »), ou en fournissant un feedback entre chaque essai, les plus jeunes ne sont pas meilleurs. Les auteurs rapprochent ce dernier résultat du fait que les jeunes enfants se souviennent de la réponse correcte (ils peuvent la verbaliser a posteriori) quand bien même ils fournissent la réponse prépondérante opposée ou classent des cartes suivant une dimension auparavant pertinente qui ne l'est plus (voir Zelazo, Frye & Rapus, 1996). Le même constat prévaut pour le "tapping" où l'enfant peut verbaliser les règles mais ne les exécute pas (Diamond & Taylor, 1996). Les enfants auraient ainsi des difficultés à fournir une réponse correcte reflétant leurs connaissances, du fait d'un problème principal d'inhibition d'une réponse prépondérante pour les plus petits.

2.3.2.2. La flexibilité cognitive et la déduction de règles

Bien que peu vulgarisés en clinique, plusieurs paradigmes existent chez les pré-scolaires. Le "Dimensional Change Card Sort Test" (DCCST : Frye, Zelazo & Pafai, 1995) évalue ainsi la capacité à maintenir à l'esprit 2 séries de règles et à en changer. Bien que les règles soient rappelées à chaque essai, la majorité des 3 ans classent de manière persévérative lorsqu'ils doivent changer de règle tandis que la plupart des 4-5 ans y parviennent.

A la différence du DCCST, tâche *déductive* puisque les dimensions de classement sont données, d'autres versions plus *inductives* ont été élaborées, demandant d'abstraire les règles de catégorisation. C'est le cas de la "Flexible Item Selection Task" (FIST : Jacques & Zelazo, 2001) où il faut sélectionner 2 cartes identiques d'une façon (sélection 1) puis 2 cartes identiques d'une autre façon (sélection 2). Les 3 ans se montraient moins performants que les plus âgés à la sélection 1, renvoyant à des difficultés d'abstraction. De plus, les 5 ans étaient meilleurs que les 4 ans pour la sélection 2, évoquant des difficultés de flexibilité chez ces derniers. Le décalage entre la faible performance des 4 ans à la FIST et leur réussite au DCCST pourrait refléter l'exigence inductive additionnelle de la FIST.

Smidts, Jacobs et Anderson (2004) ont proposé une tâche similaire, “l’Object Classification Task for Children”, consistant à réaliser 2 changements successifs et appréciant les performances selon 3 niveaux de structure croissants. La *génération libre*, demandant de générer spontanément une première catégorie, puis de classer selon une autre ressemblance. La condition *identification*, pour tout classement spontanément échoué : l’examinateur construit la catégorie pour l’enfant, qui doit décrire la règle utilisée. L’*indiçage explicite*, pour les critères échoués dans la condition précédente : l’enfant reçoit des consignes explicites de classement. La génération de concept émergeait entre 3 et 4 ans et les capacités de “shifting” observaient 2 pics développementaux. Le premier, entre 4 et 5 ans, s’illustrait par le fait qu’aucun des 3-4 ans ne parvenait à effectuer un regroupement spontané une deuxième puis une troisième fois selon une caractéristique différente : une aide explicite était requise à chaque reprise. Ces consignes explicites devenaient moins nécessaires à 5 ans, même si une structure additionnelle (de type *identification*) restait essentielle pour parvenir au changement de critère. Le second pic, entre 5 et 7 ans, montrait que davantage de 7 ans pouvaient classer les cartes *sans aide* par rapport aux 5 ans, pour le premier et le second changements. Ceci étant, même pour les plus âgés le “shifting” avec le troisième mode de classement était difficile sans aide, témoignant d’un développement prolongé du “shifting” après 7 ans.

Récemment, un autre paradigme a été introduit par Lehto et Uusitalo (2006), consistant en une version pré-scolaire du Brixton, tâche de détection de règle développée chez l’adulte (Burgess & Shallice, 1996). Les auteurs ont montré une maturation précoce et considérable des processus de “shifting”entre 3 et 5 ans, la typologie des erreurs ne révélant quasiment pas de persévération sur la règle précédente mais plutôt l’implémentation d’une règle incorrecte.

Deux théories explicatives des difficultés de flexibilité s’opposent. Celle du *contrôle et de la complexité cognitive* (Zelazo & Frye, 1998) postule l’existence d’un système de niveaux dans l’utilisation de règles dépendant de l’âge. Progressivement entre 2 et 5 ans, les enfants seraient en mesure d’assimiler une série de règles dans une structure hiérarchique plus complexe. Les 3 ans ne pourraient ainsi modifier leur mode de classement lorsque le critère change car ils seraient incapables de se représenter la structure hiérarchique de la règle. Autrement dit, ils auraient des difficultés à formuler une règle de plus haut niveau intégrant 2 types de règles incompatibles. En revanche, la théorie de *l’inertie attentionnelle* (Kirkham, Cruess & Diamond, 2003) suppose un « déficit » d’inhibition chez les jeunes enfants les empêchant de rompre leur focus attentionnel sur la dimension de classement initial. Les plus petits seraient en difficulté pour re-focaliser leur attention vers une nouvelle dimension de

classement quand les valeurs de celle auparavant correcte sont encore présentes. Cette théorie est étayée par les travaux montrant qu'en réduisant la charge inhibitrice, en demandant à l'enfant d'expliquer la dimension de classement pertinente lui-même à chaque essai (Kirkham & al., 2003) ou en changeant les cartes-stimuli pour qu'elles ne s'apparient qu'avec une seule carte-cible sur une seule dimension (Rennie & al., 2004), davantage d'enfants de 3 ans voire de 2 ans ½ parviennent à "shifter". Ces éléments rappellent la fonction de *suppression* de l'inhibition proposée par Friedman et Miyake (2004), rapprochant inhibition et flexibilité.

Enfin, certains facteurs ont peu d'effet sur le "shifting" : modifier l'ordre de la règle, laisser les stimuli visibles comme des indices de réponse ou changer les modalités de réponse - verbale ou manuelle- (Deák, Ray & Pick, 2004 ; Zelazo, Müller, Frye & Marcovitch, 2003). D'autres jouent un rôle comme le type de critère de classement (la forme et la couleur sont réussies dès 3-4 ans, contrairement à la taille, la fonction ou le nombre : Deák, 2003), la structuration du classement à l'aide de personnages (exemple : Mickey aime les voitures et Donald les fleurs ; Perner & Lang, 2002) ou le changement des propriétés du stimulus entre chaque règle (Rennie & al., 2004). L'effet de l'ordre de présentation des règles faciles versus difficiles ou de la ré-énonciation de la règle en cours est controversé (voir Deák & al., 2004).

Plusieurs indices témoignent donc d'un développement actif de la flexibilité au cours de la période pré-scolaire, avec des trajectoires différenciées selon le processus. L'abstraction et la flexibilité déductive se mettent en place entre 3 et 4 ans, mais ce n'est que vers 5 ans que les enfants démontrent des possibilités de flexibilité inductive autorisant à "shifter" spontanément sans aide explicite. La flexibilité poursuit son développement après 5 ans, notamment lorsqu'il s'agit de "shifter" à deux reprises. Elle est par ailleurs tributaire de l'inhibition, comme le montre le déploiement flexible de séries de règles dès 2 ans ½ si l'environnement est structuré de manière à réduire la demande inhibitrice. D'une manière générale, les données fragilisent les postulats décrivant les pré-scolaires comme des penseurs unidimensionnels incapables de pensée abstraite avant 6 ans (Piaget & Inhelder, 1959 ; Vygotsky, 1986).

2.3.2.3. La planification et la résolution de problèmes

Dès 1979, Hayes-Roth et Hayes-Roth affirmaient que la nature de la planification changeait au cours du développement : rigide chez les plus petits, elle devenait flexible et plus opportuniste chez les plus âgés. Chez le jeune enfant, elle a essentiellement été étudiée avec la TOH et la TOL. Les premiers travaux avec la TOH (Byrnes & Spitz, 1977 ; Piaget, 1976) étaient pessimistes quant au potentiel de réussite des pré-scolaires. La plupart des enfants les

plus jeunes de l'étude de Piaget (1976), âgés de 5 et 6 ans, échouaient à réaliser les problèmes à 3 disques (7 mouvements). La réussite de problèmes à 2 disques (3 mouvements) était possible, mais seulement après toutes sortes de tentatives et sans réelle conscience des liens logiques. Piaget décrivait également une procédure systématique d'essai erreur (inefficace) plutôt que toute tentative de déduction. De même, Byrnes et Spitz (1977) ont montré que les enfants de 6-7 ans commettaient des erreurs pour environ un tiers des essais réalisés avec des problèmes à 2 disques, la plupart échouant ceux à 3 disques. Ces deux études incitent donc à penser que les enfants de 5-6 ans réussissent difficilement des problèmes simples à 2 disques.

Cependant, Klahr et Robinson (1981) ont démontré, à partir d'une version modifiée de la TOH, que la résolution de problèmes se développait plus précocement, avec des progrès rapides entre 4 et 6 ans. Le matériel était constitué de 3 disques et les règles énoncées sous la forme d'une histoire impliquant 3 singes (représentés par des boîtes ne s'empilant que dans un sens) de différentes tailles (papa, maman, bébé) sautant d'arbre en arbre (tiges). L'enfant devait reproduire la configuration proposée, avec 6 problèmes de difficulté croissante. Les enfants de 4-5 ans étaient moins efficaces que ceux de 6 ans. Ceci étant, presque la moitié des 4 ans réussissaient des problèmes nécessitant 3 mouvements. De même, plus de deux tiers des 5 ans et presque tous les 6 ans résolvaient les problèmes à 4 mouvements, et plus de la moitié des 6 ans parvenaient à la solution des items en 6 déplacements.

Welsh (1991), à partir d'un matériel plus classique, a proposé 6 problèmes avec 3 disques demandant 3 à 7 mouvements à des enfants de 3 à 12 ans. Un effet de l'âge était observé avec un pic développemental entre 5 et 6 ans. Les 3 ans étaient inférieurs pour les problèmes de 2 mouvements. Avec l'augmentation de la difficulté, les 4-5 ans se montraient meilleurs que les 3 ans mais plus faibles que les 6 ans et plus, sans différence ensuite jusqu'à 12 ans. Les erreurs les plus typiques survenaient dès le premier mouvement. Pour les problèmes faciles (2-3 mouvements), l'erreur consistait à aller directement à la tige de but et concernait les 3-5 ans. Pour le niveau intermédiaire (4-5 mouvements), il s'agissait de séquences menant à la bonne configuration mais sur la mauvaise tige. Pour les problèmes difficiles (6-7 mouvements), elle reflétait la tendance à garder libre la tige du but, démontrant l'émergence d'une nouvelle règle. La surcharge du système cognitif par les exigences croissantes de la tâche encourage l'enfant à recourir à des procédures plus simples existant dans son répertoire comportemental, ayant déjà fonctionné ("full back rules" : Siegler, 1981). Par ailleurs, le peu d'autocorrections chez les plus jeunes reflétait un manque d'autorégulation et de faibles habiletés métacognitives. Enfin, les performances étaient optimales à un âge plus précoce que

dans les travaux antérieurs du fait de la procédure de passation : non verbalisation des séquences de mouvements (permettant, à l'inverse de Klahr et Robinson, de bénéficier du feedback visuo-moteur lors de l'exécution), ordre de difficulté croissant (les problèmes simples facilitant la solution des plus complexes, contrairement par exemple à Spitz, Minsky et Bessellieu, 1985). Ces particularités permettent de révéler le niveau de planification *optimal* de l'enfant et d'atteindre la « zone de développement proximal » (Vygotsky, 1978).

Les données relatives à la TOL sont moins nombreuses. Néanmoins, Luciana et Nelson (1998) ont montré que les enfants parvenaient à résoudre des problèmes de 2 mouvements dès 4 ans. De même, la Tour (Klenberg & al., 2001), adaptée au jeune enfant à la manière de Klahr et Robinson au niveau des consignes, indique des progrès importants après 3 ans, avec une maturité à 8 ans (tout au moins une équivalence avec les 12 ans).

Le jeune enfant dispose donc de stratégies de planification rudimentaires précocement, avec des progrès marqués de 3 à 6 ans et un pic développemental entre 5 et 6 ans. Les variations méthodologiques rendent une approche intégrée difficile, d'autant qu'il s'agit de tâches multifactorielles impliquant autant la MDT que l'inhibition ou les stratégies (Miyake & al., 2000). Comme pour l'inhibition et la flexibilité, la manipulation des paramètres procéduraux contribue à révéler un développement plus précoce qu'il n'y paraît à première vue.

2.3.2.4. Autres aspects du développement exécutif

Depuis les années 1990, un intérêt croissant émerge pour les aspects affectifs des FE associés au CPF orbitaire et ventro-médian, et plus précisément *la prise de décision* à propos d'évènements aux conséquences émotionnelles significatives. Celle-ci transiterait par les marqueurs somatiques, sortes de signal émotionnel impulsé par le système nerveux autonome sous une forme positive ou négative, orientant la prise de décision (Damasio, 1995). Cette hypothèse est liée à une série d'études ayant montré chez l'adulte ayant subi des lésions du CPF ventro-médian des troubles de prise de décision (Bechara, Damasio, Damasio & Anderson, 1994 ; Bechara, Damasio & Damasio, 2000), se manifestant par une forte préférence pour des profits immédiats et une sensibilité réduite aux conséquences futures, positives ou négatives. Dans la mesure où le CPF est la région dont la maturation est la plus longue, les jeunes enfants risquent de présenter des comportements similaires (Crone & van der Molen, 2004). A l'aide du "Children's Gambling Task", Kerr et Zelazo (2004) ont confirmé cette idée en montrant un développement rapide de la prise de la décision entre 3 et 4 ans : les 3 ans réalisent moins de choix avantageux et plus de choix désavantageux, au-delà

du seuil du hasard, sans amélioration à mesure des essais, à l'inverse des 4 ans. L'immaturité fonctionnelle du cortex orbito-frontal expliquerait que les 3 ans échouent à développer les marqueurs somatiques associés aux paquets désavantageux. Dans le cadre de la théorie du contrôle et de la complexité cognitive (Zelazo & Frye, 1998), l'idée est que les enfants de 3 ans ne parviendraient pas à formuler une règle de plus haut niveau intégrant la considération de 2 dimensions contradictoires (gains/pertes associés aux choix avantageux/désavantageux). Le parallélisme entre développement précoce des aspects cognitifs des FE et de la prise de décision est inévitable dans la mesure où les parties dorsolatérales et orbitaires du CPF font partie d'un seul système fonctionnant de concert dans toute situation (Kerr & Zelazo, 2004).

La période pré-scolaire constitue donc, dans le prolongement des observations chez le nourrisson, un moment de changement décisif dans les capacités dépendantes du CPF. Le développement des FE chez le jeune enfant rappelle le caractère multi-composite et complexe des tâches exécutives (Espy, 2004). En effet, le développement des capacités d'inhibition et de MDT apparaît intriqué et influence celui de la flexibilité. La planification progresse de façon similaire mais le lien probable avec les facteurs précédents reste moins étudié. L'expression du potentiel exécutif est par ailleurs tributaire des conditions de passation, de légères variations permettant de révéler des zones proximales de développement méconnues, tout en renforçant l'idée d'un développement précoce des FE. En outre, les aspects affectifs de la prise de décision offrent une perspective développementale complémentaire des FE mais complexifient leur dimension pluri-factorielle et leur nature intrinsèquement interactive. Enfin, le lien avec le développement du CPF reste difficile à établir par les études d'imagerie à cet âge mais tend à être validé par les données cliniques qui seront abordées plus loin.

2.3.3. Développement de l'enfance à l'adolescence

Les études sur les FE chez l'enfant d'âge scolaire sont a-théoriques (Sevino, 1998) dans la mesure où elles ne formulent pas d'hypothèse sur le développement exécutif en référence à une théorie. Il s'agit d'un courant de recherche tardif en psychologie, dont l'objectif était de montrer que les capacités attribuées aux lobes frontaux se développaient chez l'enfant et n'apparaissaient pas spontanément avec l'avènement de la maturité des structures cérébrales correspondantes. La méthode consistait à administrer de manière transversale plusieurs tests « frontaux » à des échantillons d'enfants recouvrant diverses tranches d'âge.

2.3.3.1. Les paradigmes à tâches multiples

Passler, Isaac et Hynd (1985) ont initié l'approche empirique en comparant 64 enfants de 6 à 12 ans à 3 paradigmes inspirés des travaux de Luria. Le premier, *Inhibition*, contrastait une épreuve verbale et non verbale (écoute successive de 2 séries de 3 stimuli), dans 2 conditions d'inhibition pro et rétro-actives. Le deuxième, *Conflit*, opposait un test Jour-nuit et de Frappes. Le dernier, *Persévération*, comprenait une tâche de rangement de jetons en alternant 2 couleurs et les séquences graphiques de Luria. Les résultats montraient un développement asynchrone caractérisé par des âges de réussite variables et des tendances développementales plus ou moins marquées d'une épreuve à l'autre. Les implications de cette étude étaient que les fonctions rattachées aux lobes frontaux chez l'adulte se développaient entre 6 et 12 ans, avec une hétérogénéité fonctionnelle des processus sous-jacents dont l'évolution paraissait différenciée. A la même période, Becker, Isaac et Hynd (1987) ont mis en évidence, chez des 5-12 ans, deux pics développementaux à 6 puis 8 ans dans 4 épreuves similaires.

Les études des années 1990, décrites plus haut (études factorielles, voir p. 58) ont été caractérisées par une diversification des épreuves. Levin et al. (1991) ont montré, à travers 3 groupes d'âge (7-8, 9-12 et 13-15 ans), une différenciation des courbes de développement inter-tâches, avec des changements plus nets entre 7-8 et 9-12 ans. Une différenciation intra-épreuve était par ailleurs observée avec des tendances développementales différentes selon (i) *le contenu* (FV versus Fluence Figurale : FF), (ii) *la condition* (FV sémantique versus phonémique ; FF fixe versus libre) et (iii) *le niveau de complexité* des items. Pour ce dernier aspect, des effets développementaux différenciés étaient constatés à la TOL selon que le niveau était facile (2-3 mouvements), moyen (4) ou difficile (5), avec de surcroît des courbes évolutives différentes selon la variable. Le *pourcentage de réussite au premier essai* montrait une tendance développementale accrue pour le niveau moyen, dont les items étaient plus rapidement réussis (dès le premier essai) par les enfants plus âgés. Le *temps de latence initial* était plus court avec l'âge pour le niveau facile mais les adolescents (9-12 et surtout 13-15 ans) se montraient davantage capables d'apprécier l'augmentation de la complexité (niveaux moyen et difficile) et d'engager une planification approfondie en conséquence (accroissement du temps de latence plus marqué). Enfin, le *nombre moyen d'essais* pour réussir était inférieur chez les plus âgés par rapport aux plus jeunes pour les niveaux moyen et difficile.

Avec une méthodologie différente consistant à déterminer l'âge auquel la performance devient comparable à l'adulte, Welsh et al. (1991) ont identifié 3 stades de développement : la Recherche visuelle était réussie dès 5 ans et la TOH (3 disques) à 6 ans, le "Matching

Familiar Figure Test" (MFFT) et le WCST à 10 ans, tandis que les autres tests restaient immatures à 12 ans. Une différenciation des courbes de développement intra-épreuve selon le niveau de complexité était aussi relevée à la TOH. Dans le travail de Sevino (1998), une évolution linéaire de la majorité des scores avec l'âge était observée entre 7 et 12 ans, à l'exception du score de planification à la ROF et de la note composite à la TOH. De plus, une différence significative existait pour tous les scores entre les 12 ans et les adultes (sauf au Stroop), indiquant un développement inachevé des FE à 12 ans. Enfin, un développement différencié était constaté pour les différents scores considérés, avec un pourcentage de variance expliquée par l'âge qui variait de 2 à 45%.

Les études réalisées depuis l'an 2000 n'ont pas contribué à aboutir à une vision unifiée du développement exécutif à l'âge scolaire. Sur la base des épreuves de la NEPSY, l'équipe de Korkman (2000 ; Klenberg & al., 2001) a montré une progression des scores avec l'âge pour la totalité des tests, cependant accentuée chez les plus jeunes. De plus, une différenciation des courbes de développement pouvait être inférée à partir de l'âge auquel les performances étaient équivalentes à celles des 12 ans : Statue (6 ans), Cogner & Frapper (7 ans), Tour (8 ans), Attention et Recherche visuelle, Attention auditive et Réponses associées, FV sémantique (10 ans), puis FV phonémique et FF (11 ans).

Comparativement à la maturation accélérée des FE pendant l'enfance et la petite enfance, Anderson et al. (2001) ont montré un ralentissement des progrès à l'adolescence : seules 6 des 15 mesures observaient un effet de l'âge, avec des tendances développementales différentielles selon les FE définies par les auteurs. Les progrès les plus importants concernaient le contrôle de l'attention et la vitesse de traitement (empans, Codes et parties 1-2 du Contingency Naming Test ou CNT), avec un pic de croissance vers 15 ans. Quelques effets développementaux étaient aussi mis en évidence pour l'établissement d'un but (TOL, ROF), avec un pic plus tôt, vers 12 ans, tandis que les mesures de flexibilité (FV, parties 3-4 du CNT) observaient peu d'effets. Des courbes développementales différentielles étaient donc à nouveau constatées d'un test à l'autre ou d'une variable à l'autre pour une même tâche.

2.3.3.2. Approche développementale et modèles factoriels

Deux études ont proposé une approche développementale *à partir de* facteurs identifiés au préalable (voir Tableau 2 p. 60 pour un rappel de ces facteurs). Lehto et al. (2003) ont relevé, comme les études précédentes, une amélioration des performances avec l'âge dans la plupart des épreuves entre 8 et 13 ans, bien que relativement faible et inconstante selon les variables

considérées dans une épreuve donnée. Les corrélations significatives avec l'âge relevées pour 9 des 14 mesures confirmaient que ce facteur expliquait au moins partiellement l'amélioration des performances. L'analyse développementale des FE à partir des facteurs identifiés préalablement était matérialisée par une étude des corrélations des facteurs avec l'âge. Si la MDT et le "shifting" étaient significativement associés à l'âge, l'inhibition ne l'était que faiblement. Une analyse de variance complémentaire sur les scores factoriels a confirmé que seuls la MDT et le "shifting" s'amélioraient avec l'âge.

Brocki et Bohlin (2004) ont aussi trouvé un effet de l'âge (6-13 ans) pour la majorité de leurs variables, hormis 3 mesures du "Continuous Performance Test" (CPT), montrant là-encore l'hétérogénéité des effets de l'âge selon l'indice considéré dans un test. Par ailleurs, et conformément à Lehto et al. (2003), les trajectoires développementales différaient d'un facteur à l'autre. La Vitesse-vigilance atteignait la « maturité » dès 8 ans[8] contre 10 ans pour la Désinhibition, tandis que la maturité était plus tardive encore pour la MDT-Fluence, avec cependant 2 pics différents. Le premier, vers 8 ans, reflétait un progrès dans le codage des stimuli non verbaux : si les jeunes enfants codent les informations sous un format volontiers visuel, ils adoptent vers 8 ans une approche phonologique, y compris pour les stimuli non verbaux, contribuant à une meilleure efficacité du rappel (voir Hitch, Halliday, Schaafstal & Schraagen, 1988). Le second, vers 12 ans, illustrait le rythme de développement prolongé observé pour la FV (Levin & al., 1991 ; Welsh & al., 1991). Les plus jeunes, qui commencent à devenir « conscients » phonologiquement, ont des difficultés d'évocation phonémique, les plus âgés bénéficiant de surcroît de compétences stratégiques supplémentaires.

La comparaison avec les travaux antérieurs est difficile car les tendances développementales dégagées dans les 2 études précédentes concernent des facteurs et non des mesures uniques. Leur confrontation laisse pour autant apparaître des paradoxes, à l'instar du facteur *inhibition*, qui n'évolue pas pour Lehto et al., contrairement à Brocki et Bohlin (cependant, les épreuves sont toutes différentes et certaines mesures d'inhibition comme l'Attention auditive, appelées de MDT chez les premiers, évoluent aussi avec l'âge, comme chez les seconds).

2.3.3.3. Analyse par processus

Afin d'obtenir un aperçu du développement des FE sur la base des tâches classiquement utilisées chez l'enfant d'âge scolaire, nous avons synthétisé de manière transversale les données en fonction des processus supposés être plus particulièrement impliqués.

[8] L'étude étant limitée aux enfants de 13 ans, une évolution ultérieure de ce processus est tout à fait possible.

Les tâches *d'inhibition* observent des progrès marqués avec l'âge mais des niveaux de maturité hétérogènes, avec des courbes développementales diverses d'une tâche ou d'une version à l'autre, voire pour une même tâche selon les auteurs. La variabilité se retrouve pour chacun des processus distingués par Friedman et Miyake (2004), comme l'illustre le Tableau 3. Les comparaisons manquent d'autant plus de lisibilité que les différentes parties des tests ne sont parfois pas discriminées alors qu'elles impliquent des exigences distinctes (parties A et B de Cogner & Frapper, Attention auditive versus Réponses associées). De plus, les courbes évolutives sont parfois radicalement opposées, à l'instar de la version française du Stroop (Albaret & Migliore, 1999) en regard des données classiques[9].

Tableau 3. Principales données développementales pour les tâches d'inhibition à l'âge scolaire

Type d'inhibition	Test/paradigmes	Effets principaux liés à l'âge
Filtrage	- Statue	Maturité$_a$ à 6 ans (Klenberg & al., 2001)
	- Attention visuelle	Maturité$_a$ à 10 ans (Klenberg & al., 2001)
	- Test des 2 barrages 1 signe	Progrès entre 6 et 15 ans (Zazzo, 1969)
Suppression	- Inhibition proactive	Progrès entre 6 et 10 ans, maturité$_a$ à 10 (Passler & al., 1985)
	- Inhibition rétroactive	Progrès entre 6 et 12 ans (Passler & al., 1985)
	- Oubli dirigé	Immaturité$_a$ à 11 ans (Harnishfeger & Pope, 1996)
Blocage	- Tâche anti-saccade	Progrès jusqu'à 25 ans (Fischer, Biscaldi & Gezeck, 1997)
	- Tâche Jour-nuit	Maturité à 6 ans (Passler & al., 1985),
		Progrès entre 6 et 13 ans (Brocki & Bohlin (2004)
	- Test des frappes	Progrès entre 6 et 8 ans, maturité$_a$ à 8 (Passler & al., 1985)
	- Cogner & Frapper	Maturité$_a$ à 7 ans (Klenberg & al. 2001)
	- Attention auditive et Réponses associées	Maturité$_a$ à 10 ans (Klenberg & al., 2001)
	- Stroop	Maturité$_d$ à 8 ans (Lehto & al., 2003)
		Progrès entre 7 et 19 ans (Comalli, Wapner & Werner, 1962), 8 et 15 ans (Koenig, 1986)
		Progrès entre 7 et 12 ans, maturité$_a$ à 12 ans (Sevino, 1998)
		Dégradation entre 8 et 15 ans (Albaret & Migliore, 1999)
	- Hayling	Progrès entre 7 et 12 ans (Shallice & al., 2002)
	- MFFT	Maturité$_b$ à 10 ans (Welsh & al., 1991)
		Progrès entre 8 et 15 ans (Marquet-Doléac, Albaret & Bénesteau, 1999), 8 et 13 ans (Lehto & al., 2003), 6 et 13 ans (Brocki & Bohlin, 2004)
	- Go/No-Go	Progrès entre 7 et 9 ans, maturité$_c$ à 9 (Levin & al., 1991)

Notes. $_a$=par rapport aux 12 ans ; $_b$=par rapport aux adultes, $_c$=par rapport aux 13-15 ans, $_d$=par rapport aux 13 ans

Les tâches de *flexibilité* obéissent à des constats similaires (voir Tableau 4). Pour le "shifting" spontané, les progrès développementaux sont consensuels tant en modalité verbale

[9] A aucun moment les auteurs ne font de commentaire à ce sujet. Cependant, il est probable que les particularités adoptées pour la passation soient en grande partie explicatives du profil développemental obtenu.

que figurale. L'âge de maturité est cependant controversé pour la FV et la dissociation des profils évolutifs selon la modalité sémantique ou phonémique parfois suggérée (Klenberg & al., 2001 ; Levin & al., 1991) est difficile à vérifier car les travaux fusionnent souvent les 2 conditions (Brocki & Bohlin, 2004 ; Lehto & al., 2003) ou se focalisent sur une seule (Anderson & al., 2001 ; Sevino, 1998 ; Welsh & al., 1991). Les contradictions n'épargnent pas les tests de "shifting" réactif et de maintien d'une alternance explicitement déterminée au préalable.

Tableau 4. Principales données développementales pour les tâches de "shifting" à l'âge scolaire

Type de "shifting"	Test/paradigmes	Effets principaux liés à l'âge
Spontané	- Fluence verbale	Maturité$_a$ à 11 ans (Klenberg & al., 2001)
		Immaturité$_b$ à 12 ans (Welsh & al., 1991)
		Progrès entre 8 et 12 ans, immaturité$_b$ à 12 (Sevino, 1998)
		Progrès entre 7 et 15 ans (Levin & al., 1991), 8 et 13 ans (Lehto & al., 2003), 6 et 13 ans (Brocki & Bohlin, 2004)
		Maturité$_c$ à 11 ans (Anderson & al., 2001)
	- Fluence figurale	Progrès entre 7 et 15 ans (Levin & al., 1991)
		Progrès entre 8 et 12 ans, immaturité$_b$ à 12 (Sevino, 1998)
		Maturité$_a$ à 11 ans (Klenberg & al., 2001)
Réactif	- Wisconsin Card Sorting Test	Maturité$_b$ à 10 ans (Welsh & al., 1991)
		Progrès entre 7 et 15 ans (Levin & al., 1991), 8 et 12 ans (Sevino, 1998 ; variante)
	- Brixton	Progrès entre 7 et 12 ans (Shallice & al., 2002)
Maintien d'une alternance fixée au préalable	- Trail Making Test	Progrès entre 8 et 12 ans, maturité$_a$ à 12 (Sevino, 1998)
		Maturité à 8 ans$_d$ (Lehto & al., 2003)
	- Fluence alternée	Progrès entre 8 et 12 ans, maturité$_a$ à 12 (Sevino, 1998)
	- Alternance jetons	Maturité$_a$ à 8 ans (Passler & al., 1985)
	- Séries graphiques	Progrès entre 6 et 10 ans, maturité$_a$ à 10 (Passler & al., 1985)

Notes. $_a$=par rapport aux 12 ans ; $_b$=par rapport aux adultes, $_c$=par rapport aux 15 ans, $_d$=par rapport aux 13 ans

Pour les tests de *planification*, les effets liés à l'âge témoignent d'une amélioration progressive et constante des capacités de résolution de problèmes et d'organisation visuo-constructive de l'enfance à la fin de l'adolescence, certaines données témoignant cependant d'un ralentissement marqué des progrès à l'adolescence (voir Tableau 5).

Enfin, une forte tendance développementale a été constatée pour la *prise de décision* entre 6 et 25 ans, à partir d'une variante informatisée de "l'Iowa Gambling Task" (Crone & van der Molen, 2004). Si les adultes réalisaient progressivement et précocement plus de choix avantageux, les enfants y parvenaient difficilement, les adolescents se situant à un niveau intermédiaire. La capacité à considérer les conséquences futures et à ne pas être influencé par

les perspectives immédiates n'émerge donc qu'à l'adolescence, rappelant les conclusions de Piaget et Inhelder (1974) selon lesquelles la compréhension de la probabilité (incluant la notion que la situation actuelle peut différer des perspectives à long-terme) n'est pas présente avant le stade des opérations formelles. Pour Crone et al., les enfants, contrairement aux adultes, ne tirent pas avantage des marqueurs somatiques ou ceux-ci ne sont pas disponibles pour faciliter la sélection des options avantageuses. Les changements liés à l'âge, indépendants du raisonnement inductif et de la MDT, suggéraient une relative indépendance entre prise de décision et MDT. Ces résultats rappellent la double dissociation relevée chez l'adulte, opposant déficit de prise de décision mais pas de MDT après lésion préfrontale ventro-médiane et pattern inverse après lésion dorso-latérale (Bechara & al., 2000 ; Bechara, Damasio, Tranel & Anderson, 1998).

Tableau 5. Principales données développementales pour les tâches de planification à l'âge scolaire

Type de planification	Test/paradigmes	Effets principaux liés à l'âge
Résolution de problèmes	- Tour de Londres	Maturité$_a$ à 8 ans (Klenberg & al., 2001)
		Progrès entre 7 et 15 ans (Levin & al., 1991), 7 et 13 ans (Anderson, Lajoie & Bell, 1995), 8 et 13 ans (Lehto & al., 2003)
	- Tour de Hanoi	Maturité$_c$ à 11 ans (Anderson & al., 2001)
		Progrès entre 7 et 15 ans pour 2 et 3 disques (Byrnes & Spitz, 1979)
		Maturité$_b$ à 6 ans pour 3 disques (Welsh & al., 1991)
		Tendance aux progrès pour 4 disques entre 8 et 12 ans (Sevino, 1998)
		Immaturité$_b$ à 12 ans pour 4 disques (Welsh & al., 1991 ; Sevino, 1998)
Visuo-constructive	- Figure de Rey	Progrès entre 4 et 9 ans, ralentissement jusqu'à 15 ans (Osterrieth, 1944)
		Progrès entre 6 et 12 ans, immaturité$_b$ à 12 (Akshoomoff & Stiles, 1995)
		Progrès entre 7 et 13 ans (Anderson & al., 1995)
		Progrès entre 8 et 12 ans, immaturité$_b$ à 12 (Sevino, 1998)
		Progrès entre 11 et 12 ans, maturité à 12$_c$ (Anderson & al., 2001)

Notes. $_a$=par rapport aux 12 ans ; $_b$=par rapport aux adultes, $_c$=par rapport aux 15 ans

Les FE se développent donc activement chez l'enfant d'âge scolaire, de façon prolongée jusqu'à la fin de l'adolescence au moins. Ce développement est complexe, avec une différenciation des courbes de développement *selon les fonctions* (ou devrait-on plutôt dire les mesures), mais aussi *selon les contenus* auxquels est appliquée une même fonction ou *les niveaux de complexité* d'un même contenu. Si les calendriers différentiels d'une tâche à l'autre renvoient à des rythmes de développement différents, en cascade, des processus sous-tendus par ces tâches, l'hétérogénéité des données rend ces tendances générales fragiles. Les patterns développementaux semblent tributaires des tests, des modalités de passation ou des mesures, voire de leur mode de cotation. A cette variabilité des tests s'ajoute celle des classes

d'âge (regroupement, absence ou pas de tranches d'âge intermédiaires, délimitation en milieu ou fin d'année civile) et des modes d'analyse (maturité si la performance est équivalente à l'adulte ou aux enfants les plus âgés, effet de l'âge). Sans compter la faible taille de certains échantillons et la rare prise en compte du niveau socioculturel.

Au-delà d'une nécessaire homogénéisation des critères méthodologiques et de l'utilisation de plusieurs tests par FE, pour éviter le risque que les changements développementaux soient tâche-dépendants, une analyse plus nuancée du développement exécutif doit s'accompagner d'une réflexion plus fondamentale sur les principes de *l'évaluation* proprement dite.

2.4. L'évaluation clinique des fonctions exécutives

Sur la base de la maturité physiologique tardive des lobes frontaux, Golden (1981) a postulé que les fonctions frontales n'étaient pas fonctionnelles à 12 ans et que leur évaluation était donc inutile et sans intérêt : "If frontal lobe skills do not develop until the age of 12, it is senseless to include a test of frontal lobes abilities in a battery designed for the 8-year-old (…), the answer's correctness or incorrectness will not measure frontal lobe activity because that area is essentially useless to the child at that age" (p. 288). Sur la base des études ayant mis en évidence l'existence et le développement précoce des FE chez l'enfant, le postulat de Golden (1981) apparaît désormais caduque, et sa remise en question a ouvert la voie à une multiplication des outils d'évaluation ces dernières années. Pour autant, le neuropsychologue clinicien est bien souvent dans l'embarras lorsqu'il s'agit d'entreprendre une investigation des FE chez l'enfant, et ce pour deux raisons au moins. D'un point de vue théorique d'abord, comme nous l'avons abordé précédemment, du fait de l'absence de modèle abouti, tout au moins suffisamment heuristique, pour envisager une évaluation spécifique à l'enfant tenant compte de stades développementaux définis. Sur le plan méthodologique ensuite, en raison de problèmes multiples qui contribuent à fonder la spécificité de l'évaluation chez l'enfant.

2.4.1. Les problèmes classiques et leur réalité chez l'enfant

Plusieurs problèmes méthodologiques liés à l'évaluation des FE ont été identifiés chez l'adulte (pour une discussion voir Seron & al., 1999 et Van der Linden & al., 2000) et doivent être assimilés et nuancés chez l'enfant. D'abord, et il s'agit d'un problème central dans l'évaluation des FE, les *erreurs de mesure* des tâches exécutives (sous-tendues par des processus non exécutifs, plus ou moins impliqués d'une tâche à l'autre) nécessitent de les considérer dans le contexte des autres fonctions de plus « bas niveau ». Ces erreurs empêchent généralement la formulation d'hypothèse *a priori* sur un déficit commun à plusieurs tâches exécutives regroupées derrière un même facteur. Chez l'enfant, les courbes développementales différenciées dans les paradigmes à tâches multiples sont probablement au moins partiellement en lien avec ces erreurs de mesure, notamment pour les calendriers développementaux différents selon le contenu (par exemple : FV versus FF). Elles contribuent à ajouter du «bruit » aux mesures, d'autant plus que les processus instrumentaux respectivement en jeu dans diverses tâches exécutives sont eux aussi potentiellement en plein développement -différentiel- et peuvent expliquer une partie importante de la variance liée à

l'âge. Ce qui peut également expliquer l'absence de structure factorielle consensuelle compte tenu de la variabilité des exigences instrumentales selon les mesures choisies.

Ensuite, le *caractère multifactoriel* des tâches exécutives ne se limite pas à l'implication parallèle de processus de plus « bas niveau » mais s'étend aussi à celle des divers processus exécutifs eux-mêmes. En effet, comme nous l'avons vu dans les études développementales, et conformément à plusieurs suppositions théoriques (par exemple : Roberts & Pennington, 1996), les tâches exécutives impliquent simultanément plusieurs processus exécutifs, dont l'interaction est probablement différentielle selon les mesures et les paramètres méthodologiques choisis. Certains tests sont davantage dans ce cas (par exemple : TOL, WCST, FV) et il est évident que tous les indices relatifs à un test donné ne peuvent être considérés comme renvoyant nécessairement au même facteur exécutif (par exemple : Hayling, TOL). Cette interaction multiple des processus exécutifs au sein d'une même tâche explique là-aussi probablement la variabilité des courbes développementales et la pluralité des modèles factoriels, sans parler de la variabilité dans le choix des indices, des critères de cotation et des versions des tâches. Ainsi, et de façon similaire à l'adulte, la dissociation théorique des différents processus risque d'être difficile dans les faits.

Ces deux « niveaux » du caractère multicomposite des tests exécutifs sont inévitablement amplifiés chez l'enfant, du fait de la *dynamique développementale* qui accentue leur interaction mutuelle. Autrement dit, une même tâche exécutive sollicite plusieurs FE *et* certains pré-requis de plus bas niveau dont le développement respectif est possiblement différencié. Réaliser par exemple une tâche de FV ou de FF implique des capacités de "shifting", mais dépend également de la mise en œuvre de stratégies ainsi que de la MDT pour optimiser les performances, lesquelles vont aussi être influencées par le niveau de développement des aptitudes verbales ou practo-gnosique selon le cas. Par conséquent, le calendrier développemental dérivé d'une tâche exécutive (et a fortiori de plusieurs) reflète probablement (i) plusieurs aspects du fonctionnement exécutif qu'un score global de réussite ne permet pas de différencier, *et* (ii) le développement parallèle des aspects instrumentaux inhérents à la tâche, pour lesquels les différences inter-individuelles sont susceptibles de jouer une contribution dans la variance (d'autant plus que le développement en général est hétérogène d'un enfant à l'autre, et davantage encore chez les plus jeunes). L'expression des différentes FE et des aspects instrumentaux respectivement impliqués risque donc d'être étroitement déterminée par les indices choisis, et la complexité des interactions entre ces différents processus risque d'être amplifiée par de petites variations dans la configuration des

tâches, à l'instar des manipulations expérimentales réalisées chez les pré-scolaires. L'évaluation des FE chez l'enfant place donc le clinicien face à une dynamique interactive complexe, probablement sensible au moindre choix méthodologique, et qui implique de considérer l'ensemble des processus potentiellement en jeu dans une épreuve dite exécutive.

Un autre problème dans le cadre de l'évaluation des FE a trait à la prise en compte de *l'efficience intellectuelle*. Les relations entre QI et FE restent mal définies et/ou expliquées. Ceci étant, le concept de FE rappelle celui du facteur g de Spearman (1904), tout au moins dans sa définition, à savoir une habileté générale impliquée de façon plus ou moins marquée dans l'ensemble des performances cognitives, au sein de laquelle on distingue l'intelligence fluide (raisonnement et résolution de problèmes), l'intelligence cristallisée (connaissances acquises en lien avec la scolarisation, l'expérience) ou encore la vitesse de traitement (par exemple : Carroll, 1993). Bien que controversé, notamment du fait de la préservation du QI des frontaux dans plusieurs observations, un lien étroit a été identifié entre *intelligence fluide, MDT et FE*. Pour certains auteurs, ces concepts se recouvrent, avec une dépendance commune aux réseaux préfrontaux, caractérisés par des neurones par nature adaptatifs fournissant un substrat de traitement pour toutes les habiletés cognitives fluides (Duncan, 2001 ; Duncan, Emslie, Williams, Johnson & Freer, 1996). Dans ce contexte, et bien que leur degré d'isomorphisme soit controversé (voir Burgess, Braver & Gray, 2006), Blair assimile l'ensemble de ces notions à la "fluid cognition" qu'il définit ainsi : "Fluid cognitive functioning can be thought of as all-purpose cognitive processing not necessarily associated with any specific content domain and as involving the active and effortful maintenance of information, whether verbal or visuo-spatial in working memory for purposes of planning and executing goal directed behavior" (2006, p. 110). Une analyse nuancée des rapports QI-FE doit donc accompagner la lecture des tableaux cliniques, en examinant notamment les liens entre le niveau d'intelligence fluide et celui des différents aspects du fonctionnement exécutif.

La *subjectivité du critère de nouveauté*, dépendant du niveau d'expertise personnel, sera également à considérer chez l'enfant puisque ses connaissances préalables influent nécessairement sur le type de stratégie impliqué (Siegler, 2000). De même, il convient de prendre en compte la *variabilité des stratégies* utilisées d'un sujet à l'autre (et chez un même individu), d'autant qu'il a été montré que l'enfant utilise plusieurs stratégies en parallèle à chaque niveau de développement, et que l'engagement de ces stratégies varie selon plusieurs facteurs (là encore : nature, difficulté de la tâche,…), qui contribuent in fine à leur sélection (Siegler, 2000). Enfin, la *validité écologique* des épreuves est discutée, sur la base des

arguments de la neuropsychologie adulte. Les fondements de l'approche écologique dans l'évaluation des FE sont liés à la prise de conscience progressive que la plupart des tests neuropsychologiques conventionnels chez l'adulte échoue à appréhender les réelles difficultés éprouvées par les patients. Les explications classiquement avancées sont qu'ils n'impliquent typiquement qu'un seul problème explicite à la fois, avec un matériel fortement circonscrit, des essais courts, une initiation de la tâche souvent indicée par l'examinateur, et des critères de réussite clairement spécifiés, rendant de fait les épreuves hautement structurées (Lezak, 1995 ; Shallice & Burgess, 1991). A l'inverse, il est rarement demandé au patient de planifier son comportement sur de longues périodes, de choisir des priorités face à plusieurs tâches concurrentes, alors que ces éléments caractérisent probablement la majorité des activités de la vie quotidienne, dans lesquelles les problèmes sont plus ouverts (moins structurés) et peuvent être appréhendés de différentes manières (Wilson, Evans, Alderman, Burgess & Emslie, 1997). Les difficultés observées chez l'enfant vont dans ce sens et justifient la prise en compte de la dimension écologique propre à cette population (Pentland, Todd & Anderson, 1998).

2.4.2. Autres problèmes plus spécifiques à l'enfant

Plusieurs critiques propres à la neuropsychologie de l'enfant sont formulées à l'égard des outils d'évaluation des FE (Anderson, 1998). Un premier problème est que la plupart ont été développés pour l'adulte, et appliqués chez l'enfant en postulant qu'ils mesuraient des processus exécutifs comparables et qu'ils pouvaient détecter un dysfonctionnement neuro-anatomo-fonctionnel similaire. En premier lieu, il convient d'être prudent quant aux interprétations localisationnistes (Gérard & Brugel, 1992) : un cerveau développé et un système cognitif adulte peuvent-il servir de référence aux études chez l'enfant dont le cerveau et les fonctions cognitives sont en développement ? A ce sujet, il paraît important d'éviter, à l'instar de Golden (1981), l'amalgame risqué entre niveau psychologique et physiologique. De plus, il n'existe pas de lésion objectivable dans les troubles du développement et des apprentissages. De ce fait, peut-être plus que chez l'adulte, un déficit dans les tâches exécutives chez l'enfant ne doit pas préjuger d'une atteinte frontale et inversement. En second lieu, le passage de l'adulte à l'enfant nécessite d'interroger la plausibilité qu'une tâche, censée impliquer un processus donné chez l'adulte, engage le même type de processus chez l'enfant. Si oui, l'écart de performance de l'enfant à l'adulte peut être lié à une différence d'efficacité dans le processus, une stratégie distincte de résolution ou encore une structure différente du processus. Sinon, il convient de s'interroger sur la manière dont l'enfant traite le problème et les facteurs affectant la performance (Bishop, 1997).

Un second problème, directement issu du premier, a trait au fait que les outils peuvent manquer d'intérêt pour l'enfant, notamment les plus jeunes, ou pour les pathologies impliquant le langage (par exemple : Trail Making Test -TMT-, Stroop, Hayling). Le manque fréquent de procédures et de règles de cotation standards constitue par ailleurs un autre problème non négligeable. De même, le peu de données normatives (notamment en France) peut induire une interprétation biaisée, car des performances immatures risquent d'être jugées déficitaires à tort, surtout si une pathologie est suspectée, alors qu'elles peuvent refléter un rythme de développement normal (Todd, Anderson & Lawrence, 1996). De plus, les quelques outils normés en français échouent à satisfaire l'évaluation clinique, compte tenu de carences dans les normes (NEPSY, ROF, WCST) et de choix méthodologiques discutables (et non argumentés), dans la mesure où ils affaiblissent la sensibilité et l'intérêt clinique de l'outil en ne tenant pas compte des données de la littérature (par exemple : Stroop, Appariement d'images, Tour de la NEPSY).

2.4.3. Quelles recommandations pour l'évaluation clinique ?

Sur la base des critiques précédentes, plusieurs pistes de travail sont à envisager pour améliorer la validité et la fiabilité des moyens d'investigation des FE chez l'enfant (Anderson, 1998). D'une part, les approches qualitatives doivent être favorisées -ce qui n'est bien entendu pas spécifique à l'évaluation des FE-, afin d'obtenir une image plus précise des FE et proposer ainsi des pistes de remédiation plus structurées. Cela passe, au préalable, par le recueil d'un maximum d'indices cliniques de dysfonctionnement exécutif à travers l'anamnèse, l'entretien avec l'enfant et les parents, le comportement de l'enfant pendant l'examen et les épreuves non spécifiques. L'interprétation clinique d'un déficit à une épreuve exécutive est en effet à corréler avec d'autres indices cliniques recueillis lors de l'entretien, pendant l'examen, ou à l'aide de questionnaires ou d'échelles (Anderson, 1998 ; Lussier & Flessas, 2001). Une « microanalyse » des performances aux épreuves en général est ensuite encouragée afin d'identifier le plus précisément possible la nature des dysfonctionnements exécutifs, sans se limiter aux scores composites ou standards. Des méthodes d'analyse du discours (Dennis & Barnes, 1990), ou basées sur l'analyse fonctionnelle des capacités de planification pourraient être plus systématiquement exploitées (Chalmers & Lawrence, 1993).

D'autre part, dans la continuité de l'idée précédente et en l'absence de modèle théorique propre au développement des FE, les considérations développementales et structurelles issues des études a-théoriques sont essentielles pour orienter au mieux le mode d'évaluation

clinique. Les enseignements des études développementales et factorielles incitent à préconiser un minimum de précautions méthodologiques qui devraient être la règle dans l'évaluation des FE chez l'enfant. Ainsi, le développement complexe et hiérarchique (asynchrone) des différentes FE traduit une hétérogénéité fonctionnelle des processus sous-jacents qu'il est nécessaire de différencier dans l'évaluation clinique. Ce qui implique donc une évaluation « plurielle », avec si possible plusieurs tâches pour chaque processus recherché. De plus, au sein d'une même épreuve, plusieurs indices reflètent potentiellement des processus différents, et la prise en compte d'un score général de réussite par épreuve ne constitue probablement qu'une analyse trop grossière. Par ailleurs, il convient de tenir compte du niveau intellectuel, de la vitesse de traitement et des fonctions instrumentales impliquées dans toute tâche exécutive. Cela passe par une investigation préliminaire systématique de ces aspects qu'il peut être intéressant de faire co-varier, à l'image des propositions d'Ozonoff pour le QI (1999), en favorisant peut-être plutôt les mesures d'intelligence les moins reliées aux FE, pour éviter le risque de circularité, si tant est que cela soit envisageable. Enfin, la variabilité des données développementales et factorielles et les données expérimentales chez le jeune enfant favorisent l'idée que la nature du matériel et les modalités de testing influencent significativement les performances. Aussi, et dans le prolongement des propositions de Rabbitt (1997), une analyse clinique plus nuancée des FE passe par une variation des paramètres méthodologiques, afin de favoriser une « soustraction » des processus et clarifier l'origine du déficit multifactoriel dans une tâche exécutive.

D'un point de vue plus général, des études normatives sont à promouvoir pour fournir des informations en regard des performances liées à l'âge, seul moyen d'analyse de troubles exécutifs spécifiques. Il convient également d'encourager l'élaboration et la validation de nouvelles procédures adaptées à l'enfant, à partir des modèles théoriques et de la psychologie développementale. En outre, des études longitudinales permettraient de cartographier les trajectoires développementales et de fournir des éclairages additionnels sur le schéma de développement des FE en fonction de l'âge. De même, une approche écologique adaptée à la réalité de l'enfant est à encourager, que ce soit par des épreuves intégrant les critiques formulées à l'égard des tests exécutifs classiques et visant donc à la simulation d'activités quotidiennes, ou par la mesure du comportement réel de l'enfant dans ses contextes de vie par l'intermédiaire des questionnaires (Emslie, Wilson, Burden, Nimmo-Smith & Wilson, 2003 ; Pentland & al., 1998).

2.5. Synthèse

La majorité des recherches montre, en parallèle à la maturation du CPF, une amélioration des FE pendant l'enfance, à la fois précoce et prolongée, jusqu'à la fin de l'adolescence au moins. Pour autant, la diversité des données et le manque de liens entre les courants de recherche ne permettent pas de fournir une image intégrée du développement des FE. L'analyse des paramètres méthodologiques des travaux montre à l'envi que les caractéristiques développementales des FE sont probablement celles *que l'on induit* par les tâches ou les variables choisies, à l'image des manipulations expérimentales chez les pré-scolaires. Compte tenu des problèmes classiques liés à leur évaluation, il est probable que le développement des FE, tel qu'il est appréhendé dans la plupart des épreuves, dépende de plusieurs processus exécutifs qui interagissent mutuellement, ainsi que du développement parallèle des facteurs instrumentaux et intellectuels. L'ensemble contribue à une multitude de facteurs dont l'hétérogénéité est susceptible d'être accrue par toute modification, source de facilitation ou de limitation dans l'expression des compétences. Cette explication est aussi certainement à l'origine de la diversité des structures factorielles, sans pour autant exclure l'idée de facteurs indépendants. En effet, dans le cadre du fonctionnement « normal », la variance partagée entre épreuves regroupées est sans doute essentiellement tributaire de la nature du matériel et des artefacts instrumentaux. Au-delà du fait que la nature, par définition *coordonnée* des FE, fragilise la pertinence de sa décomposition, il n'est pas certain, dans ce contexte, que l'analyse factorielle soit la méthode la plus indiquée pour attester de la structure des FE, dont le rôle central dans le développement n'est pas pour autant remis en question. Par ailleurs, si elles n'organisent pas (suffisamment) les différences inter-individuelles chez l'enfant tout-venant, les FE sont susceptibles de les générer de manière *déterminante* dans la *pathologie*. Malgré ces réserves, l'identification majoritaire de plusieurs FE indépendantes incite, conformément à plusieurs propositions théoriques, à préconiser une évaluation clinique plurielle, en distinguant entre autres planification, inhibition, MDT et flexibilité. Les inter-relations entre ces facteurs justifient dans le même temps de tenir compte de leur interaction mutuelle. Par conséquent, si la déclinaison de plusieurs FE apparaît souhaitable, elle semble difficilement pouvoir se résumer à des tâches uniques, qui évaluent rarement (jamais ?) un seul facteur. Conformément aux intuitions du clinicien, l'évaluation doit être plus nuancée, en tenant compte des exigences instrumentales des tâches (par décomposition et « soustraction » des processus impliqués) et en cherchant à distinguer les différentes FE engagées dans une épreuve (par la prise en compte d'indices plus sensibles et non seulement un score global).

CHAPITRE 3

LE SYNDROME DYSEXECUTIF CHEZ L'ENFANT

Pathologies acquises
Pathologies neurodéveloppementales
L'hypothèse dysexécutive dans la NF1
Synthèse

"Historically, a prevailing notion has been that early-onset brain damage has a more favorable prognosis than does brain damage acquired in adulthood. However, there is growing evidence suggesting that early-onset damage to prefrontal brain structures may have devastating consequences on the emergence of adaptative behavior throughout development. Particularly prominent are disorders of personnality, social behavior, and executive functions such as planning and decision making." (Tranel & Eslinger, 2000, p. 273)

Certains aspects de ce chapitre ont fait l'objet de communications :

- Roy, A., Roulin, J.-L., & Le Gall, D. (2007). Capacités de mémoire de travail chez l'enfant cérébro-lésé. In G. Aubin, F. Coyette, P. Pradat-Diehl & C. Vallat-Azouvi (Eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (pp. 295-321). Marseille : Solal.

- Roy, A., Roulin, J.-L., & Le Gall, D. (2004, Juin). *Le syndrome dysexécutif chez l'enfant : Considérations cliniques et méthodologiques.* Communication affichée présentée à la Réunion de Printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française, Angers, France.

Dans ce chapitre, consacré à la clinique de la symptomatologie dysexécutive, nous proposons d'examiner les particularités sémiologiques des troubles des FE chez l'enfant, tant dans le cadre des pathologies acquises que neurodéveloppementales, ainsi que leurs liens avec les indices de dysfonctionnement cérébral. Cette description constituera une base de référence avant de se focaliser sur les FE dans la NF1.

3.1. Pathologies acquises

3.1.1. Rappel chez l'adulte

Les perturbations du contrôle exécutif, constituant la sémiologie du *syndrome frontal*, prennent la forme de manifestations cognitives mais aussi comportementales, du fait du lien privilégié du lobe frontal avec le système limbique, siège cérébral des émotions. Chez l'adulte, la séméiologie des patients frontaux a amené à distinguer 3 syndromes en fonction de l'atteinte de l'un ou l'autre des circuits fronto-striés, que la lésion se situe au niveau cortical ou sous-cortical : "Each prefrontal circuit has a signature behavioral syndrome" (Cummings, 1993, p. 873). Le *syndrome dorsolatéral* correspond à une perturbation cognitive des différents aspects du fonctionnement exécutif, pouvant être doublée d'une modification de la personnalité prenant la forme d'un syndrome pseudo-dépressif associant indifférence affective, apathie et perte d'initiative (Blumer & Benson, 1975). Le *syndrome orbitaire* voit une prédominance des troubles de la personnalité, de type pseudo-psychopathique : désinhibition comportementale, irritabilité et labilité émotionnelle, jovialité excessive, impulsivité, comportements obsessionnels-compulsifs, hypersexualité et boulimie (Blumer & Benson, 1975). Dans le cas des lésions plutôt ventro-médianes, la personnalité peut se désorganiser sous la forme d'une *sociopathie acquise* (Damasio, 1995), caractérisée par une altération des capacités de prise de décision, en lien avec un défaut d'activation des marqueurs somatiques, le sens des situations sociales et la configuration des réponses possibles étant par contre préservés (voir Bechara & al., 1994 ; Bechara & al., 2000). Enfin, le *syndrome cingulaire*, plus rare, associe apathie intense et akinésie (voire mutisme).

La variabilité des symptômes a amené à parler des *syndromes frontaux*, dont le déficit fondamental constant correspond à une perte de la capacité à contrôler l'activité et/ou le comportement, avec des répercussions sur l'ensemble du fonctionnement cognitif. Le retentissement majeur des lésions dans divers domaines de la cognition et de la vie affective/sociale à travers plusieurs observations a entériné l'idée du rôle déterminant des FE et du CPF pour une vie adaptée au quotidien. Le patient frontal, n'étant plus en mesure

d'utiliser et de coordonner "on line" les autres domaines cognitifs (fonctions instrumentales, mémoire et efficience intellectuelle), pourtant fonctionnels, « reste prisonnier du présent (…), perd son autonomie sociale en étant incapable de s'adapter aux exigences de la vie quotidienne » (Botez, 1996, p. 131). Le cadre étiologique des syndromes frontaux est large, les atteintes pouvant concerner directement le CPF (tumeurs, accidents vasculaires et ruptures d'anévrysme de la communicante antérieure, traumatismes crâniens, démences frontales) ou les autres structures, sous-corticales, des boucles fronto-striées (démences sous-corticales, accidents vasculaires). Les lésions peuvent aussi intéresser la substance blanche (sclérose en plaques, encéphalopathie du Virus D'Immuno-déficience Humaine) ou le cervelet (atteintes dégénératives ou vasculaires), par diaschisis en lien avec la rupture des connexions frontocérébelleuses ("cerebellar cognitive-affective syndrome" : voir Schmahmann & Sherman, 1998). Progressivement, le manque d'isomorphisme entre localisation frontale des lésions et symptomatologie frontale a amené à préférer la notion de *syndrome dysexécutif* pour traduire une description fonctionnelle d'un comportement, sans que cela remette en question l'intérêt de l'approche parallèle basée sur l'anatomie (Baddeley, 1996 ; Baddeley & Della Sala, 1998). En effet, les multiples interconnexions étendues des réseaux frontaux incitent à penser que l'intégrité du cerveau entier est nécessaire aux FE (Stuss, 1992).

Cette distinction terminologique est d'autant plus de rigueur chez l'enfant que les particularités du cerveau en développement, notamment la variabilité de maturation ou de plasticité et les liens avec le comportement, empêchent d'envisager des corrélations anatomo-fonctionnelles *a priori* par analogie aux lésions chez l'adulte.

3.1.2. Neuropsychologie des lésions acquises dans l'enfance

3.1.2.1. De la plasticité à la vulnérabilité précoce

La question du potentiel de récupération après une lésion cérébrale acquise pendant l'enfance occupe une place privilégiée en neuropsychologie de l'enfant compte tenu des multiples enjeux théoriques et cliniques qu'elle représente, à la fois pour le pronostic et la prise en charge. Le principe de *plasticité précoce* consiste à considérer que le pronostic de récupération cognitive et comportementale après une lésion cérébrale survenue chez l'enfant est meilleur que celui observé chez l'adulte, hypothèse qui a longtemps été prédominante (voir par exemple : Middleton, 2001 ; Oddy, 1993). L'idée sous-jacente renvoie à un potentiel de compensation fonctionnelle plus important chez l'enfant, en lien avec une capacité de réorganisation cérébrale caractérisée par la prise en charge des fonctions des régions

cérébrales lésées par les zones épargnées (*processus de vicariance*). Ce principe est souvent associé aux travaux de Kennard ("*Kennard effect*"), qui avaient objectivé de meilleures capacités de récupération motrice chez de jeunes singes après lésion du cortex moteur et prémoteur par rapport aux animaux plus âgés (1940). Cependant, des observations de même teneur existaient déjà au début du siècle précédent chez l'animal et, à partir de la fin du 19ème siècle, à travers quelques descriptions chez l'homme par Broca, Barlow ou Gowers (voir Finger, 1991). Ces observations, principalement axées sur les fonctions sensori-motrices et le langage, ont été relayées dans plusieurs travaux, certains montrant que des patients avec lésion précoce des aires du langage, voire ablation totale de l'hémisphère gauche, ne présentaient à l'âge adulte que peu de séquelles (par exemple : Hillier, 1954 ; Nielsen, 1946).

Bien que solidement ancrée dans les intuitions des cliniciens (Webb, Rose, Johnson & Attree, 1996), l'hypothèse de plasticité précoce est remise en question depuis quelques années, au profit de l'idée de *vulnérabilité précoce*, qui postule à l'inverse qu'un âge plus jeune au moment de la blessure constitue un facteur de risque pour un mauvais pronostic cognitif (Dennis, 1988 ; Yeates, 2000). Elle s'appuie sur plusieurs travaux réalisés en majorité chez l'enfant ayant subi un Traumatisme Crânio-Encéphalique (TCE), cause la plus fréquente de mortalité et de morbidité chez l'enfant (Guthrie, Mast, Richards, McQuaid & Pavlakis, 1999), qui indiquent des troubles neuropsychologiques persistants et plus sévères que chez l'adulte (Fletcher, Miner & Ewing-Cobbs, 1987 ; Taylor & Alden, 1997). Au-delà d'un déclin de la réussite académique et de l'adaptation psychosociale (Levin & Hanten, 2005), des perturbations sont rapportées au niveau du QI (Chadwick, Rutter, Brown, Shaffer & Traub, 1981), du langage (Ewing-Cobbs, Miner, Fletcher & Levin, 1998), de l'attention (Catroppa, Anderson & Stargatt, 1999), de la vitesse de traitement (Brookshire, Levin, Song & Zhang, 2004) ou de la mémoire à long-terme déclarative (Catroppa & Anderson, 2002). De plus, la vulnérabilité des enfants aux lésions cérébrales serait davantage marquée chez les plus jeunes (Ewing-Cobbs & al., 2004). Des études chez les pré-scolaires ayant subi un TCE montrent que le pronostic neuropsychologique est davantage défavorable que pour les enfants avec un TCE plus tardif, avec des courbes de récupération plus limitées et davantage de déficits cognitifs à long-terme (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou & Rosenfeld, 2000 ; Ewing-Cobbs, Prasad, Landry, Kramer & DeLeon, 1998).

3.1.2.2. Les controverses persistantes : quelques pistes

Il persiste des discordances quant à la récupération après une lésion cérébrale précoce. Par exemple, certains travaux montrent, par opposition aux précédents, une récupération par la

plupart des enfants après TCE sévère et modéré, notamment aux tests de QI et de langage (Levin, Eisenberg, Wigg & Kobayashi, 1982 ; Levin & al., 1996), profil retrouvé dans plusieurs études de cas (Grattan & Eslinger, 1991 ; Marlowe, 1992b ; Mateer & Williams, 1991 ; Williams & Mateer, 1992). Les effets des lésions cérébrales acquises, plus ou moins tôt dans la vie, sur le développement cognitif et comportemental restent mal compris (Tranel & Eslinger, 2000). Les patterns de récupération varient d'un recouvrement complet à une aggravation progressive, de façon plus ou moins immédiate, et incitent conformément aux précautions de Kennard, à éviter toute généralisation trop rapide (Anderson, Damasio, Tranel & Damasio, 2000 ; Eslinger & Biddle, 2000).

D'une manière générale, il est suggéré que la compensation fonctionnelle après une lésion précoce varie selon les caractéristiques physiopathologiques des étiologies (Levin & al., 2001) et la région cérébrale et le domaine cognitif concernés (Anderson, Damasio & al., 2000). Dans les lésions focales précoces (souvent vasculaires), il semble bien exister une certaine plasticité fonctionnelle du jeune cerveau pour les fonctions typiquement latéralisées, telles que le langage, le traitement visuo-spatial ou la motricité (Moses & Stiles, 2002). Cependant, l'acquisition de ces fonctions ne s'effectue pas forcément à un niveau normal (Dennis & Kohn, 1975) compte tenu d'un effet de "crowding" : le recrutement d'autres régions cérébrales s'effectue au détriment des fonctions normalement desservies par ces zones (Rosa & Lassonde, 2005). Enfin, le principe de plasticité précoce ne peut s'appliquer pour des lésions non focales (Anderson, Damasio & al., 2000), notamment en cas de TCE sévère, dont les lésions axonales diffuses compromettent d'autres régions qui auraient pu prendre en charge les fonctions concernées (Chadwick & al., 1981). La présence de ce type de lésions peut expliquer les troubles majorés après TCE sévère ou modéré comparativement aux formes légères (Arroyos-Jurado, Paulsen, Ehly & Max, 2006 ; Brookshire & al., 2004), bien que les données ne soient pas consensuelles, y compris pour le TCE léger (Chevignard & Laurent-Vannier, 2004 ; Closset & Catale, 2004).

La vulnérabilité précoce des fonctions cognitives s'expliquerait par le fait que contrairement à l'adulte, les acquis de l'enfant au moment de la lésion sont en cours de construction (Anderson, Catroppa & al., 2000 ; Raimondi & Hirschauer, 1984). A l'image du modèle proposé par Dennis (1988), la survenue d'une lésion à la période critique où le développement cérébral participe à l'acquisition d'une habileté émergente (ou si celle-ci est partiellement acquise) risque de retarder son apparition (ou ralentir la poursuite de son développement) : "for some realms of cognitive function, earlier injury may disrupt acquisition of basic

competencies which provide necessary foundations for later development, and it is possible that damage to multiple systems may interact to produce greater disability" (Anderson, Damasio & al., 2000, p. 282). En revanche, si cette habileté est mature au moment de l'accident, une perte plus ou moins temporaire de celle-ci ou une perturbation dans son maintien sera observée comme chez l'adulte. Autrement dit, les habiletés dans une étape rapide de développement seront davantage vulnérables aux effets d'une lésion que des habiletés consolidées. Le degré de récupération dépendra donc du niveau de développement des processus concernés au moment de la lésion, sachant par ailleurs que la maturation des différentes fonctions et régions du cerveau est asynchrone, rappelant la nécessité de connaître les étapes développementales propres à chaque compétence neuropsychologique. Quoi qu'il en soit, le pronostic sera d'autant plus mauvais que l'enfant est jeune et le TCE sévère (Anderson & al., 2001), puisque les lésions axonales diffuses à une période de développement rapide du cerveau auront un impact neuropsychologique dévastateur par rapport aux enfants plus âgés (Thompson & al., 1994). La réorganisation cérébrale possiblement observée après lésion vasculaire non traumatique précoce pourra donc être inefficace dans les cas de lésions axonales diffuses (Levin & al., 2001).

Enfin, selon plusieurs travaux, le fonctionnement familial et le comportement antérieurs au TCE, ainsi que le niveau socio-économique et les conditions de l'environnement familial post-traumatique (comme le niveau de stress), influencent la récupération cognitive, scolaire et comportementale (Catroppa & Anderson, 2003 ; Ponsford & al., 1999). La plasticité apparaît donc fonction d'une interaction complexe (Dennis, 2000) entre facteurs biologiques (type de lésion, sévérité, localisation, âge,…), facteurs personnels (statut prémorbide, tempérament,…) et ressources environnementales (famille, prises en charge,…).

3.1.2.3. Fonctions exécutives : candidates privilégiées à la vulnérabilité précoce ?

Compte tenu de leurs liens privilégiés avec les FE, la vulnérabilité du CPF aux blessures cérébrales chez l'enfant, notamment après lésions axonales diffuses dans le TCE sévère (Slomine & al., 2002 ; Wilde & al., 2005), incite à supposer un risque important de perturbation des FE. Les lésions axonales diffuses entraînent la déconnexion des réseaux fronto-sous-corticaux mais la perturbation de la micro et de la macrostructure frontale s'observe aussi dans l'épilepsie (Culhane-Shelburne, Chapieski, Hiscock & Glaze, 2002) ou les tumeurs (Dennis, Spiegler, Riva & MacGregor, 2004). Dans tous les cas, le développement rapide et prolongé des FE et du CPF constitue un facteur de risque pour une

vulnérabilité précoce, conformément aux suppositions de Dennis (1988). Examinons les arguments favorisant cette idée, sur le plan comportemental et cognitif.

3.1.3. Les troubles du comportement

La première description de troubles du contrôle du comportement après la survenue de lésions cérébrales dans l'enfance remonte au patient JP, suivi par Ackerly et Benton dès 1948. Contrairement à la célèbre observation de Phineas Gage un siècle auparavant, JP avait subi des lésions périnatales des lobes frontaux. L'émergence d'une inadaptation sociale et émotionnelle qui s'en suivit fût graduelle, à mesure que JP devenait adulte, le décalage temporel entre la survenue de la lésion et des symptômes évoquant une possible spécificité des lésions de l'enfance. Plusieurs études de cas ont permis, à partir des années 1990, de compléter la sémiologie, dans divers cadres étiologiques et à des périodes post-traumatiques variées. La synthèse est difficile, tant les variations méthodologiques biaisent une vue d'ensemble (étiologies, terminologie, âge lésionnel, délai et mode d'évaluation,…). Pour autant, l'ensemble des observations a le mérite de mettre en lumière que des lésions frontales ou des réseaux frontaux dans l'enfance, même précoces, ne sont pas silencieuses et sont susceptibles d'être associées à des troubles du comportement. Elles constituent des arguments de poids pour témoigner du rôle essentiel du CPF (et de ses réseaux) dans le développement social et affectif, et du caractère indispensable de son évaluation dès le plus jeune âge. Plusieurs constats s'imposent à la lecture de ces observations, qui permettent de décliner la spécificité de la sémiologie dysexécutive comportementale chez l'enfant.

D'abord, les troubles se manifestent quasi-systématiquement par un défaut de contrôle émotionnel associé à un trouble des interactions et des convenances sociales rappelant le versant désinhibé du *syndrome pseudo-psychopathique* décrit chez l'adulte. Des troubles du comportement de ce type ont été décrits indépendamment du cadre étiologique : dégénérescence kystique (Ackerly, 1964 ; Ackerly & Benton, 1948 ; Benton, 1991 ; Grattan & Eslinger, 1991), craniotomie frontale ou cérébelleuse pour évacuer une pathologie tumorale (Anderson, Damasio & al., 2000 ; Levisohn, Cronin-Golomb & Schmahmann, 2000 ; Stelling, McKay, Carr, Walsh & Baumann, 1986) ou une hémorragie sous-arachnoïdienne d'étiologie inconnue (Eslinger, Grattan, Damasio & Damasio, 1992 ; Grattan & Eslinger, 1991 ; Grattan & Eslinger, 1992), crises d'épilepsie (Boone & al., 1988 ; Jambaqué & Dulac, 1989) ou TCE (Anderson, Damasio & al. 2000 ; Grattan & Eslinger, 1991 ; Marlowe, 1992b ; Mateer & Williams, 1991 ; Price, Daffner, Stowe & Mesulam, 1990 ; Williams & Mateer, 1992). Les

symptômes les plus fréquents sont les suivants : irritabilité, intolérance à la frustration, instabilité, impulsivité, agressivité, violence verbale voire physique, labilité émotionnelle et indifférence affective, mauvaises capacités de jugement (incapacité à anticiper les conséquences de ses actes), hygiène personnelle limitée, tendance boulimique, dépenses inconsidérées, vols, fugues, consommation excessive d'alcool et de drogues, collectionnisme, comportements sexuels compulsifs, tendances suicidaires, échecs d'intégration sociale (familiale, scolaire et professionnelle) voire désocialisation et incarcérations. Le versant pseudo-dépressif apparaît plus rare (Daigneault, Braun & Montes, 1997 ; Stelling & al., 1986), avec dans ce cas un manque d'initiative et de spontanéité, une expressivité émotionnelle limitée, la nécessité d'être stimulé en permanence pour que les tâches soient réalisées, sans pour autant que le patient ne soit opposé à participer ou se montre désagréable. L'enfant montre un manque de détermination, une passivité, une attitude renfermée et une grande dépendance à l'adulte, sans symptôme dépressif par ailleurs.

Ensuite, la correspondance anatomo-fonctionnelle reste spéculative car dans la plupart des cas, les lésions sont diffuses et concernent plusieurs zones préfrontales *et* extra-frontales, corticales et/ou sous corticales. La prédominance des symptômes pseudo-psychopathiques est certainement liée au fait que les lésions impliquent souvent les régions orbitaires du CPF ou l'une des structures de la boucle fronto-striée correspondante, étroitement connectées au système limbique. Trois observations favorisent cette idée sur la base d'une double dissociation. En effet, les 2 patients d'Anderson, Damasio et al. (2000 : ML et FD) montrent que des lésions (traumatiques ou tumorales) restreintes au CPF essentiellement orbitaire conduisent à une perturbation sévère du comportement adaptatif et de la prise de décision affective, la plupart des aspects de la cognition étant par ailleurs fonctionnels. A l'inverse, lorsque les lésions concernent sélectivement les régions préfrontales dorso-latérales (patient JC : hémorragie intraparenchymateuse après rupture d'une malformation artério-veineuse ; Eslinger & Biddle, 2000 ; Eslinger, Biddle, Pennington & Page, 1999), la poursuite du développement socio-émotionnel est adaptée alors que persistent des troubles exécutifs cognitifs, amenant les auteurs à évoquer "(…) a well-defined syndrome that is quite different from the primary, developmental social defects associated with early polar, orbital, and mesial prefrontal cortex damage"[10] (Eslinger & Biddle, 2000, p. 324).

[10] Il persiste cependant des contradictions, puisque des troubles durables des conduites sociales ont été observés (malgré une régression progressive ultérieure), après lésion frontale dorso-latérale droite focale (Marlowe, 1992b).

