



Troubles des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 à l'âge préscolaire : intérêt d'un repérage précoce

Marie-Laure Beaussart-Corbat

► To cite this version:

Marie-Laure Beaussart-Corbat. Troubles des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 à l'âge préscolaire : intérêt d'un repérage précoce. Psychologie. Université d'Angers, 2020. Français. NNT : 2020ANGE0077 . tel-03859651

HAL Id: tel-03859651

<https://theses.hal.science/tel-03859651>

Submitted on 18 Nov 2022

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.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE D'ANGERS

ECOLE DOCTORALE N° 603
Education, Langages, Interaction, Cognition, Clinique
Spécialité : Neuropsychologie

Par

Marie-Laure BEAUSSART-CORBAT

Troubles des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 à l'âge préscolaire : intérêt d'un repérage précoce

Thèse présentée et soutenue à Angers, le 18 Décembre 2020
Unité de recherche : Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (EA4638)

Rapporteurs avant soutenance :

Madame Isabelle JAMBAQUE-AUBOURG, Professeur de Neuropsychologie, Université Paris Descartes
Monsieur Yves CHAIX, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, CHU de Toulouse

Composition du Jury :

Examineurs : Isabelle JAMBAQUE-AUBOURG
Yves CHAIX

Dir. de thèse : Arnaud ROY
Co-dir. de thèse : Sébastien BARBAROT

Professeur de neuropsychologie, Université Paris Descartes
Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, CHU de Toulouse
Professeur de neuropsychologie, Université d'Angers
Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Table des matières

Remerciements	9
Avant-propos	11
Partie théorique	15
1 Introduction générale	15
1.1 La neurofibromatose de type 1	15
1.1.1 Généralités	15
1.1.2 Approche neuropsychologique de la neurofibromatose de type 1	18
1.1.3 Troubles neuropsychologiques et anomalies cérébrales : quelles relations ?	21
1.2 Les fonctions exécutives	24
1.2.1 Définition	24
1.2.2 Développement et modélisation théorique des fonctions exécutives	25
1.2.3 Stratégies d'examen et difficultés liées à l'évaluation chez les jeunes enfants	26
1.3 Dysfonctionnement exécutif dans la neurofibromatose de type 1 : une caractéristique centrale ?	29
1.3.1 Perturbation du registre cognitif	29
1.3.2 Evaluation comportementale : une approche de la vie quotidienne	30
1.3.3 Fonctions exécutives, mémoire et attention	31
1.3.4 Aspects affectifs et cognition sociale	31
2 Systematic Review and Meta-analysis of Executive Functions in Preschool and School-Age Children With Neurofibromatosis Type 1	33
2.1 Introduction	34

2.2	Methods	41
2.2.1	Eligibility Criteria	41
2.2.2	Search Strategy and Data Extraction	41
2.2.3	Data Analysis	42
2.3	Results	46
2.3.1	Study Selection	46
2.3.2	Overall Effect of EF	47
2.3.3	EF domain-specific effects	49
2.3.4	Moderator Analysis	51
2.4	Discussion	53
2.4.1	Executive Function Impairments in Children With Neurofibromatosis Type 1	54
2.4.2	Moderator Variables of Executive Functions	54
2.4.3	Executive functions at the interface with higher functions in children with neurofibromatosis type 1	57
2.4.4	Limitations and Future Directions	58
2.5	Conclusion	59
2.6	References	60
	Partie clinique et expérimentale	69
3	Problématique et méthode	69
3.1	Problématique	69
3.2	Objectifs	70
3.3	Hypothèses	70
3.4	Méthode	71
3.4.1	Participants	71
3.4.2	Matériel	73
3.4.3	Procédure	77
4	Dysfonctionnement exécutif chez les enfants d'âge préscolaire atteints d'une neurofibromatose de type 1	79
4.1	Introduction	80
4.2	Méthode	83

4.2.1	Participants	83
4.2.2	Matériel	84
4.2.3	Procédure	85
4.2.4	Analyses statistiques	86
4.3	Résultats	86
4.3.1	Données générales	86
4.3.2	Fonctions exécutives	87
4.3.3	Effet du niveau d'intelligence sur le profil exécutif	87
4.4	Discussion	88
4.5	Conclusion	92
4.6	Références	93
5	Executive functions in preschool-aged children with neurofibromatosis type 1: value for early assessment	97
5.1	Introduction	98
5.2	Method	102
5.2.1	Participants	102
5.2.2	Materials	103
5.2.3	Procedure	106
5.2.4	Statistical analyses	106
5.3	Results	107
5.3.1	Sample characteristics	107
5.3.2	Performance-based tests	109
5.3.3	BRIEF-P ratings	109
5.3.4	Correlations between performance-based tests and BRIEF-P	112
5.4	Discussion	114
5.5	References	117
6	Analyses complémentaires	123
6.1	Fonctions exécutives et vie quotidienne chez les jeunes enfants atteints d'une neurofibromatose de type 1	123
6.1.1	Introduction	124

6.1.2	Méthode	129
6.1.3	Résultats	131
6.1.4	Discussion	136
6.1.5	Conclusion	139
6.1.6	Références	140
6.2	Etude des profils	144
6.2.1	Variabilité des profils aux scores exécutifs	144
6.2.2	Plaintes au questionnaire BRIEF-P et scores exécutifs	145
6.2.3	Plaintes au questionnaire Conners et scores exécutifs	146
6.2.4	Efficience intellectuelle et scores exécutifs	146
6.2.5	Age, scores exécutifs et plaintes au questionnaire BRIEF-P	147
7	Discussion générale	151
7.1	Rappel de la problématique, des hypothèses et des enjeux	151
7.2	Un dysfonctionnement exécutif repérable précocement chez les enfants atteints d'une NF1	152
7.2.1	Identification des troubles exécutifs par les tâches basées sur la performance	153
7.2.2	Un trouble exécutif perçu précocement dans la vie quotidienne	155
7.3	Spécificité et facteurs influençant le dysfonctionnement exécutif dans la NF1	157
7.3.1	L'hypothèse d'un trouble durable	157
7.3.2	Un trouble indépendant du niveau intellectuel	157
7.3.3	Un trouble indépendant des symptômes du TDA-H	158
7.4	Limites, prolongements et implications pratiques	159
7.4.1	Eléments de réflexion au sujet du repérage précoce des troubles exécutifs	159
7.4.2	Permettre une amélioration et une diffusion des connaissances	162
	Conclusion	165
	Bibliographie	167
	Annexe 1 - Lettre d'information pour la participation à la recherche - patient	187
	Annexe 2 : Formulaire de consentement	189

Table des matières	7
Annexe 3 : Lettre d'information pour la participation à la recherche - témoin	190
Annexe 4 : Cahier d'observation	191
Annexe 5 : Avis Groupe nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)	208
Annexe 6 : Etude des profils des enfants contrôles	210
Annexe 7 : Analyse des corrélations (Spearman) chez les patients entre les scores aux tâches exécutives et au questionnaire Conners (échelles d'inattention et d'hyperactivité)	212
Annexe 8 : Extrait du Protocole National de Diagnostique et de Soins (PNDS) Neuro-fibromatose 1 Décembre 2016	213

Remerciements

Cette thèse a été une véritable expérience humaine, intellectuelle et clinique. Elle a pu être initiée et aboutir grâce à la contribution et le soutien de nombreuses personnes que je souhaite chaleureusement remercier. Mes remerciements s'adressent particulièrement :

A Arnaud Roy, qui en acceptant de diriger ce travail m'a fait bénéficier de sa rigueur et de son expérience à travers ses précieux conseils. Je le remercie pour sa disponibilité et le temps consacré malgré un emploi du temps chargé. Sa rencontre il y a plus de dix ans, ses encouragements répétés et sa confiance ont été déterminants dans mes choix professionnels.

A Sébastien Barbarot, qui a accepté de co-diriger cette thèse. Je le remercie pour sa disponibilité, sa bienveillance et ses conseils avisés qui ont enrichi ce travail.

Aux membres du jury, Madame Isabelle Jambaqué-Aubourg et Monsieur Yves Chaix, qui me font l'honneur d'évaluer ce travail. Je les remercie pour le temps consacré à l'expertise de cette thèse.

A l'Association Neurofibromatoses et Recklinghausen (A.N.R.) pour son soutien financier sans lequel ce travail n'aurait pu être initié. Je remercie l'ensemble des membres de l'association et son président, Monsieur Jean-Michel Dubois. Je leur suis infiniment reconnaissante. Les manifestations organisées par l'A.N.R. ont toujours été ressourçantes et riches de nouvelles rencontres. Je vous remercie pour votre énergie, votre sens de l'accueil, votre simplicité et votre profonde gentillesse.

A tous les enfants et leur famille pour avoir accepté de participer bénévolement à ce travail. Je vous remercie pour votre enthousiasme et le temps accordé. Plus particulièrement, je remercie les patients et leur famille pour leur confiance, pour avoir façonné ma pratique clinique et pour leurs enseignements de vie.

A mes (ex) collègues du CRTA pour votre présence et votre expérience clinique. Je remercie particulièrement Marie-Charlotte, Stéphanie, Juliette, Emmanuelle A. et Emmanuelle R. pour tous les bons moments partagés et vos gentils mots lors de moments de découragement. Je vous remercie pour votre amitié.

A l'équipe de la bande dessinée « A Fleur de peau » (Joël, Vincent, Arnaud, Sébastien, Sophie) pour cette aventure unique. Qu'il est bon de si bien allier travail et plaisir !

A Alexandre Laurent pour l'aide apportée sur le plan statistique. Je le remercie pour sa disponibilité et sa pédagogie dont il a fait preuve pour répondre à mes questions.

A Denis Farges et Ludovic Martin, pour avoir facilité la rencontre avec plusieurs patients. Je les remercie de leur disponibilité et de l'aide apportée.

A Morgane Daheron et Sarah Le Bidan accueillies en stage au Centre Référent des Troubles d'Apprentissage (CRTA) dans le cadre de ce travail. Je les remercie pour leur sérieux et le temps passé à rencontrer des enfants «contrôles».

A Laëtitia Parmentier, Claire Mauger et Aurélie Bucaille pour leur gentillesse, les échanges et le partage d'expérience. Je remercie de façon appuyée Claire Mauger qui m'a transmis avec générosité ses connaissances sur la technique de la méta-analyse, contribuant à dégrossir considérablement le travail effectué à ce sujet.

A Célestine, Guillaume et Romain pour les nombreuses heures consacrées à la relecture des articles rédigés en anglais. Je vous remercie d'avoir mis à profit votre aisance dans la langue de Shakespeare. Leur aide m'a été particulièrement précieuse.

A Laurent et Pascale Beaussart, Marie Bergeon, Juliette Blanchet, Jérôme Boulay, Jeanette et Marie-Thérèse Brard, Pierre et Marie-Thérèse Corbat, Francis Férard, Céline Loury, Nordine Nagi, Anne Plougastel et Caroline Raimbault pour leur générosité lors de la campagne de crowdfunding. Leur don a permis de soutenir financièrement ce travail de thèse et plus largement l'association A.N.R. Je les remercie pour ce beau geste d'amitié.

A mes parents, sans qui ce travail ne serait pas encore terminé. Je les remercie pour leurs encouragements et leur soutien à toute épreuve. Je les remercie infiniment d'avoir fait en sorte que je puisse autant me dédier à ce travail ces derniers mois.

A Apolline, pour sa bonne humeur quotidienne. J'espère que tu n'as pas trop pâti de ce travail.

A Julien pour sa présence, sa patience, son écoute et ses encouragements déterminants pour que j'ose me lancer dans l'aventure d'une thèse ! Je le remercie également d'avoir largement contribué à la mise en forme de ce manuscrit et de m'avoir initié au $\text{\LaTeX}$. Merci pour tous les compromis consentis.

Avant-propos

«Il n'y a pas de hasard, il n'y a que des rendez-vous»

Paul Eluard

Génèse de cette recherche

Ce travail de thèse a été déterminé par une combinaison particulièrement harmonieuse de rencontres professionnelles et personnelles. La première rencontre capitale a été celle d'Arnaud Roy, professeur en neuropsychologie et coordonnateur du Centre Référent des Troubles d'Apprentissage (CRTA) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes. En 2009, celle-ci s'est faite par l'intermédiaire de ses cours à l'université d'Angers, par son rôle de coordonnateur de l'unité qui m'accueillait alors en stage (CRTA à Nantes) et par son implication en tant que directeur de mémoire de recherche au cours de mes années de Master. Son accompagnement de grande qualité, son implication et ses encouragements ont contribué à me laisser un souvenir positif – malgré le travail fourni ! - de la réalisation des mémoires de recherche permettant de valider mon Master de psychologie spécialisé en neuropsychologie à l'Université d'Angers en 2011. Je me souviens avoir achevé ces deux années de Master avec l'envie, peut-être un jour, de réaliser une thèse. Mais une chose était certaine : ma volonté d'exercer en tant que psychologue et surtout mon envie de me consacrer davantage à ma vie personnelle m'assuraient que ce n'était pas le bon moment pour m'investir dans une thèse de doctorat.

Après avoir fait mes premiers pas de Brest à Belfort en tant que psychologue spécialisée en neuropsychologie, le hasard m'a amené à revenir en 2013 dans les Pays de la Loire, berceau de ma formation initiale en neuropsychologie. Mon poste alors consacré à un programme de recherche clinique sur la qualité de vie des enfants et adultes atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1) au CRTA de Nantes m'a permis d'allier au quotidien, la clinique à la recherche. Cela a notamment été l'occasion de travailler en collaboration étroite avec Sébastien Barbarot, dermatologue et responsable du Centre de Compétence Nantais de Neurofibromatose (CCNN). Les trois années dédiées à cette recherche clinique ont également permis de tisser des liens avec l'association de famille «Neurofibromatoses et Recklinghausen» (A.N.R.), véritable soutien aux recherches effectuées sur la NF1 et présidée par Jean-Michel Dubois.

Mon goût à la fois pour la neuropsychologie de l'enfant, la pratique clinique et la recherche, associé à ma volonté de continuer à développer mes connaissances et compétences professionnelles ont fait réémerger l'idée de réaliser une thèse de doctorat en psychologie, mais qui se voudrait avant tout clinique et surtout «pour le plaisir». La thématique s'est naturellement portée sur la NF1 et s'est problématisée autour des fonctions exécutives (FE), dimension régulièrement au cœur des préoccupations concernant les apprentissages chez ces patients. Elle s'est précisée autour de l'âge préscolaire en raison d'un manque accru de connaissances à ce sujet chez les jeunes enfants, et ce malgré les enjeux liés au repérage précoce des troubles des FE. Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre des travaux de recherche conduits en neuropsychologie de l'enfant à l'Université d'Angers. Il s'intègre plus particulièrement dans l'axe 1 «Handicaps et Vulnérabilités» du laboratoire LPPL, dans le contexte des travaux réalisés sur les déterminants exécutifs de l'action et la régulation du comportement.

La concrétisation de la thèse débutée en 2016 n'aurait pas été possible sans trois ingrédients essentiels au rendez-vous. La confiance d'Arnaud Roy et de Sébastien Barbarot pour respectivement accepter de diriger et de co-diriger ce travail. L'accompagnement et le soutien financier de l'association A.N.R. Une bonne conjoncture familiale mais aussi et surtout les encouragements de mon entourage et pour oser concrétiser ce projet.

Enjeux

L'étude des FE chez les enfants d'âge préscolaire avec une NF1 constitue un enjeu à la fois sur le plan théorique, clinique et méthodologique.

D'un point de vue théorique, il s'agit de pouvoir interroger, sur la base du phénotype cognitif spécifique à la NF1, la nature des dysfonctionnements exécutifs précoces chez l'enfant. Plus spécifiquement, ce travail cherche à accroître les connaissances scientifiques au sujet des perturbations des FE chez les enfants âgés de 3 à 5 ans avec une NF1.

D'un point de vue clinique et méthodologique, la focalisation sur les enfants d'âge préscolaire (3-5 ans) représente un enjeu pour le repérage clinique précoce. En effet, l'identification d'une atteinte exécutive chez les jeunes enfants permet d'anticiper les difficultés susceptibles de survenir lors des apprentissages fondamentaux en maternelle, et ainsi éviter la survenue de troubles secondaires. Au sujet du repérage des troubles d'apprentissage, les recommandations françaises actuelles (Protocole National de Diagnostic et de Soins, 2016) encouragent la réalisation d'un bilan « neuro-psychomoteur » complet avant l'entrée au primaire et au collège ainsi qu'une aide à l'insertion scolaire. Si ces recommandations invitent à un premier repérage des troubles avant l'entrée au primaire, il apparaît nécessaire de préciser la nature et le contenu de l'évaluation préconisée chez les enfants d'âge préscolaire dans ce contexte médical. La question des outils, à savoir les liens entre les tests basés sur la performance et les mesures de vie quotidienne, mais également la mise en exergue du rôle complémentaire

des enseignants et des parents constitue des éléments importants pour apporter des recommandations précises quant aux stratégies d'évaluation.

Enfin, l'enjeu consiste à mettre en place de nouveaux paradigmes d'évaluation des FE dédiés aux enfants d'âge préscolaire. La validation de ces dispositifs expérimentaux représente un défi essentiel, puisqu'il s'agit de favoriser la mise à disposition de tests psychométriques appropriés aux enfants de cet âge.

Structure de la thèse

Afin de favoriser une diffusion des résultats de ce travail, la thèse a principalement été organisée autour de la rédaction d'articles soumis dans des revues à comité de lecture indépendants d'audience internationale. Ce choix de présentation peut induire des redites entre les chapitres. Plusieurs parties de ce manuscrit sont en préparation, sont soumises ou font l'objet d'une publication :

Chapitre 1 :

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., & Roy, A. (2018). Approche neuropsychologique de la neurofibromatose de type 1. Dans A. Roy, B. Guillery-Girard, G. Aubin et C. Mayor (dir.), *Neuropsychologie de l'enfant : Approches cliniques, modélisations théoriques et méthodes* (pp. 185-204). Paris, France : De Boeck Supérieur.

Chapitre 2 :

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Mauger, C., & Roy, A. (2018). Systematic review and meta-analysis of executive functions in preschool and school-age children with neurofibromatosis type 1. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24, 977-994. DOI : 10.1017/S1355617718000383.

Chapitre 4 :

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Bucaille, A., & Roy, A. (2018). Dysfonctionnement exécutif chez les enfants d'âge préscolaire atteints d'une neurofibromatose de type 1. *Revue de Neuropsychologie*, 10(3), 195-204. DOI : 10.1684/nrp.2018.0464

Chapitre 5 :

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Farges, D., Martin, M., & Roy, A. (2020). Executive functions in preschool-aged children with neurofibromatosis type 1 : value for early assessment. Article en révision.

Chapitre 6 :

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Farges, D., Martin, M., & Roy, A. (2020). Fonctions exécutives et vie quotidienne chez les jeunes enfants atteints d'une neurofibromatose de type 1. Article en préparation.

En premier lieu, la partie théorique s'appuie sur une introduction générale (Chapitre 1) qui présente une revue de littérature permettant de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur la question des FE dans la NF1. Une méta-analyse (Chapitre 2) se propose ensuite de clarifier ces dernières et d'en faire une synthèse. La problématique et la méthode (Chapitre 3) inaugurent la partie clinique et expérimentale. Un travail préliminaire de faisabilité (Chapitre 4) préfigure l'article principal (Chapitre 5). Pour prolonger ces études de groupe, des analyses complémentaires sont proposées (Chapitre 6). Ce chapitre est constitué de 2 sections, la première présente un article en préparation étudiant spécifiquement les plaintes à la BRIEF-P (parents et enseignants). La seconde section est constituée d'une analyse des profils. Enfin, une discussion générale de la thèse (Chapitre 7) synthétise les points essentiels et propose des éléments de réflexion quant aux prolongements et perspectives possibles. Afin de faciliter la lecture de la discussion, nous proposons ci-dessous un tableau synthétique de la structure de la thèse (tableau 1).

Chapitre 1	Introduction générale avec revue de littérature
Chapitre 2	Méta-analyse
Chapitre 3	Problématique et méthode
Chapitre 4	Étude préliminaire de faisabilité (3 tâches exécutives)
Chapitre 5	Étude principale du travail de thèse : présentation des résultats aux 7 tâches exécutives + BRIEF-P (parents et enseignants)
Chapitre 6	Analyses complémentaires • Étude sur la BRIEF-P (parents et enseignants) • Étude des profils
Chapitre 7	Discussion générale
Chapitre 8	Conclusion

Tableau 1 – Synthèse de la structure de la thèse

Partie théorique

Chapitre 1

Introduction générale

Plusieurs sections de ce chapitre ont fait l'objet d'un chapitre d'ouvrage et d'une conférence invitée au forum de la Société de Neuropsychologie de la Langue Française :

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., & Roy, A. (2018). Approche neuropsychologique de la neurofibromatose de type 1. Dans A. Roy, B. Guillery-Girard, G. Aubin et C. Mayor (dir.), *Neuropsychologie de l'enfant : Approches cliniques, modélisations théoriques et méthodes* (pp. 185-204). Paris, France : De Boeck Supérieur.

Beaussart, M.-L. (2017). Approche neuropsychologique de la Neurofibromatose de type 1. Forum SNLF, Paris, France.

1.1 La neurofibromatose de type 1

1.1.1 Généralités

Décrite pour la première fois en 1882 par un médecin allemand, Friedrich von Recklinghausen, la neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie dont l'expression clinique est très variable d'un individu à l'autre. Elle se caractérise principalement par la présence de tumeurs situées sur diverses zones du corps, en particulier au niveau du système nerveux. Sa prévalence d'environ 1 sur 3000 à 4000 individus (National institute of neurological disorders and stroke, 2011) en fait l'une des maladies rares les plus fréquentes. D'expression autosomique dominante, elle peut se transmettre de génération en génération, un adulte atteint ayant un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants. Contrairement aux formes familiales où la NF1 est transmise par l'un des parents, entre 30 et 50% des cas sont des formes sporadiques (ou *de novo*) et correspondent à une mutation spontanée lors de la gamétogenèse. La NF1 concerne aussi bien les hommes que les femmes et atteint toutes les ethnies. Elle est due à la présence de mutations du gène NF1 situé sur le bras long du chromosome 17 qui code pour la neurofibromine, protéine impliquée dans le contrôle de la prolifération des cellules. Chez les

Critères diagnostiques de la Neurofibromatose de type 1

Le diagnostic est possible si deux ou plus des critères suivants sont observés :

- **Au moins six tâches café au lait** de diamètre supérieur à 1,5 cm après la puberté ou à 0,5 cm avant la puberté.
- **La présence de lentigines axillaires ou inguinales.**
- **Au moins deux neurofibromes** quel que soit leur type *ou* **un neurofibrome plexiforme.**
- **Un gliome du nerf optique**
- **Au moins deux nodules de Lisch** (ou hamartomes iriens).
- **Une lésion osseuse caractéristique** (pseudarthrose, dysplasie du sphénoïde, ou amincissement du cortex des os longs).
- **Un apparenté de premier degré atteint** (parent, frère, soeur ou enfant).

TABEAU 1.1 : Critères diagnostiques de la Neurofibromatose de type 1 (conférence de consensus du national institutes of health, 1988)

personnes atteintes de NF1, la production de neurofibromine est donc altérée, ce qui favorise le développement de tumeurs (Gutmann *et al.*, 2017).

Le diagnostic est clinique et réalisé à partir des critères établis par le National institutes of health aux Etats-Unis en 1988 (voir tableau 1.1, page 16). Possible dès les premières années de vie, l'âge moyen du diagnostic se situe entre 1 et 4 ans. A l'âge de 8 ans, le diagnostic peut être établi chez 97% des enfants NF1 (Centre de référence labellisé Neurofibromatoses, 2016). D'autres manifestations sur le plan orthopédique, ophtalmologique, neurologique, endocrinien, viscéral et vasculaire peuvent s'associer (pour une revue, voir Gutmann *et al.*, 2017).

Si seuls les symptômes physiques sont à l'heure actuelle utilisés pour établir le diagnostic, des troubles neuropsychologiques sont souvent associés à la maladie. Ces derniers constituent d'ailleurs un problème majeur puisqu'ils représentent la complication la plus répandue (Krab *et al.*, 2009), retrouvée chez 30 à 65% des enfants (Wessel *et al.*, 2012). La question des troubles d'apprentissage dans la NF1 a émergé il y a environ 30 ans avec la publication des premières études scientifiques (exemples : Eldridge *et al.*, 1989 ; Eliason, 1986 ; Varnhagen *et al.*, 1988). Ces travaux ont permis une première description des troubles cognitifs susceptibles d'être rencontrés chez les enfants NF1 d'âge scolaire. Le développement important des connaissances scientifiques sur les troubles neuropsychologiques dans la NF1 peut être illustré par l'augmentation notable des publications internationales répertoriées dans les bases de données comme PubMed, en particulier depuis les années 2000, et davantage encore depuis

2010 (figure 1.1, page 17).

Cette avancée significative est probablement à mettre en relation avec l'essor de la neuropsychologie pédiatrique ces 30 dernières années. Les études se sont essentiellement intéressées aux enfants d'âge scolaire, qui représentent la tranche d'âge la plus étudiée (76% des publications sur les troubles cognitifs dans la NF1). Par opposition, et malgré un gain d'intérêt depuis le début des années 2010, les travaux chez les adultes (16%) et chez les enfants d'âge préscolaire (8%) restent plus rares. Ces travaux ont permis une meilleure connaissance des troubles neuropsychologiques dans la NF1 qui sont aujourd'hui considérés comme fréquents et multiples, puisqu'ils concernent les différents secteurs du fonctionnement cognitif et sociocognitif, et sans profil type, ou du moins très variables dans leur expression à l'instar des symptômes physiques de la maladie.

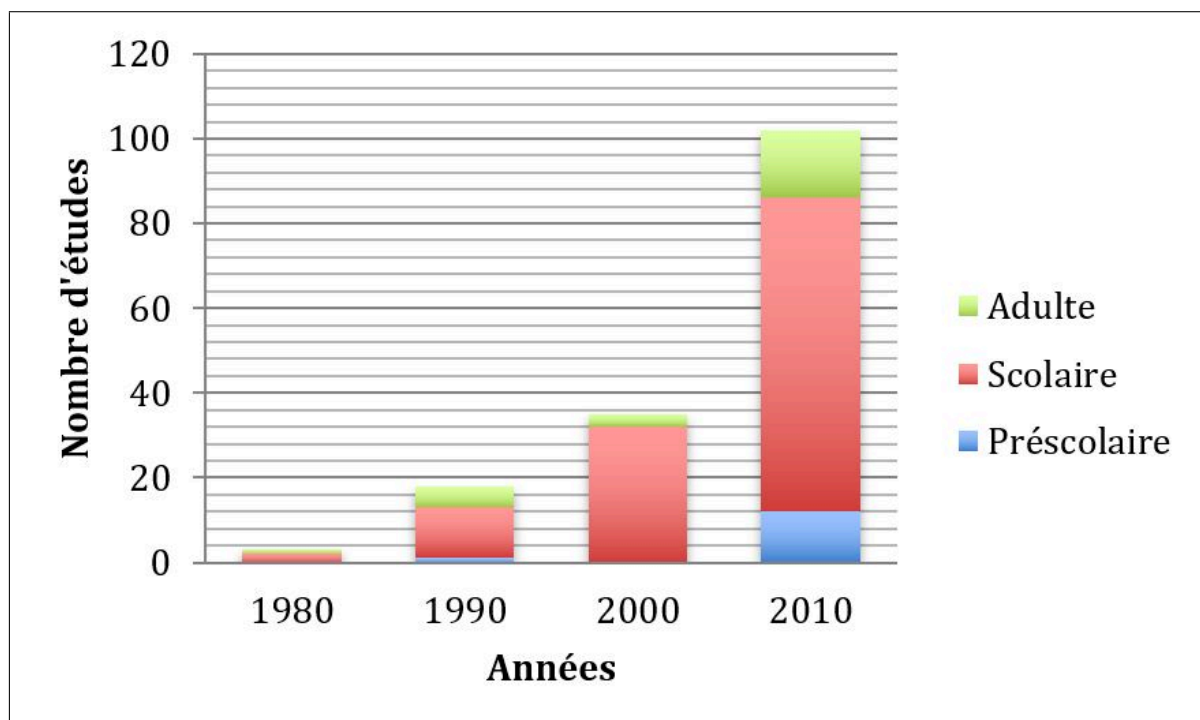


FIGURE 1.1 : Publications identifiées sur PubMed étudiant les troubles cognitifs dans la NF1.
Source : figure extraite de Beaussart *et al.* (2018)

Notes. Le diagramme présente les 158 articles référencés sur PubMed en décembre 2017 avec la combinaison des mots clés suivants : "neurofibromatosis" ou "NF1" ou "neurofibromatoses" et "neuropsychology" ou "neurocognitive" ou "cognitive". Les études sont répertoriées en fonction de la date de publication (années 1980-89, 1990-99, 2000-09, 2010-aujourd'hui) et selon l'âge des patients (préscolaire : <6 ans, scolaire : 6-18 ans, adulte : >18ans).

1.1.2 Approche neuropsychologique de la neurofibromatose de type 1

Niveau d'intelligence normal mais potentiellement affaibli

La fréquence de la déficience intellectuelle (entre 4 et 8% selon les études) est légèrement plus élevée que dans la population générale (environ 3%) mais reste inférieure à celle observée dans la plupart des pathologies neurogénétiques. Les études réalisées chez les enfants d'âge préscolaire, scolaire ou chez les adultes atteints de NF1 observent des scores d'intelligence (quotients intellectuels [QI]) situés généralement entre 90 et 100, donc en zone moyenne (Descheemaeker *et al.*, 2013 ; Lehtonen *et al.*, 2015 ; Lorenzo *et al.*, 2013). Il s'agit donc d'un décalage discret mais réel des scores d'intelligence, confirmé lorsque le QI moyen des patients est comparé à celui de sujets tout-venant (Lorenzo *et al.*, 2013 ; 2015 ; Sangster *et al.*, 2011). La grande majorité des études, réalisées essentiellement avec les échelles de Wechsler, n'observent pas de dissociation entre l'intelligence cristallisée et l'intelligence fluide (exemples : Ferner *et al.*, 1996 ; Roy *et al.*, 2010).

Si le niveau intellectuel des enfants et des adultes atteints de NF1 est de façon générale situé dans la moyenne, l'interprétation du QI à un niveau individuel nécessite toutefois - comme toujours en (neuro)psychologie - une grande prudence dans la mesure où il peut être largement influencé par les difficultés cognitives souvent retrouvées à l'étage instrumental (Roulin, 2018).

Risque d'un retard de langage

Des perturbations du langage oral peuvent s'observer sur les versants expressif et/ ou réceptif, et concerner l'ensemble des étages linguistiques.

Dès l'âge préscolaire (Brei *et al.*, 2014 ; Lorenzo *et al.*, 2011 ; Thompson *et al.*, 2010), les difficultés peuvent toucher l'articulation, la phonologie, le lexique, la morphologie et la syntaxe. A l'âge scolaire, les enfants avec une NF1 présentent une conscience phonologique plus faible (épreuves de suppression, fusion et segmentation de phonèmes) au regard de sujets tout-venant (Chaix *et al.*, 2017 ; Cutting *et al.*, 2000 ; Mazzocco *et al.*, 1995) alors que leurs capacités d'encodage phonologique sont préservées (épreuves de répétition des pseudo-mots) (Chaix *et al.*, 2017). Les enfants avec une NF1 présentent donc des difficultés dans la manipulation des phonèmes et des syllabes des mots alors que la récupération et la production des formes phonologiques sont correctes.

Sur le plan du lexique expressif, les performances évaluées à l'aide de tâches de dénomination d'images sont altérées (Billingsley *et al.*, 2003 ; Hofman *et al.*, 1994 ; Krab *et al.*, 2008 ; Mazzocco *et al.*, 1995). En revanche, la rapidité d'accès au lexique interne (épreuves de dénomination rapide) ne serait pas atteinte (Billingsley *et al.*, 2003 ; Hofman *et al.*, 1994 ; Mazzocco *et al.*, 1995 ; Mazzocco, 2001).

Enfin, plusieurs travaux indiquent une altération lexicale et/ou syntaxique du versant ré-

ceptif à partir de tâches de désignation d'images et de compréhension syntaxique (exemples : Billingsley *et al.*, 2003 ; Mazzocco *et al.*, 1995 ; North *et al.*, 1995), observation cependant non partagée par toutes les études (exemples : Chaix *et al.*, 2017 ; Krab *et al.*, 2008 ; Watt *et al.*, 2008).

Troubles d'apprentissage et réussite scolaire

Les apprentissages scolaires, dont le langage écrit et le calcul font partie, sont régulièrement affectés chez les enfants avec une NF1. Certains éléments engendrent d'ailleurs un impact conséquent sur la scolarité (fréquence accrue de maintiens de classe, d'orientations en filière spécialisée ou de prises en charge rééducatives) (Krab *et al.*, 2008).

A propos du langage écrit, si le pourcentage d'enfants NF1 concerné par une atteinte du déchiffrage en lecture apparaît extrêmement variable (entre 10 et 70% selon les études) (Descheemaeker *et al.*, 2005 ; Hyman *et al.*, 2006 ; North *et al.*, 1995 ; Watt *et al.*, 2008), la grande majorité des travaux indique une altération du déchiffrement en lecture au regard de sujets tout-venant (Hyman *et al.*, 2005 ; Lehtonen *et al.*, 2015 ; Watt *et al.*, 2008). Une altération préférentielle de la voie d'assemblage est pressentie, bien qu'une atteinte des deux voies de la lecture (assemblage et adressage) soit relativement fréquente (Watt *et al.*, 2008). En revanche, la compréhension écrite est sujette à controverse, à l'image des données sur la compréhension orale. Ainsi, si un décalage global au regard de sujets contrôles est observé (Billingsley *et al.*, 2004 ; Mazzocco *et al.*, 1995), les taux d'atteinte de la compréhension en lecture sont particulièrement inégaux (de 0 à près de 50%) selon les études (Coutinho *et al.*, 2016 ; Descheemaeker *et al.*, 2005 ; North *et al.*, 1995).

S'agissant de l'expression écrite (orthographe), plusieurs études ont confirmé des performances inférieures chez les patients par comparaison avec des sujets tout-venant (Hyman *et al.*, 2005 ; Lehtonen *et al.*, 2015 ; Pride *et al.*, 2012). Environ un tiers des enfants avec une NF1 seraient concernés par une atteinte de l'orthographe (Descheemaeker *et al.*, 2005 ; North *et al.*, 1995).

Les travaux s'étant intéressés aux habiletés mathématiques chez les enfants NF1 d'âge préscolaire ou scolaire montrent pour la majorité une atteinte de ces capacités au regard de sujets tout-venant (Cutting *et al.*, 2000 ; Dilts *et al.*, 1996 ; Hyman *et al.*, 2005 ; Lehtonen *et al.*, 2015 ; Pride *et al.*, 2012), bien que d'autres résultats aboutissent à des conclusions inverses (Hyman *et al.*, 2003) ou contrastées selon les épreuves (Billingsley *et al.*, 2004 ; Mazzocco, 2001). La prise en compte du QI dans l'étude des habiletés mathématiques semble avoir une incidence prononcée sur les conclusions dans la mesure où les déficits ne persistent plus après contrôle de ce facteur (Hyman *et al.*, 2005 ; Lehtonen *et al.*, 2015 ; Mazzocco *et al.*, 1995). Ces données interrogent donc quant à la spécificité des difficultés en mathématiques, d'autant plus que les épreuves et/ou scores utilisés dans les études sont parfois multicomposites (exemple : Dilts *et al.*, 1996), et peuvent solliciter d'autres fonctions instrumentales telles que les fonctions

praxiques et visuo-spatiales.

Habiletés visuo-spatiales, visuo-perceptives et praxiques : des déficits à réinterroger ?

Le déficit du traitement visuo-spatial a longtemps été considéré comme une caractéristique des enfants avec une NF1 (pour une revue, voir Lehtonen *et al.*, 2013 ; Levine *et al.*, 2006), avec dès l'âge préscolaire des signes évocateurs d'une atteinte de cette composante (Lorenzo *et al.*, 2013 ; Sangster *et al.*, 2011). Toutefois, la diversité des résultats obtenus aux tâches investiguant ce domaine a conduit certaines équipes à interroger la nature du déficit identifié. Ainsi, Van Eylen *et al.* (2017) ont récemment étudié chez 39 enfants NF1 âgés de 8 à 18 ans l'incidence des troubles des FE, du fléchissement du QI ou encore des symptômes autistiques sur les performances visuo- perceptives. Les conclusions montrent que les performances réduites aux tâches nécessitant d'intégrer des informations visuelles résultent de l'altération des FE et non d'un défaut visuo-perceptif en tant que tel. En revanche, les troubles du spectre autistique et le fléchissement du QI n'avaient pas d'impact significatif sur les performances visuo-perceptives. Si ces résultats nécessitent d'être reproduits, notamment avec des tâches visuo-spatiales (par exemple : test de jugement d'orientation de lignes de Benton), ils apparaissent fondamentaux dans la considération des facteurs explicatifs des troubles dits « visuo- perceptifs » classiquement identifiés chez ces enfants (et de fait, dans les modalités de la prise en charge à engager).

S'agissant des praxies et plus globalement de la motricité, un décalage en motricité globale est observé dès l'âge préscolaire (Lorenzo *et al.*, 2011) et confirmé à l'âge scolaire (Champion *et al.*, 2014 ; Johnson *et al.*, 2010) avec des troubles relatés dans plusieurs domaines (équilibre, coordination des membres supérieurs, vitesse de course, agilité). Une atteinte de la motricité fine est également notée chez les jeunes enfants (Casnar *et al.*, 2014 ; Lorenzo *et al.*, 2011), laquelle est confirmée à l'âge scolaire. Ces difficultés ont été relevées à l'aide de tâches de tapping digital (Billingsley *et al.*, 2003), de coordination (Hyman *et al.*, 2005), ou d'intégration visuo-motrice (Gilboa *et al.*, 2014 ; Krab *et al.*, 2011). Certaines de ces difficultés ont été rapprochées d'une atteinte des praxies idéomotrices digitales par ailleurs observée (Remigereau *et al.*, 2017). A l'image des études précédemment citées sur les habiletés visuo-perceptives, ces travaux récents réinterrogent la nature des troubles praxiques en montrant que le déficit des praxies idéomotrices digitales disparaît après contrôle de la variance liée aux FE (Remigereau *et al.*, 2017). De même, l'étude de Roy *et al.* (2010) conclue en ce sens et montre que l'altération observée lors de la copie de la figure de Rey chez les enfants avec une NF1 est en grande partie attribuable à un défaut des stratégies de planification.

En résumé, si les données sur les fonctions instrumentales apparaissent parfois hétérogènes en raison de la variabilité de la méthodologie employée (diversité des tâches, des critères de sélection des patients, des critères d'appariement, des groupes de comparaison), les travaux s'accordent à dire que les perturbations cognitives peuvent concerner l'ensemble

des fonctions instrumentales et des apprentissages scolaires (Hyman *et al.*, 2006 ; Levine *et al.*, 2006). Toutefois, comme en témoignent les études les plus récentes, la nature de certains troubles instrumentaux est actuellement réinterrogée à la lumière des connaissances actuelles sur les FE.

Il est alors légitime de questionner les relations existantes entre le dysfonctionnement exécutif - et plus largement entre les troubles cognitifs - et les anomalies identifiées à l'étage cérébral.

1.1.3 Troubles neuropsychologiques et anomalies cérébrales : quelles relations ?

Depuis le début des années 1990, le développement des techniques d'imagerie cérébrale a permis d'alimenter les hypothèses neurobiologiques concernant les facteurs susceptibles d'expliquer les troubles neuropsychologiques survenant chez les patients atteints de NF1.

Objets brillants non identifiés : un lien avec les troubles cognitifs ?

Les OBNI (Objets Brillants Non Identifiés) ont fait l'objet d'un intérêt particulier depuis plusieurs années, comme en témoigne le modèle explicatif de la pathogenèse des troubles cognitifs de North *et al.* (1994). Selon ce modèle, les hypersignaux sont des taches blanches asymptomatiques, visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sur les séquences pondérées en T2, sans effet de masse, d'œdème, ni de prise de contraste. Leur origine reste inconnue bien qu'une myélinisation aberrante ou des foyers de dysplasie neuronale soient supposés, en lien avec les mutations du gène impliqué dans la maladie (Hyman *et al.*, 2003). Les OBNI sont très fréquents puisqu'ils sont observés chez 43 à 79% des patients (Cutting *et al.*, 2004 ; Levine *et al.*, 2006) et qu'ils sont préférentiellement localisés au niveau des noyaux gris centraux, du cervelet, du tronc cérébral et du thalamus (Roy *et al.*, 2015). Classiquement, ils apparaissent au cours de l'enfance et tendent à régresser spontanément au cours de la deuxième et de la troisième décennie (Hyman *et al.*, 2003).

Les travaux ayant étudié les liens entre les OBNI et la survenue des troubles cognitifs montrent que ces derniers semblent indépendants de la présence, de la taille, du nombre et de la localisation de ces hypersignaux chez les enfants atteints de NF1. Toutefois, les conclusions au sujet de la localisation sont hétérogènes (pour une revue, voir Roy *et al.*, 2015). Cette hétérogénéité pourrait être due, au moins partiellement, au caractère évolutif de ces derniers, non pris en compte dans les études transversales. En effet, la localisation des OBNI au moment du bilan neuropsychologique n'indique en rien leur position antérieure, qui pourtant pourrait avoir un effet sur le plan cognitif au moment du bilan neuropsychologique. Ainsi, les conclusions au sujet de l'absence de lien observé entre les FE et la localisation de ces anomalies cérébrales (Roy *et al.*, 2015) ne permettent pas d'exclure de façon certaine un effet des OBNI, en particulier sur les FE. Ceci d'autant plus que les structures cérébrales préférentiellement affectées

par ces « lésions » font partie intégrante des circuits cortico-sous-corticaux, qui relient le cortex préfrontal, les ganglions de la base et le cervelet par le thalamus et servent de supports anatomiques aux FE (Heyder *et al.*, 2004). Ainsi, la fréquence élevée des OBNI dans certaines structures cérébrales (ganglions de la base, cervelet et thalamus) pourrait expliquer la symptomatologie dysexécutive (et la fréquence élevée du TDA/H) fréquemment observée chez les patients atteints de NF1.

En complément de ces études, les travaux longitudinaux considérant la dimension évolutive de ces lésions s'avèrent particulièrement intéressants et fournissent des données complémentaires. Ainsi, le suivi de patients sur une période de 18 ans (Hyman *et al.*, 2003 ; Payne *et al.*, 2014) a montré que la disparition des OBNI s'accompagne généralement d'une amélioration du fonctionnement intellectuel chez les sujets ayant présenté ces anomalies dans l'enfance. La résorption des troubles cognitifs serait perçue avec un décalage temporel entre la disparition des lésions à l'IRM et le moment où celle-ci est effective, en raison de la persistance des anomalies sur le plan histologique après la disparition des OBNI (Ferraz- Filho *et al.*, 2012).

Anomalies morphologiques et fonctionnelles

S'agissant de la macrocéphalie observée chez environ la moitié des sujets atteints de NF1 (Cutting *et al.*, 2004), aucun lien n'a été identifié entre celle-ci et le fonctionnement cognitif (Huijbregts *et al.*, 2015). L'indice de gyrification (indicateur de la surface du cerveau) chez ces patients est cependant retrouvé comme faible au regard du volume cérébral et notamment dans les régions frontales. Un lien avec les troubles exécutifs est supposé (Violante *et al.*, 2013). Des anomalies précoces du contrôle de la migration et de la prolifération neuronale pourraient expliquer le fléchissement de l'indice de gyrification (Violante *et al.*, 2013). En outre, une augmentation du volume de la substance grise est observée dans les régions postérieures alors qu'une augmentation de la substance blanche est remarquée dans les régions antérieures (Greenwood *et al.*, 2005 ; Violante *et al.*, 2013), potentiellement en lien avec l'altération de la neurofibromine dans la NF1 (Yunoue *et al.*, 2003). L'augmentation du volume de la substance blanche et de la substance grise est significativement corrélée à de plus faibles performances cognitives au niveau de l'intelligence, du vocabulaire, des habiletés visuo-spatiales, des FE et de la dimension sociale (Cutting *et al.*, 2004 ; Huijbregts *et al.*, 2015).

Des atypies morphologiques concernent également l'élargissement de structures sous-corticales telles que le thalamus, les ganglions de la base ainsi que la partie médiane du corps calleux (Duarte *et al.*, 2012 ; Violante *et al.*, 2013). Si les liens entre le thalamus et les fonctions cognitives n'ont pas été investigués chez les patients NF1, une étude montre que les enfants NF1 ayant une asymétrie du volume des noyaux caudés en faveur de la partie droite ont davantage de symptômes d'inattention (Schrimsher *et al.*, 2002). S'agissant du corps calleux pour lequel des différences à un niveau microstructurel ont également été identifiées (Aydin

et al., 2016), son élargissement est négativement corrélé à plusieurs performances cognitives renvoyant aux compétences intellectuelles, visuo-spatiales, ou motrices (Violante *et al.*, 2013).