Selon Mazeau (1997) ou Lussier et Flessas (2001), l'alternative au syndrome pseudo-psychopathique, calquée sur l'adulte, repose sur l'idée analogue du « syndrome dorso-latéral », avec pseudo-dépression et excès d'inhibition (inertie, apathie, retrait social, etc.). Cette proposition est discutable car ce profil est rarement décrit, et quand il l'est, les lésions sont sous-corticales (Daigneault & al., 1997). Qui plus est, en cas de lésions dorso-latérales (JC), le profil en est éloigné. La réalité du syndrome cingulaire est également difficile à apprécier, même si l'une des observations de Stelling et al. (1986) rappelle les rares cas chez l'adulte. L'hypothèse que la localisation particulière de la lésion frontale influence les effets précoces et plus tardifs chez l'enfant est donc probable (Grattan & Eslinger, 1991). Elle doit cependant se garder d'être assimilée aux profils anatomo-fonctionnels décrits chez l'adulte, en l'absence d'observations supplémentaires, étant donné la maturation incomplète du cerveau (en particulier du CPF), susceptible d'induire des symptômes différents pour des localisations identiques et réciproquement. Autrement dit, le fond du problème, donc le dénominateur commun, doit être conçu indépendamment de ses modalités d'expression, qui elles vont changer en fonction des acquisitions du sujet.

Par ailleurs, la prédominance des comportements pseudo-psychopathiques après des lésions des circuits préfrontaux dans l'enfance rappelle les symptômes définis en psychopathologie dans le cadre du Trouble des Conduites (TC) selon le DSM-IV. Lussier et Flessas (2001) proposent d'ailleurs d'entériner la proposition du DSM-IV selon laquelle l'étiologie du TC peut être environnementale ou génétique, en dissociant « le TC à caractère psychiatrique » (délinquance juvénile) du « TC d'étiologie organique » (pp. 334-335), sur la base de la revue de Pennington et Ozonoff (1996). Le TC organique (neurologique) correspondrait aux lésions frontales acquises précocement, mais pourrait aussi renvoyer à une « immaturité neurodéveloppementale des aires frontales », sans « lésion structurale »[11]. Il se distinguerait du TC psychiatrique par l'absence d'intentionnalité et l'expression d'un regret voire d'une souffrance quant aux difficultés sociales. Le rapprochement sémiologique favorisé par le constat de l'inadaptation sociale chronique et sévère causée par des lésions frontales précoces

[11] La notion « *d'immaturité* neurodéveloppementale des aires frontales » est ambiguë, dans la mesure où elle est ici mise en opposition avec une « lésion structurale » d'étiologie acquise. En neuropsychologie clinique de l'enfant, le terme structural n'est pas réservé aux pathologies acquises. Au contraire, il permet de distinguer parmi les troubles du développement ceux liés à un défaut de mise en place de la fonction (par exemple trouble fonctionnel du langage), renvoyant à un retard provisoire de développement (une *immaturité* donc), d'un trouble durable du développement de la *structure* de cette fonction (dysphasie), en lien avec des anomalies identifiées au cerveau, mais non acquises. Il serait donc plus prudent de parler de trouble neurodéveloppemental du lobe frontal, de nature *structurelle* ou *fonctionnelle*, par opposition aux lésions acquises.

a ainsi fourni de nouvelles perspectives d'analyse en psychopathologie en terme de dysfonctionnement préfrontal, également appliquées à d'autres maladies telles que le syndrome Gilles de la Tourette, l'autisme ou le TDA/H.

En outre, les troubles comportementaux peuvent survenir de façon immédiate ou différée mais sont généralement durables, voire s'aggravent avec le temps (mais voir Jambaqué et Dulac, 1989 ou Marlowe, 1992b pour une régression des troubles), de manière plus marquée que chez l'adulte mais sans que la symptomatologie semble foncièrement différente. L'absence *a priori* d'impact sensible de la lésion frontale sur le comportement pendant quelques années (ou leur manifestation subtile) s'explique sans doute par une plus grande tolérance des symptômes chez l'enfant, y compris chez l'adolescent où ils peuvent être assimilés aux difficultés inhérentes à cette période sensible de la vie. De plus, leur survenue dans une période post-traumatique incite certainement à une plus grande indulgence de la part de l'entourage. En revanche, le risque de persistance voire d'aggravation du déficit se justifie à mesure que le patient est confronté aux impératifs croissants d'ajustement social, émotionnel, académique et social dans le milieu de l'adolescence (Eslinger & Biddle, 2000). Selon Anderson, Damasio et al. (2000), les lésions frontales précoces sont plus dévastatrices lorsqu'elles surviennent dans l'enfance, dans la mesure où elles entraînent une incapacité à n'acquérir jamais des aspects des connaissances sociales pertinentes, acquises normalement, et tendant à être préservées dans les cas d'adulte. Contrairement à la plasticité précoce partiellement admise pour les capacités sensori-motrices et langagières, la résistance à la récupération des troubles du comportement social, du contrôle des émotions et de la prise de décision contractés à un âge précoce suggère une plasticité neuronale limitée dans les circuits préfrontaux[12] (Anderson, Damasio & al., 2000). Le manque d'efficacité des prises en charges proposées peut renforcer cette idée mais ne doit pas dénigrer l'intérêt de plusieurs stratégies d'intervention partiellement efficaces (voir Marlowe, 1992a ; Mateer & Williams, 1991).

3.1.4. Les troubles cognitifs

L'analyse de la sémiologie dysexécutive sur le versant cognitif est possible sur la base des études de cas, mais souvent limitée. Des études de groupe ont cependant permis d'enrichir progressivement les descriptions dans divers cadres étiologiques. La sensibilité des FE aux lésions cérébrales chez l'enfant est présentée dans les lignes qui suivent, en analysant les

[12] Dès 1942, Kennard et Fulton précisaient que la plasticité précoce ne se vérifiait pas après lésion préfrontale chez le jeune singe, à l'origine de déficits sévères de mémoire immédiate et d'une « hyperactivité » notable.

facteurs influençant leur perturbation. Parmi ces facteurs, la sévérité de la blessure et la localisation des lésions renvoient à des *modérateurs biologiques*, alors que l'âge de survenue des lésions et le recul évolutif sont considérés comme des *modérateurs développementaux* (Roncadin, Guger, Archibald, Barnes & Dennis, 2004), ces derniers permettant d'étayer la notion de vulnérabilité précoce.

3.1.4.1. Perturbation des différents aspects du fonctionnement exécutif

Des troubles des diverses facettes des FE ont été démontrés chez l'enfant cérébro-lésé, quel que soit le contexte étiologique. La MDT apparaît perturbée au sous-test Mémoire des Chiffres de la WISC (par exemple : Boone & al., 1988 ; Daigneault & al., 1997 ; Mateer & Williams, 1991), sans permettre une analyse approfondie (d'autant que les parties endroit et envers sont rarement distinguées). D'autres paradigmes tels que le test de Réponse Différée et/ou la "Subject Ordered Self-Pointing Task" ont confirmé un déficit de MDT dans le cadre du TCE (Ewing-Cobbs & al., 2004), de l'épilepsie (Hernandez & al., 2002) ou après les conséquences d'une malformation artério-veineuse (Eslinger & al., 1999). Des troubles dans les tâches "n-back" verbales ou visuo-spatiales ont aussi été relevés après un TCE (Levin & al., 2002 ; Levin & al., 2004 ; Proctor, Wilson, Sanchez & Wesley, 2000 ; Roncadin & al., 2004 ; Williams, Rivera & Reiss, 2005) ou une pathologie tumorale (Dennis & al., 1991).

Par ailleurs, quelques travaux ont montré, essentiellement chez les TCE, un déficit d'inhibition dans des tâches d'interférence provoquée par la perception et surtout dans des paradigmes de type "Stop signal" ou "Go/No-Go" (Dennis, Wilkinson, Koski & Humphreys, 1995 ; Konrad, Gauggel, Manz & Scholl, 2000 ; Leblanc & al., 2005 ; Levin & al., 1993 ; Schachar, Levin, Max, Purvis & Chen, 2004). Des troubles de flexibilité ont en outre été rapportés chez les TCE, au niveau du "shifting" spontané à la FV (Levin & al., 2001 ; Slomine & al., 2002), et du "shifting" réactif au WCST (Levin & al., 1993 ; Slomine & al., 2002 ; mais voir Ewing-Cobbs & al., 2004, pour des résultats différents dans une autre tâche). Un déficit au WCST a aussi été retrouvé dans l'épilepsie (Hernandez & al., 2002). Enfin, une sensibilité des tests de planification a été décrite à la TOL et/ou aux Labyrinthes de Porteus dans le TCE (Levin & al., 1994 ; Levin & al., 2001) et l'épilepsie (Culhane-Shelburne & al., 2002 ; Hernandez & al., 2002).

3.1.4.2. Sévérité de la blessure

Les effets du TCE sur les FE sont modérés par la sévérité de la blessure. En ce qui concerne la MDT, les enfants TCE sévères sont systématiquement moins performants que ceux avec un

TCE léger (Levin & al., 2002 ; Levin & al., 2004 ; Roncadin & al, 2004). Les scores sont également affectés par le TCE modéré, mais de manière moins marquée (Levin & al., 2004 ; Roncadin & al., 2004). En outre, si les capacités de MDT des enfants TCE légers sont quasi-systématiquement meilleures, l'absence de population contrôle dans certaines études (Levin & al., 2004) empêche de situer les TCE légers par rapport à la norme et masque l'existence potentielle de difficultés. De plus, quelques indices suggèrent que l'intégrité de la MDT dans le TCE léger n'est pas totale. Levin et al. (2002) ont ainsi observé qu'ils se différenciaient des contrôles uniquement lorsque la charge mnésique était minimale, pattern non expliqué par les auteurs, mais qui pourrait renvoyer à un défaut d'attention. De même, Roncadin et al. (2004) ont montré que plusieurs TCE légers étaient déficitaires malgré l'absence d'effet du groupe, reflétant possiblement chez ces patients un impact biologique plus délétère de la lésion. Enfin, l'interaction entre sévérité de la blessure et charge mnésique reste controversée (seuls Levin et al. (2004) observaient que le déficit des enfants TCE sévères par rapport aux TCE légers était supérieur lorsque la charge mnésique était accrue).

Concernant les tâches d'inhibition, la majorité des études retrouve un effet de la sévérité du TCE en défaveur des formes plus sévères (Konrad & al., 2000 ; Levin & al., 1993) ou plus spécifiquement des formes sévères ayant développé une symptomatologie TDA/H secondaire co-morbide (Purvis & Schachar, 2001 ; Schachar & al., 2004). Notons que certains travaux ont mis en évidence un effet de la sévérité sur les performances à partir de la durée du coma et non l'échelle de Glasgow (Leblanc & al., 2005). Un effet de la sévérité est aussi confirmé pour la flexibilité spontanée et/ou réactive (Levin & al., 1993 ; Levin & al., 2001 ; Slomine & al., 2002). Un constat similaire prévaut pour la planification à la TOL (Levin & al., 1994 ; Levin & al., 2001 ; mais voir Slomine et al., 2002 pour des résultats différents à la TOH), en terme de réussite ou de violation de règles, l'effet étant plus saillant pour les problèmes de complexité modérée à élevée. Des performances affaiblies spécifiquement chez les TCE sévères ont aussi été relevées via une tâche écologique destinée aux adolescents (Pentland & al., 1998).

3.1.4.3. Âge de survenue des lésions et recul évolutif

L'âge de survenue des lésions n'interagit pas clairement avec le degré de déficit de MDT (par exemple : Roncadin & al., 2004). Cependant, l'effet des lésions précoces est avéré, et quelques indices sont en faveur d'une vulnérabilité précoce lorsque la charge mnésique est accrue (Levin & al., 2004). De plus, malgré une amélioration décrite l'année qui suit la lésion, confortée par des données d'imagerie fonctionnelle suggérant une neuroplasticité plus robuste

que chez l'adulte (Levin & al., 2004 ; Williams & al., 2005[13]), les troubles persistent à distance de l'accident : à un 1 an et demi - 2 ans (Ewing-Cobbs & al., 2004), 3 ans (Roncadin & al., 2004), 4 ans (Eslinger & al., 1999) et jusqu'à 5 ans au moins (Levin & al., 2002 ; mais voir Eslinger & Biddle, 2000, pour une disparition à 8 ans). Cette perturbation durable de la MDT continue d'interagir avec le facteur de sévérité : les performances des TCE sévères et dans une moindre mesure des TCE modérés sont spécifiquement plus faibles (Levin & al., 2002 ; Roncadin & al., 2004). Une dégradation des capacités de MDT après la première année a même parfois été relevée pour les TCE sévères (Levin & al., 2004).

En ce qui concerne l'inhibition, plusieurs études transversales montrent un déficit dans les 6 premiers mois du TCE dans des tâches de résistance à l'interférence (Dennis & al., 1995) ou de type "Go/No-Go" (Konrad & al., 2000 ; Leblanc & al., 2005), l'ampleur du déficit étant inversement reliée à l'âge au moment du TCE (Dennis & al., 1995 ; Leblanc & al., 2005). Cependant, d'après le recul longitudinal proposé par Leblanc et al., les enfants plus jeunes récupèrent plus vite, avec une normalisation à 2 ans, quel que soit le degré de sévérité (mais de multiples re-tests limitent ces résultats). D'autres études (transversales) indiquent à l'inverse une persistance des troubles pour les formes modérées à sévères du TCE, à 2 ans (Levin & al., 1993 ; Schachar & al., 2004) et jusqu'à 6 ans (Konrad & al., 2000).

Au niveau du "shifting", quelques arguments favorisent l'idée d'une vulnérabilité précoce après un TCE. Slomine et al. (2002) ont ainsi montré qu'une blessure survenant à un âge plus précoce était associée à des performances plus mauvaises au WCST et à la FV. De manière similaire, mais en lien avec le facteur de sévérité, l'étude longitudinale de Levin et al. (2001) a montré qu'un TCE sévère survenu entre 5 et 15 ans affectait davantage et de façon persistante (à 5 ans au moins de l'accident) le développement de la FV chez les enfants plus jeunes. En revanche, les lésions frontales gauches chez les enfants plus âgés étaient plus délétères, probablement compte tenu de l'influence supplémentaire du déficit langagier lié à l'engagement fonctionnel plus établi de cette région dans le langage chez l'enfant plus âgé (ceux subissant des lésions frontales gauches précoces voient les régions homotopiques de l'hémisphère droit recrutées). L'idée de vulnérabilité précoce est donc à nuancer : un TCE sévère et survenu tôt constitue un facteur de risque plus important pour le développement de

[13] La portée de ces résultats est limitée par le fait que le jugement des progrès entre les évaluations successives s'effectue indirectement, par rapport aux enfants *eux-mêmes*, procédure « détournée » pour montrer un déficit initial en l'absence de norme. Cette méthode empêche de savoir dans quelle mesure les progrès approchent la norme d'autant qu'il n'y a pas eu d'évaluation ultérieure pour juger d'une possible progression supplémentaire.

la FV, sauf si la lésion est frontale gauche, l'effet du TCE étant dans ce cas plus marqué chez les plus grands.

Enfin, des difficultés accrues de planification ont été observées à la TOL chez les TCE plus jeunes (6-10 ans versus 11-16 ans : Levin & al., 1993), résultat cependant controversé (Slomine & al., 2002 : TOH).

3.1.4.4. Localisation (frontale) des lésions

Il n'a pas été établi de relation significative entre la localisation frontale des lésions et les capacités de MDT, tant dans le TCE (Levin & al., 2002 ; Levin & al., 2004 ; Roncadin & al., 2004) que l'épilepsie (Hernandez & al., 2002). Les données sont plus contrastées pour l'inhibition et la flexibilité mentale. Le volume des lésions préfrontales gauches apparaît prédicteur du manque d'efficacité des TCE au "Go/No-Go" et au WCST (Levin & al., 1993), et les enfants présentant une épilepsie frontale sont moins performants que ceux avec épilepsie temporale ou généralisée à la FV (Hernandez & al., 2002). Cependant, dans cette dernière étude, le WCST n'est pas discriminant, rejoignant l'absence d'effet du volume des lésions frontales relevée sur les performances des TCE au WCST et à la FV (Slomine & al., 2002). D'autres n'ont pas non plus trouvé de relation entre la localisation frontale des lésions et les scores d'inhibition chez les TCE (Leblanc & al., 2005). Enfin, concernant la planification, le volume des lésions préfrontales après TCE a été relié au déficit à la TOL et aux Labyrinthes de Porteus (Levin & al., 1994 ; Levin & al., 2001 ; mais voir Slomine & al., 2002 pour des résultats contraires à la TOH). Une dissociation a été observée à la TOL entre lésions orbitaires, entraînant davantage de non-respects des règles, et dorso-latérales, aboutissant à un nombre accru de déplacements par rapport aux contrôles (Levin & al., 1993). Un effet spécifiquement défavorable de la localisation frontale de l'épilepsie a aussi été relevé à la TOL (Hernandez & al., 2002).

Les FE apparaissent donc particulièrement sensibles aux effets des lésions cérébrales chez l'enfant, qui se traduisent par des troubles du comportement et du contrôle cognitif proches des tableaux cliniques de l'adulte. Si les perturbations de la personnalité et des FE peuvent être relativement dissociées, elles apparaissent souvent co-morbides à travers les cas de la littérature. Les différentes facettes cognitives des FE donnent également lieu à de possibles dissociations, illustrées dans certaines études de cas et de groupes. L'effet spécifique de la localisation frontale des lésions reste controversé et difficile à déterminer précisément car les atteintes strictement limitées au lobe frontal ou aux circuits fronto-striés sont rares. En

revanche, les lésions étant souvent diffuses, il n'est pas étonnant que les réseaux frontaux soient préférentiellement concernés compte tenu de leurs multiples interconnexions avec l'ensemble du cerveau. L'effet robuste de la sévérité de la blessure et les lésions axonales diffuses qui y sont associées illustre cette idée. Il est par ailleurs possible que le manque d'effet des lésions frontales puisse s'expliquer par l'absence d'analyse suffisamment fine des structures frontales concernées. En effet, quand cela est possible, à travers des double-dissociations issues d'observations croisées (Anderson, Damasio & al., 2000 versus Eslinger & Biddle, 2000), le modèle anatomo-fonctionnel décrit chez l'adulte est retrouvé : les lésions orbitaires détermineraient préférentiellement une symptomatologie comportementale tandis que les troubles exécutifs d'ordre cognitif relèveraient plutôt d'atteintes dorsolatérales.

Quoi qu'il en soit, l'hypothèse de *vulnérabilité précoce* paraît particulièrement évidente pour les FE, en accord avec les prédictions de Dennis (1988), même s'il reste à préciser dans quelle mesure les différences d'âge *entre enfants* au moment de la lésion constituent un effet plus ou moins délétère. En effet, la survenue de lésions cérébrales perturbe le développement des FE et/ou de la personnalité dès le plus jeune âge ou de manière plus tardive, mais souvent *durable*, avec une révélation ou une amplification progressives à mesure que l'enfant grandit et qu'il est confronté à son environnement et aux capacités d'adaptation imposées par celui-ci.

3.2. Pathologies neurodéveloppementales

L'hypothèse d'un dysfonctionnement des FE et du CPF (ou de ses réseaux) a offert de nouveaux paradigmes d'interprétation pour plusieurs troubles neurodéveloppementaux issus de la psychopathologie tels que le TDA/H, l'autisme (et le syndrome d'Asperger), ou le syndrome Gilles de la Tourette. Elle est aussi devenue une alternative explicative aux troubles de la dyslexie ou des pathologies neurogénétiques comme le syndrome de Turner ou la Phénylcétonurie (PCU). Nous allons nous limiter aux données relatives à la PCU et au TDA/H, l'hypothèse dysexécutive neurodéveloppementale y étant sans doute la plus aboutie.

3.2.1. La phénylcétonurie

La PCU est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive (prévalence 1 : 10000) liée à une mutation du gène permettant la transformation de la phénylalanine (Phé) en tyrosine. Le taux sanguin très élevé de Phé entraîne des effets toxiques dans le cerveau, se manifestant par des dégâts diffus et un retard mental sévère s'il n'est pas traité précocement. Le traitement, qui peut aujourd'hui être initié dès les premières semaines de vie grâce au dépistage chez le nouveau-né, consiste en un régime pauvre en Phé afin de maintenir un taux sanguin proche de la normale. Si ce traitement s'est révélé très efficace pour prévenir le retard mental, les patients précocement traités montrent néanmoins des problèmes variés. Les scores d'intelligence, bien que situés dans la zone normale, sont souvent inférieurs à la population générale (Pennington, van Doorninck, McCabe & McCabe, 1985) et une prévalence accrue de problèmes comportementaux est rapportée, ainsi que pour différents aspects neuropsychologiques et des apprentissages (par exemple : Saudubray & al., 1987 ; Smith, Klim, Mallozzi & Hanley, 1996). La persistance de ces symptômes s'explique par le fait que, malgré un régime précoce et continu, le taux de Phé reste 3 à 8 fois plus élevé que la normale. Progressivement, l'idée que le CPF puisse être impliqué dans ces symptômes s'est imposée dans la littérature.

3.2.1.1. L'hypothèse dominante : un dysfonctionnement préfrontal

Le déséquilibre du rapport Phé/tyrosine dans le flux sanguin des enfants PCU a conduit à l'hypothèse d'une perturbation du CPF et des fonctions cognitives qui en dépendent. En effet, cette région du cerveau est particulièrement sensible à des modifications du taux de tyrosine, même modestes, car la tyrosine permet la synthèse de la dopamine. Or, les neurones dopaminergiques sont particulièrement actifs et préférentiellement distribués dans le CPF,

contrairement aux autres régions cérébrales (Diamond, 2004). Le déficit de tyrosine est donc considéré comme perturbant le métabolisme dopaminergique dans le CPF sans affecter, ou tout au moins de façon plus restreinte, les autres régions cérébrales. En effet, contrairement aux neurones dopaminergiques projetant dans les autres zones du cerveau, ceux projetant vers le CPF semblent être très sensibles à des réductions même minimes de tyrosine, dont la conséquence est une réduction majeure de dopamine dans le CPF alors que cette même réduction est mineure dans les autres régions cérébrales.

Welsh, Pennington, Ozonoff, Rouse et McCabe (1990) ont été les premiers à proposer l'hypothèse d'un dysfonctionnement préfrontal et à tester l'hypothèse selon laquelle les troubles des FE devaient être les principaux déficits cognitifs dans la PCU, en lien avec une insuffisance dopaminergique des réseaux frontaux. Ils ont confirmé l'existence d'un déficit exécutif chez des pré-scolaires de 4-5 ans, précocement soumis à un régime pauvre en Phé, dans 3 des 4 tâches proposées (Recherche visuelle, FV et TOH mais pas Mouvements séquentiels de la main). Le déficit apparaissait relativement spécifique car non observé lors d'une épreuve mnésique, et en lien avec l'insuffisance dopaminergique, sur la base d'une corrélation négative des scores exécutifs avec le niveau sanguin de Phé (mesure indirecte du fonctionnement dopaminergique). Ces résultats ont été corroborés par une autre recherche chez des patients âgés de 6 mois à 7 ans, traités de façon précoce et continue (Diamond & al., 1997). Sur les 19 tests utilisés, 9 requéraient des capacités dépendant du CPF, dont 6 sollicitant le contrôle inhibiteur *et* la MDT, et 3 engageant soit la MDT, soit le maintien d'un ordre temporel. Les autres visaient des habiletés mnésiques ou spatiales en lien avec les régions postérieures. Quel que soit l'âge, les enfants présentant des taux de Phé plus élevés étaient plus faibles aux 6 tests d'inhibition *et* de MDT uniquement.

De manière similaire avec un modèle de PCU chez le rat, Diamond, Ciaramitaro, Donner, Djali et Robinson (1994) ont montré qu'une légère élévation du taux de Phé entraînait un déficit à un test d'Alternance différée (sensible aux lésions frontales), compte tenu d'un effet spécifique sur le système dopaminergique du CPF. Ces données sont à rapprocher de celles chez le singe indiquant que la diminution sélective de la dopamine dans le CPF dorso-latéral entraînait des déficits cognitifs dans les tâches dépendantes de ces régions de façon comparable à une résection frontale dorsolatérale bilatérale (Brozoski & al., 1979). Les données chez le jeune enfant et l'animal apportent ainsi des arguments convergents vers l'idée que les troubles cognitifs et les mécanismes biochimiques sous-jacents sont spécifiques dans la PCU.

Dans le prolongement des travaux chez les pré-scolaires, plusieurs études ont relevé un déficit des FE chez les enfants PCU d'âge scolaire à partir de diverses tâches telles que le WCST (Pennington & al., 1985 ; Stemerdink & al., 1999), le Stroop (Weglage & al., 1996), le maintien d'un ordre temporel (Stemerdink & al., 1999), les tests de rappel impliquant des stratégies de récupération (White, Nortz, Mandernach, Huntington & Steiner, 2001), des tâches informatisées de réponses contrariées et d'alternance réponses contrariées - non contrariées (Huijbregts, de Sonneville & van Spronsen, 2002), la ROF et le CPT (Gassió & al., 2005) ou des tests "Go/No-Go" et Anti-saccade (Christ, Steiner, Grange, Abrams & White, 2006). Une persistance des troubles exécutifs a été retrouvée chez l'adulte PCU (Ris, Williams, Hunt, Berry & Leslie, 1994 ; Smith & al., 1996), confortée dans certains travaux par l'absence d'interaction des troubles avec l'âge, malgré le traitement précoce et continu (Huijbregts & al., 2002 : vérifiée pour une épreuve d'inhibition mais pas pour une autre associant flexibilité *et* inhibition, déficitaire uniquement chez les moins de 11 ans ; Stemerdink & al., 1999). Dans plusieurs cas, le déficit était relativement spécifique aux FE puisqu'il n'était pas retrouvé, conformément aux données de Diamond et al. (1997) chez les pré-scolaires, dans d'autres épreuves non frontales (Stemerdink & al., 1999 ; Weglage & al., 1996) ou qu'il persistait après contrôle du QI (Stemerdink & al., 1999).

Enfin, les troubles exécutifs ont été corrélés à plusieurs reprises avec le taux de Phé le jour du testing (Pennington & al., 1985 ; Ris & al., 1994) ou calculé sur la base des 6 premières années de vie (Gassió & al., 2005), bien que rarement de manière spécifique (Smith & al., 1996 ; Weglage & al., 1996). D'autres résultats tendent à conforter cette association. Stemerdink et al. (1999) ont ainsi observé une corrélation significative pour certaines des épreuves échouées seulement (WCST), uniquement pour les groupes d'âge les plus jeunes et les plus âgés (incitant à supposer un effet temporairement changé de la Phé, en lien avec les pics de croissance et dérèglements hormonaux associés à l'adolescence). Une corrélation existait aussi pour une épreuve exécutive réussie (TOH). Huijbregts et al. (2002) ont également relevé une influence du taux de Phé, mais uniquement pour la tâche associant flexibilité *et* inhibition (pas pour l'inhibition seule), et sélectivement chez les plus jeunes (moins de 11 ans). De plus, une analyse de régression indiquait que les FE étaient plus particulièrement associées au taux de Phé pendant les 10 premières années de vie. Pour les auteurs, ces résultats suggéraient une influence plus importante du taux de Phé chez les plus jeunes, en accord avec d'autres travaux ayant montré une sensibilité moindre à ce taux à l'adolescence (Griffiths, Ward, Harvie & Cockburn, 1998 ; Weglage & al., 1999).

3.2.1.2. Les controverses

La prolifération des travaux depuis 10 ans a vu émerger un certain nombre de contradictions vis-à-vis des résultats précédents, notamment chez les enfants d'âge scolaire. Ainsi, quelques études n'ont pas confirmé l'hypothèse dysexécutive, que ce soit pour l'ensemble des tests administrés (Mazzocco & al., 1994 : Recherche visuelle, TOH, FF, MFFT, WSCT, "Stroop-like" ; Griffiths, Campbell & Robinson, 1998 : CPT) ou plusieurs d'entre eux (Feldmann, Denecke, Pietsch, Grenzebach & Weglage, 2002 et White & al., 2001 : WCST, Stroop ; Gassió & al., 2005 : Stroop, WCST, TMT ; Christ & al., 2006 : Stroop, "Flanker"). Lorsque des difficultés sont relevées, elles paraissent souvent non spécifiques dans la mesure où d'autres aspects du fonctionnement cognitif sont perturbés tels que le QI, la vitesse de traitement ou les praxies (Gassió & al., 2005 ; Pennington & al., 1985 ; Smith & al., 1996 ; White & al., 2001). En outre, plusieurs travaux n'ont pas confirmé de corrélation entre les performances exécutives et le taux de Phé actuel ou depuis la naissance (Griffiths, Campbell & al., 1998 ; Mazzocco & al., 1994), ou seulement de manière très partielle et inconstante d'une épreuve à l'autre (Anderson, Wood & al., 2004 ; Gassió & al., 2005).

Dans une étude récente, Anderson, Wood et al. (2004) ont proposé que des anomalies étendues dans la substance blanche du cerveau étaient davantage compatibles avec les profils cognitifs des enfants PCU que ne le proposait l'hypothèse préfrontale. Ces anomalies, identifiées à l'IRM chez la plupart des enfants et adultes PCU au niveau de la substance blanche cérébrale péri-ventriculaire postérieure, et étendues aux régions sous-corticales et frontales dans les cas plus sévères, pourraient représenter une perturbation dans la synthèse de la myéline. Cette perturbation serait en lien avec le taux élevé de Phé dont il est reconnu que l'élévation à moyen et long-terme augmente le risque de pathologie de la substance blanche. La transmission neuronale compromise qui en résulte serait susceptible d'affecter différents aspects du fonctionnement neuropsychologique, au-delà de ce qui peut être attribuable à la réduction dopaminergique préfrontale, particulièrement lorsque les anomalies de la substance blanche sont plus étendues. Les auteurs appuient leur hypothèse sur une évaluation neuropsychologique élargie, dont les résultats montrent que les enfants PCU présentant des anomalies étendues de la substance blanche sont caractérisés par des troubles neuropsychologiques plus globaux et sévères que ceux relevés chez les patients sans anomalies ou confinées aux régions postérieures. En effet, les premiers sont caractérisés, au-delà d'un léger fléchissement du QI, par un ralentissement de la vitesse de traitement au premier plan, mais aussi par des perturbations de la mémoire épisodique, des apprentissages

(lecture, arithmétique) et de certaines tâches exécutives et attentionnelles (attention partagée et "shifting" versus préservation de l'attention sélective et soutenue, de la planification et de la MDT). A l'inverse, les déficits des patients des autres groupes sont légers (QI et vitesse de traitement grapho-motrice pour les enfants sans anomalies de substance blanche et QI, lecture, arithmétique pour ceux présentant des anomalies confinées aux régions postérieures). Ces données augurent, pour les auteurs, de l'absence d'un dysfonctionnement exécutif (et préfrontal) central et encore moins spécifique. D'autant que les seules corrélations significatives avec le taux de Phé (au cours de la vie et non le jour du testing) concernaient plusieurs domaines cognitifs (vitesse de traitement, mémoire épisodique, MDT, "shifting" et arithmétique), préférentiellement déficitaires chez les enfants avec des anomalies étendues de la substance blanche, sans lien global privilégié avec les tests exécutifs. L'association entre le taux élevé de Phé au cours de la vie et la sévérité de la pathologie de la substance blanche (définie par son étendue) était confirmée par une corrélation élevée.

La pathogenèse des troubles neuropsychologiques dans la PCU apparaît donc loin d'être résolue. Pour autant, si l'hypothèse d'un dysfonctionnement préfrontal dopaminergique reste prépondérante, l'alternative d'une pathologie de la substance blanche offre des perspectives qui ne sont peut être pas si incompatibles qu'il n'y paraît avec la proposition précédente. En effet, que ce soit par la susceptibilité accrue des neurones préfrontaux aux variations de dopamine ou dans le cadre des anomalies étendues de la substance blanche, les réseaux fronto-sous-corticaux sont concernés, avec comme point de départ commun un excès de Phé. Il n'est pas exclu que ces deux phénomènes agissent de concert au cours du développement, de manière probablement très variable d'un individu à l'autre, eu égard à l'interaction complexe de plusieurs variables biologiques et environnementales susceptibles d'expliquer la relative hétérogénéité des profils rapportés. L'analyse plus exhaustive proposée par les études récentes (Anderson, Wood & al., 2004 ; Gassió & al., 2005) permet de relativiser la spécificité des troubles exécutifs, en accord avec l'idée que des dysfonctionnements cérébraux diffus sont plausibles, la tyrosine étant le précurseur de plusieurs neurotransmetteurs (Smith & al., 1996). Elle paraît cependant insuffisante pour rejeter le caractère central des troubles exécutifs dans la symptomatologie, dont la légitimité provient de plusieurs travaux convergents et des connaissances issues des pathologies acquises, illustrant qu'un dysfonctionnement cérébral diffus « profite » nécessairement à la perturbation des réseaux frontaux et donc des FE. L'absence de déficit exécutif majeur dans les derniers travaux cités doit d'ailleurs être relativisée du fait d'un possible manque de sensibilité des tâches utilisées,

à l'instar des constats concernant l'inhibition (Christ & al., 2006). Il faut d'ailleurs noter que parmi les 7 tâches exécutives/attentionnelles non échouées par les enfants PCU dans l'étude d'Anderson, Wood et al. (2004), 3 sont à la limite de la significativité, pour des échantillons restreints. En outre, les troubles exécutifs ayant des répercussions sur l'ensemble du fonctionnement cognitif, la probabilité des interactions entre les différents symptômes nécessite une analyse réciproque plus nuancée.

Quoi qu'il en soit, la question d'un décalage développemental temporaire supposée par certains auteurs sur la base d'une disparition des troubles exécutifs à l'âge scolaire (Mazzocco & al., 1994) paraît peu probable, compte tenu des arguments contraires y compris chez l'adulte, favorisant l'idée d'une altération durable, conformément à la vulnérabilité précoce des perturbations diffuses du cerveau chez l'enfant. Enfin, les liens inconstants et plus ou moins spécifiques entre les troubles cognitifs et le taux de Phé peuvent s'expliquer par la variabilité de la durée du régime (continu depuis les premières semaines de vie : Mazzocco & al., 1994 ; Weglage & al., 1996, ou arrêté depuis quelques années : Ris & al., 1994 ; Smith & al., 1996), mais aussi par la variabilité inter-individuelle du ratio de Phé sang/cerveau (Weglage & al., 2001), qui limite la supposition qu'un fort taux de Phé dans le sang *correspond* à un taux élevé dans le cerveau.

3.2.2. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Le TDA/H constitue l'un des paradigmes d'étude les plus prolifiques en neuropsychologie de l'enfant, dont la prévalence est à la fois extrêmement élevée et variable d'une culture à l'autre. Trois formes cliniques sont répertoriées dans le DSM-IV, distinguant une prédominance de l'*hyperactivité/impulsivité*, de l'*inattention* ou les deux -type *mixte*- (pour les critères diagnostiques, voir Annexe I). Parmi les auteurs ayant orienté la symptomatologie des enfants TDA/H vers l'hypothèse d'un dysfonctionnement des FE, il faut citer Mattes (1980). Sur la base d'une analyse comparative des symptômes classiquement relevés chez l'enfant TDA/H et de ceux observés chez les patients ayant subi des lésions frontales, il estime que les troubles attentionnels et hyperkinétiques utilisés pour référencer la sémiologie du TDA/H sont beaucoup trop restrictifs en regard de la sémiologie constatée. Mattes propose comme alternative de parler de *dysfonction du lobe frontal*. A partir de ce constat, plusieurs études depuis une trentaine d'années ont démontré que les tâches censées apprécier l'intégrité des lobes frontaux étaient perturbées chez les enfants TDA/H.

3.2.2.1. Les troubles d'inhibition : l'hypothèse privilégiée

Les processus d'inhibition ont de loin fait l'objet de la majorité des travaux dans ce courant de recherche. Parmi les tâches utilisées, le Stroop et les versions apparentées sont quasi-systématiquement déficitaires (voir la méta-analyse de Barkley, Grodzinsky & Dupaul., 1992 et la revue de Sergeant, Geurts & Osterlaan, 2002 ; Shallice & al., 2002), sans que la perturbation à cette tâche soit pour autant spécifique du TDA/H (voir Homack & Riccio, 2003). Des déficits ont aussi été mis en évidence dans d'autres tests d'inhibition de type "Go/No-Go" ou "Stop signal" (Barkley & al., 1992) ou encore à la Statue (Korkman, Kirk & Kemp, 2003). De même, Clark, Prior et Kinsella (2000) ont montré que le Hayling était déficitaire chez 73 adolescents TDA/H au niveau du temps de latence à la partie B (supérieur) et des pénalités (erreurs de proximité sémantique accrues). Shallice et al. (2002) ont obtenu des résultats similaires dans une version adaptée aux enfants plus jeunes (7 à 12 ans), en terme de pénalités à la partie B (le temps, pourtant considéré dans la partie A -et significativement plus lent chez les TDA/H- n'est pas précisé pour la partie B…).

Les enfants TDA/H sont également en difficulté dans les paradigmes d'attention soutenue (Barkley & al., 1992 ; Robertson, Ward, Ridgeway & Nimmo-Smith, 1996 ; Shallice & al., 2002), dont les derniers auteurs estiment qu'ils mesurent les processus d'inhibition. En effet, la plupart de ces tâches implique une composante d'attention sélective, et donc nécessairement l'inhibition de stimuli non pertinents. Selon Shallice et al., le degré d'inhibition dans les tâches d'attention soutenue est différent selon qu'il faut *inhiber* la réponse pour une cible qui survient rarement (forte composante inhibitrice), ou *répondre* à une cible qui survient de manière sporadique (faible demande inhibitrice : concept de vigilance). Dans leur étude, les enfants TDA/H étaient déficitaires pour les deux dimensions. Plusieurs tâches qualifiées « d'attention soutenue », issues du Test d'Evaluation de l'Attention pour enfants (TEACh), ont aussi été décrites comme sensibles au TDA/H (Manly & al., 2001). Parmi les tests utilisés, on notera que si certains apparaissent en accord avec la notion d'attention soutenue (Coups de fusil), les autres renvoient davantage à l'attention partagée (Faire 2 choses à la fois) ou aux paradigmes d'inhibition d'une réponse prépondérante de type "Go/No-Go" (Marche-Arrête). Le même type de paradigme paraît impliqué dans l'échec à une autre épreuve de réponses contrariées (Mondes Contraires), appelée de « contrôle attentionnel » par les auteurs. Curieusement, la tâche « d'attention sélective » était en revanche réussie (Recherche dans le ciel), contrairement aux données précédentes. Si l'attention soutenue (et sélective) est perturbée selon Shallice et al. (2002), les

auteurs situent aussi le déficit au niveau de la fonction de *contrôle* du SAS de leur modèle, requise pour produire une adaptation stratégique après la survenue d'une erreur. Leur argument est basé sur le fait que les TDA/H ralentissaient nettement moins leur temps de réponse après avoir commis une fausse alarme à l'épreuve d'attention soutenue, contrairement aux témoins, d'autant qu'ils répondaient par ailleurs globalement moins vite.

La plupart des données favorisent donc l'hypothèse d'un trouble central du contrôle inhibiteur. De manière associée, des perturbations de la MDT ont été décrites dans les tâches "n-back" verbales (Shallice & al., 2002) ou de type Réponse différée (Barkley & al., 1992). La prédominance des troubles d'inhibition a amené Barkley (1997) à proposer un modèle théorique du TDA/H dans lequel il intègre les FE. Schématiquement, le principe du modèle repose sur un déficit primaire d'inhibition des comportements, entraînant de façon secondaire une perte d'efficacité des FE : la MDT, l'autorégulation de l'affect, de la motivation et de la vigilance, le langage internalisé, la reconstitution. Si le caractère heuristique du modèle est discutable, il contribue à rapprocher l'analyse sémiologique du TDA/H du syndrome dysexécutif, conformément aux préconisations de Mattes. En effet, le déficit d'attention est ici considéré comme la résultante du défaut d'inhibition et non comme le symptôme causal explicatif du TDA/H.

3.2.2.2. La flexibilité cognitive : des données controversées

Les données relatives au "shifting" sont moins nombreuses. Concernant le "shifting" spontané, les résultats sont hétérogènes. Dans leur revue de questions (2002), Sergeant et al. ont relevé que parmi les 9 études ayant utilisé la FV phonémique et sémantique, la majorité (6/9) montrait un déficit en modalité phonémique (non retrouvé par Shallice et al., 2002), la proportion étant inversée en sémantique (2/9). En ce qui concerne la flexibilité réactive, le WCST a essentiellement été utilisé mais offre aussi des résultats controversés. Un déficit de "shifting" est cependant souvent décrit pour le nombre de catégories correctes et de réponses ou d'erreurs persévératives (selon Barkley & al., 1992 : 8/13 études ; Sergeant & al., 2002 : 17/26). Par ailleurs, l'application clinique d'une version du Brixton auprès d'enfants TDA/H a montré un profil proche de celui des patients frontaux adultes (Shallice & al., 2002) : le score de réussite des patients était plus faible que celui des contrôles, avec un excès de devinettes. En revanche, à la différence des adultes frontaux, les enfants TDA/H présentaient un excès de persévérations. On notera enfin une sensibilité de la partie B du TMT (Lockwood, Marcotte & Stern, 2001), mais Barkley et al. (1992) n'ont relevé que 4 études sur 9 permettant de discriminer les enfants TDA/H des témoins avec ce test.

3.2.2.3. Le déficit de planification : une alternative

L'idée d'un trouble de planification repose sur des études réalisées avec la ROF et la TOH. Trois des 5 études réalisées avec chacun de ces tests ont révélé une sensibilité au TDA/H (respectivement : revue de Barkley & al., 1992 et méta-analyse de Pennington & Ozonoff, 1996). Dans les deux cas cependant, le caractère multi-déterminé des tâches limite la portée des résultats. A partir d'une analyse qualitative de la stratégie utilisée par l'enfant au Hayling, Shallice et al. (2002) ont montré que seulement 10% des TDA/H de 7-8 ans, et 9,5% des 9-12 ans, disent utiliser une stratégie, soit moins que les contrôles (18,8 et 47,1% respectivement). Ils en concluent qu'il n'existe pas, chez l'enfant TDA/H, un déficit spécifique d'inhibition mais proposent plutôt une extension de la symptomatologie dysexécutive dans le domaine de la production et de l'application de stratégies. Ces observations sont à rapprocher d'une corrélation modérée mais significative relevée dans une étude antérieure entre les mesures de temps ou d'erreurs au Hayling et le score au test écologique des Six éléments chez l'adolescent TDA/H (Clark & al., 2000). Concernant ce dernier test, la performance des patients était déficitaire, tout comme celle de patients plus jeunes (7-13 ans) à une version « enfant » de l'épreuve (Siklos & Kerns, 2004). Dans les 2 cas, les TDA/H réalisaient moins de tâches que les témoins mais ne commettaient pas plus de non-respects des règles. Siklos et Kerns avaient noté, de plus, que les TDA/H regardaient moins le chronomètre, mais qu'ils pouvaient le regarder de manière répétée et s'apercevoir qu'ils manquaient de temps sans pour autant changer d'activité. Ce pattern pourrait renvoyer, en plus d'un défaut de planification, à un manque d'efficacité du contrôle de la performance, rappelant les observations précédentes de Shallice et al. (2002) concernant l'adaptation à l'erreur dans les tâches d'inhibition.

Le TDA/H persiste chez la majorité des patients à l'adolescence et chez 30 à 50% des adultes (Barkley, 1997). Il constitue un facteur de risque pour les TA, avec des difficultés durables dans les relations sociales, un difficile respect des règles, un manque de retenue, des risques d'actes de délinquance et de polytoxicomanie, ou encore une instabilité professionnelle et affective (Lussier & Flessas, 2001), qui ne sont pas sans rappeler les comportements associés au versant pseudo-psychopathique du syndrome frontal.

3.2.2.4. Les hypothèses anatomo-fonctionnelles

D'un point de vue biologique, plusieurs sources d'arguments viennent entériner l'idée du syndrome frontal initialement défendue par Mattes et étayée par les travaux neuropsychologiques. D'abord, au plan électrophysiologique, il a été montré que les TDA/H

développaient une activité électrique accrue du cortex frontal, par rapport à des enfants sains, lors de la réalisation d'une tâche motrice (Rothenberger, 1992). Cette observation incite à penser que les patients doivent activer de manière plus importante les fonctions d'auto-régulation dépendantes du lobe frontal pour contrôler le mouvement. Ensuite, des études d'imagerie, structurales et fonctionnelles, ont mis en exergue l'implication d'un réseau fronto-striatal dans l'expression des troubles cognitifs et plus particulièrement exécutifs chez l'enfant TDA/H, réseau qui a trait aux projections réciproques entre le CF et les noyaux gris centraux (voir Tannock, 1998). D'un point de vue neurochimique, les études pharmacologiques ont démontré un excès de dopamine, dont les projections sont surtout distribuées au niveau frontal. Enfin, sur le plan neuropsychologique, Swanson et al. (1998), à partir des propositions théoriques de Posner et Petersen (1990), ont spécifié la symptomatologie du TDA/H en phase avec la perturbation de 3 réseaux neuronaux : l'inattention/orientation (visuo-spatiale) serait dépendante du lobe pariétal postérieur, l'inattention/alerte dépendrait du CPF dorso-latéral droit (vigilance et attention soutenue), et l'hyperactivité/impulsivité tributaire du gyrus cingulaire antérieur. Les données de Shallice et al. (2002) valident uniquement les deux dernières propositions [14], orientant vers l'idée d'un dysfonctionnement cingulaire antérieur et préfrontal droit. La préservation de la FV, en faveur d'une perturbation dissociée du SAS (Shallice & al., 2002), témoignerait d'une préservation du CPF dorsolatéral gauche, idée cependant contradictoire avec les difficultés en MDT verbale et au Hayling dont la réalisation active ces régions (Frith, Friston, Liddle & Frackowiak, 1991).

La PCU et le TDA/H illustrent la possibilité que le profil neuropsychologique de certains syndromes neurodéveloppementaux soit dominé par des troubles des FE, en lien direct avec une perturbation des circuits fronto-sous-cortico-frontaux. La symptomatologie apparaît de manière générale comparable aux effets des pathologies acquises, que ce soit sur le plan cognitif ou comportemental. Plusieurs arguments soutiennent en outre l'idée que ces déficits sont durables avec l'âge, entérinant davantage la notion de trouble structurel que de décalage temporaire, dont les répercussions sur le développement cognitif, affectif et social constituent un risque sous-jacent. La NF1 étant souvent rapprochée du TDA/H et constituant une pathologie dont le caractère neurogénétique rappelle la PCU, examinons les indices favorisant l'hypothèse d'un déficit analogue des FE.

[14] Comme nous l'avons vu précédemment, les TDA/H présentent un déficit de la capacité à s'adapter après une erreur. Cette capacité impliquant le gyrus cingulaire antérieur (Dehaene, Posner & Tucker, 1994), la composante hyperactivité - impulsivité de Swanson et al. (1998) est assimilée par Shallice et al. (2002) à la fonction de *contrôle* du SAS requise pour produire une adaptation stratégique.

3.3. L'hypothèse dysexécutive dans la NF1

3.3.1. Observations qualitatives/comportementales

Des indices qualitatifs de dysfonctionnement exécutif ont été décrits à plusieurs reprises chez les enfants NF1. Cole et Myer (1978) semblent avoir été les premiers à évoquer des troubles du comportement, estimés à 7% de leur échantillon, mais sans critère objectif et précision. Samuelson et Axelsson (1981) mentionnaient aussi des troubles comportementaux chez 18% de leurs patients, sans pour autant les décrire. Riccardi a dès 1981 dépeint les patients comme « hyperactifs », sans critère objectif manifeste là non plus. D'autres observations qualitatives ont accompagné les premiers travaux consacrés à l'étude du phénotype cognitif de l'enfant NF1, les auteurs décrivant des enfants distractibles et manquant d'organisation (Riccardi & Eichner, 1986 ; Stine & Adams, 1989), extrêmement désorganisés (Bawden & al., 1996) ou encore en difficulté pour structurer les tâches et générer des stratégies de résolution de problème appropriées (North & al., 1995). Pour North et al. (1997), les faibles habiletés attentionnelles et organisationnelles étaient susceptibles d'affecter les performances dans de nombreux domaines du fonctionnement cognitif.

Selon Eliason (1986), les enfants NF1 présenteraient des troubles du développement socio-émotionnel dont la manifestation serait la conséquence comportementale de leurs troubles visuo-spatiaux. Ces problèmes comportementaux, déconcertants pour les enseignants et les parents, se situaient à deux niveaux : "impulsivity and social imperception" (p.178). L'impulsivité était la tendance à effectuer des agissements rapides sans considérer les conséquences d'un acte. Le défaut de perception sociale renvoyait à des problèmes de perception et d'interprétation des indices sociaux de l'environnement, tels que les expressions faciales, le ton de la voix ou les gestes, avec de surcroît des difficultés à respecter l'espace personnel (en restant trop près de l'autre par exemple), ou encore à percevoir lorsque les autres ressentent de la colère ou sont mécontents. Pour Eliason, la combinaison de ces deux symptômes est souvent interprétée, à tort, comme de « l'hyperactivité ». Elle justifie son hypothèse par le fait que la moitié des enfants était décrite par leur mère comme "highly unpredictable, impulsive, and socially inept" (p. 178). Cette hypothèse n'a semble-t-il pas été relayée par la suite (probablement d'autant plus que les troubles visuo-spatiaux ont été relativisés), mais offre une description intéressante qui rappelle le versant pseudo-psychopathique des lésions frontales acquises ou du TDA/H. De même, mais à partir cette fois de l'analyse des comportements par une "check-list" structurée, Chapman et al. (1996)

ont montré que 60% des enfants NF1 adressés pour des TA présentaient un profil caractérisé par une désinhibition verbale et motrice, un discours social altéré, et de faibles capacités de régulation attentionnelle, contre 20% seulement des enfants présentant des TA sans NF1.

D'autres études ont analysé le comportement des NF1 à partir de questionnaires destinés aux parents ou enseignants, le plus souvent via la "Child Behaviour Checklist" (CBCL). Dilts et al. (1996) ont ainsi observé que les parents rapportaient globalement plus de problèmes comportementaux chez leurs enfants NF1 à la CBCL par rapport à la fratrie, et ce davantage que les enseignants. Néanmoins, le profil identifié était similaire, à savoir des *problèmes sociaux, d'anxiété - dépression* et *d'attention* (uniquement selon les parents pour ce dernier aspect). Les items renvoyant aux problèmes sociaux mettaient plus particulièrement en exergue un enfant taquin, peu apprécié des pairs, ne s'entendant pas avec eux et jouant avec les plus jeunes. Une autonomie restreinte pour l'âge a aussi été relevée dans une autre échelle (habiletés motrices, communication, vie en communauté). En revanche, patients et fratrie ne différaient pas dans une mesure de conscience de soi. Johnson, Saal, Lovell et Schorry (1999) ont également observé que les NF1 présentaient, d'après leurs parents, plus de problèmes à la CBCL (par rapport aux normes ou la fratrie), cette fois pour la quasi-totalité des échelles (*problèmes sociaux, d'attention, de pensée, d'anxiété - dépression, plaintes somatiques, comportement agressif* et *retrait,* par ordre d'importance). Par contre, les difficultés mentionnées par les enseignants ne concernaient que les *problèmes sociaux, d'attention* et les *plaintes somatiques*. Les auteurs notaient par ailleurs une expressivité variable et l'absence de lien entre CBCL et plusieurs variables (forme familiale ou sporadique de la maladie, sévérité, défiguration, petite taille).

Récemment, Descheemaeker et al. (2005) ont confirmé une fréquence élevée de problèmes sur l'ensemble des échelles, indépendamment des TA ou du QI (par opposition à Chapman et al., 1996). Cette fois, les problèmes étaient plus particulièrement relevés par les enseignants (pour 60% des enfants, contre 35% selon les parents). Parmi les difficultés fréquemment décrites par les enseignants, émergeaient les *problèmes sociaux*, tandis que les difficultés *d'attention* prédominaient pour les parents. La perception des parents et des enseignants ne correspondait pas toujours à celle des enfants, estimée par une échelle de conscience de soi. Contrairement à Dilts et al. (1996), la conscience des difficultés était affaiblie chez les patients en regard de la norme, notamment concernant les problèmes dans les rapports sociaux, mais 35% rapportaient une mauvaise image de soi, sans corrélation avec le QI.

Les problèmes comportementaux paraissent donc caractéristiques de l'enfant NF1, avec de manière prédominante et récurrente des difficultés au niveau de l'attention et des interactions sociales. Dans la mesure où ces difficultés surviennent autant dans le contexte familial que scolaire, elles s'expliquent difficilement de façon exclusive par les croyances parentales autour de la maladie. Selon certains auteurs, les problèmes socio-émotionnels proviendraient de l'effet direct du gène NF1 sur le fonctionnement cérébral ou de répercussions secondaires en lien avec les complications spécifiques de la NF1, ou avec les particularités générales de la confrontation à une maladie chronique (Johnson & al., 1999). Si les deux dernières hypothèses favorisent un lien entre les troubles comportementaux et les conséquences inhérentes au vécu des particularités physiques/cognitives de la maladie, et plus globalement au fardeau psychosocial de la NF1 (Riccardi, 1992), la première ouvre la perspective d'une perturbation des zones cérébrales impliquées dans le contrôle exécutif du comportement.

3.3.2. Données relatives aux fonctions exécutives

A notre connaissance, aucune étude ne s'est focalisée sur l'évaluation des FE chez l'enfant NF1. Ceci étant, parmi les travaux ayant cherché à explorer le phénotype cognitif, il n'est pas rare que quelques épreuves de FE aient été administrées, offrant des indices exploitables.

3.3.2.1. Planification

Compte tenu des troubles visuo-constructifs fréquemment suspectés, la ROF a de loin été la tâche la plus utilisée. Cette tâche permet potentiellement d'appréhender les processus de planification chez l'enfant NF1, bien que l'implication des capacités visuo-spatiales et praxiques dans la performance empêche spontanément une analyse exécutive spécifique. La plupart des études qui suivent se sont a priori basées sur le score classique de copie, mais l'absence de précision quant à la variable utilisée constitue un risque supplémentaire de confusion dans les résultats. En dehors de celle de Hyman et al. (2003), toutes les études ont montré que les patients étaient déficitaires par rapport à la fratrie (Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; Mazzocco & al., 1995). Ces données ont été confirmées lorsque les patients étaient comparés à la norme. Ainsi, 11 des 17 enfants NF1 de Descheemaeker et al. (2005) étaient situés à 1 DS au moins en deçà de la moyenne. De même, Hyman et al. (2005) ont relevé que 58,8% de leurs patients étaient inférieurs au percentile 16. Chapman et al. (1996) ont également identifié un déficit des NF1 à la ROF en regard d'une population de TA (non définie). Ils notaient que les performances des NF1 étaient nettement plus *désorganisées* sans pour autant démontrer ce qui pouvait relever d'un trouble visuo-spatial et/ou praxique

d'une perturbation exécutive, constat qui s'applique aux études précédentes. Les travaux de Hyman et al. (2005) font figure d'exception à ce sujet. En effet, ils ont montré, à partir d'une régression linéaire descendante, que les performances à la TOL, censées appréhender les processus de planification, ne contribuaient pas significativement à la variance des scores à la ROF. En revanche, le traitement visuo-spatial (JOL) et la motricité fine ("Grooved Pegboard Test") permettaient de prédire plus de 30% de la variance à la ROF, et le JOL seul plus de 26%. Ces données incitent à penser que le traitement visuo-spatial conditionne de manière déterminante la réussite à la ROF, contrairement aux processus exécutifs de planification. A moins cependant que le caractère particulièrement multifactoriel de la TOL n'en fasse pas un bon candidat pour examiner les processus exécutifs *per se*, tout au moins ceux impliqués dans la ROF.

La TOL a également fait l'objet d'investigations chez l'enfant NF1, uniquement par Hyman et al. (2005) à notre connaissance. Les données montraient que les patients étaient déficitaires par rapport à la fratrie et que l'épreuve était nettement la plus échouée en terme de décalage à la norme parmi tous les tests proposés (Z-score moyen égal à -1,6 DS). La sensibilité de la tâche a été confortée par un déficit persistant après prise en compte de la variance liée au QI[15]. On regrettera que les troubles visuo-spatiaux objectivés par ailleurs (également après contrôle du QI) n'aient pas également été considérés, dans la mesure où ils sont susceptibles de contribuer partiellement aux difficultés à la TOL. Réciproquement, la responsabilité potentielle des troubles de planification à la TOL aurait pu être analysée dans l'échec au JOL, à l'image de la procédure utilisée pour la ROF. Enfin, la mesure choisie n'est pas précisée. Les Labyrinthes (WISC) ont aussi été employés (Joy & al., 1995) sans se révéler sensibles.

3.3.2.2. Inhibition, attention et mémoire de travail

L'inhibition d'une réponse prépondérante au Stroop a été étudiée à deux reprises. Ferner et al. (1996) ont ainsi observé un déficit des NF1 par rapport à des contrôles tout-venants en termes d'erreurs et de temps de réaction pour les réponses correctes dans une tâche "Stroop-like". L'indice d'erreurs faisait partie des scores pour lesquels le plus fort pourcentage de NF1 était situé à au moins 2 DS. Le score de temps (mais pas d'erreurs) restait significativement échoué après prise en considération du QI. Plus récemment, Descheemaeker et al. (2005) ont confirmé une sensibilité du Stroop chez les enfants NF1 : 53% des patients étaient situés à 1

[15] Un doute subsiste quant à cet effet dans la mesure où dans la discussion, les auteurs arrivent à la conclusion inverse de leurs résultats (voir pp. 1041 versus 1042)…

DS de la norme, sans que la mesure utilisée ne soit malheureusement précisée… A l'aide d'une autre tâche d'inhibition d'une réponse prépondérante, à savoir un "Go/No-Go", Mazzocco et al. (1995) ont confirmé un déficit par rapport à la fratrie, pour le nombre d'omissions (les fausses alarmes et le temps de réaction n'étaient pas sensibles).

Dans le cadre de l'inhibition de distracteurs, mesurée notamment par les tâches d'attention sélective, Hyman et al. (2005) n'ont pas relevé de trouble à la tâche issue du TEACh (Recherche dans le ciel) par rapport à la fratrie. En dehors de l'étude de Dilts et al. (1996) dans laquelle les enfants NF1 ne se différenciaient pas non plus de la fratrie saine au CPT, les capacités d'attention soutenue, qui impliquent pour la plupart une composante d'attention sélective, apparaissent déficitaires dans trois autres travaux. Dans la recherche de Ferner et al. (1996), où le groupe de comparaison était constitué d'enfants tout-venants, le déficit était objectivé au niveau du nombre d'omissions et de fausses alarmes à la "Continuous Attention Task" (mais pas pour le temps de réaction des réponses correctes). Cependant, le déficit disparaissait après contrôle du QI. Ce n'est pas le cas dans les résultats de Hyman et al. (2005) qui montraient à l'inverse une persistance du trouble d'attention soutenue au TEACh (Coups de fusils) après contrôle du QI, cette fois par rapport à la fratrie. Descheemaeker et al. (2005) ont renforcé l'idée d'une faiblesse des processus d'attention soutenue dans une autre tâche ("Bourdon-Wiersma") pour laquelle 11 de leurs 17 patients étaient situés à au moins 1 DS de la norme.

Enfin, en ce qui concerne la MDT, Eliason (1986) n'avait pas montré de différence significative entre enfants NF1 et témoins tout-venants pour un score factoriel regroupant Mémoire des Chiffres et Arithmétique (WISC). En revanche, Mazzocco et al. (1995) ont relevé un déficit significatif à Mémoire des Chiffres vis à vis de la fratrie. Ferner et al. (1996) ont confirmé ce résultat, retrouvé aussi à l'indice d'erreurs du test de Sternberg (alors que le temps de réaction était normal) par rapport à des témoins tout-venants. Cependant, l'échec à ce dernier test n'était plus significatif après contrôle du QI. De même, Hyman et al. (2005) ont nuancé les données antérieures en observant un déficit des possibilités de stockage par comparaison avec la fratrie, mais sans atteinte de la composante de manipulation (Mémoire des Chiffres : empan de chiffres endroit versus envers). Hormis ce dernier travail, il n'est pas proposé d'analyse différenciée des composantes de stockage versus traitement associé. Concernant par ailleurs les capacités d'attention partagée mesurées dans les double-tâches, les résultats apparaissent controversés. Dans le travail de Ferner et al. (1996), les NF1 étaient moins performants que les contrôles tout-venants dans les deux aspects de la "Salford Tracker

Task". Le déficit restait significatif après contrôle du QI pour l'une des deux tâches échouées dans la condition double, et la tâche d'attention partagée se révélait être l'une des mesures les plus sensibles de l'étude, près d'un patient sur 5 étant situé à 2 DS au moins de la moyenne, avec un effet élevé de la sévérité (en terme de Z-score moyen). Les données de Hyman et al. (2005), avec une tâche différente (issue du TEACh), n'ont toutefois pas confirmé de déficit d'attention partagée par rapport à la fratrie.

3.3.2.3. Flexibilité mentale

La flexibilité spontanée, évaluée exclusivement par l'intermédiaire de la FV chez l'enfant NF1 (score de réussite), apparaît préservée dans la plupart des études, que le groupe de comparaison soit formé de contrôles tout-venants (Billingsley & al., 2003) ou de la fratrie (Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; Mazzocco & al., 1995). Certains résultats révèlent cependant un léger décalage global par rapport aux normes (-0,6 DS pour Hyman & al.). On rappellera par ailleurs que la portée des résultats de Billingsley et al. (2003) est limitée par l'inclusion de la FV dans un facteur comportant deux autres épreuves de langage oral.

La flexibilité réactive apparaît en revanche déficitaire au WCST à travers deux études dont le groupe de comparaison était composé d'enfants issus de la fratrie (Hofman & al., 1994 ; Mazzocco & al., 1995). A chaque fois, le nombre de catégories réalisé était inférieur chez les NF1, sachant que dans le travail de Mazzocco et al., il s'agissait d'une version informatisée du WCST. Il faut noter que dans cette dernière étude, le nombre de persévérations, également examiné, était non sensible. Hyman et al. (2003) n'ont en revanche pas retrouvé de perturbation à cette épreuve (variable non précisée).

Parmi les autres tâches de "shifting" utilisées, le TMT a fait l'objet de 3 études dont deux par rapport à la fratrie. Varnhagen et al. (1988) ont montré un déficit sélectif à la partie B, alors que Hyman et al. (2003) n'observaient pas de difficulté. Récemment, Descheemaeker et al. (2005) ont confirmé une faiblesse à ce test, sur la base d'une performance située à 1 DS de la norme pour 14 des 17 enfants de l'échantillon. Cependant, dans les 2 dernières études citées, la variable utilisée n'est pas précisée, *ni* la partie de l'épreuve considérée (A ou B), ce qui peut évidemment remettre en question la spécificité exécutive du déficit au vu des troubles visuo-spatiaux existants par ailleurs. Enfin, Hyman et al. (2005) ont retrouvé un déficit chez les enfants NF1 par rapport à leur fratrie dans une autre tâche de "shifting" issue du TEACh.

Relativement peu de données permettent donc de dresser un profil exhaustif des FE chez l'enfant NF1. Pour autant, et malgré les controverses, plusieurs résultats indiquent une forte probabilité de perturbation des différences facettes du fonctionnement exécutif. Deux études récentes confirment cette idée. L'analyse de profils de Descheemaeker et al. (2005) a ainsi montré que 16 de leurs 17 patients présentaient un déficit d'attention ou d'inhibition/"shifting". De même, Hyman et al. (2006) ont observé que parmi trois sous-groupes de NF1 (voir p. 28), tous présentaient des troubles des FE, *y compris* chez ceux *sans TA ou baisse du QI*, qui associaient troubles visuo-spatiaux, d'attention soutenue et de planification. Ces patients *n'auraient pas* été « dépistés » par une évaluation restreinte au QI et aux domaines académiques (telle qu'elle est classiquement réalisée dans les services de psychologie scolaire), rappelant par ailleurs le critère d'exhaustivité qui doit guider l'investigation clinique en neuropsychologie. Le fait que ces enfants soient souvent "mislabeled as lazy or having a behavioural problem" (p. 976) est la meilleure démonstration des risques associés à une telle démarche. Reste que le caractère volontiers multifactoriel des tests exécutifs peut expliquer l'apparente sensibilité que l'on serait enclin à leur attribuer, sans pour autant désigner le(s) facteurs(s) spécifiquement en cause. Ainsi, si les FE semblent affectées chez l'enfant NF1, le(s) processus exécutif(s) concerné(s) et la part de responsabilité des troubles instrumentaux et de l'abaissement du QI restent à déterminer par une analyse plus nuancée, cherchant à décomposer leurs implications respectives dans une tâche donnée.

3.3.2.4. Chez l'adulte

Dans le cadre de l'étude longitudinale de Hyman et al. (2003), la seule épreuve exécutive échouée à 12 ans (FV), sélectivement chez les porteurs d'OBNI, ne l'était plus à 20 ans. Les autres performances (TMT, WCST), initialement préservées, le restaient 8 ans plus tard, et la ROF était réussie à l'âge adulte. Là-encore, aucune information ne permet de savoir les variables utilisées. Par ailleurs, un trouble du "shifting" a été identifié au TMT B en terme de temps de réalisation (performances égales à la partie A) et dans plusieurs tâches de catégorisation et/ou d'abstraction chez des adultes de 32 à 60 ans, indépendamment de la présence d'un syndrome anxio-dépressif (Zöller & al., 1997). Dans un autre travail auprès de jeunes adultes (Pavol & al., 2006), un déficit d'abstraction/catégorisation a été confirmé, ainsi qu'à une tâche de FV et d'attention sélective visuelle ("Figure Cancellation"). Très peu d'éléments permettent donc d'apprécier les FE à l'âge adulte, même si quelques indices incitent à supposer des perturbations au moins partiellement persistantes à ce niveau.

3.3.3. NF1 et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Dès 1981, Riccardi spécifiait que la majorité des patients était caractérisée par des TA, une « hyperactivité » et des problèmes scolaires, sans toutefois fournir de critères diagnostiques objectifs de TDA/H. A partir de ces critères (parfois hétérogènes d'une étude à l'autre), plusieurs études ont confirmé un lien entre NF1 et TDA/H, sur la base d'un taux de co-morbidité élevé par rapport à la population générale, variant de 30 à 50% environ (Cutting, Koth & Denckla, 2000 ; Descheemaeker & al., 2005 ; Eliason, 1986 ; Kayl & al., 2000 ; Mautner, Kluwe, Thakker & Leark, 2002 ; Rosser & Packer, 2003 ; Schrimsher & al., 2003). Une incidence accrue par rapport à la fratrie a aussi été constatée (Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; Koth, Cutting & Denckla, 2000 : respectivement 33 versus 0%, 38 versus 12% et 42 versus 13%). Koth et al. (2000) ont de plus relevé que tous les parents (des patients NF1) remplissant les critères du TDA/H avaient également une NF1. Il n'a en revanche pas été noté de différence de fréquence du TDA/H chez les NF1 selon le genre (Hyman & al., 2005), contrairement aux observations dans la population générale qui estiment un rapport garçons/filles de 3 pour 1 (Barkley, 1990). Parmi les enfants NF1 présentant les critères du TDA/H, Hyman et al. (2005) ont montré que la majorité présentait un sous-type *mixte* (24,7% des patients), soit le double de la prévalence du sous-type *inattentif* (12,3%), le sous-type *hyperactif* seul étant rare (1 patient).

Si la médication semble avoir été essayée relativement tôt avec les enfants NF1 (Eliason, 1986), l'évaluation de ses effets est récente. Mautner et al. (2002) ont ainsi montré une amélioration des capacités d'attention soutenue et des scores à la CBCL (parents et enseignants) grâce à une médication stimulante utilisée classiquement dans le TDA/H (le methylphenidate). Pour autant, cette amélioration n'équivalait pas à une normalisation des performances, notamment concernant les *problèmes sociaux* et *d'attention* tels qu'ils étaient décrits dans les questionnaires. Un autre point de rencontre entre NF1 et TDA/H est que chez ces derniers, au-delà des troubles exécutifs/attentionnels fréquemment décrits, des troubles praxiques et notamment visuo-constructifs sont aussi souvent rapportés (voir Denckla, 2003).

Ces indices ont incité à penser que le TDA/H faisait partie du phénotype cognitif de la NF1 (Koth & al., 2000), hypothèse qui pose cependant deux questions importantes :

1) La sémiologie TDA/H chez de nombreux enfants NF1, et plus particulièrement les déficits exécutifs/attentionnels, est-elle similaire à celle relevée chez les TDA/H de la population générale ? La seule étude ayant été réalisée dans cette optique est mitigée. En effet,

Mautner et al. (2002) ont montré que la présence du TDA/H, indépendamment du diagnostic de NF1, était associée à des temps de réponse lents et variables dans une tâche d'attention soutenue. Cependant, le type d'erreurs commis par les NF1-TDA/H était différent de celui des TDA/H sans NF1 (fausses alarmes versus omissions, respectivement).

2) Concernant sélectivement les NF1, est-ce que la présence du TDA/H contribue à différencier les patients au niveau des apprentissages et des performances neuropsychologiques, notamment attentionnelles/exécutives ? Autrement dit, y a-t-il un lien entre la co-morbidité de la NF1, du TDA/H et des TA/neuropsychologiques ? Compte tenu de l'incidence élevée des comportements d'hyperactivité dans deux questionnaires chez l'enfant NF1, certains auteurs ont fait l'hypothèse qu'ils aggravaient les TA et pouvaient rendre compte de ceux de certains enfants n'ayant pas de déficit neuropsychologique par ailleurs (Brewer & al., 1997). Cependant, les mesures attentionnelles utilisées ne rendaient que très peu compte de la variance totale relative aux performances neuropsychologiques et académiques. Certaines données de l'étude de Mautner et al. (2002) favorisent une différenciation des patients sur la base de la symptomatologie TDA/H. En effet, les auteurs ont montré que les enfants NF1 avec TDA/H étaient moins performants que ceux sans TDA/H en attention soutenue (CPT informatisé) et qu'ils présentaient des scores plus élevés à la CBCL pour la plupart des domaines (versions parents et enseignants). Cependant, les plaintes à certaines des échelles renvoyant aux *problèmes sociaux* (parents et enseignants) et *attentionnels* (parents) étaient aussi relativement élevées chez les NF1 sans TDA/H par rapport aux normes, incitant à relativiser la spécificité du rôle des symptômes TDA/H dans l'expression de ces plaintes.

Cette relativisation rejoint les conclusions du travail de Kayl et al. (2000), qui a montré que de manière similaire au TDA/H idiopathique, les enfants NF1 présentaient des anomalies morphologiques au niveau du corps calleux et que les problèmes *d'attention* (à la CBCL) étaient d'autant plus sévères que ce dernier était petit. Cependant, à la différence des TDA/H idiopathiques, le corps calleux était *plus large* par rapport aux contrôles et non l'inverse. De plus, les NF1 avec TDA/H, bien que présentant des plaintes accrues *d'attention* (CBCL version parent, non retrouvé pour la version enseignant) et *d'hyperactivité* ("Personnality Inventory for Children") par rapport aux NF1 sans TDA/H ne se différenciaient pas de ces derniers sur la base de la morphologie du corps calleux. Notons par ailleurs que les NF1 sans TDA/H présentaient des scores d'attention également relativement élevés par rapport aux normes. De plus, la corrélation entre petite taille du corps calleux et problèmes d'attention ne

concernait qu'une seule des trois mesures issues des questionnaires, sans autre forme de testing complémentaire. Selon les auteurs, les particularités morphologiques du corps calleux pourraient refléter des différences dans les manifestations du TDA/H chez les NF1 par rapport au TDA/H idiopathique. Dans le cas de la NF1, la pathogenèse des troubles d'attention serait *spécifiquement* influencée par la dysfonction génétique de la neurofibromine avec comme conséquence un développement différé des connexions neuronales, dont la dysmorphie du corps calleux est le reflet en tant que connexion inter-hémisphérique. Sa perturbation dans certaines pathologies comme l'agénésie partielle du corps calleux a d'ailleurs été reliée à des troubles visuo-spatiaux, également fréquents dans la NF1 (Dennis, 1977).

Deux études récentes ont par ailleurs contribué à relativiser l'idée d'un impact majeur du TDA/H sur les TA ou les déficits neuropsychologiques chez l'enfant NF1. D'abord, une analyse discriminante, réalisée par Schrimsher et al. (2003) sur un échantillon de 101 enfants NF1 de 10 ans et 37 témoins, a montré que les troubles visuo-spatiaux/praxiques continuaient d'être des prédicteurs significatifs de l'appartenance au groupe des NF1, même après contrôle du niveau de TDA/H (accru chez les patients, d'après les questionnaires remplis par les parents). La pertinence de prédiction des tâches visuo-spatiales/praxiques restait donc forte après que la variance partagée avec la symptomatologie TDA/H soit retirée de ces épreuves. Bien que cette étude suggère que les symptômes du TDA/H ne soient pas la base des déficits visuo-spatiaux/praxiques observés chez l'enfant NF1, cela ne signifie pas pour autant qu'ils ne contribuent pas au développement des TA.

Ensuite, Hyman et al. (2005) ont observé que le risque pour l'enfant NF1 de développer des TA en cas de TDA/H n'était que légèrement plus élevé qu'en cas contraire (26 contre 20% des enfants). Réciproquement, le risque d'avoir un TDA/H en cas de TA identifiés n'était que modérément accru par rapport aux patients sans TA (45 versus 37%). Autrement dit, la co-morbidité des TA et du TDA/H chez l'enfant NF1 est loin d'être systématique et apparaît globalement plus faible que dans la population générale, estimée jusqu'à 70% (Mayes, Calhoun & Crowell, 2000). De plus, il n'a pas été relevé d'augmentation de la fréquence des déficits exécutifs chez les NF1 présentant un TDA/H par rapport aux autres, pour chacun des 3 tests examinés ("Category test", TOL, FV).

La co-occurrence élevée du TDA/H avec la NF1 témoigne donc d'une proximité sémiologique réelle, laquelle ne doit pas inciter au syllogisme consistant à postuler une équivalence des tableaux cliniques. A l'instar des TA, ce rapprochement, préconisé par certains auteurs (voir Koth & al., 2000), doit être nuancé et relativisé, afin d'éviter tout

amalgame clinique. D'autant que l'étiologie et les mécanismes neurobiologiques en jeu sont par essence différents, que les troubles parallèles associés dans la NF1 contaminent la lucidité de la comparaison, et que le diagnostic de TDA/H basé exclusivement sur des questionnaires la plupart du temps induit une certaine subjectivité. En outre, même si les études restent rares, l'impact du TDA/H sur les TA et les déficits neuropsychologiques chez l'enfant NF1, y compris son association avec les troubles exécutifs/attentionnels, reste peu évident. Si la tendance se confirmait, cela pourrait signifier que les troubles exécutifs/attentionnels des enfants NF1 sont liés intrinsèquement aux particularités de la maladie, même si leur expression et leur retentissement renvoient *partiellement* à ce qui est observé dans le TDA/H. Autrement dit, un dysfonctionnement exécutif est probable dans les deux cas (NF1 et TDA/H) mais les *particularités* respectives de ce dysfonctionnement et ses liens avec le reste du tableau clinique dans chacune de ces pathologies pourraient être *spécifiques*.

3.3.4. Troubles exécutifs : un lien avec les OBNI ?

3.3.4.1. Pourquoi l'hypothèse d'un lien ?

Si peu d'études permettent de statuer sur un lien éventuel entre FE et OBNI chez l'enfant NF1, l'hypothèse est plausible en regard des données d'imagerie. D'abord, les hypersignaux sont préférentiellement localisés dans les structures sous-corticales et plus particulièrement dans les *ganglions de la base*. Or, des lésions à ce niveau perturbent non seulement les capacités visuo-spatiales et attentionnelles (Cummings, 1986 ; Watson & al., 1981) mais également la *régulation des fonctions cognitives* complexes, autrement dit les FE, compte tenu des liens fonctionnels privilégiés entre les ganglions de la base et le CPF (Cummings & Benson, 1984). Conformément aux correspondances anatomo-fonctionnelles mises en évidence pour certaines perturbations des fonctions instrumentales (voir Chapitre 1.3.1.), la prédominance des OBNI dans les sites sous-corticaux nécessite donc de considérer les fonctions dévolues au réseau frontal (Chapman & al., 1996 ; Joy & al., 1995).

Ensuite, compte tenu du *caractère diffus* de la répartition des OBNI, les circuits frontaux et les FE présentent plus de risques d'être affectés (Joy & al., 1995). En effet, Goldberg et Bilder (1987) ont suggéré que les structures cérébrales connectées de façon plus étendue et les plus lentes à se développer, à l'image des réseaux frontaux, étaient les premières à être affectées en cas de dysfonction généralisée. Cette idée, valable selon les auteurs d'un point de vue fonctionnel pour les comportements les plus complexes et les moins sur-appris (évoquant donc les FE) rejoint les données relatives à l'effet de la sévérité des blessures cérébrales

acquises chez l'enfant, plus particulièrement des lésions axonales diffuses. De plus, la présence des OBNI dans les réseaux frontaux dès le plus jeune âge renvoie au risque de *vulnérabilité précoce* de ces régions dont la maturation se prolonge tardivement (Dennis, 1988 ; Goldberg & Bilder, 1987). La présence diffuse des OBNI, préférentiellement dans les circuits frontaux *et* de façon précoce pourraient ainsi constituer des facteurs de risque cumulatifs pour un dysfonctionnement des FE. Cette hypothèse s'inscrit dans la continuité du modèle de pathogenèse de North et al. (1994) et rejoint la proposition récente de Pavol et al. (2006), selon laquelle le cerveau de l'enfant NF1 parviendrait à s'adapter en partie à la survenue précoce d'anomalies neuronales étendues, sans cependant être en mesure de les surmonter complètement. Cette compensation partielle au cours du développement expliquerait que des domaines variés de la cognition soient souvent perturbés dans la NF1 et de manière préférentielle lorsque des habiletés cognitives multiples sont requises. Les difficultés à ce dernier niveau refléteraient le fait que "such a brain might have particular difficulty *integrating* across multiple cognitive-anatomic areas" (pp. 522-523), lien qui sous-entend le rôle du CPF et de ses réseaux dans les FE et l'ensemble du fonctionnement cognitif.

3.3.4.2. Les arguments pour

Joy et al. (1995), sur la base du même échantillon que North et al. (1994), ont partiellement validé l'hypothèse précédente. Ils ont montré que les enfants avec OBNI étaient moins performants que les patients sans OBNI dans une tâche de MDT visuelle ("Finger Windows") et verbale (Mémoire des Chiffres de la WISC), sans distinction entre la composante de stockage versus traitement associé au stockage. Dans les deux cas, les patients avec OBNI se situaient à - 1 DS de la norme tandis que les autres étaient respectivement à -0,4 et -0,3 DS. Par ailleurs, une analyse de régression montrait une relation significative entre la présence des OBNI et la performance à trois tâches de flexibilité (TMT B-A, variable non précisée ; FV ; persévérations au WCST). L'exploitation des données ne permet pas de savoir où se situent les enfants sans OBNI par rapport à la norme.

Plus récemment, Hyman et al. (2003) ont relevé un déficit à la FV uniquement chez les enfants avec OBNI, en étudiant une partie de la cohorte examinée par North et al. (1994). Ce résultat est à nuancer si l'on considère la faible taille de l'échantillon, l'absence de trouble à cette épreuve plus généralement chez les patients NF1 et la disparition de l'effet 8 ans plus tard. Par ailleurs, Goh et al. (2004) ont observé que les enfants NF1 présentant des OBNI dans le globus pallidus gauche étaient spécifiquement moins performants que ceux sans OBNI au TMT, confirmant un lien entre le "shifting" et les OBNI, plus particulièrement au niveau des

ganglions de la base conformément aux suppositions précédentes. A nouveau, l'absence de précision quant aux variables utilisées dans la tâche limite l'interprétation des résultats. Les auteurs rapprochaient ce résultat du constat effectué par ailleurs d'un volume plus petit du globus pallidus gauche associé au TDA/H (Aylward & al., 1996).

3.3.4.3. Les arguments contre

D'autres résultats ne confirment pas l'hypothèse d'un lien entre OBNI et FE. Hofman et al. (1994) n'ont pas relevé de corrélation entre le nombre d'OBNI et le score de copie à la ROF. De même, les enfants avec ou sans OBNI de Joy et al. (1995) ne se différenciaient pas aux Labyrinthes (WISC) et étaient globalement situés dans la moyenne. Le score de catégories au WCST ne permettait pas non plus de différencier les enfants sur la base des hypersignaux dans l'analyse de régression proposée. Bawden et al. (1996) ont également montré que les patients obtenaient des performances équivalentes à la ROF et à la partie B du TMT indépendamment de la présence des OBNI. En ce qui concerne le TMT, on regrettera que les auteurs se soient basés sur la partie B sans tenir compte du différentiel avec la partie A, d'autant que cette dernière était *mieux* réussie par les enfants *présentant* des OBNI. Si ce dernier résultat exclut l'idée d'un ralentissement de la vitesse de traitement, un score de différence ou un rapport aurait potentiellement révélé sur le plan exécutif une différence significative. Hyman et al. (2003) n'ont pas non plus relevé d'effet de la présence des OBNI sur les scores au TMT et au WCST (variables non précisées).

Parmi les rares études qui se sont penchées sur les liens entre OBNI et FE, les données offrent à nouveau une variabilité caractéristique de la maladie. Une vision d'ensemble reste d'autant plus délicate que la plupart des travaux est constituée d'échantillons restreints, avec une exploration limitée des FE et un manque de précision quant aux mesures réalisées. De plus, le rôle joué par l'abaissement du QI ou les différences instrumentales chez les patients avec OBNI n'est pas contrôlé dans les analyses effectuées. Enfin, les études ne proposent pas d'analyse systématique des performances en fonction du nombre et de la taille des OBNI, ni sur la base des localisations cérébrales concernées.

3.4. Synthèse

A la lumière des études cliniques, une symptomatologie dysexécutive proche des descriptions de l'adulte transparaît chez l'enfant : les séquelles sont immédiates ou plus tardives, mais surtout témoignent d'un effet avéré et durable des perturbations précoces, acquises ou développementales, des circuits fronto-sous-cortico-frontaux. A la différence de l'adulte, le rôle déterminant des FE pour les *apprentissages de tout ordre* (cognitifs/scolaires et affectifs, personnels et sociaux), laisse présager les effets potentiellement dramatiques de leur perturbation sur le *développement* neuropsychologique de l'enfant. Ces constats incitent à une vigilance particulière, à la fois précoce et longitudinale, et justifient une démarche d'investigation systématique des FE. Dans le cadre de la NF1 chez l'enfant, plusieurs indices comportementaux et cognitifs concordent et incitent à penser qu'une perturbation au moins partielle des FE caractérise le phénotype neuropsychologique. La spécificité des perturbations exécutives pressenties reste à étayer par une analyse clinique plus nuancée, qui tiendrait compte du profil instrumental et intellectuel. Le caractère durable de ces perturbations reste également à déterminer même s'il est probable, au vu des données longitudinales et issues de adulte. Ces troubles exécutifs ont fréquemment été assimilés, sur la base de questionnaires essentiellement, au TDA/H, tout en renforçant le rapprochement avec le SDNV. Néanmoins, le parallèle avec ces autres syndromes ne doit pas occulter que la NF1 est une pathologie neurodéveloppementale génétique spécifique, dont l'étiologie et les particularités cérébrales sont par définition différentes. De fait, le recouvrement sémiologique, bien que très instructif, n'est nécessairement que partiel, comme tendent à le montrer certaines études récentes (Hyman & al., 2006). Il en va d'ailleurs de même pour d'autres pathologies neurodéveloppementales telles que la PCU ou l'autisme, dont la symptomatologie dysexécutive est en partie similaire à celle observée dans le TDA/H ou le SDNV, sans pour autant que l'on assimile strictement l'ensemble des tableaux cliniques de ces syndromes. En revanche, les données relatives à la perturbation des FE dans divers syndromes neurodéveloppementaux et acquis chez l'enfant constituent une base de comparaison pour mieux comprendre les similarités et les spécificités du phénotype cognitif, en particulier exécutif, de l'enfant NF1. En outre, quelques travaux tendent à montrer que les indices de dysfonctionnement exécutif chez l'enfant NF1 sont liés à la présence des OBNI, certains favorisant l'hypothèse que leur localisation préférentielle dans les réseaux fronto-sous-corticaux, notamment dans les ganglions de la base, détermine la symptomatologie dysexécutive. Cette idée, séduisante au plan anatomo-fonctionnel, reste à argumenter.

PARTIE

CLINIQUE ET EXPERIMENTALE

CHAPITRE 4

PROBLEMATIQUE ET METHODE

Problématique
Objectifs et hypothèses
Méthode

« Le clinicien dont le travail est centré sur l'étude approfondie de cas individuels peut considérer qu'il vérifie chacune de ses descriptions ou interprétations partielles par les autres interprétations ou descriptions qu'il fournit sur les mêmes conduites du même individu. C'est la cohérence d'ensemble, ou au moins la signification générale de la conduite de cet individu qui fournit au clinicien son cadre de référence et de vérification. Par son caractère individuel et significatif, ce cadre échapperait en général aux moyens mis en œuvre par l'expérimentateur. Celui-ci pourrait répondre que tout le problème est de savoir si cette cohérence, cette signification générale sont bien dans la conduite du sujet, ou si elles reflètent surtout les hypothèses du clinicien ».
Reuchlin (1977, p. 29).

4.1. Problématique

L'investigation des FE reste le parent pauvre des études phénotypiques dans la NF1 et les quelques données disponibles ne permettent pas d'aboutir à une vision précise chez l'enfant NF1. En effet, malgré les indices de dysfonctionnement exécutif pressentis, aucune évaluation approfondie des FE n'a été menée dans la NF1. Les indices de dysfonctionnement exécutif relevés dans la littérature restent relativement rares, partiels et contradictoires. Les critères méthodologiques sont parfois discutables, notamment au niveau des mesures choisies, qui ne sont pas toujours clairement précisées. L'ensemble de ces carences (et celles qui suivent) explique d'ailleurs pourquoi il est probablement compromis à l'heure actuelle de risquer une assimilation sémiologique avec d'autres syndromes plus ou moins bien précisés.

De plus, les liens réciproques avec les autres fonctions cognitives sont peu analysés et l'implication dans les apprentissages sous-estimée (Descheemaeker & al., 2005 ; Joy & al., 1995 ; Levine & al., 2006 ; North & al., 2000 ; Ozonoff, 1999). Ce constat amène deux implications. D'une part, la responsabilité des troubles instrumentaux et du QI, fréquemment affaiblis, n'est jamais contrôlée dans l'expression des perturbations exécutives, alors qu'ils influencent nécessairement leur évaluation, comme nous l'avons discuté dans le chapitre sur le développement exécutif. L'analyse des FE nécessite donc d'être à la fois plus spécifique et exhaustive, mais aussi de tenir compte notamment des compétences visuo-spatiales et du niveau intellectuel. D'autre part, et réciproquement, il apparaît tout aussi nécessaire de clarifier dans quelle mesure les troubles exécutifs pourraient expliquer les particularités phénotypiques de la pathologie, tant sur le plan cognitif que sur celui des apprentissages ou du comportement et de l'adaptation sociale. En effet, nous avons aussi vu que les FE contribuaient de manière essentielle au développement cognitif. L'analyse du rôle joué par les FE dans les tâches instrumentales par exemple permettrait ainsi une compréhension plus « dynamique » du phénotype cognitif, d'autant plus que l'imagerie fonctionnelle a montré que les FE étaient impliquées dans des tâches visuo-spatiales comme le JOL (rapporté dans Levine & al., 2006).

Enfin, une meilleure compréhension de la maladie passe par une analyse plus systématique et exhaustive des liens entre le phénotype cognitif, et en particulier les FE, et les particularités radiologiques au cerveau. Etonnamment, malgré les quelques indices dysexécutifs existants et surtout le profil de répartition des OBNI dans le cerveau des enfants NF1, le lien potentiel entre FE et OBNI reste très peu examiné. La localisation préférentielle des OBNI, dans les

ganglions de la base et dans le cervelet, mais aussi leur répartition souvent diffuse dans le cerveau, en font pourtant un argument de choix pour justifier d'une possible symptomatologie dysexécutive. En effet, les ganglions de la base sont reconnus pour leur rôle dans la régulation des fonctions cognitives complexes, par leur lien avec le CPF et l'ensemble du réseau fronto-sous-cortical (Cummings & Benson, 1984). Or chez l'enfant, les données issues des pathologies acquises ont montré la sensibilité des FE après des lésions frontales. Cette sensibilité a également été démontrée dans le cadre des lésions diffuses, de même qu'après atteinte des circuits fronto-cérébelleux. En outre, la présence de ces hypersignaux dès le plus jeune âge favorise potentiellement l'idée d'une vulnérabilité précoce des FE, dont la pertinence peut trouver un écho à travers la persistance des troubles relevée chez l'adulte NF1.

Les quelques données de la littérature incitent donc à s'interroger sur l'existence d'un *syndrome dysexécutif* chez les enfants NF1, notamment ceux présentant des OBNI impliquant les circuits fronto-sous-cortico-frontaux et fronto-cérébelleux du cerveau, et sur son *retentissement* sur le fonctionnement cognitif en général et les fonctions instrumentales en particulier. Autrement dit, les enfants NF1 présentent-ils des troubles *spécifiques* des FE, indépendamment de l'efficience intellectuelle et des fonctions instrumentales, en particulier des compétences visuo-spatiales, fréquemment affaiblies dans cette pathologie ?

Dans la continuité du problème précédemment posé, les différents processus exécutifs classiquement distingués chez l'enfant, à savoir la planification, l'inhibition et la flexibilité mentale sont-ils tous concernés de façon équivalente par cette perturbation ? De plus, les troubles exécutifs éventuels retentissent-ils significativement sur les fonctions instrumentales, et transparaissent-ils dans la vie quotidienne ? Sont-ils par ailleurs liés à l'âge ou à la forme de la maladie ? Peut-on enfin les mettre en lien avec la présence des OBNI, leur nombre, leur taille et leur localisation dans des régions ou des circuits cérébraux spécifiques, notamment dans les boucles fronto-sous-corticales ou le cervelet ?

4.2. Objectifs et hypothèses

Les objectifs de la thèse se situent à plusieurs niveaux, clinique, théorique et méthodologique, dont les intérêts sous-jacents se renforcent mutuellement, non seulement dans le cadre de la NF1 mais aussi dans la perspective d'une réflexion à propos de la démarche clinique en neuropsychologie de l'enfant.

L'objectif principal est de (i) mieux comprendre le phénotype cognitif et comportemental de l'enfant NF1 en l'examinant sous l'angle plus particulier des FE. De manière associée, il s'agit de (ii) comparer la sensibilité relative des différentes FE et leur interaction mutuelle. Au niveau clinique, ces objectifs offrent la perspective d'améliorer la démarche diagnostique des TA dans la NF1, et de compléter sur le plan théorique la nosographie des pathologies neurodéveloppementales d'un point de vue exécutif.

Ces objectifs ne s'inscrivent pas dans le cadre d'un modèle théorique précis. En l'absence de modèle suffisamment heuristique du développement exécutif, nous nous sommes situés dans une perspective essentiellement fonctionnelle à partir du cadre définitoire proposé par Rabbitt (1997), dans la lignée cependant de plusieurs propositions théoriques chez l'adulte (Baddeley, 1986 ; Shallice, 1988) et l'enfant (Dennis, 2006 ; Pascual-Leone, 1969 ; Roberts & Pennington, 1996).

Par ailleurs, dans l'optique d'argumenter de manière nuancée l'hypothèse dysexécutive et de tenir compte des problèmes liés à l'évaluation des FE, il nous paraît indispensable de (iii) vérifier que le dysfonctionnement exécutif n'est pas lié au fléchissement intellectuel ou aux troubles visuo-spatiaux caractéristiques de la maladie. Réciproquement, afin d'appréhender le retentissement des troubles exécutifs sur le phénotype cognitif de l'enfant NF1, un autre objectif consiste à (iv) analyser le retentissement spécifique des troubles des FE sur les performances instrumentales (et plus précisément les compétences visuo-spatiales et les praxies visuo-constructives), sur le niveau intellectuel et dans la vie quotidienne.

Ces deux objectifs alimentent une préoccupation méthodologique, mais *de facto* clinique et théorique. En effet, l'analyse neuropsychologique des FE, notamment chez l'enfant NF1, est tributaire d'un certain nombre de problèmes méthodologiques, que nous avons précédemment répertoriés, et qui ne sont pas spécifiques à la neuropsychologie de l'enfant (bien que la composante développementale accentue probablement la complexité de l'analyse). L'absence d'un minimum de contrôle de ces problèmes contribue à la variabilité des résultats de la littérature et à un flou interprétatif potentiel, que nous chercherons à réduire par la méthode

utilisée. Par ailleurs, comprendre si les troubles exécutifs sont primaires ou secondaires, et dans quelles mesures ils influencent les autres symptômes, est déterminant pour l'établissement des projets de remédiation et les adaptations scolaires qui pourraient être proposées dans le prolongement des soins.

De plus, nous souhaitons (v) mieux appréhender dans quelle mesure l'âge influence le phénotype neuropsychologique dans la NF1. Déterminer si l'âge conditionne l'expression des troubles exécutifs nous paraît essentiel dans la mesure où cette analyse peut renseigner sur le statut provisoire versus persistant des troubles dans le temps. Cet objectif est capital au plan clinique dans un souci pronostique et offre par ailleurs des perspectives de discussion théorique concernant la dimension évolutive du syndrome dysexécutif dans les pathologies neurodéveloppementales, thématique actuellement peu abordée.

Enfin, afin de mieux comprendre les particularités phénotypiques éventuelles au sein même de la pathologie, notre objectif est de (vi) confronter les profils exécutifs des enfants NF1 à la forme de la pathologie (familiale versus sporadique). De même, dans le souci de recherche d'une correspondance anatomo-fonctionnelle activement discutée dans la littérature, l'objectif est de (vii) confronter ces profils aux particularités radiologiques des OBNI, en tenant compte des recommandations méthodologiques préconisées par plusieurs auteurs, suggérant la considération de mesures spécifiques (présence versus absence, localisation, taille et nombre).

Dans les paragraphes qui suivent et sur la base de la revue de la littérature, nous exposons plusieurs points que nous souhaitons vérifier au préalable à travers notre étude, ainsi que les hypothèses de travail que nous formulons plus précisément concernant les FE.

Profil neuropsychologique

Dans la mesure où très peu de données sont disponibles en France sur ce sujet, nous voulons vérifier que l'efficience intellectuelle chez les patients NF1 est caractérisée par un fléchissement significatif mais modéré, en accord avec la grande majorité des résultats de la littérature. Le QI à l'échelle de Wechsler, classiquement utilisée, devrait donc se situer dans la zone moyenne à normale faible, avec une atteinte de l'ensemble des sous-tests (donc sans dissociation), compte tenu des troubles verbaux et non verbaux généralement décrits. Par ailleurs, les difficultés visuo-spatiales étant un symptôme caractéristique dans la NF1, nous vérifierons qu'il est retrouvé dans notre échantillon, et le cas échéant qu'il est indépendant du fléchissement intellectuel, en l'absence par ailleurs de déficit des gnosies visuelles.

Compte-tenu des indices de dysfonctionnement exécutif pressentis dans la littérature, nous formulons les hypothèses suivantes :

- la majorité des performances dans les tâches exécutives sera perturbée par rapport à celles des sujets de contrôle, sans dissociation particulière attendue selon le processus concerné (planification, inhibition, flexibilité),
- l'abaissement du niveau intellectuel et les troubles visuo-spatiaux ne suffira pas à expliquer les troubles des FE si ceux-ci sont spécifiques, comme nous le pensons.

Evolution avec l'âge

Compte tenu de la persistance (bien que controversée) du fléchissement intellectuel et des troubles visuo-spatiaux et exécutifs à l'âge adulte, nous voulons vérifier si le phénotype neuropsychologique est stable avec l'âge. La littérature laisse penser que l'affaiblissement du QI et les troubles gnosiques (visuels et spatiaux) seront équivalents de 7 à 12 ans. De même, le déficit exécutif se retrouvera à tout âge, avec une persistance chez les plus âgés renforçant l'idée d'une perturbation durable à l'encontre de l'hypothèse d'un retard provisoire.

Effet de la forme de la maladie

Le rôle de ce facteur ayant été peu exploré, l'étude à ce niveau reste relativement exploratoire. Nous n'attendons pas de différence de phénotype cognitif a priori entre les enfants selon qu'ils présentent la forme familiale ou sporadique de la maladie, une fois cependant que l'influence potentielle du niveau scolaire parental aura été contrôlée. En effet, si l'un des parents est lui-même atteint (formes familiales), il a de forts risques d'avoir été pénalisé dans ses apprentissages et sa scolarité. Or l'influence de l'environnement sur le développement cognitif en général et exécutif en particulier peut potentiellement contribuer à des différences inter-individuelles chez les enfants. Les enfants NF1 présentant la forme familiale de la maladie sont donc susceptibles de présenter un niveau intellectuel, visuo-spatial et exécutif légèrement amoindri comparativement aux porteurs de la forme sporadique. Cette différence devrait être minime une fois le niveau scolaire parental contrôlé.

Lien avec les OBNI

Conformément au modèle de pathogenèse des troubles cognitifs dans la NF1 proposé par North et al. (1997), les OBNI sont susceptibles d'influencer le profil neuropsychologique des enfants, de façon sensiblement différente cependant selon les indices considérés, tant sur le plan des OBNI eux-mêmes que sur celui des mesures neuropsychologiques.

Nous chercherons ainsi à observer s'il existe :

- un fléchissement intellectuel ainsi que des performances visuo-spatiales et exécutives spécifiques aux enfants présentant des OBNI,
- une relation entre les troubles cognitifs et le nombre de régions cérébrales concernées, ainsi que le nombre et la taille des OBNI dans l'ensemble du cerveau. En effet, plus les OBNI sont répartis de manière diffuse, plus les risques de perturbation des multiples réseaux fonctionnels et donc de dysfonctionnement neuropsychologique sont élevés, de manière similaire aux lésions diffuses dans les pathologies acquises,
- une relation entre la localisation des OBNI et les symptômes cognitifs, avec une attention particulière concernant les liens attendus entre la présence des hypersignaux dans les circuits fronto-sous-corticaux et les troubles exécutifs.

Retentissement des troubles exécutifs

Si la perturbation des FE est confirmée, quelles en seront les conséquences probables sur le reste du fonctionnement cognitif et la vie quotidienne ? Sur la base du rôle important joué par les FE dans le développement, nous pensons que les troubles exécutifs sont susceptibles d'expliquer partiellement, voire à eux-seuls, les perturbations relevées dans certaines tâches instrumentales et intellectuelles :

- la planification et l'inhibition détermineront les troubles constatés dans une tâche visuo-spatiale classiquement utilisée chez l'enfant NF1, qui implique une composante de choix stratégique et d'inhibition d'une tendance à répondre de façon impulsive,
- le facteur de planification sera significativement impliqué dans l'échec souvent rapporté des patients à une épreuve visuo-constructive complexe, attribué généralement à la symptomatologie visuo-spatiale et/ou praxique,
- l'ensemble des FE participera au fléchissement du QI, plus particulièrement pour l'intelligence fluide, compte tenu des liens privilégiés décrits entre ces deux concepts. Les sous-tests non verbaux susceptibles d'être affectés seront ceux qui sollicitent davantage, a priori, les FE (Cubes, Assemblage d'Objets, Arrangement d'images). Le rôle des FE est également probable dans certains sous-tests verbaux impliquant des capacités d'abstraction (Similitudes) ou la MDT (Arithmétique).

Enfin, le dysfonctionnement exécutif sera confirmé dans sa globalité à travers les plaintes parentales, et de manière significativement plus élevée que chez les sujets de contrôle, si l'on se réfère aux plaintes classiquement relevées dans l'entourage des patients.

4.3. Méthode

4.3.1. Participants

Le recrutement des enfants NF1 a été réalisé entre 2004 et 2006 dans un CHU disposant d'un Centre de Référence pour la Neurofibromatose à vocation régionale. La participation à l'étude, bénévole, a été proposée aux patients respectant les critères d'inclusion lors des consultations médicales quotidiennes au sein du service. La proposition d'inclusion était systématique, que les enfants présentent ou non des difficultés d'apprentissage, afin d'éviter tout biais de recrutement (Brewer & al., 1997). Le responsable légal de l'enfant devait signer un consentement libre et éclairé, après avoir reçu une lettre d'information au sujet de la participation à l'étude (voir Annexe II). Les modalités de l'étude, les feuilles d'information et les formulaires de consentement ont fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté) en application de la loi « Informatique et libertés » en vigueur en France.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : les enfants devaient être âgés de 7 à 12 ans 11 mois, avoir une NF1 diagnostiquée d'après les critères du "National Institutes of Health" (1988) et avoir bénéficié d'une consultation d'accueil ou de suivi de moins de 6 mois. Parmi les critères d'exclusion, les enfants ne devaient pas présenter de trouble sensoriel élémentaire (visuel ou auditif) incompatible avec la réalisation des tests (contrôle ophtalmologique systématique), ni de pathologie neurologique autre que la NF1 ou d'épilepsie ou de lésions cérébrales tumorales dans le cadre de la NF1, ni d'antécédents psychiatriques (consultation auprès d'un pédopsychiatre du CHU en cas de doute). Une maîtrise insuffisante de la langue française constituait également un critère d'exclusion, de même que la réalisation d'un bilan neuropsychologique dans les 6 mois précédents.

Toutes les familles sollicitées ont accepté de participer, soit un total de 37 enfants. Cependant, nos critères nous ont amené à exclure une enfant compte tenu d'une forte suspicion de troubles psychopathologiques. L'analyse des résultats a donc porté sur un total de 36 enfants, 18 garçons et 18 filles. Parmi ces 36 enfants, 22 présentaient une forme sporadique, 12 une forme familiale ; la forme de la NF1 des 2 autres enfants n'a pas pu être déterminée : il s'agissait d'enfants adoptés. L'objectif initial de la recherche était d'inclure un maximum d'enfants de 7 à 12 ans. L'âge finalement hétérogène des enfants recrutés, avec proportionnellement moins d'enfants de 9, 10 et 12 ans, nous a conduit à distinguer 4 groupes d'âge : 7 ans, 8 ans, 9-10 ans et 11-12 ans.

Nous avons été amenés à recruter des enfants témoins tout-venants pour plusieurs raisons. D'abord, les tâches de l'étude étaient constituées de versions expérimentales ou d'adaptations d'épreuves existantes, disposant par ailleurs souvent des normes restreintes ou partielles. Ensuite, nous souhaitions étudier les relations entre les différentes épreuves. Enfin, il nous paraissait indispensable de contrôler l'impact du niveau socioculturel. Pour le groupe contrôle, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les mêmes que pour les patients, en dehors du fait que les enfants devaient être cliniquement indemnes d'une NF1, de TA reconnus, d'un retard mental ou d'une précocité intellectuelle. Ils ont été recrutés par des annonces au sein des écoles et des centres aérés, après que le protocole de l'étude ait été officiellement accepté par l'Inspection d'Académie. Sur l'ensemble des 126 enfants ayant accepté de participer, 6 n'ont pas respecté les critères d'inclusion ou d'exclusion : 4 ont été exclus pour précocité intellectuelle (QIT>130), 1 pour retard mental (QIT<70) et 1 pour antécédents neurologiques (épilepsie). Dans la perspective initiale de recueillir des données pour chacun des 6 groupes d'âge, 120 enfants ont été retenus. Les enfants du groupe contrôle ont cependant été répartis ensuite en 4 groupes d'âge, sur la base du regroupement réalisé pour les patients. Pour tous les enfants (NF1 ou contrôles), le niveau scolaire des deux parents a été pris en compte en calculant, pour chaque couple de parents, le nombre moyen d'années d'études depuis le CP jusqu'au dernier diplôme le plus élevé obtenu. En cas de non obtention du diplôme, un an était retranché du niveau correspondant (par exemple, Baccalauréat non obtenu : 11 années d'études au lieu de 12). A titre indicatif, l'équivalence estimée pour les principaux diplômes rencontrés apparaît dans le Tableau 6.

Tableau 6. Nombre d'années d'études pris en considération selon le diplôme obtenu.

Diplôme	Nombre d'années d'études
Certificat d'études primaires	5
Brevet des Collèges	9
Certificat d'Aptitude Professionnelle	9
Brevet d'Etudes Professionnelles	11
Baccalauréat	12
Brevet de Technicien Supérieur	14
Diplôme d'Etudes Universitaires Générales	14
Licence	15
Diplôme de Kinésithérapeute, d'Infirmière, d'Educateur spécialisé	15
Maîtrise	16
Diplôme d'Ingénieur	17
Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées	17
Diplôme d'Etudes Approfondies	17
Diplôme d'Architecte	18
Doctorat	20

4.3.2. Matériel

Dans l'optique de répondre au mieux à notre problématique et de tester nos hypothèses, nous avons choisi de procéder à une évaluation plus large que celle destinée spécifiquement aux FE. Sur la base des préconisations de plusieurs auteurs (Levine & al., 2006 ; Ozonoff, 1999), l'efficience intellectuelle a ainsi été examinée afin d'en tenir compte dans l'interprétation des données exécutives. Certains aspects instrumentaux tels que la compréhension syntaxique et les gnosies spatiales/visuelles, dont nous n'étions pas certain d'appréhender la fonctionnalité de manière suffisamment subtile à travers le QI et susceptibles d'interagir fortement avec l'évaluation des FE, ont également fait l'objet d'une évaluation plus spécifique. Ce choix s'appuie sur les recommandations relatives à l'évaluation du fonctionnement exécutif chez l'enfant (voir Denckla, 1996).

Concernant les FE, les épreuves sont multiples et il n'existe pas à ce jour de consensus sur la pertinence quant au choix de telle ou telle épreuve et des processus exécutifs plus spécifiquement appréhendés dans chaque test. Cette diversité des tâches s'explique en partie par le fait qu'aucune épreuve ne met en œuvre de façon sélective un processus exécutif particulier. Néanmoins, nous avons cherché à catégoriser plusieurs tests exécutifs, sur la base des propositions de Rabbitt (1997) et selon qu'ils impliquent *a priori* de manière prédominante la planification, l'inhibition ou la flexibilité mentale. Nos choix, nécessairement arbitraires et partiaux, ont cependant été guidés par la pertinence clinique des outils telle qu'elle nous est apparue à travers notre expérience clinique chez l'enfant et chez l'adulte, mais se sont aussi basés sur les données développementales et factorielles ainsi que sur les études réalisées dans le cadre de la NF1.

Parmi l'ensemble des tâches exécutives proposées, certaines étaient disponibles en français mais ont fait l'objet de modifications au niveau des consignes, de la cotation et/ou de la procédure de passation par rapport à la version originale, compte tenu d'insuffisances méthodologiques limitant potentiellement leur sensibilité (tests de la NEPSY, MFFT, "Experimental Card Sorting Test", Labyrinthes de la WISC-III, Test des 2 barrages, Stroop, ROF). D'autres épreuves, non existantes chez l'enfant, ont été adaptées à partir de versions disponibles (parfois expérimentales) chez l'adulte (Hayling, Double-tâche, Brixton). Enfin, un autre test (TMT couleurs) ainsi que plusieurs épreuves de nature écologique (une batterie d'évaluation et deux questionnaires), destinés aux enfants mais disponibles uniquement à l'étranger, ont été traduits et adaptés en français au niveau du matériel, des consignes, de la procédure de passation et des règles de cotation. Dans ce contexte, la totalité des épreuves a

été expérimentée au préalable à l'aide de plusieurs pré-tests auprès de 10 patients dysphasiques, 10 dyslexiques et 5 enfants NF1 qui ont permis d'ajuster progressivement les énoncés, les consignes, le matériel de test et la procédure d'administration. Ces pré-tests apparaissaient indispensables pour s'assurer de la faisabilité du protocole par rapport à l'âge (et la variabilité de celui-ci) mais également par rapport à la pathologie (en particulier la NF1), compte tenu du nombre important de tâches envisagé et de l'introduction de versions expérimentales pour lesquelles nous ne disposions pas de donnée particulière. Un aperçu synthétique de la nature des changements apportés aux épreuves décrites dans les paragraphes suivants apparaît dans les annotations qui accompagnent chacune d'elles, de manière synthétique, sur le *Marque-page (Recto)*. Les modifications principales sont abordées lors de la description des tâches et des précisions supplémentaires relatives au matériel, à la procédure, aux consignes et aux modalités exactes de cotation de chacune des épreuves sont détaillées dans l'Annexe III.

4.3.2.1. Efficience intellectuelle

L'évaluation du niveau intellectuel a été réalisée à l'aide de l'échelle d'intelligence pour enfants de Wechsler, 3ème édition (WISC-III : Wechsler, 1996) : tous les sous-tests principaux ont été administrés selon les conditions de passation classique. Au-delà des scores par sous-test, les scores composites (QIT, QIV, QIP) ont été calculés.

4.3.2.2. Gnosies

En ce qui concerne les gnosies spatiales, deux épreuves de la NEPSY (Korkman & al., 2003) ont été proposées. Le sous-test des Flèches, adaptation du JOL (Benton, Varney & Hamsher, 1976), consiste à retrouver parmi 8 flèches disposées autour d'une cible (représentées sur un chevalet) les 2 qui arrivent au centre de la cible ; 15 items permettent d'obtenir un score de réussite sur 30.

Dans le test Orientation, l'itinéraire pour aller à une maison est indiqué sur un petit schéma. Au dessus de celui-ci, un autre dessin représente plusieurs maisons et un itinéraire pour se rendre à chacune d'entre elles. La tâche de l'enfant consiste à retrouver la maison cible parmi les maisons distractrices sur la base du petit schéma simplifié disposé en dessous ; 10 items de complexité croissante aboutissent à un score de réussite sur 10.

Contrairement à la procédure de cotation classique de ces tests, et par souci de gain d'information clinique, nous avons choisi de prendre également en compte le temps de réalisation total, mais sans imposer de contrainte temporelle à la réponse de l'enfant.

Les gnosies visuelles ont fait l'objet d'une évaluation globale à partir de 3 sous-tests du Protocole d'Evaluation des Gnosies Visuelles (PEGV ; Agniel, Joanette, Doyon & Duchein, 1992) classiquement utilisé chez l'adulte : Figures identiques et Figures enchevêtrées pour la composante perceptive, Appariement Fonctionnel pour les gnosies associatives. Le test des Figures identiques vise à retrouver, parmi 8 propositions, la forme géométrique identique à la cible. Dix items permettent d'obtenir un score de réussite sur 10. Dans les Figures enchevêtrées, il s'agit de retrouver les 3 items constitutifs d'une figure cible parmi 8 possibilités, les items étant des formes géométriques ou des dessins signifiants (objets, animaux,…). La réalisation des 12 items aboutit à un score sur 36. Enfin, l'Appariement Fonctionnel demande d'associer l'un de 3 dessins signifiants à une cible sur la base d'une fonctionnalité commune. Un score sur 10 correspond au nombre d'items réussis. Pour chacun des 3 sous-tests, le temps de réponse a été enregistré, cependant sans consigne de rapidité et avec un temps plafond que nous avons fixé à 3 minutes.

4.3.2.3. Compréhension syntaxique

Le test Compréhension de consignes de la NEPSY a été utilisé. Cette adaptation du "Token Test" se constitue de 28 items divisés en 2 parties. Dans la première (13 items), il est demandé à l'enfant de pointer sur un chevalet des lapins qui diffèrent sur une ou plusieurs dimensions simultanément (taille, couleur, expression). Dans la seconde (15 items), les items sont des croix et des cercles de couleur variable au nombre de 9, disposés en 3 lignes et 3 colonnes. L'enfant doit pointer une ou plusieurs cibles sur la base de consignes progressivement plus complexes intégrant un ou plusieurs types de formes et de couleurs spécifiques, dans un certain ordre ou selon une position spatiale particulière. Le score de réussite est de 28. L'exercice débute par la seconde partie, avec un retour en arrière en cas d'échec aux 2 premiers items. Nous n'avons pas imposé de critère d'arrêt contrairement à la procédure de la NEPSY.

4.3.2.4. Planification

Plusieurs types de tâches ont été choisis en plus de l'épreuve des Labyrinthes de la WISC-III. Deux épreuves généralement considérées comme particulièrement multifactorielles ont été sélectionnées car utilisées à plusieurs reprises dans la NF1 et associant des aspects instrumentaux souvent perturbés, mais non distingués des processus exécutifs eux-mêmes : la TOL et la ROF. Les autres tâches, rarement utilisées en neuropsychologie clinique de l'enfant, sont davantage à vocation écologique : il s'agit des sous-tests de l'Eau, des Clés, du

Zoo et des 6 Parties (6P) de la “Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome for Children” (BADS-C ; Emslie & al., 2003).

Labyrinthes

Les Labyrinthes constituent un sous-test de la WISC-III qui sollicite les stratégies organisationnelles en demandant de trouver l’itinéraire de sortie de 10 labyrinthes de complexité croissante. Contrairement à la procédure classique[16], aucun critère d’arrêt n’a été appliqué et le nombre total d’erreurs sur l’ensemble des items a été comptabilisé. Nous avons également choisi de considérer que plusieurs erreurs dans des impasses proches devaient toutes être répertoriées, alors que la procédure originale incite à n’en compter qu’une seule. Le détail des autres modifications est synthétisé en Annexes.

Figure de Rey

La ROF (Osterrieth, 1944 ; Rey, 1959) représente un dessin géométrique complexe qu’il faut recopier le plus fidèlement possible. Ce test sollicite plusieurs types de traitements qui vont de l'analyse visuo-spatiale à la planification de la séquence grapho-motrice et l'exécution proprement dite. Dans l’optique de mieux distinguer ce qui relève cliniquement de l’activité perceptive de ce qui engage les processus de planification, des systèmes de cotation plus détaillés ont été repris par Sevino (1998) : proportions de chaque élément, distance entre certaines parties, points de continuité. Nous nous sommes ici davantage attachés à opérationnaliser l’idée selon laquelle une structuration du dessin par étapes peut permettre de dissocier un problème de planification d’un trouble visuo-spatial (ou praxique), selon l’effet de facilitation de la copie observé (Van der Linden & al., 2000). Ainsi, une première partie proposée dans cette étude (ROF-C) correspond à l’épreuve classique consistant à recopier un dessin à partir de son modèle. Cinq couleurs successives ont été proposées afin que l’examinateur puisse suivre le mode de copie. Dans une seconde partie (ROF-P), l’enfant devait recopier la même figure mais par étapes successives, représentées par des modèles progressifs où chaque nouveau groupe d’éléments apparaissait d’une couleur différente : la première renvoyait au rectangle central, la seconde incluait les diagonales centrales, etc. Le score de copie (ROF-C), échelonné de 0 à 36, prenait en compte la précision sur la base des critères originaux de Rey (1959) ainsi que le temps. Un score de « programme » (ROF-P), calqué sur le mode de calcul de la copie spontanée, était calculé

[16] Un maximum d’erreurs est arbitrairement fixé pour chaque labyrinthe, procédure qui a nécessairement tendance à atténuer le nombre d’erreurs potentielles par item, rendant donc la mesure moins sensible.

(également sur 36) ainsi qu'une différence entre ROF-P et ROF-C. Chacune de ces versions a fait l'objet d'une cotation en aveugle de la population d'appartenance par deux neuropsychologues de façon totalement indépendante, dont l'une était étrangère à l'étude et n'avait pas participé à l'évaluation.

Tour de Londres

La TOL est une épreuve de résolution de problèmes particulièrement plurifactorielle dans la mesure où elle requiert des capacités de planification mais aussi d'inhibition, de MDT, de traitement visuo-spatial et de mémoire procédurale (entre autres). Dans la version que nous avons utilisée, qui emprunte le matériel et partiellement les consignes de la Tour (NEPSY), il s'agit de reproduire une configuration de 3 boules de couleurs différentes disposées sur un support à 3 tiges de tailles différentes, représentée sur une image adossée à un chevalet. L'enfant ne peut déplacer qu'une boule à la fois et ne doit pas mettre de boule hors du support. De plus, une fois qu'il a lâché la boule, un déplacement est décompté. Une règle *supplémentaire*, étonnamment non évoquée dans la NEPSY alors qu'elle est fréquente en clinique, a été instaurée : l'enfant ne peut placer plus d'une boule sur la petite tige et plus de deux sur la moyenne.

Dix-huit items étaient proposés, de complexité croissante : le nombre minimum de mouvement nécessaires variait de 2 à 7. Contrairement à la procédure classique, nous n'avons pas inclus de critère d'arrêt et la limite de temps par item était fixée à 3 minutes (et non 45 secondes). En effet, nous ne souhaitions pas pénaliser les enfants pour des raisons de vitesse de traitement et les pré-tests ont par ailleurs pointé que les enfants peuvent se montrer relativement hétérogènes d'un niveau de difficulté à l'autre. De plus, nous voulions prendre en compte le temps de latence et le temps total moyens, nécessitant une base d'items administrés équivalente chez tous les sujets. Le temps de latence, le temps total, le score de réussite (nombre d'items réussis en moins de 3 minutes) et le nombre de Non Respects des Règles (NRR) ont été finalement pris en compte. Pour ce dernier, nous ne nous sommes pas restreints au nombre d'items pour lesquels l'enfant a enfreint les règles, tel que cela est suggéré (sans explication) dans la version originale, mais au nombre total de NRR pour chaque item, indice nous apparaissant plus sensible et cliniquement plus juste. Le nombre moyen de mouvements par items n'a pas pu être considéré car 2 items demandaient à l'enfant de réaliser le problème en 6 mouvements tout en sachant qu'il était possible de les réaliser en moins, ce qui aurait biaiser la pertinence de cette variable.

Test de l'Eau

Il s'agit de développer un plan d'action pour résoudre un problème pratique. On présente un support rectangulaire sur un côté duquel est posé un grand récipient transparent rempli d'eau aux 2/3 et fermé par un couvercle percé en son centre. Un tube à essai transparent contenant un bouchon de liège est positionné verticalement de l'autre côté du support. Il s'agit de récupérer le bouchon de liège en utilisant des objets placés devant soi (une tige métallique en forme de L et un petit récipient avec son capuchon, dévissé). La tâche se résout en 5 étapes qui consistent à enlever le couvercle du récipient en utilisant le crochet de la tige, visser le capuchon au flacon, remplir le flacon avec de l'eau et verser à deux reprises un flacon rempli d'eau dans le tube afin de faire monter le bouchon et le récupérer. Chacune de ces étapes réussie est cotée 2 points et la note totale s'échelonne sur 10, mais est pondérée par le temps (-1 si supérieur à 200 secondes) et les persévérations (-1 si l'enfant effectue plus de 2 fois la même action). Le temps de latence ainsi que le temps total ont également été analysés à part.

Test des Clés

Ce test sollicite l'organisation d'une recherche effective, systématique et efficace, le contrôle de sa performance et la prise en compte de facteurs non explicitement définis. Il demande d'imaginer qu'un carré de 100 millimètres de côté, dessiné au milieu d'une feuille A4, représente un grand champ dans lequel le sujet a perdu ses clés. En partant d'un point noir situé à 50 millimètres sous le carré, l'enfant doit tracer au crayon une ligne pour montrer comment il fouillerait le champ afin de retrouver ses clés. Plusieurs critères sont résumés en un score de réussite sur 14. D'abord la *compréhension des exigences de la tâche* (4 points) qui regroupe la délimitation de la recherche (entièrement à l'intérieur des frontières du champ : 1 point, ou tout à fait en dehors : 0), le point d'entrée (à moins de 10 mm d'un coin de la base : 2 points, n'importe où à la base du champ : 1 point, ou par les côtés ou en haut : 0), la surface couverte (entrée dans les 4 quarts : 1 point, ou pas : 0), le caractère ininterrompu de la ligne (continue : 1 point, ou pas : 0). Ensuite le caractère *planifié et systématique de la recherche* (8 points), cherchant à examiner, d'une part, si l'enfant a produit un pattern systématique acceptable (de type proche en proche : 6 points, concentrique : 4 points, autre : 2 points) ou pas (-2) et, d'autre part, son caractère unique (2 points) ou mixte/double (0), ce dernier critère n'étant jugé qu'en cas de réalisation de l'un des deux premiers types de pattern. Enfin, 1 point est attribué à l'efficacité de la recherche, si le pattern est réalisable avec succès dans un grand champ et permet de retrouver les clés. Le temps de latence et le temps total ont été analysés par ailleurs de manière indépendante.

Test du Zoo

La tâche implique la planification d'une promenade à l'intérieur d'un zoo, dans le but de visiter 6 des 12 lieux possibles (représentés par des pictogrammes et non des mots comme dans la version adulte), en respectant trois règles : obligation de commencer par l'entrée et de finir par l'aire de pique-nique, possibilité d'aller sur les chemins en pointillés aussi souvent que souhaité mais une seule fois sur les chemins blancs, interdiction de faire plus d'une promenade sur les chameaux. Le plan est construit de manière à ce que seulement 4 variantes de trajets soient possibles pour réussir la tâche sans faire d'erreur. Dans la version 1 de l'épreuve, l'ordre de visite est laissé à l'initiative de l'enfant : il est nécessaire de prévoir l'ordre des endroits à visiter à l'avance afin de minimiser les erreurs potentielles. Il s'agit donc d'une tâche exigeante et peu structurée. Les mesures renvoient à un score de séquence (8 points) qui correspond aux réponses correctes possibles à chaque étape de la visite, auquel est soustrait un score d'erreurs (chemins utilisés plus d'une fois, déviations du chemin, visites de lieux inappropriés, échecs de ligne continue). Le temps de planification et le temps total sont également notés. Le score de réussite est de 8 points maximum. Dans la version 2, administrée immédiatement après, il suffit de suivre l'ordre de visite préalablement fixé, rendant cette variante peu exigeante, la séquence possible étant limitée à un seul endroit par étape. Le reste de la procédure et de la cotation est identique, à l'exception d'une pénalisation du score par le temps de planification (-1 si supérieur à 25 secondes) et le temps total (-1 si au-delà de 130 secondes), lesquels seront analysés par ailleurs spécifiquement.

Test des 6 Parties

Le test des 6P (version simplifiée de l'épreuve de Shallice et Burgess, 1991) engage une activité de planification, de programmation et de contrôle des performances. Le principe reste le même que pour la version adulte mais le matériel est plus ludique, repose moins sur les compétences verbales et les critères de cotation sont améliorés au niveau de l'analyse qualitative des stratégies. L'enfant doit réaliser 3 tâches : une verte (calculs simples), une bleue (dénomination écrite d'images), et une rouge (tri d'objets). Chaque tâche comprend deux parties 1 et 2, soit deux piles de cartes comportant les stimuli pour les tâches verte et bleue, et deux boîtes d'objets pour la tâche rouge (l'une comprend des perles multicolores et multiformes, l'autre des écrous, des boulons et des rondelles). Il est demandé à l'enfant d'organiser seul son temps pour réaliser quelque chose de chacune des 6 parties pendant une période de 5 minutes avec une restriction précise : il ne faut pas travailler 2 parties d'une même couleur l'une après l'autre, c'est-à-dire que l'enfant doit changer de couleur à chaque

fois qu'il interrompt une tâche. Sont pris en compte le nombre de tâches commencées et de non respect des règles, ainsi que le mode de génération de stratégies pour éviter l'infraction de la règle d'ordre d'une part, et pour réaliser les 6 parties d'autre part (distinction d'une stratégie basée sur le temps et/ou sur un nombre systématique d'items consacré à chacune). Le score de réussite sur 16 tient compte du nombre de tâches débutées, coté sur 12 (2 points par sous-partie), auquel est retranché le nombre de non respects des règles (maximum 3, un pour chaque type de tâche). Quatre points sont dévolus à la qualité des stratégies mises en œuvre, en examinant la manière dont l'enfant essaie d'éviter l'infraction de la règle d'ordre (pattern clair : 2 points, pattern mixte ou confus : 0) et de réaliser les 6 sous-parties (en utilisant une stratégie basée sur le temps, le nombre ou les deux : 2 points, autre chose : 0). Enfin, 1 point de pénalité est attribué si l'enfant retourne à une sous-partie plus de deux fois.

4.3.2.5. Inhibition, attention et mémoire de travail

Plusieurs tâches d'*inhibition d'une réponse prépondérante* ont été utilisées : le Stroop du GREFEX (Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives, 2001), une adaptation enfants du Hayling (Guillery, Allain, Kefi, Pialoux & Le Gall, 2004), le MFFT (Marquet-Doléac & al., 1999), un test de réponses contrariées et de type "Go/No-Go" (Cogner & Frapper : NEPSY). *L'inhibition de distracteurs* a été explorée par la Statue (NEPSY) et le Test des 2 Barrages 1 signe ($T2B_1$: Zazzo, 1969), tâche qui renvoie aussi au concept d'attention sélective. Les *capacités d'attention partagée* ont fait l'objet d'une évaluation avec la version 2 signes de ce test ($T2B_2$: Zazzo, 1969) et une Double Tâche (DT ; GREFEX). Ces processus font également partie des attributions de la *MDT*, dont le potentiel a été sommairement apprécié via le test Mémoire des Chiffres de la WISC-III (MC).

Stroop

Cette version du Stroop issue du GREFEX comporte 3 phases comprenant chacune 10 lignes de 10 stimuli. Dans la condition dénomination, l'enfant doit dénommer le plus rapidement possible des rectangles de couleur bleue, rouge ou verte. La condition lecture répond au même principe, avec des mots renvoyant aux mêmes couleurs mais écrits en noir. La condition d'interférence propose des stimuli non congruents, le mot étant écrit avec une couleur d'encre différente de sa signification : l'enfant doit dénommer la couleur d'encre en inhibant la lecture du mot. Le temps de chaque condition est pris en compte, ainsi que le nombre d'erreurs non corrigées. Un score d'interférence de temps et d'erreurs est calculé sur la base de la différence entre les conditions interférence et dénomination.

Hayling

Le Hayling évalue l'inhibition d'une réponse verbale sur-apprise. La simplification d'une version expérimentale utilisée chez l'adulte a été utilisée, dans laquelle les items ont été simplifiés et adaptés à l'enfant au niveau du lexique et de la syntaxe (Guillery & al., 2004). La première partie demande de compléter le plus vite possible 15 phrases dont le dernier mot est absent. La seconde impose de terminer 15 autres phrases, avec cette fois un mot qui ne donne aucun sens à la phrase et qui n'a aucun rapport avec le mot normalement attendu. Le temps de réponse est considéré, de même qu'un score de pénalité en cas de non respect de la règle. La production du mot attendu est pénalisée par 3 points, tandis qu'un autre mot qui donne sens à la phrase ou ne respecte pas les règles de syntaxe/grammaire est sanctionné par 1 point de pénalité (même chose pour un nom propre ou la répétition d'un mot déjà énoncé). La cotation s'appuie sur les principes généraux proposés par Van der Linden et al. (2000) ; le score d'inhibition est dérivé de la différence de temps et de pénalités entre les deux conditions.

"Matching Familiar Figure Test"

Le matériel et les consignes du test d'Appariement d'images (Marquet-Doléac & al., 1999), adaptation de l'épreuve de Kagan, Rosman, Day, Albert et Phillips (1964), ont été utilisés. Cette tâche, classiquement utilisée pour évaluer le style cognitif, sera considérée ici sous l'angle de l'inhibition d'une réponse impulsive. Elle se compose de 10 planches sur chacune desquelles l'enfant doit retrouver le plus rapidement possible et du premier coup, parmi 5 distracteurs, le dessin identique à la cible située en haut de la planche. L'enfant dispose de 60 secondes au plus pour produire une réponse ; s'il se trompe, il lui est demandé de poursuivre la recherche. Si le temps est écoulé, une réponse lui est demandée, sans obligation d'en fournir. Compte tenu d'une ambiguïté embarrassante dans la version française[17], le critère de cotation suivant a été choisi : aux termes des 60 secondes, *et que l'enfant ait ou non déjà commis des erreurs*, il lui était demandé s'il avait une réponse à fournir. En cas d'échec, une *erreur supplémentaire* était assignée. En effet, en cas de réussite, et à condition que l'enfant n'ait pas commis d'erreur au cours de l'item, un point de réussite est attribué et utilisé pour le calcul du score d'exactitude (non étudié ici). Il n'y a donc pas de raison, en cas d'erreur, de ne pas coter une pénalité, dans la mesure où elle renvoie à la notion d'impulsivité. L'indice d'impulsivité était calculé comme suit : [nombre total d'erreurs*60]/temps total.

[17] Dans les consignes, il est mentionné qu'après 60 secondes, une réponse erronée fournie sur incitation doit être cotée comme un échec. Cependant, dans l'exemple de cotation, l'inverse est illustré.

Cogner & Frapper

Dans la partie A de cette tâche de la NEPSY, évaluant les capacités d'inhibition d'une réponse contrariée, l'enfant doit répondre avec sa main dominante à un stimulus produit par l'examinateur (*cogner* : poing fermé posé à plat contre la table) par un autre (*frapper* : paume posée à plat sur la table), et inversement. Quinze items sont proposés au rythme d'un stimulus toutes les deux secondes environ. Le nombre d'erreurs (mouvement intrus, échopraxie, mouvement erroné, absence de réponse) est comptabilisé. Dans la partie B, l'association change : lorsque l'examinateur *cogne*, l'enfant doit *poser* (poing fermé posé de côté sur la table) et inversement. De plus, une composante de type "Go/No-Go" est ajoutée : il ne faut rien faire quand l'examinateur *frappe*. Quinze nouveaux items sont administrés au même rythme que précédemment et le nombre d'erreurs est calculé de manière similaire. Aucune indication n'est fournie dans la version originale de l'épreuve quant aux auto-corrections éventuelles, pourtant fréquentes avec cette épreuve en clinique. Nous avons choisi de ne pas pénaliser les enfants lorsque celles-ci survenaient.

Statue

Cette épreuve issue de la NEPSY teste l'inhibition de distracteurs et le contrôle du comportement : l'enfant doit rester debout sans bouger, les yeux fermés dans une posture particulière, comme une statue qui porte un drapeau, pendant 75 secondes. Au cours de ce décompte temporel, l'examinateur cherche à le perturber par plusieurs stimulations interférentes (stylo qui tombe sur la table, toux bruyante, double frappe sur la table, « hum hum ») inattendues (respectivement à 10, 20, 30 et 50 secondes). Un score de réussite est calculé basé sur la capacité à rester dans la configuration initiale, avec 2 points attribués pour chaque intervalle de temps de 5 secondes, soit un total de 30 points. Chacun des comportements suivants se voit attribuer 1 point de pénalité (au maximum 2 points de pénalités pour un intervalle donné) : mouvement du corps, ouverture des yeux, vocalisation.

T2B 1 signe

Dans ce test d'attention soutenue sélective visuelle adaptée à partir de l'épreuve originale de Zazzo (1969), l'enfant doit examiner le plus rapidement et précisément possible une feuille A3 comprenant 40 lignes de 25 signes chacune en barrant toutes les cibles (petit carré avec un trait vertical disposé au dessus) et pas les autres (petit carré avec des traits qui peuvent aller dans toutes les autres directions). Afin de contrôler *a minima* les stratégies employées, nous avons obligé l'enfant à utiliser une stratégie d'analyse ligne par ligne, de gauche à droite. Ce

contrôle a été formalisé par l'obligation pour l'enfant d'effectuer un point au début de chaque ligne, tout au long de l'épreuve. Trois indices ont été calculés, sachant que V=Vitesse, In=Inexactitude, R=Rendement[18], n=nombre de signes examinés, t=temps (en secondes), O=Omissions, FA=Fausses Alarmes et B=nombre de signes à barrer :

$$V_1 = \frac{n*60}{t} \qquad In_1 = \frac{OM+FA}{B+FA}*100 \qquad R_1 = \frac{B-(OM+FA)*60*10}{t}$$

T2B 2 signes

Cette version du T2B permet d'appréhender la répartition des ressources attentionnelles. Le nombre de signes à examiner est identique à la version 1 signe (soit 1000) mais les cibles sont cette fois au nombre de deux (carré avec un trait orienté vers la diagonale de droite en bas et carré avec un trait orienté vers la gauche). Le barrage des deux cibles doit se faire *simultanément*, la stratégie d'exploration étant contrôlée de la même manière que précédemment. Les indices suivants ont été calculés :

$$V_2 = \frac{n}{10} \qquad In_2 = \frac{OM+FA}{B+FA}*100 \qquad R_2 = B-(OM+FA)$$

Afin de tenir compte de la composante d'attention sélective dans les performances d'attention partagée, nous avons aussi analysé l'écart entre les indices du $T2B_1$ versus $_2$.

Double tâche

Cette épreuve, issue du GREFEX et appréhendant le partage de l'attention et les capacités de coordination, se subdivise en 4 parties. Une tâche d'empan de chiffres progressif est d'abord réalisée, visant à déterminer la valeur du supraspan. Trois séquences de chiffres par niveau sont administrées, à partir de 2 chiffres, jusqu'à échec pour les 3 séquences d'un même niveau. La valeur du supraspan correspond au niveau le plus élevé pour lequel 2 séquences au moins ont été réussies. Puis une nouvelle tâche d'empan en condition simple est réalisée

[18] Dans l'indice R original de Zazzo, le nombre de fausses alarmes n'était pas inclus. Or, cette mesure est révélatrice d'un déficit d'exactitude (et est d'ailleurs utilisée pour le calcul de cet indice) qui agit négativement sur l'efficacité du travail d'ensemble. L'inclusion de cette variable dans la formule nous paraît indispensable dans la mesure où elle permet de différencier sur l'indice R les enfants effectuant le même travail avec ou sans fausses alarmes, ce que ne permet pas l'indice original.

pendant 2 minutes, sur la base de la valeur du supraspan. Une tâche motrice de remplissage de cases par des croix en condition simple est ensuite réalisée pendant 2 minutes, avec consigne de rapidité. Enfin, les deux tâches précédentes sont réalisées simultanément (condition double) pendant 2 minutes. Le pourcentage de séquences d'empan réussies et le nombre de croix correctement réalisées sont pris en compte dans les conditions simples et double, la différence entre les deux conditions pour chacune des deux mesures constituant la mesure finale d'attention partagée.

Empans de chiffres

Appréhendant la fonctionnalité grossière des capacités de stockage de la MDT auditivo-verbale, l'empan de chiffres endroit est calculé sur la base de la procédure progressive classique (Mémoire des Chiffres, WISC-III), avec 2 séries par niveau. L'empan correspond au niveau le plus élevé atteint pour lequel une série au moins a été réussie. L'empan de chiffres envers obéit à la même procédure mais l'estimation des capacités de manipulation par rapport au stockage s'effectue sur la base de la comparaison entre l'empan endroit et l'empan envers.

4.3.2.6. Flexibilité mentale

Trois types de tâches ont été utilisés. La flexibilité spontanée a été évaluée avec la FV et la FF de la NEPSY. Pour la flexibilité réactive, nous avons élaboré une version expérimentale du WCST ("Experimental Card Sorting Test" : ECST) et du Brixton. Enfin, les capacités de flexibilité à partir d'une règle pré-définie, mais sans "feedback" de l'examinateur ou de retour sur la performance, ont été appréciées par une version couleur du TMT ("Children's Color Trails Test" : CCTT ; Llorente, Williams, Satz & D'Elia, 2003) et par les Cartes à jouer de la BADS-C.

Fluence Verbale

Nous avons utilisé la version proposée par la NEPSY. Dans la condition sémantique, l'enfant doit évoquer, en 1 minute, le plus grand nombre possible de noms d'animaux puis de noms de choses en rapport avec la nourriture et la boisson. Dans la condition phonémique, il s'agit d'évoquer le plus possible de mots commençant par la lettre s puis par la lettre m. Le nombre total de mots évoqués pour chaque condition ainsi que toutes conditions confondues est calculé, de même que le score d'erreurs (ruptures de règles, répétitions, noms propres).

Fluence Figurale

Il s'agit dans cette épreuve de la NEPSY de produire, en 1 minute, un maximum de dessins en reliant 5 points par un ou plusieurs traits sans jamais reproduire la même figure. Les dessins sont à réaliser dans des cases, disposées en plusieurs lignes similaires. La rectitude des traits et l'écart du trait avec les points à relier sont jugés par une réglette transparente autorisant une marge d'erreur. La tâche comprend 2 conditions : une version structurée dans laquelle les points sont répartis aux 4 coins de la case et au centre, et une version aléatoire dans laquelle les points ne suivent pas une répartition « harmonieuse ». Un score de réussite globale correspondant au nombre d'items correctement produits dans les deux conditions est mesuré. Les erreurs persévératives ont été comptabilisées (non utilisées dans la NEPSY). Le nombre moyen de traits utilisés par dessin a permis par ailleurs d'appréhender les stratégies organisationnelles, indice non considéré dans la version de la NEPSY.

"Experimental Card Sorting Test"

L'ECST a été élaboré en référence au WCST (Grant & Berg, 1948) et au "Modifed Card Sorting Test" (MCST : Nelson, 1976). Le WCST est une tâche habituellement considérée comme multi-composite compte tenu de l'intervention probable de nombreux processus comme la flexibilité mentale, la catégorisation, l'inhibition ou encore la MDT. Parmi les limites inhérentes à cette tâche, le biais d'analyse, induit par le matériel et la procédure classiques, nous a semblé générer une contrainte majeure qui appelait une clarification pour mieux appréhender les processus exécutifs impliqués dans l'échec. En effet, compte tenu de l'appariement possible de 2 cartes sur plusieurs dimensions simultanément, le jugement du critère choisi est nécessairement ambigu (subjectif), et son renforcement « aveugle » par l'examinateur accentue le flou interprétatif qui en découle. De plus, le facteur de catégorisation plus que de flexibilité peut être responsable d'une variance importante des performances, particulièrement chez l'enfant (voir la revue de questions sur la flexibilité chez le jeune enfant, p. 67) et être notamment à l'origine d'un nombre conséquent de persévérations dont la nature est intrinsèquement différente de celle liée à un défaut de "shifting". La version modifiée de Nelson (MCST) ne répond pas à cette dernière critique et présente par ailleurs l'inconvénient d'expliciter le "shifting" en demandant de changer la manière de classer. Nous souhaitions réduire les biais du WCST, tout en maintenant le principe de la nécessité de s'adapter implicitement à l'échec sur la base de la réponse de l'examinateur.

Dans notre version, 24 cartes-tests issues du WCST ont été sélectionnées, les cartes variant selon 3 dimensions présentant 4 attributs chacune : la forme (étoile, rond, croix, triangle), la couleur (rouge, jaune, vert, bleu) et le nombre (1, 2, 3 ou 4). La sélection s'est effectuée de telle manière que l'appariement entre une carte-cible et une carte-test n'est possible que sur *une et une seule dimension* (pour éviter par exemple qu'un rond rouge et un triangle rouge ne puissent être appariés sans savoir si l'enfant a choisi le critère de nombre ou de couleur). Par ailleurs, les *critères de classement* sont *donnés* au préalable si l'enfant ne les trouve pas sur demande. L'enfant est ensuite informé qu'il doit classer les cartes selon l'une des 3 ressemblances, dans l'ordre qu'il souhaite. Un « oui » de l'examinateur lui indique qu'il a choisi la bonne façon de ranger les cartes et qu'il doit poursuivre de la même manière, tandis qu'un « non » signifie qu'il n'a pas sélectionné le bon critère. L'enfant n'est pas informé qu'il doit réussir 6 classements corrects consécutivement (comme dans le MCST) avant que l'examinateur ne l'incite à changer (sans l'en avertir) en lui répondant « non » (comme dans le WCST), lors du 7ème choix identique. Si l'enfant réussit les 3 catégories, il est amené *implicitement* à les reproduire dans le même ordre. Le défilement des 24 cartes est effectué 2 fois, soit un total de 48 cartes. Différents scores ont été considérés : le nombre de catégories réussies, de persévérations (répétition d'une erreur ou poursuite d'un mode de classement alors qu'un non a été formulé), d'abandons prématurés de la règle (changement de critère alors qu'il a été maintenu correctement au moins une fois), d'erreurs autres et le temps.

Brixton

Le Brixton est une tâche d'abstraction et de déduction de règles opératoires conçue chez l'adulte et sensible aux lésions frontales (Burgess & Shallice, 1996, 1997). Elle est dérivée conceptuellement du WCST dans la mesure où elle requiert de passer d'une règle à une autre, mais elle en diffère à deux égards outre le contenu. D'une part, les règles sont plus abstraites car renvoyant uniquement aux relations entre les cartes successives. D'autre part, le changement survient de manière imprévisible, au même endroit pour chaque participant. Dans la lignée de la proposition de Shallice et al. chez les TDA/H (2002), nous avons procédé à une adaptation du Brixton adulte disponible dans le GREFEX. Nous avons gardé les items mais modifié la nature du matériel en remplaçant les ronds par des lapins afin de le rendre plus ludique, et adapté la tâche sur ordinateur pour limiter les contraintes liées au retournement fastidieux des pages. Il s'agit pour l'enfant d'anticiper le déplacement d'un lapin noir parmi 9 lapins blancs par déduction, sur la base des déplacements antérieurs de ce même lapin noir. Cependant, la logique de déplacement du lapin noir peut changer de

manière imprévue, l'enfant devant alors trouver la nouvelle règle. Les lapins sont disposés en 2 rangées l'une en dessous de l'autre et numérotés de 1 à 5 en partant de la gauche pour la première rangée, et de 6 à 10 pour la seconde. En plus de la configuration de départ, 55 items sont proposés. Les règles de déplacement varient comme suit : items 2 à 6 : +1 ; items 7 à 12 : -1 ; items 13 à 19 : alternance entre les positions 10 et 5 ; items 20 à 26 : +1 ; items 27 à 29 : -1 ; items 30 à 34 : +1 ; items 35 à 41 : alternance entre le 10 et le 4 ; items 42 à 48 : maintien en position 9 ; items 49 à 56 : alternance entre le 8 et le 9.

Dans l'article original de Shallice et al. (2002), les auteurs proposent de distinguer les erreurs persévératives, les erreurs plausibles et les devinettes. Cependant, le mode de cotation n'est pas précisé et nous ne sommes pas parvenus à établir un critère de notation cliniquement fiable, dans la mesure où le jugement des erreurs est ambigu. Nous avons donc préféré adopter un score de réussite global correspondant au nombre de déplacements correctement anticipés. Le temps a aussi été considéré, sachant qu'une consigne de vitesse figure dans les consignes.

"Children's Color Trails Test"

Le CCTT est conçu sur la base du "Color Trails Test" adulte (D'Elia, Satz, Uchiyama & White, 1996) pour des enfants de 8 à 16 ans. Il mesure entre autres les possibilités de changement de critère, selon ses auteurs. Sa conception prend appui sur les limites du TMT classique et sur le fait qu'il n'a pas été développé "*as an abbreviated downscaling or downward extension of an adult test*" (Llorente & al., 2003, p. 2). Au plan développemental, l'outil prend en compte les marqueurs du développement cognitif. La couleur et le nombre émergent précocement chez le jeune enfant : vers 4 mois pour la discrimination de la première et 30 mois pour le second (Gesell & Ilg, 1943). Par ailleurs, les couleurs sont des stimuli attrayants, permettant de susciter l'intérêt et la motivation. En ce qui concerne les habiletés visuo-motrices, la connexion de stimuli par des lignes verticales ou horizontales est mature vers 2 ans et demi (Cattell, 1960). Au plan psychométrique, la suppression de l'alphabet permet une réduction de l'influence du langage sur la performance pour les enfants avec des TA du langage et une applicabilité étendue à différents contextes culturels par la valence plus universelle de la couleur. L'ajout de critères de cotation plus subtils que dans le TMT (erreurs évitées de justesse) offrirait une meilleure sensibilité. Enfin, les protocoles imprimés en couleur amélioreraient la fiabilité en réduisant les biais liés aux photocopies et l'utilisation de symboles visuels (flèches pour imager les connexions et mains indiquant les points de départ et d'arrivée) faciliterait la passation.

Dans la partie 1, il faut relier au plus vite des cercles numérotés de 1 à 15 dans l'ordre, les nombres impairs étant imprimés sur fond rose et les nombres pairs sur fond jaune. La partie 2 impose de joindre des cercles numérotés de 1 à 15, en maintenant la séquence de nombres dans l'ordre, mais en alternant entre les cercles de couleurs rose et jaune (1 rose, 2 jaune, 3 rose,…, 15 jaune), sachant que chaque nombre est imprimé 2 fois, dans un cercle jaune ou rose. Le changement de catégorie est donc basé sur la couleur. Les mesures sont le temps, les erreurs évitées de justesse (initiation d'une réponse incorrecte auto-corrigée avant la réalisation de la connexion), les indices (un maximum de 10 secondes est autorisé pour relier 2 cercles, au-delà, le cercle suivant est pointé par l'examinateur), les erreurs de séquence nombre ou couleur. Le "shifting" est apprécié par comparaison entre les deux parties.

Cartes à jouer

Ce test, issu de la BADS-C, évalue la capacité à changer un pattern de réponse établi. Il renvoie au "shifting" et implique la MDT car il est nécessaire de garder à l'esprit la couleur de la carte précédente et la règle en cours. Vingt et une cartes à jouer sont retournées une à une et l'enfant doit répondre « oui » ou « non » le plus rapidement et le plus précisément possible en fonction de deux règles successives. Dans la première, il doit dire « oui » si la carte est rouge, « non » si elle est noire. Dans la seconde, il faut dire « oui » si la carte est de la même couleur que la précédente et « non » dans le cas contraire. Les mesures concernent le temps de réponse et le nombre d'erreurs non corrigées. Nous proposons d'apprécier les capacités de "shifting" en soustrayant à la seconde partie les performances de la première (partie contrôle).

4.3.2.7. Questionnaires

L'environnement quotidien de l'enfant, que ce soit au domicile ou à l'école, constitue un moyen privilégié pour recueillir en situation écologique les manifestations des FE, par la profusion d'informations disponibles à propos du comportement de l'enfant dans ces contextes. La mesure du comportement spontané de l'enfant à l'aide d'échelles d'évaluation complétées par les parents, les enseignants ou les soignants est une méthode souvent utilisée (Achenbach, 1991 ; Conners, 1989). Deux questionnaires destinés exclusivement aux parents ont été entièrement traduits et adaptés en français pour être utilisés dans le cadre de notre étude. En plus des pré-tests, la traduction en français de l'ensemble des items et des consignes a été revue et corrigée par plusieurs professionnels des TA chez l'enfant et par des spécialistes de la langue anglaise.

Le "Dysexecutive Questionnaire for Children"

Le "Dysexecutive Questionnaire for Children" (DEX-C), issu de la BADS-C, est un questionnaire basé en grande partie sur le DEX de la BADS adulte (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie & Evans, 1996). L'outil a été construit dans le but de refléter l'étendue des problèmes souvent associés au syndrome dysexécutif (Burgess, Alderman, Evans, Emslie & Wilson, 1998). Il explore 4 grands domaines de difficultés possibles répartis en 20 items : les *émotions/la personnalité* (items 5, 8 et 11), la *motivation* (1, 4, 10 et 17), le *comportement* (2, 7, 9, 12, 13, 15, 16 et 20) et la *cognition* (3, 6, 14, 18, et 19). La répartition des items selon ces domaines n'étant pas fournie dans la version originale, nous nous sommes basés sur celle adoptée dans l'adaptation française effectuée chez l'adulte (Allain & al., 2007). Chaque item est côté sur une échelle de Likert en 5 points de « jamais » (0 point) à « très souvent » (4 points), en passant par « occasionnellement », « quelquefois » et « assez souvent ». Le score global peut donc théoriquement s'échelonner de 0 à 80. Les scores par échelle renvoient à la moyenne obtenue pour les items correspondants.

Le "Behavior Rating Inventory of Executive Function"

Le "Behavior Rating Inventory of Executive Function" (BRIEF : adapté de Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000) répond au besoin d'une échelle d'évaluation de l'étendue des manifestations comportementales liées aux troubles exécutifs chez l'enfant d'âge scolaire (5-18 ans). Chaque item est côté sur une échelle de Likert en 3 points : « jamais » (1 point), « parfois » (2 points) ou « souvent » (3 points), suivant la fréquence selon laquelle le comportement décrit constitue un problème. Le BRIEF se compose au total de 86 items, dont 72 sont répartis en 8 échelles cliniques théoriquement fondées et empiriquement dérivées qui sont résumées dans le Tableau 7. Ces échelles mesurent différents aspects des FE : *Inhibition*, *Flexibilité mentale*, *Contrôle émotionnel*, *Initiative*, *MDT*, *Planification/Structuration*, *Organisation matérielle*, et *Contrôle*. Sur la base des analyses factorielles, les 8 échelles sont regroupées en 2 indices : l'Indice de Régulation Comportementale (BRI) et l'Indice de Métacognition (MI). BRI et MI corrèlent cependant modérément entre eux, alimentant l'hypothèse que la relation présumée entre les deux facteurs est interactive et traduit une certaine inter-dépendance. Par ailleurs, un Indice Composite Exécutif Global (GEC), permettant d'obtenir une mesure synthétique, peut être dérivé à partir de la somme de BRI et MI. Un score moyen de plainte exécutive, s'échelonnant théoriquement de 0 à 3, a été calculé pour chacune des 8 échelles et chacun des 3 indices.