Les données d'imagerie fonctionnelle, bien qu'encore peu nombreuses et contradictoires, suggèrent une perturbation de la connexion entre les régions cérébrales antérieures et postérieures, conduisant à supposer un lien avec l'affaiblissement potentiel de certaines dimensions cognitives (Hachon *et al.*, 2011). Plus récemment, des différences neurophysiologiques (potentiels évoqués cognitifs à l'électroencéphalogramme) observées entre des adolescents atteints de NF1 et un groupe contrôle lors de la réalisation d'une tâche d'inhibition constituent des éléments supplémentaires pour contribuer à expliquer le dysfonctionnement exécutif (Bluschke *et al.*, 2017). De façon complémentaire, des différences sur le plan de la connectivité fonctionnelle ont été identifiées à l'IRM fonctionnelle entre patients NF1 et sujets contrôles. Ainsi, chez les patients, les résultats montrent que plus la connectivité fonctionnelle est élevée dans les régions fronto-frontales (cortex cingulaire antérieur et régions frontales droites), plus les plaintes exécutives des parents sont élevées (Loitfelder *et al.*, 2015). Cette surconnectivité pourrait ainsi constituer une base neuropathologique explicative des troubles cognitifs.

Intérêt du modèle animal

Enfin, le modèle animal constitue une autre piste complémentaire pour la compréhension des troubles cognitifs dans la NF1 à un niveau biologique. Ainsi, une prédisposition à présenter des troubles d'apprentissage pour les informations spatiales a été observée chez des souris présentant une mutation hétérozygote sur le gène NF1 (Costa *et al.*, 2002). L'activité accrue de la protéine RAS, due à l'altération de la neurofibromine, induirait une augmentation de l'activité du neurotransmetteur inhibiteur Gaba (acide gamma-aminobutyrique) qui serait responsable des troubles cognitifs identifiés chez ces souris (Gutmann *et al.*, 2017). Ces études offrent de nouvelles perspectives à la compréhension des troubles cognitifs chez les patients atteints de NF1 comme en témoignent les récents travaux (Ribeiro *et al.*, 2015) qui associent les données cognitives (tâche d'inhibition) et neurobiologiques (imagerie fonctionnelle et étude des neurotransmetteurs : Gaba et glutamate). Cette étude montre un déséquilibre du Gaba et du glutamate chez les patients NF1 ainsi qu'une corrélation significative entre le niveau de Gaba dans les régions frontales et les performances dans une tâche d'inhibition.

En résumé, les relations entre les troubles neuropsychologiques et certaines anomalies identifiées sur le plan cérébral (OBNI, volume cérébral, atypies morphologiques et fonctionnelles, neurotransmetteurs), sont encore largement débattues. Néanmoins plusieurs arguments sont en faveur d'un dysfonctionnement des réseaux préfrontaux. Une revue récente sur la question (Baudou *et al.*, 2020a) précise ainsi que le déficit exécutif semble associé à un dysfonctionnement des régions frontales inférieures droites et des régions frontales moyennes. Un déficit du système GABAergique est également retrouvé dans ces régions. Enfin, des anomalies microstructurelles des connexions entre le thalamus et les régions frontales sont ob-

servées. Ainsi, ces données constituent des perspectives de recherche prometteuses visant à améliorer la compréhension des déficits cognitifs, et plus spécifiquement des troubles des FE, observés chez les patients atteints de NF1.

1.2 Les fonctions exécutives

1.2.1 Définition

Les FE renvoient à un ensemble d'aptitudes de contrôle de haut niveau permettant de s'adapter à des situations nouvelles et d'organiser ses actions en fonction d'un but précis (Luria, 1966 ; Seron *et al.* 1999). Elles sont essentielles pour la qualité de vie et pour la réussite scolaire mais aussi plus largement pour le développement cognitif, social et psychologique (Diamond, 2013). Selon la classification proposée par certains auteurs (Zelazo & Müller, 2002), une distinction de ces processus de contrôle est effectuée en fonction du contexte dans lequel ils sont engagés.

La mémoire de travail, l'inhibition, la flexibilité cognitive et la planification sont souvent assimilées à une composante cognitive (ou « froide ») des FE, qui n'implique pas d'aspects émotionnels au premier plan (Dennis, 2006 ; Diamond, 2013 ; Lehto *et al.*, 2003). Cette dernière est associée aux régions cérébrales préfrontales dorsolatérales.

La mémoire de travail permet de stocker temporairement des informations, et de simultanément les manipuler mentalement au cours d'une activité cognitive complexe comme la résolution de problèmes, la compréhension ou le raisonnement. Selon le contenu des informations, on distingue la mémoire de travail auditivo-verbale et la mémoire de travail visuo-spatiale.

L'inhibition permet, selon la proposition de Friedman et Miyake (2004), de supprimer l'attention portée aux distracteurs afin de porter notre attention sur l'information de notre choix (filtrage). Elle permet également de supprimer en mémoire de travail les informations non pertinentes ou qui le sont devenues pour la tâche en cours (suppression). Enfin, elle intervient pour bloquer une réponse automatique qui n'est pas ou plus adaptée (blocage). L'inhibition permet ainsi de résister aux tentations, aux distractions, aux impulsions, de maîtriser son comportement et ses émotions ou encore de stopper une action en cours.

La flexibilité cognitive sert à modifier un schéma mental, à s'adapter à une nouvelle tâche ou à des contraintes (capacité de faire face aux changements et aux imprévus). Elle permet également d'alterner de façon souple et aisée entre plusieurs tâches afin de changer de stratégie pour résoudre un problème. Cette flexibilité réactive est distinguée de la flexibilité spontanée (capacité à produire un flux d'idées) (Eslinger & Grattan, 1993).

Enfin, la planification implique de formuler une série d'opérations pour atteindre un objectif. Elle requiert la capacité à projeter plusieurs étapes à l'avance (Dennis, 2006). Face à une nouvelle situation, elle permet d'anticiper, d'analyser, de prioriser, d'organiser et d'ordonner. Elle est ainsi étroitement liée aux capacités d'initiation, à la résolution de problèmes et à la

mise en place de stratégies (Anderson *et al.*, 2001).

Par contraste au versant cognitif, la dimension affective (ou « chaude ») est associée aux régions orbitaires et ventromédianes du cortex préfrontal. Elle est sollicitée dans des situations impliquant de manière importante des aspects affectifs, émotionnels et/ou motivationnels (Bechara, Damasio & Damasio, 2000). Elle englobe la prise de décision affective, les capacités d'autorégulation du comportement et de contrôle émotionnel qui s'insèrent plus largement dans la thématique de la cognition sociale. La prise de décision affective implique d'effectuer un choix entre plusieurs alternatives en compétition et d'analyser les risques à une situation à l'issue incertaine avec un enjeu affectif (Roy & Lancelot, 2013). Elle permet ainsi de se diriger vers une activité plutôt qu'une autre en fonction des bénéfices et risques perçus (récompense, danger, punitions, etc.). Enfin, les capacités d'autorégulation et de contrôle de ses émotions permettent d'ajuster son comportement en modulant ses réponses émotionnelles de façon adaptée en fonction du contexte et d'autrui (Lancelot, Speranza & Roy, 2013).

1.2.2 Développement et modélisation théorique des fonctions exécutives

Les FE, sous tendues par les réseaux fronto-sous-corticaux, observent en lien avec la maturation caudo-rostrale du cerveau, un développement à la fois précoce et prolongé, expliquant leur maturité tardive (Roy *et al.*, 2012). Les premiers signes de développement exécutif s'observent dès les premiers mois de vie comme l'illustre la réussite progressive au paradigme A-non-B de Piaget entre 6 et 12 mois (Diamond, 1985). Cette tâche nécessite de maintenir en mémoire de travail une information et d'inhiber une réponse pondérante.

Jusqu'à récemment, les modèles théoriques étaient en faveur d'une conception plurielle et interdépendante des FE chez l'enfant à l'image de ce qui est observé chez l'adulte (Miyake, 2000 ; Lehto *et al.*, 2003). Toutefois une synthèse relativement récente d'études factorielles suggère une indifférenciation des FE pendant la période préscolaire jusqu'à 5 ans (Lee, 2013). A partir de cet âge, les processus exécutifs commenceraient à s'individualiser progressivement tout en restant relativement interdépendants. Deux modèles spécifiques à l'enfant intégrant une vision hiérarchisée et intégrative du développement des FE ont été proposés (Dennis, 2006 ; Diamond, 2013).

Le modèle de Diamond (2013), s'avère particulièrement intéressant pour comprendre le lien entre les FE et leurs influences mutuelles au cours du développement. Une schématisation de ce modèle est proposée dans la Figure 1.2. L'inhibition et la mémoire de travail formeraient dans un premier temps un socle commun pour ensuite se différencier. L'émergence de la flexibilité mentale reposerait sur ces deux processus, l'ensemble permettant par la suite la mise en place différenciée de processus de plus hauts niveaux telles que les habiletés de planification, de résolution de problèmes ou d'abstraction, rendant ainsi compte de calendriers développementaux différents.

Cette longue période de développement des FE, parallèle à la maturation physiologique des réseaux préfrontaux, contribue au risque élevé de vulnérabilité précoce du fonctionnement exécutif dans plusieurs contextes cliniques (Roy *et al.*, 2012). Des troubles des FE sont ainsi reconnus dans de nombreuses pathologies acquises (par exemple dans le cadre du traumatisme crânien, de l'épilepsie ou des tumeurs cérébrales) ou neurodéveloppementales (par exemple dans le cadre du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, du trouble du spectre autistique, de la prématurité ou de certaines maladies neurogénétiques telles que la NF1) (Roy *et al.*, 2017).

Si les connaissances au sujet des FE se sont considérablement développées dans ces contextes médicaux chez les enfants d'âge scolaire, celles chez les plus jeunes restent plus pauvres, possiblement en lien avec les difficultés inhérentes à l'évaluation chez les tout-petits.

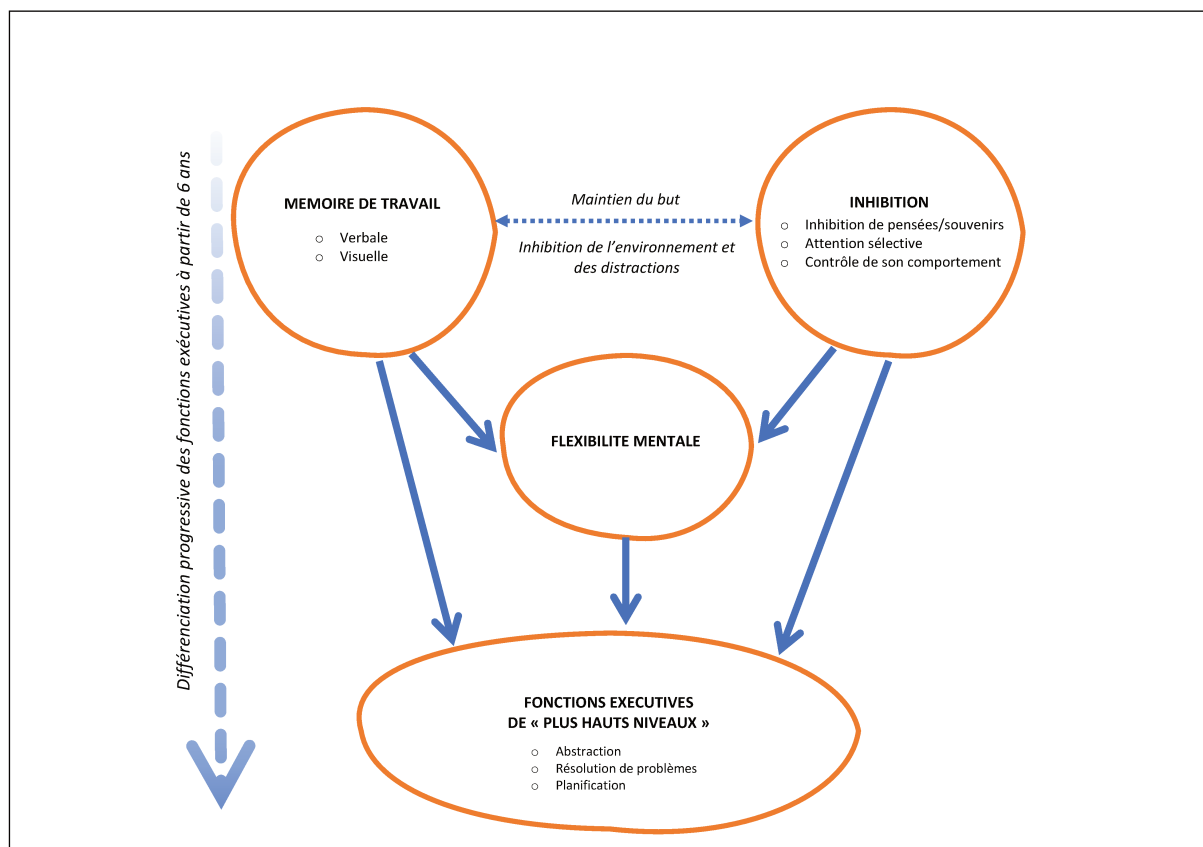


FIGURE 1.2 : Schématisation du modèle de Diamond (2013)

1.2.3 Stratégies d'examen et difficultés liées à l'évaluation chez les jeunes enfants

L'identification précise des troubles exécutifs à l'âge scolaire, et de surcroît à l'âge préscolaire, s'avère délicate en raison des stratégies d'examen qui sont confrontées à plusieurs difficultés

méthodologiques.

Tout d'abord, des *facteurs liés aux outils* limitent le repérage des dysfonctionnements exécutifs chez les jeunes enfants. Le nombre d'outils standardisés et normés à disposition des cliniciens pour l'âge préscolaire est particulièrement pauvre. En effet, la commercialisation de tests pour l'âge préscolaire se heurte à plusieurs difficultés dont la question de leur sensibilité (effets plafonds rapides, faible étendue des scores) (Monette & Bigras, 2008). Ainsi, seulement une dizaine d'outils normés et commercialisés en France permettent d'examiner les FE à cet âge. Toutefois, certains ne peuvent être utilisés qu'à partir de 5 ans et ne sont pas normés auprès d'une population française à l'image des épreuves de la NEPSY II (Korkman, Kirk & Kemp, 2012).

Dans ce contexte, les tâches dites « expérimentales » (car non disponibles dans le commerce) constituent une alternative intéressante (pour une revue voir Anderson & Reidy, 2012 ; Carlson, 2005 ; Garon, Bryson & Smith, 2008). A titre d'exemple, une sélection de tâches expérimentales fréquemment utilisées dans la littérature est présentée dans le tableau 1.2. Pour plus de lisibilité, celles-ci sont repertoriées selon le processus exécutif qu'elles mesurent préférentiellement malgré le caractère indifférencié des FE avant l'âge de 6 ans. Si leur validité est limitée et les normes lorsqu'elles existent sont souvent basées sur de petits échantillons, elles permettent de fournir des indicateurs d'échec et de réussite sur le fonctionnement exécutif. Les caractéristiques structurées et/ou artificielles des situations d'examen liées à l'utilisation des tests basés sur la performance (Anderson *et al.*, 2002), ont incité à développer des outils plus « écologiques » dont les questionnaires font partie.

Fonctions exécutives préférentiellement mesurées	Tâches expérimentales basées sur la performance	Description
Inhibition	Hand Game Stroop soleil-lune Grasse/Snow Bear/Dragon Delay of Gratification Simon Says Less is more	Faire le geste opposé à celui qui est montré (poing ou doigt pointé). Dire « soleil » pour lune, dire « lune » pour soleil. Montrer la carte blanche lorsque « herbe » est prononcé et la carte verte lorsque « neige » est prononcé. Faire ce que l'ours dit, mais pas ce que dit le dragon. Attendre le retour de l'examineur et ne pas toucher à la récompense pendant son absence. Faire l'action uniquement si elle est précédée de « Simon dit ». Pointer la plus petite quantité pour avoir la plus importante.
Mémoire de travail	Delayed Alternation Empan de chiffres endroit/empan de chiffres envers Blocs de Corsi	Trouver un objet caché plusieurs fois au même endroit. Trouver ensuite l'objet caché à un nouvel endroit. Restituer des séries de chiffres à l'endroit et à l'envers. Restituer des localisations de cubes à l'endroit et à l'envers.
Flexibilité	Shape School Dimensional Change Card Sort Brixton Préscolaire	Nommer les élèves qui ont un visage heureux sans nommer le nom de ceux qui ont un visage fâché. Classer des cartes selon une dimension (forme ou couleur). Dédurre une règle de déplacement et alterner entre différentes règles.

TABEAU 1.2 : Sélection de tâches expérimentales utilisées chez les enfants d'âge préscolaire.

Les questionnaires, complétés par l'entourage de l'enfant (parent, enseignant) permettent ainsi une évaluation comportementale des FE au quotidien. L'inventaire d'évaluation compor-

1

tementale des fonctions exécutives - version préscolaire (BRIEF-P : Behavior Rating Inventory of Executive Function - Preschool), utilisé à l'échelle internationale et validé en français (Gioia, Epsy et Isquith, 2003 ; adaptation française : Roy et Le Gall, 2018) est fréquemment utilisé chez les jeunes enfants. Il permet d'appréhender le fonctionnement exécutif des enfants de 2 à 5 ans dans la vie quotidienne, en milieu familial et (pré)scolaire. Il est composé de 63 items, auxquels les parents et/ou enseignants doivent répondre sur une échelle de Likert à 3 points selon la fréquence du comportement de l'enfant : "jamais" (1 point), "parfois" (2 points), ou "souvent" (3 points). Les 63 items sont répartis en 5 échelles cliniques mesurant différents aspects des FE. Le regroupement de ces échelles permet de former 3 indices : inhibition et contrôle émotionnel déterminent l'Indice de Contrôle Inhibiteur (ICI), flexibilité et contrôle émotionnel celui de Flexibilité (IF), mémoire de travail et planification/organisation celui de Métacognition Emergente (IME). Le score exécutif global (GEC) est calculé à partir de l'ensemble des échelles et fournit une mesure du fonctionnement exécutif dans sa globalité (Figure 1.3). Cette dernière est néanmoins tributaire des représentations des répondants et donc nécessairement en partie subjective. Ainsi, il est recommandé d'adopter une approche globale pour l'examen neuropsychologique des FE intégrant à la fois des indicateurs issus de tests basés sur la performance et des outils « écologiques », lesquels doivent être associés aux indices issus de l'entretien d'anamnèse et des observations cliniques (Roy *et al.*, 2017).

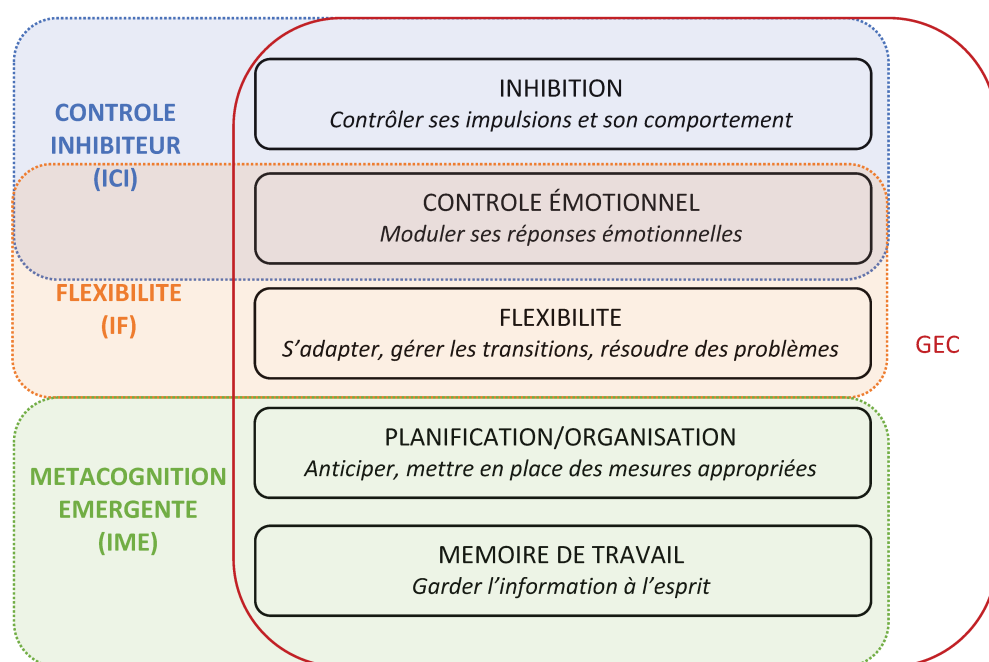


FIGURE 1.3 : Structure du questionnaire BRIEF-P

Enfin, l'évaluation des FE médiatisée par les habiletés de plus bas niveau comme le langage ou les compétences visuo-spatiales, complique l'identification précoce des troubles des FE. En effet, ces habiletés non- exécutives sont elles-mêmes sous l'emprise du développe-

ment dont l'hétérogénéité interindividuelle est particulièrement marquée avant l'âge scolaire et de nature à complexifier l'identification des relations entre les processus exécutifs et non exécutifs.

De plus, l'évaluation du fonctionnement exécutif se confronte à des *facteurs liés au jeune âge de l'enfant* et de ce fait à la distinction complexe entre un dysfonctionnement exécutif et un comportement dysexécutif normal pour l'âge, en raison du contexte développemental (Anderson *et al.*, 2002). Il en résulte un risque de « faux-négatif » particulièrement élevé tant les indices de dysfonctionnement exécutif sont possibles chez les jeunes enfants. L'identification est d'autant plus délicate que ce « faux-négatif » peut renvoyer à l'apparition temporairement décalée des troubles des FE émergeant à mesure que les exigences environnementales s'accroissent. Inversement, le risque de « faux-positif » est également présent dans la mesure où les éventuelles anomalies repérées peuvent être le reflet légitime de l'immaturité du lobe frontal et de ses réseaux (Roy *et al.*, 2017). Par ailleurs, le jeune âge de l'enfant implique de prendre en considération d'autres variables tels qu'un temps d'attention particulièrement limité ou encore une moindre conscience des enjeux de l'examen clinique – et donc parfois d'un plus faible investissement motivationnel.

Enfin, l'évaluation des FE peut difficilement s'envisager sans tenir compte de l'*influence de l'environnement* de l'enfant. En effet, le développement des FE est soumis aux facteurs environnementaux et en particulier interculturels (Er-Rafiki *et al.*, 2017) mais aussi intraculturels tels que le statut socio-économique, la qualité des interactions parents-enfant et les pratiques éducatives (par exemple, Bernier, Carlson & Whipple, 2010).

1.3 Dysfonctionnement exécutif dans la neurofibromatose de type 1 : une caractéristique centrale ?

Au cours de ces 10 dernières années, les arguments soutenant l'idée d'un dysfonctionnement exécutif prédominant chez les enfants atteints de NF1 sont apparus en nombre croissant (Plaschaert *et al.*, 2016 ; Ribeiro *et al.*, 2015 ; Roy *et al.*, 2010 ; 2012 ; 2015). Les registres cognitif et affectif classiquement distingués au sein des FE seraient affectés (Zelazo & Müller, 2002).

1.3.1 Perturbation du registre cognitif

A ce jour, les données concernent essentiellement le versant cognitif des FE. A l'âge préscolaire, seules 2 études ont étudié les FE avec des tâches basées sur la performance (Casnar & Klein-Tasman, 2017 ; Lorenzo *et al.*, 2013). Ces travaux réalisés auprès de groupes composés de 26 à 43 enfants âgés entre 3 et 5 ans montrent un fléchissement des FE pour certaines tâches (A not B, Digits Forward, Shape School, Fluences verbales) mais pas pour d'autres (Dimensional Change Card Sort, Delayed Alternation, Tour d'Hanoi). Pour une synthèse des

études sur les FE chez les enfants avec NF1 à l'âge préscolaire, voir le tableau 5.1, page 102. Les données s'avèrent très limitées et hétérogènes mais incitent à penser que l'atteinte du contrôle exécutif est observable dès le plus jeune âge à travers des tâches basées sur la performance.

A l'âge scolaire, le dysfonctionnement exécutif semble intéresser l'ensemble des composantes exécutives (inhibition, mémoire de travail, flexibilité cognitive, planification) classiquement déclinées dans les modélisations théoriques actuelles (par exemple, Dennis, 2006 ; Diamond, 2013). Ainsi, la majorité des études relate un déficit du contrôle inhibiteur sur la base des scores obtenus à des tâches de type Stroop ou go/no go (Descheemaeker *et al.*, 2005 ; Ferner *et al.*, 1996 ; Payne *et al.*, 2012 ; Plasschaert *et al.*, 2016 ; Ribeiro *et al.*, 2015 ; Roy *et al.*, 2015). Des perturbations de la mémoire de travail visuo-spatiale et auditivo-verbale (par exemple au test spatial working memory de la Cantab, à Mémoire des chiffres de l'échelle de Wechsler) sont également régulièrement retrouvées (Champion *et al.*, 2014 ; Hyman *et al.*, 2005 ; Payne *et al.*, 2011 ; 2012 ; Plasschaert *et al.*, 2016). S'agissant de la flexibilité cognitive, les études montrent une préservation de la flexibilité spontanée (capacités à générer des idées via les tâches de fluences verbale et figurale) (Krab *et al.*, 2008 ; Payne *et al.*, 2011 ; Roy *et al.*, 2012 ; 2015), alors que la flexibilité réactive (capacités à s'adapter à un feedback comme au Wisconsin card sorting test ou au trail making test) est altérée (Descheemaeker *et al.*, 2005 ; Krab *et al.*, 2008 ; Plasschaert *et al.*, 2016 ; Roy *et al.*, 2012). Enfin, les aptitudes de planification des enfants atteints de NF1 apparaissent fragilisées, lorsqu'elles sont mobilisées dans des épreuves comme la figure de Rey ou la Tour de Londres (Hofman *et al.*, 1994 ; Hyman *et al.*, 2006 ; Krab *et al.*, 2008 ; Payne *et al.*, 2011 ; Roy *et al.*, 2010 ; 2015).

1.3.2 Évaluation comportementale : une approche de la vie quotidienne

De façon complémentaire aux tests basés sur la performance, les questionnaires de vie quotidienne permettent d'appréhender le comportement exécutif de l'enfant dans son environnement (par exemple avec l'inventaire comportemental d'évaluation des FE : BRIEF-P, pour les préscolaires, ou BRIEF, pour les enfants d'âge scolaire). A l'âge préscolaire, 4 études constituées de groupes de 26 à 43 enfants âgés entre 2 ans et demi et 5 ans ont étudié les FE avec le questionnaire BRIEF-P. Si les parents des très jeunes enfants (30 et 40 mois) n'émettent aucune plainte significative (Lorenzo *et al.*, 2013), des difficultés sont signalées chez les enfants légèrement plus âgés (3 à 5 ans) et plus spécifiquement en ce qui concerne la mémoire de travail (Casnar & Klein-Tasman, 2017 ; Sangster *et al.*, 2011). En complément, et en comparaison à des normes, les enseignants des enfants scolarisés en maternelle font part de difficultés significatives au sujet de la mémoire de travail et de la planification/organisation (Casnar & Klein-Tasman, 2017) (voir le tableau 5.1, page 102). L'évaluation du comportement exécutif des jeunes enfants dans leurs milieux de vie reste ainsi très pauvre, en particulier à l'école.

Par contraste, à l'âge scolaire, la plainte exécutive émise par les parents est systéma-

tique et massive puisqu'elle intéresse l'ensemble des dimensions interrogées, que ce soit du point de vue des aspects métacognitifs ou de la régulation comportementale (Champion *et al.*, 2014 ; Lehtonen *et al.*, 2015 ; Payne *et al.*, 2011 ; Roy *et al.*, 2015). Ce constat interroge l'augmentation des troubles exécutifs ou tout du moins de leur expression au fur et à mesure de l'avancée en âge et des exigences croissantes d'autonomie. De façon similaire, les données issues d'outils simulant l'engagement des FE dans la vie quotidienne (behavioural assessment of the dysexecutive syndrome for children [BADS-C]) témoignent d'un déficit (Gilboa *et al.*, 2014 ; Riva *et al.*, 2017). Conformément à ce qui est observé en neuropsychologie chez l'enfant comme chez l'adulte (Roy, 2015), les deux modalités d'évaluation des FE (tests basés sur la performance versus approche comportementale) apparaissent faiblement corrélées chez les enfants NF1 (Payne *et al.*, 2011), soulignant ainsi leur caractère complémentaire.

1.3.3 Fonctions exécutives, mémoire et attention

Les troubles du contrôle exécutif sont susceptibles de perturber plusieurs domaines du fonctionnement cognitif tels que la mémoire épisodique ou encore l'attention. En effet, les travaux ayant étudié la mémoire épisodique (Billingsley *et al.*, 2003 ; Descheemaeker *et al.*, 2005 ; Hyman *et al.*, 2006 ; Ullrich *et al.*, 2010) sont peu nombreux et ne permettent pas d'appréhender précisément les différents processus mnésiques. Aussi, il est envisageable que les rares troubles identifiés (Billingsley *et al.*, 2003 ; Descheemaeker *et al.*, 2005) soient dus à de mauvaises stratégies d'encodage et/ou de récupération en lien avec les FE. En revanche, les troubles attentionnels ont été plus largement étudiés, lesquels sont fréquemment observés chez les enfants présentant une NF1. Trente à 50% d'entre eux remplissent d'ailleurs les critères de trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité (TDA/H) (Pride *et al.*, 2012). Parmi les enfants NF1, environ un quart présenterait un sous-type dit « mixte » (entre 23 et 25% selon les études), une plus faible proportion présenterait un sous-type inattentif (entre 12 et 13%) alors que le sous-type hyperactif serait très rare (entre 0 et 1%) (Hyman *et al.*, 2005 ; Payne *et al.*, 2017). Ce constat a conduit à supposer une forte proximité sémiologique entre TDA/H et NF1, pourtant remise en question ces dernières années par plusieurs travaux témoignant d'un impact limité du TDA/H sur la symptomatologie dysexécutive. En effet, l'atteinte des FE est équivalente chez les enfants NF1 avec ou sans TDA/H (Payne *et al.*, 2012 ; Roy *et al.*, 2010 ; 2012). Ces données incitent donc à procéder à une analyse minutieuse du profil neuropsychologique de chaque enfant pour cibler au mieux les prises en charge.

1.3.4 Aspects affectifs et cognition sociale

Contrairement au versant cognitif des FE, la composante affective a été peu étudiée dans la NF1. Pour rappel, celle-ci correspond aux situations dans lesquelles il existe une dimension affective, émotionnelle et/ou motivationnelle prédominante. Elle coïncide en particulier avec les

concepts de prise de décision affective (Roy & Lancelot, 2013), d'autorégulation du comportement et de cognition sociale (Le Gall *et al.*, 2009). Si la prise de décision affective chez les enfants atteints de NF1 n'a fait l'objet d'aucune publication à notre connaissance, les observations issues de la vie quotidienne concernant les capacités d'autorégulation (indice « Contrôle émotionnel » de la Brief complétée par les parents) suggèrent que les enfants atteints de NF1 à l'âge scolaire présentent des difficultés pour réguler leurs émotions (Lehtonen *et al.*, 2015 ; Payne *et al.*, 2011 ; Pride *et al.*, 2010).

Concernant la cognition sociale, un déficit de théorie de l'esprit (capacité à inférer les états mentaux d'autrui) est observé chez ces enfants (Payne *et al.*, 2016). S'agissant du traitement des émotions, et plus spécifiquement de la reconnaissance faciale des émotions, un décalage est observé chez les patients au regard des contrôles tout-venant, notamment en ce qui concerne la peur et la colère (Allen *et al.*, 2016 ; Huijbregts *et al.*, 2010).

Enfin et plus largement, les compétences sociales des enfants NF1 sont décrites comme plus faibles avec davantage de difficultés à nouer des amitiés et plus de rejets de la part de leurs pairs, à la fois selon leurs parents et les enseignants (Barton & North, 2004 ; Noll *et al.*, 2007). Les liens entre les compétences sociales d'une part, et les compétences intellectuelles, exécutives, académiques et le TDA/H d'autre part, sont discutés et ne font pas l'objet d'un consensus (Allen *et al.*, 2016 ; Barton & North, 2004 ; Huijbregts & De Sonneville, 2011 ; Huijbregts *et al.*, 2010 ; Martin *et al.*, 2012 ; Mautner *et al.*, 2002 ; Noll *et al.*, 2007). Un rapprochement entre ces déficits et le taux particulièrement élevé de traits autistiques décrits chez environ un quart des enfants NF1 est réalisé par certaines équipes (Plasschaert *et al.*, 2015).

En résumé, les arguments sont à l'heure actuelle nombreux pour affirmer qu'un trouble exécutif est très fréquemment observé chez les patients NF1 et qu'il pourrait être au cœur de la problématique des troubles neuropsychologiques dans ce contexte médical. Malgré l'avancée considérable des connaissances sur ces perturbations, les données concernent essentiellement les enfants d'âge scolaire (6-16 ans). Les FE à l'âge préscolaire nécessitent d'être davantage étudiées, d'autant plus que les rares études menées à cet âge constatent que les difficultés exécutives peuvent survenir précocement dans la vie de l'enfant.

Chapitre 2

Systematic Review and Meta-analysis of Executive Functions in Preschool and School-Age Children With Neurofibromatosis Type 1

Ce chapitre est la reproduction d'un article publié :

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Mauger, C., & Roy, A. (2018). Systematic review and meta-analysis of executive functions in preschool and school-age children with neurofibromatosis type 1. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24, 977-994. DOI : 10.1017/S1355617718000383.

La méta-analyse se propose de faire une synthèse et de clarifier les connaissances sur les FE chez les enfants atteints de NF1 d'âge préscolaire et scolaire. Elle cherche à préciser 1) le degré d'atteinte de chaque composante exécutive, 2) l'influence des choix méthodologiques (type d'outils, composition du groupe contrôle) et 3) des caractéristiques des sujets inclus dans les études (âge, efficacité intellectuelle, présence d'un TDA-H, antécédents neurologiques) sur l'expression du trouble exécutif.

Marie-Laure Beaussart^{1,2}, Sébastien Barbarot^{3,4}, Claire Mauger², and Arnaud Roy^{1,2,3}

¹Reference Center for Learning Disabilities, Nantes University Hospital, France

²Laboratory of Psychology, LPPL EA4638, University of Angers, France

³Neurofibromatosis Clinic, Nantes University Hospital, France

⁴Department of Dermatology, Nantes University Hospital, France

Abstract

Objectives: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disorder in which the most frequent complication in children is learning disabilities. Over the past decade, growing arguments support the idea that executive dysfunction is a core deficit in children with NF1. However, some data remain inconsistent. The aim of this study was to determine the magnitude of impairment for each executive function (EF) and clarify the impact of methodological choices and participant's characteristics on EFs. **Methods:** In this meta-analysis, 19 studies met the selection criteria and were included with data from a total of 805 children with NF1 and 667 controls. Based on the Diamond's model (2013), EF measures were coded separately according to the following EF components: working memory, inhibitory control, cognitive flexibility, planning/problem solving. The review protocol was registered with PROSPERO (International prospective register of systematic reviews; CRD42017068808). **Results:** A significant executive dysfunction in children with NF1 is demonstrated. Subgroup analysis showed that the impairment varied as a function of the specific component of executive functioning. The effect size for working memory and planning/problem solving was moderate whereas it was small for inhibitory control and cognitive flexibility. Executive dysfunction seems to be greater with increasing age whereas assessment tool type, intellectual performance, attention deficit hyperactivity disorder and control group composition did not seem to affect EF results. **Conclusions:** EF deficits are a core feature in children with NF1 and an early identification of executive dysfunctions is essential to limit their impact on the quality of life.

Keywords: Neurodevelopmental disorders, Genetic disorders, Learning disabilities, Executive control, Frontal lobe, Behavior regulation

2.1 Introduction

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a rare autosomal dominant genetic disorder, with a prevalence of 1 in 3000-4000 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2011). Diagnostic criteria for the disorder were established by the National Institutes of Health (NIH, 1988). A diagnosis of NF1 is made when two or more of the following criteria are met: a first degree relative with NF1, six or more café au lait patches, axillary or inguinal freckling, two or more neurofibromas or one plexiform neurofibroma, optic glioma, two or more Lisch nodules, or distinctive osseous lesions. Nonetheless, learning disabilities are the most frequent complication in children with NF1, varying from 30% to 65% (Cutting, Clements, Lightman, Yerby-Hammack, & Denckla, 2004). Cognitive impairment has often been inconsistent, and a specific cognitive phenotype associated with NF1 remains unclear (Levine, Materek, Abel, O'Donnell, & Cutting, 2006). Most studies have shown a general intellectual functioning within the average range, although somewhat lower than children in normative samples or comparison groups (Lehtonen, Howie, Trump, & Huson, 2013). Cognitive disturbances in children with NF1 are heterogeneous

and affect language, reading, spelling, mathematical skills, praxis and visuo-spatial abilities, memory, attention, and executive functions (EFs) (Cutting *et al.*, 2004; Levine *et al.*, 2006). Executive functioning refers to a superordinate capacity underlying goal-directed behavior, which is particularly important in novel or demanding situations (Shallice & Burgess, 1991; Stuss, 1992). It is usually considered to be mediated by the prefrontal cortex and its subcortical connections.

Over the past 10 years, an increasing body of evidence has suggested that executive dysfunction is a core deficit in children with NF1 (Plasschaert *et al.*, 2016; Ribeiro, Violante, Bernardino, Edden, & Castelo-Branco, 2015; Roy *et al.*, 2010, 2012, 2015). Thus, some cognitive impairments, which have been considered as a hallmark deficit of children with NF1, are reinterpreted in the light of executive dysfunction (Van Eylen *et al.*, 2017). Table 2.1 shows an overview of studies investigating EF in children with NF1 and included in the meta-analysis.

Several questions emerge from this overview that we aim to study in this meta-analysis. The first objective of this study is to determine whether all aspects of executive functioning are impaired to a similar degree for each aspect of EFs. In fact, papers simultaneously studying all EFs remain scarce. Furthermore, a diversity of measures (tasks or questionnaires) is generally used to investigate EFs (see Table 2.1) and depending on the study considered, the same measurement may refer to different EFs. Indeed, studies are rarely theoretically guided, and, if so, the theoretical model used varies from one study to another. The first aim of this meta-analysis was thus to collect all published EF-related data and to combine the results with a statistical approach to enable the generalization of findings. This is all the more important as clinical sample sizes in studies are relatively small due to the scarcity of NF1. EF measures were coded separately according to Diamond's model of EFs (2013).

In this recent model, three core EFs are described: inhibitory control, working memory, and cognitive flexibility. Inhibitory control is the ability to control one's attention (interference control - selective or focused attention), thoughts (interference control - cognitive inhibition), or behavior (response inhibition - self-control and discipline). Working memory is defined as the ability to keep in mind information and mentally working with or updating it. Two types are distinguished: verbal working memory and visual-spatial working memory. Cognitive flexibility refers to the ability to switch between mental sets or strategies.

Diamond showed the specific development of each of the executive components and their increasingly complex relationships. Working memory and inhibitory control support one another and co-occur. They develop early but show a prolonged developmental progression. Cognitive flexibility builds on the other two and arises much later in development. These three core EFs underpin the establishment of "higher-level executive functions" such as reasoning, problem solving, and planning. In the current meta-analysis, we divided the analysis into four domains. We considered different sets of tasks that address aspects of one of the three domains (working memory, inhibitory control, cognitive flexibility) and the possibility that planning/problem solving does not overlap with the other three. Indeed, the literature data and our clinical experience

seem to indicate that this last domain does not subsume the first three factors.

The second aim was to ascertain whether executive dysfunction may be explained by methodological choices (control group composition, tool types used to assess EFs). First, the composition of the control group (community controls versus siblings) could influence the results of cognitive assessment. For example, a recent study by Lehtonen *et al.* (2015) revealed how a healthy control group may differ from a sibling group, although both are matched with the NF1 group by age and socio-economic status. Indeed, calculations of estimated marginal means in the analysis of variance (ANOVA) with IQ as a covariate revealed differences between the community comparisons and each of the other groups (sibling and NF1 groups), leading to the exclusion of the community group for this study. Finally, contrary to performance-based tests, a questionnaire is an ecological assessment based on child's behavior rating in daily life. Some studies have arrived at different conclusions depending on the tool used to investigate EFs (e.g., Lorenzo, Barton, Arnold, & North, 2013). Data collection from performance-based tests on the one hand, and from questionnaires on the other hand, will allow us to determine whether the results from the two tools assessing executive functioning in a complementary manner are similar.

The third question was whether the executive dysfunction may be explained by participants' selection criteria (age, IQ, neurological history, attention deficit hyperactivity disorder [ADHD]). First, we know that the rudiments of EF emerge before early childhood and continue to be reinforced significantly throughout childhood and adolescence (Best & Miller, 2010). Due to this extensive development window, it is reasonable to hypothesize that the developmental changes in children with NF1 do not follow the same curve as healthy children. Thus, differences between patients and children without NF1 may change with advancing age, especially as the structure of EF changes during its development (Lee, Bull, & Ho, 2013). Thereby, the very broad range of subject ages in some studies (e.g., Ferner, Hughes, & Weinman, 1996) can limit the accuracy of conclusions. Second, considering IQ in inclusion criterion may induce a selection bias (Dennis *et al.*, 2009). Indeed, while IQ monitoring provides a degree of certainty concerning the specificity of neuropsychological disorders in children with NF1, weaknesses in intellectual ability can be the result of cognitive function impairments, which are frequently observed in children with NF1 (Cutting, Koth, & Denckla, 2000). Thus, executive dysfunction could contribute to the weakening of IQ insofar as the relationship between these two components appears to be narrow for some authors (e.g., Diamond, 2013). Third, neurological history co-occurrence such as prematurity, epilepsy, brain injury, tumors of the central nervous system also contribute to increase the risk of executive dysfunction because these medical contexts are characterized by probable dysexecutive functioning (Roy, 2015). Thus, results concerning EF in some studies should be considered with caution because neurological history co-occurrence is not always considered in exclusion criteria or is not specified in the study methodology (e.g., Bluschke, Von der Hagen, Papenhagen, Roessner, & Beste, 2017a; Casnar & Klein-Tasman, 2017; Rowbotham, Pit-Ten Cate, Sonuga-Barke, & Huijbregts, 2009). Fourth, the prevalence

of ADHD in children with NF1 has been estimated at approximately 30-50% (Pride, Payne, & North, 2012). ADHD is more generally associated with executive dysfunction. It is accepted that difficulties in EFs are components of a complex cluster of underlying impairments that result in ADHD (Castellanos, Sonuga-Barke, Milham, & Tannock, 2006). Nevertheless, several studies in children with NF1 have shown that executive dysfunction is only partially related to ADHD (Hyman, Shores, & North, 2005; Galasso *et al.*, 2014; Pride *et al.*, 2012; Roy *et al.*, 2010, 2012), although a few studies indicated some poorer EF scores in children with NF1 and ADHD than in children with NF1 only (Pride *et al.*, 2012; Roy *et al.*, 2010).

In summary, in view of the heterogeneity of results between studies and diversity of methodological choices that can explain them, the aim of this meta-analysis, based on the recent Diamond model of EFs (2013), was (1) to specify the degree of impairment for each aspect of EFs namely: working memory, inhibitory control, cognitive flexibility, and planning/ problem solving; (2) to investigate the impact of methodological choices: assessment tool format (questionnaire versus performance-based test) and control group composition (percentage of siblings in the control group) on EF performance; and (3) to analyze the impact of participant characteristics (age, intellectual abilities, percentage of ADHD). The theoretical and clinical implications of the results are important. From a theoretical standpoint, these findings will clarify our knowledge of executive dysfunction in children with NF1 and answer the current debate around the independence of EF impairment from other cognitive characteristics. From a clinical standpoint, these findings will serve to guide neuropsychological assessments and rehabilitative interventions.

Table 2.1. Overview of studies included in the meta-analysis.