Deux échelles permettent d'éprouver la validité du questionnaire. *L'échelle d'inconsistance* indique dans quelle mesure les réponses à des items appréciant des aspects très proches sont contradictoires par rapport à l'échantillon normal. Le score à cette échelle correspond à la somme des différences absolues entre 10 paires d'items renvoyant à des comportements similaires (items 7 et 25, 11 et 22, 27 et 17, 33 et 32, 38 et 59, 41 et 65, 42 et 63, 44 et 54, 53 et 60, 55 et 44). Il permet de classer, en fonction du décalage ainsi constaté (et sur la base des normes anglo-saxonnes), les protocoles comme « acceptables » (score ≤ 6), « discutables » (6-8) ou « contradictoires » (≥ 9). *L'échelle de négativité* montre dans quelle mesure les réponses à 9 items sélectionnés (8, 13, 23, 30, 62, 71, 80, 83, 85) peuvent refléter une perception négative excessive du comportement ou un dysfonctionnement exécutif important. Le score de négativité renvoie au nombre d'items (parmi les précédents) pour lesquels une réponse « souvent » a été fournie. Les protocoles sont considérés (normes anglo-saxonnes) comme acceptables (score ≤ 4), élevés (entre 4 et 6) ou très élevés (≥ 7). Enfin, 14 items additionnels non pris en compte dans les échelles permettent une analyse qualitative complémentaire.

Tableau 7. Processus exécutifs mesurés par les indices et les échelles cliniques au BRIEF

Indices et Echelles cliniques	Description
Indice de Régulation Comportementale (BRI)	Capacité à changer de programme cognitif et contrôler les émotions et le comportement via un contrôle inhibiteur approprié ; précurseur de la résolution de problèmes au niveau métacognitif
- Inhibition (items 38, 41, 43, 44, 49, 54, 55, 56, 59, 65)	Capacité à résister pour ne pas agir par impulsion (arrêt du comportement au moment approprié)
- Flexibilité mentale (items 5, 6, 8, 12, 13, 23, 30, 39)	Capacité à passer d'une situation, activité ou aspect d'un problème à un(e) autre en fonction des besoins de la situation
- Contrôle émotionnel (items 1, 7, 20, 25, 26, 45, 50, 62, 64, 70)	Capacité à moduler les réponses émotionnelles
Indice de Métacognition (MI)	Capacité à initier, planifier et maintenir la résolution de problèmes en MDT ; capacité de contrôler ses performances
- Initiative (items 3, 10, 16, 47, 48, 61, 66, 71)	Capacité à commencer des activités, générer des idées, des réponses, et des stratégies pour la résolution de problèmes
- Mémoire de travail (items 2, 9, 17, 19, 24, 27, 32, 33, 37, 57)	Capacité à maintenir une information à l'esprit pour réaliser une tâche (essentielle pour mener à bien des activités en plusieurs étapes ou suivre des instructions complexes)
- Planification/organisation (items 11, 15, 18, 22, 28, 35, 36, 40, 46, 51, 53, 58)	Planification : capacité à anticiper les évènements à l'avance, établir des buts et développer les étapes appropriées à leur réalisation ; Organisation : capacité à évaluer et ordonner les informations essentielles
- Organisation de matériel (items 4, 29, 67, 68, 69, 72)	Capacité à garder son travail, ses jeux et ses espaces de rangement (bureau, sac à dos, chambre) propres et bien rangés
- Contrôle (items 14, 21, 31, 34, 42, 52, 60, 63)	Capacité à contrôler/vérifier son travail (ses performances) et son comportement pendant/après la tâche afin de s'assurer que le but est atteint de façon appropriée
Indice Composite Exécutif Global (GEC)	Mesure synthétique générale du fonctionnement exécutif

4.3.2.8. IRM

Des IRM Siemens de type Magnetom, 1.5 T (tesla) ont été utilisées. Les séquences étaient réalisées dans l'orientation axiale et sagittale, en T2 et proton. L'épaisseur des coupes était de 4 ou 5 mm. Dans certains cas, on utilisait une injection de gadolinium pour examiner un aspect tumoral, et/ou des incidences complémentaires, frontales et/ou T1. La plupart des examens était réalisée sans médication ni anesthésie. Parfois une prémédication orale banale (sirop d'Atarax®) se révélait nécessaire. L'examen durait une vingtaine de minutes.

4.3.3. Procédure

L'administration du protocole s'étalait sur 3 demi-journées différentes espacées au plus d'un mois entre la première et la dernière. Afin de ne pas surcharger la vigilance des enfants, leur mobilisation attentionnelle et leur intérêt, le protocole d'évaluation a été scindé en 3 séances de 90 minutes. Chaque séance a été interrompue par une pause de 5 à 10 minutes suivant la demande de l'enfant. La première séance était consacrée, outre la signature du formulaire de consentement, à l'évaluation du QI, la seconde aux fonctions instrumentales et aux FE et enfin la dernière exclusivement aux FE. L'ordre de passation au sein de chaque séance était systématiquement le même et prenait soin d'alterner les épreuves à composante verbale et non verbale, ainsi que le type de processus visé. Les questionnaires étaient proposés aux parents lors de la première séance et devaient être remis à l'examinateur au plus tard lors de la dernière, afin de leur laisser un laps de temps suffisant pour répondre et d'éviter, en ce qui concerne les patients, toute influence sur la nature des réponses fournies après la restitution des principaux résultats. En cas de difficultés de réponse, quelques clarifications étaient apportées aux parents. Les patients ont tous été vus dans le même CHU, tandis que les contrôles étaient rencontrés à leur domicile ou parfois à l'école. Un cahier d'observation pour chaque enfant comprenait un récapitulatif et un descriptif des séances, les formulaires de consentement et une fiche d'inclusion : l'ensemble est détaillé en Annexe IV.

Les IRM étaient réalisées uniquement chez les patients, au CHU, avec au maximum 6 mois de délai avant ou après la passation des tests. L'analyse était standardisée : les séquences et paramètres étaient identiques d'un patient à l'autre et la lecture des clichés, effectuée par un médecin spécialisée, était effectuée en aveugle des résultats aux tests neuropsychologiques. Le nombre et la taille de chaque OBNI identifiable étaient systématiquement comptabilisés. Concernant la taille, le diamètre (en millimètres) le plus grand constituant chaque hypersignal était considéré en cas d'inhomogénéité de la forme.

CHAPITRE 5

RESULTATS

Données générales relatives à la population

Analyses statistiques

Efficience intellectuelle et fonctions instrumentales

Fonctions exécutives

Analyses complémentaires

« La pratique de la méthode des tests soulève encore une foule de problèmes, les uns créés de toutes pièces par les préjugés et l'ignorance des gens qui en parlent sans en savoir grand-chose, les autres bien réels, rencontrés et résolus tant bien que mal par ceux qui construisent des tests et qui les utilisent. (…) Un test n'est pas en effet, comment le croient trop souvent les profanes, un dispositif mystérieux qui renseigne automatiquement et infailliblement sur des facultés mystérieuses dont le nom échappe à la psychologie commune ».
(Zazzo, 1969, pp. 7-8).

Certains aspects de ce chapitre ont fait l'objet de communications :

- Roy, A., Roulin, J.-L., Charbonnier, V., Barbarot, S., Stalder, J.-F., Peuvrel, E., Gayet-Delacroix, M., Terrien, A., Mansat, E., Mahé, J.-Y., Mussini, J.-M., Etcharry-Bouyx, F., Allain, P., & Le Gall, D. (2007, Octobre). *Le contrôle inhibiteur dans la Neurofibromatose de type 1 : Arguments pour une perturbation des fonctions exécutives chez l'enfant.* Communication orale présentée aux 1ères Journées Internationales de Neuropsychologie des Lobes Frontaux, Angers, France.
- Roy, A., Roulin, J-L., Charbonnier, V., Barbarot, S., Peuvrel, E., Stalder, L-F., Kefi, M-Z., Gayet-Delacroix, M., Mansat, E., Mahé, J-Y., Terrien, A., Allain, P., & Le Gall, D. (2007, Mai). *Les fonctions exécutives chez les enfants présentant une Neurofibromatose de type 1 : Exploration des processus de planification et liens avec les Objets Brillants Non Identifié*s. Communication affichée présentée à la Réunion de Printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française, Tours, France.
- Roy, A., Charbonnier, V., Peuvrel, E., Mansat, E., Gayet-Delacroix, M., Terrien, A., Roulin, J.-L., Le Gall, D., Allain, P., Nguyen, S., Stalder, J.-F., & Barbarot, S. (2006). Les troubles des apprentissages chez les enfants atteints de Neurofibromatose de type 1 : Rôle des fonctions exécutives. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 133*, 4S18.

5.1. Données générales relatives à la population

L'ensemble des données descriptives en lien avec la population de l'étude est présenté dans le Tableau 8. L'âge moyen et la répartition garçons/filles des enfants NF1 et des contrôles sains non atteints (NC) étaient équivalents, pour chacun des 4 groupes d'âge. Le niveau parental moyen des parents des enfants NF1 était cependant inférieur à celui des parents des NC [$F_{(3,156)}$=7,880 ; p<0,01]. Par ailleurs, l'âge moyen des enfants NF1 présentant la forme familiale versus sporadique de la maladie était équivalent. En revanche, le niveau parental était à limite de la significativité en faveur des formes sporadiques [$F_{(1,32)}$=4,007 ; p<0,06]. En outre, 28 patients sur 36 présentaient des OBNI à l'IRM, soit environ 78%, conformément aux données de la littérature (voir North, 2000) : les NF1 avec ou sans OBNI étaient équivalents en âge et niveau parental respectifs.

Tableau 8. Données démographiques relatives à la population (les DS apparaissent entre parenthèses).

	NF1			NC		
	n	Âge moyen (mois)	Niveau d'éducation parental (années)	n	Âge moyen (mois)	Niveau d'éducation parental (années)
Groupe d'âge						
7 ans	8	89,4 (4,3)	12,9 (3,4)	20	90,0 (2,7)	14,0 (2,6)
8 ans	9	102,7 (3,7)	11,1 (2,3)	19	101,8 (3,8)	12,8 (2,1)
9-10 ans	9	122,0 (5,4)	12,5 (3,0)	43	119,3 (8,1)	12,7 (2,5)
11-12 ans	10	141,9 (7,8)	11,0 (1,7)	38	143,2 (8,4)	13,3 (2,5)
Genre						
Garçons	18	110,6 (19,6)	12,7 (2,7)	58	120,3 (20,7)	13,2 (2,2)
Filles	18	120,3 (21,6)	10,9 (2,4)	62	118,2 (20,6)	13,1 (2,7)
Forme de NF1						
Sporadique	22	117,9 (20,5)	12,4 (2,6)			
Familiale	12	110,4 (23,5)	10,6 (2,2)			
OBNI						
OBNI+	28	116,0 (20,1)	11,7 (2,4)			
OBNI-	8	113,5 (25,0)	12,1 (3,6)			
Total	36	115,4 (20,9)	11,8 (2,6) **	120	119,2 (20,6)	13,1 (2,5)

Notes. NF1=Neurofibromatose de type 1 ; NC=Contrôles sains ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

** p<0,01

Près de 90% des patients avec OBNI avaient plus de 2 régions cérébrales différentes concernées[19] (voir Figure 8).

[19] La présence de 2 OBNI dans une zone cérébrale similaire mais dans chacun des 2 hémisphères a été comptabilisée comme 2 localisations pour respecter les spécialités hémisphériques fonctionnelles.

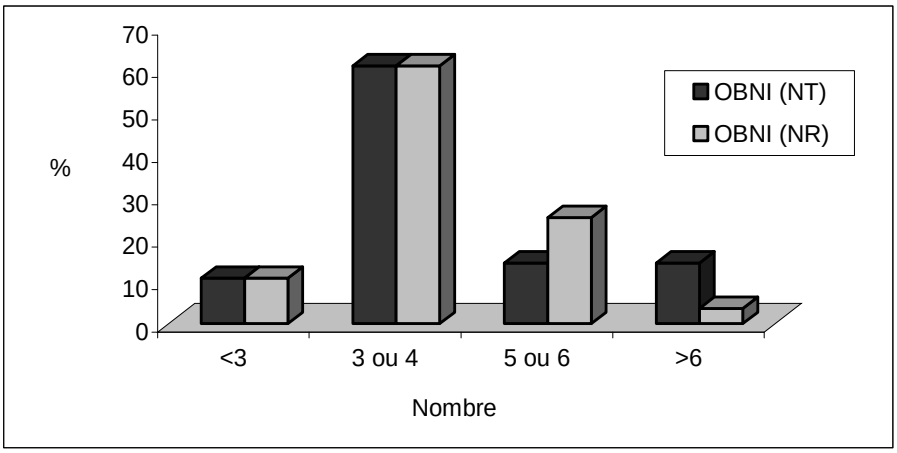


Figure 8. Répartition en % des enfants NF1 avec OBNI (n=28) selon le nombre total et le nombre de régions cérébrales différentes concernées par au moins 1 OBNI. *Notes*. OBNI=Objet Brillant Non Identifié ; NT=Nombre total d'OBNI ; NR=Nombre de régions différentes avec au moins 1 OBNI.

Les localisations préférentielles étaient, par ordre de fréquence, le pallidum, le tronc cérébral, les noyaux dentelés du cervelet, alors que le thalamus, le cortex, les pédoncules cérébelleux, le corps calleux et le putamen l'étaient plus rarement (voir Tableau 9). Ainsi, 89% des enfants avec OBNI étaient touchés au niveau des boucles fronto-sous-cortico-frontales et 68% pour le cervelet. Enfin, les OBNI étaient localisés de façon bilatérale chez 27 des 28 patients avec OBNI.

Tableau 9. Répartition des enfants NF1 avec OBNI (n=28) en fonction de la localisation cérébrale, du nombre total et de la taille moyenne des OBNI.

	Nombre d'enfants avec au moins 1 OBNI	Nombre total d'OBNI (chez tous les enfants)	Taille moyenne (en mm) des OBNI (chez tous les enfants)
Cortex frontal/pariétal/occipital	2/1/2	3/1/1	12,2/3/9
Pallidum/Putamen	24/1	43/1	10,6/4
Thalamus	6	10	10,8
Pédoncules cérébelleux/noyaux dentelés	2/17	2/23	27,5/14
Tronc cérébral	18	32	8,9
Corps calleux	2	2	9,5
Hémisphère gauche/ hémisphère droit	28/27	58/52	11,8/11,4
Total	28	120	10,9

Notes. NF1=Neurofibromatose de Type 1 ; OBNI=Objet Brillant Non Identifié.

5.2. Analyses statistiques

L'ensemble des traitements statistiques a été effectué à l'aide de Statistica version 7.1©. Le critère de classement adopté pour les différentes variables s'est basé sur une analyse qualitative préalable de la distribution des scores pour l'ensemble de la population. Afin de comparer les performances entre les 2 populations et les 4 groupes d'âge, ainsi que l'interaction entre ces deux facteurs, nous avons réalisé des analyses de variance pour les variables continues, renvoyant à des échelles d'intervalle dont la distribution était normale, soit la majorité des mesures : QI, Flèches, Labyrinthes, ROF, TOL, Clés, Zoo, 6P, Stroop-temps, Hayling, MFFT, T2B, FV, FF, ECST, Brixton, Cartes à jouer-temps, DT, questionnaires. Les analyses réalisées étaient des ANCOVA 2*4 univariées avec comme facteurs *la population* (facteur inter-sujet, 2 modalités) et *le groupe d'âge* (facteur inter-sujet, 4 modalités). Le niveau parental était systématiquement introduit en co-variable, compte tenu de la différence entre NF1 et NC. Les analyses post-hoc ont été effectuées à l'aide du test HSD de Tukey. Lorsque les effets étaient significatifs, une nouvelle analyse des scores étaient réalisée avec inclusion du QI en co-variable afin d'analyser la spécificité de l'effet mesuré : si la tâche impliquait *a priori* des compétences verbales de manière prédominante, le QIP était utilisé et inversement. Dans les tests exécutifs impliquant *a priori* les gnosies spatiales, une procédure de co-variance prenant en compte le score aux Flèches complétait l'analyse.

Lorsque la distribution des scores était dichotomique (Orientation, PEGV, Eau, Cogner & Frapper, Stroop-erreurs, Statue, Cartes à jouer-erreurs), nous avons utilisé des variables catégorielles, renvoyant à des échelles nominales, permettant de répartir les sujets en deux catégories (« forts » versus « faibles »), dont la différence de proportion selon la population d'appartenance et l'âge a été analysée à l'aide du test de Chi-deux. Pour ce type d'analyse, il n'a donc pas été possible de contrôler le niveau parental ni le QI en cas d'effet significatif. Dans l'ensemble des analyses, le seuil de significativité était fixé à $p<0,05$.

Enfin, la comparaison des performances des enfants présentant une NF1 familiale versus sporadique pour les variables continues a été réalisée par des ANCOVA univariées avec comme prédicteur catégoriel *la forme de la maladie* (facteur inter-sujet, 2 modalités) et le niveau parental en co-variable compte tenu de la tendance à l'infériorité des formes familiales à ce niveau. Des ANOVA univariées ont enfin permis d'étudier l'effet des OBNI, avec comme prédicteur catégoriel *la présence d'OBNI* (facteur inter-sujet, 2 modalités). L'analyse des variables dichotomiques subissait la même procédure que précédemment.

5.3. Efficience intellectuelle et fonctions instrumentales

5.3.1. QI

Les données relatives à la comparaison des scores de QI (WISC-III) entre NF1 et NC apparaît dans le Tableau 10. L'analyse des résultats relatifs au QIT montre un effet principal de la population [$F_{(1,139)}$=27,084 ; p<0,001] sans effet du groupe d'âge : le QIT moyen des NF1 est de 92,3 contre 105,2 pour les NC. L'interaction n'est pas significative : la différence de QIT entre NC et NF1 est de même intensité quel que soit le groupe d'âge.

L'ANCOVA prenant en compte le facteur intra « type de QI » (QIV versus QIP) montre une dissociation en faveur du QIV [$F_{(1,139)}$=5,826 ; p<0,05]. Cependant, la différence QIV-QIP n'interagit pas avec la population ou le groupe d'âge et il n'existe pas de double interaction (QIV-QIP ; population ; groupe d'âge). Les deux QI sont inférieurs chez les NF1 par rapport aux NC [$F_{(1,147)}$=25,702 ; p<0,001].

Lorsque le niveau parental n'est pas contrôlé, la différence QIV-QIP interagit avec la population [$F_{(1,148)}$=4,766 ; p<0,05], les analyses post-hoc montrant chez les NF1 une équivalence entre QIV et QIP alors que le premier est nettement supérieur au second chez les NC (p<0,001). Les deux QI restent inférieurs chez les patients par rapport aux témoins (p<0,001 pour le QIV et p<0,05 pour le QIP). Le niveau parental, très lié au QI (en particulier verbal), est donc susceptible d'expliquer l'interaction observée, puisqu'elle tend à disparaître lorsque ce facteur est contrôlé, même si d'un point de vue descriptif, le QI verbal élevé des NC contribue à une supériorité d'ensemble à ce niveau.

Tableau 10. QI des enfants NF1 et NC à la WISC-III en fonction de l'âge. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population	Groupe d'âge déficitaire
QIT	NC	108,4 (7,0)	105,3 (11,7)	104,2 (11,2)	104,8 (11,3)	105,2 (10,7)	***	7, 8, 9-10, 11-12 (INS)
	NF1	96,1 (17,9)	87,1 (15,0)	93,8 (13,0)	92,5 (10,3)	92,3 (13,9)		
QIV	NC	109,1 (10,2)	106,4 (10,8)	105,8 (10,6)	107,6 (11,8)	107,0 (10,9)	***	7, 8, 9-10, 11-12 (INS)
	NF1	92,1 (18,1)	90,6 (10,7)	96,4 (14,1)	92,6 (12,8)	92,9 (13,6)		
QIP	NC	105,6 (10,5)	103,1 (13,3)	101,2 (12,6)	100,7 (12,3)	102,1 (12,3)	***	7, 8, 9-10, 11-12 (INS)
	NF1	101,5 (16,5)	87,0 (19,9)	92,9 (10,5)	94,6 (8,0)	93,8 (14,6)		

Notes. NC=Contrôles sains ; NF1=Neurofibromatose de type 1 ; QIT=Quotient Intellectuel Total ; QIV=Quotient Intellectuel Verbal ; QIP=Quotient Intellectuel de Performance.

*** p<0,001 ; INS=Interaction non significative.

L'analyse des scores obtenus aux *sous-tests verbaux* (voir Figure 9a pour une illustration) par une ANCOVA prenant en compte le facteur intra « sous-tests » (5 modalités) montre une absence de différence entre les sous-tests analysés globalement, mais une interaction entre les performances aux différents sous-tests et la population [$F_{(4,588)}$=2,578 ; p<0,05]. Les analyses post-hoc montrent que les NF1 sont inférieurs aux NC à tous les sous-tests, l'écart le plus important concernant Similitudes, Arithmétique et Vocabulaire (p<0,001) et, dans une moindre mesure, Information et Compréhension (respectivement : p<0,01 et p<0,05). Il n'est pas observé de double interaction (sous-tests*population*groupe d'âge).

Le même type d'analyse sur les *sous-tests non verbaux* (voir Figure 9b) indique un effet de du facteur intra « sous-tests » [$F_{(4,588)}$=3,810 ; p<0,01] qui interagit avec la population [$F_{(4,588)}$=3,378 ; p<0,01], sans double interaction. Les analyses locales montrent que les NF1 sont inférieurs aux témoins uniquement aux Cubes (p<0,01) et à Assemblage d'Objets (p<0,05). Bien que moins performants à Code et partiellement à Arrangement d'images, les NF1 ne diffèrent pas des NC. Au Complètement d'images, les scores sont équivalents.

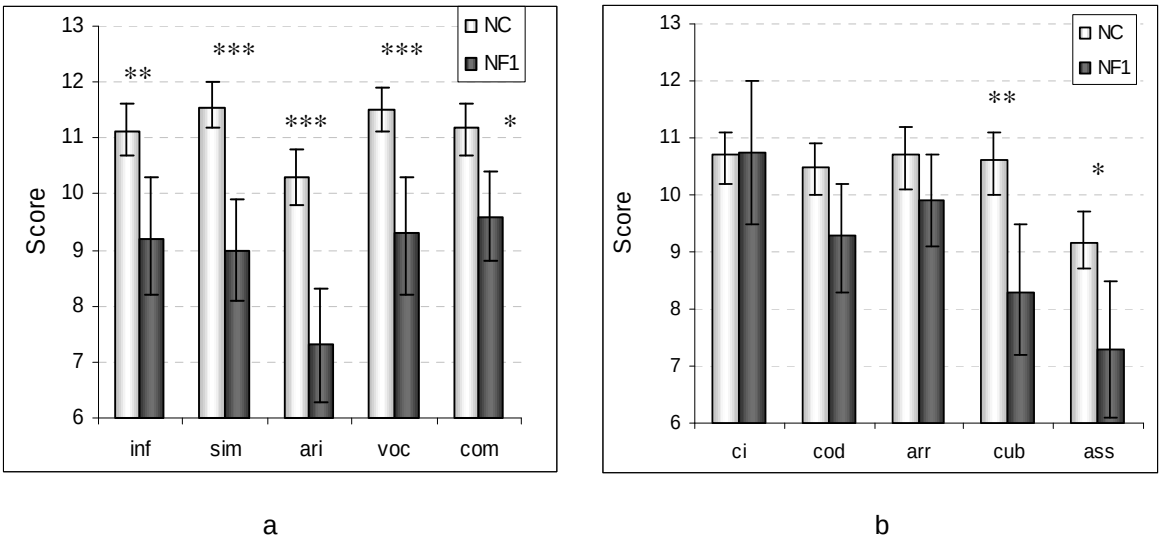


Figure 9. Scores des enfants NF1 et NC aux sous-tests verbaux (a) et non verbaux (b) de la WISC-III.

Notes. inf=information ; sim=similitudes ; ari=arithmétique ; voc=vocabulaire ; com=compréhension ; ci=complètement d'images ; cod=code ; arr=arrangement d'images ; cub=cubes ; ass=assemblage d'objets. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

* p<0,05 ; ** p<0,01 ; *** p<0,001.

Les analyses de variance n'ont par ailleurs relevé aucun effet de la forme de la maladie ni de la présence des OBNI, que ce soit pour les scores composites de QI ou des sous-tests, comme le résume le Tableau 11. On relèvera cependant des scores globalement inférieurs

pour les enfants présentant la forme familiale de la maladie par rapport à ceux porteurs d'une forme sporadique. Lorsque le niveau parental n'est plus contrôlé dans les analyses, cette tendance est retrouvée pour le QIT [$F_{(1,32)}$=2,908 ; p<0,10] et se révèle significative pour l'ensemble des sous-tests verbaux [$F_{(1,32)}$=4,228 ; p<0,05].

Tableau 11. Scores des différentes populations d'enfants NF1 à la WISC-III. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
QIT	94,6 (11,7)	86,8 (14,6)	NS	92,5 (13,1)	91,5 (17,5)	NS
QIV	95,8 (10,2)	87,2 (14,8)	NS	93,0 (13,0)	92,8 (16,3)	NS
Information	9,7 (3,0)	8,3 (3,0)	NS	9,1 (3,2)	9,6 (3,2)	NS
Similitudes	9,5 (2,0)	7,6 (2,7)	NS	9,0 (2,7)	9,1 (2,7)	NS
Arithmétique	8,1 (3,0)	6,1 (2,9)	NS	7,0 (2,8)	8,6 (3,6)	NS
Vocabulaire	9,6 (2,5)	8,6 (3,6)	NS	9,7 (2,8)	7,6 (4,1)	NS
Compréhension	9,9 (2,0)	9,0 (2,8)	NS	9,6 (2,5)	9,3 (2,1)	NS
QIP	94,9 (13,8)	90,3 (15,8)	NS	94,3 (14,3)	92,3 (16,5)	NS
Complètement d'images	10,9 (3,6)	9,8 (3,9)	NS	10,6 (3,7)	11,3 (4,1)	NS
Code	9,1 (2,4)	9,8 (3,6)	NS	9,7 (2,8)	7,8 (2,1)	NS
Arrangement d'images	10,1 (2,2)	9,8 (2,7)	NS	9,8 (2,2)	10,3 (2,9)	NS
Cubes	9,0 (3,0)	6,7 (3,0)	NS	8,3 (3,2)	8,4 (3,9)	NS
Assemblage d'objets	7,4 (3,6)	6,9 (3,5)	NS	7,5 (3,3)	6,5 (4,3)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.
NS=Non Significatif.

En résumé, les NF1 présentent un niveau intellectuel global plus faible que les NC tout en restant dans la zone normale faible de l'échelle de Wechsler, de manière non dissociée entre l'échelle verbale et celle de performance. Pour autant, si la performance à la totalité des sous-tests verbaux est affaiblie chez les NF1 (de manière accrue si le niveau parental inférieur des patients n'est pas considéré), le profil est plus nuancé concernant les épreuves de performance pour lesquelles seules 2 épreuves sur 5 sont moins bien réussies par les patients en regard des témoins. Enfin, si la présence des OBNI ne permet pas de différencier les patients sur le plan intellectuel, la forme familiale de la maladie s'associe à des performances intellectuelles (essentiellement verbales) plus faibles que les formes sporadiques lorsque le niveau parental n'est pas contrôlé.

5.3.2. Compréhension syntaxique

L'analyse des performances à Compréhension de consignes indique un effet de la population [$F_{(1,147)}$=4,303 ; p<0,05] en défaveur des enfants NF1 : le score des patients est de 22,5 en moyenne (DS=2,4) contre 23,8 pour les NC (DS=2,2). Il existe par ailleurs un effet attendu du groupe d'âge [$F_{(3,147)}$=9,888 ; p<0,001] mais pas d'interaction population - groupe d'âge. Lorsque le QIP est inclus en co-variable, l'effet de la population n'est plus significatif.

Les analyses complémentaires ne montrent pas d'influence significative de la forme de la maladie ni de la présence des OBNI sur les performances à cette tâche.

5.3.3. Gnosies

Les scores bruts obtenus aux épreuves gnosiques ayant nécessité une transformation ultérieure, du fait de leur distribution, sont résumés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Répartition (en nombre total et en %) des enfants NF1 et NC selon leurs scores bruts aux épreuves gnosiques visuelles et spatiales.

Figures identiques	*Scores (max=10)*	*10*	*9*	*8*	*7*	*6*
	NC (n)	102 (85%)	14 (11,7%)	3 (2,5%)	0	1 (0,8%)
	NF1 (n)	30 (83,3%)	4 (11,1%)	0	2 (5,6%)	0
Figures enchevêtrées	*Scores (max=36)*	*36*	*34-35*	*32-33*	*30-31*	*27-28*
	NC (n)	76 (63,3%)	35 (29,2%)	6 (5%)	3 (2,5%)	0
	NF1 (n)	5 (13,9 %)	17 (47,2%)	5 (13,9%)	5 (13,9%)	4 (11,1%)
Appariement fonctionnel	*Scores (max=10)*	*10*				
	NC (n)	120 (100%)				
	NF1 (n)	36 (100%)				
Orientation	*Scores (max=10)*	*9-10*	*7-8*	*5-6*	*3-4*	*0-2*
	NC (n)	96 (80,0%)	20 (16,7%)	2 (1,7%)	0	1 (0,8%)
	NF1 (n)	11 (30,6%)	15 (41,7%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)

Un effet plafond est nettement observé pour l'Appariement fonctionnel, quelle que soit la population : nous n'effectuerons pas de statistiques sur cette épreuve rapidement saturée et sans difficulté particulière pour les NF1. La distribution dichotomique des scores aux Figures enchevêtrées, aux Figures identiques et au test Orientation a conduit à une classification des participants en 2 catégories. Pour les Figures identiques et Orientation, des scores

respectivement inférieurs à 10 et 8 constituaient le pallier pour parler de performance « faible », les autres étaient considérés comme « forts ». En ce qui concerne les Figures enchevêtrées, les « faibles » constituaient les 25% présentant les performances les moins bonnes et les « forts » les 75% ayant les meilleurs scores, la classification étant effectuée en regard du groupe d'âge d'appartenance de chaque participant.

L'ensemble des scores relatifs aux performances gnosiques, notamment les scores définitifs pris en compte après transformation éventuelle, sont résumés dans le Tableau 13. Les Figures identiques ne laissent pas apparaître de différence dans la répartition des enfants faibles versus forts selon la population (NF1 ou NC), quel que soit l'âge. En revanche, les Figures enchevêtrées sont nettement plus difficiles à réaliser pour les patients [Chi-deux=39,64 ; p<0,001]. Cet effet est retrouvé à 7 ans [Chi-deux=9,11 ; p<0,01], à 8 ans [Chi-deux=13,68 ; p<0,001] et à 9-10 ans [Chi-deux=13,52 ; p<0,001] mais pas à 11-12 ans.

Tableau 13. Performances des enfants NF1 et NC aux épreuves gnosiques en fonction de l'âge.

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population	Groupe d'âge déficitaire
Figures identiques (% d'enfants faibles)	NC	50	21,1	7	2,6	15	NS	
	NF1	50	22,2	0	0	16,7		
Figures enchevêtrées (% d'enfants faibles)	NC	25	15,8	11,6	26,3	19,2	***	7, 8, 9-10
	NF1	87,5	87,5	66,7	60	78,6		
Orientation (% d'enfants faibles)	NC	20	5,3	4,8	2,6	6,7	***	8, 9-10 ;11-12
	NF1	50	66,7	44,4	20	44,4		
Flèches (score moyen ; les DS apparaissent entre parenthèses)	NC	22,3 (3,7)	21,4 (4,2)	23,3 (3,0)	24,4 (2,4)	23,2 (3,3)	***	7, 8, 9-10, 11-12 (INS)
	NF1	16,9 (6,6)	18,0 (4,6)	21,7 (3,1)	22,4 (4,6)	19,9 (5,2)		

Notes. *** p<0,001 ; NS=Non Significatif ; INS=Interaction non significative.

Au test Orientation, les résultats indiquent une proportion plus importante d'enfants « faibles » chez les NF1 [Chi-deux=30,05 ; p<0,001]. Les résultats par groupe d'âge indiquent que le pourcentage d'enfants « faibles » est plus élevé chez les 8 ans [Chi-deux=12,28 ; p<0,001], les 9-10 ans [Chi-deux=11,24 ; p<0,001] et les 11-12 ans [Chi-deux=4,08 ; p<0,05].

Pour les Flèches, les scores des patients sont inférieurs à ceux des témoins [$F_{(1,147)}$=15,761 ; p<0,001]. Il existe par ailleurs un effet du groupe d'âge [$F_{(3,147)}$=8,481 ; p<0,001] mais pas d'interaction avec la population. Lorsque le QIV est inclus en co-variable, l'effet de la population reste significatif [$F_{(1,146)}$=5,714 ; p<0,05].

Enfin, l'étude des temps de réalisation ne montre pas de différence selon la population pour les sous-tests du PEGV ni pour Orientation ; en revanche les patients NF1 mettent en moyenne 13 secondes pour répondre (DS=7,9) aux Flèches contre 10 (DS=4,9) pour les témoins [$F_{(3,146)}$=4,483 ; p<0,01].

Les analyses réalisées spécifiquement chez les enfants NF1 ne montrent pas d'effet de la forme de la maladie ni de la présence des OBNI pour l'ensemble des variables gnosiques, en dehors d'un temps de réalisation plus long à Orientation pour les enfants présentant une forme familiale de NF1 [$F_{(1,30)}$=5,960 ; p<0,05], tendance non accrue lorsque le niveau parental n'est plus contrôlé.

Les enfants NF1 présentent donc des difficultés modérées au niveau de la compréhension morpho-syntaxique, difficultés qui apparaissent plus marquées pour les gnosies visuelles et spatiales. La perturbation des tâches gnosiques visuelles est cependant dissociée puisque seule la tâche perceptive plus élaborée est échouée et que cet échec disparaît chez les plus grands (11-12 ans), même si le pourcentage d'enfants faibles reste encore deux fois plus élevé chez les patients en regard des témoins. Par ailleurs, le déficit de langage disparaît après contrôle du QI, ce qui n'est pas le cas pour les Flèches. Enfin, si les enfants NF1 présentant une forme familiale tendent à être moins performants dans certains tests, la différence n'est quasiment jamais significative et il n'existe pas non plus d'effet de la présence des OBNI.

5.4. Fonctions exécutives

Dans l'optique d'illustrer les données relatives aux FE, les productions des enfants NF1 pour diverses tâches exécutives sont illustrées en Annexe V.

5.4.1. Planification

Labyrinthes

Dans cette épreuve, un effet de la population est relevé pour le score d'erreurs, représenté dans la Figure 10 [$F_{(1,147)}$=14,279 ; p<0,001] : les patients en commettent davantage (13 en moyenne, DS=7,6) que les contrôles (8,5 en moyenne, DS=5,1). Un effet de l'âge est par ailleurs relevé [$F_{(3,147)}$=7,713 ; p<0,001], ainsi qu'une interaction avec la population [$F_{(3,147)}$=2,921 ; p<0,05]. Les analyses post-hoc démontrent un surplus d'erreurs pour les NF1 de 7 ans uniquement (p<0,05) et à la limite de la significativité pour les 8 ans (p<0,08). L'effet de la population et l'interaction restent significatives après contrôle du QIV [respectivement : $F_{(1,146)}$=7,690 ; p<0,01 et $F_{(3,146)}$=2,695 ; p<0,05]. Lorsque ce sont les compétences visuo-spatiales qui sont contrôlées (Flèches), l'effet de la population reste significatif [$F_{(1,146)}$=8,462 ; p<0,01] mais pas l'interaction.

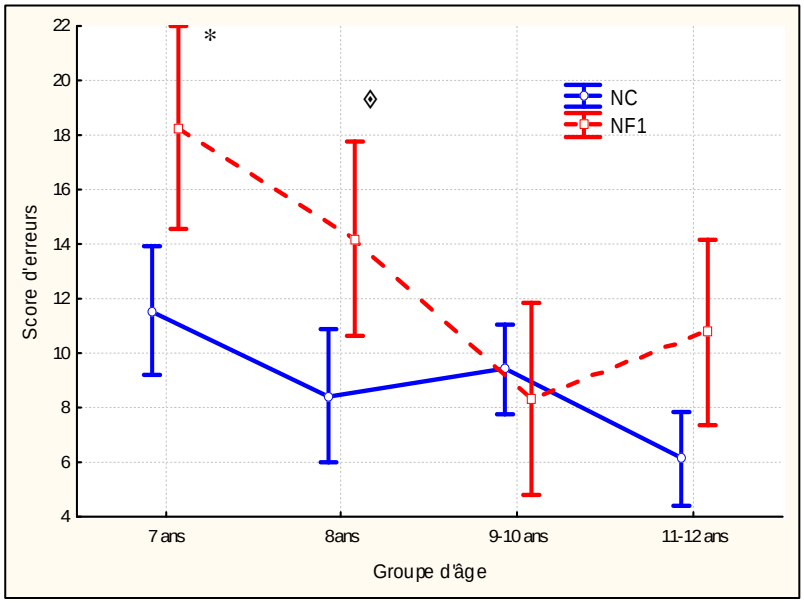


Figure 10. Score d'erreurs des enfants NF1 et NC aux Labyrinthes (WISC-III) en fonction de l'âge. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

∗ p<0,05 ; ◊ p<0,1.

En ce qui concerne le temps de latence, il n'existe aucun effet principal ni d'interaction. En outre, le temps total est significativement influencé par le groupe d'âge [$F_{(3,146)}$=12,877 ; p<0,001] mais les NF1 ne se distinguent pas des NC quel que soit l'âge (voir Tableau 14).

Tableau 14. Scores de temps des enfants NF1 et NC aux Labyrinthes. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population
Temps de latence (en secondes)	NC	7,4 (9,2)	13,1 (12,9)	8,8 (10,9)	9,0 (9,4)	9,3 (10,5)	NS
	NF1	6,3 (6,5)	6,8 (7,2)	7,2 (11,7)	5,2 (8,2)	6,4 (8,4)	
Temps total (en secondes)	NC	60,5 (13,8)	62,0 (13,0)	51,9 (13,8)	44,4 (13,9)	52,6 (15,1)	NS
	NF1	65,1 (17,1)	66,8 (17,5)	45,5 (12,1)	45,2 (12,8)	54,8 (18,0)	

Notes. NS=Non Significatif.

Enfin, aucune des mesures (temps de latence, temps total, score d'erreurs) n'est sensible à la forme de la maladie bien que qualitativement, les enfants NF1 présentant la forme familiale de la maladie soient plus lents que ceux porteurs de la forme sporadique, tendance confirmée d'autant plus lorsque le niveau parental n'est pas contrôlé (temps de latence : [$F_{(1,31)}$=3,643 ; p<0,07], temps total : [$F_{(1,31)}$=3,932 ; p<0,06]). Par ailleurs, si la présence des OBNI n'influence pas les mesures de temps, les enfants sans OBNI commettent davantage d'erreurs [$F_{(1,34)}$=6,572 ; p<0,05], effet qui se maintient après contrôle du QIV [$F_{(1,33)}$=6,547 ; p<0,05] ou du traitement visuo-spatial [$F_{(1,33)}$=6,513 ; p<0,05]. On notera que les NC sont équivalents aux NF1 avec OBNI. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 15.

Tableau 15. Performances des différentes populations d'enfants NF1 aux Labyrinthes. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Score d'erreurs	13,4 (7,6)	13,9 (7,2)	NS	11,8 (6,7)	18,6 (7,6)	*
Temps de latence (en secondes)	4,4 (5,9)	10,1 (11,4)	NS	7,1 (9,3)	3,8 (3,0)	NS
Temps total (en secondes)	50,5 (13,5)	63,2 (23,5)	NS	55,7 (19,3)	51,7 (13,4)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

* p<0,05 ; NS=Non Significatif.

Tour de Londres

En ce qui concerne le score de réussite (voir Figure 11a), les résultats indiquent un effet de la population en défaveur des NF1 [$F_{(1,146)}$=4,673 ; p<0,05] ainsi qu'un effet du groupe d'âge [$F_{(3,146)}$=6,014 ; p<0,001], sans interaction significative. Lorsque le QIV ou le traitement visuo-spatial sont contrôlés, l'effet de la population disparaît.

Par ailleurs, le temps de latence des NF1 tend à être plus court que celui des NC [$F_{(1,146)}$=3,870 ; p<0,06] ; en revanche, l'effet de l'âge n'est pas significatif ni l'interaction population - âge. En outre, s'il n'existe pas d'effet de la population sur le temps total, l'effet de l'âge est significatif [$F_{(3,146)}$=6,590 ; p<0,001], de même que l'interaction population - âge [$F_{(3,146)}$=3,718 ; p<0,05] : les analyses post-hoc montrent que le temps de réalisation des NF1 de 8 ans tend à être supérieur aux NC du même âge (p<0,07). Cette interaction reste significative après contrôle du QI ou du traitement visuo-spatial. Les mesures de temps apparaissent dans les Figures 11 b et c.

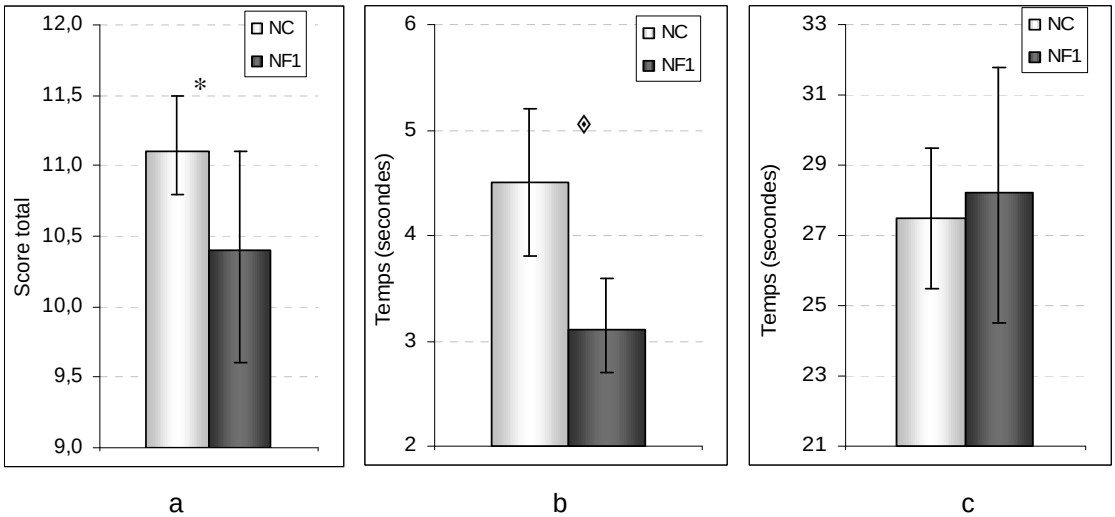


Figure 11. Score de réussite (a), temps de latence (b) et temps total (c) à la TOL chez les enfants NF1 et NC. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.
∗ p<0,05 ; ◊ p<0,1.

Enfin, le non-respect de règles (voir Figure 12) est plus fréquent chez les NF1 [$F_{(1,146)}$=24,563 ; p<0,001] et il existe un effet de l'âge [$F_{(3,146)}$=6,132 ; p<0,001]. L'interaction population - âge est proche de la significativité [$F_{(3,146)}$=2,425 ; p<0,07] : seuls les plus petits (7 et 8 ans) sont déficitaires en post-hoc (p<0,01 et p<0,05 respectivement).

La forme de la maladie et la présence des OBNI ne différencient pas les NF1 des NC (voir Tableau 16). On notera cependant un score de réussite qui tend à être inférieur chez les NF1 avec forme familiale [$F_{(1,31)}$=2,943 ; p<0,1] et un temps de latence plus court [$F_{(1,31)}$=3,108 ; p<0,09], sans que l'absence de contrôle du niveau parental ne modifie ces tendances.

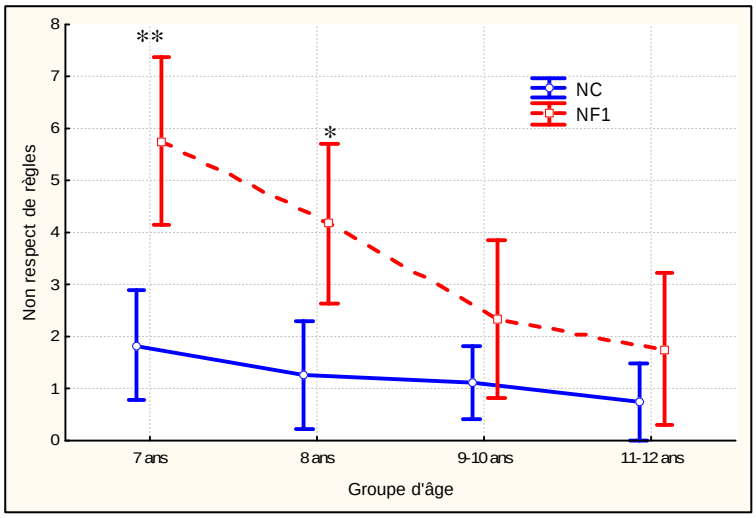


Figure 12. Score de NRR (Non respect de règle) à la TOL chez les NF1 et NC en fonction de l'âge. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%. * p<0,05 ; ** p<0,01.

Tableau 16. Performances des différentes populations d'enfants NF1 à la TOL. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Score de réussite	10,8 (2,0)	9,6 (2,4)	◊	10,7 (2,0)	9,3 (2,6)	NS
NRR	2,7 (2,6)	4,8 (5,0)	NS	3,1 (2,9)	4,6 (5,4)	NS
Temps de latence (en secondes)	3,3 (1,3)	2,6 (1,0)	◊	3,0 (1,3)	3,7 (0,9)	NS
Temps total (en secondes)	26,0 (10,9)	31,9 (10,4)	NS	27,9 (11,2)	29,1 (9,4)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.
◊ p<0,1 ; NS=Non Significatif.

Figure de Rey

Afin d'apprécier la fiabilité de la cotation de la copie à la ROF, une ANOVA univariée sur le score de copie spontanée d'une part, et sur le score de copie avec programme d'autre part, a été réalisée avec comme facteur l'examinateur (facteur inter-sujet, 2 modalités) : les résultats montraient l'absence de différence significative entre les scores de copie spontanée des deux examinateurs, de même qu'entre les scores de copie avec programme, comme l'indique de Tableau 17. Pour les analyses subséquentes, nous avons utilisé pour chaque condition (copie et programme) un score moyenné sur la base des cotations des deux professionnels.

Tableau 17. Cotation indépendante des versions copie et programme de la Figure de Rey chez les NF1 et les NC par deux examinateurs. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Modalités de passation	Copie		Programme	
	NC	NF1	NC	NF1
Score moyen examinateur 1	27,5 (4,1)	21,0 (6,0)	30,0 (3,2)	27,1 (4,0)
Score moyen examinateur 2	27,7 (4,2)	20,7 (6,4)	30,0 (3,1)	27,4 (3,9)

L'ANCOVA avec pour facteur intra les deux modalités de la ROF (C versus P) montre une différence entre les scores de ROF-C, globalement inférieurs à ceux obtenus avec le ROF-P [$F_{(1,147)}$=29,746 ; p<0,001]. Cette différence copie - programme interagit significativement avec la population [$F_{(1,147)}$=26,231 ; p<0,001] : l'aide apportée par le programme est plus importante chez les NF1 comparativement aux NC, même si la différence copie - programme est significative pour les 2 populations considérées individuellement (p<0,001 en post-hoc). On remarque que si la copie spontanée est nettement échouée par les patients (p<0,001), l'aide apportée par le programme permet aux NF1 d'obtenir un niveau de performance équivalent à *celui des NC en situation spontanée,* bien que les scores avec programme des NF1 restent inférieurs à ceux des NC (p<0,01). Cette interaction persiste après contrôle du QIV [$F_{(1,146)}$=13,680 ; p<0,001] et des Flèches [$F_{(1,146)}$=20,034 ; p<0,001]. En revanche, l'aide apportée par le programme n'interagit pas avec l'âge et la double interaction n'est pas significative (voir Figure 13).

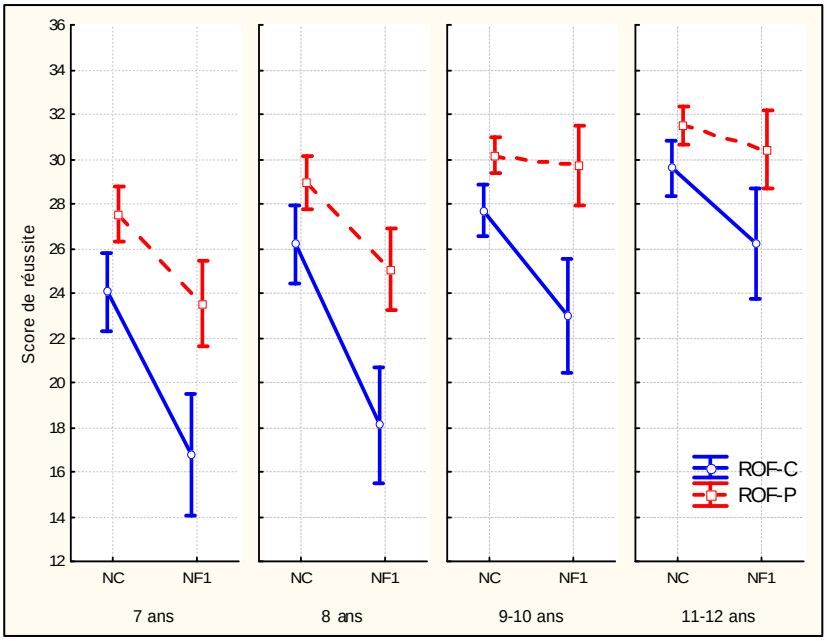


Figure 13. Scores de copie à ROF-C et ROF-P chez les enfants NF1 et NC en fonction de l'âge. *Notes*. ROF-C=Copie de la Figure de Rey ; ROF-P=Programme de la Figure de Rey. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

Les performances à ROF-C et ROF-P sont par ailleurs globalement confirmées comme étant inférieures chez les NF1 par rapport aux NC [$F_{(1,147)}$=52,588 ; p<0,001], avec un effet de l'âge [$F_{(3,147)}$=27,767 ; p<0,001] qui interagit avec celui de la population [$F_{(3,147)}$=3,261 ; p<0,05]. Les analyses post-hoc indiquent que sur l'ensemble des deux versions de la ROF, les différences *tendent* à s'atténuer avec l'âge, en particulier après 8 ans.

Le temps de réalisation de la copie n'est pas sensible à la population : les enfants NF1 réalisent la copie en 263 secondes (DS=82,4) contre 283 secondes pour les NC (DS=111,2). Un effet de l'âge est constaté [$F_{(3,147)}$=4,680 ; p<0,01], avec une réduction progressive du temps de copie, mais l'interaction n'est pas significative.

Il n'existe pas d'effet de la forme de la maladie, ni de la présence des OBNI sur les scores.

Test de l'Eau

Etant donné la distribution dichotomique des scores (voir Tableau 18 pour un résumé des scores bruts), une variable catégorielle a été utilisée à partir d'une classification de la population en 2 groupes : les 25% les plus « faibles » versus les 75% les plus « forts », en tenant compte des groupes d'âge.

Tableau 18. Répartition (en nombre total et en %) des enfants NF1 et NC selon leurs scores bruts au test de l'Eau.

Scores (max=10)	*0-4*	*5-6*	*7-8*	*9-10*
NC (n)	12 (10,5%)	16 (13,8%)	39 (33,6%)	49 (42,2%)
NF1 (n)	9 (25,7%)	4 (11,4%)	15 (42,9%)	7 (20,0%)

Les résultats aux tests non paramétriques montrent une proportion d'enfants « faibles » plus importante chez les NF1 comparativement aux NC [Chi-deux=5,69 ; p<0,05]. L'analyse des données par groupe d'âge indique que le pourcentage d'enfants « faibles » est significativement plus élevé uniquement dans le groupe des 9-10 ans [Chi-deux=10,75 ; p<0,01], comme l'illustre la Figure 14.

Les analyses réalisées sur le temps total mettent en évidence un effet de la population qui tend à la significativité [$F_{(1,141)}$=2,934 ; p<0,09] : les patients réalisent la tâche en 175,6 secondes en moyenne (DS=79,3) contre 140,9 secondes pour les témoins (DS=81,2). L'effet de l'âge est significatif, mais ne varie pas en fonction de la population.

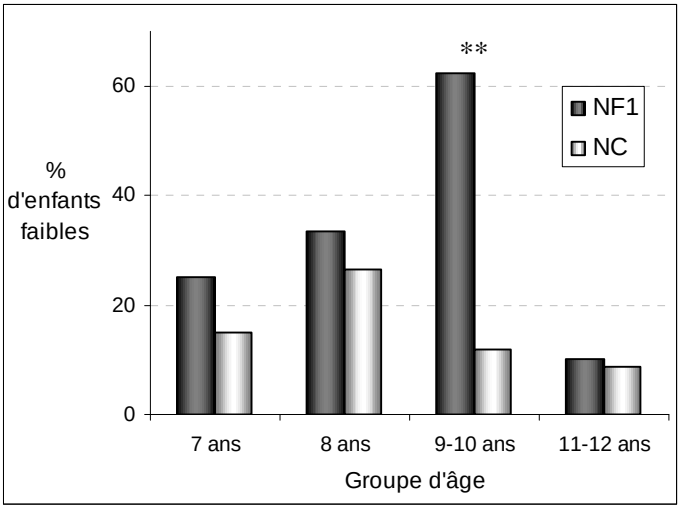


Figure 14. Pourcentage d'enfants NF1 et NC classés comme « faibles » au Test de l'Eau en fonction de l'âge.

Notes. ** p<0,01.

Enfin, la répartition des enfants « faibles » n'interagit par avec la forme de la pathologie ou la présence des OBNI et les mesures de temps ne sont pas discriminantes.

Test des Clés

L'ensemble des résultats est illustré dans le Tableau 19. L'analyse montre un effet de la population sur le score de réussite : les NF1 sont moins performants [$F_{(1,147)}$=4,607 ; p<0,05]. Un effet de l'âge est retrouvé [$F_{(3,147)}$=5,024 ; p<0,01] mais pas d'interaction. Si le QIV ou les Flèches sont inclus en co-variables, l'effet de la population disparaît.

Les mesures de temps (latence et temps total) n'observent pas d'effet de la population ni d'interaction population - âge.

Tableau 19. Performances des enfants NF1 et NC au Test des Clés. Les DS apparaissent entre parenthèses

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population
Score de réussite	NC	8,5 (4,5)	6,3 (4,4)	9,1 (4,1)	10,4 (3,1)	9,0 (4,1)	*
	NF1	4,8 (4,4)	5,7 (3,4)	7,4 (4,8)	9,0 (3,7)	6,8 (4,3)	
Temps de latence (en secondes)	NC	3,0 (4,7)	3,1 (5,0)	1,8 (2,2)	1,6 (1,8)	2,2 (3,3)	NS
	NF1	1,4 (0,5)	5,7 (7,8)	1,8 (2,0)	1,5 (1,6)	2,6 (4,3)	
Temps total (en secondes)	NC	61,7 (25,7)	78,7 (62,3)	84,2 (58,7)	90,8 (59,7)	81,8 (55,9)	NS
	NF1	73,3 (55,2)	71,2 (28,1)	87,6 (31,1)	77,6 (48,2)	77,5 (40,6)	

Notes. * p<0,05.

Par ailleurs, la forme de la maladie n'influence pas les scores. L'effet de la présence des OBNI est en revanche significatif (voir Tableau 20) : les NF1 avec OBNI sont meilleurs que les autres pour le score de réussite [$F_{(1,34)}$=8,929 ; p<0,01]. L'effet reste significatif après contrôle du QIV [$F_{(1,33)}$=8,966 ; p<0,01] ou du traitement visuo-spatial [$F_{(1,34)}$=8,963 ; p<0,01].

Tableau 20. Performances des différentes populations d'enfants NF1 au Test des Clés. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Score de réussite	6,4 (3,8)	7,7 (4,7)	NS	7,9 (3,9)	3,3 (3,5)	**
Temps de latence (en secondes)	3,2 (5,4)	1,6 (1,2)	NS	3,0 (4,9)	1,3 (0,5)	NS
Temps de réalisation (en secondes)	85,6 (42,8)	66,8 (37,0)	NS	83,1 (41,1)	58,0 (34,0)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

** p<0,01.

Test du Zoo

Deux parties constituaient ce test. Compte tenu du net effet plafond observé à la version 2 pour la majorité des enfants (la distribution des scores bruts est synthétisée dans le Tableau 21), nous nous sommes basés uniquement sur le score de réussite à la version 1 (plutôt que de calculer une différence entre la version 1 et la version 2, tel que cela avait été initialement envisagé).

Tableau 21. Répartition (en nombre total et en %) des enfants NF1 et NC selon leurs scores bruts à la version 2 du Zoo.

Scores (max=8)	*7-8*	*5-6*	*3-4*	*<4*
NC (n)	107 (89,2%)	8 (6,7%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)
NF1 (n)	26 (72,2%)	8 (22,2%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)

L'analyse des performances des enfants à la partie 1 du Zoo n'indique aucun effet simple (population, âge) ni d'interaction, que ce soit pour le score de réussite, le temps de latence ou le temps total (voir Tableau 22).

Tableau 22. Performances des enfants NF1 et NC au Zoo (version 1). Les DS apparaissent entre parenthèses

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population
Score de réussite	NC	0,8 (4,6)	2,2 (4,8)	1,9 (5,0)	2,7 (4,2)	2,0 (4,7)	NS
	NF1	0,5 (2,7)	2,8 (2,7)	3,4 (2,9)	1,6 (3,2)	2,1 (3,0)	
Temps de latence (en secondes)	NC	5,6 (8,7)	12,6 (22,4)	39,7 (93,1)	21,9 (40,4)	24,1 (61,8)	NS
	NF1	2,3 (1,4)	2,9 (3,9)	5,1 (2,9)	15,9 (20,6)	6,9 (12,2)	
Temps total (en secondes)	NC	181,1 (77,2)	163,0 (100,9)	173,9 (115,5)	135,8 (54,9)	161,2 (91,8)	NS
	NF1	172,1 (53,3)	138,2 (61,7)	121,9 (53,3)	124,9 (57,3)	140,8 (57,1)	

Notes. NS=Non Significatif.

Chez les NF1, le score de réussite des enfants présentant la forme familiale de la maladie est inférieur à celui des formes sporadiques [$F_{(1,31)}$=9,251 ; p<0,01], comme le montre le Tableau 23. Lorsque le niveau parental n'est pas pris en considération, l'effet est similaire et le temps de réalisation de l'épreuve tend à être plus lent chez les enfants porteurs de la forme familiale [$F_{(1,32)}$=3,086 ; p<0,09]. Le temps de latence ne permet pas de différencier les patients, que le niveau parental soit considéré ou pas. L'effet de la forme de la maladie sur le score de réussite reste significatif après contrôle du QIV [$F_{(1,30)}$=7,227 ; p<0,05] ou des Flèches [$F_{(1,30)}$=7,894 ; p<0,01].

L'effet de la présence des OBNI n'est pas significatif, et ce pour aucune des 3 mesures.

Tableau 23. Performances des différentes populations d'enfants NF1 au Zoo (version 1). Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Score de réussite	3,0 (2,6)	0,0 (2,5)	**	1,8 (2,6)	3,1 (4,3)	NS
Temps de latence (en secondes)	7,7 (15,1)	5,3 (5,3)	NS	7,0 (12,0)	6,6 (13,6)	NS
Temps de réalisation (en secondes)	130,8 (56,4)	166,0 (54,9)	NS	150,0 (60,7)	108,4 (23,8)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

** p<0,01.

Test des 6 Parties

L'étude du score de réussite révèle un effet de l'âge [$F_{(3,147)}$=11,015 ; p<0,001] mais pas d'effet de la population ni d'interaction (voir Tableau 24).

Tableau 24. Performances des enfants NF1 et NC au test des 6 Parties. Les DS apparaissent entre parenthèses

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population
Score de réussite	NC	9,7 (4,2)	11,0 (3,1)	11,3 (3,4)	13,2 (2,3)	11,6 (3,4)	NS
	NF1	6,8 (3,4)	12,2 (3,7)	10,9 (3,1)	12,9 (4,4)	10,9 (4,3)	

Notes. NS=Non Significatif.

L'effet de la forme de la maladie est non significatif malgré une tendance en défaveur des formes familiales [$F_{(1,31)}$=3,659 ; p<0,07], similaire lorsque le niveau parental n'est pas contrôlé. La présence des OBNI ne permet pas de différencier les enfants NF1. Les résultats sont résumés dans le Tableau 25.

Tableau 25. Performances des différentes populations d'enfants NF1 au Test des 6 Parties. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Score de réussite	11,8 (3,5)	9,1 (5,4)	◊	10,9 (4,3)	10,8 (4,2)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.
◊ p<0,1 ; NS=Non Significatif.

Planification et traitement visuo-spatial

Dans la mesure où le déficit des processus stratégiques de planification et d'anticipation mesurés à travers les Labyrinthes, la TOL, la ROF et les Clés peut être impliqué dans les compétences visuo-spatiales, nous avons repris l'ANCOVA 2*4 réalisée précédemment sur le test des Flèches, fréquemment décrit comme sensible dans la NF1, mais en incluant tour à tour en co-variable le score d'erreurs aux Labyrinthes, le score de réussite à la TOL, le score ROF C-P et le score aux Clés. Le niveau parental restait également inclus de façon systématique dans les analyses. Les résultats montrent que l'effet de la population reste significatif aux Flèches après contrôle de la variance aux Labyrinthes [$F_{(1,146)}$=9,882 ; p<0,01], à la TOL [$F_{(1,145)}$=11,498 ; p=<0,001], à ROF C-P [$F_{(1,146)}$=9,999 ; p<0,01] et aux Clés [$F_{(1,146)}$=12,615 ; p<0,001].

Synthèse

Les principaux résultats relatifs aux épreuves de planification sont résumés dans le Tableau 26. Cinq des sept tâches de planification sont échouées par les enfants NF1. Dans l'ensemble le déficit persiste avec l'âge (TOL, ROF, Eau, Clés) bien que dans certaines épreuves, le déficit soit observé sélectivement chez les enfants plus jeunes, à 7 et 8 ans (Labyrinthes, Non-respect de règles à la TOL). Parmi les quatre épreuves échouées par les patients pour lesquelles une analyse de co-variance est possible, seules deux (Clés et TOL) sont susceptibles d'avoir été parasitées par les troubles visuo-spatiaux, ce facteur instrumental étant alors potentiellement en mesure d'expliquer *a priori* la majeure partie de l'échec. Les troubles visuo-spatiaux ou le QI ne suffisent pas en revanche à expliquer le déficit constaté au niveau des deux autres tests (Labyrinthes et ROF). A l'inverse, les troubles de la planification ne contribuent pas (et ce pour aucune mesure) aux troubles visuo-spatiaux, tout au moins pas suffisamment pour expliquer ce déficit instrumental. Enfin, la forme de la pathologie semble peu influencer les performances des enfants NF1, bien que les scores soient généralement inférieurs chez les enfants présentant la forme familiale de la maladie, et ce malgré le contrôle du niveau parental (écart significatif uniquement au Zoo). De même la présence d'OBNI ne semble pas constituer un facteur majeur : seules deux épreuves montrent un effet significatif, dans le sens d'une infériorité des patients *sans* OBNI (Labyrinthes, Clés).

Tableau 26. Résumé des principaux effets pour les tests de planification.

Tests de planification	Effet de la population	Interaction avec l'âge	Effet de la forme de la NF1	Effet des OBNI
- Labyrinthes (erreurs)	**NF1<NC**	**7**, (8) $_b$	NS	**OBNI-<OBNI+**
- Tour de Londres (score)	**NF1<NC** $_{a, b}$	NS	(Fam<Spo)	NS
- Tour de Londres (NRR)	**NF1<NC**	(NS) **7, 8**	NS	NS
- Figure de Rey (Copie-Programme)	**NF1<NC**	NS	NS	NS
- Eau (score)	**NF1<NC**	**9-10**	NS	NS
- Clés (score)	**NF1<NC** $_{a, b}$	NS	NS	**OBNI-<OBNI+**
- Zoo (score)	NS	NS	**Fam<Spo**	NS
- 6 Parties (score)	NS	NS	(Fam<Spo)	NS

Notes. $_a$=disparition de l'effet après contrôle du QI ; $_b$=disparition de l'effet après contrôle du traitement visuo-spatial ; ( )=effet tendant à la significativité ; NS=Effet non significatif ; Fam=Forme familiale ; Spo=Forme sporadique ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

5.4.2. Inhibition, Attention, Mémoire de travail

Stroop

L'analyse des temps en condition de Lecture laisse apparaître un ralentissement significatif chez les NF1 par rapport aux NC [$F_{(1,147)}$=26,864 ; p<0,001]. Un effet de l'âge est relevé [$F_{(3,147)}$=38,574 ; p<0,001] ainsi qu'une interaction population - âge [$F_{(3,147)}$=10,585 ; p<0,001], dont les analyses post-hoc montrent que seuls les 7 ans sont déficitaires (p<0,001), comme l'illustre la Figure 15.

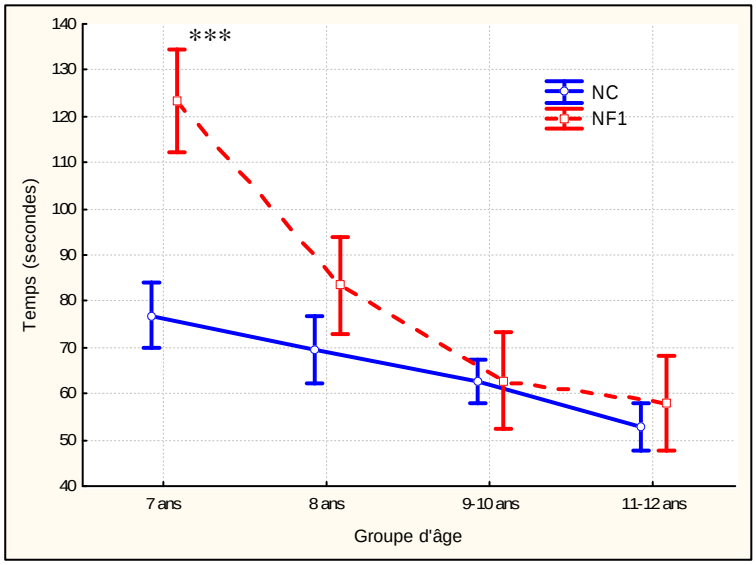


Figure 15. Temps de lecture au Stroop (condition contrôle) des enfants NF1 et NC en fonction de l'âge. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%. *** p<0,001.

Le score d'erreurs étant très faible dans la condition contrôle de Lecture, comme le montre le Tableau 27, nous n'avons pas réalisé d'analyse spécifique.

Tableau 27. Répartition (en nombre total et en %) des enfants NF1 et NC selon le score d'erreurs au Stroop.

Nombre d'erreurs	*0*	*1*	*2*	*>2*
NC (n)	111 (92,5%)	7 (5,8%)	2 (1,7%)	0
NF1 (n)	26 (72,2%)	6 (16,7%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)

L'étude de la différence entre la condition Interférence et Dénomination (*score d'interférence*) pour la mesure de *temps* montre un effet global de la condition

[$F_{(1,147)}$=29,614 ; p<0,001] : le temps dans la condition Interférence est globalement plus élevé que dans celle impliquant la Dénomination. Une interaction significative avec la population est observée [$F_{(1,147)}$=5,794 ; p<0,05] : le score d'interférence est accru chez les NF1 comparativement aux NC (voir Figure 16). Les analyses post-hoc à ce niveau indiquent que la condition contrôle de Dénomination ne différencie pas les NF1 des NC. Si l'interaction groupe d'âge - score d'interférence est significative [$F_{(3,147)}$=10,521 ; p<0,001], nous n'observons pas de double interaction. Lorsque le QIP est inclus en co-variable, l'interaction avec la population n'est plus significative bien qu'à la limite [$F_{(1,147)}$=3,176 ; p<0,08]. Elle le reste en revanche après contrôle des Flèches [$F_{(1,147)}$=3,958 ; p<0,05].

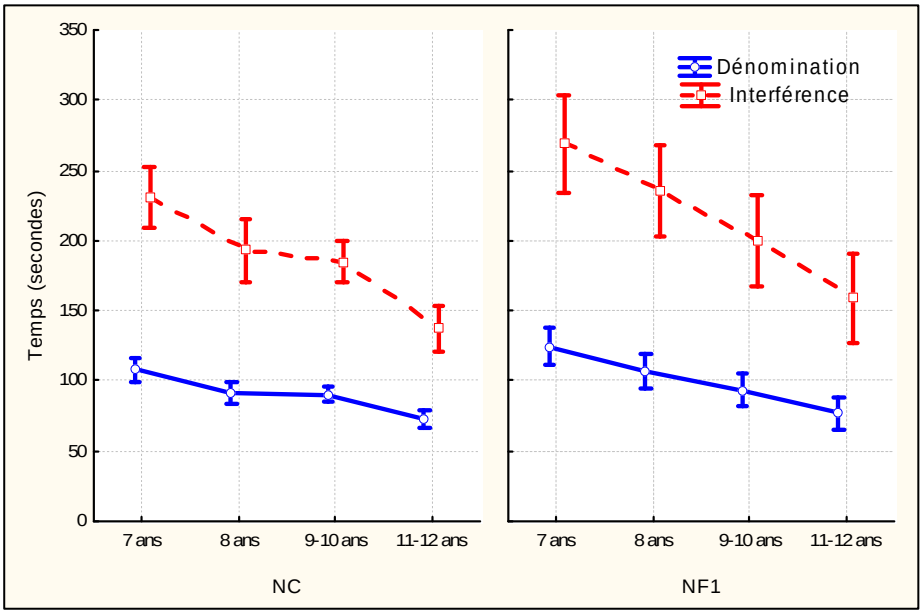


Figure 16. Performances de temps des enfants NF1 et NC aux conditions Dénomination et Interférence du Stroop en fonction de l'âge. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

Pour le *score d'interférence* considérant les *erreurs*, basé sur la différence entre les conditions Dénomination et Interférence, la même procédure de classement catégoriel que pour le test de l'Eau a été utilisée pour répartir les participants en catégories de type « faible » versus « fort », compte tenu de la distribution dichotomique des données brutes (voir Tableau 28).

Tableau 28. Répartition (en nombre total et en %) des enfants NF1 et NC selon le score d'interférence (erreurs).

Score	*<0*	*0-2*	*3-5*	*6-10*	*>10*
NC (n)	11 (9,2%)	84 (70,0%)	19 (15,8%)	5 (4,2%)	1 (0,8%)
NF1 (n)	4 (11,1%)	18 (50,0%)	4 (11,1%)	5 (13,9%)	5 (13,9%)

Les analyses montrent que le pourcentage d'enfants « faibles » pour le score d'interférence est plus élevé chez les NF1 [Chi-deux=9,47 ; p<0,01]. L'analyse par groupe d'âge indique que cette proportion plus importante d'enfants « faibles » chez les patients ne se confirme qu'à 8 ans [Chi-deux=8,24 ; p<0,01], malgré une tendance à 7 ans [Chi-deux=3,50 ; p<0,07]. Ces données sont illustrées dans la Figure 17. On notera que pour le score d'erreurs en dénomination seule, les populations sont comparables, avec des scores très faibles.

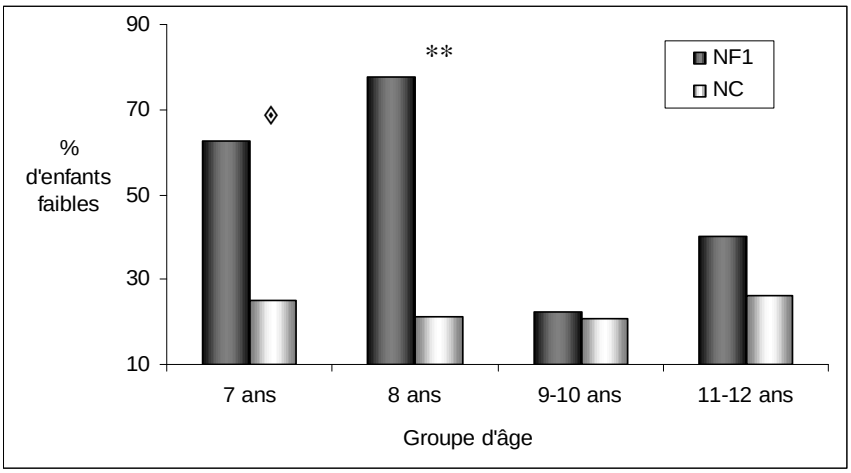


Figure 17. Pourcentage d'enfants NF1 et NC considérés comme « faibles » au score d'interférence (erreurs) du Stroop en fonction de l'âge.
Notes. ** p<0,01 ; ◊ p<0,1.

Chez les NF1 (voir Tableau 29), ceux porteurs de la forme familiale sont plus lents dans la condition lecture [$F_{(1,31)}$=7,997 ; p<0,01], effet maintenu après contrôle du QIP [$F_{(1,30)}$=7,461 ; p<0,05]. L'effet est de même intensité si le niveau parental n'est pas contrôlé. Le temps de dénomination et la différence de temps Interférence - Dénomination sont équivalents pour les formes familiales ou sporadiques. Les temps des 3 conditions ne montrent aucune différence entre enfants avec ou sans OBNI. Enfin, le score d'interférence d'erreurs ne différencie pas les patients selon la forme ou la présence des OBNI.

Tableau 29. Performances des populations d'enfants NF1 au Stroop. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Lecture temps (en secondes)	68,2 (19,8)	104,2 (51,6)	**	77,9 (34,5)	91,1 (46,4)	NS
Dénomination temps (en secondes)	93,7 (22,4)	110,0 (34,9)	NS	97,5 (25,5)	108,3 (36,6)	NS
Interférence temps (en secondes)	117,3 (49,5)	104,1 (40,3)	NS	108,3 (34,3)	129,1 (73,1)	NS
Interférence erreurs (% de « faibles »)	54,6%	50,0%	NS	50,0%	50,0%	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

** p<0,01.

Hayling

L'ensemble des scores est résumé dans le Tableau 30. L'analyse de la différence entre les mesures obtenues en condition Contrôle (Partie A) versus Inhibition (Partie B), à partir d'une ANCOVA avec ces 2 conditions en facteur intra, montre un effet de la modalité à la fois pour le temps de réponse et le score d'erreur, tous deux significativement accrus dans la condition inhibition [$F_{(1,145)}$=31,722 ; p<0,001 et $F_{(1,145)}$=26,450 ; p<0,001 respectivement].

Pour le score de temps, la condition n'interagit pas avec la population mais elle interagit avec l'âge [$F_{(3,145)}$=3,623 ; p<0,05] et il n'existe pas de double interaction. Les NF1 sont comparables aux NC quelle que soit la condition.