Studies	Groups	Task	Assessed construct (as mentioned in the study)	Variables	Group differences
Chaix et al., 2018	NF1=75 Controls=75	Corsi blocks	Visuospatial memory	Forward span	-
		CPT II	Sustained attention Inhibition	Backward span Omissions score Commissions score	NF1<C - -
Galasso et al., 2014	NF1=18 Controls=18	TOL	Planning efficiency Psychomotor speed	Total score	NF1<C
				Total time	NF1>C
Gilboa et al., 2014a	NF1=30 Controls=30	ROCF	Cognitive planning	Copy score	NF1<C
Gilboa et al., 2014b	NF1=29 Controls=27 (with some siblings)	Key search test (BADS-C)	Planning of action and monitoring own performance	Standard score	NF1<C
		Playing cards (BADS-C)	Flexibility and inhibition	Standard score	-
		Six parts (BADS-C)	Ability to distribute the execution of several tasks in a limited period of time	Standard score	-
		Water test (BADS-C)	Plan of action to solve a problem	Standard score	NF1<C
		Zoo Map 1 (BADS-C)	Spontaneous planning	Standard score	-
		Zoo Map 2 (BADS-C)	Ability to follow a concrete imposed strategy	Standard score	-
		BRIEF	EF	8 scales	NF1>C (Initiate; Working Memory; Plan/Organise; Organisation of Materials)
Huijbregts et al., 2015	NF1=15 Controls=18	BRIEF	EF	GEC	NF1>C
		DEX		Total score	-
Lehtonen et al., 2015	NF1=49 Siblings=19	Spatial Span Task	Working memory	Span length	-
		Spatial Working Memory	Ability to retain spatial information in working memory, and to use this information to work towards a goal	Total usage errors	-
				Total errors	NF1>Siblings
				Strategy	-
		BRIEF	EF	8 scales + 3 indexes	NF1>norms (8 scales + 3 indexes)
Loitfelder et al., 2015	NF1=14 Controls=30	BRIEF	EF	Total	NF1>C
		DEX		Behavior	NF1>C
				Cognition	NF1>C
				Emotion	NF1>C
				Total	NF1>C
Lorenzo et al., 2011	NF1=33 Controls=38	BRIEF-P	EF	3 indexes + GEC	-
Lorenzo et al., 2013	NF1=43 Controls=43	BRIEF-P	EF	3 indexes + GEC	-
		Delay Alternation	Nonverbal working memory	Correct responses	-
				Correct alternations	-
				Maximum correct alternations	-
				Maximum perseverative errors	-
				Win-stay errors	-
				Lose-stay errors	-

		Shape School (A and B) Verbal fluency (NEPSY) Visual attention (NEPSY) TOH	Response inhibition Rapid word generation Visual selective attention Spatial planning/organization	Efficiency A and B Standard score Standard score Z score	NF1<C NF1<C - -
		Digit span (WISC R) WCST	Intellectual functioning Mental flexibility and perseverative response patterns	Standard score % perseverative response	NF1<siblings -
Mazzocco et al., 1995	NF1=19 Siblings=19	TOVA	Attention	Number of categories Omissions Commissions Mean reaction time Reaction time variability Copy score Category	NF1<siblings NF1>siblings - - - - -
		ROCF Word fluency	Visuospatial Language		-
		BRIEF CCT COWAT Digit Span Score ! (TEA-Ch) Tower Sky search Score ! (TEA-Ch) Sky search Dual task (TEA-Ch)	EF	8 scales + 2 indexes + GEC Z score Z score Standard score Standard score Z score Standard score Standard score	NF1>Siblings (8 scales + 2 indexes+ GEC) - NF1<siblings - - - - -
		Spatial Working Memory	Working Memory	Between group-errors (total) Strategy score	NF1>C ; NF1+ADHD>C -
Payne et al., 2012	NF1=49 without ADHD + 35 with ADHD Controls=30	Stop Signal Task	Inhibition	Proportion of successful stops Mean go reaction time Direction errors SSRT	- - - NF1>C ; NF1+ADHD>C
		BRIEF	EF	Total score + 4 scales: inhibition, shift, working memory, plan/organize	NF1>C* NF1<ASD* (except working memory)
		Design fluency Flanker	Spatial working memory Inhibition	Correct responses condition 1 Inhibition cost reaction time Inhibition cost error % % No-go errors	NF1<C NF1>C* - NF1>C
Plasschaert et al., 2016	NF1=42 Controls=52 ASD=52	Go/No-Go Spatial Span (WNV-NL) Spatial working memory (CANTAB) Switch task	Inhibition Spatial working memory Spatial working memory	Correct trials Total errors	NF1<C* ; NF1<ASD NF1>C
		Tower (D-KEFS) Use of objects WCST-WCTS	Cognitive flexibility Planning Generativity Cognitive flexibility	Switch cost reaction time Switch cost error % Move accuracy ratio Number of correct responses Switch cost reaction time Perseverative errors	- - NF1>C* NF1<C* NF1>C* NF1>C*
Pride et al., 2010	NF1=46 Controls=30	BRIEF	EF	8 scales + 2 indexes + GEC	NF1>C (Shift, Emotional Control, Monitor, BRI Index, GEC)
		ROCF Stroop	Planning ability Inhibition	Planning Index Stroop effect (time)	NF1>C -
Remigereau et al., 2017	NF1=18 Controls=20	Verbal fluency	Flexibility and generation of ideas	Number of words	-
		BRIEF	EF	2 indexes + GEC	NF1>norms (MI index)

Riva et al., 2017	NF1=16 Controls=16 Siblings=16	Key search test (BADS-C)	EF	Standard score	NF1<C
		Playing cards (BADS-C)		Standard score	-
		Six parts (BADS-C)		Standard score	-
		Water test (BADS-C)		Standard score	-
		Zoo Map 1 and 2 (BADS-C)		Standard score	-
Roy et al., 2010	NF1=22 without ADHD + 14 with ADHD Controls=36	Labyrinthes (WISC III)	Planning	Errors	NF1>C ; NF1+ADHD>C
		ROCF		Formulation	NF1<C ; NF1+ADHD<C
		Tower (NEPSY)		Execution	NF1+ADHD<C
				Moves number	NF1+ADHD>C ; NF1+ADHD>NF1
				Broken rules	NF1>C ; NF1+ADHD>C
Roy et al., 2012	NF1=30 Controls=60	Brixton	Reactive flexibility	Total score	NF1<C*
		MCST	Reactive flexibility	Correct responses	NF1<C*
		Design fluency	Spontaneous flexibility	Number of designs	-
		Word fluency	Spontaneous flexibility	Number of words	-
Ullrich et al., 2010	NF1=10 Siblings=6	Arena Mazes	Spatial learning	Path length	-
		Spatial Working Memory (CANTAB)	Working memory problems	Latency	-
				Dwell time	NF1<Siblings
				Errors	NF1>normes
				BRIEF	EF

CPT II Continuous Performance Test, *TOL* Tower of London, *ROCF* Rey-Osterrieth Complex Figure, *BADS-C* Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Children, *BRIEF* Behavior Rating Inventory of Executive Functioning, *EF* executive functions, *DEX* Dysexecutive Questionnaire, *GEC* Global Executive Composite, *BRIEF-P* Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool, *NEPSY* Developmental neuropsychological assessment, *WISC* Wechsler intelligence scale for children, *TOH* Tower of Hanoi, *WCST* Wisconsin Card Sorting Test, *TOVA* Test Of Variables of Attention, *CCT* Children’s Category Test, *COWAT* Controlled Oral Word Association Test, *TEA-Ch* Test of Everyday Attention for Children, *ADHD* Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, *SSRT* Stop Signal Reaction Time, *ASD* Autism Spectrum Disorder, *WNV-NL* Wechsler nonverbal scale of ability—Dutch version, *CANTAB* Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, *D-KEFS* Delis–Kaplan Executive Function System, *WCST-WCTS* Wisconsin Card Sorting Test with Controlled Task Switching, *BRI* Behavioral Regulation Index, *MI* Metacognitive Index, *MCST* Modified Card-Sorting Test, * group differences remains after IQ as covariable

2.2 Methods

The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines (Shamseer *et al.*, 2015) and Gates and March's (2016) recommendations were followed to conduct this study.

2.2.1 Eligibility Criteria

To be eligible for the current meta-analysis, studies had to fulfill seven criteria: (1) patients included were all diagnosed with NF1 according to the National Institutes of Health Diagnostic Criteria (NIH, 1988), (2) participants were aged between 2 and 18 years, (3) patients with NF1 were compared to a control group matched at least by age and gender, (4) patients had no neurological history other than NF1, (5) at least one neuropsychological task or questionnaire was used to assess EFs, (6) data reported were sufficient to calculate the effect size (ES), and (7) the study was published in English.

2.2.2 Search Strategy and Data Extraction

The literature search was conducted in May 2017 on four computerised databases (Pubmed, Scopus, PsycARTICLES and Cochrane Library). The following combination of keywords was used: ("neurofibromatosis type 1") and ("children" or "preschooler" or "toddler") and ("executive", "neuropsychology", "neurocognitive", or "cognitive"). The reference sections of publications found through our search were checked to identify missing studies. When data were missing in studies, the authors were contacted to collect them. Initial searches were carried out by two authors (M.L.B. and A.R.) who screened search results for initial eligibility based on titles and abstracts according to the inclusion criteria. The potentially eligible studies were further assessed using the full text. Nine authors were contacted to obtain further information or missing data. Six responded favorably to this request. All selected studies were conducted in accordance with the Helsinki Declaration and/or approved by an institutional review board. From each study, the following data were extracted for each group: number of participants (sample size was extracted for each task) and age (mean and standard deviation). When data were available, the full-scale IQ (FSIQ) (mean and standard deviation [SD]), percentage of ADHD in NF1 group and the composition of the control group (percentage of siblings within control group) were also extracted. We coded EF measures separately when assessing one of the following EF components: working memory, inhibitory control, cognitive flexibility, and planning/problemsolving. For each test, we selected one variable as a most appropriate measure of EF. This coding, which was intended to be the least arbitrary possible, was guided by literature data and our clinical experience with children. Table 2.2, page 44 summarizes executive tasks and related variables used in the current meta-analysis. Mean and standard deviation were

extracted for each group (NF1 and control). When studies reported results on different NF1 groups compared to the same control group, we averaged means and SDs across subgroups of patients. This was the case for Payne, Arnold, Pride, and North (2012), who examined the impact of ADHD on the cognitive functioning of children with NF1 by comparing two NF1 subgroups (with and without ADHD) to a group of unaffected controls. When many control groups (siblings and community group) were reported in a study (e.g., Lehtonen *et al.*, 2015; Riva *et al.*, 2017), the control groups were combined following established statistical procedures (Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003).

2.2.3 Data Analysis

Data analysis was carried out with Comprehensive Meta- Analysis software suite version 3 (Biostat, Englewood, NJ). We conducted a random-effects meta-analysis because it does not require the assumption of a common effect size (ES), allowing us to generalize beyond the studies (Borenstein & Higgins, 2013).

From the software, we obtained Hedge's g for the overall effect, which is less biased for small sample sizes (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009). The direction of ES was coded in such a way that a negative score reflects poorer performance for the children with NF1. The sign of ES had to be reversed for some variables (i.e., error and time variables) to avoid obtaining a positive g when children with NF1 made more mistakes or had a longer response time than the control group (see Table 2.2, page 44). When several tasks were used to evaluate the same EF in a sample, the mean of EF scores was used to calculate one ES per sample.

We also obtained an heterogeneity statistic (Cochran's Q -test) for each ES. The alpha level was set at $p=.10$. If p -value was less than 0.10, we concluded that the heterogeneity observed between samples could not be exclusively due to within-sample error. We calculated I^2 , which is a measure of true-effect variance to error variance (Borenstein, Higgins, Hedges, & Rothstein, 2017). An I^2 index around 25%, 50%, or 75% would mean, respectively, a low, moderate, or high heterogeneity (Higgins *et al.*, 2003). We also calculated τ^2 , which is an estimate of the variance of true effects (Borenstein *et al.*, 2017). A meta-regression was performed, using the mixed-effects model when Q statistic indicated a significant between-sample heterogeneity. The aim of meta-regression analyses was to examine the influence of study characteristics (variable moderators) on ES. The R^2 index, which quantifies the proportion of variance explained by the covariate, was also reported.

To detect publication bias, the Fail-Safe Number (FSN) was calculated (Rosenberg, 2005). The FSN estimates the number of missing studies with null results we would need to include in the analysis before the p -value became nonsignificant ($p > .05$). The results of a meta-analysis can be considered robust if the FSN is greater than $5k + 10$, where k is the number of samples included in the analysis (Rosenthal, 1991). For the overall ES of EF, we used a funnel plot and Egger's test was used to test for funnel plot asymmetry because there were more than 10

studies (Sterne *et al.*, 2011).

Table 2.2. Executive function tasks and outcome measures used in the meta-analysis.

EF tasks	<i>k</i>	Outcome measure	EF tested, based on Diamond's model (2013)
Digit Span	2	Standard score	Verbal working memory
Spatial Working Memory	3	Total errors ¹	Visual-Spatial Working Memory
Spatial Span	3	Correct Trials; Span length	
Delay Alternation	1	Correct responses (z score)	
Stroop	1	Stroop effect time (time "interference situation" minus time "Naming situation") ¹	Inhibitory control: interference control (cognitive inhibition)
Shape School	1	Condition B efficiency (z score)	
Flanker	1	Inhibition cost error % (error % incompatible trials minus error % compatible trials) ¹	
Visual Attention (NEPSY)	1	Standard score	Inhibitory control: interference control (selective or focused attention)
Sky Search (TEA-Ch)	1	Standard score	
Score! (TEA-Ch)	1	Standard score	
CPT II	1	Commissions score	
Go/No-Go	1	% no-go errors ¹	Inhibitory control: response inhibition (self-control and discipline)
Stop Signal Task	1	Proportion of successful stops	
Verbal fluency	4	Number of correct words; Correct words (z score)	
WCST-WCTS	1	Perseverative errors ¹	Cognitive flexibility
MCST	1	Number of correct responses	
Switch task	1	Switch cost error % (switch trial error % minus maintain trial error %) ¹	
Uses of objects	1	Number of correct responses	
Design fluency	2	Number of correct and unique designs	
Playing cards	2	Standard score	
Brixton	1	Total score	
CCT	1	Number of errors (z score)	Planning/ problem solving
Tower of London	3	Total score; mean number of moves ¹ ; Standard score (z score)	
Tower of Hanoi	2	Move accuracy ratio (actual number of moves divided by the number of minimally required moves) ¹ ; score based on number of trials required for solution (z score)	

Water test (BADS-C)	2	Standard Score	
Key Search (BADS-C)	2	Standard Score	
Zoo map 1 (BADS-C)	2	Standard Score	
Six Parts (BADS-C)	2	Standard Score	
Mazes	1	Total errors ¹	
ROCF	3	Copy Score or Planning index ¹	
Arena Mazes	1	Path length ¹	
BRIEF	6	GEC ¹	
BRIEF-P	2	GEC ¹	EF
DEX	2	Total ¹	

EF executive functions, *k* number of samples, *TEA-Ch* Test of Everyday Attention for Children, *CPT II* Continuous Performance Test, *WCST-WCTS* Wisconsin Card Sorting Test with Controlled Task Switching, *MCST* Modified Card-Sorting Test, *CCT* Children's Category Test, *BADS-C* Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Children, *ROCF* Rey-Osterrieth Complex Figure, *BRIEF* Behavior Rating Inventory of Executive Functioning, *BRIEF-P* Behavior Rating Inventory of Executive Function - Preschool, *DEX* Dysexecutive Questionnaire. ¹ The sign of effect size was reversed.

2.3 Results

2.3.1 Study Selection

The literature search resulted in 19 studies that satisfied the selection criteria with data from a total of 805 NF1 and 667 controls. See Figure 2.1, for a flow diagram of studies' selection process. Sample characteristics are summarized in Table 2.3.

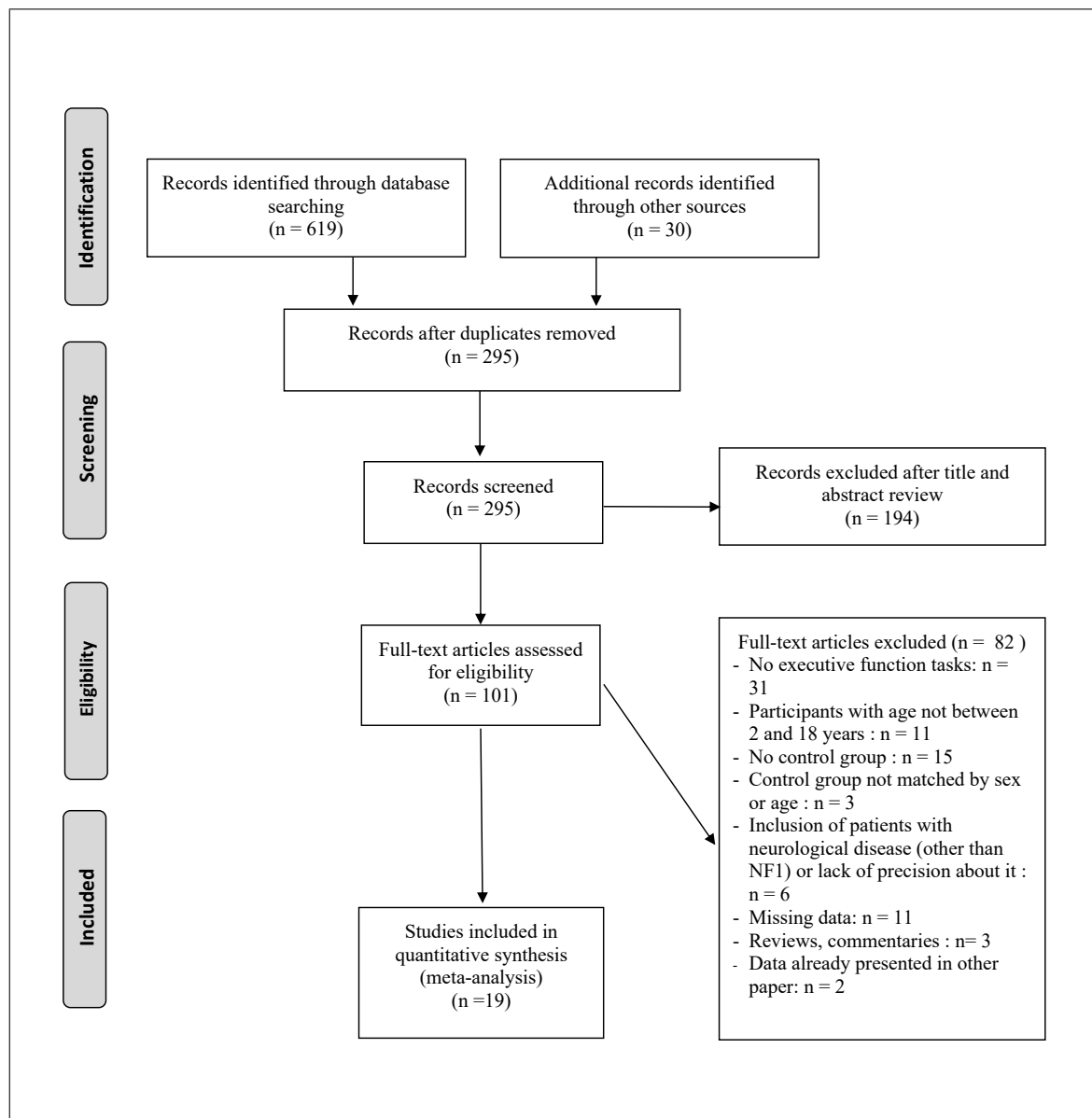


FIGURE 2.1 : Flow diagram of the study selection process

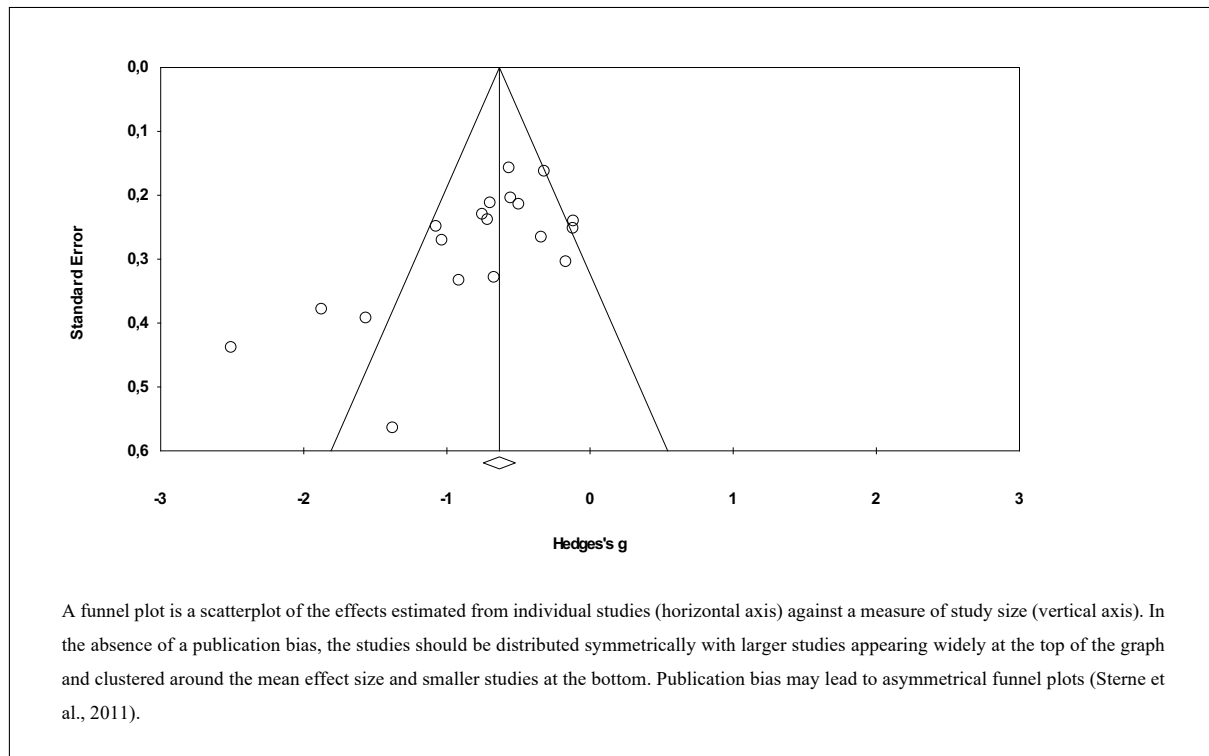


FIGURE 2.2 : Funnel plot of standard error by Hedges's g .

2.3.2 Overall Effect of EF

The overall effect of EF was moderate and statistically significant ($k=19$; $g=-0.74$; 95% confidence interval [CI] $[-0.95; -0.53]$; $Z=-6.82$; $p<.0001$), suggesting an overall executive deficit in children with NF1 relative to controls. The Q-test, however, was significant ($Q(18)=59.38$; $p<.0001$) and heterogeneity across studies was moderate ($I^2=69.99\%$; $\tau^2=0.14$). The funnel plot revealed asymmetry (Figure 2.2); thus, an Egger's test of publication bias was conducted and was significant (Egger's intercept $=-3.75$; $p<.01$). There are several possible explanations for funnel plot asymmetry such as the heterogeneity between studies (Sterne *et al.*, 2011).

A statistical comparison of "Assessment Tool Type" failed to reveal any significant differences ($p=.21$) between the performance-based test ($k=15$; $g=-0.65$; 95% CI $[-0.86; -0.45]$; $Z=-6.18$; $p<.0001$) and the questionnaire format ($k=8$; $g=-0.98$, 95% CI $[-1.45; -0.51]$; $Z=-4.10$; $p<.0001$). Heterogeneity was moderate for the performance-based test ($Q(14)=35.47$; $p<.0001$; $I^2=60.53\%$; $\tau^2=0.09$) and high for the questionnaire format ($Q(7)=42.95$; $p<.0001$; $I^2=83.70\%$; $\tau^2=0.36$).

The subgroup analysis between EF domains was significant ($p=.08$), demonstrating differential effects across EFs.

Table 2.3. Summary of samples characteristics selected in the meta-analysis.

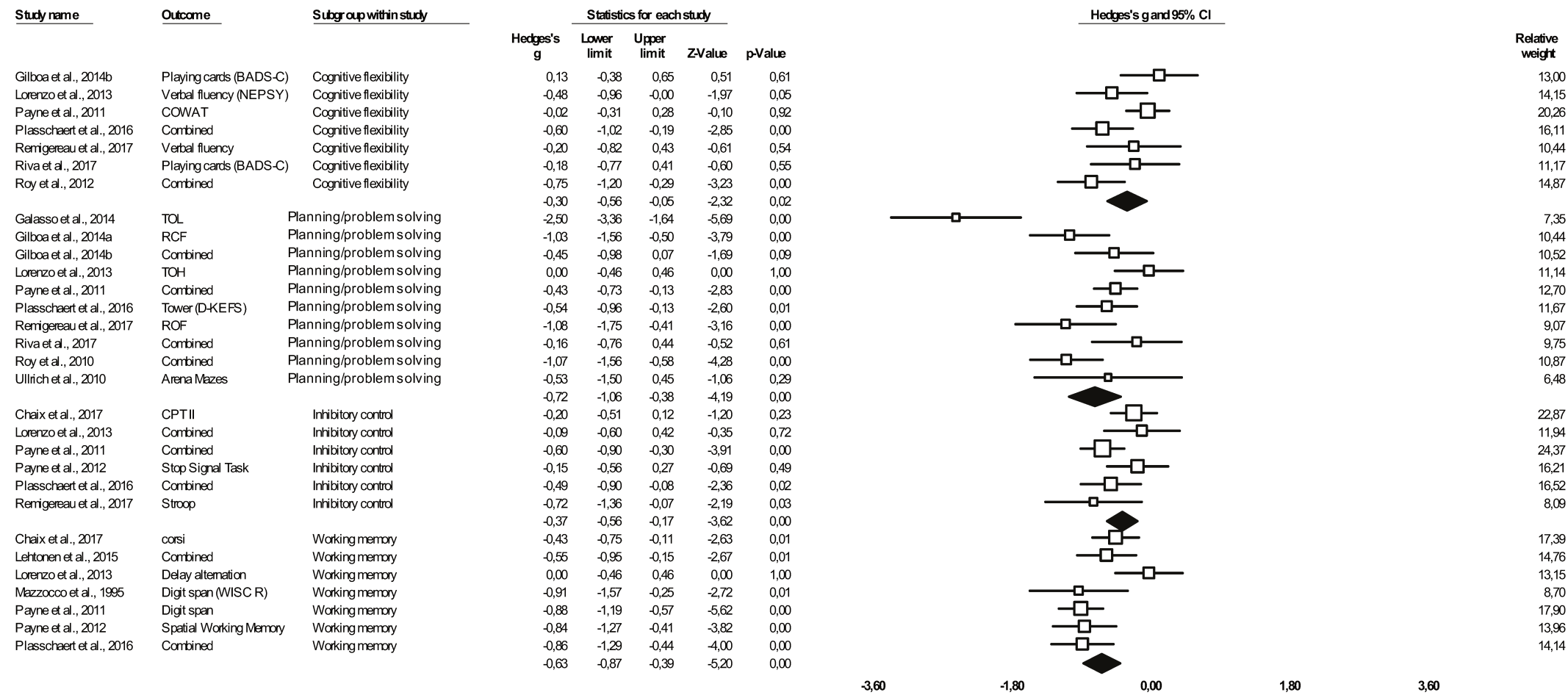
Studies	Neurofibromatosis type 1 group				Control group					Number of EF tasks
	N	Patients with ADHD (%)	Mean age (SD)	Mean FSIQ (SD)	N	Mean age (SD)	Mean FSIQ (SD)	Test measurement to obtain the FSIQ	Siblings (%)	
Chaix et al., 2017	75	—	10 (1.3)	89.2 (12)	75	10 (1.2)	98.4 (15.1)	WISC-IV	—	2
Galasso et al., 2014	18	0	11 (2.87)	101.61 (12.19)	18	11.22 (2.8)	100.89 (8.66)	WISC-III	0	1
Gilboa et al., 2014a	30	—	12.25 (2.5)	—	30	12.33 (2.42)	—	—	—	1
Gilboa et al., 2014b	29	17.25	12.3 (2.6)	98.96 (12.77)	27	12.4 (2.5)	107.19 (12.08)	WISC-R95 (vocabulary + block design)	—	5
Huijbregts et al., 2015	15	40	12.9 (2.6)	—	18	13.8 (3.6)	—	—	—	2
Lehtonen et al., 2015	49	6.67	11.75 (3.17)	90.9 (13.3)	48	11.63 (2.58)	108.33 (16.14)	WASI	39.58	2
Loitfelder et al., 2015	14	—	12.49 (2.65)	—	30	12.3 (2.94)	—	—	—	2
Lorenzo et al., 2011	33	—	2.5 (0)	—	38	2.5 (0)	—	—	0	1
Lorenzo et al., 2013	43	—	3.35 (0.06)	96.2 (13.68)	43	3.35 (0.04)	112.18 (10.27)	WPPSI-III	0	6
Mazzocco et al., 1995	19	—	9.9 (2.4)	96.4 (13)	19	10.1 (2.5)	108.2 (11.2)	WISC-R	100	1
Payne et al., 2011	199	29.7	10.62 (2.28)	89.9 (13.4)	55	10.1 (2.6)	102.6 (13)	WISC-III/IV	100	7
Payne et al., 2012	83	2 samples confounded (with and without ADHD) : 40.96	10.86 (2.33)	86.87 (10.43)	30	10 (2.67)	105.3 (11.5)	WISC-IV	0	2
Plasschaert et al., 2016	42	—	12.48 (3.08)	89.73 (12.16)	52	12.27 (2.65)	109.91 (10.86)	Abbreviated WISC-III NL	0	10
Pride et al., 2010	46	—	12.51 (1.8)	89.7 (14.1)	30	13.4 (2.1)	106 (11)	Abbreviated WISC-III	0	1
Remigereau et al., 2017	18	22.2	10.42 (2.42)	—	20	10.42 (1.92)	—	—	0	3
Riva et al., 2017	16	0	10.67 (2.25)	97.31 (11.57)	32	11.55 (2.21)	111.79 (9.80)	WISC-III	50	5
Roy et al., 2010	36	38.89	9.62 (1.74)	92.28 (13.88)	36	9.62 (1.7)	102.82 (9.84)	WISC-III	0	3
Roy et al., 2012	30	36.67	9.58 (1.67)	90.2 (12.4)	60	9.58 (1.58)	103 (8.7)	WISC-III	0	4
Ullrich et al., 2010	10	27.27	12.08 (2.04)	—	6	12.7 (1.7)	—	—	100	2

N Sample Size *ADHD* Attention Deficit Hyperactivity Disorder, *SD* Standard deviation, *FSIQ* Full Scale Intellectual Quotient, *EF* executive function, *WISC* Wechsler intelligence scale for children, *WASI* Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, *WPPSI* Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

2.3.3 EF domain-specific effects

Small to moderate ESs were observed for each of EF (see Figure 2.3).

Figure 2.3. Forest plot of studies group by EF process.



Working memory

The overall ES for working memory tasks was significant and moderate ($k=7$; $g=-0.63$; 95% CI $[-0.87; -0.39]$; $Z=-5.20$; $p<.0001$). The Q-test was significant ($Q(6)=14.24$; $p<.03$) and the I^2 test indicated ($I^2=57.85\%$; $\tau^2=0.06$) moderate heterogeneity between samples. The FSN was 113, indicating results are robust. Nine tasks were used to assess working memory: two to assess verbal working memory ($k=2$; $g=-0.89$; 95% CI $[-1.17; -0.61]$) and seven to assess visual-spatial working memory (results for two samples were pooled) ($k=5$; $g=-0.54$; 95% CI $[-0.82; -0.26]$). A significant difference was observed between these two modalities ($p=.08$) at the expense of the verbal working memory.

Inhibitory Control

The ES for inhibitory control was significant but small ($k=6$; $g=-0.37$; 95% CI $[-0.56; -0.17]$; $Z=-3.62$; $p<.0001$). Results were homogeneous ($Q(5)=9.27$; $p=.21$; $I^2=30.01\%$; $\tau^2=0.02$). The FSN was 24, below the estimations of Rosenthal's formula (40). Therefore, results were not robust. ES did not differ according to the subcomponents of inhibitory control ($p=.96$): interference control (cognitive inhibition) ($k=2$; $g=-0.41$; 95% CI $[-0.93; 0.11]$), interference control (selective or focused attention) ($k=4$; $g=-0.33$; 95% CI $[-0.58; -0.08]$) and response inhibition (self-control and discipline) ($k=2$; $g=-0.37$; 95% CI $[-0.80; 0.07]$).

Cognitive Flexibility

The ES for flexibility was significant but small ($k=7$; $g=-0.30$; 95% CI $[-0.56; -0.05]$; $Z=-2.32$; $p=.02$). The Q-test revealed moderate heterogeneity between studies ($Q(6)=12.74$; $p=.05$; $I^2=52.91\%$; $\tau^2=0.06$). The results are not considered to be robust (FSN=14).

Planning/Problem Solving

The overall ES for planning/problem solving tasks was significant and moderate ($k=10$; $g=-0.72$; 95% CI $[-1.06; -0.38]$; $Z=-4.19$; $p<.0001$). There was a significant between sample heterogeneity ($Q(9)=36.81$; $p<.0001$; $I^2=75.55\%$; $\tau^2=0.21$). A publication bias was unlikely (FSN=161).

2.3.4 Moderator Analysis

A significant heterogeneity across overall EF studies and within working memory, cognitive flexibility and planning/problem solving studies was observed, so effects of different variable moderators were assessed (age, IQ, ADHD, percentage of siblings within control group) to determine whether there was a relationship between these variables and the NF1 executive

performance (Table 2.4). No meta-regression was performed for inhibitory control because Q statistics indicated homogeneity of the results.

Moderator	Executive functions		k	coefficient	95% C.I.	Z	P	R ²
Age	Overall EF	NF1 group (range: 3.35 to 12.9)	19	-0.09	[-0.16; -0.02]	-2.47	0.01	0.23
	Working memory	NF1 group (range: 3.35 to 12.48)	7	-0.09	[-0.16; -0.03]	-2.84	<0.01	0.93
	Cognitive flexibility	NF1 group (range: 3.35 to 12.48)	7	0.03	[-0.06; 0.13]	0.66	0.51	0
	Planning/problem solving	NF1 group (range: 3.35 to 12.48)	10	-0.08	[-0.20; 0.05]	-1.18	0.24	0.02
QI	Overall EF	Mean FSIQ NF1 group (range: 86.87 to 101.61)	13	-0.03	[-0.09; 0.03]	-1.05	0.29	0
	Working memory	Mean FSIQ NF1 group (range: 86.87 to 96.40)	7	0.05	[-0.02; 0.13]	1.44	0.15	0.33
	Cognitive flexibility	Mean FSIQ NF1 group (range: 89.73 to 98.96)	6	0.04	[-0.04; 0.12]	0.94	0.35	0
	Planning/problem solving	Mean FSIQ NF1 group (range: 89.73 to 101.61)	7	-0.06	[-0.17; 0.05]	-1.08	0.28	0
% ADHD within NF1 group	Overall EF	NF1 group (range: 0 to 40.96)	11	-0.00	[-0.02; 0.02]	-0.02	0.99	0
	Working memory	NF1 group (range: 6.67 to 40.96)	Not enough studies					
	Cognitive flexibility	NF1 group (range: 0 to 38.89)	5	-0.01	[-0.03; 0.02]	-0.76	0.45	0
	Planning/problem solving	NF1 group (range: 0 to 38.89)	7	0.01	[-0.03; 0.05]	-0.57	0.57	0
% of siblings within control group	Overall EF	NF1 group (range: 0 to 100)	13	0.00	[-0.01; 0.01]	0.09	0.93	0
	Working memory	NF1 group (range: 0 to 100)	6	-0.00	[-0.01; 0.00]	-0.97	0.33	0
	Cognitive flexibility	NF1 group (range: 0 to 100)	6	0.01	[0.00; 0.01]	2.81	0.01	1
	Planning/problem solving	NF1 group (range: 0 to 100)	8	0.01	[-0.01; 0.02]	1.01	0.31	0

k number of samples, C.I. confidence interval, NF1 Neurofibromatosis type 1, FSIQ Full Scale Intellectual Quotient, EF Executive functions

TABLE 2.4 : Meta-regression results.

Age

The overall EF meta-regression was significant (regression coefficient= -0.09, 95% CI [-0.16; -0.02]; Z= -2.48; p =.01), suggesting that age has an effect on ES (Figure 2.4). Furthermore, meta-regressions were performed separately for specific EFs. The working memory meta-regression was significant (regression coefficient =-0.09, 95% CI [-0.15; -0.03]; Z= -2.85; p< .01): age was negatively associated with working memory performances. No significant association was observed for cognitive flexibility (p= .51) and planning/problem solving (p= .24).

IQ

The effect of FSIQ (NF1 FSIQ) was assessed and showed that NF1 FSIQ has no effect on the ES of overall EF (p= .29), working memory (p =.15), cognitive flexibility (p= .35), and planning/problem solving (p= .28).

ADHD

No association was found between the percentage of ADHD in children with NF1 and ES concerning overall EF (p =.53), cognitive flexibility (p= .38), and planning/problem solving (p=

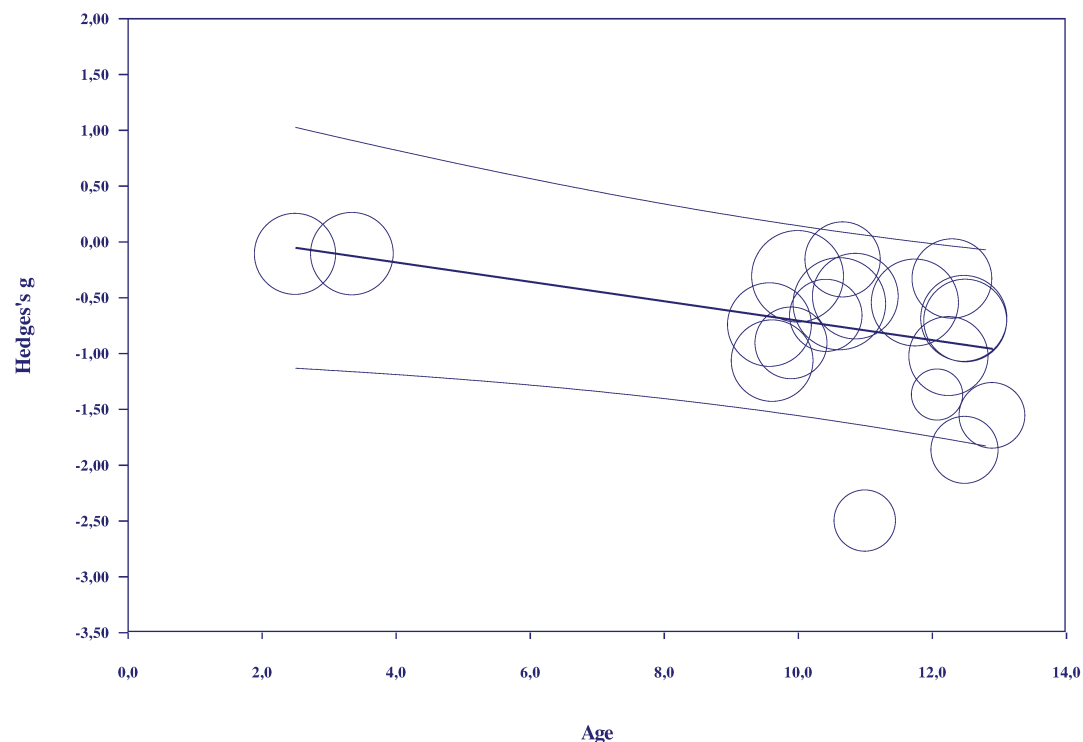


FIGURE 2.4 : Regression of Hedges's g on age for overall EF.

.57). A meta-regression was not possible for working memory because not enough studies with the ADHD variable were available.

Percentage of Siblings Within the Control Group

No association was observed between the overall EFs and the percentage of siblings within the control group ($p = .93$). Control group composition did not seem to influence working memory ($p = .33$) or planning/problem solving ES ($p = .31$). Nevertheless, an association between the percentage of siblings within the control group and cognitive flexibility was observed (regression coefficient = 0.01; 95% CI [0.00; 0.01]; $Z = 2.81$; $p = .01$): the percentage of siblings within the control group was positively associated with cognitive flexibility performances.

2.4 Discussion

The aim of this meta-analysis was to determine the magnitude of impairment for each EF, namely working memory, inhibitory control, cognitive flexibility, and planning/problem solving and to clarify the impact of assessment tool format, control group composition, and participant characteristics (age, intellectual abilities, percentage of ADHD) on EFs.

2.4.1 Executive Function Impairments in Children With Neurofibromatosis Type 1

The first question was whether all aspects of executive functioning are similarly impaired. The results demonstrated EF deficits in children with NF1 with moderate ES. These findings are consistent with past research that showed executive dysfunction in children with NF1 (Plaschaert *et al.*, 2016; Ribeiro *et al.*, 2015; Roy *et al.*, 2010, 2012, 2015). However, a heterogeneity was observed across studies. Subgroup analyses showed that ES varied with the specific component of executive functioning. Individual analyses by function showed that working memory and planning/problem solving are more affected than inhibitory control and cognitive flexibility. ES for working memory and planning/problem solving are moderate, whereas the ES for inhibitory control and cognitive flexibility are small. Nevertheless, all ESs are significant. Results for inhibitory control and cognitive flexibility should be considered with caution because the results are not assumed to be robust.

Moreover, working memory deficits vary according to the type of working memory. While the working memory deficit appears to be global, the magnitude of the ES for verbal working memory is larger than that of visual-spatial working memory, which are, respectively, large and moderate. Differences between the two modalities could be due to the psychometric properties of EF tasks. Indeed, in the current meta-analysis, the verbal working memory was assessed solely with the digit span task. This measure is perhaps more sensitive than other working memory tasks, irrespective of the type of working memory assessed. Inhibitory control did not vary according to its component aspects. Indeed, the ES is homogeneous for "cognitive inhibition" and "selective or focused attention." Nevertheless, heterogeneity between studies for overall EF, working memory, cognitive flexibility, and planning/problem solving studies was observed, thus prompting us to question the influence of moderator variables.

2.4.2 Moderator Variables of Executive Functions

The second question was whether the degree of executive dysfunction is governed by methodological choices (tool type used to assess EFs, composition of control group). There was no significant difference between the assessment tool with a medium ES for performance-based test and a large ES for questionnaire format, contrary to some studies that noted an inconsistency between cognitive test scores and questionnaires (e.g., Payne, Hyman, Shores, & North, 2011). On the meta-analysis level, conclusions concerning executive dysfunction from the two assessment tools appear to be similar. It must be kept in mind, however, that these are two different assessment tools used to assess executive functioning in a complementary manner, one with a behavioral approach and the other with a performance-based test.

Control group composition and especially the percentage of siblings within healthy controls seems not to be linked to the ES of EF. To our knowledge, no study to date has investigated this

question. Nevertheless, our findings are contrary to some studies that observed a difference between a sibling group and a healthy control group (e.g., Lehtonen *et al.*, 2015; Riva *et al.*, 2017). In the meta-analysis, only one significant relationship between this moderator variable and cognitive flexibility performances was observed: the higher the proportion of siblings in the control group is high, the smaller the ES. This could be explained by the fact that family environments (Bernier, Carlson, & Whipple, 2010; Rhoades, Greenberg, Lanza, & Blair, 2011) could also influence EFs, which are expected to be similar in NF1 patients and their siblings. In a complementary way, the education level of parents and parental socioeconomic status may also have an impact on EF development (Er Rafiqi, Roukoz, Le Gall, & Roy, 2017; Noble, Norman, & Farah, 2005). Nevertheless, this result should be considered with caution because this association is only observed for one domain of EF and the number of samples included in this analysis is relatively small.

The third question was whether the executive dysfunction may be explained by participant selection criteria (age, IQ, neurological history, ADHD). To our knowledge, the influence of age on EF from early childhood to adolescence has never been studied. Only one publication conducted a longitudinal study of a cohort of children with NF1 with some EF tasks (Hyman *et al.*, 2003). Concerning cognitive flexibility, the results fail to show a decrease in the gap between children with NF1 and controls with advancing age. In this metaanalysis, an age effect was observed on the ES of overall EF and working memory: executive dysfunction and more particularly working memory seems to be more important when age increases. Thus, executive dysfunction seems to be longlasting, worsening with advancing age, at least up to adolescence.

These findings can be justified insofar as EFs are increasingly necessary in everyday life, with growing autonomy requirements. Thus, while an EF deficit can pass unnoticed or be of low intensity in younger children, this deficit may become increasingly noticeable during childhood and adolescence, as and when educational and social requirements increase. Data from functional questionnaires tend to reinforce these results. Indeed, while parents did not notice any difference in behavior and executive functioning in younger children (30 and 40 months) (Lorenzo, Barton, Acosta, & North, 2011; Lorenzo *et al.*, 2013), an emerging executive dysfunction was reported between 3 and 5 years (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Sangster, Shores, Watt, & North, 2011). In school-aged children, EF impairment reported by parents is very significant (Champion, Rose, Payne, Burns, & North, 2014; Lehtonen *et al.*, 2015; Loitfelder *et al.*, 2015; Payne *et al.*, 2011; Plasschaert *et al.*, 2016; Pride *et al.*, 2010; Roy *et al.*, 2015; Ullrich, Ayr, Leafer, Irons, & Rey-Casserly, 2010).

Additionally, these findings consolidate the hypothesis of lasting executive dysfunction in NF1, which is probably due to an atypical development of fronto-sub-cortical circuits. These data are contrary to the temporary developmental shift of EFs assumed by some authors (Itoh *et al.*, 1994), especially since, despite heterogeneous results, some studies have shown an executive deficit in adults with NF1 (Descheemaeker, Plasschaert, Frijns, & Legius, 2013; De Souza Costa *et al.*, 2014; Ferner *et al.*, 1996; Pavol *et al.*, 2006).

No relationship between FSIQ in children with NF1 and EFs was noted. These results recall some previous studies which concluded that EF deficits do not appear to be a side effect of a lower IQ (Plasschaert *et al.*, 2016). These findings strengthen the idea that executive dysfunction is specific and not due to the slightly decreased general intellectual functioning. More generally, these results raise questions concerning the link between EF and intelligence in a neurodevelopmental disorder such as NF1, despite the supposed close ties between EF and fluid intelligence in healthy subjects such as proposed by Diamond (2013).

The meta-analysis shows no association between the percentage of ADHD in the NF1 group and the ES of EF. These results are consistent with previous studies suggesting that executive dysfunction is only partially related to ADHD (Galasso *et al.*, 2014; Hyman *et al.*, 2005; Roy *et al.*, 2010, 2012). ADHD comorbidity is frequently reported in children with NF1, with an estimated prevalence of 30-50% (Pride *et al.*, 2012). The high co-occurrence of ADHD and NF1 testify to semiological proximity. Nevertheless, these findings question the semiological proximity between ADHD and NF1, because executive dysfunction is observed in children with NF1, with or without ADHD. They confirm the presence of executive impairment independently of ADHD symptoms and the specific nature of dysexecutive syndrome in children with NF1. In addition to this observation, these results show a limited repercussion of ADHD in other cognitive domains such as EF. This brings into question the important role attributed to ADHD in the cognitive phenotype of children with NF1. In this context, the results underline the need to study EF in children with NF1, even when ADHD is excluded. Monitoring in schooling and care should not be limited to patients with ADHD symptoms.

Finally, the children included in this meta-analysis did not have a neurological history co-occurrence that could explain or accentuate the executive dysfunction observed among children with NF1. This finding is important because the inconsistency of methodologies used between studies in the scientific literature (children with or without neurological history co-occurrence) could contribute to the heterogeneity of conclusions concerning EF in children with NF1.

Other characteristics specific to NF1, such as T2 hyperintensities (T2H), could not be studied in this meta-analysis, whereas some studies have examined the relationship between neuropsychological impairment and T2H in NF1 (Levine *et al.*, 2006). T2H are often present in individuals with NF1, at approximately 43% to 79% (Cutting *et al.*, 2004; Levine *et al.*, 2006). Only a small number have examined the impact of T2H on EFs (Roy *et al.*, 2015). Roy *et al.* (2015) compared EF performance in children with and without T2H in 36 school-age children with NF1 (7-12 years). The presence, number, size, and the main cerebral locations of hyperintensities were considered. Results showed that the presence, number, and size of the T2H, as they are currently measured, would be independent of executive functioning. It may also be of interest to study other topics, such as the link between EF and optic pathway gliomas, considering the high prevalence in children with NF1 (approximately 15-20%) (Gutmann *et al.*, 2017). Neuropsychological profile and, more specifically, EF in children with NF1 and optic pathway gliomas are rarely studied, probably because optic pathway gliomas are often trea-

ted and the type of treatment itself (chemotherapy, radiotherapy, surgery) also interferes with cognitive functions (Lacaze *et al.*, 2003).

2.4.3 Executive functions at the interface with higher functions in children with neurofibromatosis type 1

2

The EF deficit in children with NF1 may have a negative impact on their daily life, particularly on higher functions. Thus, Remigereau *et al.* (2017) showed that praxis difficulties disappeared when executive dysfunctions (planning and inhibitory control) were controlled. Gilboa, Josman, Fattal- Valeski, Toledano-Alhadeff, and Rosenblum (2014) observed that planning underlies poor writing quality in children with NF1.

Similarly, Van Eylen *et al.* (2017) found no differences between children with NF1 and controls for any of the visuoperceptual measures when statistically checking for EF confounders (inhibitory control, cognitive flexibility, working memory). These results suggest that reduced visuoperceptual performances in children with NF1 arise from confounding EF impairments and not from visuoperceptual impairments per se. In a complementary manner, other studies show that executive dysfunction is observed even when basic skills such as visuospatial ability is taken into consideration (Roy *et al.*, 2010, 2012). Roy *et al.* (2010) demonstrated that lower Rey-Osterrieth Complex Figure scores are due to a weakness in planning in children with NF1 and cannot be attributed to deficits in either IQ or visuospatial skills. Moreover, these findings emphasize the need for caution with analyses of scores because one neuropsychological task usually assesses several cognitive functions. It is thus essential to propose several tasks to reach a conclusion concerning the nature of impairment.

Another study suggested that the social functioning impairment suffered by children with NF1 is likely to be a result of deficits in higher-order functions rather than of basic face recognition (Lehtonen *et al.*, 2015). Concerning theory of mind, a deficit is observed in children with NF1 but appears to be independent of other cognitive abilities such EF impairments (Payne, Pride, & North, 2016). This conclusion, however, was derived from only one study, EF measurement was indirect and not all theory of mind aspects were evaluated. These results should be considered with all the more caution as a link between theory of mind and EF has been demonstrated in many medical contexts (for a review, see Moreau & Champagne-Lavau, 2014).

Finally, executive dysfunction in children with NF1 partially accounts for their academic achievement difficulties (Gilboa, Rosenblum, Fattal-Valevski, Toledano-Alhadeff, & Josman, 2014).

These data provide an additional argument for considering that EF disorders are the source of several learning disabilities in children with NF1. Contrasting these data with other clinical contexts (e.g., Krivitsky, Walsh, Fisher, & Berl, 2016), for which executive impairment seems to be a core feature of cognitive phenotype, seems to be important to improve our

knowledge of executive dysfunction in pediatric medical conditions.

2.4.4 Limitations and Future Directions

The current meta-analysis had several limitations. From a methodological standpoint, the number of studies included in this meta-analysis was relatively small, particularly for preschool-aged children. For example, only two studies involving preschool children were included in the current meta-analysis, both of these were carried out by the same authors and toddlers come from one group (Lorenzo *et al.*, 2011, 2013). Thus, the effect of age on the magnitude of the EF deficit needs to be explored with further studies in preschool children, especially since there is an age gap from 3 to 9 in this meta-analysis. Even if an effect of age should be observed on cognitive flexibility and planning/problem solving if the age effect on the overall EF and working memory was solely due to this gap, we cannot fully rule out an effect of age on the other EF domains. These are very important to improve our knowledge of the development of EF in children with NF1, especially since neuropsychological tests are now available. It would also be interesting to confirm this finding with longitudinal studies to observe EF development at the group level as well as at the individual level.

Moreover, the small number of studies did not allow us to eliminate those conducted by the same research team. We cannot, therefore, eliminate the fact that school-age children may have been included in several studies at different ages.

Concerning the relationship between intellectual performance and EFs, we have considered the possibility that the FSIQ and working memory may be confounded because, some of FSIQ provided by the meta-analysis was obtained with the Wechsler Intelligence Scale for Children, with Digit Span among subtests. Nevertheless, no effect of FSIQ on the ES of working memory nor of overall EF, cognitive flexibility or planning/problem solving could be found. Thus, we can consider reasonably that executive dysfunction is not due to the slightly decreased general intellectual functioning.

Furthermore, due to the lack of data, some variables such socioeconomic status, specific and preferential location of T2H, or gender influence upon ES in the meta-analysis, could not be analyzed, whereas these variables could have an impact on the development of EF (Roy *et al.*, 2012, 2015). We also decided to exclude studies in languages other than English. The number of non-English studies we came across in our searches, however, was small.

Additionally, we used the FSN to detect publication bias. The FSN estimates the number of missing studies with null results that we would need to incorporate in the analysis before the p-value became non-significant. Nonetheless, it is quite unlikely that all unpublished studies would have a null effect.

On a clinical level, these findings emphasize the need for patients with NF1 to undergo a full early neuropsychological assessment, as recommended by Ferner *et al.* (1996) to detect

early signs of executive dysfunction and to alert the child's entourage. In this way, learning disabilities and behavioral problems in children with NF1 could be anticipated. Moreover, while the meta-analysis did not reveal significant differences between performance-based tests and ratings of EF measurement, it would seem essential to study EF with the two assessment tools because they are complementary and probably assess different aspects of cognitive and behavioral functioning (Toplak, West, & Stanovich, 2013).

On a theoretical level, the results of this meta-analysis consolidate the biological hypothesis of an atypical development of fronto-sub-cortical circuits in children with NF1. Indeed, executive functioning is associated with a large cerebral network with a preponderant role of the prefrontal cortex and its subcortical connections. These data echo recent studies that observed some differences in neurophysiological processes between adolescents with NF1 and controls in a Go/No-Go task (Bluschke, Von der Hagen, Papenhagen, Roessner, & Beste, 2017b). These findings should encourage future neurophysiological studies to focus on EF studies which will enrich our knowledge of this topic. These data are reminiscent of the preponderance of T2H in fronto- sub-cortical networks, which could represent cumulative risk factors for executive dysfunction (Roy *et al.*, 2015).

2.5 Conclusion

To conclude, the current meta-analysis demonstrated EF deficit in children with NF1 compared with controls matched by age and gender. Subgroup analyses showed that impairment varies by specific component of executive functioning. Working memory and planning/problem solving appear to be more affected than inhibitory control and cognitive flexibility. Executive dysfunction and more specifically working memory seems to be more important with increasing age, probably due to the growing autonomy requirements of everyday life. EF performances do not seem to be affected by intellectual performance, ADHD, tool type used to assess EFs, or the percentage of siblings within control groups. Early identification of executive dysfunctions to reduce longterm impact is essential. In fact, these disorders may be a complication affecting the quality of life in NF1, with repercussions on other cognitive abilities (praxis, visuospatial skills), social functioning, and academic achievements.

La méta-analyse réalisée sur les FE chez les enfants atteints de NF1 (âges préscolaire et scolaire confondus), témoigne d'un déficit exécutif global et spécifique (indépendant du TDA-H et du QI). La mémoire de travail et la planification/résolution de problèmes apparaissent toutefois plus touchés que l'inhibition et la flexibilité. La composition du groupe et le type d'outils n'ont pas d'effet sur les conclusions au sujet des FE. En revanche, l'âge a une incidence négative sur le fonctionnement exécutif : le déficit est plus important avec l'avancée en âge.

Acknowledgments

The authors thank Recklinghäuser and the Neurofibromatosis Association (France) for its support and financial contribution to this project. No potential conflict of interest was reported by the authors.

2.6 References

Asterisks mark references that are included in the meta-analysis.

Bernier, A., Carlson, S.M., & Whipple, N. (2010). From external regulation to self-regulation: Early parenting precursors of young children's executive functioning. *Child Development*, 81(1), 326-339.

Best, J.R., & Miller, P.H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child Development*, 81(6), 1641-1660.

Bluschke, A., Von der Hagen, M., Papenhagen, K., Roessner, V., & Beste, C. (2017a). Conflict processing in juvenile patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) and healthy controls - Two pathways to success. *NeuroImage: Clinical*, 14, 499-505.

Bluschke, A., Von der Hagen, M., Papenhagen, K., Roessner, V., & Beste, C. (2017b). Response inhibition in attention deficit disorder and neurofibromatosis type 1 - Clinically similar, neurophysiologically different. *Scientific Reports*, 7, 43929.

Borenstein, M., Hedges, L.V., Higgins, J.P.T., & Rothstein, H.R. (2009). *Introduction to meta-analysis*. Chichester: John Wiley & Sons.

Borenstein, M., & Higgins, J.P.T. (2013). Meta-analysis and subgroups. *Prevention Science*, 14(2), 134-143.

Borenstein, M., Higgins, J.P.T., Hedges, L.V., & Rothstein, H.R. (2017). Basics of meta-analysis: I^2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Research Synthesis Methods*, 8(1), 5-18.

Casnar, C.L., & Klein-Tasman, B.P. (2017). Parent and teacher perspectives on emerging executive functioning in preschoolers with neurofibromatosis type 1: Comparison to unaffected children and lab-based measures. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(2), 198-207.

Castellanos, F.X., Sonuga-Barke, E.J.S., Milham, M.P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: Beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117-124.

*Chaix, Y., Lauwers-Cancès, V., Faure-Marie, N., Gentil, C., Lelong, S., Schweitzer, E., ...Castelnau, P. (2018). Deficit in phonological processes: A characteristic of the neuropsychological profile of children with NF1. *Child Neuropsychology*, 24(4), 558-574.

Champion, J.A., Rose, K.J., Payne, J.M., Burns, J., & North, K.N. (2014). Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(5), 468-474.

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.

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.

Dennis, M., Francis, D.J., Cirino, P.T., Schachar, R., Barnes, M.A., & Fletcher, J.M. (2009). Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *Journal of International Neuropsychological Society*, 15(3), 331-343.

Descheemaeker, M.J., Plasschaert, E., Frijns, J.P., & Legius, E. (2013). Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. *Journal of Intellectual Disability Research*, 57, 874-886.

De Souza Costa, D., De Paula, J.J., De Rezende, N.A., Carneiro Rodrigues, L.O., Malloy-Diniz, L.F., Romano-Silva, M.A., & De Miranda, D.M. (2014). Neuropsychological impairments in elderly Neurofibromatosis type 1 patients. *European Journal of Medical Genetics*, 57, 216-219.

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.

Er-Rafiqi, M., Roukoz, C., Le Gall, D., & Roy, A. (2017). Les fonctions exécutives chez l'enfant: développement, influences culturelles et perspectives cliniques. *Revue de Neuropsychologie*, 9(1), 27-34.

Ferner, R.E., Hughes, R.A.C., & Weinman, J. (1996). Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *Journal of the Neurological Sciences*, 138(1-2), 125-133.

*Galasso, C., Lo-Castro, A., Di Carlo, L., Pitzianti, M.B., D'Agati, E., Curatolo, P., & Pasini, A. (2014). Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: A neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *Journal of Child Neurology*, 29(10), 1320-1326.

Gates, N.J., & March, E.G. (2016). A neuropsychologist's guide to undertaking a systematic review for publication: Making the most of PRISMA guidelines. *Neuropsychology Review*, 26(2), 109-120.

*Gilboa, Y., Josman, N., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeef, H., & Rosenblum, S. (2014). Underlying mechanisms of writing difficulties among children with Neurofibromatosis type 1. *Research in Developmental Disabilities*, 35(6), 1310-1316.

*Gilboa, Y., Rosenblum, S., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeef, H., & Josman, N. (2014).

Is there a relationship between executive functions and academic success in children with neurofibromatosis type 1? *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(6), 918-935.

Gutmann, D.H., Ferner, R.E., Listernick, R.H., Korf, B.R., Wolters, P.L., & Johnson, K.J. (2017). Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17004.

Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., & Altman, D.G. (2003). Measuring inconsistencies in meta-analyses. *British Medical Journal*, 327(7414), 557-560.

*Huijbregts, S.C.J., Loitfelder, M., Rombouts, S.A., Swaab, H., Verbist, B.M., Arkink, E.B., ... Veer, I.M. (2015). Cerebral volumetric abnormalities in Neurofibromatosis type 1: Associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7, 32.

Hyman, S.L., Gill, D.S., Shores, E.A., Steinberg, A., Joy, P., Gibikote, S.V., & North, K.N. (2003). Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2- hyperintensities in NF1. *Neurology*, 60, 1139-1145.

Hyman, S.L., Shores, E.A., & North, K.N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 65, 1037-1044.

Itoh, T., Magnaldi, S., White, R.M., Denckla, M.B., Hofman, K., Naidu, S., & Bryan, R.N. (1994). Neurofibromatosis type 1: The evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 15, 1513-1519.

Krivitzky, L.S., Walsh, K.S., Fisher, E., & Berl, M.M. (2016). Executive functioning profiles from the BRIEF across pediatric medical disorders: Age and diagnosis factors. *Child Neuropsychology*, 22(7), 870-888.

Lacaze, E., Kieffer, V., Streri, A., Lorenzi, C., Gentaz, E., Habrand, J., ... Grill, J. (2003). Neuropsychological outcome in children with optic pathway tumours when first-line treatment is chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 89, 2038-2044.

Lee, K., Bull, R., & Ho, R.M.H. (2013). Developmental changes in executive functioning. *Child Development*, 84, 1933-1953.

*Lehtonen, A., Garg, S., Roberts, S.A., Trump, D., Evans, D.G., Green, J., & Huson, S.M. (2015). Cognition in children with neurofibromatosis type 1: Data from a populationbased study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57(7), 645-651.

Lehtonen, A., Howie, E., Trump, D., & Huson, S.M. (2013). Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: Cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(2), 111-125.

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.

*Loitfelder, M., Huijbregts, S.C.J., Veer, I.M., Swaab, H.S., Van Buchem, M.A., Schmidt, R., & Rombouts, S.A. (2015). Functional connectivity changes and executive and social pro-

blems in neurofibromatosis type 1. *Brain Connectivity*, 5(5), 312-320.

*Lorenzo, J., Barton, B., Acosta, M.T., & North, K. (2011). Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatrics*, 158(4), 660-665.

*Lorenzo, J., Barton, B., Arnold, S.S., & North, K.N. (2013). Cognitive features that distinguish preschool-age children with neurofibromatosis type 1 from their peers: A matched case-control study. *Journal of Pediatrics*, 163(5), 1479-1483.

*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.

Moreau, N., & Champagne-Lavau, M. (2014). Théorie de l'esprit et fonctions exécutives dans la pathologie. *Revue de Neuropsychologie*, 6(4), 276-281.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. (1988). Neurofibromatosis. *Archives of Neurology*, 45, 575-578.

Noble, K.G., Norman, M.F., & Farah, M.J. (2005). Neurocognitive correlates of socioeconomic status in kindergarten children. *Developmental Science*, 8, 74-87.

Pavol, M., Hiscock, M., Massman, P., Moore, B., Foorman, B., & Meyers, C. (2006). Neuropsychological function in adults with Von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Developmental Neuropsychology*, 29(3), 509-526.

*Payne, J.M., Arnold, S.S., Pride, N.A., & North, K.N. (2012). Does attention-deficit-hyperactivity disorder exacerbate executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(10), 898-904.

*Payne, J.M., Hyman, S.L., Shores, E.A., & North, K.N. (2011). Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: Relationships between cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychology*, 17(4), 313-329.

Payne, J.M., Pride, N.A., & North, K.N. (2016). Theory of mind in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology*, 30(4), 439-448.

*Plasschaert, E., Van Eylen, L., Descheemaeker, M.J., Noens, I., Legius, E., & Steyaert, J. (2016). Executive functioning deficits in children with neurofibromatosis type 1 : The influence of intellectual and social functioning. *American Journal of Medical Genetics*, 171, 348-362.

*Pride, N., Payne, J.M., Webster, R., Shores, E.A., Rae, C., & North, K.N. (2010). Corpus callosum morphology and its relationship to cognitive function in neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 25(7), 834-841.

Pride, N.A., Payne, J.M., & North, K.N. (2012). The impact of ADHD on the cognitive and academic functioning of children with NF1. *Developmental Neuropsychology*, 37(7), 590-600.

*Remigereau, C., Roy, A., Costini, O., Barbarot, S., Bru, M., & Le Gall, D. (2017). Praxis skills and executive function in children with neurofibromatosis type 1. *Applied Neuropsychology*

logy: Child, 1-11.

Ribeiro, M.J., Violante, I.R., Bernardino, I., Edden, R.A.E., & Castelo-Branco, M. (2015). Abnormal relationship between GABA, neurophysiology and impulsive behavior in neurofibromatosis type 1. *Cortex*, 64, 194-208.

*Riva, D., Vago, C., Erbetta, A., Saletti, V., Esposito, S., Micheli, R., & Bulgheeroni, S. (2017). The key search subtest of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Children (BADS-C) instrument reveals impaired planning without external constraints in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 32(4), 387-396.

Rhoades, B.L., Greenberg, M.T., Lanza, S.T., & Blair, C. (2011). Demographic and familial predictors of early executive function development: Contribution of a person-centered perspective. *Journal of Experimental Child Psychology*, 108(3), 638-662.

Rosenberg, M.S. (2005). The file-drawer problem revisited: A general weighted method for calculating fail-safe numbers in meta-analysis. *Evolution*, 59(2), 464-468.

Rosenthal, R. (1991). Meta-analytic procedures for social research. Newbury Park, CA: Sage Publications. Rowbotham, I., Pit-Ten Cate, I.M., Sonuga-Barke, E.J., & Huijbregts, S.C. (2009). Cognitive control in adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology*, 23(1), 50-60.

Roy, A. (2015). Approche neuropsychologique des fonctions exécutives de l'enfant: état des lieux et éléments de prospective. *Revue de neuropsychologie*, 7(4), 245-256.

Roy, A., Barbarot, S., Charbonnier, V., Gayet-Delacroix, M., Stalder, J.-F., Roulin, J.-L., & Le Gall, D. (2015). Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: Are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology*, 29(3), 473-484.

*Roy, A., Barbarot, S., Roulin, J.-L., Charbonnier, V., Fasotti, L., Stalder, J.-F., & Le Gall, D. (2012). Is executive function specifically impaired in children with neurofibromatosis type 1? A neuropsychological investigation of cognitive flexibility. *Applied Neuropsychology: Child*, 3, 94-102.

*Roy, A., Roulin, J.-L., Charbonnier, V., Allain, P., Fasotti, L., Barbarot, S., ... Le Gall, D. (2010). Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: A study of action planning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 1056-1063.

Sangster, J., Shores, E.A., Watt, S., & North, K.N. (2011). The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychology*, 17(1), 1-16.

Shallice, T., & Burgess, P. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 714-721.

Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Gherzi, D., Liberati, A., & Petticrew, M., ... the PRISMA Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis pro-

ocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *British Medical Journal*, 349, g7647.

Sterne, J.A.C., Sutton, A.J., Ioannidis, J.P.A., Terrin, N., Jones, D.R., Lau, J., . . . Higgins, J.P.T. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *British Medical Journal*, 343, d4002.

Stuss, D.T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition*, 20, 8-23.

Toplak, M.E., West, R.F., & Stanovich, K.E. (2013). Practitioner review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2), 131-143.

Ullrich, N.J., Ayr, L., Leaffer, E., Irons, M.B., & Rey-Casserly, C. (2010). Pilot study of a novel computerized task to assess spatial learning in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 25(10), 1195-1202.

Van Eylen, L., Plasschaert, E., Wagemans, J., Boets, B., Legius, E., Steyaert, J., & Noens, I. (2017). Visuoperceptual processing in children with neurofibromatosis type 1: True deficit or artefact? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 174(4), 342-358.

Partie clinique et expérimentale

Chapitre 3

Problématique et méthode

3.1 Problématique

Les troubles neuropsychologiques constituent un problème majeur chez les enfants avec une NF1 puisqu'ils représentent la complication la plus répandue (Krab *et al.*, 2009). Malgré l'avancée considérable des connaissances, les données concernent essentiellement les enfants d'âge scolaire alors que les rares études menées chez les enfants d'âge préscolaire constatent que les difficultés peuvent survenir précocement dans la vie de l'enfant, dès l'âge de 2 ou 3 ans (Lorenzo *et al.*, 2011).

Si la symptomatologie est très variable d'un individu à l'autre et qu'il n'existe pas de profil neuropsychologique spécifique (Levine *et al.*, 2006), les arguments sont dorénavant nombreux pour affirmer qu'un trouble exécutif est très fréquemment observé chez les patients NF1. Malgré tout, l'hypothèse dysexécutive n'a quasiment pas été explorée chez les enfants d'âge préscolaire. Pourtant, cette identification est fondamentale et permettrait d'anticiper les difficultés susceptibles de survenir lors de l'apprentissage des fondamentaux scolaires dès la maternelle et en particulier en classe de GSM.

Parmi les 4 études menées chez les enfants NF1 d'âge préscolaire, seule une d'entre elles a étudié de façon spécifique les FE (Casnar & Klein-Tasman, 2017), sans examiner le versant affectif. Les données des rares travaux émergeants abordent en général la question de façon partielle (Lorenzo *et al.*, 2013 ; Sangster *et al.*, 2011), avec des résultats contradictoires. Les travaux ne sont pas guidés par des modèles théoriques, pourtant nécessaires pour penser l'évaluation neuropsychologique et interpréter les résultats. Le nombre de tâches basées sur la performance utilisées est limité. Par ailleurs, les études proposant une exploration du comportement exécutif dans la vie quotidienne se limitent la plupart du temps à recueillir l'avis des parents sans prendre en considération celui des enseignants (Lorenzo *et al.*, 2011, 2013 ; Sangster *et al.*, 2011). Enfin, les travaux associant des tests basés sur la performance et des questionnaires sont rares, alors que les recommandations actuelles encouragent l'as-

sociation de ces deux types d'outils lors des évaluations (tests basés sur la performance et questionnaires) (Toplak *et al.*, 2013).

La problématique de ce travail s'ancre ainsi autour des questions suivantes : le trouble des FE, désormais bien identifié chez les enfants d'âge scolaire est-il identifiable dès l'âge préscolaire ? S'observe-t-il à la fois aux tests basés sur la performance et aux questionnaires ? Quel lien existe-il entre les résultats aux tests et les mesures de vie quotidienne ? Est-il perçu de façon semblable dans plusieurs milieux de vie (domicile versus école) ?

3.2 Objectifs

L'objectif principal est (1) d'améliorer les connaissances sur les troubles des FE chez les enfants avec une NF1 en examinant de manière approfondie le fonctionnement exécutif dès la période préscolaire (3-5 ans). Il s'agit de proposer à la fois des mesures basées sur la performance et des questionnaires de vie quotidienne pour étudier les FE. Les proches (parents) et les professionnels de l'éducation (enseignants) seront impliqués dans le repérage et l'identification précoce des troubles exécutifs. Ces connaissances doivent permettre (2) d'apporter des éléments de réflexion quant aux stratégies d'évaluation des FE chez les enfants NF1 d'âge préscolaire. Il s'agit également de (3) montrer l'intérêt d'un dépistage précoce pour mieux accompagner les enfants avec NF1 et d'apporter des recommandations concernant leur suivi. Parallèlement, l'objectif est (4) d'améliorer la connaissance des troubles du contrôle exécutif chez les jeunes enfants en général sur les versants cognitif et comportemental, et d'interroger la structuration théorique des différentes facettes des FE dans cette population (inhibition, flexibilité, mémoire de travail), sur la base du modèle de Diamond (2013).

3.3 Hypothèses

Sur la base des troubles des FE relevés chez les enfants avec NF1 d'âge scolaire et les indices de dysfonctionnement pressentis chez les plus jeunes, nous formulons l'hypothèse que des troubles des FE seront observés chez les enfants avec NF1 âgés de 3 à 5 ans. Plus spécifiquement :

- Nous nous attendons à observer chez les patients (1) des performances inférieures à la majorité des tâches exécutives basées sur la performance sur les versants cognitif et affectif en comparaison aux contrôles (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Lehtonen *et al.*, 2015; Lorenzo *et al.*, 2013; Payne *et al.*, 2011; Pride *et al.*, 2010).
- (2) Les plaintes seront significatives dans plusieurs milieux de vie de l'enfant et faiblement corrélées entre elles (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Sangster *et al.*, 2011). En effet, si les plaintes sont formulées à la fois au domicile et à l'école, il semble qu'elles convergent

faiblement pour la majorité des composantes exécutives chez les enfants NF1 d'âge préscolaire (Casnar & Klein-Tasman, 2017).

- (3) Les scores aux tests basées sur la performance et aux questionnaires de vie quotidienne seront modérément corrélés conformément aux quelques travaux réalisés à l'âge préscolaire et scolaire (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Payne *et al.*, 2011). Au-delà du contexte de la NF1, les corrélations entre les 2 types d'outils observées dans d'autres travaux renforcent cette hypothèse (Toplak *et al.*, 2013).
- (4) Les difficultés exécutives rencontrées par les patients se révéleront indépendantes de leur niveau d'intelligence et du TDA-H, en regard des données disponibles à ce sujet chez les enfants NF1 d'âge scolaire (Beaussart *et al.*, 2018; Payne *et al.*, 2012; Roy *et al.*, 2010; 2012).
- Enfin, sur la base de la variabilité des profils exécutifs repérée chez les enfants NF1 d'âge scolaire (Roy, 2007), nous formulons l'hypothèse (5) qu'il existera une forte hétérogénéité du phénotype exécutif des enfants d'âge préscolaire. Si certains présenteront un dysfonctionnement exécutif marqué, d'autres auront des troubles exécutifs plus discrets ou ne seront pas concernés par ces troubles.

3.4 Méthode

Les travaux cliniques et expérimentaux sont présentés sous format article. Pour chacun d'entre eux, la méthode utilisée est en partie décrite. Pour rappel, le chapitre 4 présente les résultats d'un travail préliminaire de faisabilité. Celui-ci a permis de faire évoluer le protocole d'évaluation des FE chez les enfants d'âge préscolaire et ainsi d'affiner la méthode du travail de thèse. De ce fait, la méthode employée pour l'étude présentée en chapitre 4 diffère de celle du travail de thèse. Nous présentons ici les principes de la méthode utilisée pour le travail de thèse dont les résultats sont présentés dans les chapitres 5 et 6.

3.4.1 Participants

Tous les patients ont été rencontrés au Centre Référent des Troubles d'Apprentissage (CRTA) du CHU de Nantes entre Septembre 2016 et Décembre 2018. La majorité d'entre eux (25 enfants) ont été adressés par un médecin du Centre de Compétences Nantais de Neurofibromatose (CCNN) suite à une consultation médicale de diagnostic ou de suivi d'une NF1. Le médecin proposait la réalisation d'un bilan neuropsychologique à tous les enfants répondant aux critères d'inclusion, que la présence ou non de troubles d'apprentissage soit suspectée, afin d'éviter tout biais de recrutement. Afin de compléter l'échantillon clinique, 6 enfants suivis

dans le service de neuropédiatrie du CHU d'Angers ont été rencontrés avec l'accord des médecins référents. Enfin, 4 enfants sollicités par le biais d'une association de famille sur la neurofibromatose (Association Neurofibromatoses et Recklinghausen) ont été rencontrés. Tous les patients ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique au cours duquel la participation à l'étude était proposée et était basée sur le volontariat. La participation à l'étude a été proposée aux enfants âgés entre 3 et 5 ans 11 mois, atteints d'une NF1 diagnostiquée sur la base des critères cliniques du «National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement» (1988). Les critères d'exclusion étaient :

- la présence ou suspicion d'une atteinte psychiatrique ou neurologique (autre que la NF1, ou épilepsie ou tumeur cérébrale dans le cadre de la NF1)
- la réalisation d'un bilan neuropsychologique dans les 6 mois précédents
- la présence de troubles sensoriels élémentaires (vue, audition)
- la maîtrise insuffisante du français, incompatibles avec la réalisation des épreuves neuropsychologiques

Après avoir reçu une lettre d'information au sujet de l'étude (Annexe 1), les parents des enfants (le cas échéant les responsables légaux) ont signés un formulaire de consentement libre et éclairé (Annexe 2). Aucune famille rencontrée n'a refusé la participation de son enfant à l'étude. Cependant, 2 enfants ont été exclus de l'étude en raison de la présence de critères d'exclusion (l'un avec des antécédents de prématurité, l'autre ayant présenté une anoxie), portant l'échantillon clinique final à 33 enfants (16 filles et 17 garçons). Pour une description statistique de l'échantillon, voir le tableau 5.2, page 109.

Compte tenu du caractère expérimental du matériel utilisé mais également afin de contrôler le niveau socio-culturel, un groupe contrôle a été constitué. Ces enfants ont été recrutés par le biais de réseaux de connaissance (réseaux personnels). Chaque enfant a été rencontré à son domicile, dans une pièce au calme. Les critères d'exclusion étaient les mêmes que pour les patients en plus de l'absence de diagnostic de NF1 connu ou suspecté, de troubles d'apprentissage reconnus ou suspectés, d'une déficience intellectuelle ou d'une précocité intellectuelle. Avant de débiter l'évaluation et après avoir pris connaissance d'une notice d'information au sujet de l'étude (Annexe 3), les parents des enfants (le cas échéant les responsables légaux) ont signés un formulaire de consentement libre et éclairé (Annexe 2). Cinquante-six enfants ont été rencontrés pour constituer le groupe contrôle. Un enfant a été exclu en raison d'une précocité intellectuelle suspectée. Au total, 55 enfants ont été retenus pour constituer le groupe contrôle.

Pour tous les enfants (NF1 et contrôles), le niveau socio-culturel a été calculé à partir de la moyenne du niveau d'étude des deux parents, exprimée en années d'étude depuis le CP.

3.4.2 Matériel

Le choix du matériel pour l'examen neuropsychologique a été contraint par le faible nombre d'outils existant pour évaluer les FE chez les enfants d'âge préscolaire et par le temps d'attention limité à cet âge. L'utilisation d'outils standardisés et normés en français ou à l'étranger a été priorisée afin de faciliter la diffusion des résultats et leur comparaison avec la littérature internationale. En outre, dans l'objectif de répondre à notre problématique et de tester nos hypothèses, les tâches exécutives sélectionnées ont été retenues pour leur diversité tant sur le plan des processus exécutifs sollicités que pour leur modalité d'évaluation engagée. Ainsi, 7 tâches basées sur la performance ont été retenues. Certaines sont issues de la littérature scientifique : le Stroop soleil/lune (Archibald & Kerns, 1999), le Dimensional Change Card Sort (Zelazo, 2006) et le Children's Gambling Task (Kerr & Zelazo, 2004). D'autres ont été légèrement ajustées dans leur présentation d'origine, afin de s'adapter au mieux au jeune âge des patients et de gagner en sensibilité clinique (Hand Game de Hughes, 1998) ou pour des raisons techniques : au Brixton préscolaire (Lehto & Uusitalo, 2006) les pierres en carton et le personnage "Moomintroll" ont respectivement été remplacés par des pots en terre cuite et une souris. Certaines épreuves initialement normées et standardisées pour les enfants plus âgés ont également été utilisées à l'exemple de "Mémoire des Chiffres" issu de la WISC-IV (Wechsler, 2005) et de "Mémoire spatiale" issu de la WNV (Echelle non verbale d'intelligence de Wechsler) (Wechsler & Naglieri, 2009). Nous n'avons pas cherché à catégoriser les tâches exécutives selon qu'elles impliquent à priori de manière prédominante l'une ou l'autre composante exécutive classiquement décrite chez les enfants d'âge scolaire, dans la mesure où les FE apparaissent relativement indifférenciées à l'âge préscolaire (Lee *et al.*, 2013). Enfin, afin d'obtenir une mesure d'évaluation des FE dans la vie quotidienne dans plusieurs milieux de vie, le protocole a été complété par le questionnaire BRIEF-P (Gioia *et al.*, 2003; adaptation française : Roy & Le Gall, 2018), proposé aux parents et aux enseignants.

En complément, et compte tenu de la co-morbidité élevée décrite dans la littérature entre la NF1 et le TDA/H, les versions parents et enseignants de l'échelle de Conners – révisée : Version brève (CRS-R:S; Conners, 1997; traduction française : Renaud, Oligny & Robinson, 2000) ont été utilisées. Cette échelle interroge les problèmes d'inattention et d'hyperactivité chez les enfants âgés entre 3 et 17 ans. Elle est couramment utilisée pour interroger la présence de symptômes pouvant suggérer la présence d'un TDA-H tel que cela est décrit dans le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 5ème édition). Enfin, une appréciation du fonctionnement intellectuel des enfants a été proposée afin d'explorer les interactions éventuelles entre ce dernier et les FE. L'ensemble des subtests principaux de la WPPSI-IV (Wechsler, 2014) a été administré aux patients. Pour les sujets contrôles, et dans l'objectif de procéder à une estimation du niveau intellectuel verbal et non verbal, seuls les subtests Information et Cubes ont été proposés.

Un récapitulatif des tests neuropsychologiques utilisés est proposé dans le tableau 3.1.

Une description des tests figure dans le chapitre 5, section 5.2.2, page 103.

Tableau 3.1. Tableau récapitulatif des tests neuropsychologiques utilisés et présentés selon l'ordre d'administration.

Domaine évalué	Outils	Variables retenues	Descriptif
Questionnaires			
Attention/Fonctions exécutives	* <i>BRIEF-P</i> (Gioia et al., 2003; adaptation française : Roy & Le Gall, 2018) : parents et enseignants	5 échelles (inhibition, flexibilité, mémoire de travail, contrôle émotionnel, planification/organisation), 3 indices (ICI, IF, IME) Score exécutif global (GEC)	Questionnaire interrogeant le comportement exécutif dans la vie quotidienne
	* <i>Echelle de Conners</i> – révisée : Version brève (CRS-R:S ; Conners, 1997 ; traduction française : Renaud, Oligny & Robinson, 2000) : parents et enseignants	Indice problèmes cognitifs/d'inattention Indice hyperactivité	Questionnaire interrogeant l'inattention et l'hyperactivité dans la vie quotidienne
Tâches basées sur la performance			
Effcience intellectuelle	<i>WPPSI-IV</i> (Wechsler, 2014)	ICV, IVS, IRF, IMT, IVT, QIT (pour les patients) <i>Information</i> et <i>Cubes</i> (pour les patients et contrôles)	Batterie de tests mesurant l'effcience intellectuelle
Fonctions exécutives	<i>Stroop soleil/lune</i> (Archibald et Kerns, 1999)	Score d'interférence réussite Score d'interférence erreur	Dire « soleil » pour lune, dire « lune » pour soleil.
	<i>Mémoire spatiale</i> (WNV : Wechsler & Naglieri, 2009)	Empan endroit Empan envers	Restituer des localisations de cubes à l'endroit et à l'envers

	<i>Dimensional Change Card Sort</i> (Zelazo, 2006)	Score de réussite (max = 3)	Classer des cartes selon une dimension (forme ou couleur)
	<i>Hand Game</i> (Hughes, 1999)	Erreurs non corrigées condition conflictuelle (max = 15) Erreurs auto-corrigées condition conflictuelle (max = 15)	Faire le geste opposé à celui qui est montré (poing ou doigt pointé)
	<i>Mémoire des chiffres</i> (WISC-IV : Wechsler, 2005)	Empan endroit Empan envers	Restituer des séries de chiffres à l'endroit et à l'envers
	<i>Brixton préscolaire</i> (Lehto & Uusitalo 2006)	Score total de réussite (max= 24)	Déduire une règle de déplacement et alterner entre différentes règles.
	<i>Children's Gambling Task</i> (Kerr & Zelazo, 2004)	Score de proportion global (Score de -1 à +1)	Choisir des cartes dans un tas avantageux et/ou désavantageux et agner le plus de bonbons.

Notes. BRIEF-P = Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives - Version Préscolaire ; ICI= Contrôle Inhibiteur ; IF Indice de Flexibilité ; IME= Indice de Métacognition Émergente ; GEC = Score Exécutif Global ; WPPSI-IV = Echelle d'intelligence de Wechsler pour la période pré-scolaire et primaire- quatrième édition ; WISC-IV = Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents- quatrième édition ; WNV = Echelle non verbale d'intelligence de Wechsler ; ICV= Indice de compréhension verbale ; IVS= Indice visuospatial ; IRF= Indice de Raisonnement Fluide ; IMT= Indice de Mémoire de Travail ; IVT= Indice de Vitesse de Traitement ; QIT= Quotient Intellectuel Total.

3.4.3 Procédure

Tous les participants ont été rencontrés individuellement. L'administration du protocole pour les enfants témoins avait une durée moyenne d'1 heure 15. Pour les patients, l'évaluation était plus longue avec une durée moyenne de 3 heures dans la mesure où le protocole de thèse s'intégrait à un examen neuropsychologique complet. Cet examen était composé d'un entretien d'anamnèse, des tests neuropsychologiques (évaluation des compétences intellectuelles puis des FE) et d'un entretien de restitution. Une pause de 15 minutes était systématiquement réalisée après l'examen de l'efficiency intellectuelle. Les épreuves étaient toujours administrées dans le même ordre (celui-ci apparaît dans le tableau 3.1). Un cahier d'observation (Annexe 4) comprenant une fiche d'inclusion, une fiche récapitulative de la séance, ainsi qu'un cahier de recueil de données qui était complété pour chaque participant.

Le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS), comité d'éthique local du CHU de Nantes, a donné un avis favorable à cette recherche (Annexe 5).

Chapitre 4

Dysfonctionnement exécutif chez les enfants d'âge préscolaire atteints d'une neurofibromatose de type 1

Ce chapitre est la reproduction d'un article publié :

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Bucaille, A., & Roy, A. (2018). Dysfonctionnement exécutif chez les enfants d'âge préscolaire atteints d'une neurofibromatose de type 1. *Revue de Neuropsychologie*, 10(3), 195-204. DOI : 10.1684/nrp.2018.0464

Cette étude présente les données d'un travail préliminaire de faisabilité. Les scores à 3 tâches exécutives basées sur la performance (Stroop soleil-lune, Blocs de Corsi, Brixton préscolaire) administrés à un groupe de 18 enfants avec une NF1 âgés de 3 à 6 ans sont comparés à ceux de 37 enfants contrôles. L'effet du niveau d'intelligence sur le profil exécutif est également examiné.

Résumé

L'objectif de cette étude était d'examiner les fonctions exécutives chez les enfants d'âge préscolaire atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1). Dix-huit enfants avec une NF1, âgés de 3 à 6 ans, ont été appariés à 37 enfants contrôles en âge, genre et niveau d'éducation parental. Trois tâches exécutives (Stroop soleil/lune, blocs de Corsi, Brixton préscolaire) ont été administrées aux deux groupes. Pour examiner la relation entre les fonctions exécutives et le niveau d'intelligence, les subtests principaux de la WPPSI-III ont été proposés aux enfants NF1 et les subtests Cubes et Information ont été réalisés par les sujets témoins. Les enfants NF1 d'âge préscolaire présentent des performances significativement plus faibles que les enfants contrôles à plusieurs tâches exécutives, et ce, indépendamment du léger fléchissement intel-

lectuel relevé par ailleurs. Ces résultats témoignent de l'intérêt d'une évaluation précoce des fonctions exécutives chez les enfants atteints de NF1.

Mots clés : fonctions exécutives, neurofibromatose de type 1, préscolaire, enfant

Abstract

This study aimed to examine executive function in preschool-age children with neurofibromatosis type 1 (NF1). Eighteen children with NF1 aged 3-6 years were matched to 37 healthy controls by age, gender and parental education. Both groups were administered three executive tasks (Sun-moon Stroop, Corsi blocks, preschool Brixton). To examine the relationship between executive function and intellectual ability, children with NF1 were administered WPPSI-III, whereas healthy controls underwent Cubes and Information subtests. Preschool-age children with NF1 performed significantly less well than healthy controls on many executive function tasks, independently from the slight intellectual level decline noted. The results highlight the importance of early executive function assessment in children with NF1.

Key words: executive function, neurofibromatosis type 1, preschool, child

4.1 Introduction

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Recklinghausen est une maladie génétique rare, dont la prévalence est estimée à 1/4560 individus [1]. Pour la moitié, elle est transmise par l'un des ascendants (forme familiale) tandis que pour l'autre, il s'agit d'une mutation dite de novo (forme sporadique) du gène NF1 (17q11.2). Parmi les critères diagnostiques (« National Institutes of Health », 1988), au minimum deux des éléments suivants doivent être repérés : un apparenté du premier degré atteint, au moins 6 taches café au lait, des lentigines, 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme, un gliome du nerf optique, 2 nodules de Lisch ou plus, et/ou une lésion osseuse caractéristique. D'autres signes sont régulièrement associés, comme une macrocéphalie, une petite taille, une hypertension artérielle, ou des anomalies squelettiques. Au niveau cérébral, l'imagerie par résonance magnétique met en évidence chez 43 à 79% des individus des zones d'hyperintensité plus ou moins focales [2], dont l'origine et la nature restent méconnues. L'hypothèse d'un lien avec le profil cognitif des patients a souvent été avancée, sans consensus évident [3].