Pour le score d'erreurs, la condition interagit cette fois significativement avec la population [$F_{(1,145)}$=4,253 ; p<0,05] : l'augmentation du nombre d'erreurs dans la Partie B par comparaison avec la Partie A est plus importante chez les NF1, les analyses post-hoc indiquant que la partie contrôle A est réussie de manière équivalente par les patients et les témoins, alors que la partie B différencie les NF1 des NC (p<0,01). L'inclusion du QIP en co-variable entraîne une disparition de la significativité de l'interaction. La condition n'interagit pas avec l'âge et la double-interaction n'est pas significative.

Tableau 30. Performances des enfants NF1 et NC au Hayling. Les DS apparaissent entre parenthèses

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population
Temps Partie A (en secondes)	NC	22,7 (6,3)	23,4 (6,6)	20,1 (7,8)	17,0 (3,0)	20,1 (6,6)	NS
	NF1	22,6 (4,5)	26,0 (8,8)	18,1 (5,5)	15,7 (0,7)	20,4 (6,8)	
Temps Partie B (en secondes)	NC	96,4 (43,8)	103,7 (59,8)	70,4 (28,1)	59,3 (24,0)	76,7 (40,1)	NS
	NF1	99,3 (44,4)	72,2 (25,4)	61,4 (26,3)	76,7 (42,3)	76,8 (36,6)	
Erreurs Partie A	NC	1,0 (1,2)	0,5 (0,6)	0,3 (0,7)	0,2 (0,4)	0,4 (0,7)	NS
	NF1	1,5 (1,2)	1,1 (1,3)	0,6 (0,7)	0,1 (0,3)	0,8 (1,1)	
Erreurs Partie B	NC	8,3 (3,1)	7,0 (2,9)	7,9 (2,8)	7,1 (3,1)	7,6 (3,0)	**
	NF1	9,3 (3,9)	8,4 (3,2)	9,4 (2,3)	8,7 (2,6)	8,9 (2,9)	

Notes. NS=Non Significatif ; ** p<0,01.

Les performances des NF1 de type familial et sporadique sont équivalentes à la fois pour les Parties A et B-A, pour le temps ou le score d'erreur, que le niveau parental soit pris en compte ou pas. De même, les analyses n'indiquent pas de différence de temps ou d'erreur pour la condition contrôle entre enfants avec ou sans OBNI et l'écart entre la condition inhibition et contrôle est équivalent pour les erreurs ou le temps.

"Matching Familiar Figure Test"

Les résultats montrent un effet de la population [$F_{(1,147)}$=28,635 ; p<0,001] pour l'indice d'impulsivité, plus élevé chez les patients. Un effet du groupe d'âge est noté [$F_{(3,147)}$=16,683 ; p<0,001], qui interagit avec la population [$F_{(3,147)}$=4,416 ; p<0,01] : les analyses post-hoc indiquent que seuls les NF1 plus jeunes (7 et 8 ans) sont davantage impulsifs que les NC (p<0,001 dans les deux cas), comme l'illustre la Figure 18. L'effet de la population se maintient après contrôle de la variance liée au QIV et aux Flèches (respectivement : $F_{(1,146)}$=16,286 ; p<0,001 et $F_{(1,146)}$=15,002 ; p<0,001), les interactions également.

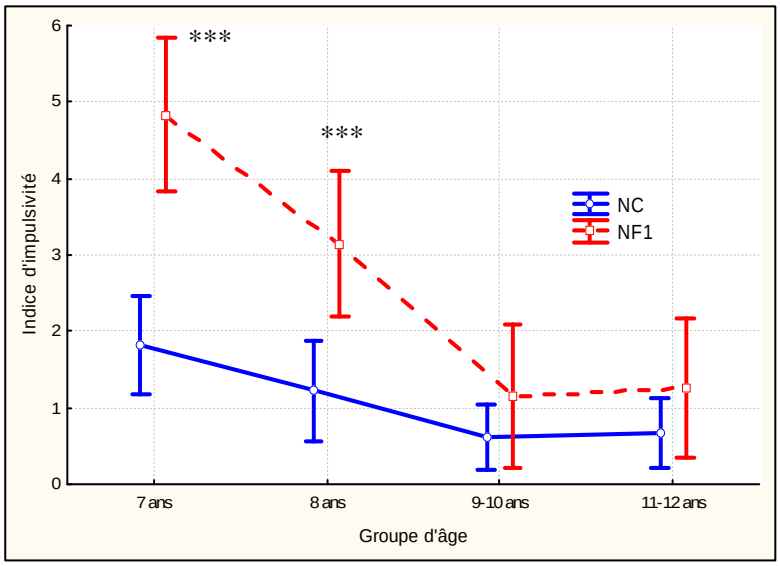


Figure 18. Indice d'impulsivité des enfants NF1 et NC en fonction de l'âge au MFFT. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.
*** p<0,001.

De plus, l'indice d'impulsivité est à la limite de la significativité en défaveur des formes familiales [$F_{(1,31)}$=3,652 ; p<0,07] et devient significatif lorsque le niveau parental n'est plus contrôlé [$F_{(1,32)}$=4,221 ; p<0,05]. Ce même indice tend à être supérieur chez les enfants *sans* OBNI [$F_{(1,34)}$=3,549 ; p<0,07]. Ces derniers résultats sont indiqués dans le Tableau 31.

Tableau 31. Indice d'impulsivité au MFFT pour les différentes populations d'enfants NF1. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Indice d'impulsivité	2,0 (2,1)	3,9 (3,4)	◊	2,2 (2,4)	4,1 (3,3)	◊

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.
◊ p<0,1.

Cogner & Frapper

Pour les deux parties du test, un effet plancher concernant le score d'erreur a conduit à parler d'enfant « faible » dès qu'une erreur survenait (voir Tableau 32 pour une description des scores bruts). Compte tenu de cet effet plancher, nous avons calculé un score d'erreur global, sans distinguer les erreurs selon leur typologie, tel qu'initialement envisagé.

Tableau 32. Répartition (en nombre total et en %) des enfants NF1 et NC selon leur score d'erreurs à Cogner & Frapper.

Score d'erreurs		*0*	*1*	*2*	*3*	*>3*
Partie A	NC (n)	99 (82,5%)	15 (12,5%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
	NF1 (n)	17 (47,2%)	14 (38,9%)	2 (5,6%)	3 (8,3%)	0
Partie B	NC (n)	96 (80,0%)	20 (16,7%)	4 (3,3%)	0	0
	NF1 (n)	26 (72,2%)	7 (19,4%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)

Pour la Partie A, les résultats indiquent un pourcentage d'enfants « faibles » plus important chez les NF1 [Chi-deux=18,08 ; p<0,001]. La proportion d'enfants « faibles » est plus élevée pour 3 des 4 groupes d'âge : les 7 ans [Chi-deux=4,73 ; p<0,05], les 8 ans [Chi-deux=4,17 ; p<0,05] et les 11-12 ans [Chi-deux=8,10 ; p<0,01] ; une tendance à la significativité est observée pour les 9-10 ans [Chi-deux=3,14 ; p<0,08]. Les résultats sont illustrés dans la Figure 19.

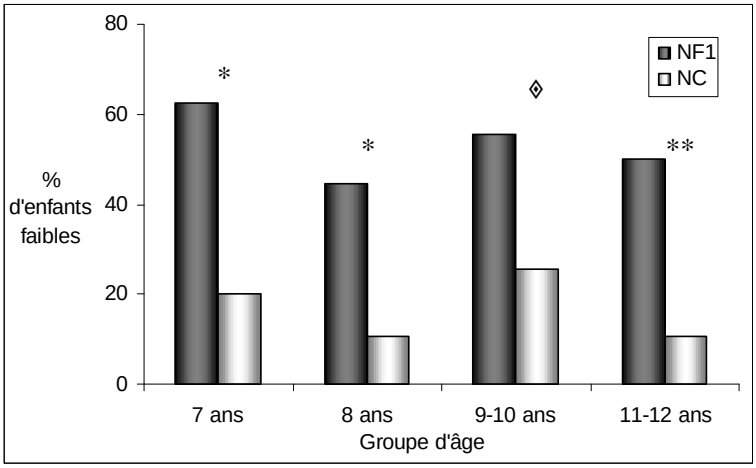


Figure 19. Pourcentage d'enfants NF1 et NC classés comme « faibles » à la Partie A de Cogner & Frapper.

Notes. ∗ p<0,05 ; ∗∗ p<0,01 ; ◊ p<0,1.

Les données à la Partie B ne révèlent pas de différence de répartition des enfants « faibles » dans chacune des deux populations. Par groupe d'âge (voir Figure 20), on notera cependant

que la proportion d'enfants « faibles » tend à être plus élevée chez les enfants NF1 plus jeunes, avec une différence à la limite de la significativité pour le groupe des 7 ans [Chi-deux=3,73 ; p<0,06] et significative pour celui des 8 ans [Chi-deux=3,93 ; p<0,05].

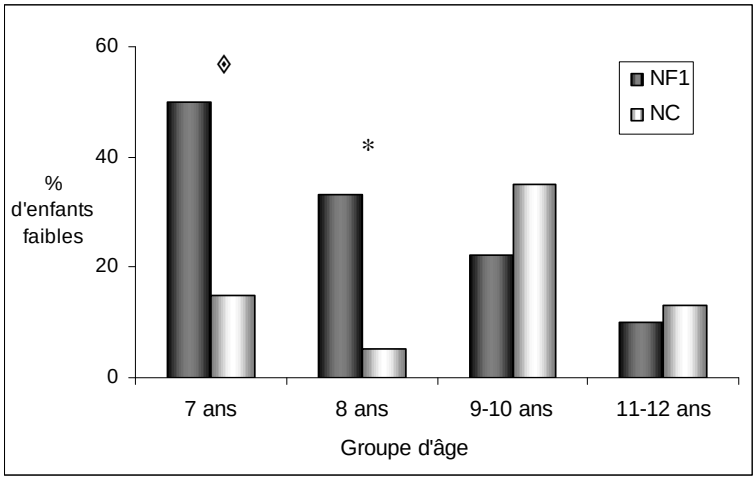


Figure 20. Pourcentage d'enfants NF1 et NC classés comme « faibles » à la Partie B de Cogner & Frapper.
Notes. * p<0,05 ; ◊ p<0,1.

Chez les NF1, la proportion d'enfants « faibles » à la partie A et à la partie B est indépendante de la forme de la maladie et de la présence des OBNI. On notera cependant qualitativement que cette proportion est plus de deux fois plus élevée pour la partie B chez les enfants présentant une forme familiale (voir Tableau 33).

Tableau 33. Proportion d'enfants faibles à Cogner & Frapper selon les différentes populations d'enfants NF1.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
% d'enfants faibles Partie A	54,6	41,7	NS	46,4	75,0	NS
% d'enfants faibles Partie B	18,2	41,7	NS	28,6	25,0	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

Statue

La distribution dichotomique des données (voir Tableau 34) a conduit à la même procédure de classification en « forts »/« faibles » que pour le Stroop (erreurs) et le test de l'Eau.

Tableau 34. Répartition (en nombre total et en %) des enfants NF1 et NC selon le score de réussite à Statue.

Scores (max=30)	*30*	*26-29*	*22-25*	*<22*
NC (n)	52 (43,3%)	54 (45,0%)	12 (10,0%)	2 (1,7%)
NF1 (n)	4 (11,1%)	21 (58,3%)	7 (19,4%)	4 (11,1%)

Les résultats, indiqués dans la Figure 21, montrent que la proportion d'enfants « faibles » est plus élevée chez les patients d'une manière globale, comparativement aux NC [Chi-deux=5,17 ; p<0,05]. Les données par groupe d'âge indiquent que seul le groupe de patients le plus âgé (11-12 ans) comprend davantage d'enfants « faibles » par rapport aux NC [Chi-deux=8,83 ; p<0,01], bien qu'une tendance à la significativité soit retrouvée chez les 7 ans [Chi-deux=3,73 ; p<0,06].

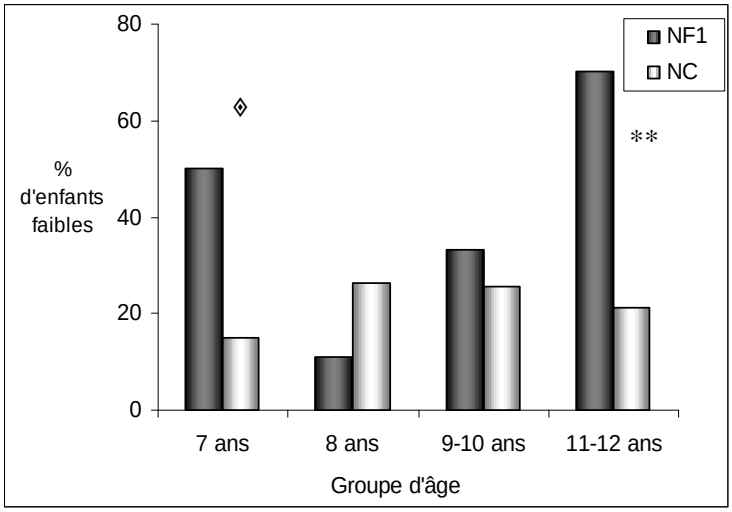


Figure 21. Pourcentage d'enfants NF1 et NC classés comme « faibles » à la Statue.

Notes. ** p<0,01 ; ◊ p<0,1.

Enfin, la répartition des enfants « faibles » se révèle équivalente chez les enfants NF1 présentant une forme familiale ou sporadique, et que les OBNI soient présents ou pas.

Test des 2 barrages

Les résultats d'ensemble concernant le $T2B_1$ et le $T2B_2$ apparaissent dans la Figure 22. Des ANCOVA ont réalisées pour chacun des indices de Vitesse (V), d'Inexactitude (In) et de Rendement (R) avec, en facteur intra, la « condition » (1 signe ou 2 signes). Pour l'indice V, on note un effet global de la condition [$F_{(1,146)}$=56,723 ; p<0,001] indiquant que la condition 2 signes demande plus de temps que la condition 1 signe. Cette différence interagit avec l'âge

[$F_{(3,146)}$=12,396 ; p<0,001] et avec la population [$F_{(1,146)}$=8,917 ; p<0,01], sans double interaction par ailleurs. L'interaction avec la population révèle que l'indice de vitesse décroît *davantage chez les NC* entre la condition 1 signe et 2 signes par comparaison avec les NF1. Les analyses locales montrent que si V1 est inférieur chez les NF1 en regard des NC (p<0,001), ce n'est pas le cas de V2.

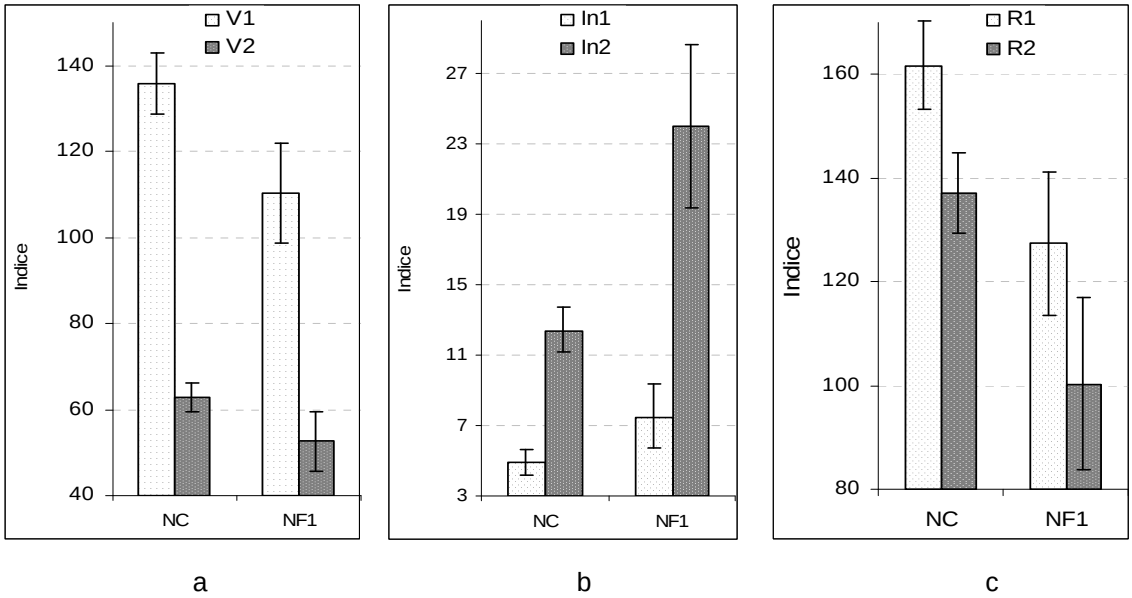


Figure 22. Performances des enfants NF1 et NC aux Indices de Vitesse (a), d'Inexactitude (b) et de Rendement (c) du $T2B_1$ et du $T2B_2$. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

En ce qui concerne l'indice In, on observe un effet principal de la condition [$F_{(1,146)}$=33,057 ; p<0,001] : l'inexactitude s'amplifie en condition 2 signes. De plus, cet effet interagit avec l'âge [$F_{(3,146)}$=5,494 ; p<0,01] et avec la population [$F_{(1,146)}$=28,667 ; p<0,001]. Les analyses post-hoc indiquent que l'inexactitude s'accroît pour 2 signes davantage chez les patients, dont le score In_2 est supérieur à celui des NC (p<0,001) tandis que In_1 est équivalent dans les 2 populations. Il existe par ailleurs une double interaction [$F_{(3,146)}$=6,151 ; p<0,001], illustrée à travers la Figure 23. Les analyses post-hoc réalisées à partir d'une nouvelle ANCOVA sur le score brut de différence entre In1 et In2 montrent que l'inexactitude accrue des patients dans la condition 2 signes, par rapport à 1 signe, concerne sélectivement les 7 ans (p<0,05) et les 8 ans (p<0,001). Les analyses locales, réalisées à partir du facteur intra, indiquent en outre que si In1 est équivalent dans les 2 populations quel que soit l'âge, le déficit des patients à In_2 par rapport aux NC n'est significatif qu'à 7 et 8 ans (p<0,001 dans les deux cas) et tend à la significativité à 11-12 ans (p<0,09).

Enfin, un effet de la condition est également relevé pour l'indice R [$F_{(1,146)}$=14,432 ; p<0,001], rendant compte d'un rendement moindre dans la condition 2 signes par rapport à 1 signe chez tous les sujets. Cet effet n'interagit pas avec l'âge, ni avec la population. En revanche, un effet de la population est observé globalement pour R1 et R2 [$F_{(1,146)}$=23,341 ; p <0,001] témoignant d'un rendement moindre chez les patients pour chacun des deux indices. Un effet de l'âge est aussi observé pour ces deux indices globalement [$F_{(3,146)}$=46,501 ; p<0,001], sans interaction avec la population. On notera l'existence d'une double interaction (condition*population*groupe d'âge : $F_{(3,146)}$=3,290 ; p<0,05), dont les analyses locales indiquent une tendance à un déclin accru du rendement entre la condition 2 signes et 1 signe chez les NF1 par rapport aux NC sélectivement chez les 8 ans (p<0,10).

Lorsque le QIV ou les Flèches sont incluses en co-variables, les résultats à l'ensemble de ces analyses sont les mêmes.

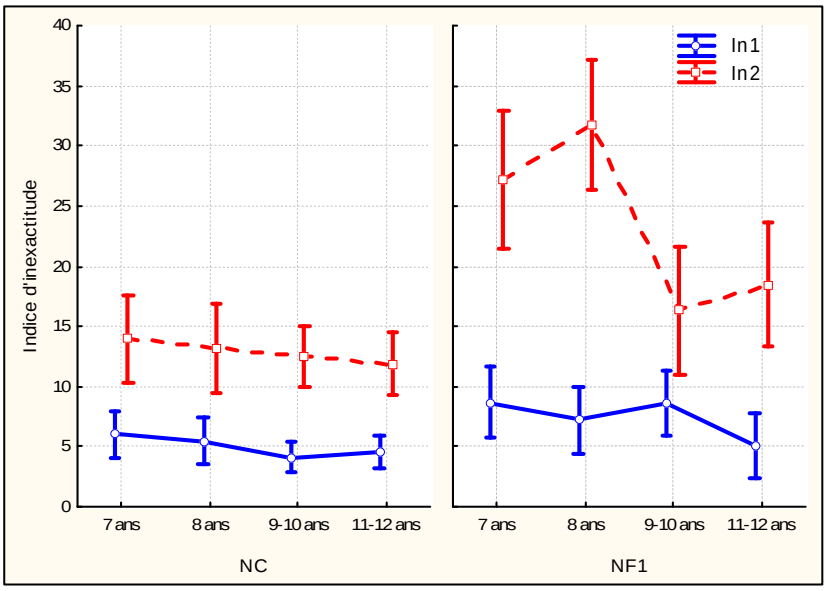


Figure 23. Performances des enfants NF1 et NC en fonction de l'âge aux Indices d'Inexactitude du $T2B_1$ et du $T2B_2$. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

Ni la forme de la maladie, ni la présence des OBNI n'influencent les scores aux indices.

Double tâche

L'étude de la différence de performance entre tâche simple et tâche double ne montre pas d'effet de la condition pour l'empan : le pourcentage de réussite ne fléchit pas de la condition simple à la condition double. Par ailleurs, l'effet de la condition n'interagit ni avec la population ni avec le groupe d'âge, et la double interaction n'est pas significative. Les scores

d'empan considérés globalement (tâches simple et double) sont équivalents chez les patients et les témoins, sans effet de l'âge ni d'interaction population - âge.

Pour la tâche motrice, il n'existe pas non plus d'effet de la condition : les performances ne chutent pas de façon significative entre la condition simple et la condition double. L'effet de la condition n'interagit pas avec le groupe d'âge mais est à limite de la significativité pour l'interaction avec la population [$F_{(1,146)}$=3,754 ; p<0,06] : la performance de barrage des cases tend à se dégrader de façon plus importante chez les enfants NF1 en situation de tâche double que chez les NC (voir Figure 24). Cette tendance tend à être confirmée en analyse post-hoc. En effet, alors que les scores des NF1 sont équivalents à ceux des NC en condition simple et en condition double séparément, il existe une différence significative entre les conditions simple et double au sein du groupe des NF1 (p<0,05), non retrouvée chez les NC. La double interaction n'est par ailleurs pas significative.

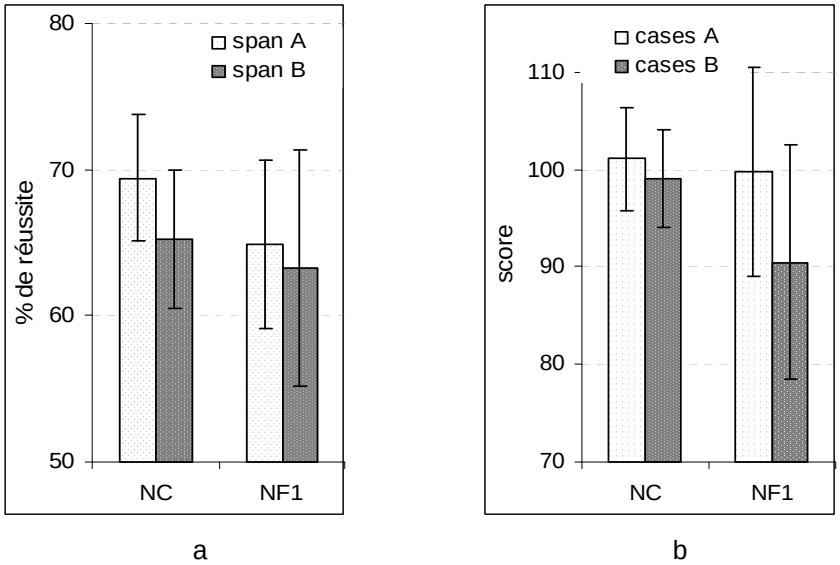


Figure 24. Performances des enfants NF1 et NC dans les tâches d'empan (a) et de cases (b) en condition simple (A) et double (B). *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

Par ailleurs, la situation de tâche simple ne différencie pas les enfants NF1 selon la forme de la maladie ou la présence des OBNI, que ce soit pour la tâche d'empan ou pour la tâche motrice (voir Tableau 35). Pour la différence de performance tâche simple - tâche double, il n'est pas observé d'effet de la condition, ni d'interaction avec la présence d'OBNI ou la forme de la NF1 pour l'épreuve d'empan. Un effet de la condition en défaveur de la tâche double est par contre observé pour l'épreuve motrice [$F_{(1,34)}$=9,728 ; p<0,01] ainsi qu'une interaction avec la présence d'OBNI [$F_{(1,34)}$=5,214 ; p<0,05], non confirmée en post-hoc.

Tableau 35. Performances des différentes populations d'enfants NF1 à la Double-Tâche. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Empan condition simple (% de réussite)	63,7 (19,2)	66,4 (13,5)	NS	64,7 (18,5)	65,4 (10,7)	NS
Tâche motrice condition simple (nombre de cases)	100,6 (31,5)	96,3 (33,3)	NS	101,1 (30,8)	95,1 (36,0)	NS
Empan condition double (% de réussite)	60,4 (22,4)	68,3 (25,3)	NS	64,8 (24,8)	57,9 (21,0)	NS
Tâche motrice condition double (nombre de cases)	90,8 (34,8)	85,6 (38,5)	NS	96,9 (32,6)	67,9 (38,1)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

Empan de chiffres

L'analyse de la différence des scores d'empan entre la condition endroit versus envers, à l'aide d'une ANCOVA avec en facteur intra ces deux modalités, n'indique pas d'effet de la condition : le score d'empan envers est inférieur au score d'empan endroit mais de manière non significative. Par ailleurs l'écart entre ces deux modalités n'est pas plus important chez les NF1 que chez les NC et n'interagit pas avec le groupe d'âge ; il n'existe pas non plus de double interaction. D'une manière générale, les scores d'empan endroit et envers sont cependant globalement inférieurs chez les NF1 par rapport aux NC [$F_{(1,147)}$=31,086 ; p<0,001] et il existe un effet de l'âge [$F_{(3,147)}$=18,285 ; p<0,001], sans interaction entre ces deux facteurs. Les données sont représentées dans la Figure 25.

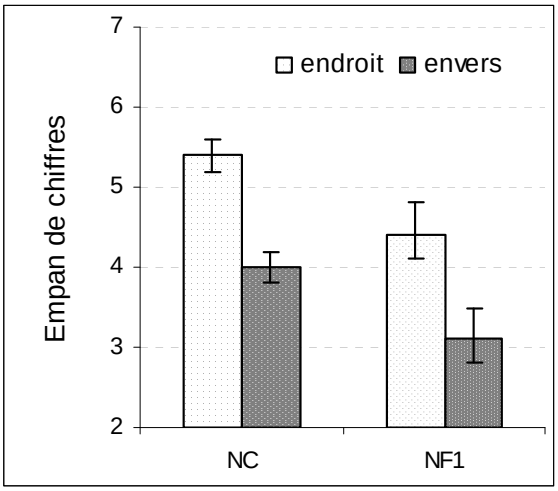


Figure 25. Scores d'empan de chiffres endroit et envers des enfants NF1 et NC. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

Il n'existe pas, en outre, d'effet de la forme de la pathologie ni de la présence des OBNI sur l'empan de chiffres endroit ainsi que sur la différence endroit versus envers.

Inhibition et traitement visuo-spatial

Comme pour la planification, nous avons cherché à apprécier dans quelle mesure les troubles d'inhibition pouvaient rendre compte des perturbations instrumentales, par l'intermédiaire d'une procédure de co-variance. L'effet de la population reste significatif aux Flèches après contrôle de la variance à l'ensemble des tâches d'inhibition, excepté pour le MFFT.

Synthèse

Un résumé des principales données relatives à l'inhibition, l'attention partagée et la MDT apparaît dans le Tableau 36. Les enfants NF1 présentent un déficit d'inhibition pour la totalité des 7 tâches administrées, indépendamment du matériel et des modalités d'évaluation utilisées. Parmi les tâches échouées, 3/7 tendent à montrer que les troubles sont présents essentiellement chez les plus jeunes (MFFT, Cogner B, Stroop erreurs). L'inverse est observé pour une des 7 tâches (Statue) dont les performances ne sont déficitaires que chez les plus âgés. Pour les 3 dernières épreuves échouées, le déficit paraît globalement stable quel que soit l'âge (Hayling, Cogner A et $T2B_1$), comme l'indice de temps au Stroop. La composante visuo-spatiale ne permet pas d'expliquer (tout au moins pas suffisamment) la chute des performances dans les épreuves sollicitant ce processus ($T2B_1$, MFFT et Stroop temps). En revanche, le QI le permet pour le Hayling et le Stroop temps (mais pas pour le MFFT ou le $T2B_1$). En outre, la variance du MFFT suffit à expliquer le fléchissement des scores dans une épreuve instrumentale de traitement visuo-spatial (Flèches). Enfin, les performances des NF1 semblent relativement indépendantes de la présence des OBNI et de la forme de la maladie (bien que qualitativement, les enfants porteurs des formes familiales apparaissent à plusieurs reprises légèrement moins performants : effet significatif pour le temps de lecture du Stroop, tendance pour le MFFT et profil analogue à Cogner & Frapper B).

Le profil des résultats d'attention partagée et de MDT est plus mitigé. Un déficit de MDT est relevé, mais uniquement lorsque la composante de maintien temporaire de l'information est requise, l'implication d'une manipulation de l'information stockée ne contribuant pas à un déficit spécifique (supplémentaire). Pour l'attention partagée, les patients sont en difficulté au $T2B_2$ et à la DT mais la significativité n'est obtenue que pour le premier test. L'analyse de la différence avec le $T2B_1$ indique que les NF1 réduisent *moins* leur vitesse d'analyse que les

NC dans la seconde partie de l'épreuve, si bien que le déficit de vitesse observé au $T2B_1$ n'apparaît plus au $T2B_2$. Cependant, dans le même temps, leur taux d'inexactitude *s'accentue* par rapport aux NC et devient déficitaire (essentiellement chez les petits de 7 et 8 ans) alors qu'il ne l'était pas au $T2B_1$. Dans les deux tâches, le rendement des NF1 est donc insuffisant, mais la réduction moindre de la vitesse versus la dégradation de l'inexactitude en situation de tâche double chez les NF1 par rapport aux NC contribue à un certain « équilibre » dans la *perte de rendement* liée à la condition 2 signes, finalement *équivalente* entre les 2 populations. Autrement dit, le déficit de rendement des NF1 est proportionnellement similaire dans les 2 conditions de la tâche, ce déficit étant lié à un ralentissement en situation d'attention sélective, tandis qu'il est la conséquence d'une inexactitude en situation d'attention partagée. Les capacités visuo-spatiales ou le QI n'expliquent pas les carences, et ni la forme de la NF1, ni la présence des OBNI ne constituent un critère de différenciation du profil des patients.

Tableau 36. Résumé des principaux résultats aux tests d'inhibition/MDT

	Tests	Effet de la population	Interaction avec l'âge	Effet de la forme	Effet des OBNI
Inhibition	- Stroop (temps)	**NF1<NC** [a]	NS	NS	NS
	- Stroop (erreurs)	**NF1<NC**	(7), **8**	NS	NS
	- Hayling (temps)	NS	NS	NS	NS
	- Hayling (erreurs)	**NF1<NC** [a]	NS	NS	NS
	- MFFT	**NF1<NC**	**7, 8**	(Fam<Spo)	(OBNI-<OBNI+)
	- Cogner & Frapper A	**NF1<NC**	**7, 8,** (9-10), **11-12**	NS	NS
	- Cogner & Frapper B	NS	(7), **8**	NS	NS
	- Statue	**NF1<NC**	(7), **11-12**	NS	NS
	- $T2B_1$ V_1	**NF1<NC**	NS	NS	NS
	- $T2B_1$ In_1	NS	NS	NS	NS
	- $T2B_1$ R_1	**NF1<NC**	NS	NS	NS
Attention partagée, MDT	- $T2B_2$ V_2	NS	NS	NS	NS
	- $T2B_2$ In_2	**NF1<NC**	**7, 8**, (11-12)	NS	NS
	- $T2B_2$ R_2	**NF1<NC**	NS	NS	NS
	- DT (empan)	NS	NS	NS	NS
	- DT (cases)	(NF1<NC)	NS	NS	NS
	- Empan endroit	**NF1<NC**	NS	NS	NS
	- Empan envers-endroit	NS	NS	NS	NS

Notes. [a]=disparition de l'effet après contrôle du QI ; [b]=disparition de l'effet après contrôle du traitement visuo-spatial ; ( )=effet à la limite de la significativité ; NS=Effet non significatif ; Fam=Forme familiale ; Spo=Forme sporadique ; *OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.*

5.4.3. Flexibilité mentale

Fluence verbale

Que ce soit pour la modalité sémantique ou phonémique, le score d'erreurs persévératives ou autres était très faible, en conséquence il n'a pas fait l'objet d'analyse particulière. L'étude du score de réussite indique globalement pour les deux modalités un effet de l'âge (respectivement : [$F_{(3,147)}$=19,771 ; p<0,001], [F(3,147)=17,001 ; p<0,001]) mais l'absence d'effet de la population. Aucune interaction population - âge n'est significative, comme le résume le Tableau 37.

Tableau 37. Performances des enfants NF1 et NC à la Fluence Verbale. Les DS apparaissent entre parenthèses

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population
FV sémantique	NC	26,3 (5,8)	26,6 (6,9)	30,4 (8,3)	36,5 (7,4)	31,0 (8,4)	NS
	NF1	21,1 (5,1)	25,4 (6,9)	31,4 (8,0)	36,8 (5,3)	29,1 (8,6)	
FV phonémique	NC	10,4 (3,4)	11,0 (4,4)	13,2 (5,0)	18,5 (6,0)	14,1 (5,9)	NS
	NF1	6,3 (3,1)	9,6 (4,9)	13,9 (6,7)	15,8 (6,6)	11,6 (6,6)	

Notes. NS=Non Significatif.

Les analyses complémentaires ne révèlent pas de différence entre les performances des enfants présentant la forme familiale versus sporadique de la maladie tant pour la modalité sémantique que phonémique. Pour cette dernière condition, on notera cependant que les formes familiales tendent à être moins performantes [$F_{(1,31)}$=3,374 ; p<0,08], comme l'illustre le Tableau 38, tendance retrouvée bien que moins marquée lorsque le niveau parental n'est pas contrôlé. Il n'existe pas d'effet de la présence des OBNI sur ces mesures.

Tableau 38. Performances des différentes populations d'enfants NF1 à la Fluence Verbale. Les DS apparaissent entre parenthèses

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
FV sémantique	29,6 (7,0)	27,5 (9,9)	NS	29,8 (8,8)	27 (8,2)	NS
FV phonémique	12,7 (6,2)	9,3 (7,3)	◊	12,1 (7,0)	9,9 (4,6)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

◊ p<0,1.

Fluence figurale

L'ensemble des résultats est résumé dans le Tableau 39. Le score de réussite montre un effet de la population [$F_{(1,147)}$=5,284 ; p<0,05] ainsi qu'un effet de l'âge [$F_{(3,147)}$=32,898 ; p<0,001], mais pas d'interaction entre ces deux facteurs. Pour le score de persévérations, aucun effet n'est observé ni d'interaction. Enfin, le nombre moyen de traits par dessin tend à être plus élevé chez les enfants NF1, sans toutefois atteindre le seuil de significativité [$F_{(1,147)}$=3,264 ; p<0,08]. L'effet de l'âge est significatif [$F_{(3,147)}$=2,682 ; p<0,05] mais pas l'interaction. Lorsque le QIV ou les Flèches sont incluses en co-variables, l'effet de la population pour le score de réussite n'est plus significatif.

Tableau 39. Performances des enfants NF1 et NC à la Fluence Figurale. Les DS apparaissent entre parenthèses

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population
Score de réussite	NC	17,5 (5,0)	21,5 (6,3)	26,5 (6,9)	32,9 (7,2)	27,0 (7,9)	*
	NF1	13,4 (2,5)	19,6 (6,9)	23,0 (10,4)	31,7 (8,6)	22,4 (10,1)	
Score de persévérations	NC	1,6 (2,4)	2,1 (2,8)	2,0 (5,2)	1,0 (1,7)	1,6 (3,6)	NS
	NF1	1,3 (2,1)	1,1 (1,7)	1,8 (1,9)	0,8 (1,0)	1,2 (1,6)	
Nombre de traits	NC	3,0 (1,4)	2,9 (0,8)	3,0 (1,0)	2,7 (0,6)	2,9 (0,9)	◊
	NF1	3,6 (1,0)	3,1 (0,3)	3,5 (1,3)	2,7 (0,5)	3,2 (0,9)	

Notes. * p<0,05 ; ◊ p<0,1 ; NS=Non Significatif.

Bien que l'effet de la forme de la maladie ne soit pas significatif, les enfants porteurs de la forme familiale apparaissent à nouveau moins performants que les autres au score de réussite [$F_{(1,31)}$=3,045 ; p<0,10], tendance similaire sans contrôle du niveau parental. En revanche, le nombre moyen de traits réalisé et le score de persévérations ne diffèrent pas selon ce facteur. Enfin, il n'a pas été identifié d'effet de la présence des OBNI sur les variables précédentes. Les données sont synthétisées dans le Tableau 40.

Tableau 40. Performances des différentes populations d'enfants NF1 à la Fluence Figurale. Les DS apparaissent entre parenthèses

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Score de réussite	23,8 (9,3)	19,3 (9,3)	◊	22,4 (10,3)	22,4 (9,9)	NS
Score de persévérations	1,0 (1,3)	1,6 (2,3)	NS	1,3 (1,7)	1,1 (1,6)	NS
Nombre de traits	3,1 (0,6)	3,1 (1,0)	NS	3,1 (0,8)	3,4 (1,3)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

◊ p<0,1 ; NS=Non Significatif.

"*Experimental Card Sorting Test*"

L'analyse des résultats (représentés dans la Figure 26) montre pour le score de catégories un effet de la population en défaveur des NF1 [$F_{(1,147)}$=11,052 ; p<0,001]. Un effet de l'âge est également relevé [$F_{(3,147)}$=5,820 ; p<0,001]. En revanche, l'interaction population - âge n'est pas significative. Le score de persévérations est par ailleurs significativement accru chez les patients en regard de celui des témoins [$F_{(1,147)}$=7,498 ; p<0,01]. Un effet de l'âge est à nouveau retrouvé [$F_{(3,147)}$=7,580 ; p<0,001] avec cette fois une interaction avec la population [$F_{(3,147)}$=2,863 ; p<0,05]. Les analyses post-hoc indiquent un score excessif de persévérations uniquement chez les NF1 âgés de 8 ans (p<0,01). Enfin, les enfants NF1 commettent également davantage d'abandons prématurés de la règle [$F_{(1,147)}$=3,922 ; p<0,05], sans qu'un effet de l'âge ou d'interaction soient observés à ce niveau.

L'effet de la population reste significatif après contrôle du QIV ou des Flèches pour le score de catégories (respectivement : [$F_{(1,147)}$=4,380 ; p<0,05] et [$F_{(1,147)}$=6,346 ; p<0,05]) ou de persévérations (respectivement : [$F_{(1,147)}$=4,931 ; p<0,05] et [$F_{(1,147)}$=4,008 ; p<0,05]). Ce n'est pas le cas pour les abandons prématurés de la règle.

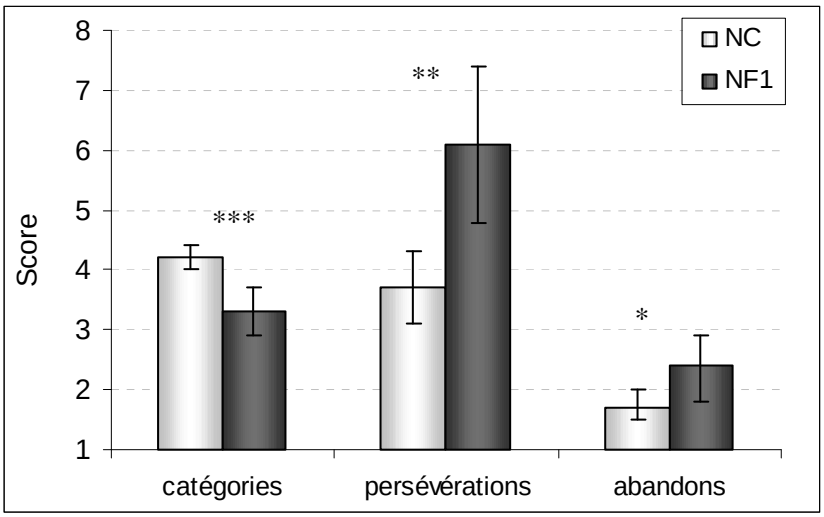


Figure 26. Nombre de catégories, de persévérations et d'abandons prématurés de la règle réalisés par les enfants NF1 et NC à l'ECST. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.
* p<0,05 ; ** p<0,01 ; *** p<0,001.

Les patients ne se distinguent sur aucune des mesures de l'ECST sur la base de la présence des OBNI ou de la forme de la maladie.

Brixton

L'analyse des résultats indique un effet de la population sur le score de réussite au Brixton [$F_{(1,147)}$=25,555 ; p<0,001] qui se caractérise par des performances plus faibles chez les patients (voir Tableau 41). Un effet de l'âge est constaté [$F_{(3,147)}$=11,277 ; p<0,001] mais l'interaction n'est pas significative. L'infériorité des malades perdure après contrôle du QIV [$F_{(1,147)}$=14,353 ; p<0,001] ou des Flèches [$F_{(1,147)}$=18,870 ; p<0,001]. Les enfants NF1 se montrent par ailleurs plus lents pour réaliser la tâche que les NC : 224 secondes en moyenne contre 189 pour les témoins [$F_{(1,146)}$=17,008 ; p<0,001]. Un effet de l'âge est relevé [$F_{(3,146)}$=9,108 ; p<0,001], mais pas d'interaction avec la population.

Tableau 41. Performances des enfants NF1 et NC au Brixton. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population
Score de réussite	NC	38,8 (5,1)	38,5 (5,6)	43,2 (4,4)	43,8 (5,2)	43,0 (4,9)	***
	NF1	34,4 (3,3)	34,1 (4,1)	40,2 (3,1)	41,4 (5,9)	37,7 (5,4)	
Temps total (en secondes)	NC	228,1 (52,5)	213,6 (59,4)	189,3 (31,8)	178,5 (32,5)	189,1 (41,0)	***
	NF1	263,6 (64,7)	239,0 (53,4)	193,8 (24,0)	205,6 (28,9)	223,9 (50,8)	

Notes. *** p<0,001 ; NS=Non Significatif.

Enfin, le score de réussite et le temps ne sont pas sensibles à la forme de la maladie ou à la présence des OBNI (voir Tableau 42). En revanche, le temps de réalisation tend à être plus lent chez les enfants porteurs des formes familiales de la maladie, y compris lorsque le niveau parental est contrôlé [$F_{(1,31)}$=3,225 ; p<0,09].

Tableau 42. Performances des différentes populations d'enfants NF1 au Brixton. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Score de réussite	38,5 (5,8)	36,1 (4,2)	NS	37,6 (5,0)	38,0 (6,9)	NS
Temps total (en secondes)	216,2 (51,0)	241,6 (51,0)	◊	218,4 (48,1)	243,0 (58,8)	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.
◊ p<0,1 ; NS=Non Significatif.

"Children's Color Trails Test"

Les résultats sont résumés dans le Tableau 43. L'analyse de la différence de temps de réalisation entre les Parties 1 et 2 révèle un effet de la condition [$F_{(1,147)}$=30,920 ; p<0,001] :

le temps de réalisation de la Partie 2 est plus lent que celui de la Partie 1. Cet écart n'est cependant pas plus marqué chez les patients : il n'existe pas d'interaction avec la population. Ceci étant, une interaction avec le groupe d'âge est significative [$F_{(3,147)}$=7,619 ; p<0,001], sans double interaction. Les résultats montrent par ailleurs que les performances globales des patients (Parties 1 et 2) tendent à être inférieures à celles des NC [$F_{(1,147)}$=3,184 ; p<0,08] ; l'absence de significativité incite cependant à conclure à une absence de déficit des patients quelle que soit la partie considérée. Un effet de l'âge est par contre globalement relevé [$F_{(3,147)}$=21,075 ; p<0,001].

Le nombre d'erreurs étant globalement peu élevé selon leur typologie (erreurs évitées de justesse, indices, erreurs de séquence couleur ou nombre), et dans l'optique de synthétiser les données, un score d'erreur global a été calculé, résumant l'ensemble des mesures précédentes. La différence d'erreurs entre les 2 conditions n'est pas significative bien qu'elle tende à la significativité en défaveur de la Partie 2 [$F_{(1,147)}$=3,691 ; p<0,06]. Les interactions avec le groupe d'âge et la population ne sont pas significatives, ni la double interaction. Globalement (Parties 1 et 2 confondues), seul un effet de l'âge est retrouvé [$F_{(3,147)}$=2,937 ; p<0,05], les patients ne se distinguant pas des témoins.

Tableau 43. Performances des enfants NF1 et NC au CCTT. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population
Temps partie 1 (en secondes)	NC	39,3 (17,5)	32,9 (13,3)	30,8 (9,3)	23,6 (9,1)	30,3 (12,7)	NS
	NF1	44,9 (11,3)	41,9 (14,7)	32,4 (7,5)	25,6 (6,6)	35,7 (12,6)	
Temps partie 2 (en secondes)	NC	74,0 (18,0)	60,1 (13,2)	53,4 (19,1)	42,7 (11,8)	54,5 (19,1)	NS
	NF1	81,3 (17,2)	66,0 (15,4)	54,8 (13,8)	45,0 (13,9)	60,8 (19,7)	
Erreurs partie 1	NC	0,1 (0,3)	0,1 (0,2)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	NS
	NF1	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,2 (0,4)	
Erreurs partie 2	NC	0,9 (0,9)	0,7 (1,0)	0,6 (1,0)	0,4 (0,8)	0,6 (0,9)	NS
	NF1	1,4 (0,7)	0,8 (0,8)	0,3 (0,5)	0,7 (1,0)	0,8 (0,8)	

Notes. NS=Non Significatif.

Par ailleurs, l'étude de la différence de temps entre les Parties 1 et 2 montre qu'elle interagit avec la forme de la pathologie [$F_{(1,31)}$=4,652 ; p<0,05] : l'augmentation de temps dans la Partie 2 est plus marquée chez les patients atteints de la forme familiale de la pathologie (voir Figure 27), sans que ces derniers ne soient significativement plus lents dans les deux parties d'une manière générale, malgré une tendance en ce sens [$F_{(1,32)}$=3,093 ; p<0,09). Cette interaction, similaire que le niveau parental soit contrôlé ou pas, n'est pas

retrouvée pour le score d'erreurs et elle n'est plus significative si le QIV ou les Flèches sont incluses en co-variables. En ce qui concerne les OBNI, les enfants en étant porteurs ou les autres ne se distinguent pas sur l'ensemble des mesures du CCTT.

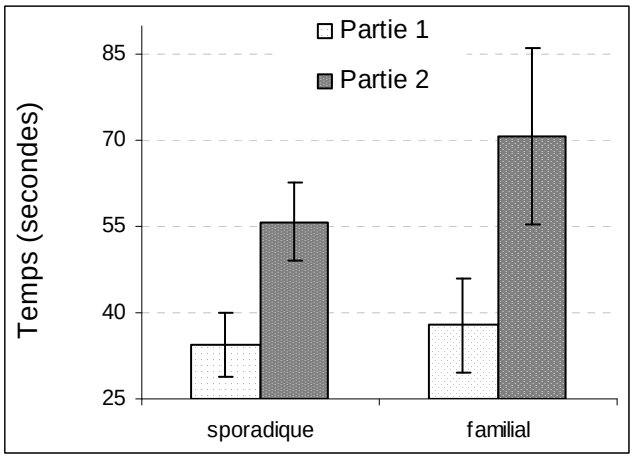


Figure 27. Temps de réalisation des NF1 selon la forme familiale ou sporadique de la maladie aux Parties 1 et 2 du CCTT. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

Cartes à jouer

L'ANCOVA réalisée avec comme facteur intra les 2 conditions de la tâche (Parties A et B) montre que le temps de réalisation de la partie B est significativement plus lent que celui de la partie A [$F_{(1,146)}$=11,960 ; p<0,001]. Cette différence de temps est équivalente chez les patients et les contrôles. Une interaction avec l'âge est en revanche constatée [$F_{(3,146)}$=5,632 ; p<0,01], sans double interaction. Les enfants NF1 sont globalement comparables aux NC (Parties 1 et 2 confondues) ; seul un effet global de l'âge est retrouvé [$F_{(3,146)}$=3,273 ; p<0,05].

Le score d'erreur à la Partie A étant rarissime, il n'a pas fait l'objet d'analyse particulière. Pour la partie B, la distribution des notes à ce score est apparue relativement dichotomique (voir Tableau 44) et nous a amené à considérer qu'une différence d'erreur entre la partie B et la partie A supérieure à 1 suffisait à parler d'enfant « faible ».

Tableau 44. Répartition (en nombre total et en %) des enfants NF1 et NC selon le score d'erreurs aux Cartes à jouer.

Scores (max=20)	*0*	*1*	*2*	*3*	*>3*
NC (n)	68 (57,1%)	28 (23,5%)	11 (9,2%)	6 (5,0%)	6 (5,0%)
NF1 (n)	7 (19,4%)	8 (22,2%)	5 (13,9%)	10 (27,8%)	6 (16,7%)

Les résultats des tests non paramétriques ont révélé que la proportion d'enfants « faibles » était plus élevée dans le groupe des NF1 que dans celui des NC [Chi-deux=20,69 ; p<0,001], ce score s'élevant à 58,3% contre 19,3%, respectivement. Cette différence est retrouvée sélectivement pour les 8 ans [Chi-deux=13,26 ; p<0,001] et les 11-12 ans [Chi-deux=6,32 ; p<0,05], comme le montre la Figure 28.

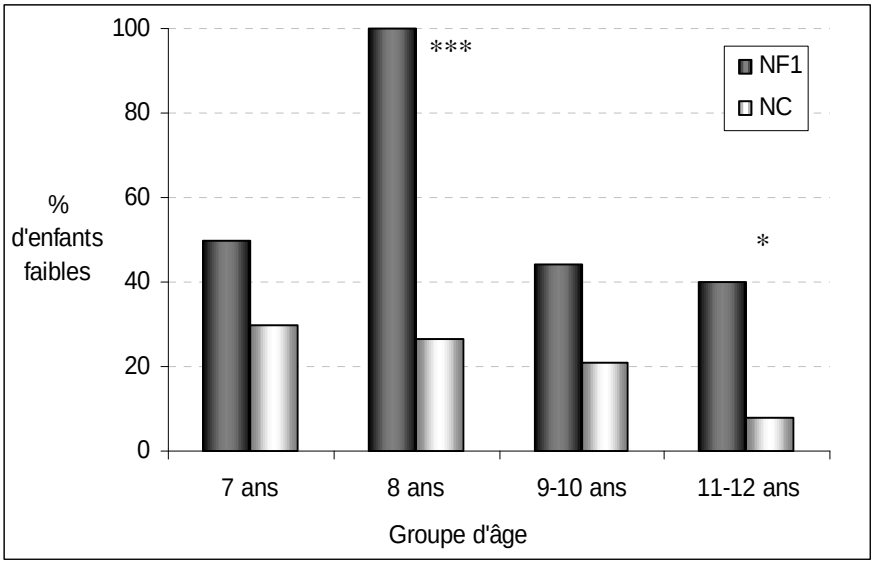


Figure 28. Proportion d'enfants NF1 et NC considérés comme « faibles » au score d'erreurs (différence partie B-A) des Cartes à jouer.
Notes. * p<0,01 ; *** p<0,001.

Enfin, la différence de temps entre les deux parties est équivalente chez les enfants porteurs de la forme familiale ou sporadique, mais les premiers sont globalement plus lents aux deux parties de l'épreuve [$F_{(1,31)}$=4,657 ; p<0,05], tendance similaire lorsque le niveau parental n'est pas contrôlé. En revanche, le score d'erreur ne permet pas de discriminer les patients selon la forme de la maladie. Les indices de cette épreuve ne différencient pas non plus les enfants sur la base des OBNI. Ces derniers résultats apparaissent dans le Tableau 45.

Tableau 45. Performances des différentes populations d'enfants NF1 aux Cartes à jouer. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Populations NF1	Spo	Fam	Effet de la forme	OBNI +	OBNI-	Effet des OBNI
Temps Partie A (en secondes)	23,2 (5,1)	26,3 (7,5)	◊	24,8 (6,6)	22,0 (2,7)	NS
Temps Partie B (en secondes)	34,5 (9,2)	39,6 (10,7)		35,3 (9,7)	38,4 (10,6)	
Score d'erreurs B-A (% d'enfants « faibles »)	59,1	58,3	NS	57,1	62,5	NS

Notes. spo=sporadique ; fam=familial ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.
◊ p<0,1 ; NS=Non Significatif.

Flexibilité et traitement visuo-spatial

Le déficit de traitement visuo-spatial identifié initialement reste significatif après inclusion des mesures de “shifting” perturbées, à savoir le score de réussite à la FF [$F_{(1,147)}$=13,974 ; p<0,001] et au Brixton [$F_{(1,147)}$=9,512 ; p<0,01], ainsi que les variables de l’ECST (persévérations : [$F_{(1,147)}$=12,031 ; p<0,01] ; catégories : [$F_{(1,147)}$=10,885 ; p<0,01]; abandons prématurés de la règle : [$F_{(1,147)}$=13,406 ; p<0,001]).

Synthèse

Les principaux résultats sont synthétisés dans le Tableau 46.

Tableau 46. Résumé des principaux résultats aux tests de flexibilité mentale.

Tests de flexibilité	Effet de la population	Interaction avec l’âge	Effet de la forme de la NF1	Effet des OBNI
- FV (réussite)	NS	NS	(Fam<Spo)	NS
- FF (réussite)	**NF1<NC** [a, b]	NS	(Fam<Spo)	NS
- FF (persévérations)	NS	NS	NS	NS
- FF (nombre de traits)	(NF1<NC)	NS	NS	NS
- ECST (catégories)	**NF1<NC**	NS	NS	NS
- ECST (persévérations)	**NF1<NC**	**8**	NS	NS
- ECST (abandons)	**NF1<NC** [a, b]	NS	NS	NS
- Brixton (score)	**NF1<NC**	NS	NS	NS
- Brixton (temps)	**NF1<NC**	NS	(Fam<Spo)	NS
- CCTT (temps)	NS	NS	**Fam<Spo** [a, b]	NS
- CCTT (erreurs)	NS	NS	NS	NS
- Cartes à jouer (temps)	NS	NS	NS	NS
- Cartes à jouer (erreurs)	**NF1<NC**	**8, 11-12**	NS	NS

Notes. [a]=disparition de l’effet après contrôle du QI ; [b]=disparition de l’effet après contrôle du traitement visuo-spatial ; ( )=effet à la limite de la significativité ; NS=Effet non significatif ; Fam=Forme familiale ; Spo=Forme sporadique ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

Dans l’ensemble les capacités de “shifting” spontané sont préservées chez les NF1 en modalité verbale, et après contrôle du traitement visuo-spatial ou du QI en modalité figurale. En revanche, les patients présentent un défaut de flexibilité réactive (ECST, Brixton) qui ne saurait être expliqué (ou tout au moins pas suffisamment) par le QI ou les troubles visuo-spatiaux. Les difficultés de “shifting” se manifestent également dans la capacité à pouvoir ré-analyser une même tâche avec une règle différente (Cartes erreurs), les résultats n’étant pas consistants d’une tâche à l’autre (CCTT). Par ailleurs, on retiendra dans l’ensemble l’absence

d'interaction population - groupe d'âge, contrairement aux épreuves de planification et d'inhibition. En outre, s'il n'existe pas globalement d'effet de la forme de la maladie, une infériorité des formes familiales est suggérée dans plusieurs épreuves (FV phonémique, score de réussite à la FF, temps au Brixton, différence de temps au CCTT, temps de réalisation global aux Cartes à jouer), indépendamment du contrôle du niveau parental. Aucun indice ne favorise en revanche l'idée que la présence des OBNI constitue un facteur de différenciation des NF1. Enfin, les troubles de "shifting" réactif sont insuffisants pour expliquer à eux-seuls les symptômes visuo-spatiaux classiques.

5.4.4. Questionnaires

DEX-C

L'analyse des réponses parentales au questionnaire de la BADS-C met en évidence un effet de la population [$F_{(1,147)}$=35,599 ; p<0,001] : le score au DEX-C est significativement plus élevé pour les NF1 (26,8 ; DS=15,4) que pour les NC (13,6 ; DS=9,6). Il existe par ailleurs un effet de l'âge [$F_{(3,147)}$=2,919 ; p<0,05] ainsi qu'une interaction population - groupe d'âge [$F_{(3,147)}$=2,678 ; p<0,05]. Les analyses post-hoc montrent que si le score dysexécutif est significativement plus élevé chez les patients de 7 ans (p<0,001), de 8 ans (p<0,01) et de 9-10 ans (p<0,05), il est équivalent aux NC à 11-12 ans. Ces données sont illustrées dans la Figure 29.

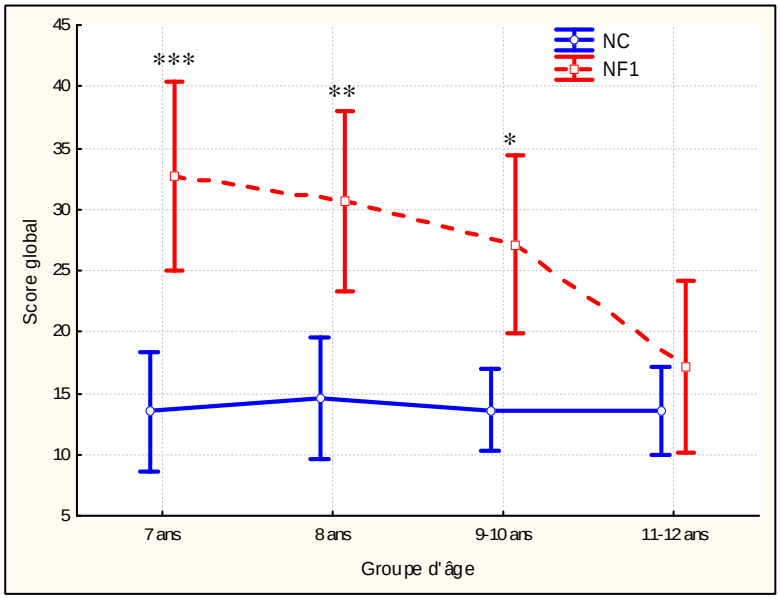


Figure 29. Plaintes exécutives parentales au DEX-C pour les enfants NF1 et NC en fonction de l'âge. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.
* p<0,05 ; ** p<0,01 ; *** p<0,001.

L'étude des scores pour chacune des 4 échelles constituant la DEX-C, qui sont résumés dans le Tableau 47, a été réalisée à partir d'une ANCOVA avec comme facteur intra les indices correspondants. Un effet de ce facteur est mis en évidence [$F_{(3,429)}$=2,992 ; p<0,05], sans interaction avec l'âge ou la population ni de double interaction. Les analyses locales montrent que les scores à l'échelle de Motivation sont légèrement plus faibles que ceux à l'échelle de Comportement (p<0,01) et de Cognition (p<0,001). De même, les plaintes relatives à l'Emotion tendent à être inférieures à celles relevées pour la Cognition (p<0,06). A l'instar de l'indice composite, les scores aux échelles sont globalement plus élevés chez les enfants NF1 en regard des NC [$F_{(1,143)}$=36,431 ; p<0,001] et une tendance à l'interaction entre la population et l'âge est retrouvée [$F_{(3,143)}$=2,483 ; p<0,07]. Les analyses post-hoc indiquent que l'écart entre NF1 et NC est significatif à 7 ans (p<0,01), à 8 ans (p<0,001) et à 9-10 ans (p<0,05) mais pas à 11-12 ans.

Tableau 47. Scores des enfants NF1 et NC aux 4 échelles du DEX-C. Les DS apparaissent entre parenthèses.

Groupes d'âge		7 ans	8 ans	9-10 ans	11-12 ans	Ensemble	Effet de la population	Groupe d'âge déficitaire
Comportement	NC	0,7 (0,6)	0,7 (0,5)	0,7 (0,6)	0,7 (0,5)	0,7 (0,6)	***	7, 8, 9-10
	NF1	1,7 (1,0)	1,5 (1,2)	1,4 (0,7)	1,0 (0,7)	1,4 (0,9)		
Cognition	NC	0,7 (0,6)	0,7 (0,4)	0,8 (0,6)	0,7 (0,5)	0,7 (0,5)	***	7, 8, 9-10
	NF1	1,6 (0,8)	1,7 (0,9)	1,6 (0,7)	1,1 (0,7)	1,5 (0,8)		
Emotion	NC	0,6 (0,6)	0,4 (0,4)	0,7 (0,6)	0,8 (0,7)	0,7 (0,6)	***	7, 8, 9-10
	NF1	1,6 (1,2)	1,3 (0,8)	1,0 (0,6)	0,7 (0,6)	1,1 (0,8)		
Motivation	NC	0,4 (0,5)	0,6 (0,4)	0,6 (0,6)	0,6 (0,5)	0,6 (0,5)	***	7, 8, 9-10
	NF1	1,3 (0,8)	1,5 (1,1)	1,2 (0,8)	0,9 (0,8)	1,2 (0,9)		

Notes. *** p<0,001.

Les patients ne se distinguent pas selon la forme de la maladie ou la présence des OBNI, que ce soit pour le score global ou lorsque les performances sont analysées par type d'échelle.

BRIEF

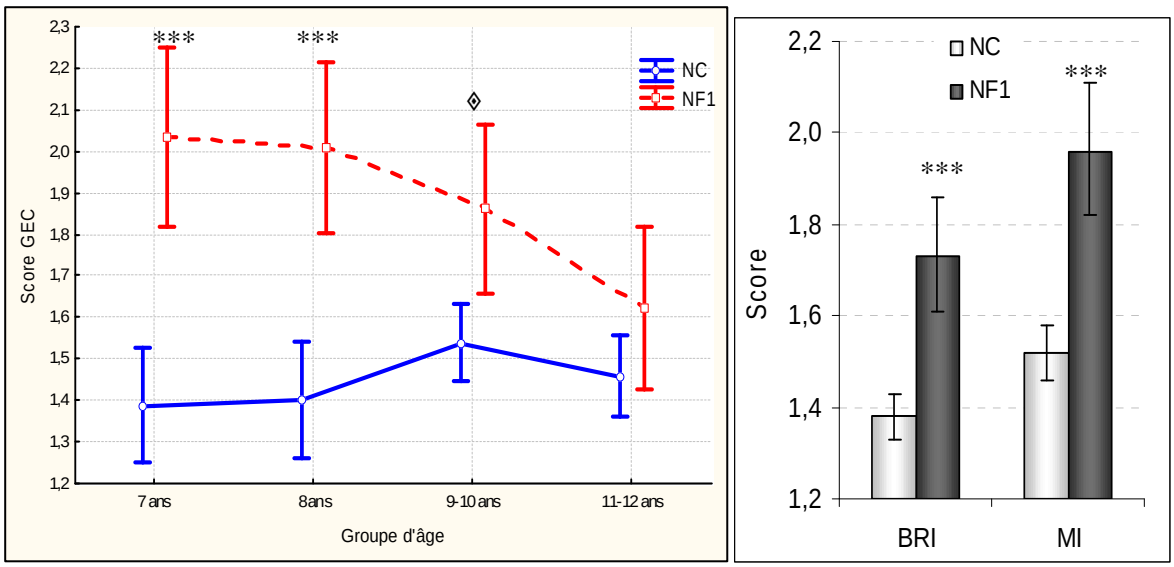
Sur l'ensemble des questionnaires administrés, les scores obtenus à l'échelle d'inconsistance, permettant d'approcher la fiabilité des réponses (l'inconstance des réponses parentales pour une même idée), aucun n'atteint le seuil de « contradiction » selon la terminologie des auteurs de l'échelle (Gioia & al., 2000), fixé à 8 et plus. La grande majorité peut être considérée comme « acceptable » (99,2% pour les NC et 88,9% pour les NF1). Seuls 1 questionnaire chez les témoins et 4 chez les patients sont « discutables », du fait d'une légère inconstance des réponses. En ce qui concerne l'échelle de négativité, la totalité des

questionnaires des NC est « acceptable ». Chez les NF1, seuls deux questionnaires se situent au delà du seuil précédent, l'un indiquant un score de négativité « élevé » et l'autre « très élevé ». Nous avons confronté ces derniers scores à la nature des plaintes parentales recueillies à l'entretien, afin de distinguer un dysfonctionnement exécutif marqué d'une perception négative excessive du comportement de l'enfant (en lien avec un vécu douloureux des troubles par exemple ou pour d'autres raisons, possiblement indépendantes). La seconde alternative apparaît cliniquement la plus probable et est confirmée par le fait que les 2 enfants NF1 concernés par un score de négativité élevé font effectivement partie de ceux présentant les troubles exécutifs les plus sévères (NF_{14} et NF_{15}, voir Etude des profils plus loin).

L'analyse des résultats indique un effet de la population pour l'indice générique GEC ($F_{(1,147)}$=50,511 ; p<0,001) : les plaintes parentales sont plus élevées pour les patients (1,9 ; DS=0,4) en regard de celles rapportées pour les NC (1,5 ; DS=0,3). Comme l'illustre la Figure 30a, il n'est pas observé d'effet de l'âge mais l'interaction population - groupe d'âge se révèle significative [$F_{(3,147)}$=3,806 ; p<0,05]. Les analyses locales montrent que seuls les NF1 âgés de 7 et 8 ans sont significativement décrits par leurs parents comme présentant davantage de problèmes exécutifs que les NC (p<0,001 dans les deux cas) ; une tendance à la significativité est observée pour les 9-10 ans (p<0,09).

Une ANCOVA avec pour facteur intra les deux autres indices du BRIEF (BRI et MI) montre une dissociation [$F_{(1,147)}$=8,344 ; p<0,01) : les plaintes exécutives sont plus prononcées chez l'ensemble des enfants pour l'indice MI (voir Figure 30b), sans qu'une interaction avec la population ou avec l'âge soit observée, ni de double interaction. BRI et MI sont excessivement élevés chez les NF1 [$F_{(1,147)}$=50,682 ; p<0,001] et observent une interaction population - âge [$F_{(3,147)}$=3,807 ; p<0,05] : seuls les scores pour les NF1 de 7 et 8 ans sont excessifs (p<0,001), avec une tendance à la significativité à 9-10 ans (p<0,09).

L'ensemble des données relatives aux différentes échelles du BRIEF est représenté dans la Figure 31. Une ANCOVA avec pour facteur intra les 3 échelles relatives au BRI (Inhibition, "Shifting" et Contrôle émotionnel) montre une absence de dissociation globale entre les scores. Les performances aux 3 échelles interagissent avec l'âge [$F_{(6,294)}$=2,346 ; p<0,05] mais pas avec la population et la double interaction n'est pas significative. Un effet de la population existe pour les 3 échelles du BRI, les scores étant excessivement élevés chez les patients en regard des témoins [$F_{(1,147)}$=42,809 ; p<0,001] ainsi qu'une interaction avec l'âge [$F_{(3,147)}$=3,247 ; p<0,05] dont les analyses locales montrent que seuls les NF1 de 7 et 8 ans sont concernés par ce score excessivement élevé (p<0,001 dans les deux cas).



a b

Figures 30. Plaintes exécutives à la version Parent du BRIEF pour les enfants NF1 et NC en fonction de l'âge à partir du score GEC (a) et à partir des scores BRI et MI. *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%.

◊ p<0,1 ; *** p<0,001.

L'ANCOVA avec en facteur intra les 5 échelles constitutives de l'indice MI (Initiative, MDT, Planification/organisation, Organisation matérielle et Contrôle) montre l'absence de dissociation globale. Cependant, une interaction est relevée entre, d'une part, le type d'échelle et la population [$F_{(4,588)}$=3,622 ; p<0,01] et, d'autre part, le type d'échelle et l'âge [$F_{(12,588)}$=2,106 ; p<0,05]. Une double interaction existe également [$F_{(12,588)}$=3,469 ; p<0,001]. Les ANCOVA réalisées sur chaque échelle indiquent un effet de la population systématique en défaveur des patients (Initiative : [$F_{(1,147)}$=16,747 ; p<0,001], MDT [$F_{(1,147)}$=61,145 ; p<0,001], Planification/organisation : [$F_{(1,147)}$=48,124 ; p<0,001], Organisation matérielle : [F(1,147)=14,195 ; p<0,001] et Contrôle : [$F_{(1,147)}$=31,362 ; p<0,001]). Un effet de l'âge est relevé pour l'échelle de MDT [$F_{(3,147)}$=3,138 ; p<0,05] et d'Organisation matérielle [$F_{(3,147)}$=3,977 ; p<0,01]. Enfin, nous constatons une interaction significative population - âge pour MDT [$F_{(3,147)}$=5,345 ; p<0,01] et Organisation matérielle [$F_{(3,147)}$=5,702 ; p<0,01]. Les analyses post-hoc montrent pour la première que les NF1 présenteraient davantage de problèmes exécutifs que les NC à 7 et 8 ans (tous les p<0,001) ainsi qu'à 9-10 ans (p<0,01). Pour la seconde, seuls les 7 et 8 ans sont concernés (p<0,05). On notera que pour l'échelle de Planification/organisation, l'interaction population - âge observe le même type de tendance générale bien que non significative [$F_{(3,147)}$=2,281 ; p<0,09]. Cette tendance n'est pas relevée pour les échelles d'Initiative et de Contrôle.

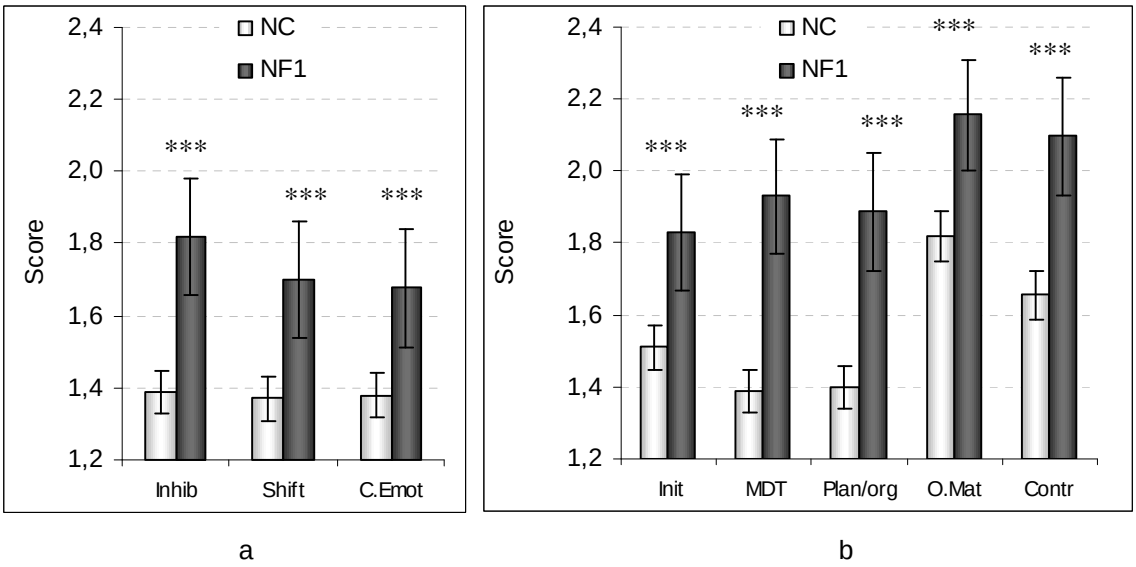


Figure 31. Plaintes exécutives concernant les enfants NF1 et NC aux différentes échelles constitutives du BRIEF (version Parent) sur la base des indices MI (a) et BRI (b). *Notes*. Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 95%. Inhib=Inhibition ; Shift="Shifting" ; C.Emot=Contrôle émotionnel ; Init=Initiative ; MDT=Mémoire de travail ; Plan/org=Planification/organisation ; O.Mat=Organisation matérielle ; Contr=Contrôle.
*** p<0,001.

La forme de la maladie ou la présence des OBNI ne constituent pas des indices sensibles de différenciation des performances des patients.

Synthèse

Le profil des scores au BRIEF et au DEX-C apparaît donc relativement proche. Les parents des patients rapportent significativement davantage de difficultés exécutives au quotidien en regard des parents des témoins, que ce soit d'un point de vue global (indices composites) ou à travers les différents aspects du fonctionnement exécutif (échelles). De plus, il est observé une réduction progressive des plaintes exécutives parentales à mesure que les patients sont plus grands, leur niveau ayant tendance, au-delà de 10 ans, à se rapprocher de celui correspondant aux enfants tout-venants. Si cette tendance est étayée par des interactions significatives ou à la limite du seuil de significativité pour la totalité des scores composites et plus particulièrement pour plusieurs échelles (Inhibition, "Shifting", Contrôle émotionnel, MDT, Organisation matérielle), elle n'est pas vérifiée pour d'autres (Planification/organisation, Initiative, Contrôle) -malgré des tendances similaires-, incitant à supposer malgré tout la persistance de plaintes à tout âge. Enfin, la forme de la maladie ou la présence des OBNI ne semblent pas induire de plainte exécutive différentielle de la part des parents.

5.4.5. Résumé des principaux résultats

Afin de faciliter une vue d'ensemble des résultats, nous avons résumé les données essentielles relatives aux différents aspects du fonctionnement exécutif dans le Tableau 48.

Tableau 48. Résumé des principaux résultats aux tests exécutifs.

FE	*NF1<NC*	*NF1=NC*	*Effet lié à la NF1*
Planification	- TOL score$_{a, b}$ - ROF - Clés - Labyrinthes erreurs : 7, (8)$_b$ - TOL NRR : 7, 8 - Eau : 9-10	- Zoo - 6 Parties	*OBNI-<OBNI+ :* - Labyrinthes erreurs - Clés score *Fam<Spo* - Zoo score - (TOL score, 6P)
Inhibition	- Stroop temps $_a$ - Hayling erreurs $_a$ - T2B$_1$ V$_1$ et R$_1$ - Cogner & Frapper A : 7, 8, (9-10), 11-12 - Statue : (7), 11-12 - MFFT : 7, 8 - Stroop erreurs : (7), 8 - Cogner & Frapper B : (7), 8	- Hayling temps - T2B$_1$ In$_1$	*OBNI-<OBNI+ :* - (MFFT) *Fam<Spo* - (MFFT)
Attention partagée, MDT	- T2B$_2$ V$_2$ et R$_2$ - T2B$_2$ In$_2$: 7, 8, (11-12) - Empans endroit et envers	- DT empan - (DT cases) - Empan envers-endroit	
Flexibilité	- FF réussite $_{a, b}$ - ECST catégories, abandons $_{a, b}$ - Brixton - Cartes à jouer erreurs : 8, 11-12 - ECST (persévérations) : 8	- FF (traits), persévérations - FV - CCTT - Cartes à jouer temps	*Fam<Spo* - CCTT temps $_{a, b}$ - (Brixton temps) - (FV) - (FF réussite)
Questionnaires	- DEX-C : 7, 8, 9-10 - BRIEF • GEC, MI et BRI : 7, 8, (9-10) • Inhibition, "Shifting", Contrôle émotionnel, Organisation matérielle : 7, 8 • MDT : 7, 8, 9-10 • Planification/organisation, Initiative, Contrôle.		