Les troubles d'apprentissage constituent l'une des complications les plus fréquentes associées à la NF1 et plusieurs études ont été consacrées aux enfants depuis une trentaine d'années, essentiellement à l'âge scolaire (pour une revue [2, 4, 5]). Il n'apparaît pas de tableau neuropsychologique typique, mais une symptomatologie très variable, à l'instar des caractéristiques physiques de la maladie. Un léger fléchissement de l'efficacité intellectuelle est retrouvé,

cependant sans profil de dissociation inter- ou intra-scalaires systématique. Des troubles du langage (oral, écrit) ont été décrits, mais de manière inconstante, ainsi que des troubles visuo-spatiaux (régulièrement considérés comme caractéristiques du phénotype cognitif), ou encore praxiques et/ou moteurs. Une perturbation de l'attention est par ailleurs activement discutée, en particulier du fait de la comorbidité élevée du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H), retrouvé chez 30 à 50% des enfants NF1 [2, 4]. La fréquence du TDA/H est à rapprocher de l'hypothèse d'une perturbation des fonctions exécutives (FE), mise en avant dans cette pathologie.

Les FE correspondent à un ensemble de processus contrôlés de haut niveau qui favorisent l'adaptation à l'environnement et la réalisation d'un comportement dirigé vers un but. Elles interviennent lorsque les automatismes et les routines d'action ne permettent plus une réponse adaptée à la situation [6, 7]. Chez l'enfant NF1 d'âge scolaire, les perturbations des FE sont fréquentes et concernent différents aspects du contrôle exécutif tels que l'inhibition, la planification, la flexibilité mentale ou encore la mémoire de travail [3, 8-10]. Dans plusieurs de ces travaux, les déficits exécutifs apparaissent relativement indépendants du fléchissement intellectuel, des troubles instrumentaux et du diagnostic de TDA/H, favorisant l'hypothèse qu'ils représentent une caractéristique spécifique du phénotype neuropsychologique dans la NF1.

Si les travaux sur les FE sont peu nombreux dans le champ de la NF1, les enjeux cliniques et théoriques que représente l'évaluation des FE à l'âge préscolaire sont pourtant activement discutés depuis environ une décennie [11-13]. A cette période de la vie, les FE et les réseaux fronto-sous-corticaux qui les sous-tendent sont au coeur d'un développement particulièrement actif, qui se prolonge au moins jusqu'à l'adolescence et de manière asynchrone, alimentant ainsi l'hypothèse d'un fractionnement des FE [14, 15]. Les travaux menés sur le développement des FE montrent une différenciation progressive des différentes facettes exécutives au cours de la période préscolaire et au début de l'âge scolaire. Dans un modèle intégratif et hiérarchisé, Diamond [12] indique que l'inhibition et la mémoire de travail formeraient dans un premier temps un socle commun pour ensuite se différencier. L'émergence de la flexibilité mentale reposerait sur ces deux processus et ne serait pas réellement individualisée avant l'âge de 15 ans [16]. L'ensemble permettant par la suite la mise en place de processus de plus hauts niveaux telle que la planification rendant ainsi compte de calendriers développementaux différents. Pour les mêmes raisons que celles évoquées à l'âge scolaire [17], l'évaluation des FE chez les préscolaires reste difficile, alors même que le développement actif de ces processus les rend particulièrement vulnérables aux atteintes cérébrales développementales et acquises. De nombreux outils expérimentaux ont été élaborés [11, 13], mais la standardisation et la normalisation de ces outils font défaut, de même que leur validité clinique, en particulier en France. L'immaturation cognitive générale des jeunes enfants complique l'élaboration même de ce type de tâche, d'autant plus tributaire des processus de « bas niveau » qu'il importe de considérer en parallèle.

Ainsi, le profil neuropsychologique des enfants NF1 à l'âge préscolaire est nettement

moins connu. Si un fléchissement intellectuel a été relevé de manière consensuelle [18-21], certaines données montrent une supériorité du niveau verbal [18] tandis que d'autres n'identifient pas de dissociation entre les ressources verbales et non verbales [21]. Plusieurs études s'accordent à dire qu'il existe un retard de langage oral observé avant l'âge de 6 ans, sur les versants expressif (articulation, lexique, morphosyntaxe) et réceptif [18, 19, 22, 23]. Certains auteurs ont observé que les difficultés langagières s'estompaient après contrôle des variables intellectuelles [21]. Les aptitudes visuo-perceptives et visuo-constructives seraient affaiblies chez les jeunes enfants NF1 ([19, 21, 24] ; mais voir [25] pour d'autres résultats). Au plan psychomoteur, il est retrouvé chez les enfants d'âge préscolaire des difficultés de motricité fine mais aussi plus globale [18, 23].

Par contraste avec les travaux réalisés à l'âge scolaire, l'hypothèse dysexécutive chez les jeunes enfants NF1 n'a quasiment pas été explorée (tableau 4.1). Les travaux abordant la question des FE chez les enfants d'âge préscolaire atteints d'une NF1 restent particulièrement rares (4 publications au total) et seuls deux d'entre-eux explorent les FE à l'aide de tâches basées sur la performance. Ces études suggèrent un dysfonctionnement exécutif chez les jeunes enfants NF1 malgré qu'elles n'apparaissent pas consensuelles. Plusieurs limites sont néanmoins à signaler dans ces travaux. Tout d'abord, les caractéristiques d'appariement des groupes patients et témoins sont discutables : les groupes ne sont parfois pas appariés selon l'âge ni selon le niveau socioéconomique alors même que la variable sociodémographique est susceptible d'avoir une influence sur le développement des FE [26]. De façon similaire, les données intellectuelles ne s'avèrent pas systématiquement contrôlées bien qu'elles puissent avoir une incidence sur les FE [27]. En prenant appui sur les travaux réalisés à l'âge scolaire, l'objectif de cette étude exploratoire était donc d'examiner de manière plus précise l'hypothèse d'une perturbation des FE au sein d'une population d'enfants NF1 d'âge préscolaire. Dans cette perspective, plusieurs tâches exécutives ont été utilisées afin de proposer une approche globale des FE dans la mesure où celles-ci apparaissent relativement indifférenciées à l'âge préscolaire selon le modèle théorique des FE de Diamond [12]. Sur la base des rares données empiriques préliminaires disponibles dans la littérature, nous nous attendions à ce que :

- le niveau d'intelligence des enfants NF1 soit légèrement infléchi en regard des normes et significativement inférieur aux contrôles sains, sans dissociation entre les ressources verbales et non verbales [20, 21] ;
- il était par ailleurs supposé que les performances exécutives des enfants NF1 seraient inférieures à celles des enfants tout-venant [19, 28] ;
- enfin, nous faisons l'hypothèse que les difficultés exécutives rencontrées par les patients se révéleraient indépendantes de leur niveau d'intelligence, en regard des données disponibles à ce sujet chez les enfants NF1 d'âge scolaire [9, 10].

Etude	Echantillon Enfants NF1	Contrôles	Protocole FE	Résultats
Casnar et Klein-Tasman (2016)	3-5 ans n = 26	3-5 ans n = 37	DF, DCCS, A not B, DA, BRIEF-P (parents et enseignants)	A not B (réponses correctes) : NF1<C DF : NF1<C BRIEF-P (parents) MDT : NF1> N et C (ne persiste pas après contrôle du QI) ; IME : NF1> N BRIEF-P (enseignants) MDT, Planification/organisation, IME, GEC : NF1>N; Flexibilité : NF1<N
Lorenzo et al. (2011)	30 mois (n=33) 21 mois (n=6)	30 mois (n=38) 21 mois (n=4)	BRIEF-P (parents)	
Lorenzo et al. (2013)	40 mois (n= 43)	40 mois (n= 43)	FV, Shape School, DA, Tour d'Hanoi, BRIEF-P (parents)	Shape School (A et B) : NF1<C; FV : NF1<C
Sangster et al. (2011)	4-5 ans (n=26)	4-5 ans (n=21)	BRIEF- P (parents)	BRIEF-P (parents) : MDT : NF1>C (persiste après contrôle du QI et NSE)

TABLEAU 4.1 : Etude sur les FE chez les enfants NF1 d'âge préscolaire

Notes. DF : Digits Forward; DCCS : Dimensional Change Card Sort; DA : Delayed Alternation; BRIEF-P : Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool; N : Normes; C : Contrôles; MDT : Mémoire De Travail; IME : Indice de Métacognition Emergente; GEC : Score Composite Exécutif Global; FV : Fluences verbales; NSE : Niveau socio-économique

4.2 Méthode

4.2.1 Participants

Dix-huit enfants présentant une NF1, âgés de 3 ans à 6 ans 11 mois, ont participé à cette étude. Les patients ont été recrutés au sein d'un centre maladies rares et d'un centre de compétence de neurofibromatose. Leur participation était volontaire et systématiquement proposée lors des consultations médicales de suivi. Le diagnostic respectait les critères du NIH (1988). Les critères d'exclusion étaient la présence ou la suspicion d'une atteinte psychiatrique ou neurologique (autre que la NF1, ou épilepsie ou tumeur cérébrale dans le cadre de la NF1), la réalisation d'un bilan neuropsychologique dans les 6 mois précédents, la présence de troubles sensoriels élémentaires (vue, audition) et une maîtrise insuffisante du français, incompatibles avec la réalisation des épreuves neuropsychologiques. Quatre familles ont refusé la participation de leur enfant à cette étude.

Les enfants sains ont aussi été recrutés sur la base du volontariat, au sein de 6 écoles maternelles et primaires. Les critères d'exclusion étaient les mêmes que ceux prévus pour les patients, en plus de l'absence de diagnostic de NF1 connu ou suspecté. Sur les 180 familles sollicitées, 66 ont répondu favorablement et 6 ont exprimé un refus. Parmi les 66 enfants ayant accepté de participer, 3 ont été exclus au moment de l'évaluation : un a refusé les épreuves, un autre ne remplissait plus les critères d'âge et le dernier disposait d'une maîtrise limitée du

français. Seuls 37 des 63 enfants inclus constituaient l'échantillon contrôle final, afin que le groupe d'enfants contrôles soit apparié aux patients en fonction de l'âge, du genre et du niveau d'études des parents (nombre d'années à partir du CP).

4.2.2 Matériel

Intelligence

Pour les patients, l'évaluation de l'efficience intellectuelle a été réalisée avec les subtests principaux de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour la période préscolaire et primaire, troisième édition (WPPSI-III ; Wechsler, 2004). Cette échelle est constituée de 4 ou 7 subtests principaux selon que les enfants ont moins ou plus de 4 ans. Les quotients intellectuels verbal, de performance et total étaient calculés. Concernant les témoins, seuls les subtests Cubes et Information ont été administrés, ces deux subtests principaux étant communs aux différentes tranches d'âge de la WPPSI-III. L'évaluation des FE comprenait une version préscolaire de l'épreuve de Stroop (Stroop soleil/ lune), une tâche de type blocs de Corsi et un test de Brixton adapté aux jeunes enfants.

Stroop soleil/lune

La tâche originale soleil/lune [29] a été reprise dans cette étude. Elle comprend 2 planches constituées de 6 lignes comprenant chacune 5 items représentant des dessins de soleils ou de lunes répartis au hasard. Dans la condition contrôle, l'enfant doit dire « soleil » lorsqu'il voit un soleil versus « lune » lorsqu'il voit une lune. Dans la condition d'interférence, il est demandé à l'enfant de dire « soleil » pour lune et « lune » pour soleil. Pour chacune de ces 2 conditions, l'enfant dispose de 45 secondes pour dénommer le plus d'items possible. La réponse prépondérante consistant à dire ce qui est perçu visuellement, l'enfant est amené, dans la condition d'interférence, à inhiber celle-ci pour répondre correctement à la consigne. Le score d'interférence est calculé suivant la procédure décrite par les auteurs, à savoir : (nombre d'items réussis en condition d'interférence – nombre d'items réussis en condition contrôle) / nombre d'items réussis en condition contrôle. Un score d'interférence en termes d'erreurs a été ajouté, calculé comme suit : nombre d'items échoués en condition d'interférence – ceux échoués en condition contrôle (le nombre d'erreurs en condition contrôle étant rarissime, un score soustractif a été préféré à l'indice calculé pour le score de réussite, afin d'éviter un score divisé par 0).

Blocs de Corsi

L'épreuve classique des blocs de Corsi a été utilisée, à partir d'une adaptation proposée dans la batterie Fonctions exécutives chez l'enfant (FEE) destinée aux enfants d'âge scolaire (Roy, Fournet, Le Gall, Roulin, en cours ; voir [30] pour une description). Le dispositif comprend un support en bois constitué de 10 cubes spatialement répartis de manière aléatoire et numérotés (pour l'examineur) de 0 à 9. Il est demandé à l'enfant de reproduire, en suivant le même ordre, une séquence de cubes pointés par l'examineur. La mémoire à court terme visuo-spatiale de l'enfant est ainsi sollicitée. Dans cette adaptation proposée aux jeunes enfants, chaque niveau d'empan comprend trois séries de séquences dont la difficulté initiale (2 cubes) augmente progressivement. Le niveau de difficulté suivant (comprenant un bloc de plus) est proposé si l'enfant réussit au moins une des 3 séquences d'un niveau donné. Un score d'empan (plus grande séquence réalisée par l'enfant) ainsi que le nombre total de séries correctes sont calculés.

Brixton préscolaire

L'épreuve initiale proposée par Lehto et Uusitalo [31] a été utilisée et légèrement adaptée pour cette étude. Initialement, la tâche propose une série de 30 localisations représentées par des pierres (en carton) et une cible figurée par un troll. Le principe de la tâche pour l'enfant consiste à deviner, tout au long de l'épreuve, derrière quelle pierre se cache le troll, parmi les 30 proposées, sachant que les règles de déplacement du troll varient à 3 reprises au cours de la tâche. Après chaque réponse fournie par l'enfant, la localisation correcte est révélée. L'examineur change ensuite la cible de place (à l'aide d'un cache temporaire), rappelle systématiquement à l'enfant l'endroit où se trouvait précédemment le troll (afin de limiter la charge mnésique) et lui demande à quel emplacement se cache désormais la cible. L'ordre des règles de déplacements est contrebalancé dans chacun des groupes d'âge (+1, -2, +3 ; +3, -2, +1) et 8 déplacements sont proposés pour chacune des règles. Cette procédure a été respectée dans l'adaptation française, seul le matériel a été modifié : une souris en plastique remplace le troll et se cache sous des pots en terre cuite. Ce test requiert de déduire la règle de déplacement de la souris mais nécessite également de s'adapter au changement de celle-ci pour passer d'une règle à une autre. Un point est attribué à chaque réponse correcte. Un score de réussite sur 8 points est ainsi obtenu pour chaque règle de déplacement (règles +1, -2, +3) ainsi qu'un score total regroupant les 3 scores précédents.

4.2.3 Procédure

Les patients étaient rencontrés dans le cadre d'une consultation en neuropsychologie en CHU, pour une évaluation d'une durée moyenne de 1h30/2h 00 (comprenant au moins une pause de 15 minutes). Les tests étaient administrés systématiquement dans le même ordre : effi-

science intellectuelle (WPPSI-III), puis tâches exécutives (Stroop soleil/lune, blocs de Corsi, puis Brixton préscolaire). Les passations pour les enfants tout-venant avaient lieu au sein de leur école, avec l'accord du chef d'établissement et des parents. Une notice d'information était au préalable transmise aux parents, par l'intermédiaire des personnels éducatifs, avec une feuille d'informations relatives aux antécédents médicaux concernant les contrôles. La notice d'information était transmise aux parents des patients lors de la consultation. Toutes les familles acceptant de participer signaient un formulaire de consentement libre et éclairé.

4.2.4 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statistica version 9. L'étude des scores révèle que certains ne remplissent pas les conditions pour appliquer des tests paramétriques : distribution non normale des scores (test de Kolmogorov-Smirnov) et non homogénéité des variances (test de Levene). Ainsi, le traitement des données a été réalisé à l'aide de tests non paramétriques. La comparaison des performances entre le groupe des patients et celui des contrôles pour les variables quantitatives (âge, niveau d'étude des parents, résultats aux tests exécutifs et aux épreuves d'intelligence) a été réalisée à l'aide du test de Mann Whitney ; le test de Wilcoxon a été utilisé pour analyser une dissociation inter-scalaire éventuelle à la WPPSI-III chez les patients et celui de Spearman pour examiner les relations entre les scores exécutifs et ceux d'intelligence chez les patients. Le test du χ^2 a permis d'étudier la répartition garçons/filles dans chaque groupe. Dans tous les tests statistiques utilisés, le seuil de significativité retenu pour p était inférieur ou égal à 0,05 ; une tendance à la significativité était retenue si p était compris entre 0,10 et 0,05.

Une étude de profils a été réalisée pour chaque patient et pour chaque variable en calculant un z-score en référence au groupe d'âge contrôle correspondant (trois groupes ont été constitués : 3-4 ans, $n = 11$; 5 ans, $n = 11$; 6 ans, $n = 15$). Un z-score inférieur à -1,5 ET était considéré comme déficitaire.

4.3 Résultats

4.3.1 Données générales

L'ensemble des données démographiques et intellectuelles relatives aux enfants NF1 et aux contrôles apparaissent dans le tableau 4.2. Les deux groupes sont comparables en termes d'âge, de niveau d'éducation parental et de sexe (répartition garçons/filles). Les performances des patients aux subtests Cubes ($Z = 2,91$; $p < 0,01$) et Information ($Z = 2,20$; $p < 0,05$) de la WPPSI-III sont plus faibles que celles des témoins. Les patients présentent un QIT situé dans la zone moyenne et il n'existe pas de dissociation significative entre le QIV et le QIP ($T = 54,50$; $Z = 1,35$; $p = \text{NS}$).

	Enfants NF1		Contrôles		Analyses statistiques		
	(n =18)		(n=37)				
	M	ET	M	ET	U	Z	p
Age moyen (mois)	66,67	13,73	67,05	11,51	325,5	-0,13	NS
NSC moyen (années)	11,94	1,9	11,28	2,11	264,5	-1,22	NS
Répartition garçons/filles	12/6		19/18		Chi ² = 1,15		NS
Cubes (WPPSI-III)	8,17	2,5	10,21	2,6	172	2,91	<0,01
Information (WPPSI-III)	7,83	4,18	10,03	2,57	211	2,2	<0,05
QIV	88,78	20,86	NA				
QIP	94,06	14,87	NA				
QIT	93,06	14,77	NA				

TABLEAU 4.2 : Données démographiques et performances à la WPPSI-III du groupe NF1 et du groupe contrôle.

Notes. NSC : Niveau Socio-Culturel ; NA : échelle non administrée en entier ; ET : Ecart-type. M : Moyenne.

4.3.2 Fonctions exécutives

Au Stroop soleil/lune, le score d'interférence en termes de réussites des deux groupes est comparable (tableau 4.3). En revanche, le score d'interférence en termes d'erreurs est significativement élevé chez les enfants NF1 en regard des contrôles. Il existe également une différence significative pour le score d'empan à l'épreuve des blocs de Corsi en défaveur des patients. En revanche, le nombre total de séries correctement restituées est équivalent entre les groupes. Enfin, les performances des deux groupes sont semblables en termes de score de réussite, pour chacune des 3 règles et pour le score total.

L'analyse des profils (figure 4.1) indique que les enfants NF1 présentent une altération au Stroop de façon significativement plus fréquente que les contrôles (35% versus 11%), ce qui n'est pas le cas pour les tâches de Corsi (17% versus 5%) et du Brixton (33% versus 16%). Globalement, les enfants NF1 ont plus fréquemment une difficulté à au moins une tâche exécutive que les sujets témoins (56% versus 27%). De façon complémentaire, les enfants NF1 présentent six fois plus de difficulté (en termes de fréquence) que les contrôles à au moins deux tâches exécutives (28% versus 5%).

4.3.3 Effet du niveau d'intelligence sur le profil exécutif

Aucune corrélation significative n'existe entre les deux subtests de l'échelle d'intelligence (Cubes et Information) et les scores exécutifs chez les enfants NF1 et chez les contrôles (tableau 4.4).

	Enfants NF1		Contrôles		Analyses statistiques		
	M	ET	M	ET	U	Z	p
Stroop soleil-lune							
Score d'interférence R	-0,4	0,25	-0,34	0,19	276	0,71	0.48
Score d'interférence E	2,88	5,86	0,38	3,19	208	-2,02	0.04*
Blocs de Corsi							
Score séries correctes	5,28	2,85	5,95	2,38	277	1,01	0.31
Empan	3,28	1,13	3,89	0,88	232,5	1,94	0.05*
Brixton							
Règle +1	6,33	1,94	6,65	1,83	305,5	0,51	0.61
Règle -2	5,33	2,99	5,27	2,39	291	-0,76	0.45
Règle +3	3,11	2,95	4,3	2,34	244,5	1,59	0.11
Score total	14,78	6,76	16,22	4,77	297	0,64	0.52

TABEAU 4.3 : Comparaison des performances des groupes NF1 et contrôles aux épreuves exécutives

*Notes. Score d'interférence R = score d'interférence réussite : plus le score est faible moins bonnes sont les performances ; Score d'interférence E = score d'interférence erreurs : plus le score est élevé moins bonnes sont les performances ; * $p < .05$.*

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction du QIT (inférieur à 95 [$n = 8$] et égal ou supérieur à 95 [$n = 8$]). Pour deux sujets les données sont manquantes (le QIT n'a pu être calculé). Les deux groupes sont comparables en termes d'âge ($Z = -1,57$; $p = 0,11$), de niveau d'éducation parental ($Z = -0,69$; $p = 0,49$) et de sexe ($\chi^2 = 1,07$; $p = 0,30$). Aucune différence significative n'est relevée aux épreuves exécutives (p compris entre 0,13 et 0,78) entre les deux groupes alors qu'ils sont significativement dissociés au QIT ($Z = -3,37$; $p < 0,01$) (données non publiées).

4.4 Discussion

L'objectif de cette recherche était d'examiner l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif chez les jeunes enfants atteints de NF1, en s'appuyant sur le modèle théorique des FE chez l'enfant de Diamond [12].

Notre première hypothèse, qui supposait un léger fléchissement du niveau intellectuel chez les patients au regard des normes et des contrôles sains, sans dissociation entre les ressources verbales et non verbales, est validée. En effet, les performances intellectuelles des patients apparaissent significativement inférieures à celles des contrôles à l'instar des

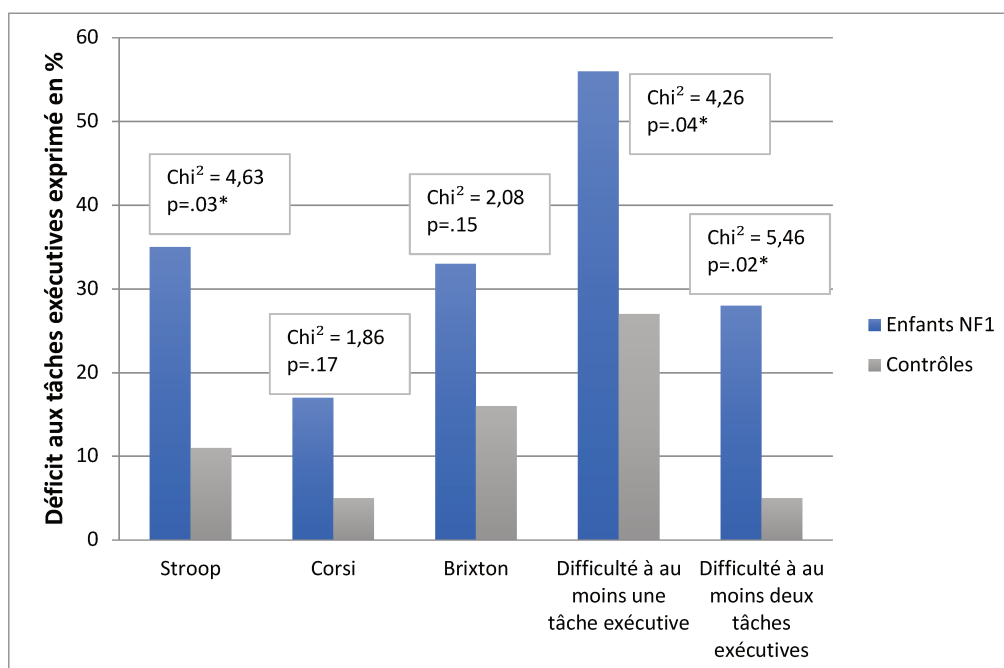


FIGURE 4.1 : Atteinte des scores exécutifs exprimée en % chez les patients NF1 et témoins.

*Notes. Une atteinte à une tâche exécutive est définie par la présence d'un z- score inférieur à -1,5 ET à l'une des variables composant cette tâche. * $p < .05$.*

quelques études réalisées chez les enfants NF1 d'âge préscolaire. Toutefois, si l'affaiblissement de l'efficacité intellectuelle est confirmé, celle-ci reste dans la distribution normale avec un écart moyen qui n'est pas supérieur à -1 ET, à l'image des données de la littérature chez les enfants d'âge préscolaire [19, 21] et scolaire [4, 32]. La majorité des patients présente un QI total dans la normale compris entre 90 et 109 (62,5% d'entre eux) avec malgré tout un léger glissement des performances vers des scores plus faibles (62,5% des patients ont un QI inférieur à 100 contre 50% dans la population tout venant). Dans notre échantillon, 6,25% des jeunes enfants NF1 ont un QI total inférieur à 70, ce qui est légèrement supérieur au seuil attendu (soit 2% dans la population générale), comme cela est observé chez les enfants d'âge scolaire [5].

Le léger fléchissement intellectuel chez les enfants NF1 intéresse aussi bien les ressources verbales que non verbales, qui n'apparaissent pas significativement dissociées. L'analyse des profils des patients indique que la moitié d'entre eux ne présente aucune dissociation entre le niveau verbal et non verbal. Parmi ceux présentant une efficacité intellectuelle hétérogène, 2 ont un indice verbal significativement supérieur à celui de performance, les 7 autres présentent le profil inverse. La question de la dissociation intercalaire entre les échelles verbales et de performance n'a à notre connaissance pas été étudiée au sein de la population

Scores exécutifs	Enfants NF1		Contrôles	
	Cubes	Information	Cubes	Information
Score d'interférence R	-0,35	0,15	0,16	-0,16
Score d'interférence E	0,02	-0,31	0,00	0,23
Corsi-empan	-0,15	0,24	-0,30	-0,16
C-score	-0,25	0,08	-0,22	-0,10
B-score +1	-0,09	0,15	0,04	0,03
B-score-2	0,11	0,17	-0,15	-0,07
B-score +3	0,18	0,21	0,17	0,02
B-score total	0,14	0,24	-0,03	-0,10

TABLEAU 4.4 : Corrélation entre les scores exécutifs et les performances intellectuelles chez les enfants NF1 et chez les contrôles

Notes. * $p < .10$. ** $p < .05$.

préscolaire dans ce contexte médical. Toutefois, ces données apparaissent en adéquation avec la majorité des études réalisées chez les enfants plus âgés. Comme cela a été montré chez les enfants d'âge scolaire, il n'est donc pas observé de profil spécifique sur le plan intellectuel [32, 33].

Notre deuxième hypothèse concernait les résultats aux tests d'évaluation des FE basés sur la performance obtenus par les enfants NF1, attendus comme inférieurs à ceux des enfants tout-venant. Nos résultats confirment l'idée d'une atteinte des FE chez les patients. En effet, leurs performances apparaissent significativement inférieures à celles des contrôles pour au moins une mesure au Stroop soleil/lune et au bloc de Corsi. Au Stroop soleil/lune, les difficultés se traduisent par un nombre excessivement élevé d'erreurs en condition d'interférence (déduction faite de celles réalisées en condition contrôle), par rapport aux enfants témoins. Il est intéressant de noter que le score d'interférence en termes de réussite ne permet pas de distinguer les deux groupes, ce qui signifie que les patients sont aussi performants que les contrôles sur cet indice alors que dans le même temps, ils commettent plus d'erreurs. Ce résultat suggère une certaine impulsivité cognitive, qui rappelle celle décrite chez les plus grands [34]. Cette observation montre en outre l'intérêt de prendre en compte le nombre d'erreurs à cette tâche (et pas uniquement le score d'interférence en termes de réussite), les enfants NF1

ayant manifestement tendance à privilégier la vitesse à l'exactitude des réponses. La faiblesse que présentent plus d'un tiers des enfants NF1 à inhiber une réponse prépondérante (35% ont un déficit à au moins un des deux scores du Stroop soleil/lune) rappelle les difficultés relevées à ce niveau à un âge plus avancé [32, 33, 35].

S'agissant des blocs de Corsi, les patients présentent un empan réduit comparativement aux contrôles mais réalisent autant de séries au total. Cette observation suggère un défaut de maintien en mémoire immédiate d'informations visuo-spatiales chez les jeunes patients NF1 comme cela a pu être récemment mis en évidence auprès d'enfants d'âge similaire concernant des données verbales [28]. Parmi nos 18 patients, 17% sont concernés par une atteinte à l'un des scores aux blocs de Corsi. La rétention d'informations en mémoire à court terme semble d'ailleurs constituer la plainte la plus saillante émise par l'entourage de ces jeunes enfants lorsque ce dernier est interrogé sur les comportements exécutifs dans le quotidien [21, 28]. Ces données ne sont pas sans rappeler l'atteinte de la mémoire de travail fréquemment observée chez les enfants d'âge scolaire [17, 35].

En revanche, il n'existe aucune différence significative entre patients et sujets témoins à la tâche du Brixton, et ce, pour l'ensemble des variables prises en considération. À notre connaissance, aucune étude n'a étudié les capacités de déduction de règles chez les jeunes enfants NF1. Seule une étude [28] a proposé une tâche de classement de cartes qui bien que non superposable à la tâche du Brixton nécessite d'adapter son comportement en fonction de son environnement. Aucune difficulté n'y a été montrée. Chez les enfants d'âge scolaire, et concernant la flexibilité, la littérature tend à confirmer l'idée d'une atteinte de la flexibilité mentale réactive [10, 33] alors que la flexibilité mentale spontanée semble préservée [8, 10, 32].

De façon générale, 56% des patients présentent une atteinte d'une tâche exécutive soit 2 fois plus fréquemment que les contrôles (27%). Lorsque les critères sont plus exigeants (atteinte à deux tâches exécutives), 28% des jeunes patients NF1 présentent une atteinte exécutive, soit presque 6 fois plus que les sujets témoins (5%). Un tiers des jeunes enfants NF1 semblent donc concernés par une atteinte exécutive alors que le taux relevé chez les enfants témoins rappelle la prévalence de trouble d'apprentissage observé dans la population générale.

La troisième hypothèse présumant que les difficultés exécutives rencontrées par les patients se révéleraient indépendantes du niveau d'intelligence est confirmée. En effet, il n'existe aucune corrélation significative entre les deux subtests de la WPPSI-III (Cubes et Information) et les scores exécutifs chez les enfants NF1 et chez les contrôles. Par ailleurs, des analyses complémentaires renforcent ce constat en objectivant l'absence de dissociation, à l'échelle du groupe, entre les performances exécutives des patients présentant un QI inférieur à 95 et ceux ayant un QI égal ou supérieur à 95. Le discret fléchissement intellectuel des patients ne suffit donc pas à expliquer l'atteinte exécutive objectivée et démontre que les troubles exécutifs repérés chez les enfants d'âge préscolaire constituent une atteinte spécifique. Ces observations rejoignent celles réalisées chez les enfants d'âge scolaire où l'altération exécutive persiste

même après la prise en compte de la variable intellectuelle [9, 10]. Sur un plan clinique, ces données montrent que l'évaluation de l'efficacité intellectuelle est un prérequis indispensable mais non suffisant dans l'examen neuropsychologique chez l'enfant et doit impérativement être complétée d'une investigation des FE, et ce, dès l'âge préscolaire. D'un point de vue théorique, ces résultats témoignent d'une relative indépendance entre les ressources intellectuelles et les FE chez les enfants NF1 malgré les liens étroits supposés entre FE et l'intelligence fluide chez les sujets sains à l'image du modèle de Diamond [12] qui définit l'intelligence fluide comme synonyme des capacités de raisonnement et de résolution de problèmes (composantes du « higher-level executive functions »). Ces observations renvoient plus largement aux discussions actuelles sur la relation entre FE et QI [36].

4

Cette étude présente quelques limites qu'il convient de signaler et qui doivent conduire à relativiser nos conclusions. La taille de l'échantillon clinique est relativement faible, bien que non négligeable pour une maladie rare, et des données complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer et affiner nos résultats. Cela est d'autant plus essentiel, compte tenu de l'hétérogénéité des profils neuropsychologiques – et plus globalement du phénotype – relevée chez les enfants présentant une NF1. Par ailleurs, l'exploration des FE s'étant limitée aux aspects « froids », les futures études devront intégrer une exploration de la composante chaude des FE telle que la prise de décision affective. Ceci est d'autant plus important qu'une atteinte de la cognition sociale est suspectée chez les enfants présentant une NF1 [37]. Il est, par ailleurs, essentiel d'envisager une évaluation plus exhaustive et plus fine des FE chez les enfants NF1 d'âge préscolaire, incluant une évaluation du comportement exécutif au quotidien par l'intermédiaire de questionnaires complétés par les parents et les enseignants afin d'offrir une évaluation complémentaire aux tests papier-crayon et au plus proche de la vie quotidienne de l'enfant.

4.5 Conclusion

Les résultats de ce travail sont en faveur de l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif neurodéveloppemental précoce chez les patients présentant une NF1. Les troubles du contrôle exécutif apparaissent variables mais fréquents (cinq à six fois plus que dans la population générale), et indépendants du fléchissement intellectuel relevé par ailleurs malgré les liens théoriques supposés entre intelligence et FE. Sur le plan clinique, ces résultats sont essentiels puisqu'ils témoignent de l'importance d'identifier précocement d'éventuelles difficultés exécutives et donc de proposer un bilan neuropsychologique dès l'âge préscolaire comme cela est préconisé aux États-Unis depuis plus de 20 ans [35]. Ce repérage apparaît d'autant plus fondamental, compte tenu du rôle essentiel des FE dans les apprentissages scolaires [38]. D'un point de vue prospectif, l'investigation des liens entre dysfonctionnement exécutif précoce et les apprentissages scolaires constitue un futur axe de recherche afin de pouvoir appréhender de façon plus fine les répercussions des FE sur le quotidien des jeunes enfants présentant

une NF1 et donc sur leur qualité de vie. De façon complémentaire, la réalisation de travaux longitudinaux s'avérerait particulièrement intéressante pour observer l'évolution des FE non seulement à l'échelle du groupe mais aussi à un niveau individuel.

Cette étude confirme, sur la base de 3 tâches basées sur la performance, la présence de troubles exécutifs chez les enfants avec NF1 âgés de 3 à 6 ans. Elle montre également une relative indépendance de ces troubles en regard des ressources intellectuelles. Elle souligne le caractère indispensable mais non suffisant de l'évaluation de l'efficacité intellectuelle dans l'examen neuropsychologique chez l'enfant et encourage à une investigation approfondie des FE à l'âge préscolaire.

Remerciements

Nous remercions tous les enfants et leurs parents qui ont participé à cette étude. Nous tenons également à remercier l'Association neurofibromatoses et Recklinghausen (ANR) pour son soutien financier et son aide à la réalisation de ce travail.

4.6 Références

1. Evans DG, Howard E, Giblin C, *et al.* Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet* 2010; 152A : 327-32.
2. Levine TM, Materek A, Abel J, *et al.* Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13 : 8-20.
3. Roy A, Barbarot S, Charbonnier V, *et al.* Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology* 2015; 29 : 473-84.
4. Cutting LE, Clements AM, Lightman AD, *et al.* Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: rethinking nonverbal learning disabilities. *Learn Disabil Res Pract* 2004; 19 : 155-65.
5. Lehtonen A, Howie E, Trump D, *et al.* Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion and social competence. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55 : 111-25.
6. Luria AR. Higher cortical functions in man. *New York : Basic Books*, 1966.
7. Seron X, Van der Linden M, Andrès P. Le lobe frontal : à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In : Van der Linden M, Seron X, Le Gall D, Andrès P, éd. Neuropsychologie des lobes frontaux. *Marseille : Solal*, 1999, p. 33-88.

8. Payne JM, Hyman SL, Shores EA, *et al.* Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real-world behaviour. *Child Neuropsychol* 2011; 17 : 313-29.
9. Roy A, Roulin J-L, Charbonnier V, *et al.* Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: a study of action planning. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16 : 1-8.
10. Roy A, Barbarot S, Roulin J-L, *et al.* Is executive function specifically impaired in children with neurofibromatosis type 1? A neuropsychological investigation of cognitive flexibility. *Appl Neuropsychol Child* 2012; 0 : 1-9.
11. Carlson SM. Developmentally sensitive measures of executive function in preschool children. *Dev Neuropsychol* 2005; 28 : 595-616.
12. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013; 64 : 135-68.
13. Monette S, Bigras M. La mesure des fonctions exécutives chez les enfants d'âge préscolaire. *Can Psychol* 2008; 49 : 323-41.
14. Garon N, Bryson SE, Smith IM. Executive functions in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychol Bull* 2008; 134 : 31-60.
15. Klenberg L, Korkman M, Lahti-Nuuttila P. Differential development of attention and executive functions in 3- to 12-year-old finnish children. *Dev Neuropsychol* 2001; 20 : 407-28.
16. Lee K, Bull R, Ho RMH. Developmental changes in executive functioning. *Child Dev* 2013; 84 : 1933-53.
17. Roy A. Fonctions exécutives dans la neurofibromatose de type 1. Approche clinique et critique. Angers : Thèse de doctorat non publiée soutenue à l'Université d'Angers, 2007.
18. Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A, *et al.* Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genet Couns* 1994; 5 : 51-60.
19. Lorenzo J, Barton B, Arnold S, *et al.* Cognitive features that distinguish preschool-age children with neurofibromatosis type 1 from their peers: a matched case-control study. *J Pediatr* 2013; 163 : 1479-83.
20. Lorenzo J, Barton B, Arnold S, *et al.* Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of age. *J Pediatr* 2015; 166 : 1006-12.
21. Sangster J, Shores EA, Watt S, *et al.* The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychol* 2011; 17 : 1-16.
22. Brei NG, Klein-Tasman BP, Schwarz GN, *et al.* Language in young children with neurofibromatosis-1: relations to functional communication, attention, and social functioning. *Res Dev Disabil* 2014; 35 : 2495-504.
23. Lorenzo J, Barton B, Acosta MT, *et al.* Mental, motor, and language development of

toddlers with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2011 ; 158 : 660-5.

24. Klein-Tasman BP, Colon AM, Brei N, *et al.* Adaptive behavior in young children with neurofibromatosis type 1. *Int J Pediatr* 2013 ; 2013 : 690432.

25. Mazzocco MM. Math learning disability and math LD subtypes: evidence from studies of Turner syndrome, fragile X syndrome, and neurofibromatosis type 1. *J Learn Disabil* 2011 ; 34 : 520-33.

26. Er-rafiqi M, Roukoz C, Le Gall D, *et al.* Les fonctions exécutives chez l'enfant : développement, influences culturelles et perspectives cliniques. *Rev Neuropsychol* 2017 ; 9 : 27-34.

27. Duncan J, Emslie H, Williams P, *et al.* Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cognit Psychol* 1996 ; 30 : 257-303.

28. Casnar CL, Klein-Tasman BP. Parent and teacher perspectives on emerging executive functioning in preschoolers with neurofibromatosis type 1: comparison to unaffected children and lab-based measures. *J Pediatr Psychol* 2017 ; 42 : 198-207.

29. Archibalds SJ, Kerns KA. Identification and description of new tests of executive functioning in children. *Child Neuropsychol* 1999 ; 5 : 115-29.

30. Roy A. Les fonctions exécutives chez l'enfant : des considérations développementales et cliniques à la réalité scolaire. *Dev* 2015 ; 7 : 13-40.

31. Lehto JE, Uusitalo AK. Rule detection in preschool-aged children. *Eur J Dev Psychol* 2006 ; 3 : 209-21.

32. Hyman SL, Shores EA, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005 ; 65 : 1037-44.

33. Descheemaeker MJ, Ghesquière P, Symons H, *et al.* Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted neurofibromatosis type 1 children. *J Intellect Disabil Res* 2005 ; 49 : 33-46.

34. Roy A, Roulin J-L, Charbonnier V, *et al.* Exploration des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 : les troubles du contrôle inhibiteur. *Rev Neuropsychol* 2007 ; 17 : 59-98.

35. Ferner RE, Hughes RAC, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci* 1996 ; 138 : 125-33.

36. Roy A. Approche neuropsychologique des fonctions exécutives de l'enfant : état des lieux et éléments de prospective. *Rev Neuropsychol* 2015 ; 7 : 245-56.

37. Payne JM, Porter M, Pride NA, *et al.* Theory of mind in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology* 2016 ; 30 : 439-48.

38. Monette S, Bigras M, Guay MC. The role of the executive functions in school achievement at the end of grade 1. *J Exp Child Psychol* 2011 ; 109 : 158-73.

Chapitre 5

Executive functions in preschool-aged children with neurofibromatosis type 1: value for early assessment

Ce chapitre est la reproduction d'un article soumis pour publication:

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Farges, D., Martin, M., & Roy, A. (2020). Executive functions in preschool-aged children with neurofibromatosis type 1 : value for early assessment. Article en révision.

Cet article est central dans le manuscrit puisqu'il présente les données expérimentales de ce travail de thèse. Les performances à 7 tâches expérimentales basées sur la performance et les plaintes au questionnaire BRIEF-P (parents et enseignants) observées chez 33 enfants avec une NF1 âgés de 3 à 5 ans sont comparées à celles d'un groupe contrôle de 52 enfants. Les liens entre les tests basés sur la performance et les mesures de vie quotidienne sont étudiés.

Marie-Laure Beaussart¹, Sébastien Barbarot^{2,3}, Denis Farges⁴, Ludovic Martin^{5,6} and Arnaud Roy^{1,3,7}

¹Laboratory of Psychology, LPPL EA4638, University of Angers, France

²Department of Dermatology, Nantes University, CHU Nantes, UMR 1280 PhAN, INRA, F-44000 Nantes, France

³Neurofibromatosis Clinic, Nantes University Hospital, France

⁴Pediatrics Department, Angers University Hospital, France

⁵Department of Dermatology, Angers University Hospital, France

⁶Reference Center for Inherited Skin Disorders (MAGEC Nord), Angers University Hos-

pital, France

⁷Reference Center for Learning Disabilities, Nantes University Hospital, France

Abstract

Introduction: Executive functions (EFs) impairment is common in children with neurofibromatosis type 1 (NF1), and could be a major deficiency associated with this medical disorder. However, we still know little about EFs in preschool NF1 despite the challenges associated with early identification. Our study assessed EFs in NF1 children using performance-based tests and daily life questionnaires, which combined the views of parents and teachers. **Method:** Seven classic experimental tasks were used to evaluate EFs in 33 NF1 children aged 3 to 5 years old, and BRIEF-P questionnaires were completed by their parents and teachers. The performance of these children was compared with a control group of 52 healthy children matched in age, gender and socio-cultural status. **Results:** NF1 children have significantly lower scores for 5 out of 7 executive tasks than control children and significantly higher levels of EF concerns in the parent and teacher BRIEF-P ratings. The correlations between performance-based tests and questionnaires are weak. **Conclusions:** Our results support an early executive dysfunction in NF1 children and call for early and systematic assessment of EFs. Both performance-based tests and questionnaires are complementary tools to investigate early EFs dysfunction in children with NF1.

Keywords: neurofibromatosis type 1, executive functions, preschooler, BRIEF-P (Behavior Rating Inventory of Executive Function - Preschool), performance-based tests

5.1 Introduction

NF1 (Neurofibromatosis type 1) or Von Recklinghausen disease is an autosomal dominant neurocutaneous disease with a prevalence of 1 in 3000 to 4000 (National institute of neurological disorders and stroke, 2011). Cognitive impairment is a common complication found in 30-65% of children affected by the disease (Wessel, Gao, Gutmann, & Dunn, 2012). Several recent studies showed brain symptoms typically associated with NF1 (see Nemmi et al, 2019 for a recent review), but the relationship between these specific brain symptoms – e.g., T2-weighted hypersignals on cerebral magnetic resonance imaging called “unidentified bright object”, brain volume, neurotransmitters, morphological and functional atypies particularly identified in frontal networks – and cognitive phenotype is still debated (Baudou *et al.*, 2020). Despite these uncertainties, these anatomical brain features are consistently associated with cognitive disorders (Huijbregts *et al.*, 2015; Loitfelder *et al.*, 2015; Roy *et al.*, 2015; Ribeiro *et al.*, 2015). Beyond a slight reduction in intellectual performance (usually located in the average range), the extent of

neuropsychological impairment associated with NF1 is variable and may affect diverse cognitive functions (for a review, see Lehtonen, Howie, Trump, & Huson, 2013; Levine, Materek, Abel, O'Donnell, & Cutting, 2006; Torres Nupan, Velez Van Meerbeke, Lopez Cabra, & Herrera Gomez, 2017). Among these functions, EFs disorders may be important to the neuropsychological phenotype in NF1 (for meta-analysis, see Beaussart, Barbarot, Mauger, & Roy, 2018).

EFs refer to control skills that allow one's adaption to different daily life situations and the coordination of one's actions towards a specific goal (Luria, 1966; Miyake *et al.*, 2000). EFs include several cognitive processes such as inhibition, working memory, mental flexibility or planning and a hot dimension encompassing affective decision-making, self-regulation and emotional control (Zelazo & Müller, 2002). At preschool age (2-5 years), EFs are usually considered undifferentiated (Diamond, 2013; Lee, Bull, & Ho, 2013) and gradually individualize with age, while remaining relatively interdependent. Consequently, the structure of EFs differs between preschool and school age. At preschool age unitary models or two factors models are predominant (Miller *et al.*, 2012). This development period of EFs, in parallel to the physiological maturation of prefrontal networks, translates into a risk of early vulnerability of executive functioning in several clinical settings (e.g., Campiglia *et al.*, 2014; Canton, Le Gall, Feillet, Bonnemains, & Roy, 2019; Roche *et al.*, 2020). Evaluation of EFs is therefore critical. Performance-based tests and daily life questionnaires provide two possible ways to evaluate EFs. They are often only moderately correlated and therefore considered complementary (around 0.19 according to the weak correlation found by Toplak, West, & Stanovich, 2013).

In school-aged children with NF1, EFs deficits appear frequent and involve all usual EFs abilities (inhibition, working memory, flexibility, planning) in performance-based tests (e.g., Descheemaeker, Ghesquière, Symons, Fryns, & Legius, 2005; Payne, Hyman, Shores, & North, 2011; Payne, Arnold, Pride, & North, 2012; Plasschaert *et al.*, 2016; Roy *et al.*, 2010, 2012, 2015). Disorders of executive control have also been identified in their everyday life thanks to daily life questionnaires completed by parents or teachers, mainly using the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (Champion, Rose, Payne, Burns, & North, 2014; Lehtonen *et al.*, 2015; Payne *et al.*, 2011, Roy *et al.*, 2015). Paradoxically, early exploration of EFs in preschool age remains particularly rare in children with NF1, which is likely due to the lack of validated tools to evaluate EFs before age 6 (Anderson & Reidy, 2012). Several reasons could also explain the scarcity of such studies such as challenges to differentiate EFs from attention or the emerging nature of EFs in preschool age.

Only 4 studies were conducted in this area (see Table 5.1) using groups of 26 to 43 children between the ages of two and a half and 5 years (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Lorenzo, Barton, Acosta, & North, 2011; Lorenzo, Barton, Arnold, & North, 2013; Sangster, Shores, Watt, & North, 2011).

Table 5.1- Studies on executive functions on preschool-aged children with NF1.

Study	Sample		Executive function protocol		Results
	Children with NF1	Controls	Performance-based tests	Questionnaires	
Casnar et Klein-Tasman (2017)	3-5 years (n = 26)	3-5 years (n = 37)	Performance-based tests DF DCCS A not B DA	BRIEF-P (parents and teachers)	A not B (total correct), DF : NF1<C
					DCCS, DA : NF1 = C
					BRIEF-P (parents) WM : NF1> N et C (nonsignificant after control of intellectual functioning) ; EMI : NF1> N
					BRIEF-P (parents) EMI : NF1 = C ; BRIEF-P (parents) : all other scales and indexes : NF1 = C, N
					BRIEF-P (teachers) WM, Plan/organize, EMI, GEC : NF1>N ; Shift : NF1<N
					BRIEF-P (teachers) all other scales and indexes : NF1 = N
					BRIEF-P (teachers) WM and DF : r= -0,39 (nonsignificant after control of intellectual functioning)
Lorenzo et al. (2011)	30 months (n = 33)	30 months (n = 38)		BRIEF-P (parents)	No other significative correlation between BRIEF-P (parents and teachers)
					WM and DCCS, A not B, DA (only the correlations with this scale were studied)
Lorenzo et al. (2013)	40 months (n = 43)	40 months (n = 43)	VF	BRIEF-P (parents)	Shape School (A et B) : NF1<C VF : NF1<C

			Shape School	Tower of Hanoi, DA, BRIEF-P (parents) (all indexes) : NF1 = C
			DA	
			Tower of	
			Hanoi	
Sangster et al. (2011)	4-5 years (n = 26)	4-5 years (n = 21)	BRIEF- P (parents)	BRIEF-P (parents) WM : NF1>C (even after controlling intellectual functionning and SES) BRIEF-P (parents): all others scales/indexes: NF1 = C

Notes. DF : Digits Forward ; DCCS : Dimensional Change Card Sort ; DA : Delayed Alternation ; BRIEF-P : Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool ; WM : Working Memory ; EMI : Emergent Metacognition Index ; GEC : Global Executive Composite ; VF : Verbal Fluency ; N : Normative data ; C : Controls ; SES : Socioeconomic status.

Of these 4 studies, 2 were based exclusively on the Behavior Rating Inventory of Executive Function Preschool questionnaire (BRIEF-P) completed by parents (Lorenzo *et al.*, 2011, Sangster *et al.*, 2011), while the other 2 (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Lorenzo *et al.*, 2013) combined performance-based tests and BRIEF-P. Additionally, only one study (Casnar & Klein-Tasman, 2017) simultaneously proposed the questionnaires to parents and teachers. Performance-based studies (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Lorenzo *et al.*, 2013) show a deficit in EFs for some tasks (i.e., A not B, Digits Forward, Shape School, Verbal fluency) but not for others (i.e., Dimensional Change Card Sort, Delayed Alternation, Tower of Hanoi). Regarding daily life's assessments, the absence of parental complaints in the cohort followed by Lorenzo's team (Lorenzo *et al.*, 2011, 2013) contrasts with those identified in the two other studies, regarding working memory (Casnar & Klein-Tasman 2017; Sangster *et al.*, 2011). The only study using the BRIEF-P combining the ratings of both parents and teachers indicates global executive complaints, specifically for working memory and planning at school (Casnar & Klein-Tasman, 2017). Poor performance in the "Digit Forward" test was also significantly correlated with the working memory scale from the BRIEF-P teacher form ($r = -0.39$).

In this study, we assessed EFs in preschool-aged children with NF1 by combining performance-based tests and daily life questionnaires, including both parents and teachers ratings. We tested the hypothesis that the typical executive dysfunctions displayed by NF1 children would already be present at preschool age. Based on preliminary data on preschool aged children and EF impairment at school age, we specifically predicted that (1) children with NF1 would have significantly lower scores than control participants for performance-based executive tests; (2) parents and teachers ratings would be significantly higher for NF1 than control group, (3) results from tests and questionnaires would be complementary and being moderately correlated. From a clinical point of view, early identification of executive dysfunctions in preschool-aged children with NF1 is essential to help families, teachers and therapists as soon as possible to accompany the child in his development. Finally, investigating the concurrence between performance-based measurements and ratings from parents and teachers will inform the ability of these methods to assess different underlying mental constructs in the case of NF1 as it has already been showed in other contexts (Toplak *et al.*, 2013).

5.2 Method

5.2.1 Participants

Children with NF1 were met during a neuropsychological evaluation between September 2016 and December 2018 in a multidisciplinary competence center specialized in the diagnosis and follow-up of children with NF1. Neuropsychological assessment was routinely and systematically proposed during medical consultations (diagnosis or follow-up) regardless of whether the child had shown learning disabilities. This study was approved by the ethics committee of the

Nantes University Hospital. Before participating, every child's parents received oral and written information about the research and signed a consent form. Each family that we reached agreed to participate.

To be included in our study, children had to be between 3 years old and 5 years and 11 months old and have a NF1 diagnosis based on clinical criteria from the National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (1988). Children for whom the presence of an additional psychiatric or neurological impairment was detected or suspected (other than NF1, or epilepsy or brain tumor in the context of NF1) were excluded. Other exclusion criteria included the completion of a neuropsychological evaluation in the previous 6 months, the presence of elementary sensory disorders (sight, hearing) and the lack of fluency in French, incompatible with the completion of neuropsychological tests. Two children were excluded on the basis of these criteria (one because she was prematurely born, the other because of anoxia). The severity of NF1 was assessed by a physician on the Riccardi Scale (Riccardi & Kleiner, 1977) and collected from the medical records. Riccardi scale quantifies the level of severity from grade 1 (minimal) to grade 4 (severe). The final sample was composed of 33 children (16 girls and 17 boys), 18 of whom had a sporadic NF1 (54.5%) and 14 had a familial NF1 (42.5%). NF1 type could not be determined for 1 child (3%). 17 children had a minimal form of NF1 (i.e., grade 1; 51.52%), 6 a mild form (i.e., grade 2; 18.18%), 1 a moderate form (i.e., grade 3; 3%) and none had a severe form. Severity could not be obtained for 8 children (24.24%).

In order to form the healthy control group, 56 voluntary children were recruited and met through knowledge networks. Some exclusion criteria were added compared to the NF1 group: the absence of a known or suspected diagnosis of NF1, a history of diagnosed or suspected learning disabilities, or intellectual precocity. One child was excluded because intellectual precocity was suspected. Three others were excluded in order to homogenize the parents' level of education between the NF1 and the control groups. Consequently, the final sample of healthy controls was 52 children. The families of every child included in this study agreed to participate.

5.2.2 Materials

Intellectual efficiency

We used the 4th edition of the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-IV; Wechsler, 2014) to assess intellectual efficiency. The indexes of verbal comprehension (VCI), visual spatial (VSI), fluid reasoning (FRI), working memory (WMI), processing speed (PSI) and full scale intelligence quotient (FSIQ) were derived from raw scores by age and French normative data (mean = 100; standard deviation = 15). The NF1 group completed subtests of the WPPSI-IV which allowed the computation of primary index scales (VCI, VSI, FRI, WMI and PSI) and FSIQ. For control children, only the subtests "Block Design" and "Information" were done (mean = 10; standard deviation = 3).

Executive functions

We performed several experimental tasks which have been used in previous studies to assess EFs in preschoolers. Although EFs are often considered undifferentiated at preschool age (Diamond, 2013), tasks were selected according to the structuring of EFs in adults and children (i.e., inhibition, working memory, flexibility) (Lehto *et al.*, 2003; Miyake *et al.*, 2000). Each of those tasks was adapted and pre-tested with a French population

We first used an inhibition task: the *Sun-moon Stroop* (Archibald & Kerns, 1999). This task includes 2 planks made up of 6 lines, each line comprising 5 items representing drawings of suns or moons randomly distributed. After a control condition in which the child had to call the perceived images (sun or moon), an interference condition was proposed in which the child was led to inhibit a visually perceived predominant response (i.e., "sun" for moon and "moon" for sun). Two raw scores were recorded: a success interference score [(number of items successful in interference condition - number of items successful in control condition)/number of items successful in control condition] and an error interference score [number of items failed in interference condition - number of items failed in control condition]. A higher success interference score translates better executive processes. In contrast, a high error interference score suggests executive difficulties. This task has a high level of reliability, with test-retest scores of 0.90 for the interference condition (Archibald & Kerns, 1999) and has been used to assess inhibition in clinical population (Miranda *et al.*, 2015).

An adaptation of the *Hand Game* (Hughes, 1998) was intended to assess the inhibition of a predominant motor response. This task has been used in typically developing preschoolers (Chasiotis *et al.*, 2006; Grabell *et al.*, 2015; Oh & Lewis, 2008). The reliability is very good (Hand conflicting trials Cronbach's alpha = .88) (Chasiotis *et al.*, 2006). The procedure used in this present study (stop criterion and performance rating) is a quite different of the original task (Hughes, 1998). After an imitation condition in which the child had to imitate the gesture presented by the examiner (e.g., closed fist or pointed index finger) (6 trials with different gestures), a conflicting condition asked the child to show a closed fist in response to a pointed index finger and vice versa. Fifteen trials were proposed and one point is awarded for a good immediate response. The number of uncorrected errors (maximum = 15) and the number of self-corrected errors (maximum = 15) in the conflict condition were recorded.

Dimensional Change Card Sort (DCCS) (Zelazo, 2006) is a card ranking task asking the child to alternate between different sorting criteria. This task is widely used and is often described as a measure of cognitive flexibility (Doebel & Zelazo, 2015). Researches suggested good test-retest reliability (Beck *et al.*, 2011). Two target cards representing a red boat and a blue rabbit were presented. In the "pre-switch" phase, the child had to rank 6 cards according to a criterion (color or shape). If successful (score ≥ 5), a "post switch" phase was then proposed asking to sort 6 cards according to the other dimension. The order of the classification criteria was counterbalanced in each group. Children who passed the "post switch" phase (score ≥ 5)

then completed the "border" phase in which the ranking criterion depended on the presence or not of a border on the card. A success score was calculated for each child based on one point awarded per successful phase (maximum score = 3).

An adaptation of the *Brixton* for preschool-aged children (Lehto & Uusitalo, 2006) was then used to assess rule deduction and flexibility. Brixton is an adaptation of the Brixton Anticipation test (Burgess & Shallice, 1996). Initially, this task offers a series of 30 locations by stones (cardboard) and a target represented by a troll. The internal consistency of this task was high (Cronbach's $\alpha = 0.79$) (Lehto & Uusitalo, 2006). In this study, the task consists in guessing under which terracotta pot (among 30 total) a mouse is hidden. Moving rules changed three times. The examiner systematically recalled where the mouse was in the preceding trial (to limit information in working memory) and asked the child where the target was now hiding. After each response of the child, the correct location was revealed. The order of moving rules was counterbalanced in each of the groups (+1, -2, +3; +3, -2, +1). Eight pot displacements were performed for each of the rules. This test consists in deducing the mouse's movement rule and adjusting to the rule changes. A total success score of the correct answers for each of the three displacements rules was calculated (maximum = 24).

Digit span (Wechsler, 2005) was used to assess verbal working memory which is the ability to retain and manipulate verbal information over a short period of time. This type of task is commonly used in the literature at preschool age (Carlson, 2005). In the first part ("digit span forward"), the child was asked to repeat lists of numbers set out by the examiner. In the second part ("digit span backward"), the child had to return lists of numbers but backwards. The longest number succession for each of the two parts was recorded.

Spatial Span (Wechsler & Naglieri, 2009) assesses visuo-spatial working memory which is the ability to memorize and manipulate visuo-spatial information over a short period of time. This type of task has enjoyed extensive use in clinical and experimental studies (Berch *et al.*, 1998). First, the child had to reproduce a sequence of blocks' localization identically to the one shown to him (spatial span forward). Then, the child was asked to reproduce new sequences backwards (spatial span backward). The longest series for each of the two parts was recorded.

The *Children's Gambling Task* (CGT) (Kerr & Zelazo, 2004) evaluates affective decision-making. The goal of this task is to earn as many candies as possible: losses and gains are materialized by Smarties®. Two piles of cards (one with stripes, the other with peas) were offered to the child: one is relatively advantageous (constant gain at 1; loss of 0 or 1 candy), the other relatively disadvantageous (constant gain at 2; loss between 0 and 6 candies). At each draw, the child chose to draw a card from one pile or the other. Fifty draws were made. Four presentation conditions were possible, each was counterbalanced in each of the groups (i.e., verso of the advantageous pile with peas or stripes and vice versa for the disadvantageous pile; advantageous pile to the right or the left of the child and vice versa for the disadvantageous pile). The overall proportion score [(number of advantageous choices/50) - (number of disadvantageous choices/50)] is considered. A high score corresponded to a better performance.

CGT has been mainly used in typically developing preschoolers (Gao *et al.*, 2009; Heilman *et al.*, 2009; Hongwanishkul *et al.*, 2005).

The BRIEF-P questionnaire (Gioia *et al.*, 2003; French adaptation: Roy & Le Gall, 2018) was completed by parents and teachers to study executive difficulties in daily life. T scores for the 5 clinical scales (inhibit, shift, working memory, emotional control, plan/organize), the 3 index scales (Inhibitory Self-Control (ISCI), Flexibility (FI), Emergent Metacognition (EMI)) and the Global Executive Composite (GEC) were calculated (mean = 50; standard deviation = 10) according to French normative data. BRIEF-P has a high level of reliability (Cronbach alpha = .75–.94). Normative and clinical groups have argued in favor of the clinical validity of the tool (Gioia *et al.*, 2003; French adaptation : Roy & Le Gall, 2018). Higher scores are associated with greater executive complaints. In order to ensure the validity of the questionnaires, the procedures outlined in the manual regarding inconsistency and negativity scales were followed (Gioia *et al.*, 2003; French adaptation : Roy & Le Gall, 2018).

5.2.3 Procedure

NF1 were met individually to undergo a neuropsychology evaluation for an average of 2 hours (including at least a 15 minutes break). The assessment of the control children took place at their home. Tests were systematically performed in the same order: intellectual efficiency (WPPSI-IV) then executive tasks (Sun-moon Stroop, Spatial Span, DCCS, Hand Game, Digit Span, Brixton Preschool, CGT). Two copies of the BRIEF-P questionnaire (parent and teacher) were entrusted to parents before the neuropsychological evaluation starts. The research was conducted in accordance with the guidelines of the University of Angers (France) and the ethical standards established by the Helsinki Declaration.

5.2.4 Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the software JASP (0.9.2). Non-parametric tests were used as several scores did not meet the requirements for parametric tests: non-normal distribution (assessed through Shapiro-Wilk tests) and non-homogeneity of variances (Levene tests). We compared the performance of the NF1 group and the control group using Mann-Whitney tests for quantitative variables (scores on performance-based tests, BRIEF-P questionnaires and intelligence tests). We compared the distribution of boys and girls between the two groups using a Chi-square test. Spearman correlation coefficients were computed to assess the correlation between the executive scores obtained on the tests and those of the BRIEF-P for NF1 children for whom both types of data were available (n=31 for correlations with the BRIEF-P supplemented by the parents; n=18 for correlations with BRIEF-P supplemented by teachers). For all statistical tests used, an associated p-value lower than 0.05 was considered significant. Effect sizes were also calculated using biserial correlation coefficients to quantify

differences between two groups. These coefficients were interpreted according to the following effect size thresholds: negligible ($r < 0,10$), small ($0,10 < r < 0,30$), medium ($0,30 < r < 0,50$), large ($r > 0,50$) (Kerby, 2014).

5.3 Results

5.3.1 Sample characteristics

The clinical and demographic characteristics of control children and children with NF1 are presented in Table 5.2. The two groups did not differ in terms of age, socio-cultural level (average level of education of both parents, expressed in years of study since year 2 of primary school) and sex (distribution of boys/girls). NF1 group's performance was lower at the WPPSI-IV Block Design and Information subtests than control children. All WPPSI-IV indexes (i.e., VCI, VSI, FRI, WMI, PSI) and FSIQ are in the average for NF1 (i.e., score between 90 and 109).

Table 5.2 – Demographic and clinical data of the NF1 and healthy control groups.

	Children with NF1 (n=33)			Controls (n=52)			Mann-Whitney		Effect Size
	M	SD	Range	M	SD	Range	U	p	r
Age (months)	56,67	11,27	37 -71	55,75	10,37	36-71	804,5	0,632	
Mean PEL (years)	12,91	2,54	8,5-18,5	13,72	2,16	11-20	1036,5	0,107	
Sex male/female	17/16			27/25			Chi ² = 0,001	0,971	
Block Design (WPPSI-IV)	9,33	2,27	6-15	11,23	2,68	7-19	1199,5	0,002**	0,40
Information (WPPSI-IV)	9,15	2,96	3-15	10,92	2,39	4-16	1163,5	0,006**	0,36
VCI (WPPSI-IV)	94,67	15	67-130						
VSI (WPPSI-IV)	92,61	12,77	75-141						
FRI (WPPSI-IV)	95,67	14,83	68-132						
WMI (WPPSI-IV)	94,58	12,86	67-124						
PSI (WPPSI-IV)	96,33	14,51	65-120						
FSIQ (WPPSI-IV)	93,12	13,59	66-130						

Note. M : mean ; SD : Standard Deviation ; PEL : Parental Education Level ; VCI : Verbal Comprehension Index ; VSI : Visual Spatial Index ; FRI : Fluid Reasoning Index ; WMI : Working Memory Index ; PSI : Processing Speed Index ; FSIQ : Full Scale Intelligence Quotient.

p < .05. **p < .01. *p < .001*

5.3.2 Performance-based tests

Results from executive tasks are presented in Table 5.3. Performance in the NF1 group is significantly lower (all $p < 0.05$) in the Hand Game (number of uncorrected errors), the Brixton (total success score) and the Digit Span (forward span) than in the control group. NF1 children also tend to get poorer performances ($p < .10$) than controls in the Sun-Moon Stroop (success interference score), Digit Span (backward span) and Spatial Span (backward span). Overall, the effect sizes are small. There were no significant differences in the DCCS and CGT scores between NF1 and control children.

	NF1 (n=33)		Controls (n=52)		Mann-Whitney		Effect size
	M	SD	M	SD	U	p	r
<i>Sun-moon Stroop</i>							
Success interference score	-0,55	0,25	-0,46	0,20	938,50	0,070(*)	0,25
Error interference score	5,45	6,10	5,06	7,23	694,00	0,556	
<i>Hand Game</i>							
Uncorrected errors	1,78	2,62	1,00	2,57	465,50	0,013*	-0,31
Self-corrected errors	1,41	1,67	2,20	2,12	816,50	0,122	
<i>DCCS</i>							
Success score	1,76	0,83	1,75	0,65	845,00	0,895	
<i>Brixton Preschool</i>							
Total success score	10,42	5,73	13,90	6,00	1071,50	0,012*	0,33
<i>Digit Span</i>							
Forward span	2,90	0,61	3,29	0,80	982,00	0,031*	0,26
Backward span	0,93	1,11	1,47	1,26	936,5	0,067(*)	0,22
<i>Spatial Span</i>							
Forward span	2,94	1,30	3,31	1,18	939,00	0,357	
Backward span	1,32	1,38	1,84	1,38	978,00	0,058(*)	0,24
<i>CGT</i>							
Overall proportion score	0,21	0,55	0,04	0,46	678,00	0,105	

TABLEAU 5.3 : Scores on executive performance based-tests in children with NF1 and controls.

Notes. M : Mean; SD : Standard Deviation; DCCS : Dimensional Change Card Sort; CGT : Children Gambling Task. (*) $p < .10$ * $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .001$; values of $p < .10$ are considered to tend to be significant.

5.3.3 BRIEF-P ratings

The results from the BRIEF-P questionnaire (parents and teachers) are presented in Table 5.4. Higher BRIEF-P scores indicate higher levels of perceived problems. Regarding the parent form, the score for NF1 children is significantly higher for the GEC ($p < .05$, small effect size) and for the EMI ($p < .01$, small to medium effect size) than for control children, which is related to high scores in working memory ($p < .001$, small to medium effect size) and plan/organize ($p < .05$,

small effect size) scales. The other indexes and scales do not differ significantly between the two groups. For the BRIEF-P teacher form and relative to control children, the NF1 scores are also significantly higher for GEC and EMI (all $p < .05$, small to medium effect sizes), with a significant difference in the working memory scale ($p < .05$, average effect size), while the inhibit scale showed a significant trend ($p < .07$, small effect size). The other scores do not show a significant difference

Table 5.4 – BRIEF-P scores for patient and control groups.

	NF1		Controls		Mann-Whitney		Effect size
	M	SD	M	SD	U	p	r
<i>BRIEF- P (parents)</i>	<i>(n=31)</i>		<i>(n=50)</i>				
Inhibit	50,61	13,82	45,42	8,48	616,50	0,124	-0,21
Emotional control	49,29	12,70	47,98	9,93	772,50	0,984	-0,00
Shift	51,90	10,56	48,70	9,74	622,00	0,136	-0,20
Working memory	56,06	14,10	46,34	8,33	447,00	0,001***	-0,42
Plan/organize	53,71	12,78	47,12	9,72	538,50	0,022*	-0,31
ISCI	50,00	13,70	46,18	9,20	670,00	0,309	-0,14
FI	50,58	11,10	47,92	9,87	668,00	0,300	-0,14
EMI	55,42	13,96	46,36	8,88	471,50	0,003**	-0,39
GEC	53,00	13,95	45,84	8,7	560,00	0,037*	-0,28
<i>BRIEF- P (teachers)</i>	<i>(n=18)</i>		<i>(n=37)</i>				
Inhibit	48,89	10,19	44,16	5,97	230,00	0,061(*)	-0,31
Emotional control	46,78	4,89	45,70	3,54	296,50	0,509	-0,11
Shift	47,39	6,21	49,08	8,46	355,50	0,562	0,10
Working memory	57,17	13,89	46,35	7,62	181,00	0,006**	-0,46
Plan/organize	51,72	11,64	46,70	7,43	248,00	0,127	-0,26
ISCI	47,94	8,83	44,19	5,32	263,00	0,209	-0,21
FI	46,61	5,40	46,75	5,64	325,00	0,993	0,00
EMI	55,44	12,88	46,51	7,39	199,50	0,016*	-0,40
GEC	51,11	9,90	44,72	5,60	202,00	0,025*	-0,38

Note. M : Mean ; SD : Standard Deviation ; Inhibitory Self-Control Index : ISCI ; Flexibility Index : FI ; Emergent Metacognition Index : EMI ; Global Executive Composite : GEC.

p < .05. **p < .01. *p < .001*

5.3.4 Correlations between performance-based tests and BRIEF-P

The analysis of correlations between executive tasks and BRIEF-P is presented in Table 5.5. There is no significant correlation between executive tasks and the parents BRIEF-P GEC score. However, the inhibit ($r=.48$) and shift scales ($r=-.38$) are significantly correlated ($p<.05$) respectively with the Hand Game (self-corrected errors) and Digit Span (backward span). For the teacher BRIEF-P, the GEC score correlates significantly with the total score at the Brixton ($r=-0,51$) ($p<.05$). The inhibit ($r=.53$) and emotional control ($r=.52$) scales are also significantly correlated ($p<.05$) with the Hand Game (uncorrected errors). Scatterplots for significant correlations are presented in Figure 5.1.

		Parents (n=31)		Teachers (n=18)	
		GEC	Scales	GEC	Scales
<i>Digit Span</i>	Forward span	0,15		-0,11	
	Backward span	-0,03	Shift* (-0,38)	-0,18	
<i>Spatial Span</i>	Forward span	0,08		-0,26	
	Backward span	-0,05		-0,05	
<i>Sun-moon Stroop</i>	Success interference score	0,12		0,07	
	Error interference score	-0,15		-0,16	
<i>Hand Game</i>	Uncorrected errors	0,07		0,42	Inh.* (0,53) Em. Control* (0,52)
	Self-corrected errors	0,24	Inh.* (0,48)	0,33	
<i>Brixton Preschool</i>	Total success score	-0,09		-0,51*	
<i>DCCS</i>	Success score	-0,01		-0,23	
<i>CGT</i>	Overall proportion score	0,25		0,08	

TABLEAU 5.5 : Analysis of correlations (Spearman) in patients between performance-based tests and BRIEF-P data.

Notes. GEC : Global Executive Composite; Inh. : Inhibit; Em. Control : Emotional Control; DCCS : Dimensional Change Card Sort; CGT : Children Gambling Task * $p<.05$; ** $p<.01$; *** $p<.001$

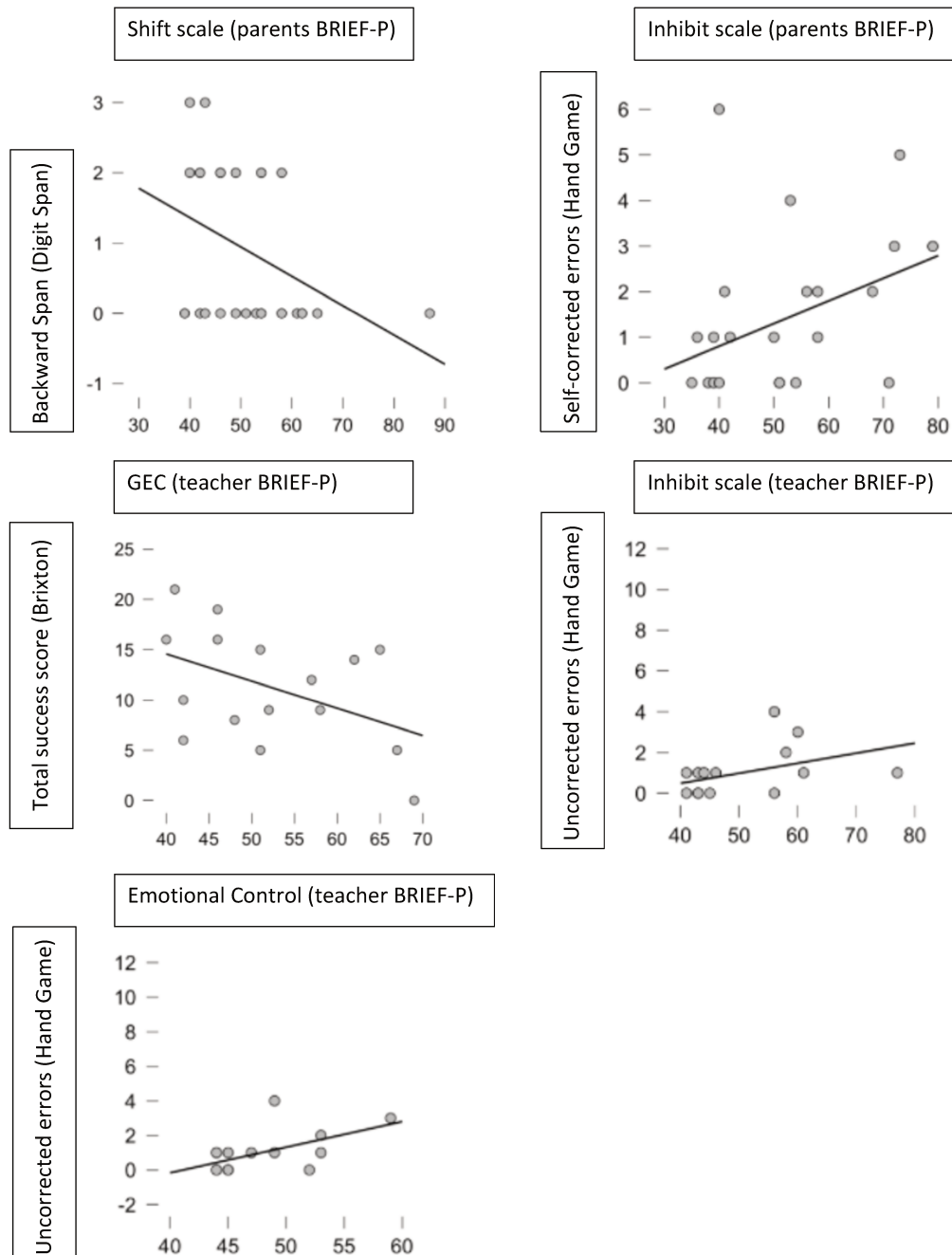


FIGURE 5.1 : Scatterplots showing correlation patterns between performance-based tests and BRIEF-P data.

5.4 Discussion

The purpose of this study was to explore EFs characteristics in children with NF1 at preschool age (3-5 years) by cross-checking two types of measures (performance-based tests and questionnaires) and by associating parents and teachers' views. In accordance with our first hypothesis, preschoolers with NF1 have significantly lower executive scores than control participants on performance-based tests. Specifically, NF1 children showed lower performances on 5 out of the 7 executive tasks proposed. In Digit Span, the small forward span observed in NF1 suggests low storage capacity in auditory-verbal working memory, in accordance with results of previous studies (Casnar & Klein-Tasman, 2017). At the same task, NF1 children also tend to have a weaker backward span, suggesting that the associated handling component is also difficult to mobilize. Regarding visuo-spatial working memory, short-term storage appears to be preserved, as it has also been shown in previous works (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Lorenzo *et al.*, 2013). However, handling skills tend to be impaired in children with NF1. The fragility of working memory abilities in young children with NF1 is consistent with the deficits found in these two modalities at school age (Champion *et al.*, 2014; Hyman, Shores, & North, 2005; Payne *et al.*, 2011; 2012; Plasschaert *et al.*, 2016). Therefore, at preschool age, families and teachers of NF1 children should prioritize visuo-spatial information better than auditive-verbal information to facilitate learning or daily life.

At the Hand Game, children with NF1 make more uncorrected errors than control children, thus showing an early disruption of motor response inhibition as has already been shown in other studies with A non B or shape school tasks (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Lorenzo *et al.*, 2013). The success interference score at Sun-moon Stroop also tends to be lower in the NF1 group than in the control group, which reinforces the idea that children with NF1 have challenges inhibiting prepotent verbal or non-verbal response. This is consistent with the inhibition deficit we already observed at school age with Stroop or go/no go tasks (Descheemaeker *et al.*, 2005; Ferner, Hughes, & Weinman, 1996; Plasschaert *et al.*, 2016; Ribeiro, Violante, Bernardino, Edden, & Castelo-Branco, 2015).

Moreover, NF1 children have a lower success score at the Brixton than control children, which means more difficulty to deduce a rule and to adjust flexibly to a change in it. The fact that young NF1 children do not differ from controls at DCCS, like what other authors have found (Casnar & Klein-Tasman, 2017), suggests that the flexibility mechanisms involved in these two so-called flexibility tasks differ slightly. It is possible that the deduction rule component mobilized at Brixton is more demanding in terms of working memory (maintaining the current rule and the direction of mouse movement) and behavioural inhibition. In fact, Brixton is the most playful test we used in this study. In this context, the emotional stakes are higher and require more EF to be successful at the Brixton than at other tasks. Clinically, the arousal overflows observed in children during the Brixton support this hypothesis.

Finally, NF1 children do not differ significantly from controls at the CGT. The floor effect

observed for this task suggests that it is difficult for such young children and prevents us from concluding on the real affective decision-making abilities of preschoolers. It is likely that affective decision-making abilities are not sufficiently mature to perceive impairment in young children with NF1. Indeed, developmental trajectory of affective and cognitive aspects of EF are different. “Hot” EFs may follow a delayed trajectory relative to the cognitive dimension of EF (Zelazo & Carlson, 2012).

Our results confirm an impairment of the executive sub-components in NF1 children as identified in adults or school-aged children (Lehto *et al.*, 2003; Miyake *et al.*, 2000). However, EFs are interdependent and these impairments are likely to collectively stem from the undifferentiated nature of EFs at preschool age. Our findings consolidate the idea of lasting executive dysfunction in NF1 children, which is probably the result of an atypical development of fronto-sub-cortical circuits (Beaussart *et al.*, 2018). We found no difference between sporadic and familial NF1 based on performance-based tests or BRIEF-P questionnaires (unpublished data). It suggests that sporadic versus familial transmission did not, or very moderately, influence executive performance as much as others cognitive dimensions (Barton & North, 2004; Dilts *et al.*, 1996; Ferner *et al.*, 1996; Hyman *et al.*, 2005). Consequently, our study suggests that clinicians should perform a systematic evaluation of EFs before the age of 6 whatever the transmission of NF1 (sporadic versus familial). The clinical evaluation should include several measures of EF.

Our second hypothesis assumed that parents and teachers ratings would be significantly higher for NF1 than control group, which is partially validated. At the group level, parents and teachers generally report similar difficulties: the GEC, EMI and working memory scale scores are significantly higher in NF1 children in both contexts. The preponderance of working memory impairments is consistent with the results reported by some studies which have offered BRIEF-P to children with NF1 (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Sangster *et al.*, 2011). However, the planning/organization difficulties specifically reported by parents in BRIEF-P in our study, are different from the findings of the two previous studies mentioned above. But teachers still pointed out the same difficulties as in our study in one of them (Casnar & Klein-Tasman, 2017).

While an executive dysfunction is therefore observable by relatives of young children with NF1, only certain components of the EFs are concerned (i.e., working memory and planning/organization) (Champion *et al.*, 2014; Lehtonen *et al.*, 2015; Payne *et al.*, 2011; Roy *et al.*, 2015). In addition to EFs, it is also possible that the BRIEF-P assess attention. The functional impact of the executive disorders in NF1 children seems to be precocious, both at home and at school, but, to some extent, more discreet than at school age. This may also be attributable to lower and/or narrower expectations for EF skills in preschool versus school-age children. Daily life questionnaires should therefore be submitted to parents and teachers during a neuropsychological evaluation.

Finally, we found moderate correlations between tests and questionnaire scores. Several significant correlations were identified between the tests and the BRIEF-P parents (inhibit scale and Hand Game; shift scale and Digit Span) and teachers (inhibit, emotional control scales and

Hand Game). Inhibition problems identified by both parents and teachers are correlated with children's performance in the Hand Game. Thus, it is possible to consider the inhibition deficit of a motor response as a point of convergence between the neuropsychological exam and the complaints. At school, problems of emotional control are associated with difficulties in the Hand Game. The lack of inhibition in this test is revealed in daily life, and particularly at school, by a difficulty to implement an effective inhibitory control in order to regulate emotional responses. In addition, flexibility problems at home appear to be associated with lower performance in the Digit Span test suggesting that working memory difficulties that would be perceived as a flexibility problem by parents. Finally, performance at the Brixton test seems to be associated with a more general complaint of EFs at school, possibly due to the playful and less structured nature of this task which is closer to daily life situations. There is therefore redundancy between performance tests and parents and teachers' questionnaires for some tasks (Hand Game) but not for others (Digit Span, Brixton). This finding confirms that the degree of correlation between measurements and daily life experience vary depending on the context (house versus school). Nevertheless, the vast majority of test and questionnaire results are not significantly correlated as was already shown by studies in preschool (Casnar & Klein-Tasman, 2017) and school-aged NF1 children (Payne *et al.*, 2011) or in other contexts such as prematurity and ADHD (Mahone & Hoffman, 2007; O'Meagher, Norris, Kemp, & Anderson, 2018). Performance-based tests and questionnaires of executive function assess different underlying mental constructs. They provide different types of information for clinicians. In fact, it seems critical that the clinical evaluation of EFs in young children with NF1 includes both performance-based tests and daily life questionnaires, as these two approaches are largely complementary (Toplak *et al.*, 2013). Together, they allow an integrative overview of the disease and a better understanding of the functioning of the child in its environment.

Nevertheless, there are some limitations that should make us consider our results with caution. First, our clinical sample size is relatively small and therefore limiting our statistical power. But it should be highlighted that it is in fact quite large for a rare disease and for such young children. Then, the methodology differed slightly between two groups: control participants were tested in their home and only two subtests of WPPSI-IV were given to them. In contrast, NF1 participants were tested during a neuropsychological evaluation at the Nantes University Hospital and have performed 10 subtests of WPPSI-IV. This discrepancy could have impacted the observed differences in performance. It is also possible that low-level processes may affect EF performances. Another study would be needed to investigate this aspect. Moreover, the small number of existing standardized tools evaluating EFs in children forced us to use experimental tests which have not been previously validated (excluding BRIEF-P). Finally, it would be interesting to investigate the effect of age to clarify the extent to which EF disorders occur between 2 and 5 years old. Such study would require a much larger sample size and a longitudinal approach. Finally, gathering neuroradiological data about NF1 participants would also be interesting in order to characterize the link between EF impairment and cerebral features.

In conclusion, children suffering from NF1 seem to display several indicators of executive dysfunction from the age of 3 onwards. These dysfunctions are perceptible through both performance-based tests and daily life experiences at home and at school. The few significant correlations between these two types of measures warrant their associated use in the context of neuropsychological evaluations, in order to promote an early identification of EFs disorders before the age of 6. An early identification of executive dysfunction is essential in order to inform families, caregivers and teachers, and thus promote the accompanying of the child as soon as possible and limit the impact of NF1 on daily life.

Cette étude montre que le trouble des FE est perceptible avant l'âge de 6 ans chez les enfants avec une NF1 à la fois par l'intermédiaire des tests basés sur la performance mais aussi à travers des indicateurs de vie quotidienne, à la maison et à l'école. Le peu de corrélations significatives entre ces 2 types de mesures justifie de les associer dans le cadre du bilan neuropsychologique.

Acknowledgments

We thank all the children and their parents who participated in this study. We would also like to thank the Association neurofibromatoses and Recklinghausen (ANR) for its financial support, trust and assistance in carrying out this work.

Disclosure of interest

The authors report no conflict of interest

5.5 References

- Anderson, P. J., & Reidy, N. (2012). Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychology Review*, 22(4), 345-360.
- Archibald, S. J., & Kerns, K. A. (1999). Identification and description of new tests of executive functioning in children. *Child Neuropsychology*, 5(2), 115-129.
- Barton, B., & North, K. (2004). Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 46(8), 553-563.
- Baudou, E., Nemmi, F., Biotteau, M., Maziero, S., Peran, P., & Chaix, Y. (2020) Can the Cognitive Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Be Explained by Neuroimaging? A Review. *Frontiers in Neurology*, 10:1373.

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Mauger, C., & Roy, A. (2018). Systematic review and meta-analysis of executive functions in preschool and school-age children with neurofibromatosis type 1. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(9), 977-994.

Beck, D. M., Schaefer, C., Pang, K., & Carlson, S. M. (2011). Executive function in preschool children: Test–retest reliability. *Journal of Cognition and Development*, 12, 169–193.

Berch, D.B., Krikorian, R., & Huha, E.M. (1998). The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain and Cognition*, 38(3), 317-338.

Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex*, 32, 241 – 259.

Campiglia, M., Seegmuller, C., Le Gall, D., Fournet, N., Roulin, J.-L., & Roy, A. (2014). Assessment of everyday executive functioning in children with frontal or temporal epilepsies. *Epilepsy & Behavior*, 39, 12-20.

Canton, M., Le Gall, D., Feillet, F., Bonnemains, C., & Roy, A. (2019). Neuropsychological Profile of Children with Early and Continuously Treated Phenylketonuria: Systematic Review and Future Approaches. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 25(6), 624-643.

Carlson, S. M. (2005). Developmentally sensitive measures of executive function in preschool children. *Developmental Neuropsychology*, 28, 595–616.

Casnar, C. L., & Klein-Tasman, B. P. (2017). Parent and teacher perspectives on emerging executive functioning in preschoolers with neurofibromatosis type 1: comparison to unaffected children and lab-based measures. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(2), 198-207.

Champion, J. A., Rose, K. J., Payne, J. M., Burns, J., & North, K. N. (2014). Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(5), 468-474.

Chasiotis, A., Kiessling, F., Campos, D., & Hofer, J. (2006). Theory of mind and inhibitory control in three cultures: Conflict inhibition predicts false belief understanding in Germany, Costa Rica and Cameroon. *International Journal of Behavioral Development*, 30(3), 249–260.

Descheemaeker, M.-J., Ghesquière, P., Symons, H., Fryns, J. P., & Legius, E. (2005). Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(1), 33-46.

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.

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.

Doebel, S. & Zelazo, P. D. (2015). A meta-analysis of the Dimensional Change Card Sort: Implications for developmental theories and the measurement of executive function in children.

Developmental Review journal, 38, 241-268.

Ferner, R. E., Hughes, R. A. C., & Weinman, J. (1996). Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *Journal of the Neurological Sciences*, 138(1–2), 125-133.

Gao, S., Wei, Y., Bai, J., Lin, C., & Li, H. (2009). Young children's affective decision-making in a gambling task: does difficulty in learning the gain/loss schedule matter? *Cognitive Development*, 24(2), 183-191.

Gioia, G., Espy, K., & Isquith, P. (2018). BRIEF-P : Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives – Version préscolaire (adapté par A. Roy, & D. Le Gall). Hogrefe.

Grabell, A. S., Olson, S. L., Miller, A. L., Kessler, D. A., Felt, B., Kaciroti, N., Wang, L., & Tardif, T. (2015). The impact of culture on physiological processes of emotion regulation: a comparison of US and Chinese preschoolers. *Developmental Science*, 18(3), 420–435.

Heilman, R. M., Miu, A. C., & Benga, O. (2009). Developmental and sex-related differences in preschoolers' affective decision making. *Child Neuropsychology*, 15, 73-84.

Hongwanishkul, D., Happaney, K.R., Lee, W. S., & Zelazo, P.D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: age-related changes and individual differences. *Developmental Neuropsychology*, 28, 617-644.

Hughes, C. (1998). Finding Your Marbles: Does Preschoolers' Strategic Behavior Predict Later Understanding of Mind? *Developmental Psychology*, 34(6), 1326–1339.

Huijbregts, S. C., Loitfelder, M., Rombouts, S. A., Swaab, H., Verbist, B. M., Arkink, E. B., Van Buchem, M. A., & Veer, I. M. (2015). Cerebral volumetric abnormalities in neurofibromatosis type 1: associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7(1), 1-9.

Hyman, S. L., Shores, E. A., & North, K. N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 65(7), 1037-1044.

Kerby, D. S. (2014). The simple difference formula: an approach to teaching nonparametric correlation. *Comprehensive Psychology*, 3, 1.

Kerr, A., & Zelazo, P. D. (2004). Development of "hot" executive function: The children's gambling task. *Brain and Cognition*, 55(1), 148-157.