Notes. $_a$=disparition de l'effet après contrôle du QI ; $_b$=disparition de l'effet après contrôle du traitement visuo-spatial ; ( )=effet à la limite de la significativité ; NS=Effet non significatif ; Fam=Forme familiale ; Spo=Forme sporadique ; OBNI+=avec Objets Brillants Non Identifiés ; OBNI-=sans Objets Brillants Non Identifiés.

5.5. Analyses complémentaires

5.5.1. Etude des corrélations

Une première étude de corrélations vise à analyser de manière plus fine les particularités des OBNI telles que leur nombre, leur taille et leur localisation cérébrale d'une part, et les différentes mesures cognitives d'autre part. De plus, dans l'optique de mieux comprendre les inter-relations entre le niveau intellectuel, les fonctions instrumentales et les FE, nous avons effectué une autre étude de corrélations entre les différentes variables continues renvoyant *a priori* à ces processus, sur la base des performances des enfants contrôles. Cette analyse vise en seconde intention à appréhender de manière plus « dynamique » la nature des liens entre les différentes perturbations relevées dans le profil neuropsychologique de l'enfant NF1. Une analyse des rapports entre les différentes tâches exécutives permettra également de discuter de l'intrication des processus exécutifs. Toutes les analyses étaient des corrélations partielles de Spearman contrôlant l'âge et le niveau parental, à l'exception des corrélations pour les OBNI dans la mesure où l'âge et le niveau parental n'étaient pas significativement corrélés au nombre et à la taille des hypersignaux. Le seuil de significativité statistique était fixé à 0,05.

Profil neuropsychologique et OBNI

Les corrélations entre le nombre et la taille des OBNI et les scores neuropsychologiques ont été examinés selon plusieurs « découpages ». Nous avons considéré le nombre total d'OBNI, le nombre de régions cérébrales différentes concernées, la taille totale des OBNI puis le nombre et la taille des OBNI selon leur localisation : boucles fronto-sous-cortico-frontales (thalamus, pallidum et lobe frontal), cervelet (pédoncules cérébelleux et noyaux dentelés), tronc cérébral, hémisphère droit versus gauche.

En ce qui concerne les liens entre OBNI et fonctions instrumentales/QI, nous n'avons relevé qu'une seule corrélation significative (positive) entre la taille du tronc cérébral et le score à Compréhension de consignes. Aucune autre corrélation n'est significative (voir Tableau 49).

Pour les scores de planification, seules 2 mesures corrèlent significativement avec le nombre total et/ou la taille totale des OBNI (voir Tableau 50). Il s'agit des erreurs aux Labyrinthes, qui corrèlent négativement avec le nombre et la taille d'ensemble des OBNI (r=-0,47 et -0,41 respectivement), et du score de réussite aux Clés, positivement corrélé au nombre total d'OBNI (r=0,38). Le nombre de régions cérébrales différentes concernées par les OBNI corrèle également avec les erreurs aux Labyrinthes (r=-0,41) et le score aux Clés

(r=0,46), mais aussi avec le score à la TOL (r=0,35). Plus spécifiquement, les erreurs aux Labyrinthes sont corrélées à la taille des OBNI dans le pallidum (r=-0,39) et dans l'hémisphère droit (r=-0,38), au nombre et à la taille des OBNI dans le tronc cérébral (r=-0,50 et r=-0,51, respectivement) et dans l'hémisphère gauche (r=-0,38 dans les deux cas). Le score aux Clés est associé positivement au nombre et à la taille des OBNI dans les circuits sous-cortico-frontaux (r=0,34 et r=0,33 respectivement), dans les noyaux dentelés (r=0,42 et r=0,34 respectivement), dans l'hémisphère gauche (r=0,45 et r=0,47 respectivement), et au nombre d'OBNI dans le cervelet (r=0,44) et dans l'hémisphère droit (r=0,37). Enfin, le score à la TOL est positivement corrélé au nombre d'OBNI dans l'hémisphère droit (r=0,34). Toutes les autres corrélations, soit la grande majorité (plus de 92%) ne sont pas significatives.

Tableau 49. Corrélations entre le nombre et la taille des OBNI selon leur localisation cérébrale et les mesures instrumentales et intellectuelles.

Mesures relatives aux OBNI	*Flèches*	*Compréhension de consignes*	*QIV*	*QIP*
- Total				
Nombre	-0,06	0,21	-0,04	-0,17
Taille	0,09	0,27	0,08	-0,07
Nombre de régions différentes	0,03	0,20	-0,10	-0,08
- Boucles fronto-sous-corticales				
Lobe frontal : Nombre	0,19	-0,15	-0,20	-0,15
Taille	0,16	-0,15	-0,19	-0,14
Pallidum : Nombre	-0,09	0,00	-0,16	0,07
Taille	-0,05	0,08	-0,03	-0,02
Putamen : Nombre	0,07	-0,11	-0,11	-0,03
Taille	0,07	-0,11	-0,11	-0,03
Thalamus : Nombre	-0,06	0,05	-0,20	-0,12
Taille	-0,08	0,14	-0,11	-0,07
Ensemble : Nombre	-0,04	-0,03	-0,28	-0,06
Taille	-0,02	0,08	-0,09	-0,10
- Cervelet				
Pédoncules cérébelleux : Nombre	0,12	0,21	0,02	0,14
Taille	0,11	0,18	0,02	0,15
Noyaux dentelés : Nombre	-0,08	0,06	-0,03	0,01
Taille	-0,04	0,10	0,03	0,02
Ensemble : Nombre	-0,06	0,13	-0,03	-0,06
Taille	-0,02	0,19	0,01	-0,10
- Tronc cérébral				
Nombre	-0,10	0,32	0,18	-0,22
Taille	0,25	***0,35***	0,20	-0,10
- Latéralisation				
Hémisphère droit : Nombre	0,05	0,16	-0,07	-0,05
Taille	0,11	0,18	0,02	-0,14
Hémisphère gauche : Nombre	0,15	0,14	-0,14	-0,08
Taille	0,08	0,26	0,03	-0,08

Notes. Les corrélations significatives (p<0,05) sont indiquées en gras/rouge.

Tableau 50. Corrélations entre le nombre et la taille des OBNI selon leur localisation cérébrale et les scores de planification.

Mesures relatives aux OBNI	*Lab*	*ROF*	*TOL score*	*TOL NRR*	*Clés*	*Zoo*	*6P*
- Total							
Nombre	***-0,47***	0,00	0,30	-0,11	***0,38***	-0,07	0,18
Taille	***-0,43***	-0,01	0,29	-0,09	***0,42***	-0,01	0,15
Nombre de régions différentes	***-0,41***	0,02	***0,35***	-0,17	***0,46***	-0,13	0,15
- Boucles fronto-sous-corticales							
Lobe frontal : Nombre	0,18	0,05	0,03	0,04	-0,01	0,02	0,21
Taille	0,19	0,05	0,02	0,03	-0,02	0,01	0,20
Pallidum : Nombre	-0,31	-0,14	0,22	0,04	0,29	-0,09	0,04
Taille	***-0,39***	-0,12	0,09	0,19	0,25	-0,01	0,09
Putamen : Nombre	-0,27	0,17	-0,03	0,17	0,09	0,05	0,05
Taille	-0,27	0,17	-0,03	0,17	0,09	0,05	0,05
Thalamus : Nombre	-0,08	0,16	0,30	-0,09	0,27	-0,19	0,15
Taille	-0,03	0,17	0,20	-0,10	0,31	-0,18	0,12
Ensemble : Nombre	-0,24	0,02	0,31	0,01	***0,34***	-0,15	0,17
Taille	-0,26	0,01	0,17	0,12	***0,33***	-0,09	0,18
- Cervelet							
Pédoncules cérébelleux : Nombre	0,00	-0,19	0,02	-0,10	0,01	-0,17	0,07
Taille	0,02	-0,19	-0,01	-0,08	0,02	-0,17	0,06
Noyaux dentelés : Nombre	-0,25	-0,04	0,18	-0,10	***0,42***	-0,12	-0,12
Taille	-0,25	-0,06	0,17	-0,03	***0,34***	-0,08	-0,05
Ensemble : Nombre	-0,24	-0,03	0,21	-0,10	***0,44***	-0,16	-0,09
Taille	-0,21	-0,04	0,18	-0,01	***0,35***	-0,13	0,01
- Tronc cérébral :							
Nombre	***-0,50***	-0,05	0,13	-0,11	0,17	0,16	0,14
Taille	***-0,55***	0,03	0,21	-0,20	0,28	0,23	0,13
- Latéralisation							
Hémisphère droit : Nombre	-0,33	0,03	***0,34***	-0,15	***0,37***	-0,17	-0,02
Taille	***-0,35***	0,08	0,29	-0,09	0,30	-0,13	0,06
Hémisphère gauche : Nombre	***-0,38***	-0,06	0,31	-0,15	***0,45***	0,01	0,25
Taille	***-0,38***	-0,11	0,17	0,01	***0,47***	0,07	0,22

Notes. Lab=Labyrinthes. Les corrélations significatives (p<0,05) sont indiquées en gras/rouge.

Concernant les scores aux épreuves d'inhibition, seule la taille des OBNI dans le tronc cérébral et dans l'hémisphère droit corrèle négativement avec l'impulsivité au MFFT. Toutes les autres corrélations sont très faibles. Le même constat s'impose pour les épreuves de "shifting", pour lesquelles seul le temps de réalisation aux Cartes est négativement associé à la taille des OBNI dans le tronc cérébral. L'ensemble de ces corrélations figure dans le Tableau 51.

Enfin, aucune corrélation significative n'a été relevée entre les OBNI et les questionnaires exécutifs (DEX-C, BRIEF).

Tableau 51. Corrélations entre le nombre et la taille des OBNI selon leur localisation cérébrale et les scores d'inhibition, de "shifting" et d'attention partagée/MDT.

Mesures relatives aux OBNI	MFFT	Hayl (tps)	Hayl (err)	Stroop	FV	FF	ECST (P)	Brixton	CCTT (tps)	CCTT (err)	Car (tps)	MC	V_1	In_1	V_2	In_2
- Total																
Nombre	-0,20	-0,12	-0,06	-0,12	0,09	0,04	0,03	-0,21	-0,04	-0.14	-0,17	0,03	0,07	0,14	0,15	0,06
Taille	-0,25	-0,09	-0,02	-0,18	0,15	0,11	-0,03	-0,01	-0,03	-0.07	-0,30	-0,07	0,17	0,04	0,21	-0,06
Nombre de régions différentes	-0,25	-0,14	-0,11	-0,18	0,11	0,03	-0,03	-0,14	-0,07	-0.16	-0,14	0,01	0,12	0,20	0,20	-0,01
- Boucles fronto-sous-corticales																
Lobe frontal : Nombre	0,13	-0,09	-0,04	-0,02	-0,20	-0,00	0,22	-0,07	-0,20	0,20	-0,02	0,18	0,03	-0,00	-0,08	-0,10
Taille	0,13	-0,09	-0,04	-0,01	-0,22	-0,02	0,24	-0,06	-0,20	0,22	-0,01	0,17	0,02	-0,00	-0,09	-0,09
Pallidum : Nombre	-0,07	-0,24	-0,15	-0,12	0,07	0,09	0,00	-0,12	0,05	-0,11	-0,00	0,01	0,02	0,15	0,08	0,10
Taille	-0,08	-0,21	-0,08	-0,12	0,12	0,16	0,03	-0,05	0,13	-0,06	-0,12	-0,12	0,07	0,02	0,08	0,07
Putamen : Nombre	-0,12	-0,12	0,11	-0,17	-0,02	-0,08	-0,10	0,10	-0,05	-0,11	-0,17	-0,17	0,17	0,14	0,04	-0,06
Taille	-0,12	-0,12	0,11	-0,17	-0,02	-0,08	-0,10	0,10	-0,05	-0,11	-0,17	-0,17	0,17	0,14	0,04	-0,06
Thalamus : Nombre	-0,24	0,11	-0,30	-0,02	0,04	-0,30	0,03	-0,10	-0,07	0,01	0,02	-0,05	0,01	0,14	0,09	0,12
Taille	-0,23	0,04	-0,22	-0,01	0,03	-0,26	-0,02	0,01	-0,10	0,02	0,02	0,02	0,03	0,15	0,10	0,03
Ensemble : Nombre	-0,16	-0,14	-0,25	-0,12	0,01	-0,10	0,07	-0,14	-0,06	-0,03	-0,02	0,01	0,05	0.19	0,08	0,09
Taille	-0,14	-0,17	-0,17	-0,11	0,04	-0,01	0,08	-0,05	-0,01	0,02	-0,09	-0,03	0,08	0.09	0,09	0,04
- Cervelet																
Pédoncules cérébelleux : Nombre	-0,07	0,21	-0,06	-0,05	-0,07	0,10	-0,04	0,20	-0,06	-0,16	-0,12	0,02	0,10	-0,16	0,16	-0,11
Taille	-0,06	0,24	-0,07	-0,04	-0,09	0,07	-0,02	0,17	-0,04	-0,16	-0,11	0,01	0,07	-0,17	0,12	-0,12
Noyaux dentelés : Nombre	0,03	-0,02	0,02	-0,22	-0,05	0,11	-0,17	-0,10	0,10	-0,06	-0,05	0,03	0,11	0,19	0,22	0,19
Taille	0,00	0,02	0,05	-0,14	-0,05	0,09	-0,08	-0,02	0,10	-0,07	-0,21	-0,02	0,09	-0,02	0,13	0,10
Ensemble : Nombre	-0,03	0,01	-0,04	-0,20	-0,06	0,09	-0,18	-0,09	0,07	-0,13	-0,08	0,02	0,07	0,20	0,23	0,13
Taille	-0,08	0,06	-0,07	-0,09	-0,07	0,05	-0,08	-0,02	0,06	-0,18	-0,22	-0,03	0,01	0,01	0,12	-0,00
- Tronc cérébral :																
Nombre	-0,18	-0,07	0,11	-0,04	0,14	0,11	0,07	-0,24	-0,06	-0,18	-0,22	0,05	0,05	0,02	0,07	0,04
Taille	***-0,39***	-0,06	0,08	-0,17	0,29	0,13	0,01	0,02	-0,07	-0,18	***-0,38***	-0,18	0,22	-0,01	0,18	-0,17
- Latéralisation																
Hémisphère droit : Nombre	-0,31	0,00	-0,05	-0,26	0,09	-0,03	-0,12	-0,06	0,10	0,08	-0,11	-0,16	0,11	0,32	0,18	0,03
Taille	***-0,33***	0,00	0,01	-0,23	0,08	-0,03	-0,07	-0,02	0,04	0,05	-0,24	-0,17	0,07	0,17	0,16	-0,06
Hémisphère gauche : Nombre	-0,19	-0,16	-0,22	-0,14	0,15	0,07	0,10	-0,19	-0,19	-0,29	-0,15	0,06	0,14	-0,03	0,18	-0,04
Taille	-0,12	-0,14	-0,18	-0,10	0,15	0,15	0,08	-0,01	-0,06	-0,28	-0,26	-0,02	0,20	-0,11	0,20	-0,07

Notes. Hayl=Hayling ; tps=temps ; err=erreurs ; P=Persévérations ; Car=Cartes. Les corrélations significatives ($p<0,05$) sont indiquées en gras/rouge.

Fonctions exécutives, QI et fonctions instrumentales

D'une manière générale, les corrélations entre mesures exécutives et scores instrumentaux ou intellectuels sont faibles (voir Tableau 52). Plusieurs d'entre elles sont néanmoins significatives. C'est le cas des QI : parmi les tâches exécutives associées au QIP, on relève plusieurs mesures de planification (TOL-NRR, Clés et Zoo), d'inhibition/MDT (Stroop, $T2B_1$, MC) ainsi que la quasi-totalité de celles de "shifting" (sauf ECST). Bien que le nombre de corrélations et leur degré soient globalement moindres, plusieurs relations significatives existent entre les FE et le QIV au niveau de la planification (Labyrinthes, ROF, Clés), de la MDT (MC) et du "shifting" (FV, FF, Brixton et Cartes), mais pas de l'inhibition. Le test des Flèches est significativement corrélé avec moins de la moitié des épreuves exécutives (r entre 0,19 et 0,31). Les corrélations concernent des tâches de planification (Labyrinthes, TOL-NRR- et Clés), d'inhibition (MFFT, $T2B_1$) et de "shifting" (Brixton, CCTT, FF), le MFFT et les Labyrinthes étant les tests les plus corrélés (respectivement : r=-31 et -0,29). Enfin, les différents aspects des FE semblent aussi partiellement reliés à la compréhension syntaxique.

Tableau 52. Corrélations entre les mesures exécutives et instrumentales/intellectuelles

Tests	*QIV*	*QIP*	*Flèches*	*Compréhension de consignes*
- *Labyrinthes*	***-0,19***	-0,12	***-0,29***	-0,14
- *ROF*	***-0,19***	-0,17	-0,12	-0,11
- *TOL :* Score	0,08	0,11	0,18	0,04
NRR	-0,15	***-0,31***	***-0,23***	***-0,19***
- *Clés*	***0,19***	***0,25***	***0,24***	***0,25***
- *Zoo*	0,09	***0,22***	0,09	0,11
- *6P*	0,06	0,09	0,16	-0,07
- *MFFT*	-0,05	-0,05	***-0,31***	-0,12
- *Hayling :* Temps	-0,03	-0,08	0,04	-0,00
Erreurs	-0,11	-0,12	-0,15	***-0,20***
- *Stroop (temps)*	-0,16	***-0,25***	-0,08	***-0,28***
- *FV*	***0,43***	***0,31***	0,09	0,03
- *FF*	***0,24***	***0,40***	***0,20***	0,17
- *ECST (persévérations)*	-0,04	-0,06	-0,16	***-0,27***
- *Brixton*	***0,19***	***0,31***	***0,19***	***0,21***
- *CCTT (temps)*	-0,09	***-0,31***	***-0,23***	***-0,21***
- *Cartes (temps)*	***-0,25***	***-0,29***	-0,08	***-0,22***
- *MC*	***0,24***	***0,21***	0,06	***0,25***
- V_1	0,17	***0,44***	***0,23***	0,03
- In_1	-0,14	***-0,26***	-0,13	-0,06

Notes. Les corrélations significatives (p<0,05) sont indiquées en gras/rouge.

Interrelations entre les épreuves exécutives

La matrice de corrélations des principales épreuves exécutives figure dans le Tableau 53. Un premier constat qui s'impose concerne le peu de corrélation significatives et globalement leur faiblesse. Plus spécifiquement, on remarquera que les liens entre les épreuves renvoyant au même processus exécutif *a priori* (tout au moins de façon prédominante tel que nous l'avons supposé au préalable) sont peu nombreux. Pour les épreuves de planification, seul le NRR à la TOL est significativement associé aux performances aux Labyrinthes (r=0,20). Concernant les relations entre les mesures d'inhibition, les indices de vitesse du $T2B_1$ et $T2B_2$ sont fortement corrélés (r=0,65), de même que, de manière moins marquée, les indices d'inexactitude (r=0,39). Les scores de temps et d'erreurs au Hayling sont également modestement corrélés (r=-0,21). De plus, l'indice d'impulsivité du MFFT est relié au temps du Hayling et du Stroop (r=-0,25 et r=0,23). Ce dernier est également négativement corrélé avec l'indice de vitesse du $T2B_2$ (r=-35). Enfin, les quelques corrélations entre les tâches de "shifting" concernent la FV et la FF (r=0,19), le Brixton et le CCTT (r=-0,26) ainsi que la FV et les Cartes à jouer (r=-0,24).

Plusieurs liens, modestes mais significatifs, apparaissent entre des tâches exécutives relevant de processus différents (toujours sur la base de notre classification initiale). Concernant les épreuves de planification et d'inhibition, l'indice d'impulsivité du MFFT et le temps d'interférence au Hayling corrèlent chacun avec les erreurs aux Labyrinthes (respectivement : r=0,31 et -0,20) et le score aux 6P (r=-0,21 et 0,20). Le NRR à la TOL est par ailleurs associé au temps d'interférence au Stroop (r=0,31) et aux indices du $T2B_2$ (r=-0,20 pour V_2 et r=0,21 pour In_2). De même, l'indice de vitesse du $T2B_1$ observe une corrélation avec le score au Zoo (r=0,19). Les corrélations entre les tests de planification et de "shifting" sont très peu nombreuses, puisque seuls les Labyrinthes et le Brixton sont légèrement associés (r=-0,19), de même que le NRR à la TOL et le temps aux Cartes (r=0,19), tandis que le Zoo et les 6P sont corrélés à la FF (respectivement : r=0,21 et r=0,23). Les liens entre inhibition et "shifting" sont surtout illustrés par l'indice d'impulsivité du MFFT et d'inexactitude du $T2B_2$, chacun corrélés avec l'ECST (respectivement : r=0,20 et r=0,24), le CCTT (r=0,20 et r=0,26) et le Brixton (r=-0,22 et r=-0,23). Notons aussi que la FF est reliée à V_1 (r=0,23) et à V_2 (0,25), les Cartes à V_2 (-0,19) et le CCTT à V_1 (-0,20). Enfin, les seules corrélations concernant la tâche de MDT (MC) renvoient à des indices d'inhibition (MFFT, erreurs au Hayling, inexactitude au $T2B_2$: r compris entre -0,23 et -0,30).

Tableau 53. Matrice de corrélations des principales épreuves exécutives

Tests	*Lab*	*ROF*	TOL (sco)	*TOL (NRR)*	*Clés*	*Zoo*	*6P*	*MFFT*	*Hayling (tps)*	*Hayling (err)*	*Stroop*	*FV*	*FF*	*ECST (P)*	*Brixton*	*CCTT (tps)*	*Cartes (tps)*	*MC*	*V_1*	*In_1*	*V_2*	*In_2*
Lab	1,00																					
ROF	-0,10	1,00																				
TOL (sco)	-0,17	0,07	1,00																			
TOL (NRR)	***0,20***	0,17	-0,14	1,00																		
Clés	0,07	-0,18	-0,11	-0,01	1,00																	
Zoo	-0,02	-0,00	0,01	-0,04	0,12	1,00																
6P	-0,14	-0,06	0,09	0,07	0,08	0,03	1,00															
MFFT	***0,31***	-0,06	0,02	0,03	-0,06	-0,02	***-0,21***	1,00														
Hayling (tps)	***-0,20***	0,17	-0,04	-0,06	0,12	-0,00	***0,20***	***-0,25***	1,00													
Hayling (err)	0,05	0,16	-0,11	0,15	-0,13	-0,12	0,12	-0,04	***-0,21***	1,00												
Stroop	0,15	-0,02	0,08	***0,21***	-0,16	-0,14	-0,14	***0,23***	-0,16	0,07	1,00											
FV	0,11	-0,16	0,07	-0,01	-0,02	-0,01	-0,02	0,03	-0,15	-0,06	0,03	1,00										
FF	-0,07	-0,18	0,14	-0,18	0,07	***0,21***	***0,23***	-0,04	-0,17	0,01	-0,16	***0,19***	1,00									
ECST (P)	0,03	-0,05	0,04	0,06	-0,12	-0,07	-0,02	***0,20***	-0,02	0,14	0,02	0,12	0,04	1,00								
Brixton	***-0,19***	0,02	0,07	-0,01	0,14	0,14	0,09	***-0,22***	0,03	-0,15	-0,09	0,08	0,10	-0,15	1,00							
CCTT (tps)	0,16	0,07	-0,03	0,07	-0,08	-0,18	-0,11	***0,20***	0,08	-0,01	***0,27***	-0,05	-0,09	0,11	***-0,26***	1,00						
Cartes (tps)	0,02	0,09	-0,06	***0,19***	-0,04	-0,15	-0,06	-0,05	0,12	-0,07	0,15	***-0,24***	-0,13	-0,11	-0,14	0,13	1,00					
MC	-0,15	-0,18	0,11	-0,09	-0,01	-0,04	0,02	***-0,23***	0,15	***-0,30***	-0,14	0,17	0,06	-0,08	0,08	0,01	0,05	1,00				
V_1	0,04	-0,15	-0,04	-0,14	0,18	***0,19***	-0,05	-0,05	-0,08	-0,06	-0,13	0,14	***0,23***	0,03	0,07	***-0,20***	-0,18	0,14	1,00			
In_1	0,02	0,18	0,03	0,02	-0,01	0,09	0,11	-0,13	0,12	0,15	0,02	-0,05	0,04	-0,02	0,02	0,03	-0,03	0,08	0,09	1,00		
V_2	-0,03	-0,12	0,12	***-0,20***	0,10	0,10	0,06	-0,01	-0,03	-0,11	***-0,35***	0,14	***0,25***	0,16	-0,01	-0,11	***-0,19***	0,09	***0,65***	-0,01	1,00	
In_2	0,13	0,08	-0,04	***0,21***	-0,10	0,08	0,05	0,15	-0,10	0,18	0,14	-0,03	-0,05	***0,24***	***-0,23***	***0,26***	-0,07	***-0,23***	-0,06	***0,39***	-0,03	1,00

Notes. Lab=Labyrinthes ; sco=score ; tps=temps ; err=erreurs ; P=Persévérations. Les corrélations significatives (p<0,05) sont indiquées en gras/rouge.

5.5.2. Analyse discriminante

L'objectif de l'analyse discriminante était de spécifier dans quelle mesure les tâches exécutives constituaient de bons prédicteurs de la NF1. Autrement dit, il s'agissait de rechercher les mesures permettant de prédire et donc de discriminer au mieux l'appartenance d'un enfant au groupe des patients *ou* des contrôles. Une analyse discriminante standard de type général a été réalisée à l'aide de Statistica.

Les variables retenues renvoyaient aux principales FE étudiées, à savoir la planification, l'inhibition et la flexibilité. Un modèle statistique a été créé visant à effectuer une recherche de prédicteurs parmi l'ensemble des variables continues et catégorielles pour lesquelles une sensibilité a été démontrée dans les analyses de groupe précédentes. Il s'agissait d'une régression logistique (pas d'hypothèse a priori sur la distribution) pas à pas descendante : toutes les variables ont été entrées dans le modèle et celles apportant le moins ont été exclues. L'intérêt de la procédure pas à pas descendante est qu'il y a moins de changement sur les variables déjà exclues. De plus, et contrairement à la démarche ascendante, l'ordre d'entrée des variables joue peu. Les seuils d'inclusion et d'exclusion des p étaient fixés à 0,05.

Les interactions sont prises en compte *de facto* dans le modèle, uniquement pour les variables catégorielles dans le cadre de la procédure standard. Si la lecture du modèle retenu est plus complexe dans la mesure où il comprend dès lors beaucoup de variables ainsi que leurs interactions respectives, l'inclusion de ces dernières permet cependant une meilleure classification. Afin de tenir compte des effets liés à l'âge, fréquents dans notre corpus, les variables ont été centrées-réduites afin qu'elles aient le même poids dans l'analyse.

La matrice de classification obtenue permet une prédiction correcte pour 100% des NC et 85,7% des NF1. Seuls 5 patients sont classés à tort comme étant des NC ; il s'agit des enfants NF_{11}, NF_{18}, NF_{23}, NF_{24} et NF_{29}, dont l'étude des profils plus loin permettra une analyse complémentaire. La synthèse de la régression pas à pas indique qu'à l'exception de 4 mesures exécutives (V_1 et In_1 du $T2B_1$, Clés et MFFT), toutes les autres sont incluses dans le modèle (Labyrinthes, Tour score de réussite et NRR, ROF C-P, Stroop temps et erreurs, Statue, Hayling erreurs, FF, ECST catégories et persévérations, Brixton), parfois uniquement dans le cadre des interactions (Cogner & Frapper A et B, Cartes erreurs, Eau). L'ensemble des mesures retenues, qui permet de discriminer de manière relativement satisfaisante les NF1 des NC, apparaît donc constituée d'épreuves représentant les différentes FE, tout au moins tels que distinguées ici.

5.5.3. Etude des profils

Dans l'optique d'affiner la manière dont les FE peuvent être perturbées chez l'enfant NF1, nous avons cherché à spécifier dans quelle mesure les différents processus exécutifs que nous avons distingués pouvaient être sélectivement atteints d'un patient à l'autre. La recherche de différents types de profils dysexécutifs est susceptible de mettre à jour sur le plan clinique de possibles dissociations importantes pour l'analyse diagnostique, et d'alimenter au niveau théorique l'idée de fractionnement des FE ainsi que leurs liens avec le QI.

Les scores des patients pour chaque variable ont été convertis en notes Z par rapport au groupe d'âge contrôle de référence pour les mesures continues. Une note située à -2 DS était considérée comme un échec à une épreuve donnée. Un échec à *2 tests* pour un *même* processus exécutif (planification, inhibition, flexibilité) amenait à parler de déficit pour ce processus. Les tâches de MDT et d'attention partagée ont fait l'objet des mêmes critères d'appréciation (MC, $T2B_2$, DT) mais dans la mesure où elles étaient moins nombreuses, elles ont été considérées de manière secondaire, en fonction des profils obtenus essentiellement sur la base des 3 autres FE principales étudiées dans ce travail. Pour les variables catégorielles, le déficit à une tâche était conditionné à une classification de l'enfant comme « faible ». De plus, un score d'échec (« alpha ») a été calculé pour faciliter le classement des patients présentant un profil similaire. Alpha correspond au nombre moyen de tâches échouées par FE, la proportion des échecs pour les tests de planification et de "shifting" ayant été pondérée (ramenée sur 8) pour les faire correspondre au nombre plus élevé d'épreuves d'inhibition.

Les différents profils obtenus chez les enfants NF1 apparaissent dans le Tableau 54. L'analyse de leur répartition montre que seuls 3 des 36 patients (NF_{11}, NF_{23}, NF_{24}) ne présentent pas de perturbation des FE sur la base des critères fixés. Parmi les enfants présentant un dysfonctionnement exécutif, plusieurs profils différents ont été constatés. Quelques patients sont déficitaires pour *l'ensemble* des 3 FE considérées (NF_3, NF_7 et NF_{34}) mais tous les autres, soit la grande majorité, sont caractérisés par une atteinte partielle. Cette perturbation sélective de certains aspects du fonctionnement exécutif concerne, pour la moitié des patients concernés, *la planification et l'inhibition* (n=5) ou *l'inhibition et le "shifting"* (n=10). En revanche, aucun patient ne présente un déficit sélectif simultané de *planification et de "shifting"*. L'autre moitié des patients pour lesquels une atteinte exécutive partielle est observée affiche un déficit restreint à *un processus* : l'inhibition (n=10), la flexibilité (n=4) ou la planification (n=1).

Tableau 54. Profils dysexécutifs, QI et gnosies chez les enfants NF1.

Patients	Âge	Profil dysexécutif	P		I		S		Alpha	M/AP	QIV	QIP	VSSP	PEGV I	PEGV II
NF34	7	P, I, S	-	(4)	-	(5)	-	(2)	4,1	-	**73**	**66**	-	-	-
NF7	9-10	P, I, S	-	(2)	-	(3)	-	(4)	3,5	-	**71**	90	-	+	-
NF3	11-12	P, I, S	-	(2)	-	(4)	-	(2)	3,0	-	**75**	94	-	+	+
NF14	8	P, I	-	(3)	-	(5)	+	(1)	3,3	-	96	**75**	-	+	-
NF17	7	P, I	-	(2)	-	(6)	+	(1)	3,2	-	**86**	102	-	-	-
NF12	8	P, I	-	(2)	-	(3)	+	(1)	2,2	+	96	95	-	+	-
NF30	11-12	P, I	-	(2)	-	(2)	+	(1)	1,9	+	93	107	+	+	+
NF6	7	P, I	-	(2)	-	(2)	+	(0)	1,4	+	110	104	+	+	-
NF21	11-12	I, S	+	(1)	-	(4)	-	(3)	3,1	+	**82**	97	-	+	-
NF13	8	I, S	+	(0)	-	(5)	-	(2)	2,6	+	98	**67**	-	-	-
NF16	7	I, S	+	(1)	-	(4)	-	(2)	2,6	-	**85**	108	-	+	-
NF19	8	I, S	+	(1)	-	(4)	-	(2)	2,6	-	103	102	+	+	-
NF15	7	I, S	+	(1)	-	(3)	-	(2)	2,3	-	**66**	90	-	-	-
NF8	7	I, S	+	(0)	-	(3)	-	(2)	1,9	+	119	113	+	+	+
NF9	11-12	I, S	+	(0)	-	(3)	-	(2)	1,9	+	**78**	83	+	+	-
NF20	8	I, S	+	(1)	-	(2)	-	(2)	1,9	+	100	126	+	-	+
NF28	9-10	I, S	+	(1)	-	(2)	-	(2)	1,9	+	92	80	+	+	-
NF37	8	I, S	+	(1)	-	(2)	-	(2)	1,9	+	**83**	85	-	+	-
NF10	9-10	P	-	(3)	+	(1)	+	(1)	1,9	+	96	84	+	+	-
NF1	9-10	I	+	(1)	-	(5)	+	(1)	2,5	+	**84**	91	-	+	-
NF4	11-12	I	+	(1)	-	(3)	+	(1)	1,8	+	**84**	83	+	+	-
NF5	8	I	+	(1)	-	(3)	+	(1)	1,8	+	**77**	**60**	-	+	-
NF33	9-10	I	+	(1)	-	(2)	+	(1)	1,5	+	96	94	-	+	-
NF36	7	I	+	(0)	-	(3)	+	(1)	1,4	+	101	116	+	+	-
NF31	11-12	I	+	(0)	-	(2)	+	(1)	1,1	+	111	90	+	+	-
NF32	11-12	I	+	(0)	-	(2)	+	(1)	1,1	+	100	97	+	+	-
NF25	9-10	I	+	(0)	-	(3)	+	(0)	1,0	+	121	116	+	+	+
NF27	11-12	I	+	(0)	-	(3)	+	(0)	1,0	+	91	91	+	+	-
NF2	9-10	I	+	(0)	-	(2)	+	(0)	0,7	+	107	99	-	+	-
NF29	11-12	S	+	(0)	+	(1)	-	(4)	2,1	+	103	102	-	+	+
NF18	8	S	+	(1)	+	(1)	-	(2)	1,6	+	89	93	+	+	-
NF22	8	S	+	(1)	+	(1)	-	(2)	1,6	-	**73**	80	-	+	-
NF26	9-10	S	+	(1)	+	(1)	-	(2)	1,6	+	98	87	+	+	+
NF23	7	ras	+	(1)	+	(1)	+	(1)	1,2	+	97	113	+	-	-
NF11	9-10	ras	+	(1)	+	(0)	+	(0)	0,4	+	103	95	+	+	+
NF24	11-12	ras	+	(0)	+	(0)	+	(0)	0,0	+	109	102	+	+	+

Notes. P=Planification ; I=Inhibition ; S="Shifting"; M/AP=MDT/Attention Partagée; QIV=QI Verbal; QIP=QI Performance ; vssp=traitement visuo-spatial ; +=performance préservée ; -=performance déficitaire ; les chiffres de QI indiqués en gras correspondent à une performance située à 2 DS des enfants de contrôle ; les chiffres entre parenthèses renvoient au nombre exact de tests échoués pour un patient donné ; alpha=score alpha (voir définition p. 212).

D'une manière générale, et indépendamment de l'âge, la majorité des patients est concernée par une perturbation de l'inhibition (n=29), la proportion d'échec étant moins élevée pour le "shifting" (n=17) mais davantage que pour la planification (n=9). De plus, un déficit associé de MDT et/ou d'attention partagée est objectivé chez 9 patients, parmi lesquels la quasi-totalité (n=8) présente en parallèle un dysfonctionnement touchant au moins deux aspects des FE, tandis qu'un autre patient n'est affaibli qu'au niveau du "shifting" (NF_{22}). Par ailleurs, 27 des 33 patients dysexécutifs voient au moins un de leur QI situé dans la zone moyenne pour l'âge dans le cadre de la classification de Wechsler (supérieur ou égal à 90), que l'atteinte

exécutive soit partielle ou diffuse. Cette proportion est plus faible mais reste importante (n=16) lorsque le QI des patients est comparé directement à la moyenne de celui des contrôles de l'étude sur la base du même intervalle en regard de la moyenne (soit -0,7 DS). Si l'on inclut les enfants dont le QI est situé en zone normale faible, soit entre 80 et 89, 31 des 33 patients présentent un niveau intellectuel correct bien qu'affaibli pour au moins l'une des 2 échelles composites (ce chiffre atteignant 24 sur la base de la comparaison avec nos témoins pour un écart à la moyenne situé entre -0,8 et -1,3 DS). On notera en outre que sur la totalité des patients dont l'un des QI est supérieur ou égal à 100 (n=16), *la plupart* (n=13) *présente des troubles exécutifs*, partiels ou diffus (mais aucun n'est déficitaire sur les 3 facteurs). Cette proportion s'accentue si l'on considère uniquement les patients dont les 2 QI sont supérieurs ou égaux à 100 : parmi les 8 patients concernés, 7 présentent un trouble exécutif, soit isolé (NF_{29}, NF_{36}, NF_{25}) soit pluriel (NF_6, NF_8, NF_{19}, NF_{20}).

Enfin, 17 patients sont en échec au niveau du traitement visuo-spatial, lesquels montrent *tous* un profil dysexécutif. Réciproquement cependant, « *seuls* » 17 des 33 patients dysexécutifs ont simultanément un trouble visuo-spatial et *aucun* des 3 enfants NF1 non dysexécutifs n'est déficitaire à ce niveau. En ce qui concerne les difficultés visuo-gnosiques, la majorité des patients est en difficulté, cette fois y compris pour l'un des 3 patients non dysexécutifs (NF_{23}). Cependant, ce dernier patient, contrairement aux deux autres (NF_{11} et NF_{24}), présente en réalité un déficit dans 4 tâches exécutives (relevant de processus différents si bien que le critère d'échec n'est pas significatif à l'échelle d'un processus donné), contre seulement une pour les deux autres. De plus, il est le seul à être en échec dans une tâche d'inhibition (Stroop) et de flexibilité (FV).

Aux questionnaires, il apparaît que les plaintes exécutives des parents sont *d'autant plus élevées* que les troubles objectivés au plan psychométrique sont nombreux, quel que soit l'âge, comme l'illustre le Tableau 55. Ainsi, 78% des NF1 déficitaires pour au moins deux aspects du fonctionnement exécutif le sont également d'après les plaintes parentales pour un questionnaire au moins. En revanche, seuls 20% des NF1 avec une perturbation concernant sélectivement une FE sont décrits comme dysexécutifs (les autres n'observent pas de plainte significative, y compris lorsque l'on considère chacune des différentes échelles). En marge de cette tendance générale, on notera que 4 patients (NF_3, NF_{17}, NF_{21} et NF_{37}), pourtant porteurs de troubles exécutifs relativement diffus, ne donnent pas lieu à de plainte particulière des parents. A l'inverse, les parents du patient NF_{23}, pour lequel il n'a pas été relevé de déficit exécutif sur la base des critères retenus ici, décrivent des problèmes dans la vie quotidienne.

Tableau 55. Profils dysexécutifs et questionnaires chez les enfants NF1.

Patients	Âge	Profil dysexécutif	P	I	S	Alpha	brief GEC	dex-c
NF34	7	P, I, S	-	-	-	4,1	-	-
NF7	9-10	P, I, S	-	-	-	3,5	-	-
NF3	11-12	P, I, S	-	-	-	3,0	+	+
NF14	8	P, I	-	-	+	3,3	-	-
NF17	7	P, I	-	-	+	3,2	+	+
NF12	8	P, I	-	-	+	2,2	-	-
NF30	11-12	P, I	-	-	+	1,9	-	-
NF6	7	P, I	-	-	+	1,4	-	+
NF21	11-12	I, S	+	-	-	3,1	+	+
NF13	8	I, S	+	-	-	2,6	-	-
NF16	7	I, S	+	-	-	2,6	-	-
NF19	8	I, S	+	-	-	2,6	-	+
NF15	7	I, S	+	-	-	2,3	-	-
NF8	7	I, S	+	-	-	1,9	-	-
NF9	11-12	I, S	+	-	-	1,9	-	-
NF20	8	I, S	+	-	-	1,9	-	-
NF28	9-10	I, S	+	-	-	1,9	-	-
NF37	8	I, S	+	-	-	1,9	+	+
NF10	9-10	P	-	+	+	1,9	+	+
NF1	9-10	I	+	-	+	2,5	-	-
NF4	11-12	I	+	-	+	1,8	+	+
NF5	8	I	+	-	+	1,8	-	+
NF33	9-10	I	+	-	+	1,5	+	+
NF36	7	I	+	-	+	1,4	+	+
NF31	11-12	I	+	-	+	1,1	+	+
NF32	11-12	I	+	-	+	1,1	+	+
NF25	9-10	I	+	-	+	1,0	+	+
NF27	11-12	I	+	-	+	1,0	+	+
NF2	9-10	I	+	-	+	0,7	+	+
NF29	11-12	S	+	+	-	2,1	+	+
NF18	8	S	+	+	-	1,6	-	-
NF22	8	S	+	+	-	1,6	+	+
NF26	9-10	S	+	+	-	1,6	+	+
NF23	7	ras	+	+	+	1,2	-	-
NF11	9-10	ras	+	+	+	0,4	+	+
NF24	11-12	ras	+	+	+	0,0	+	+

Notes. P=Planification ; I=Inhibition ; S="Shifting"; +=performance préservée ; -=performance déficitaire. les chiffres entre parenthèses renvoient au nombre exact de tests échoués pour un patient donné ; alpha=score alpha (voir définition p. 212).

Enfin, parmi les 5 patients pour lesquels l'analyse discriminante n'était pas concluante, on retrouve de manière concordante les 3 enfants *ne présentant pas de trouble exécutif* sur la base des critères de l'étude des profils (NF_{11}, NF_{23} et NF_{24}). Pour les 2 autres (NF_{18} et NF_{29}), les troubles sont modérés puisqu'ils ne concernent que le "shifting". L'un de ces patients (NF_{29}) présente un profil relativement atypique puisqu'il échoue plusieurs tâches de "shifting" très peu discriminantes dans l'échantillon (FV, CCTT). L'autre (NF_{18}), contrairement au reste des NF1 présentant un défaut de flexibilité isolé qui sont correctement classés dans l'analyse discriminante, n'est pas en difficulté au test de l'Eau, souvent impliqué dans les interactions significatives de l'analyse discriminante.

CHAPITRE 6

DISCUSSION

QI et gnosies visuo-spatiales : des résultats classiques
NF1 et dysfonctionnement exécutif : une confirmation
Les troubles exécutifs : spécificité et dissociations
Retentissement des troubles exécutifs
Perturbation durable des fonctions exécutives ? Eléments de réponse
A propos des facteurs influençant le phénotype cognitif
Eléments de réflexion autour des fonctions exécutives

« La psychologie moderne tient pour complètement certaine la parfaite corrélation entre comportement et fonction neurale, l'un étant complètement produit par l'autre. Il n'existe pas une âme distincte ou une force vitale qui plongerait de temps en temps un doigt dans le cerveau et ferait faire aux cellules neurales ce qu'elles ne feraient pas autrement. En fait, bien entendu, cela n'est qu'une hypothèse de travail –aussi longtemps qu'il existera des aspects non expliqués du comportement. Il est tout à fait concevable que quelque jour on doive rejeter l'hypothèse. Mais il est aussi important de voir que nous n'avons pas encore atteint ce jour : l'hypothèse de travail est nécessaire et rien ne permet de s'opposer à cela. Notre échec à résoudre un problème jusqu'ici ne le rend pas insoluble. Logiquement, on ne peut pas être un déterministe en physique, en chimie ou en biologie et un mystique en psychologie ».
(Hebb, 1949/1995, p. 162).

L'objectif principal de l'étude consistait à tester l'hypothèse d'une perturbation du fonctionnement exécutif chez 36 enfants NF1 confrontés à 120 témoins, en tenant compte du niveau d'intelligence et des compétences visuo-spatiales. Réciproquement, il s'agissait d'apprécier les répercussions fonctionnelles des symptômes exécutifs sur les fonctions instrumentales, plus particulièrement le traitement visuo-spatial et certaines performances praxiques. De plus, il nous semblait essentiel d'estimer dans quelle mesure les symptômes exécutifs objectivés le cas échéant coïncidaient avec les plaintes parentales dans la vie quotidienne. Par ailleurs, une étude transversale de l'évolution du profil neuropsychologique avec l'âge, en particulier des FE, avait pour objectif de différencier un retard provisoire d'un trouble durable. En outre, nous souhaitions confronter les particularités du phénotype neuropsychologique à la forme familiale versus sporadique de la maladie et aux caractéristiques des OBNI (présence, taille, nombre, localisation). Concernant ce dernier aspect, il s'agissait de manière plus spécifique d'étayer l'hypothèse anatomo-fontionnelle selon laquelle la localisation préférentielle des OBNI dans les circuits sous-cortico-frontaux du cerveau serait associée aux indices de dysfonctionnement exécutif relevés par ailleurs.

6.1. QI et gnosies visuo-spatiales : des résultats classiques

Si le retard mental est relativement rare dans notre échantillon d'enfants NF1 (retrouvé chez un seul patient), un fléchissement significatif du niveau intellectuel a été objectivé de manière globale à l'échelle de Wechsler en regard des contrôles. Ce fléchissement était cependant relativement modéré par rapport aux normes classiques dans la mesure où le QIT restait situé en zone normale faible. Ce résultat est conforme à notre prédiction qui prenait appui sur le constat habituel effectué dans la littérature (par exemple : Eliason, 1986 ; Ferner & al., 1996 ; Hyman & al., 2005 ; Mazzocco & al., 1995 ; North & al., 1994 ; Varnhagen & al., 1988). Si l'abaissement du niveau intellectuel est susceptible de rendre compte des troubles neuropsychologiques décrits par ailleurs dans la maladie, son caractère modéré limite la possibilité de sa responsabilité exclusive. Réciproquement, il est cependant plausible que la perturbation de certains aspects du fonctionnement cognitif soit indirectement impliquée dans la réduction du QI, comme peuvent inciter à le penser les particularités du profil intellectuel.

En l'occurrence, le profil QIV-QIP des patients apparaît globalement similaire à celui des NC, une fois les différences de niveau parental contrôlées, sans dissociation conformément à la majorité des travaux (voir North & al., 1997). A ce sujet, la supériorité générale (au niveau du groupe dans son ensemble) observée pour l'échelle verbale s'explique probablement en

partie par l'ancienneté des normes de la WISC-III, mais semble aussi et surtout tributaire du niveau scolaire parental significativement supérieur des enfants contrôles. Ce facteur, compte tenu de son lien privilégié avec l'intelligence cristallisée, contribue à produire la dissociation du QI en faveur de l'échelle verbale chez les témoins, non retrouvée chez les NF1. L'impact du facteur socio-culturel est confirmé par le fait que l'interaction précédente disparaît lorsque ce facteur est contrôlé dans les analyses statistiques, même si sa tendance à « hypertrophier » les compétences verbales de l'échantillon dans son ensemble perdure légèrement.

Pour autant, si la totalité des sous-tests verbaux est affaiblie chez les NF1, ce n'est pas le cas des sous-tests de performance. En ce qui concerne le QIV, l'écart à Similitudes et Vocabulaire renvoie à de probables carences lexicales, dont le degré d'exigence moindre à Information et Compréhension explique potentiellement un déficit moins marqué. Par ailleurs, le fléchissement accru d'Arithmétique évoque des problèmes logico-mathématiques (non explorés ici) mais peut aussi être le reflet des carences de la MDT et des stratégies de résolution de problèmes. Ces derniers aspects, en particulier la MDT et surtout l'affaiblissement des capacités de stockage et d'attention partagée (voir plus loin), sont susceptibles d'expliquer les difficultés modérées d'intégration syntaxique à Compréhension de consignes, conformément à certaines données de la littérature (Mazzocco & al., 1995).

Au niveau non verbal, Complètement d'images et Arrangement d'images sont préservés, orientant vers une préservation des gnosies visuelles, particulièrement sollicitées dans ces tâches. En revanche, l'épreuve la plus altérée (Cubes) peut évoquer les perturbations visuo-spatiales souvent rapportées, dont la gêne pourrait aussi retentir sur l'Assemblage d'objets, mais de manière moins marquée (le caractère plus signifiant du matériel facilitant peut-être la performance). L'affaiblissement (non significatif) du Code peut aussi relever de la sphère praxique, plus précisément sur le plan grapho-moteur. Il n'est cependant pas exclu que les troubles exécutifs puissent être préférentiellement impliqués dans ces 3 derniers sous-tests. En revanche, la vitesse de traitement peut difficilement être mise en cause compte tenu de la préservation de plusieurs tests chronométrés et de la majorité des épreuves contrôles en temps limité (CCTT Partie 1, DT condition simple, Hayling temps A, Cartes à jouer Partie 1).

Il faut insister sur l'importance des résultats de QI, pour deux raisons au moins. Ils permettent d'abord de rappeler que les NF1 présentent un réel potentiel intellectuel. Il s'agit là d'un aspect essentiel pour les patients et leur famille dont les conséquences physiologiques et psychologiques de la maladie ont laissé apparaître, à plusieurs reprises lors des consultations, une dévalorisation et une perte de confiance. Ensuite, et d'une certaine façon paradoxalement,

les scores corrects de QI pour la plupart des patients expliquent pourquoi leurs troubles neuropsychologiques ont tendance à être sous-estimés voire négligés. En effet, les évaluations réalisées par les services de psychologie scolaire, basées au mieux exclusivement sur un test de QI et éventuellement complétés par les bilans orthophoniques, présentent le risque ne pas se révéler suffisamment sensibles pour alerter sur des troubles neuropsychologiques autres que ceux touchant les apprentissages classiques (lecture, écriture, calcul). La « lecture » neuropsychologique de l'affaiblissement de certains sous-tests proposée ici ne résout pas le manque de sensibilité des tests de QI mais laisse entrevoir des indices suggérant de compléter plus *systématiquement* les investigations par un bilan neuropsychologique *exhaustif*.

Par ailleurs, nos données confirment l'hypothèse d'un trouble du traitement visuo-spatial dans la NF1, conformément à la majorité des travaux ayant utilisé des tests similaires (Levine & al., 2006 ; North, 2000 ; North & al., 1997 ; Ozonoff, 1999). Le fait que les performances visuo-spatiales restent déficitaires après prise en compte du QI tend à favoriser l'idée d'un déficit *spécifique* dans la mesure où il persiste au-delà de ce que prédit l'affaiblissement du QI, conformément aux suggestions méthodologiques de Ozonoff (1999). En regard des rares études ayant contrôlé le facteur intellectuel, ces résultats sont conformes avec ceux de Hyman et al. (2005) et non ceux de Cutting, Koth et Denckla (2000).

La préservation attendue des gnosies visuelles n'est en revanche que partiellement vérifiée. En effet, si les performances des patients sont équivalentes aux NC aux sous-tests des Figures identiques et d'Appariement fonctionnel du PEGV, elles sont significativement affaiblies aux Figures enchevêtrées. Ceci étant, plusieurs indices laissent penser que les capacités de reconnaissance des images apparaissent globalement fonctionnelles, que ce soit à travers l'Appariement fonctionnel, ou sur la base de la réussite aux sous-tests de QI mettant en jeu ces capacités (Complètement et Arrangement d'images). Les gnosies visuelles semblent donc opérantes, à l'étage perceptif et associatif. Dès lors, il n'est pas exclu que d'autres facteurs, en particulier exécutifs, puissent être impliqués dans l'échec aux Figures enchevêtrées. En effet, la réussite à cette tâche implique, en plus d'une composante de *prise de décision* face à des choix multiples, la nécessité *d'inhiber* temporairement certains aspects de la scène visuelle cible pour mieux cerner les autres. L'exigence d'une représentation mentale à la fois de chaque item et de l'ensemble des items superposés sollicite aussi nécessairement des capacités de *MDT* et *d'attention partagée*. Enfin, *l'impulsivité* risque de perturber d'autant plus cette épreuve qu'elle nécessite une vérification préalable de l'ensemble des réponses possibles, dont certaines sont visuellement trompeuses.

6.2. NF1 et dysfonctionnement exécutif : une confirmation

Conformément aux indices de dysfonctionnement exécutif pressentis dans la littérature, la majorité des résultats tend à valider l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif chez l'enfant NF1. En accord avec cette idée, l'étude des profils a mis en évidence que 92% des patients étaient dysexécutifs pour au moins un aspect des FE.

En ce qui concerne la **planification**, 5 des 7 tâches proposées ont été échouées par les patients. Le déficit aux Labyrinthes contredit les données de Joy et al. (1995) et peut s'expliquer par la prise en compte ici d'un indice plus sensible (nombre total d'erreurs et non score de réussite avec un taux d'erreurs plafonné par item) ainsi que par une taille d'échantillon plus conséquente. Par ailleurs, si l'échec à la ROF est conforme aux études sur le sujet (Chapman & al., 1996 ; Descheemaeker & al., 2005 ; Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; Mazzocco & al., 1995), la méthodologie proposée (programme versus copie spontanée) permet d'aller plus loin dans l'analyse clinique de cette tâche multi-composite, dont l'échec spontané ne préjuge pas des processus déficitaires sous-jacents. Le net bénéfice apporté par une aide à la planification par étapes a permis de montrer que tous les enfants (NF1 et NC) se montraient immatures sur le plan exécutif, l'effet proportionnellement plus marqué pour les patients démontrant cependant que le manque d'efficacité des stratégies est symptomatique dans la NF1. Pour autant, l'absence de « normalisation » des scores des patients même avec le programme tend à indiquer que le défaut de planification n'est pas le seul responsable de l'échec en copie spontanée. Le déficit résiduel peut donc être attribué soit aux carences visuo-spatiales constatées précédemment décrites, soit à une insuffisance de la sphère praxique visuo-constructive proprement dite (soit encore les deux). L'échec des NF1 relevé par ailleurs à la TOL rejoint les résultats de Hyman et al. (2005), la perturbation également constatée pour le non-respect de règles pouvant cependant renvoyer à l'implication parallèle d'un autre aspect défaillant des FE : l'inhibition (voir discussion plus loin).

La sensibilité de la pathologie aux épreuves à valence écologique est paradoxalement plus mitigée. En effet, les tests de l'Eau et des Clés sont déficitaires mais pas le Zoo et les 6P. Comment expliquer la préservation des deux dernières tâches *si l'on admet* que toutes ces épreuves sont censées appréhender d'une manière ou d'une autre la planification ? Il est en fait probable que les 6P soit une épreuve trop structurée par les consignes, extrêmement explicites, prolongées et concrétisées par des exemples très précis que l'enfant, s'il les applique à la lettre, peut mettre à profit. Cette procédure réduit certainement la dimension plus

« ouverte » (“open-ended”) caractéristique de l’approche écologique (Shallice & Burgess, 1991 ; Wilson & al., 1997). Il est également possible que certains aspects de la cotation atténuent sa sensibilité. Ainsi, le non respect de règles est plafonné à 3 (un par partie), alors qu’il n’est pas rare que l’enfant reproduise ce type d’erreur plusieurs fois au décours du test. Cette absence de prise en compte de ruptures de règles répétées limite les possibilités de distinction clinique inter-individuelle, d’autant que ce type de mesure s’est révélé sensible dans d’autres épreuves (TOL). La corrélation faible mais significative des 6P avec le MFFT évoque d’ailleurs la possibilité que l’impulsivité favorise la survenue de ruptures de règles. Le manque de sensibilité au Zoo est probablement d’origine différente dans la mesure où la tâche apparaît peu réussie par l’ensemble des enfants, renvoyant peut-être davantage dans ce cas à un effet plancher pour les âges étudiés. Le caractère particulièrement ludique du test est par exemple susceptible d’expliquer les faibles performances, y compris des contrôles, dans la mesure où la confrontation amusée au monde animalier a pu entraîner un manque de concentration délétère pour le respect des consignes. La citation de cette épreuve comme l’une des plus appréciées à l’issue du bilan peut conforter cette idée.

Toutes les tâches de **contrôle inhibiteur** sont échouées par les NF1 dans notre étude. L’hypothèse d’un trouble d’inhibition chez l’enfant NF1 est donc confirmée, et vient appuyer des données antérieures de la littérature ayant objectivé des perturbations dans des tâches isolées de type Stroop (Descheemaeker & al., 2005 ; Ferner & al., 1996) ou “Go/No-Go” (Mazzocco & al., 1995). L’absence de lisibilité des indices utilisés dans ces études empêche cependant une comparaison affinée. Par ailleurs, le déficit marqué d’attention sélective au $T2B_1$ ici vient contredire l’absence de déficit relevé au TEACh (Recherche dans le ciel) par Hyman et al. (2005). Il est cependant possible que la tâche proposée ici soit plus difficile, surchargeant dès lors plus facilement les ressources des enfants. Elle est aussi d’une durée plus longue, rappelant l’échec relevé dans des tâches d’attention soutenue sélective de type CPT (Descheemaeker & al., 2005 ; Ferner & al., 1996, mais voir Dilts & al., 1996 pour des résultats différents). Sur la base de la classification de Friedman et Miyake (2004), les patients NF1 présenteraient donc un défaut d’inhibition au niveau des étapes de *filtrage* (résistance à l’interférence ou attention sélective : $T2B_1$, Statue) et de *blocage* (inhibition d’une réponse prépondérante : Cogner & Frapper, Stroop, Hayling, MFFT). La fonction de *suppression* n’a pas été évaluée en tant que telle par un paradigme d’interférence proactive mais certaines tâches de “shifting” que nous aborderons plus loin (Cartes à jouer) s’en approchent, leur échec évoquant donc une atteinte des différents types de processus inhibiteurs dans la NF1.

Le déficit potentiel des **capacités de MDT**, bien qu'évalué de manière beaucoup trop grossière par le sous-test Mémoire des Chiffres de la WISC-III, rejoint celui constaté par Mazzocco et al. (1995) ainsi que par Ferner et al. (1996) à cette même épreuve et contredit les observations de Eliason (1986). Conformément aux résultats de Hyman et al. (2005), nous avons constaté un déficit dans une tâche de MDT uniquement lorsque la composante de maintien temporaire des données (empan de chiffres endroit) était requise, l'implication d'une manipulation de l'information stockée (différence empan de chiffres envers versus endroit) ne contribuant pas à un déficit spécifique. Si ce résultat oriente vers une faiblesse des tâches de MDT, les moyens de "testing" utilisés ici sont largement insuffisants pour préciser la nature exacte des difficultés. Il est en outre probable que les autres aspects du fonctionnement exécutif influencent les performances, même si les seules corrélations significatives avec cette épreuve concernaient des tâches d'inhibition (MFFT, Hayling). Si ces corrélations n'indiquent pas le sens des relations entre les concepts, elles rappellent les propositions théoriques associant plus spécifiquement inhibition et MDT dans le cadre du développement cognitif (Dennis, 2006 ; Pascual-Leone, 1969 ; Roberts & Pennington, 1996).

Les enfants NF1 apparaissent également en difficulté en situation d'**attention partagée**, lorsqu'il s'agit de coordonner l'analyse de plusieurs éléments simultanément. Si ce pattern n'est pas significatif à la DT, il l'est au $T2B_2$. Dans le cas de la DT, les patients ont cependant tendance à être en difficulté de manière accrue par rapport aux NC en situation de tâche double pour l'épreuve motrice (effet proche de la significativité). Ce résultat est probablement révélateur d'une difficulté de coordination de tâches doubles chez les NF1, si l'on tient compte de la -probable- mauvaise sensibilité de l'épreuve. En effet, la réalisation des tâches en condition double n'apparaît pas plus difficile qu'en condition simple pour l'ensemble des enfants, avec cependant une hétérogénéité très marquée des performances en situation de tâche double. Il est donc plausible que la réalisation simultanée des deux tâches ne sollicite pas suffisamment de ressources, probablement compte tenu d'une automatisation rapide des tâches individuelles réalisées au préalable. Le niveau de supraspan est peut-être trop faible et la tâche motrice trop facile. En ce qui concerne le $T2B_2$, nous avons cherché à savoir dans quelle mesure le déficit relevé aux différents indices pouvait être analysé en tenant compte de l'échec préalable en situation d'attention sélective ($T2B_1$). Les résultats indiquent que les patients ne régulent pas autant leur vitesse de traitement que les NC entre les conditions simple et double (alors qu'ils étaient plus lents au $T2B_1$, ils sont équivalents aux NC en terme de vitesse au $T2B_2$). Dans le même temps, leur taux d'inexactitude s'accentue : la vitesse de

traitement élevée fait donc contre-poids avec l'inexactitude, et permet que la perte de rendement par rapport au $T2B_1$ soit finalement proche des NC, mais pour de mauvaises raisons. Autrement dit, la vitesse de traitement, peu régulée par rapport à la situation d'attention sélective en regard des NC, « dope » artificiellement le rendement mais s'effectue au détriment de l'exactitude. Nous pouvons conclure à des difficultés d'attention partagée et de coordination des tâches doubles chez les NF1, intriquées à une mauvaise capacité d'adaptation aux exigences imposées par le changement d'exercice. Cette conclusion est concordante avec les résultats de Ferner et al. (1996) mais pas ceux de Hyman et al. (2005).

En ce qui concerne les capacités de "**shifting**", les résultats relatifs à la flexibilité *spontanée* en modalité verbale sont en adéquation avec la plupart des travaux de la littérature, qui ont montré une préservation de la FV (Billingsley & al., 2003 ; Hofman & al., 1994 ; Hyman & al., 2005 ; Mazzocco & al., 1995). Cependant, et conformément aux constats de Hyman et al. (2005), nous relevons un léger décalage global des scores en FV sémantique et phonémique. Ce décalage est cependant probablement davantage lié à l'affaiblissement des compétences verbales et langagières classiquement décrit chez l'enfant NF1, et qui transparaît ici à travers le QIV, qu'à un réel défaut de flexibilité spontanée. Si le déficit est significatif en modalité figurale, l'exigence visuo-spatiale de la tâche remet en doute la spécificité exécutive de l'échec (comme le confirment les analyses de co-variance discutées plus loin). Certaines variables complémentaires incitent pourtant à favoriser une hypothèse malgré tout dysexécutive pour expliquer le manque d'efficacité des patients à cette tâche. En effet, le nombre moyen de traits réalisé tend à être accru chez les enfants NF1 par rapport aux contrôles. Or, plus les dessins comportent des traits, plus l'enfant s'expose à entamer son capital temps et ainsi sa productivité. Bien que non significatif, ce dernier constat est difficilement attribuable aux problèmes d'ordre visuo-spatial, et favorise, plutôt qu'un défaut de "shifting", l'hypothèse de stratégies organisationnelles peu rentables -à corréler avec les troubles de planification précédemment décrits-. Ce type d'indice rappelle également que différentes mesures d'une tâche donnée ne renvoient pas forcément au même processus.

Si les capacités de flexibilité spontanée apparaissent globalement préservées, ce n'est pas le cas du "shifting" *réactif*. Les NF1 sont en difficulté lorsque le plan formulé au départ doit changer de manière inopinée, sur la base des "feedbacks" fournis par l'examinateur, que ce soit lors d'une tâche de classement de cartes (ECST) ou de déduction de règles logiques (Brixton). S'il n'y a pas de précédent avec le Brixton dans la littérature, l'échec à l'ECST est en contradiction avec les données de Hyman et al. (2003) au WCST, mais rappelle celui

constaté par d'autres en terme de catégories (Hofman & al., 1994 ; Mazzocco & al., 1995). Contrairement à la dernière étude mentionnée, l'indice de persévérations était aussi déficitaire dans notre travail. La procédure expérimentale utilisée avec l'ECST permet peut-être une plus grande sensibilité aux difficultés de "shifting" que pour la version classique du WCST, eu égard à la réduction des artefacts méthodologiques à l'origine de confusions dans la lecture de l'épreuve classique. Elle permet surtout d'affiner l'analyse des processus en jeu et d'exclure *a priori* un problème de catégorisation en tant que tel pour cibler un défaut de "shifting".

Pour les tâches de flexibilité dans lesquelles il s'agit de ré-analyser une même tâche avec une règle différente *préalablement fixée*, les résultats sont mitigés. L'échec aux Cartes à jouer conforte les difficultés de "shifting" précédentes mais pas le CCTT. Contrairement aux autres, cette dernière tâche impose une alternance que l'enfant peut probablement plus facilement anticiper, dans la mesure où elle est rapidement systématique (voire routinière). De plus, contrairement aux Cartes pour lesquelles les stimuli sont strictement les mêmes entre la Partie 1 et la Partie 2, les deux versions du CCTT diffèrent très nettement sur le plan visuel (cercles plus nombreux et répartition spatiale différente) et la règle est moins complexe. Autrement dit, le "shifting" est nécessairement rendu plus coûteux par la similarité de la configuration perceptive de la situation et la nature de la règle imposée, comme c'est aussi le cas dans le Brixton et l'ECST. Les exigences moindres au CCTT, minimisées qui plus est par le feedback de l'examinateur en cas d'erreur, sont susceptibles de rendre le "shifting" plus facile et donc moins sensible à la pathologie. Cette hypothèse reste à étayer dans la mesure où d'autres études ont relevé un déficit dans d'autres versions plus classiques du TMT (Descheemaeker & al., 2005 ; Varnhagen & al., 1988), cependant controversé (Hyman & al., 2003). L'absence de lisibilité des variables utilisées et de la partie considérée limite cet aspect de la discussion.

Enfin, et malgré le peu de corrélations entre les tests d'inhibition et de "shifting", les troubles de flexibilité relevés chez les NF1 peuvent être rapprochés d'une perturbation de la fonction de *suppression* de l'inhibition ou de résistance à l'interférence proactive (Friedman & Miyake, 2004). Dans le sens de cette idée, les patients se sont toujours montrés capables, pendant ou après les épreuves, de restituer correctement les règles de classement (notamment ECST, Cartes à jouer), sans pour autant parvenir à les appliquer en situation, comme si le renforcement antérieur empêchait la nouvelle règle de s'implanter. Autrement dit, les patients ne parviendraient pas assimiler la dernière règle de manière suffisamment souple, la sur-activation de celle précédemment apprise et renforcée en MDT entraînant un recours privilégié à cette dernière. Les capacités d'adaptation s'en trouvent là-aussi affectées.

6.3. Les troubles exécutifs : spécificité et dissociations

La question de la spécificité

Parmi les 4 épreuves de **planification** perturbées pour lesquelles une analyse de covariance était possible (Labyrinthes, TOL, ROF, Clés), aucune ne s'explique par le niveau intellectuel, ce qui est confirmé par le peu de corrélations entre les tests exécutifs et le QIV. En revanche, les troubles visuo-spatiaux suffisent à expliquer la majeure partie de l'échec pour les Clés et la TOL. Cependant, si les corrélations confirment une variance partagée entre le traitement visuo-spatial et les Clés, ce n'est pas le cas pour le score de réussite à la TOL, ce qui remet en question l'idée que les difficultés de planification à cette épreuve soient essentiellement liées aux troubles visuo-spatiaux. Notre hypothèse selon laquelle les difficultés visuo-spatiales ne suffiraient pas à expliquer les troubles exécutifs est donc en grande partie confirmée pour la planification, tandis qu'elle l'est totalement pour le niveau intellectuel.

De même, 4 des 6 mesures **d'inhibition/attention/MDT** pour lesquelles un contrôle du QI était possible restent déficitaires (MFFT, $T2B_1$, $T2B_2$, MC) sachant que pour le Stroop, l'effet est proche de la significativité pour la mesure de temps. Les données illustrent donc que les troubles d'inhibition ne sont pas explicables (ou tout au moins pas totalement) par le QI plus faible des patients, ce qui n'a pas été montré jusqu'à présent à notre connaissance. En effet, Ferner et al. (1996) avaient contrôlé l'impact du QI sur les erreurs au Stroop mais l'étendue d'âge de l'échantillon des patients était très large (avec une moyenne proche de 28 ans). De la même façon, nous pouvions supposer que certains déficits inhibiteurs pouvaient être liés à l'implication des troubles visuo-spatiaux. C'est le cas potentiel du MFFT et du $T2B_1$, comme peuvent le suggérer les corrélations faibles mais significatives entre ces épreuves et les Flèches, tandis que le Hayling et le Stroop, à dominante verbale, ne semblent pas partager de variance commune. Ceci étant, les effets restent significatifs au MFFT et au $T2B_1$ lorsque les compétences visuo-spatiales sont contrôlées, confortant l'hypothèse d'un trouble exécutif indépendant des aspects instrumentaux.

Pour le MFFT, il n'est pas étonnant que le déficit persiste après prise en compte des compétences visuo-spatiales, dans la mesure où cliniquement, l'impulsivité observée chez plusieurs patients était liée au fait qu'ils fournissaient leur première réponse en moins de 15 secondes, temps nettement insuffisant pour analyser de manière fiable l'ensemble des dessins et donc limiter le risque d'erreurs. De plus, ces mêmes patients commettaient généralement d'autres erreurs successives en l'espace de quelques secondes supplémentaires, laps de temps

trop court pour effectuer une analyse visuo-spatiale complémentaire. Ce type de comportement rappelle le *défaut d'adaptation stratégique*, interprété en terme de déficit de *contrôle* du SAS, décrit par Shallice et al. (2002) chez les enfants TDA/H, dont les performances dans une tâche d'attention soutenue étaient caractérisées par le fait qu'ils n'ajustaient pas leur temps de réponse après la survenue d'une fausse alarme. Les difficultés d'adaptation entre le $T2B_1$ et le $T2B_2$ argumentées précédemment chez les patients NF1 de notre échantillon (voir p. 223) coïncident également avec cette idée.

Enfin, après contrôle du QI ou des compétences visuo-spatiales, il ne persiste pas de déficit de **flexibilité** spontanée (modalité figurale). En revanche, le défaut de flexibilité réactive (ECST, Brixton) ne saurait être expliqué -ou tout au moins pas suffisamment- par le QI ou les troubles visuo-spatiaux. Si l'abaissement du niveau intellectuel ou les troubles visuo-spatiaux contribuent à l'expliquer, le dysfonctionnement exécutif reste donc significatif la plupart du temps, en accord avec la notion de trouble spécifique supposée initialement.

D'un point de vue méthodologique, la procédure de co-variance utilisée pour attester de la spécificité des troubles exécutifs est discutable, puisque la mesure visuo-spatiale choisie en co-variable comprend intrinsèquement une dimension exécutive, que ce soit dans la composante de choix multiples qu'elle implique, ou à travers la nécessité de ne pas se précipiter pour considérer l'ensemble des paramètres. Réaliser une analyse de co-variance sur les tâches exécutives en contrôlant le traitement visuo-spatial revient donc à expliquer les troubles exécutifs *par d'autres processus exécutifs*, voire les mêmes, ce qui affaiblit les effets initiaux sans pour autant garantir que l'on contrôle bien les facteurs instrumentaux.

Plutôt qu'une analyse de co-variance, la déclinaison de la tâche en plusieurs variantes selon les paramètres manipulés (Rabbitt, 1997) offre la perspective de dissocier de manière plus épurée l'implication relative des processus engagés. Cette alternative entérine l'idée d'une perturbation spécifique du processus de planification à la ROF, contrairement à une procédure de régression classique (Hyman & al., 2005). En effet, le programme permet aux NF1 d'atteindre le niveau des NC en copie spontanée, constituant une réelle prothèse fonctionnelle comblant le déficit exécutif spontanément éprouvé par les patients. Les commentaires des patients mais aussi, dans une moindre mesure, des témoins, sont apparus à ce sujet éloquents, les enfants expliquant clairement leurs difficultés pour s'organiser spontanément et le bénéfice apporté par le découpage en séquences de leur dessin. Ceci étant, le score obtenu grâce au programme par les malades reste inférieur à celui des témoins, incitant à penser que si les troubles exécutifs constituent un facteur explicatif *déterminant* dans l'échec à la ROF,

d'autres facteurs interviennent aussi partiellement dans les difficultés de copie. Parmi ces facteurs, les difficultés visuo-spatiales constituent un candidat possible, tout comme les aspects praxiques a proprement parler. Il n'est cependant pas exclu que *d'autres aspects exécutifs* soient aussi impliqués, tels qu'un défaut d'attention sélective ou une impulsivité, relevés par ailleurs de manière spécifique. Si l'absence de corrélations entre ces mesures et la ROF empêche de valider plus clairement cette idée, d'autres indices vont en ce sens, comme par exemple le temps de réalisation de la copie à la ROF, légèrement plus rapide chez les patients (20 secondes de moins environ, effet cependant non significatif) et l'absence, souvent constatée cliniquement, de vérification des éventuelles omissions.

L'étude de profils tend à confirmer une relative indépendance des FE vis-à-vis du niveau intellectuel. En effet, près de 94% des patients avec un déficit exécutif, pour au moins l'un des processus (planification, inhibition ou "shifting"), présentent un niveau intellectuel non déficitaire par rapport aux contrôles, pour l'un des QI au moins. Par rapport aux normes classiques de Wechsler, 31 des 33 patients considérés comme dysexécutifs ont au moins un de leur QI situé entre la zone normale faible et supérieure (étendue : 80-121). Par ailleurs, un bon niveau intellectuel n'est pas garant d'une préservation des FE. Ainsi, si les 3 patients non dysexécutifs ont un QI normal, plusieurs enfants NF1 (une dizaine environ), pourtant caractérisés par un niveau intellectuel *supra-normal*, présentent un déficit exécutif pour une ou plusieurs FE. Ces constats interrogent à nouveau la pertinence des examens psychologiques basés exclusivement sur le QI pour repérer l'existence d'un trouble exécutif (ce qui n'interdit pas pour autant de réaliser une lecture neuropsychologique des tests de QI). Ils remettent également en question l'association privilégiée entre FE et QIP, tout au moins de façon systématique.

Enfin, l'étude des profils tend à indiquer que seul un peu plus d'un enfant sur deux montre une co-occurrence des troubles exécutifs et visuo-spatiaux, confirmant la relative indépendance des déficits à ces niveaux. Ceci étant, le fait que les troubles visuo-spatiaux ne soient pas observés lorsque les patients ne sont pas dysexécutifs pourrait inciter à penser, à l'instar de certaines analyses de co-variance, que les troubles exécutifs sont souvent responsables de la survenue des perturbations visuo-spatiales. Cette interprétation est plus fragile dans le cadre des troubles visuo-gnosiques dans la mesure où un des trois patients non dysexécutifs est en échec dans les épreuves perceptives du PEGV. Cependant, ce patient, bien que non « classé » comme dysexécutif d'après nos critères, présente plus de difficultés que les deux autres lorsque l'on se base sur l'ensemble des tâches perturbées et sur le score alpha

(4 épreuves échouées contre seulement 1 pour les deux autres patients). De plus, il est le seul à être en échec dans une tâche d'inhibition (Stroop) dont l'implication préférentielle dans les épreuves perceptives du PEGV n'est pas improbable, compte tenu de l'inhibition des distracteurs qu'elles sollicitent, entre autres.

La question de la dissociation

Il n'apparaît pas de dissociation selon le processus exécutif à l'échelle du groupe, dans la mesure où chacun d'eux apparaît perturbé, en accord avec notre supposition initiale. De manière confirmatoire, l'analyse discriminante montre qu'une bonne prédiction de classification des participants repose sur la prise en compte de *l'ensemble* des processus exécutifs. Cependant, une approbation plus nuancée mérite probablement d'être apportée, à la lumière des observations complémentaires recueillies par l'étude des profils.

Cette dernière méthode constitue une approche complémentaire pour entériner l'idée d'une possible dissociation des processus exécutifs perturbés dans la NF1, cette fois à l'échelle individuelle. En effet, si 8% des patients présentent une perturbation de l'ensemble des FE, 83% sont caractérisés par un déficit touchant sélectivement un ou deux des trois processus distingués. Parmi les profils dysexécutifs obtenus, seul celui associant une perturbation sélective commune de la planification et du "shifting" n'a pas été observé, illustrant possiblement une plus grande indépendance de ces deux aspects au sein du fonctionnement exécutif. Comparativement, les liens entre *planification et inhibition* semblent plus fréquents puisque 14% des NF1 peuvent présenter une atteinte simultanée de ces deux facteurs, conformément aux liens déjà évoqués par exemple entre impulsivité et manque d'efficacité des stratégies de planification. Lorsque deux processus sont atteints, le profil le plus fréquent concerne cependant *l'inhibition et la flexibilité* (28% des patients) dont le lien fonctionnel privilégié a déjà été évoqué, notamment au niveau du concept d'interférence proactive et dans la définition même de ces processus (Van der Linden & al., 2000). Les autres patients, soit quasiment la moitié, présentent un déficit isolé d'une FE, les doubles dissociations obtenues illustrant une *indépendance au moins partielle* de ces différents aspects du fonctionnement exécutif. En outre, un trouble de MDT et/ou d'attention partagée est préférentiellement observé lorsque 2 des 3 facteurs exécutifs au moins sont perturbés, et *systématiquement* quand les 3 facteurs sont échoués, illustrant l'inter-dépendance de l'ensemble de ces concepts. Enfin, et conformément aux effets mis en évidence dans les analyses de groupe, l'inhibition semble l'aspect le plus sensible chez l'enfant NF1 (78% des patients déficitaires), le "shifting" l'étant

moins (47%) mais davantage que la planification (25%). Ces résultats restent bien entendu tributaires du caractère artificiel des critères et épreuves choisis.

Au vu des résultats de l'étude de profils, le dysfonctionnement exécutif des NF1 est caractérisé autant par sa fréquence (9 patients sur 10) que par la variabilité des profils qui le définissent (6 patterns différents). Si l'évaluation des FE est restreinte à quelques épreuves qui ne sont pas discriminantes et/ou qui recouvrent une partie seulement des processus exécutifs, il y a une forte probabilité pour que les troubles passent inaperçus. Les résultats de l'analyse discriminante confirment cette idée en montrant que les FE constituent un facteur de discrimination fiable (approchant les 100% de classification correcte) pour peu que plusieurs tests soient administrés et qu'ils recouvrent les différents processus exécutifs. Autrement dit, une évaluation des FE *la plus exhaustive possible* constitue la meilleure garantie pour limiter le risque d'erreurs de classement. Cette précaution permet sans ambiguïté d'identifier les contrôles (prédiction parfaite) mais n'est pas totalement fiable chez les malades. Et pour cause, la confrontation des patients mal classés dans l'analyse discriminante (n=5) à l'étude des profils permet d'expliquer ce manque de fiabilité par *l'hétérogénéité* du phénotype des NF1. Chez ces quelques patients, les troubles exécutifs sont absents ou tout au plus discrets, si bien qu'ils sont globalement comparables aux témoins.

Le caractère dissocié de l'atteinte exécutive, au-delà des implications théoriques qu'il entraîne et des questions plus générales qu'il suscite (voir Chapitre 6.7., p. 246), illustre une forte hétérogénéité qui, si elle n'est pas forcément pathognomonique de la NF1 à l'étage exécutif, se surajoute néanmoins à la variabilité décrite pour les autres aspects du phénotype cognitif et physique dans la maladie. Dans ce contexte, les capacités de MDT mériteraient une exploration plus exhaustive (en s'attachant en particulier à dissocier l'implication de la boucle phonologique du calepin visuo-spatial), associée à une étude de leurs liens avec les autres aspects exécutifs, à l'instar des propositions de Dennis (2006). D'autres aspects du fonctionnement exécutif tels que la *métacognition* pourraient également être examinés. De même, une évaluation des aspects plus « affectifs » du fonctionnement exécutif tels que la *prise de décision* serait nécessaire pour affiner l'analyse sémiologique. Des perspectives d'analyse supplémentaire pourraient en outre être proposées, via la *théorie de l'esprit*.

6.4. Retentissement des troubles exécutifs

Nous avons cherché à savoir dans quelle mesure les perturbations **visuo-spatiales**, fréquemment rapportées dans la NF1 (Cutting & al., 2004 ; Levine & al., 2006 ; North & al., 1997 ; Ozonoff, 1999) et retrouvées dans notre échantillon aux Flèches, pouvaient être la conséquence des défauts de planification et d'inhibition. Cette hypothèse ne concernait pas le "shifting", a priori non impliqué, ou du moins de manière peu évidente, dans ce type de tâche visuo-spatiale. Les analyses de covariance réalisées sur les Flèches en maintenant constants les scores de *planification* n'ont pas confirmé l'hypothèse que le déficit visuo-spatial puisse être attribué à un problème exécutif spécifique, bien que ce facteur y contribue. Les analyses de covariance réalisées en considérant les tâches d'*inhibition* montrent que si les troubles d'attention sélective visuelle ($T2B_1$) ou d'inhibition d'une réponse prépondérante (Stroop, Hayling) ne permettent pas d'expliquer les troubles visuo-spatiaux, l'impulsivité (MFFT) y contribue de façon très significative, puisque l'effet disparaît aux Flèches. Autrement dit, l'impulsivité exacerbée des NF1 pourrait être en grande partie responsable de l'échec dans les tâches visuo-spatiales. En effet, avant de fournir sa réponse, l'enfant doit considérer l'ensemble des alternatives qui s'offrent à lui, puis valider un choix. Or les distracteurs sont visuellement proches de la cible et le risque d'erreur est élevé si l'enfant se fie de façon impulsive à une solution à première vue évidente. L'analyse nécessite donc de différer *a minima* la réponse, c'est-à-dire *inhiber* une réponse immédiate sous réserve qu'elle n'ait pas été suffisamment contrôlée. Cette hypothèse est à nuancer car le MFFT et les Flèches impliquent des compétences visuo-spatiales communes, qu'une analyse de co-variance capte nécessairement. De plus, le temps de réponse aux Flèches est globalement plus lent chez les NF1.

Ceci étant, pour certains patients, l'impulsivité est telle (temps de latence minime au MFFT) qu'elle est délétère pour la performance aux Flèches, l'impulsivité de ces enfants se retrouvant à travers un temps de réponse *plus court* que la moyenne à la tâche visuo-spatiale, dont le score de réussite est insuffisant par ailleurs. L'hypothèse d'un déficit d'inhibition en amont de l'échec aux Flèches apparaît en outre cohérente au regard de l'excès de NRR à la TOL chez les NF1, cet indice étant négativement corrélé aux performances visuo-spatiales chez les NC. Or, le NRR n'implique pas de traitement visuo-spatial en soi, ce qui pourrait favoriser l'idée qu'un défaut de contrôle inhibiteur parasite *in fine* la réussite visuo-spatiale. L'absence de corrélation entre le NRR à la TOL et le MFFT pourrait suggérer que ces mesures font appel à deux types d'inhibition, la première de nature *comportementale*, la

seconde prenant la forme d'une impulsivité *cognitive*, lesquelles sont néanmoins toutes deux potentiellement impliquées dans l'échec visuo-spatial de l'enfant NF1. Enfin, et à l'instar des propositions explicatives de l'échec aux Figures enchevêtrées, il est probable que d'autres aspects du fonctionnement exécutif, non pris en compte ici, tels que la prise de décision ou la MDT visuo-spatiale, particulièrement sollicitées, soient impliquées dans les difficultés éprouvées par les patients aux Flèches.

De manière similaire, mais avec une procédure non plus basée sur la covariance mais sur la « soustraction » de différentes modalités de passation d'une même tâche, nous avons validé l'hypothèse d'un *défaut de planification* comme explication déterminante dans l'échec d'une épreuve impliquant les **praxies visuo-constructives**. En effet, les patients tirent profit d'une aide à la planification (programme) de manière beaucoup plus importante que les contrôles. Autrement dit, le déficit observé en copie spontanée à la ROF est amoindri grâce à cet aménagement de la procédure et permet aux patients de se rapprocher des performances des témoins. L'absence de normalisation des scores indique que les troubles exécutifs, s'ils contribuent à l'échec visuo-constructif, en partagent la responsabilité avec les compétences praxiques et/ou visuo-spatiales. Cette procédure permet donc, en confiant le processus de planification en cause à une sorte de prothèse externe, de préciser si le déficit instrumental (visuo-constructif) est perturbé de façon déterminante par un déficit significatif voire exclusif des FE.

Enfin, bien que globalement faibles, les corrélations relevées préférentiellement entre plusieurs scores exécutifs et le QIP tendent à conforter l'idée d'une certaine proximité entre **intelligence fluide** et FE (Blair, 2006 ; Duncan & al., 1996). S'il n'est pas possible d'exclure l'éventualité que plusieurs des associations constatées soient surtout le fait de la similarité non verbale du matériel, d'autres liens objectivés avec des épreuves exécutives de nature verbale (FV, Stroop, MC) exclue l'exhaustivité de cette explication. Ces corrélations préférentielles entre QIP et divers aspects des FE laissent donc présager que les troubles exécutifs des patients pénalisent, au moins partiellement, leur développement intellectuel non verbal. Les liens relevés de manière similaire concernant l'**efficience verbale**, bien que moins nombreux et moins marqués, incitent cependant à ne pas négliger le rôle potentiel des troubles exécutifs dans le fléchissement de certaines épreuves verbales également. Les corrélations les plus élevées à ce niveau renvoient cependant à des tâches exécutives dont la composante verbale est au premier plan (FV, Hayling) si bien que les corrélations objectivées relèvent

probablement davantage (ou tout au moins au premier plan) d'une variance partagée relative à la nature verbale du matériel, plus qu'exécutive en tant que telle.

Les **plaintes parentales** recueillies à travers le BRIEF et le DEX-C apparaissent assez concordantes avec les indices dysexécutifs objectivés chez les NF1 aux différents tests. En effet, pour les patients, la totalité des indices composites témoignent de troubles exécutifs au quotidien. Les différentes échelles utilisées dans le cadre du BRIEF ne laissent pas apparaître de dissociation selon le type de FE considéré. Conformément aux résultats obtenus pour les tests, les perturbations semblent concerner autant la planification que l'inhibition ou la flexibilité. Il convient de souligner que les autres aspects du fonctionnement exécutif mesurés grâce à ce questionnaire, bien que non investigués directement dans ce travail, semblent aussi constituer une source de difficulté dans la vie quotidienne (initiative, contrôle émotionnel et contrôle dans une acceptation plus large). Les différentes échelles constituant le DEX-C ne révèlent pas non plus de dissociation particulière chez les NF1 par rapport aux NC, selon la nature des difficultés exécutives appréhendées (Comportement, Cognition, Emotion et Motivation). Les plaintes relatives au dernier item cité sont légèrement moindres pour l'ensemble des parents, sans que les réponses diffèrent entre patients et témoins.

L'étayage du dysfonctionnement exécutif sur la base des plaintes parentales est donc vérifié dans le cadre de la NF1 et vient confirmer plusieurs descriptions similaires effectuées qualitativement (Bawden & al., 1996 ; Chapman & al., 1996 ; Eliason, 1986 ; North & al., 1995 ; Riccardi & Eichner, 1986 ; Stine & Adams, 1989) ou sur la base d'autres questionnaires tel que la CBCL (Descheemaeker & al., 2005 ; Dilts & al., 1996 ; Johnson & al., 1999). Le profil dysexécutif obtenu au BRIEF chez l'enfant NF1 semble se rapprocher de celui obtenu dans certaines pathologies tandis qu'il s'en différencie pour d'autres, orientant vers une relative validité discriminante du BRIEF (Gioia & al., 2000). Des scores élevés à l'ensemble des échelles de la version parent du questionnaire, comme dans la NF1, ont été décrits dans le cadre de plusieurs syndromes neurodéveloppementaux tels que le TDA/H, le TDA/H associé au syndrome de Gilles de la Tourette ou encore l'autisme de haut-niveau, ainsi que dans les pathologies acquises (TCE). En revanche, il a été montré une augmentation sélective du score MI dans le cadre de la prématurité (Anderson, Doyle & Victorian Infant Collaborative Study Group, 2004), de l'échelle de Contrôle émotionnel chez les enfants PCU ou des échelles de MDT et de Planification/structuration chez les dyslexiques (Gioia & al., 2000). Afin d'affiner l'analyse comparative et donc le niveau de spécificité des plaintes exécutives dans la NF1, il conviendrait de comparer directement les scores aux questionnaires

entre différentes populations afin d'apprécier la sévérité relative des troubles, et d'une échelle à l'autre. Avec d'autres critères de prématurité que ceux d'Anderson, Doyle et al. (2004), Gioia et al. (2000) ont ainsi montré une élévation significative des indices du BRIEF (version parent) pour des enfants à poids *extrêmement faible* à la naissance, mais des scores proportionnellement moins élevés pour les indices de métacognition en cas de poids *très faible* à la naissance. De plus, une confrontation des plaintes parentales est à envisager avec celle des enseignants, afin de s'assurer que les troubles exécutifs surviennent indépendamment du contexte et ne sont pas liés à certaines variables psychosociologiques ou psychologiques. Il conviendrait également d'examiner la stabilité des évaluations dans le temps. L'outil semble quoiqu'il en soit relativement fiable du point de vue de sa cohérence interne si l'on considère la très faible proportion de protocoles « discutables » (moins de 4%) et surtout l'absence de protocoles « contradictoires » tant chez les témoins que chez les NF1.

En ce qui concerne le DEX-C, et sur la base des données préliminaires (Emslie & al., 2003), les enfants NF1 de notre étude se situent à un niveau intermédiaire, entre les contrôles sains et les patients souffrant d'hypoglycémie diabétique ou d'hyperplasie congénitale d'une part, et ceux présentant un TDA/H, un TCE ou un trouble envahissant du développement d'autre part. Cette comparaison n'a qu'une valeur indicative, dans la mesure où ces populations sont anglo-saxonnes, les échantillons restreints et les scores basés sur une appréciation des parents *et* des enseignants. Bien que cela reste à vérifier, elle tend à confirmer une validité discriminante de l'outil et un profil dysexécutif relativement spécifique dans la NF1.

Si les questionnaires exécutifs ont permis d'appréhender les troubles des FE au quotidien, ils ont aussi probablement constitué pour les parents une forme d'exutoire permettant d'exprimer les conséquences néfastes de la maladie et le *fardeau* qu'elles occasionnent. Cette dimension mériterait d'être prise en compte via des échelles adaptées. Dans le même ordre d'idées, une appréciation plus approfondie de l'état psychologique des enfants et du vécu de la maladie aurait été souhaitable, afin de tenir compte de leurs répercussions dans le fonctionnement cognitif et en particulier exécutif. En effet, les particularités physiques de la NF1, en particulier les neurofibromes plexiformes disgracieux, sont susceptibles d'entraîner une dévalorisation, une mauvaise estime de soi et un syndrome anxio-dépressif (voir Ferner & al., 1996). Les TA constituent probablement par ailleurs un facteur aggravant, même si leur retentissement sur l'état psychoaffectif reste largement inexploré. Des échelles d'auto-évaluation de ces différents aspects et de leur impact sur les performances cognitives constitueraient dans ce cadre une approche complémentaire essentielle. Enfin, il serait

nécessaire d'affiner l'estimation des difficultés quotidiennes en interrogeant l'enseignant de l'enfant, dans l'optique de contrer partiellement le phénomène de tolérance parentale à la pathologie. Ceci permettrait d'apprécier d'une manière plus globale et nuancée les symptômes envahissants, indépendamment du contexte.

Enfin, l'étude des profils a montré une concordance entre les observations parentales et les troubles exécutifs. Cette convergence se vérifie surtout lorsque les troubles concernent *au moins deux aspects* des FE puisque 4 enfants sur 5 dans cette situation sont décrits comme dysexécutifs au quotidien. Si pour les autres patients, un déni parental quant aux difficultés scolaires et neuropsychologiques peut être invoqué (patient NF_3), l'explication la plus plausible pour les autres renvoient à une certaine banalisation des difficultés en regard des autres complications liées à la maladie. Lorsque les troubles exécutifs concernent *sélectivement un aspect exécutif*, les plaintes sont plus rarement significatives (1/5). Un manque de sensibilité des outils face au caractère modéré de l'atteinte peut être invoqué, auquel s'ajoute le même phénomène de relativisation des symptômes dans le contexte de la maladie (relativisation survenant d'autant plus facilement que les difficultés réelles sont effectivement moins marquées que pour les enfants précédents). A l'inverse, les questionnaires apparaissent parfois sensibles alors que le patient n'est pas dysexécutif (NF_{29}). En effet, *et contrairement* aux deux autres patients non déficitaires, l'enfant NF_{29} présentait des troubles dans 4 tests exécutifs (et certaines tâches visuo-gnosiques) ne donnant cependant pas lieu à une classification « dysexécutive » sur la base des critères. Les questionnaires apparaissent donc sensibles et cohérents avec les indices dysexécutifs, mais ce lien n'est pas systématique et doit inciter à la prudence quant à l'utilisation de ce type de méthode, complémentaire mais insuffisante.

6.5. Perturbation durable des fonctions exécutives ? Eléments de réponse

Le décalage du QI vers la zone normale faible est équivalent indépendamment de l'âge, contrairement aux observations de Riccardi (1992). De même, les performances visuo-spatiales affaiblies aux Flèches et à Orientation sont globalement retrouvées à tout âge. Seuls les NF1 de 7 ans ne sont pas significativement concernés par une proportion accrue d'enfants classés « faibles » à Orientation, bien que qualitativement, cette proportion est 2,5 fois plus élevée chez les patients. On notera par ailleurs que l'ampleur de l'effet statistique est moins marquée chez les plus grands (11-12 ans), témoignant d'une possible tendance à la régression des difficultés des NF1 avec l'âge à cette tâche. Dans l'ensemble, il apparaît néanmoins cohérent de considérer que les troubles visuo-spatiaux sont relativement stables quel que soit l'âge. En ce qui concerne les Figures enchevêtrées, la proportion d'enfants « faibles » parmi les patients, bien qu'encore nettement plus élevée en regard des NC, n'est plus significative à 11-12 ans, évoquant une tendance à la régression avec l'âge. Ce type de pattern a également été relevé au Stroop, avec un temps de lecture (dans la condition contrôle) excessif à 7 ans, qui s'estompe ensuite. La régression des troubles observée entre 7 et 12 ans dans certaines épreuves apparaît donc relative et incomplète, les données ayant plutôt tendance à valider globalement l'hypothèse d'un trouble durable, à la fois sur le plan instrumental et intellectuel.

Concernant les FE, le déficit persiste généralement avec l'âge, que ce soit pour les processus de planification (TOL -score-, Clés, ROF), d'inhibition/MDT (Stroop, Hayling, $T2B_1$ et $T2B_2$, Cogner A, Empans) ou de flexibilité (ECST, Brixton, FF, Cartes à jouer). Bien que la plupart des indices témoigne donc d'un déficit exécutif indépendant de l'âge, plusieurs mesures montrent un profil évolutif caractérisé par une réduction de l'écart à la norme avec l'âge. C'est le cas de certains scores de planification mais surtout d'inhibition, ce pattern n'étant pas retrouvé pour le "shifting". Parmi les indices de planification, seuls le score d'erreurs aux Labyrinthes et le NRR à la TOL (indice relevant d'ailleurs plutôt de l'inhibition) sont concernés, avec des troubles uniquement chez les plus jeunes (respectivement 7 et 7-8 ans). Aux Labyrinthes, on notera cependant que les NF1 les plus âgés (11-12 ans) commettent encore près de 12 erreurs en moyenne, contre seulement 6 pour les NC, l'effet d'interaction avec l'âge étant lié aux bonnes performances des NF1 de 9-10 ans. Signalons qu'une tendance à la régression des difficultés à la ROF est également observée chez les NF1 après 8 ans, mais de manière incomplète. Pour les tâches d'inhibition,

l'interaction est plus fréquente, la moitié des épreuves étant concernée, presque toujours en défaveur des patients les plus jeunes. C'est le cas de l'impulsivité (MFFT) et de deux autres tâches renvoyant aussi à l'inhibition d'une réponse prépondérante (erreurs au Stroop ; Cogner & frapper Partie B). Cependant, pour ces deux dernières tâches, l'effet de la population est avéré pour les 8 ans, et seulement à la limite de la significativité pour les 7 ans. Le déficit d'inhibition n'interagit pas avec l'âge dans les autres mesures (Hayling, $T2B_1$, Cogner & frapper Partie A, Stroop temps). En revanche, un déficit uniquement chez les NF1 les plus grands a été relevé à la Statue, mesure « théoriquement » saturée à 6 ans (voir Klenberg & al., 2001), témoignant d'un possible décalage tardif des performances d'inhibition sans que les symptômes ne soient manifestes chez les plus jeunes. La situation de testing particulière engendrée par ce type de test constitue peut-être un indice plus sensible chez les pré-adolescents, du fait de son caractère atypique et inattendu, voire saugrenu, contrairement aux plus jeunes, dont les situations de jeux s'en rapprochent plus fréquemment et peuvent ainsi contribuer à davantage la banaliser.

Si l'inhibition paraît essentiellement concernée par ce pattern évolutif, l'impulsivité cognitive plus particulièrement pourrait y jouer un rôle central. En effet, l'interaction la plus nette avec l'âge concerne le MFFT. Compte tenu de son impact potentiel sur différents aspects du fonctionnement cognitif, l'impulsivité est susceptible d'expliquer, par ses répercussions sur le style cognitif, les interactions similaires observées dans les autres tâches d'inhibition d'une réponse prépondérante (Cogner & Frapper, Stroop erreurs) mais aussi de planification. Pour la TOL, l'argumentaire tient au fait que l'interaction avec l'âge, observée pour le NRR, n'est pas relevée pour le score de réussite, confortant l'absence de corrélation entre ces deux mesures et la nature probablement différente des processus exécutifs en jeu. Or les liens objectivés entre le NRR et le Stroop tendent à confirmer l'impression clinique déjà évoquée d'un défaut de contrôle inhibiteur sous-tendant le NRR. S'il n'est pas observé de corrélation entre le NRR et le MFFT *chez les témoins*, il est néanmoins probable que l'impulsivité marquée *des NF1* les plus jeunes se manifeste par un NRR excessif. En effet, la plupart des NRR ne semblaient pas délibérés, les patients privilégiant l'exigence de rapidité induite par la consigne, et ayant tendance à prendre simultanément deux boules pour éviter l'étape intermédiaire. La réaction de surprise manifestée lors des recadrages de l'examinateur ainsi que le rappel exact des règles par l'enfant sont compatibles avec cette interprétation. Concernant les erreurs aux Labyrinthes, l'implication de l'inhibition et en particulier de l'impulsivité est probable au vu de la corrélation identifiée avec le MFFT, mais aussi avec le

Hayling et le NRR à la TOL. Cliniquement, l'effet néfaste de l'impulsivité chez les plus jeunes NF1 était perceptible par la précipitation dans les impasses, généralement immédiatement accompagnée d'une correction spontanée. L'impulsivité accrue chez les 7-8 ans peut aussi être incriminée pour rendre compte de l'inexactitude exacerbée préférentiellement chez les NF1 de cet âge en situation d'attention partagée ($T2B_2$), par rapport à la situation d'attention sélective ($T2B_1$). Ainsi, si les patients réduisent *moins* leur vitesse d'analyse que les NC, quel que soit l'âge, il est difficile de ne pas rapprocher l'inflation majeure de l'inexactitude observée essentiellement chez les plus jeunes (7-8 ans) de l'impulsivité considérable constatée à ces âges.

Dans ce contexte, la régression partielle des troubles exécutifs après 8 ans se manifesterait par une réduction de certains symptômes en lien avec le défaut d'inhibition, à savoir l'impulsivité. La conséquence serait une réduction des perturbations observées dans certaines tâches d'inhibition et de planification, ou gnosiques (Figures enchevêtrées, Orientation), susceptibles d'impliquer ce facteur. Cette amélioration partielle du fonctionnement exécutif, dans la mesure où elle est *indépendante du QI*, apparaît spécifique. Elle se révèle d'autant plus crédible qu'elle est corroborée par les questionnaires, qui montrent une réduction des plaintes après 8 ans et une tendance à la disparition chez les plus grands.

L'hypothèse relative à une perturbation durable des FE est donc en partie invalidée, sans favoriser pour autant l'idée d'un simple décalage temporaire (Itoh & al., 1994). En effet, si *certains* aspects du déficit exécutif régressent avec l'âge, la persistance des difficultés dans *la plupart* des tâches, même chez les enfants les plus âgés, et après contrôle du QI ou des capacités visuo-spatiales, conforte l'hypothèse d'un *dysfonctionnement exécutif durable* dans la NF1. Ce constat, qui vaut également pour le QI et le traitement visuo-spatial, est à rapprocher des travaux n'ayant pas montré de lien entre l'âge des patients (de 8 à 16 ans) et le QI, les performances académiques et les aptitudes langagières ou visuo-motrices (Hyman & al., 2005 ; North & al., 1994). De même, les études réalisées chez l'adulte NF1 montrent que les capacités cognitives restent affaiblies (Ferner & al., 1996 ; Lorch, Ferner, Golding & Whurr, 1999 ; Pavol & al., 2006 ; Zöller & al., 1997). Les rares données longitudinales vont également dans ce sens (Hyman & al., 2003). Cette hypothèse, en regard du risque de vulnérabilité précoce des FE désormais largement admis pour les lésions acquises (Dennis, 1988 ; Ewing-Cobbs & al., 2004), apparaît plausible de manière similaire dans le cadre des pathologies neurodéveloppementales.

Par ailleurs, l'effet de l'âge dans notre étude est en partie discutable du fait de la méthodologie transversale utilisée. Si l'équivalence inter-groupe des QI exclut l'éventualité que ce facteur explique le profil évolutif, il est possible que le faible effectif par groupe d'âge ne garantisse pas une représentativité des patients à chaque âge. Cette perspective n'est pas à négliger eu égard à la variabilité phénotypique de la maladie. En outre, la tendance à l'amélioration transversale de certains aspects du fonctionnement cognitif entre 7 et 12 ans ne doit pas occulter une possible recrudescence ultérieure de l'écart à la norme, ou tout au moins le maintien de l'écart pour les autres scores. Cette possibilité est non seulement envisageable au regard des données de la littérature déjà citées, mais est d'autant plus justifiable pour les FE que leur sollicitation devient *essentielle* au collège et au lycée. En effet, la complexité des interactions sociales et les exigences d'autonomie au décours de l'adolescence sont accrues et engagent les différentes dimensions des FE, tant sur le plan cognitif qu'affectif. Il n'est dès lors pas exclu que les troubles exécutifs identifiés ici chez les NF1 se révèlent délétères à un âge plus tardif. Compte tenu de ces incertitudes et du peu de données disponibles, un suivi *longitudinal* de notre cohorte paraît la perspective la plus pertinente pour juger du caractère évolutif des troubles neuropsychologiques dans la NF1, en particulier des FE.

Pour autant, si le déficit exécutif est durable, comment expliquer la régression des plaintes parentales chez les plus grands ? Rappelons d'abord que seules des *tendances* ont été identifiées pour les interactions avec l'âge concernant certaines échelles comme Planification/organisation, ces tendances étant moins nettes pour Initiative et Contrôle. Ces éléments suggèrent que les plaintes des parents dont les enfants sont plus grands persistent, bien qu'elles soient moins prononcées que celles pour les enfants plus jeunes *et* qu'elles se focalisent uniquement sur certains aspects des FE. Les doléances portant sur le *manque d'initiative* et de *contrôle* peuvent renvoyer à des aspects comportementaux des FE qui restent problématiques. Par ailleurs, l'existence persistante de plaintes de planification ne nous surprend pas, au vu des difficultés retrouvées dans plusieurs de ces épreuves quel que soit l'âge, même si leur atténuation avec le temps (confirmée par l'indice d'Organisation matérielle) n'est pas incompatible avec la régression des difficultés observées dans d'autres épreuves (Labyrinthes). L'amélioration des performances dans ce type de tâche s'explique sans doute au moins en partie, comme nous l'avons vu, par avec la réduction majeure de l'impulsivité après 8 ans, dont le caractère envahissant contribue certainement à *relativiser* les autres troubles d'inhibition persistants lorsqu'elle n'est plus au premier plan. Dans ce contexte, la disparition des plaintes d'inhibition chez les plus grands apparaît cohérente.

Il est en revanche surprenant que les déficits de MDT et de “shifting” n’aient pas été retrouvés de manière durable à travers les questionnaires. Au-delà d’un possible manque de sensibilité de l’outil ou de la pertinence de sa correspondance avec les tests utilisés, il se peut qu’un certain « décalage » se soit instauré entre les plaintes parentales et le réel potentiel de l’enfant. Cette hypothèse s’applique d’ailleurs à la réduction globale des plaintes au quotidien. En effet, il n’est pas rare que les plaintes parentales soient « aseptisées » du fait des progrès de l’enfant, valorisés mais amenant à sous-estimer les difficultés résiduelles. La tolérance face à la maladie, son éventuelle acceptation, les prises en charge visant à la remédiation ainsi que les aménagements scolaires peuvent aussi contribuer à la réduction des plaintes et leur décalage par rapport à la réalité. De la même façon, le risque de complications médicales plus graves, en lien avec l’évolution de la maladie, peut amener à relativiser *celui* lié aux apprentissages. Autrement dit, l’appréciation des progrès de l’enfant « risque » de s’effectuer davantage par rapport à lui-même que vis-à-vis de ses pairs, d’autant plus si d’autres enfants de la fratrie (voire les parents) sont atteints de la maladie, augmentant alors le seuil de tolérance aux troubles.

6.6. A propos des facteurs influençant le phénotype cognitif

L'effet de la **forme de la NF1**, sporadique ou familiale, constituait l'un des deux facteurs dont nous souhaitions évaluer l'impact sur les performances cognitives. Nos résultats ne valident que partiellement l'hypothèse d'un effet de ce facteur sur le phénotype neuropsychologique. En effet, les performances apparaissent dans l'ensemble amoindries chez les NF1 porteurs d'une forme familiale, avec un écart significatif par rapport aux formes sporadiques dans plusieurs épreuves engageant le QI (en particulier verbal), les fonctions instrumentales et/ou la vitesse de traitement (temps à Orientation, temps à la condition Lecture du Stroop, temps de la Partie A des Cartes à jouer) et les FE (Zoo, différence de temps entre les deux parties au CCTT). Une tendance similaire a par ailleurs été relevée dans plusieurs autres tâches exécutives (temps de réalisation aux Labyrinthes, au Brixton, scores de réussite à FV, FF, TOL, 6P, Cogner B). Ces résultats vont à l'encontre de la proposition de Ferner et al. (1996) selon laquelle les NF1 familiales présenteraient de meilleures capacités d'adaptation vis-à-vis de la maladie du fait d'un repérage et d'une prise en charge précoces. Ils ne corroborent pas non plus totalement ceux obtenus dans plusieurs travaux classiques, montrant que le QI ou tout autre aspect cognitif ne diffère pas selon le caractère familial ou sporadique (Dilts & al., 1996 ; Ferner & al., 1996 ; Hyman & al., 2005), même si la majorité de nos résultats va en ce sens et incite à supposer que l'effet de la forme de la maladie, s'il existe, n'est que partiel ou modéré.

Pour mieux comprendre les facteurs susceptibles d'expliquer les différences relevées entre formes familiales et sporadiques dans notre étude, nous avons cherché à savoir le rôle éventuel joué par le niveau scolaire des parents. Dans ce contexte, la tendance à l'infériorité du niveau scolaire retrouvée lorsque l'un des parents est porteur de la NF1 rejoint la suggestion de North et al. (1995), selon laquelle les patients présenteraient plus de risques de ne pas terminer leurs études supérieures et de se situer dans les groupes socio-économiques de plus bas niveau. Cette tendance est également conforme à l'effet néfaste des TA décrit généralement sur le parcours scolaire des patients (Descheemaeker & al., 2005 ; Feldmann & al., 2003 ; Huson & al., 1988 ; North & al., 1994). L'écart qui se dessine ici entre le niveau parental des formes familiales et sporadiques n'a pas été retrouvé par les quelques auteurs ayant pris en compte ce facteur, dont l'analyse se basait cependant sur un critère de jugement différent considérant le niveau socio-économique et non le nombre d'années d'étude des parents (Hyman & al., 2005).

Au-delà de ces contradictions, le niveau scolaire parental affaibli dans les formes familiales peut-il ici rendre compte des différences de performance observées en défaveur des enfants présentant ce type de NF1 ? Dans le cadre du QI, l'absence de contrôle statistique du niveau parental contribue effectivement à révéler des différences de performance importantes en défaveur des formes familiales, en particulier pour les sous-tests verbaux. L'influence de l'environnement sur le développement cognitif, en particulier via le niveau d'éducation parental (McLoyd, 1998), serait donc susceptible de contribuer à des performances neuropsychologiques amoindries chez les NF1 familiales. Cette idée rejoint certains résultats de North et al. (1994) indiquant que les performances académiques des NF1 étaient reliées à la présence d'une co-morbidité NF1-TA chez les parents. Ce facteur parental ne saurait cependant être invoqué d'une manière plus générale puisqu'il ne suffit pas à expliquer l'infériorité des scores des enfants porteurs d'une forme familiale de la NF1 pour plusieurs des aspects instrumentaux et exécutifs évalués ici. Ces restrictions incitent à penser que l'influence environnementale liée aux parents, tout au moins du point de vue de leur niveau scolaire, ne constitue qu'un des facteurs à l'origine des différences identifiées entre forme familiale et sporadique. D'autres facteurs tels que l'école et les prises en charge rééducatives contribuent certainement à « lisser » les différences inter-individuelles, lesquelles sont intriquées par ailleurs à des variables biologiques, dont les particularités sont d'autant plus imprévisibles qu'elles interagissent avec la maladie et la variabilité de ses manifestations.

Afin de mieux comprendre l'influence potentielle de ces différents paramètres, il serait nécessaire d'élargir la prise en compte des variables démographiques telles que la fratrie, les antécédents familiaux de TA dépendants et indépendants de la NF1, le niveau parental selon que l'on considère la variable socio-économique ou scolaire, et que l'on différencie le niveau du conjoint non atteint de celui du parent atteint. Le risque de non représentativité des sous-groupes, lié aux effectifs trop faibles de notre étude, empêche d'analyser de manière fiable l'ensemble de ces paramètres mais mériterait une étude épidémiologique à plus grande échelle. Ceci constitue un préalable à l'analyse de l'interaction de ces facteurs avec les variables cognitives. Précisons enfin qu'il est probable que d'autres paramètres, liés aux particularités médicales de la maladie selon qu'elle est familiale ou sporadique, sont susceptibles d'interagir avec le phénotype neuropsychologique et d'expliquer plus complètement les différences relevées ici en rapport avec la forme de la NF1.

L'**effet des OBNI** avait pour intérêt de vérifier les hypothèses anatomo-fonctionnelles susceptibles de caractériser la NF1. Nous ne sommes cependant pas parvenus à valider l'hypothèse selon laquelle les OBNI influencent le profil neuropsychologique. Notre supposition relative à l'effet de la présence des OBNI sur le QI et les capacités visuo-spatiales (Feldmann & al., 2003 ; Hyman & al., 2003 ; Joy & al., 1995 ; North & al., 1994), affinée par des corrélations avec le nombre ou la taille (Denckla & al., 1996 ; Hofman & al., 1994) est rejetée. Ces résultats sont conformes aux travaux n'ayant pas identifié de différence entre NF1 avec ou sans OBNI (Bawden & al., 1996 ; Ferner & al., 1996 ; Legius & al., 1995 ; Moore III & al., 1996), ni de corrélations avec le nombre ou la taille (Feldmann & al., 2003 ; Ferner & al., 1993 ; Legius & al., 1995). De même, l'implication du thalamus dans l'abaissement du QI (Goh & al., 2004 ; Moore III & al., 1996), ou les déficits visuo-spatiaux n'est pas retrouvée. L'idée selon laquelle le nombre d'OBNI et/ou leur taille dans l'hémisphère gauche versus droit entraînerait une réduction respective du QIV versus des capacités de traitement visuo-spatial et du QIP (Goh & al., 2004 ; rapporté dans Mazzocco & al., 1995) est également invalidée.

Sur le plan exécutif, seules 2 tâches montrent un effet significatif mais contraire à l'hypothèse formulée : les NF1 *avec* OBNI sont *meilleurs* aux Clés et aux Labyrinthes, résultat confirmé par les corrélations (taille et nombre des OBNI), sans qu'une localisation précise puisse être incriminée. On notera par ailleurs que le score à la TOL est *positivement* associé au nombre de régions cérébrales différentes *comportant* des OBNI et au nombre d'OBNI dans l'hémisphère droit, à l'encontre des hypothèse classiques. De même, le MFFT est *négativement* corrélé avec la taille des hypersignaux dans l'hémisphère droit et dans le tronc cérébral (indice également associé *négativement* aux Cartes à jouer). L'absence d'effet global de la présence des OBNI sur les performances rejoint les données d'autres auteurs au TMT, à la ROF et au WCST (Bawden & al., 1996 ; Hyman & al., 2003) mais contredit l'effet parfois retrouvé en défaveur des enfants avec OBNI (Hyman & al., 2003 ; Joy & al., 1995) dans certaines de ces tâches (TMT, WCST) ou dans d'autres (MC, FV). La présence d'OBNI associée à un score d'erreurs moindre aux Labyrinthes contredit Joy et al. (1995). Cependant, les meilleurs résultats des NF1 avec OBNI aux Labyrinthes, à la TOL, au MFFT et aux Clés rejoignent les résultats de Bawden et al. (1996) pour le TMT A. Enfin, l'absence de corrélation entre nombre d'OBNI et ROF est compatible avec les résultats de Hofman et al. (1994). La majorité des mesures exécutives n'est donc pas associée aux OBNI dans leur ensemble, ni à leurs localisations. L'hypothèse d'un lien anatomo-fonctionnel entre les OBNI,

en particulier dans les circuits fronto-sous-corticaux, et la survenue des troubles exécutifs n'est donc pas confirmée.

L'absence de lien entre troubles neuropsychologiques et OBNI peut signifier que les hypersignaux ne sont pas impliqués dans les indices de dysfonctionnement cognitif dans la NF1. Plusieurs éléments nous incitent cependant à privilégier l'idée que les liens entre OBNI et phénotype cognitif existent bien que nous ne les ayons pas objectivés. Parmi les raisons possibles, le manque de représentativité de notre échantillon en lien avec un effectif trop faible est probable et accru par l'hétérogénéité de la pathologie. Ces carences constituent une limite importante pour que l'effet des OBNI soit correctement analysé statistiquement (notamment au niveau des corrélations). De manière plus fondamentale, l'échec dans la démonstration de cet effet réside dans le fait que les hypersignaux, tout au moins *au moment où ils sont observés*, ne sont pas des indicateurs diagnostiques essentiels pour le phénotype cognitif. En effet, il se peut que les OBNI ne soient pas un indice fiable pour la lecture des troubles neuropsychologiques parce qu'ils sont susceptibles d'avoir disparu *au moment où* on les photographie. Pour autant, leur effet est possiblement persistant, mais plus sous la forme d'hypersignaux. L'inconvénient d'une étude transversale est que si les OBNI n'apparaissent plus au moment de l'évaluation, ils ont pu exister et avoir contribué, à distance, aux TA. Les données longitudinales de Hyman et al. (2003) étayent cette possibilité en montrant que la discrimination cognitive des patients à l'âge adulte en fonction de la présence des OBNI dépend du moment considéré pour classer les NF1 avec ou sans OBNI.

Ce manque de lisibilité dans la classification peut expliquer que certains auteurs aient observé un déficit moins important mais significatif par rapport aux témoins chez les enfants soi-disant sans OBNI (Feldmann & al., 2003). De la même manière, l'analyse rétrospective de l'histoire des OBNI chez nos patients a mis en évidence que plusieurs des NF1 sans OBNI *en avaient présentés par le passé*, là-encore préférentiellement dans les circuits fronto-sous-corticaux, rendant obsolètes nos tentatives de classification. L'évolution des OBNI au décours du temps contribue donc probablement à « brouiller » les pistes et rend les classifications transversales aléatoires, les controverses de la littérature en étant le reflet. Il serait donc nécessaire de pouvoir suivre des enfants dont on a vérifié de façon régulière et dès leur plus jeune âge la présence des OBNI. Ceci présupposerait un échantillon diagnostiqué très tôt, ce qui n'est pas toujours possible, sachant la difficulté de réalisation des IRM chez les plus petits. Dans cette optique néanmoins, un suivi longitudinal des OBNI et des performances cognitives, *simultanément*, pourrait apporter des éléments de réponse.

Concernant la nature de l'évolution des OBNI avec l'âge, l'hypothèse de Goh et al. (2004) constitue une perspective possible. Le constat d'une corrélation *positive* entre la taille des OBNI dans le thalamus et certains scores d'intelligence, de mémoire et de visuo-construction a amené les auteurs à suggérer que certains OBNI (les plus petits) étaient des lésions en régression, associées à une perte neuronale accrue, avec comme conséquence une détérioration cognitive. Les auteurs étayaient leur hypothèse par des études d'imagerie ayant décrit plusieurs profils évolutifs d'OBNI, certains se réparant d'eux-mêmes, sans perte neuronale et impact cognitif contrairement à d'autres (Jones & al., 2001). Les corrélations « atypiques » que nous avons relevées, pour la taille ou le nombre, pourraient entrer dans ce cadre interprétatif.

Quoi qu'il en soit, les erreurs probables de mesure des OBNI amènent à considérer nos résultats -et ceux de la littérature- avec prudence et suggèrent deux constats. Le premier a trait à la mise en garde vis-à-vis d'une généralisation trop rapide qui consisterait à préconiser que les OBNI sont un facteur de risque accru de TA chez les enfants NF1, justifiant le cas échéant des aménagements scolaires. Le second constat est que les incertitudes liées à l'appréciation de l'effet des OBNI constituent un argument pour ne pas exclure, à défaut de la valider, l'hypothèse anatomo-fontionnelle basée sur les hypersignaux. Il semble en effet difficile de ne pas envisager que la localisation *quasi-systématique* des OBNI dans les *circuits fronto-sous-corticaux* et le *cervelet* ne soit pas au moins partiellement reliée aux symptômes dysexécutifs, compte tenu du rôle essentiel de ces régions cérébrales dans les FE. La localisation par ailleurs *souvent diffuse* des OBNI dans 3 à 5 zones cérébrales différentes (Feldmann & al., 2003) est à rapprocher de l'idée selon laquelle les structures cérébrales connectées de façon la plus étendue et les plus lentes à se développer, à l'instar des réseaux préfrontaux, seraient les premières à être affectées par une dysfonction généralisée (Goldberg & Bilder, 1987). Les autres marqueurs d'un possible déficit frontal, tels que les anomalies morphologiques du gyrus frontal gauche, constituent en outre des arguments anatomo-fonctionnels complémentaires susceptibles d'étayer, à terme, les indices de dysfonctionnement exécutif identifiés dans cette étude. Des données d'imagerie fonctionnelle seraient susceptibles de compléter l'exploration d'un éventuel hypofonctionnement fronto-sous-cortical, à l'image des observations dans l'autisme ou le TDA/H (Zametkin & al., 1990 ; Zilbovicius & al., 1995).

Dans ce contexte, la thèse de la vulnérabilité précoce des FE chez l'enfant NF1 dans une perspective neurodéveloppementale, telle qu'elle est décrite dans le syndrome dysexécutif acquis chez l'enfant (Dennis, 1988), paraît compatible avec le modèle de pathogenèse des

troubles cognitifs proposé par North et al. (1994, 1997). Les aires de gliose dysplasique et de myélinisation aberrante à l'intérieur du parenchyme cérébral, issues du dérèglement neurogénétique de la neurofibromine, concerneraient préférentiellement les circuits fronto-sous-corticaux, de par le caractère souvent diffus des lésions et/ou leur prépondérance dans les ganglions de la base et le cervelet. Si le cerveau de l'enfant NF1 parvient à s'adapter en partie à la survenue précoce d'anomalies neuronales plus ou moins étendues, les indices de perturbation durable témoignent cependant d'une probable incapacité à les surmonter complètement (Pavol & al., 2006). Ces indices peuvent aussi renvoyer à une compensation qui s'effectue au détriment de l'efficacité d'ensemble, à l'instar des mécanismes de "crowding" après des lésions acquises. Cette compensation partielle au cours du développement de l'enfant prendrait la forme d'une perturbation modérée des différents aspects du fonctionnement cognitif, dont l'hétérogénéité est à l'image des autres symptômes de la maladie. En revanche, la perturbation des FE pourrait constituer *une constante* du phénotype neuropsychologique chez l'enfant NF1, s'exprimant préférentiellement lorsque l'engagement de ressources cognitives multiples est requis, et dont le *degré de perturbation* conditionnerait la plupart des autres symptômes cognitifs.

Il ne nous apparaît pas opportun et justifié d'assimiler, comme l'ont proposé plusieurs auteurs, le profil neuropsychologique des enfants NF1 avec celui observé dans d'autres syndromes tels que le TDA/H, le SDNV, la PCU ou la dyslexie. Tout au mieux le comparer. Le dysfonctionnement exécutif constitue dans ce cadre un axe de lecture commun dont le recouvrement au moins partiel des symptômes est probable compte tenu des indices existants dans chacune de ces pathologies. Pour autant, et en s'appuyant sur les marqueurs étiologiques qui leur sont propres, il reste à mieux comprendre la nature exacte de ce recouvrement. Les études à venir devraient donc systématiser une confrontation des profils cognitifs de la NF1 avec ceux d'autres pathologies neurodéveloppementales. Un affinement comparatif de la nature et de la sévérité des troubles exécutifs, ainsi que de leur impact relatif sur les autres domaines de la cognition, pourrait permettre d'approcher leur caractère pathognomonique dans la NF1 et de profiler des perspectives de prise en charge au plus près de leurs conséquences spécifiques.

6.7. Eléments de réflexion autour des fonctions exécutives

Quels enseignements nous apportent les résultats de ce travail en ce qui concerne la neuropsychologie des FE d'un point de vue plus général et fondamental, en particulier chez l'enfant ? Les éléments de réflexion qui suivent considèrent tour à tour les préoccupations théorique, méthodologique et clinique qui ont suscité ce projet de recherche et les éléments de réponses que nous inspirent les résultats qui en découlent.

Sur le plan **théorique** d'abord, l'illustration -dans la NF1- d'une possible atteinte dissociée des FE ou de leur sensibilité différentielle tend à favoriser l'hypothèse d'une *relative indépendance* des différentes facettes du fonctionnement exécutif. Les double dissociations relevées dans notre échantillon incitent ainsi à envisager que le fractionnement des FE, tel qu'il est conceptualisé à travers plusieurs modélisations théoriques chez l'adulte (Baddeley, 1986 ; Shallice, 1988), apparaît réaliste de manière similaire chez l'enfant. Autrement dit, les diverses fonctions du SAS ou de l'Administrateur Central peuvent être sélectivement perturbées dans la pathologie, comme l'ont montré Shallice et al. (2002) dans le cadre du TDA/H. Si les types de FE identifiés sont variables d'une recherche à l'autre et qu'il persiste des données contradictoires, les résultats des études factorielles réalisées dans ce domaine tendent à confirmer cette conception multipolaire du fonctionnement exécutif (Brocki & Bohlin, 2004 ; Lehto & al., 2003). Le profil évolutif différencié des troubles avec l'âge relevé chez les NF1 (d'un point de vue transversal) selon le type de FE (voir p. 235), constitue dans ce contexte un argument supplémentaire en faveur du fractionnement théorique des FE.

Par ailleurs, la sensibilité marquée de *l'inhibition* -et ses retentissements sur les autres FE et les fonctions instrumentales- entérine la place centrale allouée à ce processus pour le développement cognitif dans les modèles néo-piagétiens qui abordent explicitement les FE, tels que celui de Roberts et Pennington (1996) ou de Dennis (2006). Cependant, l'indépendance des FE dans notre étude, soutenue par le constat d'une atteinte sélective possible de chacune des composantes distinguée *a priori*, laisse apparaître des contradictions avec les prédictions dérivées de ces modèles. Dans le cas du modèle interactif (Roberts & Pennington, 1996), dans lequel les processus préfrontaux sont restreints à la MDT et à l'inhibition, le facteur de planification n'est pas envisagé en tant que tel. La TOH est abordée mais analysée exclusivement en termes de MDT et d'inhibition, dont la mise en jeu est déterminée par la dynamique compétitive induite par les particularités de la tâche. Il est cependant peu probable, d'un point de vue clinique, que le contrôle inhibiteur et la MDT

soient impliqués de manière aussi déterminante dans d'autres épreuves moins plurifactorielles, ou de nature différente, telles que le programme de la ROF et les tests des Clés ou de l'Eau. Or, ces 3 tâches sont précisément atteintes chez l'un de nos patients (NF_{10}), argumentant pour un défaut de planification dont la sélectivité est étayée par l'absence de trouble d'inhibition ou de MDT par ailleurs (seul le Stroop est échoué mais le déficit n'est pas jugé significatif car retrouvé dans aucune des 6 autres épreuves, et la tâche de MDT ainsi que celles d'attention partagée sont réussies). Le rôle déterminant des processus inhibiteurs et de MDT prévu dans la contribution à l'échec de l'ensemble des tâches dites frontales dans le cadre du modèle interactif apparaît dès lors fragilisé par ce résultat, dont il ne peut à l'évidence rendre compte.

De la même manière, la flexibilité mentale n'est pas évoquée par Roberts et Pennington, et les tâches susceptibles de renvoyer à ce concept (WCST) restent analysées sous l'angle de l'inhibition et de la MDT exclusivement. Or, plusieurs patients de notre étude (plus de 52%) observent une dissociation entre un déficit de "shifting" versus une préservation de l'inhibition (4 patients) *et* inversement (15 patients). Ces double-dissociations paraissent également difficilement explicables par le modèle, dans la mesure où il prévoit qu'un défaut d'inhibition soit pénalisant pour les tâches que nous appelons de "shifting", et qu'un échec dans ce dernier type de test ne puisse survenir sans que l'inhibition soit impliquée. Elles incitent plutôt à préconiser une relative indépendance entre "shifting" et inhibition, à l'instar des propositions de Miyake et al. (2000) chez l'adulte ou de Lehto et al. (2003) chez l'enfant. Notons en outre que le modèle interactif ne prévoit pas d'autre type d'inhibition que celle d'une réponse prépondérante, excluant du champ d'analyse les autres formes de contrôle inhibiteur.

Le modèle du développement préfrontal proposé par Dennis (2006), bien qu'offrant un cadre interprétatif beaucoup plus riche, intégrant les différents concepts en lien avec le fonctionnement exécutif, ne nous paraît pas davantage en mesure de rendre compte des résultats obtenus à l'échelle des profils des NF1. L'absence de conceptualisation du "shifting" s'expose en l'occurrence aux mêmes critiques que pour le modèle interactif. De plus, et malgré le bénéfice heuristique lié à l'inclusion du concept de planification dans le modèle, son manque de contribution explicative (ou tout au moins de lisibilité) interroge quant à la pertinence de certains aspects de sa formalisation. Le statut de *représentation* (ou structures de savoir) attribué à la planification, et surtout *sa dépendance* à l'inhibition et à la MDT dans

le cadre plus global du rôle joué par le CPF dans « le lien temporel », ne paraît pas compatible avec le déficit sélectif de planification décrit plus haut pour le patient NF_{10}. Les données ne permettent pas de considérer que l'inhibition et la MDT soient, en regard de la planification, exclusivement considérées comme des ressources de traitement alimentant son *contrôle* "top-down" et la formation de la représentation qu'elle est censée être. Ce qui ne remet pas pour autant en cause l'intérêt des liens étroits qui sont proposés dans ce contexte.

Si la thèse d'une indépendance des FE peut être dérivée des résultats de ce travail, il convient de garder à l'esprit que le « découpage » arbitraire des différents aspects du fonctionnement exécutif tel que nous l'avons proposé reste très discutable. Il ne constitue tout au plus qu'une grille d'analyse pré-orientée par nos lectures et notre pratique clinique. En effet, bien que traduisant potentiellement des processus indépendants, cette déstructuration des FE est difficilement compatible avec la définition des FE et leur réalité écologique, à savoir l'adaptation à une situation nouvelle qui implique peu ou prou l'ensemble des processus. Bien que conscient de la pertinence limitée du raisonnement qui en découle, nous nous sommes accommodés du fait qu'il permette d'appréhender différentes facettes des FE. L'étude des corrélations a d'ailleurs illustré que des tâches renvoyant à des FE a priori différentes corrélaient partiellement, illustrant leur interdépendance. Il est par exemple probable que l'association entre le MFFT et les Labyrinthes illustre qu'un défaut d'inhibition (impulsivité) puisse parasiter la planification (idée qualitativement corroborée par les temps de latence plus courts des patients à cette dernière épreuve). Nuançons également les résultats issus des corrélations, tant il n'est pas certain qu'elles soient indiquées pour approcher les relations entre les facteurs exécutifs. En effet, et à l'instar de la variabilité des études factorielles (Anderson & al., 2001 ; Levin & al., 1991 ; Klenberg & al., 2001 ; Sevino, 1998 ; Welsh & al., 1991), la variance commune propre aux FE est nécessairement en partie déterminée par celle des autres processus (instrumentaux, mnésiques), conformément aux propositions de Rabbitt (1997). Ces constats ne sont pas pour autant rédhibitoires de l'idée, cliniquement cohérente, selon laquelle les FE sont à la fois plurielles et uniformes (Lehto & al., 2003). Cependant, ils laissent présager des difficultés qui se rapportent à leur évaluation et sur lesquelles nous allons nous attarder maintenant.

Quelques pistes de réflexion d'ordre **méthodologique** peuvent être discutées à la lumière de nos résultats. L'opérationnalisation de la problématique nous a contraint à tenter de réduire les problèmes liés à l'évaluation des FE, tels que nous les avons résumés dans la partie théorique (Chapitre 2.4., p. 80). Ces problèmes constituent un prolongement logique de la fragilité de la

conceptualisation des FE à l'étage théorique et justifiaient un effort d'analyse plus nuancée et interactive, dans l'optique de rendre l'évaluation neuropsychologique des FE plus fiable. Dans ce contexte, la réduction des *erreurs de mesure* des tâches exécutives par l'intervention inéluctable des *fonctions de bas niveau* constituait une des priorités. Si ce type d'erreurs est limité par l'administration de parties « contrôles » dans certaines épreuves (Stroop, Hayling, CCTT, Cartes à jouer, DT), ce n'est pas toujours le cas. La procédure de co-variance a offert, dans cette optique, une perspective d'analyse plus critique et dynamique des effets de groupe, conformément aux préconisations d'Ozonoff (1999). Le caractère cependant « circulaire » de cette méthode (voir p. 226) ainsi que son applicabilité limitée en tant que telle à l'échelle individuelle incitent cependant à valoriser davantage, dans la lignée des propositions de Rabbitt (1997), une procédure d'analyse « soustractive » des processus impliqués dans une tâche.

Nous avons vu que cette méthodologie, basée sur l'élaboration de variantes proposant des prothèses fonctionnelles des processus supposés responsables de l'échec spontané dans une tâche donnée, pouvait s'avérer particulièrement efficace pour isoler la composante exécutive de planification (ROF, Zoo). Son intérêt est d'autant plus grand que les perspectives de remédiation qui en découlent sont aisément exploitables et transférables dans plusieurs activités. Elle constitue réciproquement un moyen de rendre compte du « bruit » exécutif, susceptible d'expliquer l'échec dans un test instrumental pour lequel les analyses de co-variance procèdent des mêmes inconvénients que cités précédemment. Cette méthode pourrait être étendue à d'autres tâches à vocation instrumentale -tout au moins analysée comme telle dans la littérature- à l'instar de certaines épreuves gnosiques pour lesquelles une forte participation exécutive est suggérée (JOL, Figures enchevêtrées). Pour les Flèches par exemple, la composante de prise de décision pourrait être contrôlée a minima en réduisant le nombre de distracteurs ; le risque d'échec lié à l'impulsivité pourrait quant à lui être limité par un temps de réflexion obligatoire contraint par l'examinateur. Bien que n'étant pas novatrice en soi, puisqu'elle est au cœur de l'analyse clinique en neuropsychologie, cette démarche en constitue un prolongement directement quantifiable et un argument de poids pour l'interprétation des troubles.

Nos résultats rappellent de plus que les *erreurs de mesure* concernent également les *processus exécutifs eux-mêmes*. En effet, l'analyse d'une tâche exécutive doit tenir compte d'une contrainte supplémentaire inhérente au fonctionnement exécutif, à savoir la pluralité des facteurs engagés. Ainsi, l'étude des corrélations a montré que si différents indices d'une

même tâche renvoient à des processus communs (exemple : erreurs et temps au Hayling, vitesse et inexactitude au T2B), conformément aux constats de Lehto et al. (2003), ce n'est pas toujours le cas. Les différentes variables d'un même test peuvent solliciter préférentiellement différents aspects des FE (exemple : score de réussite versus NRR à la TOL), idée confirmée par leur corrélation avec des tâches relevant d'autres processus (NRR à la TOL et tâches d'inhibition). Par conséquent, l'appréciation d'une performance à un test exécutif doit considérer prudemment tout score composite et veiller à discriminer les mesures susceptibles de refléter des facteurs différents. Il est ainsi probable que la réussite dans certaines tâches d'inhibition telles que le Hayling soient conditionnée par les stratégies de planification employées par les enfants (voir Shallice & al., 2002). C'est sans doute aussi le cas par exemple pour la FF (appréhendée via le nombre de traits réalisés) ou le MFFT (stratégies d'élimination plus ou moins systématisées).

L'intrication des facteurs exécutifs ajoute ainsi nécessairement du bruit dans la variance, qu'une analyse plus nuancée par processus permet de réduire *a minima* comme nous avons essayé de le faire dans ce travail. Une analyse « soustractive » constituerait dans ce cadre une autre perspective pour mieux décomposer la nature multifactorielle des épreuves au plan exécutif, à l'instar des paradigmes expérimentaux proposés pour analyser l'implication réciproque des processus d'inhibition et de MDT dans les tâches de "shifting" (voir Chapitre 2.3.2.2., p. 67). La variabilité des résultats selon les paramètres fixés dans ce champ d'étude laisse à ce sujet entrevoir les origines des contradictions actuelles des données développementales et cliniques relatives aux FE, tant les procédures d'administration, la nature du matériel, les indices et les procédures de cotation varient d'une étude à l'autre.

Par ailleurs, compte tenu des progrès développementaux relevés de 7 à 12 ans pour la quasi-totalité des indices exécutifs de notre étude, la complexité des interactions précédemment discutées (entre FE et instrumentales mais aussi entre processus exécutifs) présente le risque d'être amplifiée par la variance liée à l'âge. L'évaluation des FE doit dont s'inscrire *au plus près du groupe d'âge* de l'enfant, en évitant de regrouper des âges trop disparates, afin de limiter les erreurs de mesure. L'évolution différentielle des différentes facettes des FE avec l'âge chez les enfants NF1 (mais aussi du QI et des fonctions instrumentales) illustre l'intérêt d'une analyse des FE qui combine les éléments de réflexion précédents.

Parmi les autres pistes de réflexion méthodologique qu'induisent nos résultats dans le cadre de l'évaluation des FE, l'appréhension des *relations entre QI et FE* n'a pas trouvé de réponse satisfaisante, à l'image des incertitudes conceptuelles quant aux liens entre les deux concepts.

Si les résultats de l'étude de profils et de co-variance tendent à favoriser l'idée d'une indépendance relative entre le niveau d'intelligence et le fonctionnement exécutif, l'analyse des corrélations confirme un recouvrement au moins partiel qui, bien que retrouvé pour les deux QI, concerne préférentiellement l'intelligence fluide, conformément aux idées de Blair (2006). D'un point de vue clinique, il nous paraît indispensable de confronter l'évaluation des deux concepts de manière systématique, dans la mesure où des troubles exécutifs similaires chez deux patients n'auront sans doute pas la même signification clinique selon que leur niveau d'intelligence sera fort, moyen ou faible (cas de figures que nous avons retrouvés dans nos profils). En effet, le QI représente une forme de « baromètre » des ressources cognitives, dont le niveau et les particularités risquent d'influencer le degré de compensation et le mode d'adaptation dans les apprentissages et le développement cognitif d'une manière générale.

A ce stade des connaissances, la lecture neuropsychologique des tests de QI prend donc toute son importance, à travers une analyse de l'hétérogénéité inter et intra-scalaire des scores et des liens potentiels entre forces et faiblesses d'une part, et compétences instrumentales et exécutives telles qu'elles ont été appréhendées en parallèle dans des épreuves plus spécifiques d'autre part. Autrement dit, il s'agit de rechercher une relative cohérence des faiblesses relevées dans les particularités du profil intellectuel avec un dysfonctionnement exécutif identifié par ailleurs et, réciproquement, tout en tenant compte des autres symptômes neuropsychologiques (instrumentaux, mnésiques) éventuellement identifiés. A défaut de clarifier la nature exacte des relations entre FE et QI, ce type d'analyse pragmatique permet de situer les troubles exécutifs dans le contexte des compétences plus globales de l'enfant et d'apprécier leur « réalité » par rapport à lui-même mais aussi par rapport à la norme, dans un souci de contribution au diagnostic et au pronostic. Dans cette perspective, deux niveaux d'analyse des FE pourraient être systématiquement pris en compte à l'échelle individuelle par l'intermédiaire d'une note Z classique en regard d'une note pondérée par le niveau intellectuel, à la manière des techniques utilisées dans la définition anglo-saxonne des TA. Ceci permettrait d'apprécier le niveau de spécificité des troubles et de faciliter leur relativisation dans le cadre de l'expertise neuropsychologique.

En outre, la *subjectivité du critère de nouveauté* en tant que tributaire du niveau d'expertise a posé question à plusieurs reprises lors de l'analyse des scores individuels, mais aussi à l'échelle du groupe, eu égard à la variabilité des contextes de vie des patients et des exigences d'autonomie moindres parfois rencontrées dans le cadre de la maladie. La prise en compte du niveau scolaire parental paraît à ce titre également justifiée, dans la mesure où il n'est pas

exclu qu'il puisse jouer un rôle. Si le contrôle de ce facteur reste difficile et subjectif, l'entretien clinique constitue une garantie minimale permettant de le prendre en compte et de pondérer les résultats psychométriques.

La question du bénéfice de *l'approche écologique* par rapport aux outils classiques sous-tendait également notre démarche de réflexion méthodologique à propos des FE, dans la continuité des débats actuels de la littérature (Anderson, 1998). L'expérimentation de cette approche par de nouveaux outils (BADS-C) et questionnaires (DEX-C et BRIEF) s'est révélée être un complément cliniquement riche. Cependant, le réel bénéfice par rapport aux éventuelles insuffisances des tâches classiques reste à préciser, particulièrement pour certaines tâches de la BADS-C (Zoo et 6P) dont les paramètres d'évaluation mériteraient probablement d'être affinés pour gagner en sensibilité.

Enfin, et dans le prolongement des questionnements théoriques et méthodologiques qui ont accompagné ce travail, l'étude des FE chez les patients NF1 et en particulier l'analyse des profils amène à s'interroger d'un point de vue **clinique** sur les *critères diagnostiques* du syndrome dysexécutif chez l'enfant. Tels que nous les avons déterminés ici, les troubles exécutifs revêtent des formes variées, selon que l'on prend en considération le type et le nombre de processus impliqués, le degré de décalage par rapport à la norme, ou le retentissement sur les autres aspects du fonctionnement cognitif ou dans la vie quotidienne. Ces constats incitent à postuler qu'il existe plusieurs types de syndromes dysexécutifs chez l'enfant. Dans ce contexte, et en l'absence de critère diagnostique établi dans le cadre des troubles des FE (Korkman, 2000), nos résultats amènent à proposer quelques « balises » de repérage susceptibles de contribuer à établir, à terme, ces critères. Leur formulation s'inscrit dans le champ des préoccupations théoriques et des préconisations méthodologiques précédemment discutées, mais s'appuie également sur notre pratique clinique et sur les critères diagnostiques tels qu'ils sont établis dans le cadre des TA d'après le DSM-IV et la Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes (CIM-10, 10ème révision, 1993). Sur la base de ces éléments de réflexion, la validation de l'ensemble des critères suivants pourrait constituer une base de départ pour parler de syndrome dysexécutif chez l'enfant :

⌦ *Critère quantitatif.*

Le déficit est significatif (2 DS) à au moins 2 indices issus de 2 tâches différentes normées pour l'âge et renvoyant a priori à un même aspect du fonctionnement exécutif (tâches de

planification, d'inhibition ou de flexibilité mentale). A partir de ce critère, la notion de sévérité des troubles peut être appréhendée par (a) le nombre de processus exécutifs perturbés (avec la possibilité d'une atteinte dissociée dans ce contexte), (b) le degré du décalage par rapport à la tranche d'âge strictement correspondante (en terme de note Z) et (c) la perturbation secondaire des autres aspects du fonctionnement cognitif.

⌦ *Critère qualitatif.*

Le déficit exécutif engendre un retentissement significatif dans la vie quotidienne, le caractère significatif étant appréhendé par l'entretien clinique et un questionnaire destiné aux parents et à un enseignant, ou un professionnel prenant en charge l'enfant dans le cadre de ses difficultés.

⌦ *Critère de spécificité*

Le déficit exécutif n'est pas lié (ou pas exclusivement) à un trouble instrumental ou à un niveau intellectuel insuffisant (ceci ne remet pas en question le cas échéant l'existence de troubles exécutifs, mais ils seraient intriqués à des difficultés cognitives plus diffuses).

⌦ *Critère d'exclusion*

Le déficit exécutif ne s'explique pas mieux par des carences socio-éducatives et culturelles graves. Dans le cadre des pathologies neurodéveloppementales, ce dernier critère doit être complété par l'absence de lésion acquise ainsi que par un critère supplémentaire de durée, c'est-à-dire de recul évolutif, indispensable pour différencier des troubles exécutifs structurels et durables, d'un trouble fonctionnel synonyme de retard provisoire.

Ces propositions n'ont pour vocation que de susciter le débat et doivent être complétées dans la mesure où la place des troubles exécutifs sur le versant comportemental n'est pas précisée, alors que ce type de symptôme est probablement pathognomonique de certaines lésions, en particulier ventro-orbitaires (Eslinger & Biddle, 2000). Ce dernier aspect pourrait cependant faire l'objet d'une évaluation plus spécifique par des tâches de type prise de décision affective. Une meilleure identification des attributs des troubles exécutifs chez l'enfant (sévérité, spécificité, retentissement), ainsi que de leurs liens anatomo-fonctionnels avec les perturbations du développement du lobe frontal et de ses réseaux, constitue un enjeu clinique déterminant et le préalable indispensable à de meilleures perspectives de prise en charge.

CONCLUSION

Lorsque ce travail de thèse a été envisagé, il avait pour ambition de proposer de nouvelles perspectives d'analyse dans l'expertise neuropsychologique de la NF1, pathologie neurogénétique fréquente mais peu reconnue (tout au moins en France) dans les complications scolaires, sociales et psychologiques qu'elle est susceptible d'engendrer. Les FE et leur perturbation constituaient dans ce contexte un angle de lecture particulièrement attrayant pour enrichir la lecture du phénotype cognitif. Cette hypothèse, basée sur des signes d'appel convergents mais non exploités dans la littérature, était renforcée par les arguments biologiques laissant entrevoir des liens privilégiés entre cerveau et comportement, illustration de ce qui définit intrinsèquement notre discipline. Sur le plan méthodologique, ce travail était aussi l'occasion de favoriser une lecture critique des outils et de la démarche clinique en neuropsychologie de l'enfant, plus particulièrement concernant les FE.

Dans l'ensemble, les résultats soutiennent la proposition selon laquelle une perturbation des différents aspects du fonctionnement exécutif occupe une place centrale dans le profil neuropsychologique de la majorité des enfants NF1 d'âge scolaire. Si le type de FE en cause varie d'un patient à l'autre, le déficit apparaît relativement spécifique et durable d'un point de vue transversal, avec des répercussions dans la vie quotidienne d'autant plus significatives que les troubles intéressent plusieurs FE. Les enfants présentant la forme familiale de la maladie tendent par ailleurs à être davantage en difficulté, un effet environnemental n'étant pas à exclure au vu de la tendance similaire observée pour le niveau scolaire parental (confirmant au passage le retentissement à long-terme des troubles sur les apprentissages). Enfin, malgré leur prédominance dans les circuits fronto-sous-corticaux, il n'a pas été établi de lien entre les OBNI et le dysfonctionnement exécutif, probablement en raison du manque de fiabilité des critères de classement radiologiques utilisés communément.

Conformément à notre objectif clinique initial, la mise en évidence d'un syndrome dysexécutif chez l'enfant NF1 favorise une grille d'interprétation inédite du phénotype cognitif et psychoaffectif caractéristique de la maladie. Les particularités des troubles exécutifs sont susceptibles de permettre une meilleure compréhension des difficultés scolaires fréquemment rencontrées par les patients, même si la nature exacte des liens entre performances académiques et troubles exécutifs reste à préciser. Une évaluation neuropsychologique systématique et si possible avant l'entrée en CP paraît donc essentielle, afin d'anticiper la perturbation consécutive possible des apprentissages. Cette préconisation, émise depuis plus de 10 ans par certains auteurs (North & al., 1997), est d'autant plus justifiée

qu'elle constitue le préalable indispensable à une reconnaissance des complications neuropsychologiques en lien avec la maladie, nécessaire à la mise en place d'aménagements scolaires et de techniques de remédiation adaptés. Il s'agit, comme c'est déjà le cas pour d'autres pathologies neurodéveloppementales telles que la dysphasie ou la dyslexie, de favoriser une approche intégrée de la prise en charge, afin de valoriser le potentiel intellectuel et de promouvoir le développement cognitif, affectif et social des jeunes patients.

Dans le prolongement des préoccupations méthodologiques affichées au début de la recherche, les résultats obtenus dans notre échantillon amènent à quelques constats qui ont pour vocation d'orienter les débats dans le cadre de l'évaluation des FE et plus globalement de l'expertise neuropsychologique, en particulier chez l'enfant. Il apparaît d'abord que l'estimation du niveau intellectuel, tout au moins à partir des échelles de Wechsler, ne permet pas de prédire les troubles exécutifs dans la mesure où la majorité des patients est relativement asymptomatique sur la base des indices à cette batterie. Pour autant, et compte tenu des liens privilégiés supposés entre le facteur g, plus particulièrement l'intelligence fluide, et les FE (Duncan & al., 1996 ; Blair, 2006), il n'est pas exclu que les troubles exécutifs soient un facteur limitant l'expression de certains aspects du niveau intellectuel, comme est susceptible de l'indiquer l'affaiblissement global du QI à l'échelle du groupe chez les enfants NF1. La nature des liens hiérarchiques entre QI et FE reste donc à préciser mais oriente vers l'idée que le QI constitue un préalable à la fois indispensable et insuffisant de l'évaluation. Ensuite, compte tenu de la pluralité des FE et du caractère potentiellement dissocié de leur perturbation, l'exigence d'une investigation la plus exhaustive possible paraît la règle à suivre pour limiter les erreurs de prédiction diagnostique. Le même constat s'impose pour les questionnaires, dont l'évidence de l'intérêt écologique est à pondérer par leurs insuffisances, inhérentes à l'influence d'autres facteurs, notamment culturels et psychologiques (défensifs), qui limitent leur pertinence clinique. En outre, la décomposition des tâches (exécutives mais réciproquement instrumentales) en plusieurs variantes (Rabbitt, 1997) est sans doute à privilégier, compte tenu des perspectives d'analyse plus précise qu'elle autorise, en discriminant au plus près de la réalité clinique et dans une visée développementale l'implication des facteurs exécutifs et non exécutifs dans la performance.

Ces constats rappellent les limites inhérentes à l'approche psychométrique à laquelle la neuropsychologie a de plus en plus tendance à être réduite sans discernement et dont les excès rappellent étrangement ceux qui ont longtemps accompagné (et accompagnent parfois encore) une lecture exclusivement analytique des troubles acquis ou développementaux du cerveau

chez l'enfant. Comme le soulignent Seron et al. (1999, p. 39) « (…) la psychométrie constitue un gain méthodologique évident car elle introduit une certaine homogénéisation des protocoles d'examen (…). Cependant, l'approche psychométrique présente aussi un côté stérilisant, opérant sur les résultats obtenus aux tests et non sur les procédés mis en œuvre par le patient pour y parvenir, elle perd en qualité d'analyse ce qu'elle fait gagner en fiabilité ». Ceci étant, il ne s'agit pas tant de remettre en question l'intérêt de la psychométrie, indispensable à la neuropsychologie, que *l'usage* que les cliniciens ou les chercheurs en font, et au caractère réducteur et de fait dangereux que sont susceptibles d'engendrer ses excès…. En effet, il n'est pas rare que le score obtenu à une tâche soit strictement assimilé au processus postulé -parfois arbitrairement- par les « utilisateurs » des tests, sans même que les paramètres de la tâche et les autres facteurs participant à la performance ne soient considérés. Si cette lecture simpliste du versant psychométrique de la neuropsychologie peut donner l'illusion, certes séduisante, que les processus de pensée sont *facilement* et *rapidement* appréhendables, elle ne saurait dissimuler le caractère aléatoire et subjectif du cadre interprétatif qu'elle induit, au détriment de la démarche clinique.