Lee, K., Bull, R., & Ho, R. M. (2013). Developmental changes in executive functioning. *Child Development*, 84(6), 1933-1953.

Lehto, J. E., & Uusitalo, A-K. (2006). Rule detection in preschool-aged children. *European Journal of Developmental Psychology*, 3, 209-221.

Lehtonen, A., Garg, S., Roberts, S. A., Trump, D., Evans, D. G., Green, J., & Huson, S. M. (2015). Cognition in children with neurofibromatosis type 1: data from a population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57(7), 645-651.

Lehtonen, A., Howie, E., Trump, D., & Huson, S. M. (2013). Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(2), 111-125.

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(1), 8–20.

Lorenzo, J., Barton, B., Acosta, M. T., & North, K. (2011). Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatrics*, 158(4), 660-665.

Lorenzo, J., Barton, B., Arnold, S. S., & North, K. N. (2013). Cognitive features that distinguish preschool-age children with neurofibromatosis type 1 from their peers: A matched case-control study. *Journal of Pediatrics*, 163(5), 1479–1483.

Luria, A. R. (1966). Higher cortical functions in man. New-York: Basic Books.

Mahone, E. M., & Hoffman, J. (2007). Behavior ratings of executive function among preschoolers with ADHD. *Clinical Neuropsychologist*, 21(4), 569-586.

Miller, M. R., Giesbrecht, G. F., Müller, U., Mcinerney, R. J., & Kerns, K. A. (2014). A Latent Variable Approach to Determining the Structure of Executive Function in Preschool Children. *Journal of Cognition and Development*, 133, 395–423.

Miranda, A., Colomer, C., Mercader, J., Fernández, M. I., & Presentación, M. J. (2015). Performance-based tests versus behavioral ratings in the assessment of executive functioning in preschoolers: Associations with ADHD symptoms and reading achievement. *Frontiers in Psychology*, 6:545, 1–10.

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(1), 49-100.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (1988). Neurofibromatosis. *Archives of Neurology*, 45, 575-578

Nemmi, F., Cignetti, F., Assaiante, C., Maziero, S., Audic, F., Péran, P., & Chaix, Y. (2019). Discriminating between neurofibromatosis-1 and typically developing children by means of multimodal MRI and multivariate analyses. *Human Brain Mapping*, 40(12), 3508-3521.

Oh, S., & Lewis, C. (2008). Korean preschoolers' advanced inhibitory control and its relation to other executive skills and mental state understanding. *Child Development*, 79(1), 80–99.

O'Meagher, S., Norris, K., Kemp, N., & Anderson, P. (2019). Examining the relationship between performance-based and questionnaire assessments of executive function in young preterm children: Implications for clinical practice. *Child Neuropsychology*, 25(7), 899-913.

Payne, J. M., Arnold, S. S., Pride, N. A., & North, K. N. (2012). Does attention-deficit-hyperactivity disorder exacerbate executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(10), 898-904.

Payne, J. M., Hyman, S. L., Shores, E. A., & North, K. N. (2011). Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychology*, 17(4), 313-329.

Plasschaert, E., Van Eylen, L., Descheemaeker, M.-J., Noens, I., Legius, E., & Steyaert, J. (2016). Executive functioning deficits in children with neurofibromatosis type 1 : the influence of intellectual and social functioning. *American Journal of Medical Genetics*, 171, 348-362.

Ribeiro, M. J., Violante, I. R., Bernardino, I., Edden, R. A. E., & Castelo-Branco, M. (2015). Abnormal relationship between GABA, neurophysiology and impulsive behavior in neurofibromatosis type 1. *Cortex*, 64, 194-208.

Riccardi, V.M., & Kleiner, B. (1977). Neurofibromatosis: a neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems. *Birth Defects Original Articles Series*, 13, 131-138.

Roche, J., Câmara-Costa, H., J.-L., Chevignard, M., Frappaz, D., Guichardet, K., Benkhaled, O., Kerrouche, B., Prodhomme, J., Kieffer-Renaux, V., Le Gall, D., & Roy, A. (2020). Assessment of everyday executive functioning using the BRIEF in children and adolescents treated for brain tumor. *Brain injury*, 34(4), 583-590.

Roy, A., Barbarot, S., Charbonnier, V., Gayet-Delacroix, M., Stalder, J.-F., Roulin, J.-L., & Le Gall, D. (2015). Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology*, 29(3), 473-484.

Roy, A., Barbarot, S., Roulin, J.-L., Charbonnier, V., Fasotti, L., Stalder, J.-F., & Le Gall, D. (2012). Is executive function specifically impaired in children with neurofibromatosis type 1? A Neuropsychological Investigation of Cognitive Flexibility. *Applied Neuropsychology: Child*, 3, 94-102.

Roy, A., Roulin, J.-L., Charbonnier, V., Allain, P., Fasotti, L., Barbarot, S., Stalder, J.-F., Terrien, A., & Le Gall, D. (2010). Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: a study of action planning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 1056-1063.

Sangster, J., Shores, E. A., Watt, S., & North, K. N. (2011). The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychology : A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 17(1), 1–16.

Toplak, M. E., West, R. F., & Stanovich, K. E. (2013). Practitioner Review : Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct ? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2), 131-143.

Torres Nupan, M. M., Velez Van Meerbeke, A., López Cabra, C. A., & Herrera Gomez, P. M. (2017). Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1, *Frontiers in Pediatrics*, 5 : 227.

Violante, I. R., Ribeiro, M. J., Silva, E. D., & Castelo-branco, M. (2013). Gyrification, cor-

tical and subcortical morphometry in neurofibromatosis type 1 : an uneven profile of developmental abnormalities, *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5, 3.

Wechsler, D. (2005). Echelle d'intelligence pour enfants, Quatrième Edition : WISC-IV. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Wechsler, D. (2014). Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants, Quatrième Edition : WPPSI-IV. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Wechsler, D. & Naglieri, J. (2009). WNV – Echelle non verbale d'intelligence de Wechsler. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Wessel, L. E., Gao, F., Gutmann, D. H., & Dunn, C. M. (2012). Longitudinal analysis of developmental delays in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 28(12), 1689-1693.

Zelazo, P. D. (2006). The Dimensional Change Card Sort (DCCS): a method of assessing executive function in children. *Nature Protocols*, 1(1), 297-301.

Zelazo, P. D., & Carlson, S. M. (2012). Hot and cool executive function in childhood and adolescence: development and plasticity. *Child Development Perspectives*, 6(4), 354-360.

Zelazo, P.D., & Müller, U. (2002). Executive functions in typical and atypical development. In U. Goswami (Ed.), *Handbook of Childhood Cognitive Development* (pp. 445-469). Oxford: Blackwell.

Chapitre 6

Analyses complémentaires

L'enjeu de ce chapitre est d'approfondir notre travail. Ainsi, dans une première section nous proposons d'examiner de façon plus précise le dysfonctionnement exécutif dans la vie quotidienne. Pour ce faire, une analyse des scores cliniquement significatifs à la BRIEF-P en termes de fréquence, ainsi qu'une comparaison des observations des parents et enseignants sont réalisées. Dans une seconde section, l'étude des profils permet d'analyser l'hétérogénéité du dysfonctionnement exécutif. Elle offre également la possibilité d'observer à l'échelle individuelle les liens entre les scores exécutifs, les plaintes exécutives et attentionnelles et plusieurs variables (âge, efficacité intellectuelle).

6.1 Fonctions exécutives et vie quotidienne chez les jeunes enfants atteints d'une neurofibromatose de type 1

Cette section est rédigée au format article mais n'a pas encore été soumise pour publication :

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Farges, D., Martin, M., & Roy, A. (2020). Fonctions exécutives et vie quotidienne chez les jeunes enfants atteints d'une neurofibromatose de type 1. Article en préparation.

Marie-Laure BEAUSSART-CORBAT¹, Sébastien BARBAROT^{2,3}, Denis FARGES⁴, Ludovic MARTIN^{5,6}, & Arnaud ROY^{1,3,7}

¹Laboratoire de Psychologie, LPPL EA4638, Université d'Angers, 49045 Angers cedex 1, France

²Service de Dermatologie, CHU Nantes, UMR 1280 PhAN, INRA, 44000 Nantes, France

³Centre de compétence nantais de neurofibromatose, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex 1, France

⁴Service de Pédiatrie, CHU Angers, 49100 Angers, France

⁵Service de Dermatologie, CHU Angers, 49100 Angers, France

⁶Centre de Référence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique NORD (MAGEC), CHU Angers, 49100 Angers, France

⁷Centre référent des troubles d'apprentissage, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex 1, France

Résumé

Objectifs : Le dysfonctionnement exécutif constituerait une caractéristique centrale chez les enfants avec une neurofibromatose de type 1 (NF1). L'évaluation de son retentissement dans la vie quotidienne à la maison et à l'école reste cependant très rare malgré les enjeux liés au repérage précoce des troubles des FE. Cette étude a pour objectif de décrire le comportement exécutif des enfants d'âge préscolaire avec une NF1 dans plusieurs contextes environnementaux. Le but est également de confronter le point de vue des parents et des enseignants dans la description de celui-ci. **Méthode :** L'inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives- version préscolaire (BRIEF-P : Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool) a été complété par les parents et par les enseignants de 31 enfants avec une NF1 âgés de 3 à 5 ans. Les observations de ces derniers ont été comparées à celles réalisées auprès d'un groupe de contrôles sains de 47 enfants équivalents en âge, genre et niveau socio-culturel. **Résultats :** Les plaintes montrent une prédominance des difficultés en mémoire de travail au domicile et à l'école chez les enfants avec une NF1. Les parents font également part de problèmes de planification/organisation. L'analyse des scores cliniquement significatifs montre cependant que la majorité des fonctions exécutives (FE) peut être concerné par un déficit. Les observations des parents et des enseignants sont comparables et congruentes. **Discussion :** Cette étude confirme la présence de plaintes exécutives repérables précocement dans la vie quotidienne, à la fois au domicile et à l'école chez les enfants avec une NF1. Si les plaintes des parents et des enseignants se rejoignent globalement, la prise en compte des observations dans plusieurs environnements est essentielle pour une meilleure compréhension des FE.

Mots-clés : neurofibromatose de type 1, fonctions exécutives, enfant d'âge préscolaire, BRIEF (Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives – version préscolaire), vie quotidienne

6.1.1 Introduction

La neurofibromatose de type (NF1) fait partie des maladies rares les plus fréquentes et touche environ 1 personne sur 3000 à 4000 individus (National institute of neurological disorders and stroke, 2011). Si elle est essentiellement caractérisée par des manifestations dermatologiques,

des complications sur le plan orthopédique, ophtalmologique, neurologique, endocrinien, viscéral, vasculaire et cognitif peuvent s'associer (pour une revue, voir Gutmann *et al.*, 2017). Les troubles neuropsychologiques constituent une complication courante chez les enfants avec une NF1, retrouvés chez 30 à 65% d'entre eux (Krab *et al.*, 2009 ; Wessel *et al.*, 2012). La majorité des études constate un léger fléchissement de l'efficacité intellectuelle (généralement située en zone moyenne) associé à des difficultés dans de nombreux domaines cognitifs tels que le langage oral et écrit, le traitement visuo-spatial, les praxies, l'attention et les fonctions exécutives (FE) (Cutting *et al.*, 2004 ; Lehtonen *et al.*, 2013 ; Levine *et al.*, 2006 ; Torres Nupan *et al.*, 2017). Le dysfonctionnement exécutif pourrait d'ailleurs constituer une caractéristique centrale chez les enfants atteints de NF1 (pour une méta-analyse voir Beaussart *et al.*, 2018).

Les FE correspondent à un ensemble de processus de haut niveau qui permettent la régulation du comportement, son adaptation et son organisation en fonction d'un but précis (Luria, 1966 ; Miyake *et al.*, 2000). Elles sont essentielles pour la qualité de vie et pour la réussite scolaire mais aussi plus largement pour le développement cognitif, social et psychologique (Diamond, 2013). La mémoire de travail, l'inhibition, la flexibilité cognitive et la planification sont souvent assimilées à une composante « froide » des FE, qui n'implique pas au premier plan d'aspects émotionnels (Dennis, 2006 ; Diamond, 2013 ; Lehto *et al.*, 2003). Au contraire, une dimension chaude est sollicitée dans des situations impliquant de manière importante des aspects affectifs, émotionnels ou motivationnels. Elle englobe la prise de décision affective, les capacités d'autorégulation du comportement et de contrôle émotionnel (Zelazo & Müller, 2002).

Depuis plusieurs années, et en complément aux tests basés sur la performance, une approche comportementale des FE dans la vie quotidienne est préconisée, compte tenu des corrélations modérées entre ces deux types de mesure (Toplak *et al.*, 2013). Chez les enfants avec NF1 d'âge scolaire, 13 études auprès de groupes composés de 10 à 199 enfants âgés entre 5 ans et 18 ans ont ainsi appréhendé les FE dans la vie quotidienne à l'aide de questionnaires comportementaux telle que la Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (voir Tableau 6.1.1). Les parents font part de plaintes exécutives globales qui intéressent l'ensemble des dimensions interrogées, que ce soit du point de vue des aspects métacognitifs ou de la régulation comportementale (e.g., Champion *et al.*, 2014 ; Lehtonen *et al.*, 2015 ; Payne *et al.*, 2011 ; Roy *et al.*, 2015). A notre connaissance et pour cette classe d'âge, aucune étude n'a étudié les plaintes exécutives en milieu scolaire en comparaison à des normes ou à des sujets contrôles.

A l'âge préscolaire, seules 4 études constituées de groupes de 26 à 43 enfants âgés entre 2 ans et demi et 5 ans ont étudié les FE avec le questionnaire Behavior Rating Inventory of Executive Function - Preschool (BRIEF-P) (Casnar & Klein-Tasman, 2017 ; Lorenzo *et al.*, 2011, 2013 ; Sangster *et al.*, 2011). Les conclusions montrent une absence de plainte parentale dans la très jeune cohorte suivie par l'équipe de Lorenzo (30 et 40 mois) (Lorenzo *et al.*, 2011, 2013). Celles-ci contrastent avec celles des 2 autres études, qui indiquent chez des enfants légèrement plus âgés (3 à 5 ans) des difficultés en mémoire de travail (Casnar & Klein-

Tasman 2017 ; Sangster *et al.*, 2011). La seule étude effectuée auprès d'enseignants témoigne de plaintes exécutives, plus spécifiquement en mémoire de travail et en planification (Casnar & Klein-Tasman, 2017). L'analyse des profils exécutifs proposée par Casnar et Klein-Tasman (2017) souligne la fréquence élevée des problèmes observés en mémoire de travail par les parents (score $T \geq 60$ pour 46% des enfants) ou les enseignants (score $T \geq 60$ pour 50% des enfants). Dans presque un tiers des cas (score $T \geq 60$ pour 31%) le contrôle émotionnel fait l'objet de plaintes au domicile. Les observations des parents et des enseignants sont significativement corrélées uniquement pour la mémoire de travail ($r=.39$). En raison du nombre très limité d'études dans ce domaine, en particulier celles visant à comparer les plaintes en fonction du contexte, les objectifs de ce travail étaient (1) de décrire le comportement exécutif au domicile et à l'école des enfants d'âge préscolaire avec une NF1 à l'aide de la BRIEF-P, en comparant les scores entre les patients et des contrôles sains, mais aussi en étudiant la proportion d'enfants concernés par une altération des différentes composantes exécutives ; (2) de confronter le point de vue des parents et des enseignants dans la description de ce comportement. Sur la base des données existantes, nous faisons l'hypothèse que (1) les plaintes parentales relatives aux troubles des FE seraient plus élevées chez les patients en comparaison aux contrôles et concerneraient plus spécifiquement la mémoire de travail (Casnar & Klein-Tasman, 2017 ; Sangster *et al.*, 2011) ; (2) les plaintes des enseignants concernant les FE seraient significatives, globales (retrouvées au score GEC) et concerneraient plus particulièrement la mémoire de travail et la planification/organisation (Casnar & Klein-Tasman, 2017) ; (3) les observations des parents et des enseignants seraient faiblement corrélées en dehors de la mémoire de travail (Casnar & Klein-Tasman, 2017).

Tableau 6.1. Synthèse des études utilisant la BRIEF ou la BRIEF-P auprès d'enfants avec une NF1.

Etudes	Patients Nombre ; Age	Groupes de comparaison appariés	Questionnaires	Variables étudiées	Conclusions
Casnar & Klein- Tasman, 2017	26 ; 3-5 ans	37 contrôles (avec quelques frères/sœurs) ^{a,b,c}	BRIEF-P parents BRIEF-P enseignants	ICI, IF, IME, GEC, 5 échelles	BRIEF-P (parents) : MDT : NF1> N et C (ne persiste pas après contrôle du QI) ; IME : NF1> N BRIEF-P (parents) IME : NF1 = C ; BRIEF-P (parents) : toutes les autres échelles/ indices : NF1 = C, N BRIEF-P (parents) % NF1 cliniquement significatifs (score T ≥60) : contrôle émotionnel : 31%, MDT : 46%, IME : 50% ; GEC : 31% BRIEF-P (enseignants) : MDT, planification/organisation, IME, GEC : NF1>N ; flexibilité : NF1<N BRIEF-P (enseignants) toutes les autres échelles/indices : NF1 = N BRIEF-P (enseignants) % NF1 cliniquement significatifs (score T ≥60) : MDT : 50%, IME : 42%
Champion et al., 2014	46 ; 7-17 ans		BRIEF parents	IRC, IM, GEC	NF1>N (tous les indices)
Coutinho et al., 2016	78 ; 5-18 ans		BRIEF parents	IRC, IM	IM : 28% des NF1 significatifs (score T ≥65) IRC : 19% des NF1 significatifs (score T ≥65)
Gilboa et al., 2014	23 ; 8-16 ans	19 contrôles (avec quelques frères/sœurs) ^{a,b}	BRIEF parents	8 échelles	NF1>C (initiation, MDT, planification/organisation, organisation matériel)
Huijbregts et al., 2015	15 ; âge moyen = 12,9 ans	12 contrôles ^{a,b}	BRIEF parents	GEC	NF1>C (GEC)
Lehtonen et al., 2015	32 ; 6-16 ans		BRIEF parents	IRC, IM, GEC, 8 échelles	NF1>N (toutes les échelles et indices) BRIEF % NF1 cliniquement significatifs (score T ≥65) : entre 25% (initiation) et 50% (MDT) pour l'ensemble des échelles et indices
Loitfelder et al., 2015	14 ; âge moyen = 12,49 ans	9 contrôles ^{a,b}	BRIEF parents	GEC	NF1>C (GEC)
Lorenzo et al., 2011	33 ; 30 mois	38 contrôles ^{a,b,c}	BRIEF-P parents	ICI, IF, IME, GEC	NF1 = C (tous les indices)
Lorenzo et al., 2013	43 ; 40 mois	43 contrôles ^{a,b,c}	BRIEF-P parents	ICI, IF, IME, GEC	NF1 = C (tous les indices)
Payne et al., 2011	168 ; 6-16 ans	39 frères/sœurs ^{a,b}	BRIEF parents	IRC, IM, GEC, 8 échelles	NF1>frères/sœurs (toutes les échelles et indices) BRIEF % NF1 cliniquement significatifs (score T ≥65) : entre 26% (inhibition, flexibilité) et 43% (contrôle) pour l'ensemble des échelles et indices
Plasschaert et al., 2016	42 ; 8-18 ans	50 contrôles ^{a,b} 50 TSA ^{a,b}	BRIEF parents	GEC, 4 échelles : inhibition, flexibilité, MDT, planification/organisation	NF1>C (toutes les échelles et indices) (persiste après contrôle du QI) NF1<TSA (GEC, inhibition, flexibilité, planification/organisation) (persiste après contrôle du QI)
Pride et al., 2010	46 ; 10-16 ans	30 contrôles ^{a,b}	BRIEF parents	IRC, IM, GEC, 8 échelles	NF1>C (flexibilité, contrôle émotionnel, contrôle, IRC, GEC)
Pride et al., 2012	192 NF1 dont 60 avec TDAH 6-16 ans	52 frères/sœurs ^b	BRIEF parents BRIEF enseignants (pour patients)	BRIEF parents : IRC, IM, GEC BRIEF enseignants : IRC, IM	BRIEF parents : NF1 avec et sans TDAH > frères/sœurs (tous les indices) BRIEF enseignants : NF1 avec TDAH>NF1 sans TDAH (IRC, IM)
Remigereau et al., 2017	18 ; 7-14 ans		BRIEF parents	IRC, IM, GEC, 8 échelles	NF1>N (MDT, planification/organisation, IM)
Roy et al., 2015	36 ; 7-12 ans		BRIEF parents	IRC, IM, GEC	NF1>N (tous les indices)
Sangster et al., 2011	20 ; 4-5 ans	18 contrôles	BRIEF-P parents	ICI, IF, IME, GEC, 5 échelles	NF1>C (MDT) (persiste après contrôle du QI et NSE)

					NF1 = C (toutes les autres échelles/indices)
Ullrich et al., 2010	10 ; 10-16 ans	6 frères/soeurs ^{a,b}	BRIEF parents	IRC, IM, GEC	NF1>frères/soeurs (IM, GEC)

Notes. BRIEF-P : Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool ; ICI : Indice de Contrôle Inhibiteur ; IF : Indice de Flexibilité ; IME : Indice de Métacognition Emergente ; GEC : score exécutif global ; MDT : Mémoire de travail ; N : Normes ; C : Contrôles ; QI : Quotient intellectuel ; BRIEF : Behavior Rating Inventory of Executive Function ; IRC : Indice de Régulation Comportementale ; IM : Indice de Métacognition ; TSA : Trouble du Spectre Autistique ; TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité ; NSE : Niveau socio-économique ; ^a âge ; ^b sexe ; ^c niveau socio-économique.

6.1.2 Méthode

Participants

Trente-cinq enfants âgés de 3 à 5 ans 11 mois avec une NF1 diagnostiquée selon les critères cliniques du "National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement" (1988), ont été rencontrés dans un centre de compétence pluridisciplinaire spécialisé pour le diagnostic et le suivi des enfants atteints d'une NF1 entre Septembre 2016 et Décembre 2018. La participation à l'étude était basée sur le volontariat et systématiquement proposée lors des consultations médicales (de diagnostic ou de suivi), que l'enfant présente ou non des troubles neuropsychologiques. Les critères d'exclusion étaient les suivants : présence ou suspicion d'une atteinte psychiatrique ou neurologique (autre que la NF1, ou épilepsie ou tumeur cérébrale dans le cadre de la NF1), réalisation d'un bilan neuropsychologique dans les 6 mois précédents, présence de troubles sensoriels élémentaires (vue, audition) ou maîtrise insuffisante du français incompatibles avec la réalisation des épreuves neuropsychologiques. Aucune famille n'a refusé de participer à cette recherche. Deux enfants ont été exclus sur la base de ces critères (l'un avec des antécédents de prématurité, l'autre ayant présenté une anoxie), deux autres en raison de l'absence de retour des questionnaires parents et enseignants. La sévérité de la NF1 a été évaluée par un médecin selon l'échelle de Riccardi (1977) et recueillie dans le dossier médical. L'échelle de Riccardi permet de définir la sévérité de la maladie du grade 1 (frustre) au grade 4 (sévère). L'échantillon final était de 31 enfants (16 filles et 15 garçons), dont 16 avec une NF1 de forme sporadique (51,6%) et 14 avec une forme familiale (45,2%). La forme n'était pas déterminée pour 1 enfant (3,2%). Au sein de l'échantillon clinique, la sévérité de la NF1 se répartit de la façon suivante : 15 présentaient une forme frustre (48,4%), 7 une forme bénigne (22,6%), 1 une forme modérée (3,2%). Les données n'ont pas pu être obtenues pour 8 enfants (25,8%). Cinquante-six enfants volontaires recrutés par le biais de réseaux de connaissance ont été rencontrés afin de constituer le groupe contrôle. Les critères d'exclusion étaient les mêmes que pour les patients, en plus de l'absence de diagnostic de NF1 connu ou suspecté, d'antécédents de troubles d'apprentissage diagnostiqués ou suspectés, d'une précocité intellectuelle. Parmi les familles sollicitées, aucune n'a refusé la participation de son enfant. Toutefois, un enfant a dû être retiré de l'étude en raison d'une suspicion de précocité intellectuelle. Deux ont été exclus suite à l'absence de retour de l'ensemble des questionnaires. Six autres ont été exclus des analyses afin que le niveau socio-culturel soit homogène entre le groupe patient et le groupe contrôle. Au total, l'échantillon final d'enfants contrôles s'élevait à 47. Les caractéristiques démographiques des groupes patient et contrôle sont décrites dans le tableau 6.2. Les deux groupes sont équivalents en termes d'âge, de genre (répartition garçons/filles) et de niveau socio-culturel (moyenne du niveau d'étude des deux parents, exprimée en années d'études depuis le CP).

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local de l'hôpital. Avant de participer volontairement à la recherche, tous les parents des enfants ont reçu une information orale et

écrite sur la recherche et ont signé un formulaire de consentement.

	Enfants NF1 (n=31)			Contrôles (n=47)			Analyses statistiques	
	M	ET	Etendue	M	ET	Etendue	U	p
Age moyen (mois)	56,87	10,99	37-71	56,13	10,4	36-71	692,0	0,713
NSC moyen (années)	12,77	2,55	8,5-18,5	13,53	1,95	11,0-17	889,0	0,101
Répartition garçon/fille	15/16			25/22			Chi ² =0,173	0,678

TABLEAU 6.2 : Caractéristiques générales des groupes patients et contrôles.

Evaluation

L'adaptation et la standardisation française du questionnaire BRIEF-P a été utilisée (Gioia & al., 2003; adaptation française : Roy & Le Gall, 2018). Les parents et les enseignants sont interrogés sur plusieurs dimensions du comportement des enfants relatif aux FE dans la vie quotidienne. Le questionnaire BRIEF-P est composé de 63 items, auxquels les parents et/ou enseignants doivent répondre sur une échelle de Likert à 3 points selon la fréquence du comportement de l'enfant : « jamais » (1 point), « parfois » (2 points), ou « souvent » (3 points). Les 63 items sont repartis en 5 échelles cliniques mesurant différents aspects des FE. Le regroupement de ces échelles permet de former 3 indices : *inhibition et contrôle émotionnel* déterminent l'Indice de Contrôle Inhibiteur (ICI), *flexibilité et contrôle émotionnel* celui de Flexibilité (IF), *mémoire de travail et planification/organisation* celui de Métacognition Emergente (IME). Le score exécutif global (GEC) est calculé à partir de l'ensemble des échelles et fournit une mesure du fonctionnement exécutif dans sa globalité. Pour chaque échelle et indice, les scores bruts sont convertis en scores T (moyenne = 50; écart-type = 10) selon l'âge et le genre de l'enfant sur la base de l'étalonnage français. Un score T égal ou supérieur à 65 est considéré comme cliniquement significatif. Plus le score est élevé, plus les préoccupations concernant les FE sont importantes. Afin de s'assurer de la validité des questionnaires, les procédures indiquées dans le manuel concernant les échelles d'incohérence et de négativité ont été respectées. La fidélité du questionnaire a notamment été vérifiée à l'aide de mesures de consistance interne considérées comme élevées (Cronbach alpha = .75–.94) pour les échantillons normatifs français parents et enseignants. Des groupes normatifs et cliniques arguent en faveur de la validité clinique de l'outil (Gioia *et al.*, 2003; adaptation française : Roy & Le Gall, 2018).

Procédure

Deux exemplaires du questionnaire BRIEF-P étaient confiés aux parents. L'un à compléter par eux-mêmes, l'autre à transmettre à l'enseignant de leur enfant. Ces questionnaires faisaient

partie d'une étude plus large sur le fonctionnement exécutif chez les enfants d'âge préscolaire atteints d'une NF1 et ont ainsi été transmis en amont d'un bilan neuropsychologique réalisé pour chacun des enfants.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel JASP (0.9.2). Le traitement des données a été effectué à l'aide de tests non paramétriques puisque les conditions d'application de tests paramétriques n'étaient pas respectées : distribution non normale des scores (test de Shapiro-Wilk) et non homogénéité des variances (test de Levene). Ainsi, les scores T de la BRIEF-P (parents et enseignants) des patients ont été comparés à ceux des contrôles à l'aide du test de Mann Whitney. La proportion de patients et de contrôles présentant un score cliniquement significatif (score $T \geq 65$) et la taille d'effet (coefficient de corrélation bisérielle) ont également été reportés. Ce dernier est interprété selon les seuils suivants : négligeable ($r < 0,10$), petit ($r < 0,30$), moyen ($r < 0,50$), grand ($r \geq 0,50$). A titre indicatif, le pourcentage de score $T \geq 60$ a également été reporté afin de faciliter la comparaison de nos données à celles de Casnar et Klein-Tasman (2017). La comparaison des scores aux questionnaires BRIEF-P parents et enseignants a été réalisée avec le test de Wilcoxon. Des corrélations de Spearman ont permis d'examiner la convergence des scores aux questionnaires BRIEF-P parents et enseignants. Pour compléter cette dernière analyse, la congruence des évaluations des parents et des enseignants a été étudiée en utilisant une méthodologie similaire à celle de Chevignard *et al.* (2017). Ainsi, à partir du score T défini comme normal (score $T < 65$) ou déficitaire (score $T \geq 65$), les évaluations des parents et des enseignants ont été classées en 4 catégories : scores congruents déficitaires, scores congruents normaux, scores incongruents avec déficit uniquement du point de vue des parents, scores incongruents avec déficit uniquement selon les enseignants. Pour tous les tests statistiques utilisés, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

6.1.3 Résultats

BRIEF-P parents

Le tableau 6.3 présente les résultats obtenus à la BRIEF-P parents pour les 31 patients de l'échantillon. Les scores pour les patients sont significativement accrus pour l'IME ($p < 0,01$, taille d'effet moyenne) en lien avec des scores élevés pour les échelles de mémoire de travail ($p < 0,01$, taille d'effet moyenne) et de *planification/organisation* ($p < 0,05$, taille d'effet petite). Le score GEC tend vers la significativité ($p < 0,08$, taille d'effet petite). Les autres scores n'observent pas de différence significative. Le pourcentage de patients avec des scores considérés comme pathologiques (score $T \geq 65$) est relativement élevé pour les échelles de *mémoire de travail* (29%), d'*inhibition* (19,4%) et pour les scores IME (25,8%), ICI (19,3%) et GEC (25,8%)

(entre 0% et 4,3% selon les échelles et indices pour les contrôles). Pour le *contrôle émotionnel*, la *planification/organisation* et l'IF, le taux de patients concernés est plus modéré (12,9 à 16,1% versus de 4,3 à 8,5% pour les contrôles). La fréquence des difficultés pour la *flexibilité* est comparable entre les deux groupes (9,7% pour les patients versus 12,8% pour les contrôles).

Tableau 6.3- Scores des patients à la BRIEF-P parents et enseignants comparés aux contrôles.

Echelles et indices	Enfants NF1				Contrôles				Analyses statistiques		
	M	ET	%		M	ET	%		U	p	r
<i>BRIEF-P parents</i>		<i>n=31</i>	Score T $\geq$ 65	Score T $\geq$ 60		<i>n=47</i>	Score T $\geq$ 65	Score T $\geq$ 60			
Inhibition	50,61	13,82	19,4	19,4	45,89	8,52	4,3	9	598,5	0,185	-0,18
Contrôle émotionnel	49,29	12,70	16,1	16,1	48,38	9,99	8,5	13	746,5	0,858	0,03
Flexibilité	51,90	10,56	9,7	19	48,94	9,91	12,8	23	595,5	0,174	-0,18
MDT	56,06	14,10	29	35	46,83	8,35	4,3	11	440,0	0,003**	-0,40
Planification/organisation	53,71	12,78	12,9	39	47,57	9,79	6,4	17	524,5	0,037*	-0,28
ICI	50,00	13,70	19,3	23	46,68	9,25	2,1	9	652,0	0,437	-0,11
IF	50,58	11,10	12,9	19	48,34	9,93	4,3	9	645,5	0,399	-0,11
IME	55,42	13,96	25,8	42	46,89	8,87	4,3	13	463,5	0,007**	-0,36
GEC	53,00	13,95	25,8	32	46,43	8,62	0	9	551,0	0,070(*)	-0,24
<i>BRIEF-P enseignants</i>		<i>n=18</i>			<i>n=35</i>						
Inhibition	48,89	10,19	5,6	17	44,20	6,10	2,9	2,9	219,5	0,069(*)	-0,30
Contrôle émotionnel	46,78	4,89	0	0	45,91	3,49	0	0	291,0	0,652	-0,08
Flexibilité	47,39	6,21	0	6	49,03	8,42	8,8	8,8	337,5	0,542	0,10
MDT	57,17	13,89	44,4	44,4	46,37	7,83	5,7	5,7	168,5	0,006**	-0,47
Planification/organisation	51,72	11,64	11,1	17	46,77	7,56	5,7	9	232,0	0,118	-0,26
ICI	47,94	8,84	5,6	11	44,31	5,40	0	3	252,0	0,237	-0,20
IF	46,61	5,40	0	0	46,85	5,53	0	3	311,0	0,931	0,02
IME	55,44	12,88	33,3	44	46,57	7,61	5,7	9	186,0	0,015*	-0,41
GEC	51,11	9,90	16,7	22	44,79	5,71	0	3	194,5	0,032*	-0,36

Note. M : moyenne; ET : Ecart-Type; % : Proportion de sujets avec des scores cliniquement significatifs; r : coefficient de corrélation bisérielle ; BRIEF-P : Behavior Rating Inventory of Executive Function- Preschool ; MDT : Mémoire de travail ; ICI : Indice de Contrôle Inhibiteur ; IF : Indice de Flexibilité ; IME : Indice de Métacognition Emergente ; GEC : score exécutif global

(*) $p < .10$ * $p < .05$ ** $p < .01$ *** $p < .001$

BRIEF-P enseignants

L'analyse statistique des résultats à la BRIEF-P enseignant pour les 18 patients pour lesquels nous disposons de ce questionnaire (les parents de 2 enfants ont refusé de transmettre le questionnaire à l'enseignant, pour les 11 autres l'enseignant n'a pas répondu) est présentée dans le tableau 6.3. Les scores sont significativement plus élevés chez les patients pour l'échelle de *mémoire de travail* ($p < 0,01$, taille d'effet moyenne) et pour les indices IME et GEC ($p < 0,05$, taille d'effet moyenne). L'échelle d'inhibition tend à être significativement supérieure ($p < 0,08$, taille d'effet moyenne). Les enseignants observent plus fréquemment des difficultés significatives chez les patients pour la *mémoire de travail* (44,4%), l'IME (33,3%) et le score GEC (16,7%) en comparaison aux contrôles (entre 0 et 5,7% selon les échelles et indices). La fréquence des plaintes est plus modérée pour l'*inhibition* et la *planification* (respectivement 5,6 et 11,1%, contre 2,9 et 5,7% pour les contrôles). Les difficultés de *contrôle émotionnel* (0%), de *flexibilité* (0%) et pour ICI (5,6%) et IF (0%) ne sont pas plus fréquentes chez les patients (respectivement 0 et 8,8% chez les contrôles).

Comparaison BRIEF-P parents et enseignants

La comparaison des scores aux échelles et indices des questionnaires BRIEF-P parents et enseignants des 18 patients pour lesquels nous disposons des 2 questionnaires est présentée dans le tableau 6.4. Aucune différence significative n'est observée entre les réponses des parents et des enseignants pour l'ensemble des échelles et indices. Les corrélations entre les réponses des parents et des enseignants sont significatives et élevées pour 2 des 5 échelles : *inhibition* ($r = .72$; $p < .001$) et *mémoire de travail* ($r = .71$; $p < .01$) et pour 3 des 4 indices : GEC ($r = .74$; $p < .001$), IME ($r = .68$; $p < .01$), ICI ($r = .67$; $p < .01$). La corrélation pour l'échelle *planification/organisation* est moyenne et tend à la significativité ($r = .46$; $p < 0,10$). Pour les autres échelles (*contrôle émotionnel*, *flexibilité*) et indices (IF) les corrélations sont négligeables à petites et non significatives.

Tableau 6.4- Comparaison des réponses des parents et des enseignants au questionnaire BRIEF-P pour les patients pour lesquels les deux questionnaires étaient disponibles.

Echelles et indices	Parents (n=18)			Enseignants (n=18)			Analyses statistiques			
	M	ET	%	M	ET	%	W	p	Corr. bisér.	r de Spearman
Inhibition	50,50	13,44	17	48,89	10,19	6	79,50	0,906	-0,07	0,72***
Contrôle émotionnel	47,78	11,02	11	46,78	4,89	0	69,50	0,959	-0,18	0,23
Flexibilité	52,22	12,04	11	47,39	6,21	0	94,00	0,187	0,10	-0,25
MDT	57,83	14,18	33	57,17	13,89	44	86,50	0,653	0,01	0,71**
Planification/organisation	53,89	14,06	17	51,72	11,64	11	99,00	0,297	0,16	0,46(*)
ICI	49,33	12,63	17	47,94	8,84	6	73,00	0,816	-0,15	0,67**
IF	49,61	11,80	17	46,61	5,40	0	89,00	0,569	0,04	0,06
IME	56,67	14,65	28	55,44	12,88	33	73,00	0,477	-0,15	0,68**
GEC	53,22	14,39	22	51,11	9,90	17	59,00	0,363	-0,31	0,74***

Note. M : moyenne ; ET : Ecart-type ; % : Proportion de patients avec scores cliniquement significatifs (score $T \geq 65$) ; corr. Bisér : coefficient de corrélation bisérielle ; MDT : Mémoire de travail ; ICI : Indice de Contrôle Inhibiteur ; IF : Indice de Flexibilité ; IME : Indice de Métacognition Emergente ; GEC : score exécutif global ; W : Wilcoxon

() $p < .10$ * $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .001$*

L'analyse de la congruence des réponses aux questionnaires BRIEF-P parents et enseignants est présentée dans le tableau 6.5. Elle indique des taux de congruence globale élevés pour l'ensemble des échelles et indices (entre 72,2 et 88,9%). Lorsque le score T à la BRIEF-P parents et/ou enseignants est cliniquement significatif ($T \geq 65$), le taux de congruence est plus faible mais non négligeable pour la *mémoire de travail* (55,6%) et l'IME (57,1%). Celui-ci se situe entre 16,7 et 33,3% pour les échelles d'*inhibition*, de *planification* et les indices ICI et GEC. Il est nul pour le *contrôle émotionnel*, la *flexibilité* et l'IF (0% pour chacun).

Echelles et indices	Congruence		Incongruence		Taux de congruence	
	Déficit ($T \geq 65$)	Score normal ($T < 65$)	Déficit Parent ($T \geq 65$)	Déficit Enseignant ($T \geq 65$)	Globale	En cas de score déficitaire
Inhibition	1	15	2	0	16/18 (88,9%)	1/3 (33,3%)
Contrôle émotionnel	0	16	2	0	16/18 (88,9%)	0/2 (0%)
Flexibilité	0	16	2	0	16/18 (88,9%)	0/2 (0%)
MDT	5	9	1	3	14/18 (77,8%)	5/9 (55,6%)
Planification/organisation	1	14	2	1	15/18 (83,3%)	1/4 (25%)
ICI	1	15	2	0	16/18 (88,9%)	1/3 (33,3%)
IF	0	15	3	0	15/18 (83,3%)	0/3 (0%)
IME	4	11	1	2	15/18 (83,3%)	4/7 (57,1%)
GEC	1	12	3	2	13/18 (72,2%)	1/6 (16,7%)

TABLEAU 6.5 : Caractéristiques générales des groupes patients et contrôles.

6.1.4 Discussion

Cette étude avait pour objectif d'explorer le dysfonctionnement exécutif dans la vie quotidienne des enfants NF1 âgés de 3 à 5 ans. La confrontation des points de vue des parents et des enseignants, jusqu'à présent très peu réalisée dans ce contexte clinique (une seule étude à notre connaissance), a permis d'enrichir les connaissances sur l'altération des FE en s'intéressant au comportement des enfants à la fois au domicile et à l'école. Notre première hypothèse selon laquelle les plaintes parentales au sujet des FE seraient plus élevées chez les patients au regard des contrôles, et plus spécifiquement en ce qui concerne la mémoire de travail, est validée. En effet, les plaintes parentales concernent les échelles de mémoire de travail et de planification/organisation. Celles-ci se répercutent sur l'IME et dans une moindre mesure sur le score GEC. En adéquation avec les études précédentes (Casnar & Klein-Tasman, 2017 ; Sangster *et al.*, 2011), l'atteinte de la mémoire de travail est prépondérante (taille d'effet moyenne) et constitue la plainte majeure. Plus d'un quart des parents (29%) constate un déficit de cette composante chez leur enfant, soit environ 6 fois plus fréquemment que dans la population contrôle. Dans une moindre mesure, mais toujours de façon significative la planification/organisation (taille d'effet petite) constitue une source de difficultés pour en-

viron 12,9% des enfants avec NF1 (soit 2 fois plus fréquemment que pour les contrôles). Si les problèmes de planification/organisation au domicile n'ont pas été retrouvés dans d'autres travaux, ils ont cependant été signalés en milieu scolaire (Casnar & Klein-Tasman, 2017). L'inhibition, le contrôle émotionnel et la flexibilité ne constituent pas une plainte significative conformément aux autres études réalisées auprès d'enfants avec NF1 d'âge préscolaire (Casnar & Klein-Tasman, 2017 ; Sangster *et al.*, 2011). Les problèmes d'inhibition sont toutefois relativement fréquents et concernent environ 1 patient sur 5 (19,4%) - soit 4,5 fois plus que chez les contrôles en termes de fréquence. L'absence de plainte significative au sujet du contrôle émotionnel témoigne d'une efficacité de la capacité à moduler des réponses émotionnelles de façon appropriée chez les jeunes patients selon leurs parents. Elle suggère une préservation de la dimension affective des FE à cet âge (tout du moins du contrôle émotionnel) ou a minima une absence de retentissement suffisant pour être perceptible dans la vie quotidienne. Les enfants avec NF1 restent néanmoins deux fois plus concernés par une atteinte de cette dimension que leurs pairs (16,1% versus 8,5%). Enfin, les jeunes patients ne se distinguent pas des sujets tout-venant en ce qui concerne la flexibilité, laquelle présente un risque d'altération comparable entre les patients et contrôles (respectivement 9,7% et 12,8%). Un dysfonctionnement exécutif semble donc précocement perçu au domicile. Le risque d'altération des FE est élevé pour la mémoire de travail et la planification/organisation bien que l'ensemble des domaines (hormis la flexibilité) soit concerné par ce risque - 12,9 à 29% des enfants touchés quelle que soit l'échelle. Le score GEC reflète ces observations et tend à indiquer davantage de problèmes exécutifs selon les parents : 25,8% d'entre eux font part d'un dysfonctionnement exécutif au domicile alors qu'il n'existe pas de plainte significative globale parmi les contrôles. Le risque d'atteinte des FE est élevé chez les jeunes enfants avec NF1 mais semble néanmoins moins accru qu'à l'âge scolaire. Chez les 6-16 ans, toutes les dimensions exécutives sont altérées et plus fréquemment (entre 25 et 50% selon les échelles et indices ; voir Lehtonen *et al.*, 2015 ; Payne *et al.*, 2011). Si un déficit en mémoire de travail est très fréquemment retrouvé à l'âge scolaire (Gilboa *et al.*, 2014 ; Lehtonen *et al.*, 2015 ; Payne *et al.*, 2011 ; Plasschaert *et al.*, 2016 ; Remigereau *et al.*, 2017), il ne semble pas autant contraster que chez les 3-5 ans en regard des autres composantes des FE. Les plaintes exécutives semblent devenir de plus en plus importantes à mesure que les enfants grandissent, et en particulier à l'âge scolaire. Les difficultés exécutives chez les enfants avec NF1 sont possiblement sous-estimées chez les plus jeunes, ou se manifestent de manière plus marquée avec l'entrée dans les apprentissages et la complexification des interactions sociales, qui mobilisent probablement davantage les FE.