RÉFÉRENCES

Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist 4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont.

Ackerly, S. (1964). A case of paranatal bilateral frontal lobe defect observed for thirty years. In J.M. Warren & K. Akert (Eds.), *The Frontal Granular Cortex and Behavior* (pp. 192-218). New York: McGraw-Hill.

Ackerly, S., & Benton, A. (1948). Report of case of bilateral frontal lobe defect. *Research Publications of the Association for Nervous and Mental Diseases, 27*, 479-504.

Ackerman, P.T., & Dykman, R.A. (1993). Phonological processes, confrontational naming, and immediate mamory in dyslexia. *Journal of Learning Disabilities, 26*, 597-609.

Agniel, A., Joanette, Y., Doyon, B., & Duchein, C. (1992). *Protocole Montréal-Toulouse. Evaluation des gnosies visuelles et auditives*. Paris : L'Ortho Edition.

Akshoomoff, N., & Stiles, J. (1995). Developmental trends in visuospatial analysis and planning: I. Copying a complex figure. *Neuropsychology, 9*(3), 364-377.

Albaret, J.M., & Migliore, L. (1999). *Manuel du test de Stroop (8-15 ans)*. Paris : Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Alexander, G., Delong, M., & Strick, P. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience, 9*, 357-381.

Allain, P., Chaudet, H., Nicoleau, S., Etcharry-Bouyx, F., Barré, J., Dubas, F., Berrut, G., & Le Gall, D. (2007). Etude de la planification de l'action au moyen du test du Plan du Zoo dans la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique, 163*(2), 222-230.

Anderson, P.J., Doyle, L.W., & Victorian Infant Collaborative Study Group (2004). Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990'. *Pediatrics, 114*(1), 50-57.

Anderson, P.J., Wood, S.J., Francis, D.E., Coleman, L., Warwick, L., Casanelia, S., Anderson, V.A., & Boneh, A. (2004). Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: Impact of white matter abnormalities. *Developmental Medicine and Child Neurology, 46*, 230-238.

Anderson, S.W., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A.R. (2000). Long-term sequelae of prefrontal cortex damage acquired in early childhood. *Developmental Neuropsychology, 18*(3), 281-296.

Anderson, V. (1998). Assessing executive functions in children: Biological, psychological, and developmental considerations. *Neuropsychological Rehabilitation, 8*(3), 319-349.

Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an australian sample. *Developmental Neuropsychology, 20*(1), 385-406.

Anderson, V., Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F., & Rosenfeld, J. (2000). Recovery of intellectual ability following traumatic brain injury in childhood: Impact of injury severity and age at injury. *Pediatric Neurosurgery, 32*, 282-290.

Anderson, V., Lajoie, G., & Bell, R. (1995). *Neuropsychological assessment of the school-aged child*. Melbourne, Australia: Department of psychology, University of Melbourne.

Arroyos-Jurado, E., Paulsen, J.S., Ehly, S., & Max, J.E. (2006). Traumatic Brain Injury in children and adolescents: Academic and intellectual outcomes following injury. *Exceptionality, 14*(3), 125-140.

Aylward, E.H., Reiss, A.L., Reader, M.J., Singer, H.S., Brown, J.E., & Denkla, M.B. (1996). Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology, 11*, 112-115.

Baddeley, A.D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.

Baddeley, A.D. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 49A*(1), 5-28.

Baddeley, A.D., & Della Sala, S. (1998). Working memory and executive control. In A.C. Roberts, T.W. Robbins, & L. Weiskrantz (Eds.), *The prefrontal cortex* (pp. 9-21). Oxford: Oxford University Press.

Balamore, U., & Wozniak, R.H. (1984). Speech-action coordination in young children. *Developmental Psychology, 20*, 850-858.

Barbarot, S., Nicol, C., Volteau, C., Le Forestier, D., N'Guyen, J., Mansat, E., & Stalder, J.F. (2006). Les signes cutanés de la neurofibromatose de type 1 : les experts n'utilisent pas la même terminologie pour décrire les lésions. *Annales de dermatologie et de vénéréologie, 133*, 4S1-4S69.

Barkley, R.A. (1990). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A hanbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press.

Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin, 121*(1), 65-94.

Barkley, R.A., Grodzinsky, G., & Dupaul, G.J. (1992). Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. *Journal of Abnormal Child Psychology, 20*(2), 163-188.

Bawden, H., Dooley, J., Buckley, D., Camfield, P., Gordon, K., Riding, M., & Llewellyn, G. (1996). MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis I. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 18*, 784-792.

Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., & Anderson, S. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition, 50*, 7-12.

Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex, 10*, 295-307.

Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Anderson, S.W. (1998). Dissociation of working memory from decision-making within the human prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience, 18*(1), 428-437.

Becker, M.G., Isaacs, W., & Hynd, G.W. (1987). Neuropsychological development of nonverbal behaviors attributed to “Frontal Lobe” functioning. *Developmental Neuropsychology, 3*(3&4), 275-298.

Bell, M.A., & Fox, N.A. (1992). The relations between frontal brain electrical activity and cognitive development during infancy. *Child Development, 63*, 1142-1163.

Bell, M.A., & Fox, N.A. (1994). Brain development over the first year of life: Relations between EEG frequency and coherence and cognitive and affective behaviors. In G. Dawson & K. Fischer (Eds.), *Human behavior and the developing brain* (pp. 314-345). New York: Guilford.

Bell, M.A., & Fox, N.A. (1997). Individual differences in object permanence performance at 8 months: Locomotor experience and brain electrical activity. *Developmental Psychobiology, 31*(4), 287-297.

Benton, A.L. (1991). Prefrontal injury and behavior in children. *Developmental Neuropsychology, 7*(3), 275-281.

Benton, A.L., Hamsher, K. de S., Varney, N., & Spreen, O. (1983). *Contributions to Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press.

Benton, A.L., Varney, N., & Hamsher, K. (1976). *Judgement of Line Orientation*. Iowa City: Department of Neurology, University of Iowa.

Berk, R. (1984). *Screening and diagnosing of children with reading disabilities*. Springfield, IL: Thomas.

Billingsley, R.L., Jackson, E.F., Slopis, J.M., Swank, P.R., Mahankali, S., & Moore III, B.D. (2004). Functional MRI of visual-spatial processing in neurofibromatosis, type 1. *Neuropsychologia, 42*, 395-404.

Billingsley, R.L., Schrimsher, G.W., Jackson, E.F., Slopis, J.M., & Moore III, B.D. (2002). Significance of planum temporale and planum parietale morphologic features in neurofibromatosis type 1. *Archives of Neurology, 59*, 616-622.

Billingsley, R.L., Slopis, J.M., Swank, P.R., Jackson, E.F., & Moore III, B.D. (2003). Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis, type I. *Brain and Language, 85*, 125-139.

Bishop, D.V.M. (1997). Cognitive neuropsychology and developmental disorders: Uncomfortable bedfellows. *The Quaterly Journal of Experimental Psychology, 50A*, 899-923.

Bjorklund, D.F., & Harnishfeger, K.K. (1990). The ressources construct in cognitive development: Diverse sources of evidence and a theory of inefficient inhibition. *Developmental Review, 10*, 48-71.

Blair, C. (2006). How similar are fluid cognition and general intelligence? A developmental neuroscience perspective on fluid cognition as an aspect of human cognitive ability. *Behavioral and Brain Sciences, 29*, 109-160.

Blumer, D., & Benson, D.F. (1975). Personality changes with frontal and temporal lesions. In D.F. Benson & D. Blumer (Eds.), *Psychiatric aspects of neurologic disease* (pp. 151-170). New-York: Grune & Stratton.

Boone, K.B., Miller, B.L., Rosenberg, L., Durazo, A., McIntyre, H., & Weil, M. (1988). Neuropsychological and behavioral abnormalities in an adolescent with frontal lobe seizures. *Neurology, 38*, 583-586.

Botez, M.I. (1996). *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement (2ème Ed.)*. Paris : Presses de l'Université de Montréal, Masson.

Brewer, V.R., Moore III, B.D., & Hiscock, M. (1997). Learning disability subtypes in children with neurofibromatosis. *Journal of Learning Disabilities, 30*, 521-533.

Brocki, K.C., & Bohlin, G. (2004). Executive functions in children aged 6 to 13: A dimensional and developmental study. *Developmental Neuropsychology, 26*(2), 571-593.

Brookshire, B., Levin, H.S., Song, J.X., & Zhang, L. (2004). Components of executive function in typically developing and head-injured children. *Developmental Neuropsychology, 25*(1&2), 61-83.

Brown, R.M., Crane, A.M., & Goldman, P.S. (1979). Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: Concentrations and in vivo synthesis rates. *Brain Research, 168*(1), 133-150.

Brozoski, T.J., Brown, R.M., Rosvold, H.E., & Goldman, P.S. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science, 205*(4409), 929-932.

Burgess, G.C., Braver, T.S., & Gray, J.R. (2006). Exactly how are fluid intelligence, working memory, and executive function related? Cognitive neuroscience approaches to investigating the mechanisms of fluid cognition. *Behavioral and Brain Sciences, 29*, 128-129.

Burgess, P.W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B.A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society, 4*, 547-558.

Burgess, P.W., & Shallice, T. (1996). Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex, 32*, 241-259.

Burgess, P.W., & Shallice, T. (1997). *The Hayling and Brixton tests*. Suffolk, England: Thames Valley Test Company.

Byrnes, M.M., & Spitz, H.H. (1977). Performance of retarded adolescents an non-retarded children on the Tower of Hanoi problem. *American Journal of Mental Deficiency, 81*(6), 561-569.

Byrnes, M.M., & Spitz, H.H. (1979). Developmental progression of the Tower of Hanoi problem. *Bulletin of the Psychonomic Society, 14*(5), 379-381.

Caroll, J.B. (1993). *Human cognitive abilities: A survey of factor-analytic studies*. New York: Cambridge University Press.

Case, R. (1985). *Intellectual development: Birth to adulthood*. Orlando: Academic Press.

Case, R. (1992). The role of frontal lobes in the regulation of cognitive development. *Brain and Cognition, 20*, 51-73.

Catroppa, C., & Anderson, V. (2002). Recovery in memory function in the first year following TBI in children. *Brain Injury, 16*, 369-384.

Catroppa, C., & Anderson, V. (2003). Recovery and predictors of intellectual ability two years following paedietric traumatic brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation, 13*, 517-536.

Catroppa, C., Anderson, V., & Stargatt, R. (1999). A prospective analysis of the recovery of attention following pediatric head injury. *Journal of International Neuropsychology Society, 5*, 48-57.

Cattell, J. (1960). *The measurement of intelligence in infants and young children (Rev. ed.)*. New York: The Psychological Corporation.

Censabella, S. (2007). *On the role of inhibition processes in mathematical disabilities*. Thèse de doctorat, non publiée, Université Catholique de Louvain, Belgique.

Chadwick, O., Rutter, M., Brown, G., Shaffer, D., & Traub, M. (1981). A prospective study of children with head injuries: II. Cognitive sequelae. *Psychological Medicine, 11*, 49-61.

Chalmers, D., & Lawrence, J.A. (1993). Investigating the effects of planning aids on adults' and adolescents' organisation of a complex task. *International Journal of Behavioral Development, 16*, 191-214.

Chapman, C.A., Waber, D.P., Bassett, N., Urion, D.K., & Korf, B.R. (1996). Neurobehavioral profiles of children with neurofibromatosis 1 referred for learning disabilities are sex-specific. *American Journal of Medical Genetics, 67*, 127-132.

Chevignard, M., & Laurent-Vannier, A. (2004). Pronostic et prise en charge du traumatisme crânien léger de l'enfant. In T. Meulemans, P. Azouvi, F. Coyette, & G. Aubin (Eds.), *Neuropsychologie des traumatismes crâniens légers* (pp. 303-330). Marseille : Solal.

Christ, S.E., Steiner, R.D., Grange, D.K., Abrams, R.A., & White, D.A. (2006). Inhibitory control in children with phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology, 30*(3), 845-864.

Chugani, H.T., Phelps, M.E., & Mazziotta, J.C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of Neurology, 22*(4), 487–497.

CIM-10 : Organisation Mondiale de la Santé (1993). *Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes (10ème Révision)*. Genève.

Clark, C., Prior, M., & Kinsella, G.J. (2000). Do executive function deficits differenciate between adolescents with ADHD and oppositional defiant/conduct disorder? A neuropsychological study using the six Elements Test and Hayling Sentence Completion Test. *Journal of Abnormal Child Psychology, 28*(5), 403-414.

Clark, M.M., & Plante, E. (1998). Morphology of the inferior frontal gyrus in developmentally language-disordered adults. *Brain and Language, 61*, 288-303.

Closset, A., & Catale, C. (2004). Évaluation des traumatismes crâniens légers chez l'enfant. In T. Meulemans, P. Azouvi, F. Coyette, & G. Aubin (Eds.), *Neuropsychologie des traumatismes crâniens légers* (pp. 265-301). Marseille : Solal.

Cnossen, M.H., Moons, K.G., Garssen, M.P., Pasmans, N.M., de Goede-Bolder, A., Niermeijer, M.F., & Grobbee, D.E. (1998). Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children < or = 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital. *Journal of Medical Genetics, 35*, 624-627.

Cole, W.G., & Myers, N.A. (1978). Neurofibromatosis in childhood. *Australian and New Zealand Journal of Surgery, 48*, 360-365.

Comalli, P.E., Wapner, S., & Werner, H. (1962). Interference effects of Stroop color-word test in childhood, adulthood, and aging. *Journal of Genetic Psychology, 100*, 47-53.

Conners, C.K. (1989). *Manual for Conners's Rating Scales*. North Towanda, New York: Multi-Health Systems.

Conway, A.R.A., & Engle, R.W. (1994). Working memory and retrieval: A resource-dependant inhibition model. *Journal of Experimental Psychology, 123*, 354-373.

Crone, E.A., & van der Molen, M.W. (2004). Developmental changes in real life decision making: Performance on a Gambling task previously shown to depend on the ventromedial prefrontal cortex. *Developmental Neuropsychology, 25*(3), 251-279.

Crowe, F.W., Schull, W.J., & Neel, J.V. (1956). *A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis*. Springfield, IL: Thomas.

Culhane-Shelburne, K., Chapieski, L., Hiscock, M., & Glaze, D. (2002). Executive functions in children with frontal and temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*, 623-632.

Cummings, J.L. (1985). *Clinical Neuropsychiatry*. Orlando, FL: Grune and Stratton.

Cummings, J.L. (1986). Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. *British Journal of Psychiatry, 49*, 682-697.

Cummings, J.L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology, 50*, 873-880.

Cummings, J.L., & Benson, D.F. (1984). Subcortical dementia: Review of an emerging concept. *Archives of Neurology, 41*, 874-879.

Cutting, L.E., Clements, A.M., Lightman, A.D., Yerby-Hammack, P.D., & Denckla M.B. (2004). Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: rethinking nonverbal learning disabilities. *Learning Disabilities Research & Practice, 19*, 155-165.

Cutting, L.E., & Denckla, M.B. (2003). Attention: Relationship between attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities. In H.L. Swanson, K.R. Harris, & S. Graham (Eds.), *Handbook of Learning Disabilities* (pp. 3-15). New York: Guilford Press.

Cutting, L.E., Huang, G.H., Zeger, S., Koth, C.W., Thompson, R.E., & Denckla, M.B. (2002). Growth curve analyses of neuropsychological profiles in children with neurofibromatosis type 1: Specific cognitive tests remain “Spared” and “Impaired” over time. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*, 838-846.

Cutting, L.E., Koth, C.W., Burnette, C.P., Abrams, M.T., Kaufmann, W.E., & Denckla, M.B. (2000). Relationship of cognitive functioning, whole brain volumes, and T2-weighted hyperintensities in neurofibromatosis-1. *Journal of Child Neurology, 15*, 157-160.

Cutting, L.E., Koth, C.W., & Denckla, M.B. (2000). How children with Neurofibromatosis Type 1 differ from "typical" learning disabled clinic attenders: Nonverbal learning disabilities revisited. *Developmental Neuropsychology, 17*(1), 29-47.

Daigneault, S., Braun, C.M.J., & Montes, J.L. (1997). Pseudodepressive personnality and mental inertia in child with a focal left-frontal lesion. *Developmental Neuropsychology, 13*(1), 1-22.

Damasio, A. (1995). *L'erreur de Descartes*. Paris : Odile Jacob.

Deák, G.O. (2003). The development of cognitive flexibility and language abilities. In R. Kail (Ed.), *Advances in Child Development and Behavior* (Vol. 31, pp. 271-327). San Diego: Academic Press.

Deák, G.O., Ray, S.D., & Pick, A.D. (2004). Effects of age, reminders, and task difficulty on young children's rule-switching flexibility. *Cognitive Development, 19*(1), 385-400.

Dehaene, S., Posner, M.I., & Tucker, D.M. (1994). Localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychological Science, 5*, 303-305.

D'Elia, L.F., Satz, P., Uchiyama, C.L., & White, T. (1996). *Color Trails Test: Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Ressources.

Dempster, F.N. (1991). Inhibitory processes: A neglected dimension of intelligence. *Intelligence, 15*, 157-173.

Dempster, F.N. (1992). The rise and fall of the inhibitory mechanism: Toward a unified theory of cognitive development and aging. *Developmental Review, 12*, 45-75.

Denckla, M.B. (1996). Research on executive function in a neurodevelopmental context: application of clinical measures. *Developmental Neuropsychology, 12*(1), 5-15.

Denckla, M.B. (2003). ADHD: Topic update. *Brain and Development, 25*, 383-389.

Denckla, M.B., Hofman, K., Mazzocco, M.M., Melhem, E., Reiss, A.L., Bryan, R.N., Harris, E.L., Lee, J., Cox, C.S., & Schuerholz, L.J. (1996). Relationship between T2-weighted hyperintensities

(unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *American Journal of Medical Genetics, 67*, 98-102.

Dennis, M.D. (1977). Cerebral dominance in three forms of early brain disorder. In M.E. Blaw, I. Rapin, & M. Kinsbourne (Eds.), *Topics in Child Neurology* (pp. 189-212). New York: Spectrum.

Dennis, M. (1988). Language and the young damaged brain. In T. Boll & B.K. Bryant (Eds.), *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement and practice* (pp. 85-123). Washington, DC: American Psychological Association.

Dennis, M. (2000). Childhood medical disorders and cognitive impairment: Biological risk, time, development, and reserve. In K.O. Yeates, M.D. Ris, & H.G. Taylor (Eds.), *Pediatric neuropsychology: Research, theory, and practice* (pp. 3-22). New York: Guilford Press.

Dennis, M. (2006). Prefrontal cortex: Typical and atypical development. In J. Risberg & J. Grafman (Eds.), *The frontal lobes: Development, function and pathology* (pp. 128-162). New York: Cambridge University Press.

Dennis, M., & Barnes, M.A. (1990). Knowing the meaning, getting the point, bridging the gap, and carrying the message: Aspects of discourse following closed head injury in childhood and adolescence. *Brain and Language, 30*, 428-446.

Dennis, M., & Kohn, B. (1975). Comprehension of syntax in infantile hemiplegics after cerebral hemidecortication: left-hemisphere superiority. *Brain and Language, 2*(4), 472-482.

Dennis, M., Spiegler, B.J., Hoffman, H.J., Hendrick, E.B., Humphreys, R.P., & Becker, L.E. (1991). Brain tumors in children and adolescents-I. Effects on working, associative and serial-order memory of IQ, age at tumor onset and age of tumor. *Neuropsychologia, 29*(9), 813-827.

Dennis, M., Spiegler, B., Riva, D., & MacGregor, D. (2004). Neuropsychological outcome. In D. Walker, G. Perilongo, J. Punt, & R. Taylor (Eds.), *Brain and spinal tumors of childhood* (pp. 213-227). New York: Oxford University Press.

Dennis, M., Wilkinson, M., Koski, L., & Humphreys, R.P. (1995). Attention deficits in the long term after childhood head injury. In S.H. Broman & M.E. Michel (Eds.), *Traumatic head injury in children* (pp. 165-187). New York: Oxford University Press.

Descheemaeker, M.-J., Ghesquière, P., Symons, H., Fryns, J.-P., & Legius, E. (2005). Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type I children. *Journal of Intellectual Disability Research, 49*, 33-46.

De Winter, A.E., Moore III, B.D., Slopis, J.M., Ater, J.L., & Copeland, D.R. (1999). Brain tumors in children with neurofibromatosis: Additional neuropsychological morbidity? *Neuro-Oncology, 1*, 275-281.

De Winter, A.E., Moore III, B.D., Slopis, J.M., Jackson, E.F., & Leeds, N. (2000). Quantitative morphology of the corpus callosum in children with neurofibromatosis and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology, 15*, 90-96.

Diamond, A. (1985). Development of the ability to use recall to guide action, as indicated by infants' performance on AB. *Child Development, 56*(4), 868-883.

Diamond, A. (1988). Differences between adult and infant cognition. In L. Weiskrantz (Ed.), *Thought without language* (pp. 337-370). Oxford: Oxford University Press.

Diamond, A. (1990). The development and neural bases of memory functions as indexed by the AB and delayed response tasks in human infants and infant monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences, 608*, 267-309.

Diamond, A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Development, 71*(1), 44-56.

Diamond, A. (2004). De l'intention à l'action : Le cortex préfrontal et le développement cognitif précoce. In M.-N. Metz-Lutz, E. Demont, C. Seegmuller, M. de Agostini, & N. Bruneau (Eds.), *Développement cognitif et troubles des apprentissages* (pp. 13-35). Marseille : Solal.

Diamond, A., Ciaramitaro, V., Donner, E., Djali, S., & Robinson, M.B. (1994). An animal model of early-treated PKU. *Journal of Neuroscience, 14*, 3072-3082.

Diamond, A., & Doar, B. (1989). The performance of human infants on the measure of frontal cortex function, the delayed response task. *Developmental Psychobiology, 22*(3), 271-294.

Diamond, A., & Goldman-Rakic, P.S. (1989). Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: Evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research, 74*(1), 24-40.

Diamond, A., Kirkham, N., & Amso, D. (2002). Conditions under which young children can hold two rules in mind and inhibit a prepotent response. *Developmental Psychology, 38*(3), 352-362.

Diamond, A., Prevor, M.B., Callender, G., & Druin, D.P. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the Society for Research in Child Development, 62*(4), 1-208.

Diamond, A., & Taylor, C. (1996). Development of an aspect of executive control: Development of the abilities to remember what I said and to "do as I say, not as I do". *Developmental Psychobiology, 29*(4), 315-334.

Dilts, C.V., Carey, J.C., Kircher, J.C., Hoffman, R.O., Creel, D., Ward, K., Clark, E., & Leonard, C.O. (1996). Children and adolescents with neurofibromatosis 1: A behavioral phenotype. *Developmental and Behavioral Pediatrics, 17*, 229-239.

DSM-IIIR: American Psychiatric Association (1989). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (3ème édition révisée)*. Traduction française, Paris : Masson.

DSM-IV: American Psychiatric Association (1996). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4ème édition)*. Traduction française, Paris : Masson.

Duffner, P.K., Cohen, M.E., Seidel, F.G., & Shucard, D.W. (1989). The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology, 39*, 373-378.

Duncan, J. (2001). An adaptative coding model of neural function in the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 820-829.

Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., Johnson, R., & Freer, C. (1996). Intelligence and the frontal lobe: The organization of goal-directed behavior. *Cognitive Psychology, 30*, 257-303.

Dunn, D.W., & Roos, K.L. (1989). Magnetic resonance imaging evaluation of learning difficulties and incoordination in neurofibromatosis. *Neurofibromatosis, 2*, 1-5.

Eldridge, R., Denckla, M.B., Bien, E., Myers, S., Kaiser-Kupfer, M.I., Pikus, A., Schlesinger, S.L., Parry, D.M., Dambrosia, J.M., Zasloff, M.A., & Mulvihill, J.J. (1989). Neurofibromatosis Type I (Recklinghausen's disease): Neurologic and cognitive assessment with sibling controls. *American Journal of Diseases of Children, 143*, 833-837.

Eliason, M.J. (1986). Neurofibromatosis: Implications for learning and behavior. *Developmental and Behavioral Pediatrics, 7*(3), 175-179.

Eliason, M.J. (1988). Neuropsychological patterns: Neurofibromatosis compared to developmental learning disorders. *Neurofibromatosis, 1*, 17-25.

Emslie, H., Wilson, C., Burden, V., Nimmo-Smith, I., & Wilson, B. (2003). *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome for Children (BADS-C)*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.

Eslinger, P.J. (1996). Conceptualizing, describing, and measuring components of executive function: A summary. In G.R. Lyon & N.A. Krasnegor (Eds.), *Attention, memory, and executive function* (pp. 367-396). Baltimore: Paul H. Brookes Publishing.

Eslinger, P.J., & Biddle, K.R. (2000). Adolescent neuropsychological development after early right prefrontal cortex damage. *Developmental Neuropsychology, 18*(3), 297-329.

Eslinger, P.J., Biddle, K., Pennington, B., & Page, R.B. (1999). Cognitive and behavioral development up to 4 years after early right frontal lobe lesion. *Developmental Neuropsychology, 15*(2), 157-191.

Eslinger, P.J., Grattan, L.M., Damasio, H., & Damasio, A.R. (1992). Developmental consequences of childhood frontal lobe damage. *Archives of Neurology, 49*, 764-769.

Espy, K.A. (2004). Using developmental, cognitive, and neuroscience approaches to understand executive control in young children. *Developmental Neuropsychology, 26*(1), 379-384.

Ewing-Cobbs, L., Brookshire, B., Scott, M.A., & Fletcher, J.M. (1998). Children's narrative following traumatic brain injury: Linguistic structure, cohesion, and thematic recall. *Brain and Language, 61*, 395-419.

Ewing-Cobbs, L., Prasad, M.R., Landry, S.H., Kramer, L., & DeLeon, R. (2004). Executive functions following traumatic brain injury in young children: A preliminary analysis. *Developmental Neuropsychology, 26*(1), 487-512.

Feldmann, R., Denecke, J., Grenzebach, M., Schuierer, G., & Weglage, J. (2003). Neurofibromatosis type 1: Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology, 61*, 1725-1728.

Feldmann, R., Denecke, J., Pietsch, M., Grenzebach, M., & Weglage, J. (2002). Phenylketonuria: No specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatric Research, 51*, 761-765.

Ferner, R.E., Chaudhuri, R., Bingham, J., Cox, T., & Hughes, R.A.C. (1993). MRI in neurofibromatosis-1. The nature and evolution of increased intensity T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment. *Journal of Neurology, 56*, 492-495.

Ferner, R.E., Hughes, R.A.C., & Weinman, J. (1996). Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *Journal of the Neurological Sciences, 138*, 125-133.

Finger, S. (1991). Brain damage, development, and behavior: Early findings. *Developmental Neuropsychology, 7*(3), 261-274.

Fischer, B., Biscaldi, M., & Gezeck, S. (1997). On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation. *Brain Research, 754*, 285-297.

Flavell, J.H. (1986). The development of children's knowledge about appearance-reality distinction. *American Psychologist, 41*, 418-425.

Fletcher, J.M., Miner, M.E., & Ewing-Cobbs, L. (1987). Age and recovery from head injury in children: Developmental issues. In H.S. Levin, J. Grafman, & H.M. Eisenberg (Eds.), *Neurobehavioral recovery from head injury* (pp. 28-40). New York: Oxford University Press.

Fox, N.A., & Bell, M.A. (1990). Electrophysiological indices of frontal lobe development. Relations to cognitive and affective behavior in human infants over the first year of life. *Annals of the New York Academy of Sciences, 608*, 677-698.

Friedman, N.P., & Miyake, A. (2004). The relation among inhibition and interference control function: A latent variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General, 133*, 101-135.

Frith, C.D., Friston, K., Liddle, P.F., & Frackowiak, R.S.J. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man: A study with PET. *Proceedings of the Royal Society London, B, 244*, 241-246.

Frye, D., Zelazo, P.D., & Pafai, T. (1995). Theory of mind and rule-based reasoning. *Cognitive Development, 10*, 483-527.

Fuster, J. (2000). The prefrontal cortex of the primate. A synopsis. *Psychobiology, 28*, 125-131.

Garty, B.Z., Laor, A., & Diamond, Y.L. (1994). Neurofibromatosis type 1 in Israel: Survey of young adults. *Journal of Medical Genetics, 31*, 853-857.

Gassió, R., Artuch, R., Vilaseca, M.A., Fusté, E., Boix, C., Sans, A., & Campistol, J. (2005). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: Experience in a paediatric population. *Developmental Medicine and Child Neurology, 47*, 443-448.

Gérard, C.L., & Brugel, D.G. (1992). Critique de la notion de syndrome frontal chez l'enfant. *Approche Neuropsychologique des Apprentissage chez l'Enfant, 4*, 185-192.

Gerstadt, C.L., Hong, Y.J., & Diamond, A. (1994). The relationship between cognition and action: Performance of children 3 ½-7 years old on a Stroop-like day-night test. *Cognition, 53*(2), 129-153.

Gesell, A, & Ilg, F.L. (1943). *Infant and child development in the culture of today*. New York: Harper & Brothers.

Gil, R. (1996). *Neuropsychologie*. Paris : Masson.

Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy, S.C., & Kenworthy, L. (2000). *Behavior Rating Inventory of Executive Function*. Odessa, FL: Psychological Assessment Ressources.

Goh, W.H., Khong, P.L., Leung, C.S., & Wong, V.C. (2004). T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: Their impact on cognitive function. *Journal of Child Neurology, 19*, 853-858.

Goldberg, E., & Bilder, R.M. (1987). The frontal lobes and hierarchical organization of cognitive control. In E. Perecman (Ed.), *The frontal lobes revisited* (pp. 159-187). New York : IRBN Press.

Goldberg, E., & Bilder, R.M. (1998). The frontal lobes and hierarchical organization of cognitive control. In A.C. Roberts, T.W. Robbins, & L. Weiskrantz (Eds.), *The prefrontal cortex* (pp. 159-187). Oxford: Oxford University Press.

Golden, C.J. (1981). The Luria-Nebraska Children's battery: Theory and formulation. In G.W. Hynd & G.E. Obrzut (Eds.), *Neuropsychological assessment and the school-aged child* (pp. 277-302). New-York: Grune & Stratton.

Goldman, P.S., Rosvold, H.E., & Mishkin, M. (1970). Evidence for behavioral impairment following prefrontal lobectomy in the infant monkey. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 70*(3), 454-463.

Goldman-Rakic, P.S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development, 58*, 601-622.

Gotgay, N., Gield, J.N., Lusk, L., Hayashi, K.M., Greenstein, D., Vaituzis, A.C., Nugent, T.F., Herman, D.H., Clasen, L.S., Toga, A.W., Rapoport, J.L., & Thompson, P.M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA, 101*, 8174-8179.

Grafman, J. (2002). The structured event complex and the human prefrontal cortex. In D.T. Stuss & R.T. Knight (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function* (pp. 209-235). Oxford: Oxford University Press.

Grafman, J. (2006). Human prefrontal cortex: processes and representations. In J. Risberg & J. Grafman (Eds.), *The frontal lobes development, function and pathology* (pp. 69-91). New York: Cambridge University Press.

Grant, D., & Berg., E. (1948). A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses on a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology, 38*, 404-411.

Grattan, L.M., & Eslinger, P.J. (1991). Frontal lobe damage in children and adults: A comparartive view. *Developmental Neuropsychology, 7*, 283-326.

Grattan, L. M., & Eslinger, P.J. (1992). Long-term psychological consequences of childhood frontal lobe lesion in patient DT. *Brain and Cognition, 20*, 185-195.

GREFEX (Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives ; 2001). L'évaluation des fonctions exécutives en pratique clinique. *Revue de Neuropsychologie, 11*, 3, 383-433.

Griffiths, P., Campbell, R., & Robinson, P. (1998). Executive function in treated phenylketonuria as measured by the one-back and two-back versions of the continuous performance test. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 21*, 125-135.

Griffiths, P., Ward, N., Harvie, A., & Cockburn, F. (1998). Neuropsychological outcome of experimental manipulation of phenylalanine intake in treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 21*, 29-38.

Guillery, M., Allain, P., Kefi, M.Z., Pialoux, B., & Le Gall, D. (2004). Inhibition cognitive : Aspects développementaux et cliniques au travers du test de Hayling. *Réunion de Printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française, Angers,* communication affichée, 3-5 Juin.

Guthrie, E., Mast, J., Richards, P., McQuaid, M., & Pavlakis, S. (1999). Traumatic brain injury in children and adolescent. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 8*, 807-826.

Gutmann, D.H., Aylsworth, A., Carey, J.C., Korf, B.R., Marks, J., Pyeritz, R.E., Rubenstein, A., & Viskochil, D. (1997). The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of NF1 and NF2. *Journal of the American Medical Association, 18*, 1493-1494.

Habib, M. (2000). The neurological basis of developmental dyslexia: An overview and working hypothesis. *Brain, 123*, 2373-2399.

Harlow, J. M. (1868). Recovery after severe injury to the head. *Publication of the Massachussetts Medical Society (Boston), 2*, 327-346.

Harnadek, M.C.S., & Rourke, B.P. (1994). Principal identifying features of the syndrome of nonverbal learning disabilities in children. *Journal of Learning Disabilities, 27*, 144-154.

Harnishfeger, K.K. (1995). The development of cognitive inhibition: Theories, definitions, and research evidence. In F.N. Dempster & C.J. Brainerd (Eds.), *Interference and inhibition in cognition* (pp. 176-204). San Diego, CA: Academic Press.

Harnishfeger, K.K., & Pope, R.S. (1996). Intending to forget: The development of cognitive inhibition in directed forgetting. *Journal of Experimental Child Psychology, 62*, 292-315.

Hasher, L., Zacks, R.T., & May, C.P. (1999). Inhibitory control, cicardian arousal, and age. In D. Gopher & A. Koriat (Eds.), *Attention and performance XVII. Cognitive regulation of performance: Interaction of theory and application* (pp. 653-675). Cambridge, MA: The MIT Press.

Hayes-Roth, B., & Hayes-Roth, F. (1979). A cognitive model of planning. *Cognitive Science, 3*, 275-310.

Hebb, D.O. (1995). L'organisation du comportement. In A. Pélissier & A. Tête (Eds.), *Sciences cognitives Textes fondateurs, 1943-1950* (pp. 155-187). Paris : Presses Universitaires de France. (Original work published 1949).

Hernandez, M.T., Sauerwein, H.C., Jambaqué, I., De Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., Dulac, O., & Lassonde, M. (2002). Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia, 40*(4), 384-400.

Hillier, W.F. (1954). Total left cerebral hemispherectomy for malignant glioma. *Neurology, 4*, 718-721.

Hitch, G.J., Halliday, S., Schaafstal, A.M., & Schraagen, J.M. (1988). Visual working memory in young children. *Memory and Cognition, 16*, 120-132.

Hofman, K.J., Harris, E.L., Bryan, R.N., & Denckla, M.B. (1994). Neurofibromatosis type I: The cognitive phenotype. *Journal of Pediatrics, 124*, S1-S8.

Homack, S., & Riccio, C.A. (2003). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology, 19*(6), 725-743.

Houdé, O. (1995). *Développement, rationalité et inhibition : une analyse des performances cognitives*. Paris : Presses Universitaires de France.

Huijbregts, S., de Sonneville, L., & van Spronsen, F. (2002). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology, 22*(2), 481-499.

Huson, S. (1989). Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis. *Archives of Neurology, 64*, 745-749.

Huson, S.M., Harper, P.S., & Compston, D.A.S. (1988). Von Recklinghausen Neurofibromatosis: A clinical and population study in South East Wales. *Brain, 111*, 1355-1381.

Huttenlocher, P.R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Research, 163*, 195-205.

Huttenlocher, P.R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia, 28*, 517-527.

Hyman, S.L., Gill, D., Shores, E.A., Steinberg, A., Joy, P., Gibikote, S.V., & North, K.N. (2003). Natural history of neuropsychological ability and T2-hyperintensities in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurology, 60*, 1139-1145.

Hyman, S.L., Shores, A., & North, K.N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology, 65*, 1037-1044.

Hyman, S.L., Shores, E.A., & North, K.N. (2006). Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: Subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology, 48*, 973-977.

Isquith, P.K., Gioia, G.A., & Espy, K.A. (2004). Executive function in preschool children: Examination through everyday behavior. *Developmental Neuropsychology, 26*(1), 403-422

Itoh, T., Magnaldi, S., White, R.M., Denckla, M.B., Hofman, K., Naidu, S., & Byan, R.N. (1994). Neurofibromatosis type 1: The evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *American Journal of Neuroradiology, 15*, 1513-1519.

Jacobsen, C.F. (1935). Functions of frontal association areas in primates. *Archives of Neurology and Psychiatry, 33*, 558-560.

Jacques, S., & Zelazo, P.D. (2001). The Flexible Item Selection Task (FIST): A measure of executive function in preschoolers. *Developmental Neuropsychology, 20*(3), 573-591.

Jambaqué, I., & Dulac, O. (1989). Syndrome frontal réversible et épilepsie chez un enfant de 8 ans. *Archives Françaises de Pédiatrie, 46*, 525-529.

Johnson, D., & Myklebust, H. (1967). *Learning Disabilities Educational Principles and Practices*. New York: Grune and Stratton.

Johnson, N.S., Saal, H.M., Lovell, A.M., & Schorry, E.K. (1999). Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: Evidence and proposed interventions. *Journal of Pediatrics,134*, 767-772.

Jones, A.P., Gunawardena, W.J., & Coutinho, C.M.A. (2001). H MR spectroscopy evidence for the varied nature of asymptomatic focal brain lesions in neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology, 43*, 62-67.

Joy, P., Roberts, C., North, K., & de Silva, M. (1995). Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type I. *Developmental Medicine and Child Neurology, 37*, 906-914.

Kagan, J., Rosman, B.L., Day, L., Albert, J., & Phillips, W. (1964). Information processing in the child: Significance of analytic and reflective attitudes. *Psychological Monographs, 78*(1), 1-37

Kaplan, A.M., Chen, K., Lawson, M.A., Wodrich, D.L., Bonstelle, C.T., & Reiman, E.M. (1995). Positron emission tomography in children with neurofibromatosis-1. *Journal of Child Neurology, 12*, 499-506.

Kayes, L.M., Burke, W., Riccardi, V.M., Bennett, R., Ehrlich, P., Rubenstein, A., & Stephens, K. (1994). Deletions spanning the neurofibromatosis 1 gene: Identification and phenotype of five patients. *American Journal of Human Genetics, 54*, 424-436.

Kayl, A.E., Moore III, B.D., & Slopis, J.M. (2000). Quantitative morphology of the corpus callosum in children with neurofibromatosis and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology, 15*(2), 90-96.

Kennard, M. (1940). Relation of age to motor impairment in man and in subhuman primates. *Archives of Neurology and Psychiatry, 44*, 377-397.

Kennard, M., & Fulton, J. (1942). Age and reorganization of central nervous system. *Mount Sinai Journal of Medicine, 9*, 594-606.

Kerr, A., & Zelazo, P.D. (2004). Development of “hot” executive function: The children’s gambling task. *Brain and Cognition, 55*, 148-157.

Kimberg, D.Y., & Farah, M.J. (1993). A unified account of cognitive impairment following frontal lobe damage: The role of working memory in complex, organized behavior. *Journal of Experimental Psychology: General, 122*(4), 411-428.

Kirkham, N.Z., Cruess, L., & Diamond, A. (2003). Helping children apply their knowledge to their behavior on a dimension-switching task. *Developmental Science, 6*, 449-467.

Klahr, D., & Robinson, M. (1981). Formal assessment of problem solving and planning processes in preschool children. *Cognitive Psychology, 13*, 113-148.

Klenberg, L., Korkman, M., & Lahti-Nuuttila, P. (2001). Differential development of attention and executive functions in 3-to 12-year-old finnish children. *Developmental Neuropsychology, 20*(1), 407-428.

Koenig, O. (1986). *Effet Stroop et asymétrie hémisphérique fonctionnelle chez l'enfant de 7 à 15 ans*. Thèse de doctorat non publiée, Université de Genève, Genève, Suisse.

Konrad, K., Gauggel, S., Manz, A., & Scholl, M. (2000). Lack of inhibition: a motivational deficit in children with attention deficit/hyperactivity disorder and children with traumatic brain injury. *Child Neuropsychology, 6*, 286-296.

Korf, B.R. (1998). The NF1 genetic analysis consortium. In M. Upadhyaya & D.N. Cooper (Eds.), *Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype* (pp 57-63). Oxford: BIOS Scientific Publishers.

Korf, B.R., Schneider, G., & Poussaint, T.Y. (1999). Structural anomalies revealed by neuroimaging studies in the brains of patients with neurofibromatosis type 1 and large deletion. *Genetics in Medicine, 1*, 136-140.

Korkman, M. (2000). Executive functions in children: Assessment, development, and disorders. *Revue de Neuropsychologie, 10*(3), 471-487.

Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2003). *Bilan neuropsychologique de l'enfant : NEPSY*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Koth, C.W., Cutting, L.E., & Denckla, M.B. (2000). The association of Neurofibromatosis Type 1 and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Neuropsychology, 6*, 185-194.

Leblanc, N., Chen, S., Swank, P.R., Ewing-Cobbs, L., Barnes, M., Dennis, M., Max, J., Levin, H., & Schachar, R. (2005). Response inhibition after traumatic brain injury (TBI) in children: Impairment and recovery. *Developmental Neuropsychology, 28*(3), 829-848.

Legius, E., Descheemaeker, M.J., Spaepen, A., Casaer, P., & Fryns, J.P. (1994). Neurofibromatosis type I in childhood: A study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genetic Counseling, 5*, 51-60.

Legius, E., Descheemaeker, M.J., Steyaert, J., Spaepen, A., Vlietinck, R., Casaer, P., Demaerel, P., & Fryns, J.P. (1995). Neurofibromatosis type 1 in childhood: Correlation of MRI findings with intelligence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 59*, 638-640.

Lehto, J. (1996). Are executive function tests dependent on working memory capacity? *The Quaterly Journal of Experimental Psychology, 49A*(1), 29-50.

Lehto, J.E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology, 21*, 59-80.

Lehto, J.E., & Uusitalo, A.K. (2006). Rule detection in preschool-aged children. *European Journal of Developmental Psychology, 3*(3), 209-221.

Leonard, C.M., Voeller, K.K., Lombardino, L.J., Morris, M.K., Hynd, G.W., Alexander, A.W., Andersen, H.G., Garofalakis, M., Honeyman, J.C., & Mao, J. (1993). Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology, 50*, 461-469.

Levin, H.S.L., Culhane, K., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A.J., Harward, H., Ringholz, G., Ewing-Cobbs, L., & Fletcher, J.M. (1991). Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology, 7*(3), 377-395.

Levin, H.S.L., Culhane, K., Mendelsohn, D., Lilly, M.A., Bruce, D., Fletcher, J.M., Chapman, S.B., Harward, H., & Eisenberg, H.M. (1993). Cognition in relation to magnetic resonance imaging in head-injured children and adolescents. *Archives of Neurology, 50*, 897-905.

Levin, H.S., Eisenberg, H.M., Wigg, N.R., & Kobayashi, K. (1982). Memory and intellectual ability after head injury in children and adolescents. *Neurosurgery, 11*, 668-673.

Levin, H.S., Fletcher, J.M., Kusnerik, L., Kufera, J., Lilly, M.A., Duffy, F.F., Chapman, S., Mendelsohn, D., & Bruce, D. (1996). Semantic memory following pediatric head injury: Relationship to age, severity of injury, and MRI. *Cortex, 32*, 461-478.

Levin, H.S., & Hanten, G. (2005). Executive functions after traumatic brain injury in children. *Pediatric Neurology, 33*(2), 79-93.

Levin, H.S., Hanten, G., Chang, C.-C., Zhang, L., Schachar, R., Ewing-Cobbs, L., & Max, J. (2002). Working memory after traumatic brain injury in children. *Annals of Neurology, 52*(1), 82-88.

Levin, H.S., Hanten, G., Zhang, L., Swank, P.R., Ewing-Cobbs, L., Dennis, M., Barnes, M.A., Max, J., Schachar, R., Chapman, S.B., & Hunter, J.V. (2004). Changes in working memory after traumatic brain injury in children. *Neuropsychology, 18*(2), 240-247.

Levin, H.S., Menselsohn, D., Lilly, M., Fletcher, J., Culhane, K., Chapman, S., Harward, H., Kusnerik, L., Bruce, D., & Eisenberg, H. (1994). Tower of London performance in relation to magnetic resonance imaging following closed head injury in children. *Neuropsychology, 8*, 171-179.

Levin, H.S., Song, J., Ewing-Cobbs, L., Chapman, S.B., & Mendelsohn, D. (2001). Word fluency in relation to severity of closed head injury, associated frontal brain lesions, and age at injury in children. *Neuropsychologia, 39*, 122-131.

Levine, T.M., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, M., & Cutting, L.E. (2006). Cognitive profile of Neurofibromatosis type 1. *Seminars in Pediatric Neurology, 13*, 8-20.

Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J.D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain, 123*, 1041-1050.

Lewis, D.A., & Harris, H.W. (1991). Differential laminar distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive axons in infant and adult monkey prefrontal cortex. *Neuroscience Letters, 125*(2), 151-154.

Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment (3rd ed.)*. New York: Oxford University Press.

Lezak, M.D., Le Gall, D., & Aubin, G. (1994). Evaluation des fonctions exécutives lors des atteintes des lobes frontaux. *Revue de Neuropsychologie, 4*, 327-343.

Llorente, A.N., Williams, J., Satz, P., & D'Elia, L.F. (2003). *Children's Color Trails Test: Professional Manual*. Lutz: Psychological Assessment Ressources.

Lockwood, K.A., Marcotte, A.C., & Stern, C. (2001). Differenciation of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder subtypes: Application of a neuropsychological model of attention. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 23*(3), 317-330.

Lorch, M., Ferner, R., Golding, J., & Whurr, R. (1999). The nature of speech and language impairment in adults with NF1. *Journal of Neurolinguistics, 12*, 157-165.

Luciana, M., Depue, R.A., Arbisi, P., & Leon, A. (1992). Facilitation of working memory in humans by a D2 dopamine receptor agonist. *Journal of Cognitive Neuroscience, 4*, 58-68.

Luciana, M., & Nelson, C.A. (1998). The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four-to eight-year-old children. *Neuropsychologia, 36*, 273-293.

Luria, A.R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New-York: Basic Books.

Luria, A.R. (1970). The functional organisation of the brain. *Scientific American, 222*, 66-78.

Luria, A.R. (1973). *The working brain*. New-York: Basic Books.

Lussier, F., & Flessas, J. (2001). Syndromes frontaux. In F. Lussier & J. Flessas (Eds.), *Neuropsychologie de l'enfant : Troubles développementaux et de l'apprentissage* (pp. 307-358). Paris : Dunod.

Manly, T., Anderson, V., Nimmo-Smith, I., Turner, A., Watson, P., & Robertson, I.H. (2001). The differential assessment of children's attention: The Test of Everyday Attention (TEA-Ch), normative sample and ADHD performance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42*(8), 1065-1081.

Marlowe, W.B. (1992a). An intervention for children with disorders of executive functions. *Developmental Neuropsychology, 18*(3), 445-454.

Marlowe, W.B. (1992b). The impact of a right prefrontal lesion on the developing brain. *Brain and Cognition, 20*, 205-213.

Marquet-Doléac, J., Albaret, J.M., & Bénesteau, J. (1999). *Manuel du test d'appariement d'images*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Mateer, C.A., & Williams, D. (1991). Effects of frontal lobe injury in childhood. *Developmental Neuropsychology, 7*, 359-376.

Matsuzawa, J., Matsui, M., Konishi, T., Noguchi, K., Gur, R.C., Bilker, W., & Miyawaki, T. (2001). Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cerebral Cortex, 11*, 335-342.

Mattes, J.A. (1980). The role of the frontal lobe dysfunction in childhood hyperactivity. *Comprehensive Psychiatry, 21*, 358-369.

Mautner, V.F., Kluwe, L., Thakker, S.D., & Leark, R.A. (2002). Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medecine and Child Neurology, 44*, 164-170.

Mayes, S.D., Calhoun, S.L., & Crowell, E.W. (2000). Learning disabilities and ADHD: Overlapping spectrum disorders. *Journal of Learning Disabilities, 33*, 417-424.

Mazeau, M. (1997). *Dysphasie, troubles mnésiques, syndrome frontal chez l'enfant atteint de lésions cérébrales précoces : du trouble à la rééducation*. Paris : Masson.

Mazzocco, M.M.M. (2001). Math learning disability and math LD subtypes: Evidence from studies of Turner syndrome, fragile X syndrome and neurofibromatosis type 1. *Journal of Learning Disabilities, 34*, 520-531.

Mazzocco, M.M.M., Nord, A.M., Van Doorninck, W., Greene, C.L., Kovar, C.G., & Pennington, B. (1994). Cognitive development among children with early-treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology, 10*(2), 133-151.

Mazzocco, M.M.M., Turner, J.E., Denckla, M.B., Hofman, K.J., Scanlon, D.C., & Vellutino, F.R. (1995). Language and reading deficits associated with Neurofibromatosis Type 1: Evidence for a not-so-nonverbal learning disability. *Developmental Neuropsychology, 11*(4), 503-522.

McLoyd, V.C. (1998). Socioeconomic disadvantage and child development. *American Psychologist, 53*, 185-204.

Mercier, P., Fournier, H.D., & Jacob, B. (1999). Anatomie fonctionnelle des lobes frontaux. In M. Van der Linden, X. Seron, D. Le Gall, & P. Andrès (Eds.), *Neuropsychologie des lobes frontaux* (pp. 13-31). Marseille : Solal.

Middleton, F., & Strick, P. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *Journal of Neuroscience, 21*, 700-712.

Middleton, J.A. (2001). Practitioner review: Psychological sequelae of head injury in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42*, 165-180.

Ministère de la santé et de la protection sociale, Secrétariat d'Etat aux personnes handicapées, Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche (20 novembre 2004). *Plan National Maladies Rares 2005-2008 « Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge »*.

Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., & Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*, 49-100.

Moore III, B.D., Ater, J.L., Needle, N.M., Slopis, J.M., & Copeland, D.R. (1994). Neuropsychological profile of children with neurofibromatosis, brain tumor, or both. *Journal of Child Neurology, 9*, 368-377.

Moore III, B.D., & Denckla, M.B. (2000). Neurofibromatosis. In K.O. Yeates, M.D. Ris, & H.D. Taylor (Eds.), *Textbook of Pediatric Neuropsychology: Research, Theory, and Practice* (pp. 149-170). New York: Guilford Press.

Moore III, B.D., Slopis, J.M., Jackson, E.F., De Winter, A.E., & Leeds, N.E. (2000). Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: Relation to neuropsychological status. *Neurology, 54*, 914-920.

Moore III, B.D., Slopis, J.M., Schomer, D., Jackson, E.F., & Levy, B. (1996). Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain magnetic resonance imaging scans of children with Neurofibromatosis. *Neurology, 46*, 1660-1668.

Moses, P., & Stiles, J. (2002). The lesion methodology: Contrasting views from adult and child studies. *Developmental Psychobiology, 40*, 266-277.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (1988). Neurofibromatosis. *Archives of Neurology, 45*, 575-578.

Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex, 12*, 313-324.

Nielsen, J. M. (1946). *Agnosia, apraxia, and aphasia: Their value in cerebral localization*. New York: Hoeber.

Nigg, J.T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin, 126*, 220-246.

Nordlund, M.L., Rizvi, T.A., Brannan, C.I., & Ratner, N. (1995). Neurofibromin expression and astrogliosis in neurofibromatosis (type 1) brains. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 54*(2), 588-600.

Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), Co*nsciousness and self-regulation: Advances in research and theory* (pp. 1-18). New-York: Plenum.

North, K. (2000). Neurofibromatosis type I. *American Journal of Medical Genetics, 97*, 119-127.

North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., & Hutchins, P. (1995). Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine of Child Neurology, 37*, 427-436.

North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., Mobbs, E., Hutchins, P., McHugh, K., & de Silva, M. (1994). Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: Significance of MRI abnormalities. *Neurology, 44*, 878-883.

North, K., Riccardi, V., Samango-Sprouse, C., Ferner, R., Moore III, B., Legius, E., Ratner, N., & Denckla, M.B. (1997). Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis I: Consensus statement from the NFI Cognitive Disorders Task Force. *Neurology, 48*, 1121-1127.

Oddy, M. (1993). Head injury during childhood. Special issue: Issues in the neuropsychological rehabilitation of children with brain dysfunction. *Neuropsychological Rehabilitation, 3*, 301-320.

O'Donnell, S., Noseworthy, M., Levine, B., Brandt, M., & Dennis, M. (2005). Cortical thickness of the frontopolar area in typically developing children and adolescents. *Neuroimage, 24*, 948-954.

Osterrieth, P.A. (1944). *Le test de copie d'une figure complexe*. Neuchâtel : Delachaux & Niestlé.

Ozonoff, S. (1999). Cognitive impairment in neurofibromatosis type I. *American Journal of Medical Genetics, 89*, 45-52.

Pandya, D.N., & Yeterian, E.H. (1998). Comparison of prefrontal architecture and connection. In A.C. Roberts, T.W., Robbins, & L. Weiskrantz (Eds.), *The prefrontal cortex* (pp. 1-8). Oxford: Oxford University Press.

Pascual-Leone, J. (1969). *Cognitive style and cognitive development: A general psychological integration*. Thèse de doctorat non publiée, Université de Genève, Genève, Suisse.

Passler, M.R., Isaac, W., & Hynd, G. (1985). Neuropsychological development of behavior attributed to frontal lobe functioning in children. *Developmental Neuropsychology, 1*, 349-370.

Pavol, M., Hiscock, M., Massman, P., Moore III, B., Foorman, B., & Meyers, C. (2006). Neuropsychological function in adults with von Recklinghausen's Neurofibromatosis. *Developmental Neuropsychology, 29*(3), 509-526.

Pennington, B.F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathologies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 37*, 51-87.

Pennington, B.F., van Doorninck, W.J., McCabe, L.L., & McCabe, E.R. (1985). Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *American Journal of Mental deficiency, 89*(5), 467-474.

Pentland, L., Todd, J.A., & Anderson, V. (1998). The impact of head injury severity on planning ability in adolescence: A functional analysis. *Neuropsychological Rehabilitation, 8*(3), 319-349.

Perner, J., & Lang, B. (2002). What causes 3-years-olds' difficulty on the Dimensionnal Change Card Sorting Task? *Infant and Child Development, 11*, 93-105.

Pfefferbaum, A., Mathalon, D.H., Sullivan, E.V., Rawles, J. M., Zipursky, R.B., & Lim, K.O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology, 51*, 874-887.

Piaget, J. (1936). *La naissance de l'intelligence chez l'enfant*. Neuchâtel : Delachaux & Niestlé.

Piaget, J. (1976). L'explication en psychologie. In P. Fraisse & J. Piaget (Eds.), *Traité de psychologie expérimentale (4ème Ed., Vol. 1).* Paris : Presses Universitaires de France.

Piaget, J., & Inhelder, B. (1959). *La genèse des structures logiques élémentaires (Classifications et sériations)*. Paris : Delachaux & Niestlé.

Piaget, J., & Inhelder, B. (1974). *La genèse de l'idée de hasard chez l'enfant (2ème Ed.).* Paris : Presses Universitaires de France.

Pinson, S. (2001). La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de von Recklinghausen. *Encyclopédie Orphanet*. Retrieved July 20, 2006, from http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-NF1.pdf.

Pinson, S., Créange, A., Barbarot, S., Stalder, J.F., Chaix, Y., Rodriguez, D., Sanson, M., Berheim, A., d'Incan, M., Doz, F., Stoll, C., Combemale, P., Kalifa, C., Zeller, J., Teillac-Hamel, D., Lyonnet, S., Zerah, M., Lacour, J.P., & Wolkenstein, P., pour le Réseau NF-France (2001). Guidelines for the management of neurofibromatosis 1 – Recommandations de prise en charge de la neurofibromatose 1. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 128*, 567-575.

Ponsford, J., Willmot, C., Rothwell, A., Cameron, P., Ayton, G., Nelms, R., Curran, C., & Ng, K.T. (1999). Cognitive and behavioral outcome following mild traumatic head injury in children. *Journal of Head Trauma Rehabilitation, 14*, 360-372.

Pont, M.S., & Elster, A.D. (1992). Lesions of skin and brain: Modern imaging of the neurocutaneous syndromes. *American Journal of Roentgenology, 158*, 1193-1203.

Posner, M.I., & Petersen, S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience, 13*, 25-42.

Price, B.H., Daffner, K.R., Stowe, R.M., & Mesulam, M.M. (1990). The comportmental learning disabilities of early frontal lobe damage. *Brain, 113*, 1383-1393.

Proctor, A., Wilson, B., Sanchez, C., & Wesley, E. (2000). Executive function and verbal working memory in adolescents with closed head injury (CHI). *Brain Injury, 14*, 633-647.

Purvis, K., & Schachar, R. (2001). Inhibitory deficit and ADHD following closed head injury. *Journal of the International Neuropsychological Society, 77*, 165.

Rabbitt, P. (1997). Introduction: Methodologies and models in the study of executive functions. In P. Rabbitt (Ed.), *Methodology of frontal and executive fun*ction (pp. 1-38). Hove: Psychology Press.

Rabinowicz, T. (1986). The differentiate maturation of the human cerebral cortex. In F. Falkner & J.M. Tanner (Eds.), *Human Growth* (Vol. 3, pp. 97-123). New York: Plenum Publishing Corporation.

Raimondi, A.J., & Hirschauer, J. (1984). Head injury in the infant and toddler. *Child's Brain, 11*, 12-35.

Rennie, D.A.C., Bull, R., & Diamond, A. (2004). Executive functioning in preschoolers: Reducing the inhibitory demands of the Dimensional Change Card Sort task. *Developmental Neuropsychology, 26*(1), 423-443.

Reuchlin, M. (1977). *Psychologie*. Paris : Presses Universitaire de France.

Rey, A. (1959). *Test de copie d'une figure complexe : Manuel*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Riccardi, V.M. (1981). Von Recklinghausen neurofibromatosis. *New England Journal of Medicine, 305*, 617-1627.

Riccardi, V.M. (1982). The multiple forms of neurofibromatosis. *Pediatrics in Review, 3*, 293-298.

Riccardi, V.M. (1992). Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. *Current Problems in Pediatrics, 22*, 66-107.

Riccardi, V.M., & Eichner, J.E. (1986). *Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.

Ris, M.D., Williams, S.E., Hunt, M.M., Berry, H.K., & Leslie, N. (1994). Early-treated phenylketunoria: Adult neuropsychologic outcome. *Journal of Pediatrics, 124*, 388-392.

Risberg, J. (2006). Evolutionary aspects on the frontal lobes. In J. Risberg & J. Grafman (Eds.), *The frontal lobes development, function and pathology* (pp. 1-20). New York: Cambridge University Press.

Roberts, R.J., & Pennington, B.F. (1996). An interactive framework for examining prefrontal processes. *Developmental Neuropsychology, 12*(1), 105-126.

Robertson, I.H., Ward, T., Ridgeway, V., & Nimmo-Smith, I. (1996). The structure of normal human attention: The Test of Everyday Attention. *Journal of the International Neuropsychological Society, 2*, 526-534.

Roncadin, C., Guger, S., Archibald, J., Barnes, M., & Dennis, M. (2004). Working memory after mild, moderate, or severe childhood closed head injury. *Developmental Neuropsychology, 25*(1&2), 21-36.

Rosa, C., & Lassonde, M. (2005). Spécialisation hémisphérique, développement et plasticité. In C. Hommet, I. Jambaqué, C. Billard, & P. Gillet (Eds.), *Neuropsychologie de l'enfant et troubles du développement* (pp. 11-35). Marseille : Solal.

Rosman, N.P., & Pearce, J. (1967). The brain in multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease): A suggested neuropathological basis for the associated mental defect. *Brain, 90*, 829-838.

Rosser, T.L., & Packer, R.J. (2003). Neurocognitive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 3*, 129-136.

Rothenberger, A. (1992). Les enfants hyperactifs présentent-ils un déficit fonctionnel global des lobes frontaux ? *Prisme, 3*, 176-187.

Rourke, B.P., & Finlayson, M.A.J. (1978). Neuropsychological significance of variations in patterns of academic performance verbal and visual-spatial abilities. *Journal of Abnormal Child Psychology, 6*, 121-133.

Russell, J. (1999). Cognitive development as an executive process - in part: A homeopathic dose of Piaget. *Developmental Science, 2*(3), 247-295.

Said, S.M.A., Yeh, T.L., Greenwood, R.S., Whitt, J.K., Tupler, L.A., & Krishnan, K.R. (1996). MRI morphometric analysis and neuropsychological function in patients with neurofibromatosis. *Neuroreport, 7*, 1941-1944.

Samuelson, B., & Axelsson, R. (1981). Neurofibromatosis: A clinical and genetic study of 96 cases in Gotenburg, Sweden. *Acta Dermato-Venereologica, 95*, 67-71.

Samuelsson, B., & Riccardi, V.M. (1989). Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden II. Intellectual compromise. *Neurofibromatosis, 2*, 78-83.

Saudubray, J.-M., Rey, F., Ogier, H., Abadie, V., Farriaux, J.P., Ghisolfi, J., Guibaud, P., Rey, J., & Vidaillhet, M. (1987). Intellectual and school perfomances in early-treated classical PKU patient. The French collaborative study. *European Journal of Pediatrics, 146*, A20-A22.

Saver, J.L., & Damasio, A.R. (1991). Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia, 29*, 1241-1249.

Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P.S. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: Involvement in working memory. *Science, 251*(4996), 947-950.

Schachar, R., Levin, H.S., Max, J.E., Purvis, K., & Chen, S. (2004). Attention deficit hyperactivity disorder symptoms and response inhibition after closed head injury in children: Do preinjury behavior and injury severity predict outcome? *Developmental Neuropsychology, 25*, 179-198.

Schmahmann, J.D., & Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain, 121*, 561-579.

Schrimsher, G.W., Billingsley, R.L., Slopis, J.M., & Moore III, B.D. (2003). Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type-1. *American Journal of Medical Genetics, 120A*, 326-330.

Senn, T.E., Espy, K.A., & Kaufmann, P.M. (2004). Using path analysis to understand executive function organization in preschool children. *Developmental Neuropsychology, 26*(1), 445-464.

Sergeant, J.A., Geurts, H., & Osterlaan, J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Behavioural Brain Research, 130*, 3-28.

Seron, X., Van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal : A la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In M. Van der Linden, X. Seron, D. Le Gall, & P. Andrès (Eds.), *Neuropsychologie des lobes frontaux* (pp. 33-88). Marseille : Solal.

Sevick, R.J., Bartovich, A.J., Edwards, M.S.B., Koch, T., Berg, B., & Lempert, T. (1992). Evolution of white matter lesion in neurofibromatosis type 1: MR findings. *American Journal of Radiology,159*, 171-175.

Sevino, O. (1998). *Les fonctions exécutives chez l'enfant : Développement, structure et évaluation*. Thèse de doctorat non publiée. Université de Genève, Genève, Suisse.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, B298*, 199-209.

Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. New York: Cambridge.

Shallice, T., & Burgess, P. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain, 114*, 714-721.

Shallice, T., Marzocchi, G.M., Coser, S., Del Savio, M., Meuter, R.F., & Rumiati, R.I. (2002). Executive function profile of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Neuropsychology, 21*(1), 43-71.

Siegler, R.S. (1981). Developmental sequences within and between concepts. *Monographs of the Society for Research in Child Development, 46*(2), 1-74.

Siegler, R.S. (2000). *Intelligences et développement de l'enfant. Variations, Evolution, Modalités*. Paris, Bruxelles : De Boeck Université.

Siklos, S., & Kerns, K.A. (2004). Assessing multitasking in children with ADHD using a modified Six Elements Test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 19*, 347-361.

Slomine, B.S., Gerring, J.P., Grados, M.A., Vasa, R., Brady, K.D., Christensen, J.R., & Denckla, M.B. (2002). Performance on measures of 'executive function' following pediatric traumatic brain injury. *Brain Injury, 16*, 759-772.

Smidts, D.P., Jacobs, R., & Anderson, V. (2004). The Object Classification Task for Children (OCTC): A measure of concept generation and mental flexibility in early childhood. *Developmental Neuropsychology, 26*(1), 385-401.

Smith, M.L., Klim, P., Mallozzi, E., & Hanley, W.B. (1996). A test of the frontal-specificity hypothesis in the cognitive performance of adults with Phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology, 12*(3), 327-341.

Sowell, E.R., Trauner, D.A., Gamst, A., & Jernigan, T.L. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood ans adolescence: A structural MRI study. *Developmental Medecine and Child Neurology, 44*, 4-16.

Spaepen, A., Borghgraef, M., & Fryns, J.P. (1992). Von Recklingausen-neurofibromatosis: A study of the psychological profile. *Birth Defects Original Article Series,28*, 85-91.

Spearman, C. (1904). "General intelligence" objectively determined and measured. *American Journal of Psychology, 15*, 201-293.

Spitz, H.H., Minsky, S.K., & Bessellieu, C.L. (1985). Influence of planning time and first-move strategy on Tower of Hanoi problem solving performance of mentally retarded young adults and nonretarded children. *Developmental Psychology, 18*(6), 922-930.

Steen, R.G., Taylor, J.S., Langston, J.W., Glass, J.O., Brewer, V.R., Reddick, W.E., Mages, R., & Pivnick, E.K. (2001). Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: Relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *American Journal of Neuroradiology, 22*(5), 810-817.

Stelling, M.W., McKay, S.E., Carr, A., Walsh, J.W., & Baumann, R.J. (1986). Frontal lobe lesions and cognitive function in craniopharyngioma survivors. *American Journal of Diseases of Children, 140*, 710-714.

Stemerdink, B.A., van der Molen, M.W., Kalverboer, A.F., van der Meere, J.J., Huisman, J., de Jong, L.W., Slijper, F.M.E., Verkerk, P.H., & van Spronsen, F.J. (1999). Prefrontal dysfunction in early and continuously treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology, 16*, 29-57.

Stine, S.B., & Adams, W.V. (1989). Learning problems in neurofibromatosis patients. *Clinical Orthopaedics and Related Research, 245*, 43-48.

Stuss, D.T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition, 20*, 8-23.

Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.

Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1998). The frontal lobes and control of cognition and memory. In A.C. Roberts, T.W. Robbins, & L. Weiskrantz (Eds.), *The prefrontal cortex* (pp. 141-158). Oxford: Oxford University Press.

Swanson, J.M., Posner, M.I., Cantwell, D., Wigal, S., Crinella, F., Filipek, P., Emerson, J., Tucker, D., & Nalcioglu, O. (1998). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Symptom domaines, cognitive processes and neural networks. In R. Parasuraman (Ed.), *The attentive brain* (pp. 445-460). Cambridge, MA: MIT Press.

Tannock, R. (1998). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Advance in cognitive, neurobiological and genetic research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 39*, 65-99.

Taylor, H.G., & Alden, J. (1997). Age-related differences in outcomes following childhood brain insults: An introduction and overview. *Journal of the International Neuropsychological Society, 3*, 555-567.

Thompson, N.M., Francis, D.J., Stuebing, K.K., Fletcher, J.M., Ewing-Cobbs, L., Miner, M.E., Levin, H.S., & Eisenberg, H. (1994). Recovery of motor, visual-spatial, and somatosensory skills after closed head injury in children and adolescents: A study of change. *Neuropsychology, 8*, 333-342.

Thompson, P.M., Giedd, J.N., Woods, R.P., MacDonald, D., Evans, A.C., & Toga, A.W. (2000). Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature, 404*, 190-192.

Todd, J.A., Anderson, V., & Lawrence, J.A. (1996). Planning skills in head-injured adolescents and their peers. *Neuropsychological Rehabilitation, 6*, 81-99.

Tranel, D., & Eslinger, P.J. (2000). Effects of early onset brain injury on the development of cognition and behavior: Introduction to the special issue. *Developmental Neuropsychology, 18*(3), 273-280.

Tulving, E. (2002). Chronesthesia: Conscious awareness of subjective time. In D.T. Stuss & R.T. Knight (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function* (pp. 311-325). Oxford: Oxford University Press.

Van der Linden, M., Meulemens, T., Seron, X., Coyette, F., Andrès, P., & Prairial, C. (2000). L'évaluation des fonctions exécutives. In X. Seron & M. Van der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique* (Tome I, pp. 275-300). Marseille : Solal.

Van Es, S., North, K.N., McHugh, K., & de Silva, M. (1996). MRI finding in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatric Radiology, 26*, 478-487.

Varnhagen, C.K., Lewis, S., Das, J.P., Bowen, P., Ma, K., & Klimek, M. (1988). Neurofibromatosis and psychological processes. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 9*, 257-265.

von Recklinghausen, F. (1882). *Uber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen*. Berlin, Germany: August Hirschwald.

Vygotsky, L.S. (1978). *Mind in society: The development of higher psychological processes*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Vygotsky, L.S. (1986). *Thought and language*. Cambridge, MA: MIT Press.

Wadsby, M., Lindehammar, H., & Eeg-Olofsson, O. (1989). Neurofibromatosis in chilhood: Neuropsychological aspects. *Neurofibromatosis, 2*, 251-260.

Watson, R.T., Valenstein, E., & Heilman, K.M. (1981). Thalamic neglect: Possible role of medial thalamus and nucleus reticularis in behavior. *Archives of Neurology, 38*, 501-506.

Webb, C., Rose, F.D., Johnson, D.A., & Attree, E.A. (1996). Age and recovery from brain injury: Clinical opinions and experimental evidence. *Brain Injury, 10*, 303-310.

Wechsler, D. (1996). *Echelle d'intelligence pour enfants, Troisième Edition : WISC-III*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Weglage, J., Pietsch, M., Denecke, J., Sprinz, A., Feldmann, R., Grenzebach, M., & Ullrich, K. (1999). Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *Journal of Inherited Metabolic Disease, 22*, 693-705.

Weglage, J., Pietsch, M., Feldmann, R., Koch, H.G., Zschocke, J., Hoffman, G., Muntau-Heger, A., Denecke, J., Guldberg, P., Güttler, F., Möller, H., Wendel, U., Ullrich, K., & Harms, E. (2001).

Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatric Research, 49,* 532-536.

Weglage, J., Pietsch, M., Fünders, B., Koch, H.G., & Ullrich, K. (1996). Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria-Result of impaired frontal lobe functions? *European Journal of Pediatric, 155,* 200-204.

Welsh, M.C., (1991). Rule-guided behavior and self-monitoring on the Tower of Hanoi disk-transfer task. *Cognitive Development, 6,* 59-76.

Welsh, M.C., Pennington, B.F., & Groisser, D.B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology, 7*(2), 131-149.

Welsh, M.C., Pennington, B.F., Ozonoff, S., Rouse, B., & McCabe, E.R.B. (1990). Neuropsychology of early treated phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child Development, 61,* 1697-1713.

White, D., Nortz, M., Mandernach, T., Huntington, K., & Steiner, R. (2001). Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: Evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology, 15,* 221-229.

Wilde, E.A., Hunter, J.V., Newsome, M.R., Scheibel, R.S., Bigler, E.D., Johnson, J.L., Fearing, M.A., Cleavinger, H.B., Li, X., Swank, P.R., Pedroza, C., Roberson, G.S., Bachevalier, J., & Levin, H.S. (2005). Frontal and temporal morphometric findings on MRI in children after moderate to severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma, 22,* 333-344.

Williams, D., & Mateer, C.A. (1992). Developmental impact of frontal lobe injury in middle childhood. *Brain and Cognition, 20,* 196-204.

Williams, B.R., Ponesse, J.S., Schachar, R.J., Logan, G.D., & Tannock, R. (1999). Development of inhibitory control across the life span. *Developmental Psychology, 35,* 205-213.

Williams, S.E., Rivera, S., & Reiss, A.L. (2005). Functional MRI of working memory in paediatric head injury. *Brain Injury, 19*(7), 549-553.

Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P., Emslie, H., & Evans, J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Bury St. Edmunds, Suffolk: Thames Valley Test Company.

Wilson, B.A., Evans, J., Alderman, N., Burgess, P., & Emslie, H. (1997). Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. In P. Rabbitt (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 239-250). Hove: Psychology Press.

Yakovlev, P. I., & Lecours A. R. (1967). The myelogenic cycles of regional maturation of the brain. In A. Minkowski (Ed.), *Regional development of the brain in early life* (pp.3-65). Oxford: Blackwell.

Yeates, K.O. (2000). Closed-head injury. In K.O. Yeates, M.D. Ris, & H.G. Taylor (Eds.), *Pediatric neuropsychology: Research, theory, and practice* (pp. 92-116). New York: Guilford.

Zametkin A.J., Nordah, T.E., Gross, M., King, A.C., Semple, W.E., Rumsey, J., Hamberger, S., & Cohen, R.M. (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *New England Journal of Medicine, 323*(20), 1361-1366.

Zazzo, R. (1969). *Manuel pour l'examen psychologique de l'enfant (3ème Ed.)*. Neuchâtel : Delachaux & Niestlé.

Zelazo, P.D., & Frye, D. (1998). Cognitive complexity and control: II. The development of executive function in childhood. *Current Directions in Psychological Science, 7*, 121-126.

Zelazo, P.D., Frye, D., & Rapus, T. (1996). An age-related dissociation between knowing rules and using them. *Cognitive Development, 11*(1), 37-63.

Zelazo, P.D., Müller, U., Frye, D., & Marcovitch, S. (2003). The development of executive function in early childhood. *Monographs of the Society For Research in Child Development, 68*(3), 93-119.

Zesiger, P., & Hirsbrunner, T. (2000). Neuropsychologie du développement : réflexions sur quelques questions actuelles. *Revue de Neuropsychologie, 10*(3), 369-386.

Zilbovicius, M., Garreau, B,. Samson, Y., Remy, I., Barthelemy, C., Syrota, A., & Lelord, G. (1995). Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *American Journal of Psychiatry, 152*, 248-252.

Zöller, M.E., Rembeck, B., & Backman, L. (1997). Neuropsychological deficits in adults with neurofibromatosis type I. *Acta Neurologica Scandinavica, 95*, 225-232.