Notre deuxième hypothèse selon laquelle les plaintes des enseignants seraient significatives, globales (retrouvées au score GEC) et concerneraient plus particulièrement la mémoire de travail et la planification/organisation est partiellement validée. Les plaintes des enseignants concernent la mémoire de travail et, dans une moindre mesure l'inhibition. L'atteinte de la mémoire de travail impacte de façon significative les indices IME et GEC. A l'instar des plaintes parentales, elle constitue la difficulté majeure pour les enseignants (taille d'effet moyenne). Presque la moitié des patients (44,4%) sont concernés par un problème de mémoire de travail

selon les enseignants, soit 7 fois plus que dans la population tout-venant. Ce constat coïncide avec les résultats de Casnar et Klein-Tasman (2017) qui observent une atteinte significative de la mémoire de travail dans des proportions semblables (50%) (nous observons à nouveau un taux de 44,4% pour nos patients si l'on utilise le même seuil de significativité que Casnar et Klein-Tasman (2017) à savoir un score $T \geq 60$). L'inhibition a tendance à faire défaut aux patients en milieu scolaire (taille d'effet moyenne), mais de façon plus limitée (5,6% des NF1 versus 2,9% dans la population contrôle). Le contrôle émotionnel, la flexibilité, la planification/organisation ne posent pas problème aux enfants NF1 à l'école selon leurs enseignants, contrairement aux conclusions de l'équipe américaine qui observe en plus de la mémoire de travail, des problèmes de planification/organisation (Casnar & Klein-Tasman, 2017). De manière plus globale, l'élévation significative du score GEC (taille d'effet moyenne) témoigne de difficultés exécutives à l'école pour presque 1 patient sur 5 avant l'âge de 6 ans (16,7% versus 0% pour les contrôles). Enfin, la troisième hypothèse supposant qu'en dehors de la mémoire de travail, les observations des parents et des enseignants seraient faiblement corrélées est invalidée. Plus de la moitié des échelles et indices de la BRIEF-P observe une corrélation significative et élevée (r compris entre .67 et .74) entre les scores aux questionnaires complétés par les parents et ceux des enseignants. Ces résultats contrastent avec les conclusions de Casnar et Klein-Tasman (2017) qui retrouvent une corrélation significative uniquement pour l'échelle de mémoire de travail ($r=.39$). Les évaluations parents et enseignants sont fortement associées pour les échelles d'inhibition ($r=.72$) et de mémoire de travail ($r=.71$). Elles sont globalement significatives pour la planification ($r=.46$). De ce fait, les corrélations entre les indices sont également élevées et notamment pour le score GEC ($r=.74$), l'ICI ($r=.67$) et l'IME ($r=.68$). En revanche, les scores aux échelles contrôle émotionnel, flexibilité et l'IF sont faibles et non significativement corrélés (r entre .06 et .25). Les corrélations entre la perception des parents et des enseignants pour les enfants avec NF1 sont supérieures à celles obtenues pour l'échantillon contrôle (r entre .04 et .44) (données non présentées) mais également à celles de l'échantillon normatif français de la BRIEF-P (r entre .30 et .51 : Roy & Le Gall, 2018). L'absence de différence significative entre les scores parents et les scores enseignants pour les échelles et indices vient renforcer le constat d'une relative convergence entre les observations des différents répondants à l'échelle du groupe. L'ensemble de ces résultats indique que les parents et les enseignants des enfants NF1 s'accordent à la fois sur l'absence de plaintes mais aussi s'alertent de manière précoce et analogue pour certaines difficultés exécutives (mémoire de travail, inhibition, planification), alors même que les enseignants n'ont pas systématiquement connaissance du contexte médical de leur élève. En revanche, ils semblent avoir davantage de difficulté à s'accorder au sujet du contrôle émotionnel et de la flexibilité. De façon similaire, les réponses inter-répondants sont très congruentes (entre 72,2 et 88,9% selon les échelles et indices). En cas de plaintes significatives repérées par les parents et/ou l'enseignant, le taux de congruence diminue mais reste relativement élevé pour la mémoire de travail (55,6%) et dans une moindre mesure pour l'inhibition (33,3%) et la planification/organisation (25%), contrairement au contrôle émotionnel (0%) et à la flexibilité (0%). En cas de problèmes en mémoire de

travail, les difficultés pour maintenir activement des informations à l'esprit et pour maintenir son attention sur une même tâche, sont la majorité du temps observées quel que soit le contexte environnemental. Lorsqu'il existe des problèmes d'inhibition et/ou de planification/organisation, ces derniers sont simultanément repérés au domicile et à l'école dans environ un tiers des cas. Enfin, en cas de plaintes parentales au sujet du contrôle émotionnel ou de la flexibilité mentale, celles-ci ne sont pas perçues en milieu scolaire. Ces dissociations sont probablement dues à des exigences et des inquiétudes hétérogènes entre les parents et les enseignants mais également au caractère plus ou moins structuré des différents milieux de vie et de la mobilisation différentielle des FE qu'ils impliquent. Les situations scolaires plus cadrées qu'à la maison laissent par exemple probablement moins de possibilité pour observer des manifestations appartenant au champ émotionnel ou pour observer des situations sollicitant les processus de flexibilité mentale (gestion de transitions et résolution de problèmes par exemple).

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, la faible taille de l'échantillon clinique (n=31) amène à relativiser nos résultats. Cependant, les rares études ayant proposé la BRIEF-P à des enfants NF1 d'âge préscolaire étaient constituées d'échantillons de taille similaire. De façon corollaire, le nombre de patients pour lesquels nous disposons des questionnaires parents et enseignants est relativement restreint (n=18). Cette étude est néanmoins la première à avoir proposé le questionnaire BRIEF-P aux enseignants à la fois aux patients mais également au groupe contrôle sain permettant notamment de considérer l'effet potentiel du niveau socio-culturel sur les FE. Il convient également de souligner que ce travail est exclusivement basé sur des plaintes de l'entourage (parents et enseignants) amenant à relativiser les conclusions puisque tributaires des représentations des répondants et donc en partie subjectives. L'appréciation de ces derniers devrait être conjointe à une évaluation basée sur la performance comme cela est préconisé pour l'évaluation des FE (Toplak *et al.*, 2013). Enfin, une étude longitudinale serait intéressante pour analyser l'évolution des plaintes des FE à mesure de l'avancée en âge selon les contextes environnementaux (domicile et école).

6.1.5 Conclusion

En conclusion, cette étude témoigne de plaintes exécutives repérées précocement chez les enfants avec une NF1 âgés de 3 à 5 ans, à la fois au domicile et à l'école. Les problèmes de mémoire de travail, 6 à 7 fois plus fréquents que dans la population tout-venant, semblent constituer la plainte majeure sur le plan des FE. Pour autant, dès l'âge préscolaire, l'ensemble des FE (hormis la flexibilité) est concerné par un risque de dysfonctionnement. La convergence des observations des parents et des enseignants témoigne de manifestations semblables quel que soit le contexte environnemental pour la majorité des domaines exécutifs. Néanmoins, l'avis conjoint des parents et des enseignants reste nécessaire dans la mesure où leurs observations peuvent diverger pour certaines sous composantes (flexibilité, contrôle émotionnel). L'utilisation de ce questionnaire normé associée aux tests basés sur la performance, s'avère

particulièrement prometteuse pour favoriser le repérage et la compréhension des troubles exécutifs chez les jeunes enfants avec NF1 afin de pallier aux limites liées à l'évaluation des FE chez les 3-5 ans (facteurs liés aux outils et à l'âge de l'enfant). Les enjeux liés au repérage précoce des troubles des FE sont essentiels, afin de pouvoir informer l'entourage et anticiper la mise en place de prises en charge adaptées pour l'enfant et pour sa famille, et ainsi éviter des troubles secondaires incluant en particulier le décrochage scolaire, la détresse psychologique et la souffrance des familles.

Remerciements

Nous remercions tous les enfants et leurs parents qui ont participé à cette étude. Nous tenons également à remercier l'Association neurofibromatoses et Recklinghausen (ANR) pour son soutien financier et son aide à la réalisation de ce travail.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

6.1.6 Références

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Mauger, C., & Roy, A. (2018). Systematic review and meta-analysis of executive functions in preschool and school-age children with neurofibromatosis type 1. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(9), 977-994. <https://doi.org/10.1017/S1355617718000383>

Casnar, C. L., & Klein-Tasman, B. P. (2017). Parent and teacher perspectives on emerging executive functioning in preschoolers with neurofibromatosis type 1: comparison to unaffected children and lab-based measures. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(2), 198-207. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw042>

Champion, J. A., Rose, K. J., Payne, J. M., Burns, J., & North, K. N. (2014). Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(5), 468-474. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12361>

Chevignard, M., Kerrouche, B., Krasny-Pacini, A., Mariller, A., Pineau-Chardon, E., Notteghem, P., Prodhomme, J., Le Gall, D., Roulin, J.-L., Fournet, N., & Roy, A. (2017). Ecological Assessment of Everyday Executive Functioning at Home and at School Following Childhood Traumatic Brain Injury Using the BRIEF Questionnaire. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 32(6) 1-12. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000295>

Coutinho, V., Kemlin, I., Dorison, N., Billette De Villemeur, T., Rodriguez, D., & Dellatolas,

G. (2016). Neuropsychological evaluation and parental assessment of behavioral and motor difficulties in children with neurofibromatosis type 1. *Research in Developmental Disabilities*, 48, 220-230. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.11.010>

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. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5826.2004.00099.x>

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.

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Gilboa, Y., Rosenblum, S., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeff, H., & Josman, N. (2014). Is there a relationship between executive functions and academic success in children with neurofibromatosis type 1? *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(6), 918-935. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.920262>

Gioia, G., Espy, K., & Isquith, P. (2018). BRIEF-P : Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives – Version préscolaire (adapté par A. Roy, & D. Le Gall). Hogrefe.

Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., & Johnson, K. J. (2017). Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 1–18. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>

Huijbregts, S. C., Loitfelder, M., Rombouts, S. A., Swaab, H., Verbist, B. M., Arkink, E. B., Van Buchem, M. A., & Veer, I. M. (2015). Cerebral volumetric abnormalities in neurofibromatosis type 1: associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s11689-015-9128-3>

Krab, L. C., Oostenbrink, R., de Goede-Bolder, A., Aarsen, F. K., Elgersma, Y., & Moll, H. A. (2009). Health-related quality of life in children with neurofibromatosis type 1: contribution of demographic factors, disease-related factors, and behavior. *The Journal of Pediatrics*, 154(3), 420–425. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.045>

Lehto, J. E., Juuja, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21(1), 59–80. <https://doi.org/10.1348/026151003321164627>

Lehtonen, A., Garg, S., Roberts, S. A., Trump, D., Evans, D. G., Green, J., & Huson, S. M. (2015). Cognition in children with neurofibromatosis type 1: data from a population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57(7), 645-651. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12734>

Lehtonen, A., Howie, E., Trump, D., & Huson, S. M. (2013). Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(2), 111-125. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x>

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(1), 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.01.006>

Loitfelder, M., Huijbregts, S. C. J., Veer, I. M., Swaab, H. S., Van Buchem, M. A., Schmidt, R., & Rombouts, S. A. (2015). Functional connectivity changes and executive and social problems in neurofibromatosis type I. *Brain Connectivity*, 5(5), 312–20. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0334>

Lorenzo, J., Barton, B., Acosta, M. T., & North, K. (2011). Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatrics*, 158(4), 660-665. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.001>

Lorenzo, J., Barton, B., Arnold, S. S., & North, K. N. (2013). Cognitive features that distinguish preschool-age children with neurofibromatosis type 1 from their peers: A matched case-control study. *Journal of Pediatrics*, 163(5), 1479–1483. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.038>

Luria, A. R. (1966). Higher cortical functions in man. New-York: Basic Books.

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(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (1988). Neurofibromatosis. *Archives of Neurology*, 45, 575-578

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2011). *Neurofibromatosis Fact Sheet*. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Neurofibromatosis-Fact-Sheet>

Payne, J. M., Hyman, S. L., Shores, E. A., & North, K. N. (2011). Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychology*, 17(4), 313-329. <https://doi.org/10.1080/09297049.2010.542746>

Plasschaert, E., Van Eylen, L., Descheemaeker, M.-J., Noens, I., Legius, E., & Steyaert, J. (2016). Executive functioning deficits in children with neurofibromatosis type 1 : the influence of intellectual and social functioning. *American Journal of Medical Genetics*, 171, 348-362. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32414>

Pride, N. A., Payne, J. M., & North, K. N. (2012). The impact of ADHD on the cognitive and academic functioning of children with NF1. *Developmental Neuropsychology*, 37(7), 590-600. <https://doi.org/10.1080/87565641.2012.695831>

Pride, N., Payne, J. M., Webster, R., Shores, E. A., Rae, C., & North, K. N. (2010). Corpus callosum morphology and its relationship to cognitive function in neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 25(7), 834-841. <https://doi.org/10.1177/0883073809350723>

Remigereau, C., Roy, A., Costini, O., Barbarot, S., Bru, M., & Le Gall, D. (2017). Praxis skills and executive function in children with neurofibromatosis type 1. *Applied Neuropsychology: Child*, 7(3), 224-234. <https://doi.org/10.1080/21622965.2017.1295856>

Roy, A., Barbarot, S., Charbonnier, V., Gayet-Delacroix, M., Stalder, J.-F., Roulin, J.-L., & Le Gall, D. (2015). Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology*, 29(3), 473-484. <https://doi.org/10.1037/neu0000151>

Riccardi, V.M., & Kleiner, B. (1977). Neurofibromatosis: a neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems. *Birth Defects Original Articles Series*, 13, 131-138.

Sangster, J., Shores, E. A., Watt, S., & North, K. N. (2011). The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychology*, 17(1), 1-16. <https://doi.org/10.1080/09297041003761993>

Toplak, M. E., West, R. F., & Stanovich, K. E. (2013). Practitioner Review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2), 131-143. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12001>

Torres Nupan, M. M., Velez Van Meerbeke, A., López Cabra, C. A., & Herrera Gomez, P. M. (2017). Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Frontiers in Pediatrics*, 5: 227. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00227>

Ullrich, N. J., Ayr, L., Leafer, E., Irons, M. B., & Rey-Casserly, C. (2010). Pilot study of a novel computerized task to assess spatial learning in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 25(10), 1195-202. <https://doi.org/10.1177/0883073809358454>

Wessel, L. E., Gao, F., Gutmann, D. H., & Dunn, C. M. (2012). Longitudinal analysis of developmental delays in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 28(12), 1689-1693. <https://doi.org/10.1177/0883073812462885>

Zelazo, P.D., & Müller, U. (2002). Executive functions in typical and atypical development. In U. Goswami (Ed.), *Handbook of Childhood Cognitive Development* (pp. 445-469). Oxford: Blackwell.

6.2 Etude des profils

Afin d'examiner la variabilité des troubles exécutifs des patients nous avons réalisé une étude des profils. Outre le lien entre le questionnaire BRIEF-P (parents et enseignants) et les 7 tâches basées sur la performance, nous avons analysé les relations entre ces dernières et le questionnaire Conners (parents et enseignants). Cette étude a également permis d'investiguer le lien entre les performances aux tâches exécutives et des variables telles que l'âge et des indicateurs de l'efficacité intellectuelle : Cubes et Information (WPPSI-IV). Ces deux indicateurs (l'un non verbal et l'autre verbal) ont été choisis puisqu'il s'agit des seuls subtests proposés à l'ensemble des participants. Ils permettent ainsi de considérer les performances exécutives des patients en regard du niveau intellectuel des sujets contrôles.

Pour chaque patient et pour chaque variable, nous avons calculé un z-score en référence au groupe d'âge contrôle correspondant (trois groupes ont été considérés : 3 ans (n=13), 4 ans (n=21) et 5 ans (n=21)). Un z-score inférieur ou égal à -1,5 écart-type était considéré comme faible ou déficitaire. Pour les variables *score d'interférence erreurs* au Stroop, *erreurs non corrigées* et *erreurs auto-corrigées* de la condition conflictuelle au Hand Game et pour les scores à la BRIEF-P et au Conners, un z-score supérieur ou égal à +1,5 écart-type avait valeur d'échec. En effet pour ces dernières, plus les scores sont élevés plus les difficultés sont importantes. Les épreuves évaluant les processus exécutifs étant parfois composées de plusieurs variables, nous avons considéré l'épreuve comme étant échouée dès lors qu'une variable était déficitaire. Afin de faciliter la lecture des profils, ces derniers ont été regroupés en fonction du nombre de tâches échouées. Les performances des patients sont détaillées dans le tableau 6.6.

6.2.1 Variabilité des profils aux scores exécutifs

L'analyse des profils montre qu'un tiers des patients (33,3% soit 11 sur 33 patients) ne présente aucune perturbation des FE d'après les scores issus des 7 tâches basées sur la performance. Un second tiers (33,3%) présente une altération à l'un des tests proposés. Le dernier tiers (33,3%) présente un échec pour 2 à 6 des 7 tâches exécutives. Aucun patient ne présente un déficit à l'ensemble des tâches. Parmi les patients présentant un déficit à 2 tâches ou plus, aucun ne présente un profil similaire. Toutes les tâches peuvent être altérées de façon indépendante, hormis les déficits à Mémoire des chiffres et au CGT qui sont systématiquement associés à une altération à au moins 1 autre test pour Mémoire des chiffres et 2 tests pour le CGT. Le Hand Game est altéré pour 11 des 27 patients (41%), le Brixton pour 29%, le Stroop pour 24%, Mémoire des Chiffres pour 20%, le DCCS et Mémoire Spatiale pour 15% et le CGT pour 9%.

Patients	Age	MDC	MS	Stroop	HG	DCCS	Brixton	CGT		BRIEF-P GEC P	BRIEF-P GEC E	Conn. Inat P	Conn. Inat E	Conn. Hyper P	Conn. Hyper E	Cubes	Inf
NF1	3	+	+	+	A	+	A	+	(0)	+	+	+	-	+	-	11	10
NF2	3	A	+	A	A	+	+	+	(0)	+	+	-	-	+	+	9	5
NF3	3	A	+	A	A	+	+	+	(0)	A	A	A	A	A	A	8	5
NF4	3	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	-	11	12
NF7	3	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	A	+	A	+	A	10	9
NF9	3	+	+	+	A	+	A	+	(0)	+	+	+	+	+	+	12	9
NF13	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	11	8
NF17	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	12	12
NF23	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	A	-	A	+	A	14	6
NF26	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	-	+	-	+	+	7	14
NF32	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	A	+	A	+	A	8	9
NF6	3	+	-	A	A	+	+	+	(1)	+	A	+	A	+	A	10	10
NF14	4	+	+	-	+	+	+	+	(1)	-	A	+	A	+	A	10	9
NF12	4	+	+	+	-	+	+	+	(1)	-	-	-	A	-	A	8	7
NF16	4	+	+	+	-	+	+	+	(1)	+	A	+	A	+	A	8	12
NF19	5	+	+	+	-	+	+	+	(1)	-	-	+	+	+	+	10	11
NF20	5	+	+	+	-	+	+	+	(1)	+	A	+	A	+	A	15	15
NF8	3	A	+	A	A	-	+	+	(1)	-	A	-	A	+	A	7	6
NF10	4	+	+	+	+	-	+	+	(1)	-	-	-	-	-	+	8	11
NF15	4	+	+	+	+	+	-	+	(1)	-	-	-	-	-	-	9	11
NF27	5	+	+	+	+	+	-	+	(1)	+	+	+	+	+	+	9	13
NF30	5	+	+	+	+	+	-	+	(1)	A	A	A	A	A	A	12	14
NF33	5	-	+	+	+	+	-	+	(2)	-	-	-	-	+	+	8	3
NF21	5	+	-	+	-	+	+	+	(2)	+	-	-	+	+	+	7	8
NF25	5	+	+	-	-	+	+	+	(2)	-	A	+	A	+	A	10	10
NF24	5	+	+	-	+	+	-	+	(2)	+	-	+	-	+	+	7	8
NF28	5	+	+	+	-	+	-	+	(2)	-	A	-	A	-	A	6	10
NF22	5	-	+	-	-	+	+	+	(3)	+	+	+	+	+	+	7	8
NF29	5	-	+	+	-	+	+	-	(3)	-	-	-	-	+	+	10	10
NF31	5	-	-	+	+	+	-	+	(3)	-	A	-	A	-	A	6	5
NF11	4	-	-	-	+	-	-	+	(5)	+	-	+	-	+	+	6	4
NF5	3	+	+	-	-	-	-	-	(5)	+	A	+	A	+	A	10	9
NF18	4	-	-	-	-	-	+	-	(6)	+	A	+	A	+	A	12	9

TABEAU 6.6 : Performances individuelles aux tâches exécutives basées sur la performance, questionnaires et indicateurs intellectuels.

Notes. MDC : Mémoire des Chiffres ; MS : Mémoire Spatiale ; HG : Hand Game ; BRIEF-P GEC P : Score GEC de la BRIEF-P parents ; BRIEF-P GEC E : Score GEC de la BRIEF-P enseignants ; Conn. Inat P : Indice problèmes cognitifs/d'inattention au Conners Parents ; Conn. Inat E : Indice problèmes cognitifs/d'inattention au Conners Enseignants ; Conn. Hyper P : Indice hyperactivité au Conners Parents ; Conn. Hyper E : Indice hyperactivité au Conners Enseignants ; Inf : Information ; + : performance préservée ; - : performance échouée ; entre parenthèse figure le nombre de tâches échouées pour un même sujet ; A : absence de données.

6.2.2 Plaintes au questionnaire BRIEF-P et scores exécutifs

Au questionnaire BRIEF-P, il semble que les plaintes exécutives des parents et/ou des enseignants soient d'autant plus fréquentes que les patients présentent un échec à au moins une tâche. Parmi les patients pour qui toutes les tâches sont réussies (et pour qui nous disposons d'au moins un questionnaire BRIEF-P), 20% de l'entourage (parents ou enseignants) men-

tionne des plaintes exécutives dans la vie quotidienne. Ce pourcentage augmente considérablement pour le groupe de patients présentant un échec à une seule tâche (60%) et davantage pour le groupe de patients présentant un échec à au moins 2 tâches (73%). Soulignons toutefois que NF₂₃ et NF₂₆ présentent des difficultés exécutives selon une personne de l'entourage (parents ou enseignants) alors même qu'aucun déficit n'a été relevé sur la base des tests proposés. Au contraire, 7 patients (NF₅, NF₆, NF₁₆, NF₁₈, NF₂₀, NF₂₂, NF₂₇) présentent des indicateurs de troubles exécutifs à l'examen sans plainte significative dans la vie quotidienne.

6.2.3 Plaintes au questionnaire Conners et scores exécutifs

Au questionnaire Conners, la fréquence des plaintes au sujet d'une inattention signalée par au moins un membre de l'entourage (parents ou enseignants) apparaît indépendante de la présence ou non de l'échec à au moins une tâche. En effet, les proportions sont identiques (40%) que les patients réalisent avec succès l'ensemble des tâches exécutives ou qu'ils échouent à l'une d'entre elles. Cette proportion s'accroît tout de même pour ceux présentant au moins 2 échecs (64%). Soulignons que 2 patients (NF₁, NF₂) sont signalés comme « inattentif » au quotidien sans pour autant être en échec aux tâches exécutives. A contrario, 10 patients (NF₅, NF₆, NF₁₄, NF₁₆, NF₁₈, NF₁₉, NF₂₀, NF₂₂, NF₂₅, NF₂₇) présentent au moins un échec à un test exécutif sans que l'entourage se plaigne d'inattention. Au sujet de l'hyperactivité, la proportion des plaintes de l'entourage semble très peu en lien avec la réussite aux tâches exécutives. En effet, la proportion de plaintes est assez similaire que les enfants ne présentent pas d'échec (20%), qu'ils en aient 1 (30%) ou au moins 2 (18%). Mentionnons également que les plaintes d'inattention et d'hyperactivité au Conners ne sont pas systématiquement conjointes à des plaintes exécutives à la BRIEF-P pour plusieurs patients à la fois pour les parents (NF₂, NF₂₁) et les enseignants (NF₁, NF₂, NF₄). Inversement, les plaintes exécutives s'observent sans plainte d'inattention ou d'hyperactivité pour les parents (NF₁₄, NF₁₉, NF₂₅) et les enseignants (NF₁₉, NF₂₁).

6.2.4 Efficience intellectuelle et scores exécutifs

Neuf des 11 patients (82%) présentant un échec à au moins deux tâches basées sur la performance, ont au moins une note à Cubes ou à Information située dans la moyenne pour l'âge selon la classification de Wechsler (supérieure ou égale à 8 ; soit -0.7ET). Cette proportion est de 36% si l'on considère les patients ayant une note à Cubes et à Information supérieure ou égale à 8 parmi ceux présentant au moins 2 tâches échouées.

Le niveau intellectuel du groupe contrôle est légèrement plus élevé qu'attendu dans la population générale (note moyenne à Cubes et à Information égale à 11). En cas de comparaison des performances intellectuelles des patients à celles des enfants du groupe contrôle sur la base du même intervalle en regard de la moyenne (-0,7 ET ; soit une note supérieure ou

égale à 10), ce taux est plus faible mais reste relativement élevé. Ainsi, parmi les patients ayant un échec à au moins deux tâches basées sur la performance, 45% ont au moins une note à Cubes ou à Information supérieure ou égale à 10. Dix-huit pourcent ont une note supérieure ou égale à 10 à Cubes et à Information (Figure 6.1). Plusieurs patients présentent donc un déficit à des tâches exécutives alors même que leur niveau intellectuel est dans la moyenne et comparable à celui des enfants contrôles.

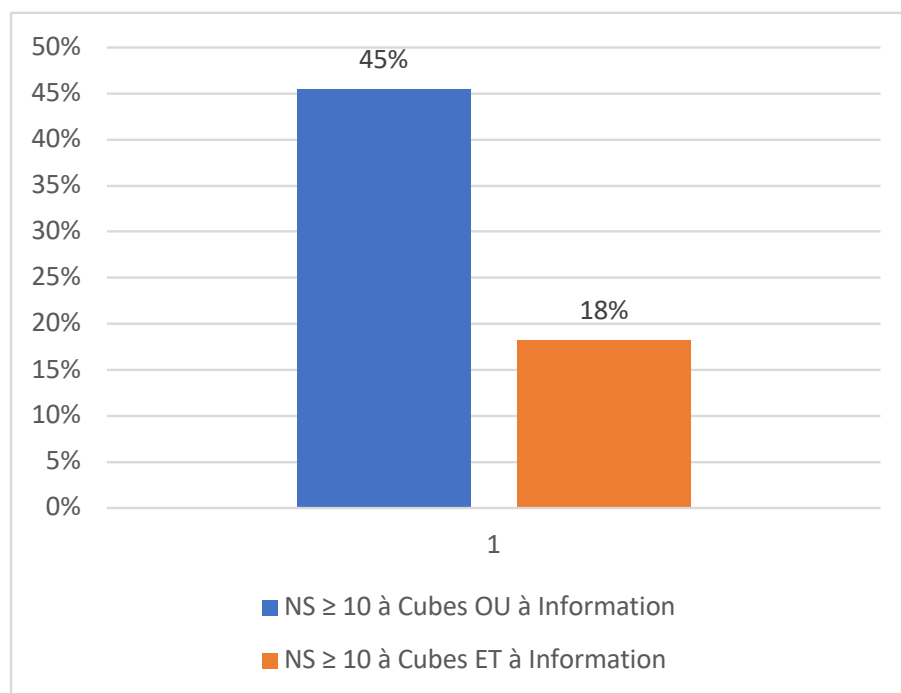


FIGURE 6.1 : Proportion de patients présentant un échec à au moins 2 tâches exécutives en fonction des indicateurs de l'efficacité intellectuelle.

6.2.5 Age, scores exécutifs et plaintes au questionnaire BRIEF-P

Au sujet de l'âge, comme l'illustre la figure 6.2, il apparaît que plus les patients sont âgés, plus ils échouent de tâches. La majorité des patients de 3 ans (67%) réussit l'ensemble des tâches basées sur la performance. Environ un quart d'entre eux (22%) présente un échec pour une des tâches alors que seulement 11% échoue à au moins 2 tâches. Pour les patients de 4 ans, la majorité (56%) présente un échec à une tâche alors que seulement 22% réussit l'ensemble des tests proposés. Vingt-deux pourcent présentent au moins 2 échecs. Enfin, pour les patients de 5 ans, la tendance s'accroît. La moitié (53%) présente un échec à au moins 2 tâches. Les proportions d'enfants présentant une réussite à l'ensemble des tâches (20%) ou un échec à

une tâche (27%) sont plus faibles.

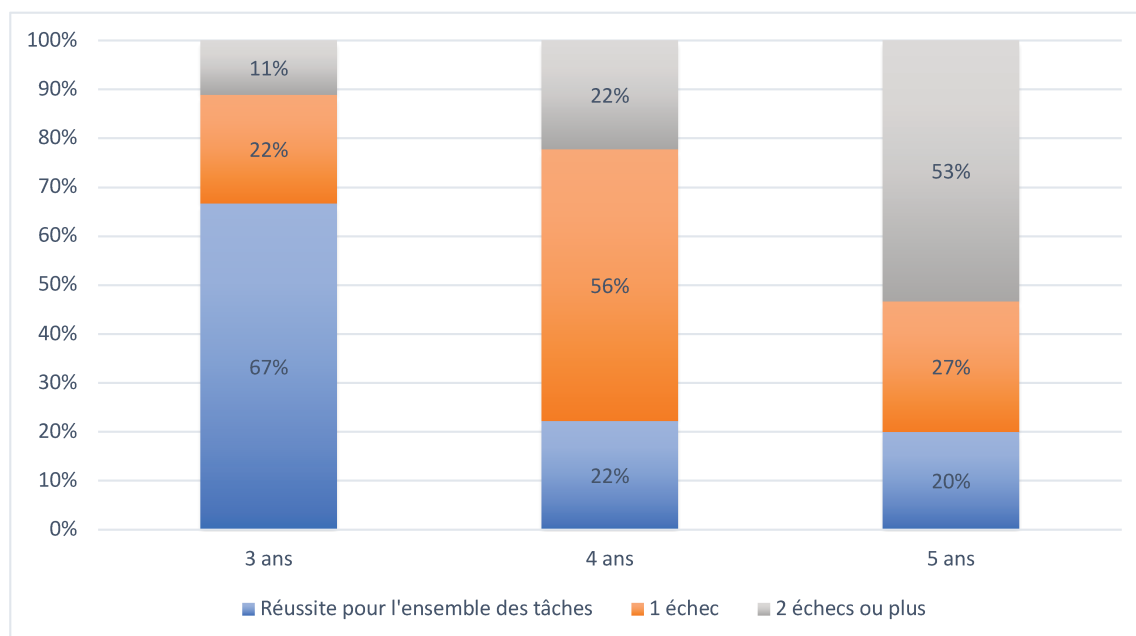


FIGURE 6.2 : Proportion de patients par groupe d'âge en fonction du nombre d'échec aux tâches basées sur la performance

Les plaintes exécutives à la BRIEF-P semblent également être de plus en plus fréquemment significatives à mesure de l'avancée en âge. A 3 ans, 14% des patients présentent des difficultés exécutives selon au moins une personne de leur entourage (parents ou enseignants). Cette proportion est plus importante pour les patients de 4 ans (56%) et encore davantage pour ceux de 5 ans (71%).

Toujours à propos de l'âge, nous pouvons également remarquer qu'à 3 ans, au moins 2 des 7 tâches exécutives proposées n'ont pas été accessibles pour 6 des 8 patients (75%) en raison d'une difficulté de compréhension de la tâche ou d'une mobilisation insuffisante. Autrement dit, l'ensemble du protocole a été accessible pour seulement 25% des patients âgés de 3 ans. En revanche, dès l'âge de 4 ans, tous les patients ont pu réaliser l'intégralité des tâches proposées.

En complément de ces analyses, une étude de profils pour les enfants contrôles a été réalisée (Annexe 6), non exploitée ici.

En résumé, la première section de ce chapitre montre que dès l'âge préscolaire, les manifestations du dysfonctionnement exécutif sont assez semblables quel que soit le contexte environnemental. L'avis conjoint des parents et des enseignants reste néanmoins nécessaire car leurs observations peuvent diverger pour certaines sous-composantes.

Dans la seconde section, l'étude des profils témoigne d'une hétérogénéité des profils exécutifs chez les enfants avec NF1 à l'âge préscolaire. Par ailleurs, si les échecs aux scores exécutifs semblent plus marqués à mesure de l'avancée en âge, ils apparaissent relativement indépendants de l'efficacité intellectuelle. Enfin, le degré de l'atteinte aux scores exécutifs converge avec la présence de plaintes à la BRIEF-P contrairement aux plaintes au Conners.

Chapitre 7

Discussion générale

7.1 Rappel de la problématique, des hypothèses et des enjeux

Ce travail de thèse avait pour objectif d'étudier les FE chez les enfants atteints d'une NF1 d'âge préscolaire (3-5 ans). D'un point de vue théorique, il visait à l'amélioration des connaissances sur les troubles des FE dans ce contexte neurodéveloppemental sur la base du phénotype cognitif spécifique à la NF1. De façon sous-jacente et d'un point de vue méthodologique et clinique, il s'agissait d'apporter des éléments de réflexion quant à l'évaluation et la prise en charge des FE chez ces enfants, afin de guider au mieux les cliniciens et les familles et de contribuer à l'amélioration du parcours de soins. Plus largement, l'objectif était d'interroger la nature des troubles du contrôle exécutif chez les jeunes enfants. L'enjeu consistait également à favoriser la mise en place de nouveaux paradigmes d'évaluation des FE dédiés aux enfants d'âge préscolaire.

Pour répondre à ces objectifs, 7 tâches exécutives ont été sélectionnées pour leur diversité sur le plan des processus exécutifs sollicités. Ainsi, si les FE sont indifférenciées pendant la période préscolaire (Diamond, 2013), les tâches ont été sélectionnées selon la structuration classiquement décrite à l'âge scolaire ou chez les adultes (autrement dit mémoire de travail, inhibition, flexibilité) (Lehto *et al.*, 2003; Miyake *et al.*, 2000). Une tâche étudiant la prise de décision affective a également été proposée afin d'investiguer les FE « chaudes » (Zelazo & Müller, 2002). Des questionnaires comportementaux (BRIEF-P) à destination des parents et des enseignants ont été complétés pour fournir une appréciation des FE dans la vie quotidienne. L'ensemble du protocole été proposé à 33 enfants avec NF1 âgés de 3 à 5 ans. Leurs performances ont été comparées à celles de 52 enfants contrôles équivalents en âge, genre et niveau socio-culturel.

Nous rappelons que la thèse a été structurée autour d'une revue de littérature (Chapitre 1) et d'une méta-analyse (Chapitre 2) dédiées aux FE chez les enfants NF1 d'âge préscolaire et scolaire. Quatre études ont été présentées, à savoir 2 articles expérimentaux (Chapitres 4

et 5) et 2 travaux complémentaires (Chapitre 6).

Sur la base de la revue de littérature (Chapitre 1) et de la méta-analyse (Chapitre 2), nous nous attendions à ce que :

1. les scores des patients soient inférieurs à la majorité des tâches exécutives basées sur la performance sur les versants cognitif et affectif en comparaison aux contrôles (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Lehtonen *et al.*, 2015; Lorenzo *et al.*, 2013; Payne *et al.*, 2011; Pride *et al.*, 2010).
2. les plaintes soient significativement accrues dans plusieurs milieux de vie (domicile et école) et faiblement corrélées chez les enfants avec NF1 (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Sangster *et al.*, 2011).
3. les scores aux tests basées sur la performance et aux questionnaires de vie quotidienne soient modérément corrélés (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Payne *et al.*, 2011).
4. les difficultés exécutives des patients se révèlent indépendantes du niveau d'intelligence et du TDA-H (Beaussart *et al.*, 2018; Payne *et al.*, 2012; Roy *et al.*, 2010; 2012).
5. il existe une forte variabilité des profils exécutifs chez les enfants avec une NF1 (Roy, 2007).

7.2 Un dysfonctionnement exécutif repérable précocement chez les enfants atteints d'une NF1

Nous avons souligné dans la revue de littérature la rareté des études ayant porté un intérêt aux troubles neuropsychologiques chez les enfants d'âge préscolaire concernés par la NF1. Elles représentent 8% des travaux sur les troubles cognitifs tout âge confondu. Parmi celles-ci, seulement 4 abordent la question des FE chez les enfants NF1 de moins de 6 ans. Deux se limitent à une investigation des FE par le biais d'un questionnaire parental (Lorenzo *et al.*, 2011; Sangster *et al.*, 2011). Les deux autres étudient les FE en combinant des tests basés sur la performance (4 tâches pour chacune) et des questionnaires comportementaux (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Lorenzo *et al.*, 2013). Casnar & Klein-Tasman (2017) sont les seuls à avoir proposé des questionnaires de vie quotidienne à destination des parents et des enseignants. Parmi ces études, aucune n'a proposé d'étudier les FE affectives par le biais de tâches basées sur la performance. De façon inédite, notre travail a permis d'interroger simultanément les versants cognitif et affectif du fonctionnement exécutif par l'intermédiaire de tests « classiques » et de questionnaires parents et enseignants.

7.2.1 Identification des troubles exécutifs par les tâches basées sur la performance

Confirmation d'une atteinte précoce du versant cognitif

La méta-analyse (Chapitre 2) a mis en évidence chez les enfants NF1 (d'âge préscolaire et scolaire confondus) un dysfonctionnement exécutif significatif avec une atteinte prépondérante de la mémoire de travail et de la planification/résolution de problème. L'inhibition et la flexibilité mentale sont également concernés mais de façon plus modérée. Les résultats de notre étude principale (Chapitre 5) confirment la présence d'une atteinte des FE observable dès l'âge préscolaire (hypothèse 1). A l'échelle du groupe, elle indique des performances plus faibles à la majorité des tâches exécutives (5 sur 7) pour les enfants NF1. Ces résultats confirment les données préliminaires issues de l'étude de faisabilité dans laquelle un échec aux tâches exécutives était observé dans des proportions semblables (2 des 3 tâches proposées étaient échouées) (Chapitre 4). L'interdépendance des processus exécutifs jusqu'à l'âge de 5 ans limite la pertinence d'une analyse de nos résultats par FE. En effet, isoler l'une ou l'autre des facettes s'avère délicat tant leurs déficits sont susceptibles de s'alimenter mutuellement. L'altération observée à l'âge préscolaire semble néanmoins concerner l'ensemble des sous composantes exécutives émergentes, telles qu'elles sont identifiées à l'âge scolaire ou chez l'adulte (Lehto *et al.*, 2003; Miyake *et al.*, 2000).

A l'échelle du groupe, les performances à *Mémoire des Chiffres* et à *Mémoire Spatiale* sont plus faibles chez les patients en comparaison aux contrôles (Chapitre 5). Ces résultats suggèrent une capacité en mémoire de travail auditivo-verbale et visuo-spatiale de moins bonne qualité chez les jeunes enfants NF1. Ils rappellent le déficit retrouvé dans les deux modalités à l'âge scolaire (Champion *et al.*, 2014; Hyman *et al.*, 2005; Payne *et al.*, 2011; 2012; Plasschaert *et al.*, 2016). Nos résultats montrent toutefois que l'atteinte de la modalité visuo-spatiale apparaît plus modérée que celle observée en modalité auditivo-verbale. Ce constat n'est pas sans rappeler la conclusion de la méta-analyse (Chapitre 2). Le déficit de mémoire de travail apparaissait global (les 2 modalités étaient concernées), avec toutefois une dissociation entre les deux composantes en défaveur de la mémoire de travail auditivo-verbale. Au-delà d'une différence spécifique entre les 2 modalités, la sensibilité des tâches utilisées pour mesurer l'une et l'autre composante peut être questionnée. En effet, les tâches d'empan de chiffres classiquement utilisées pour évaluer la modalité auditivo-verbale sont peut-être plus sensibles que les tâches sollicitant la composante visuelle. En outre, si les résultats de notre étude fournissent une indication générale sur le fonctionnement de la mémoire de travail chez les jeunes enfants NF1, il n'en reste pas moins que la nature précise du déficit reste difficile à déterminer. La distinction entre les processus de stockage et de traitement est délicate à considérer dans la mesure où même les tâches sensées mobiliser le « stockage » nécessitent de mettre en place des stratégies pour retenir l'information (Cowan, 2017). Ceci semble d'autant plus vrai chez le jeune enfant où l'information à stocker et/ou à manipuler n'a pas la même « valeur » que chez

les plus âgés. Par exemple, à *Mémoire des Chiffres*, la mémorisation d'une suite de chiffres nécessite très probablement un coût cognitif supplémentaire pour les enfants d'âge préscolaire (et donc probablement davantage de traitement), dans la mesure où la chaîne numérique est moins maîtrisée qu'à l'âge scolaire. Une étude plus approfondie de la mémoire de travail mériterait d'être réalisée. En effet, les tâches d'empan utilisées dans notre étude proposent une évaluation qui reste malgré tout sommaire, et particulièrement sensible aux fluctuations attentionnelles et à l'implication de l'enfant dans la tâche. L'investigation de cette composante exécutive reste néanmoins limitée chez les jeunes enfants si l'on s'en réfère au nombre de tâches disponibles pour évaluer la mémoire de travail à cet âge.

Les résultats au *Stroop Soleil-Lune* et au *Hand Game* suggèrent un déficit pour inhiber des réponses prépondérantes verbales et non verbales dès l'âge préscolaire (Chapitre 5). Ces derniers viennent appuyer les données de la littérature obtenues aux tâches « A non B » ou « Shape School » à l'âge préscolaire (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Lorenzo *et al.*, 2013) ou aux tâches de type « Stroop » ou « Go/no go » à l'âge scolaire (Descheemaeker *et al.*, 2005; Ferner *et al.*, 1996; Plasschaert *et al.*, 2016; Ribeiro *et al.*, 2015). Il reste néanmoins difficile d'affiner l'analyse du profil au sujet de l'inhibition en raison de la variabilité des tâches utilisées entre les études. Pour une même tâche, la typologie des erreurs semble également fluctuer selon les travaux. Pour exemple, dans l'étude de faisabilité (Chapitre 4), les résultats au *Stroop Soleil-Lune* suggéraient une certaine impulsivité (i.e., les patients réalisaient un nombre excessivement élevé d'erreurs alors que le score d'interférence réussite ne permettait pas de distinguer les deux groupes). Au contraire, dans notre étude principale (Chapitre 5), les enfants NF1 ne semblent pas impulsifs mais plus lents pour inhiber des réponses prépondérantes (i.e., le score d'interférence réussite est anormalement bas chez les patients, alors qu'ils ne se distinguent pas sur la base du nombre d'erreurs).

Les résultats au *Brixton* témoignent d'une difficulté pour déduire et s'ajuster à un changement de règles logiques (Chapitre 5). En revanche, les performances à la tâche de classement de cartes *DCCS* sont préservées, à l'instar des données de Casnar & Klein-Tasman (2017). Les processus de flexibilité engagés dans ces deux tâches sont probablement différents et potentiellement influencés de façon différente par les autres processus exécutifs et sans doute aussi non exécutifs. Cliniquement le *Brixton* semble solliciter davantage les processus de mémoire de travail (maintien de la règle en cours et du sens de déplacement de la souris) et d'inhibition (régulation de son comportement), censés se différencier avant la flexibilité (Diamond, 2013).

Troubles de la composante affective : une apparition différée ?

Pour rappel, la composante affective des FE englobe la prise de décision affective, les capacités d'autorégulation du comportement et le contrôle émotionnel. Concernant la prise de décision affective et sur la base du *CGT*, les résultats de notre étude ne montrent aucune différence significative entre les enfants NF1 et les contrôles (Chapitre 5) (hypothèse 1). Les

scores semblent souffrir d'un effet plancher au regard de la répartition des scores de proportion global proches de zéro. Cela tend à indiquer que les enfants ont pioché les cartes de façon relativement aléatoire entre les deux tas. Le *CGT* apparaît être une tâche trop complexe pour les jeunes enfants limitant sa sensibilité pour étudier la prise de décision affective à cet âge. Il est aussi probable que les FE affectives soient insuffisamment développées à l'âge préscolaire pour permettre d'objectiver une différence entre les patients et les contrôles. En effet, la trajectoire développementale des FE affectives apparaît légèrement plus tardive que celle des FE cognitives (Zelazo & Carlson, 2012). Cette hypothèse est renforcée par les résultats d'un mémoire de master non publié (Daheron, 2018) réalisé en lien avec ce travail de thèse. Celle-ci porte spécifiquement sur la prise de décision affective chez les enfants de 3 à 15 ans. Les performances de 28 patients sont comparées à celles de 56 contrôles. Les conclusions indiquent que si les enfants NF1 d'âge préscolaire ne se distinguent pas de leurs pairs au *CGT* (performances et conscience de la tâche), les plus âgés ont une moindre conscience de la tâche (conscience de la répartition des cartes) que les contrôles. De plus, une analyse de profil montre que les patients d'âge scolaire sont plus nombreux à présenter des scores faibles au *CGT* en comparaison à ceux d'âge préscolaire (20% versus 5,5%). Les difficultés de prise de décision affective, non observées avant l'âge de 6 ans, émergeraient donc potentiellement chez les enfants NF1 d'âge scolaire.

En ce qui concerne le contrôle émotionnel, et conformément à la littérature (Casnar & Klein-Tasman, 2017 ; Sangster *et al.*, 2011), l'absence de plainte significative au questionnaire BRIEF-P indique que les jeunes patients seraient en capacité de moduler leurs réponses émotionnelles de façon appropriée à la fois au domicile et à l'école (Chapitre 6). Tout du moins ils les régulent de façon comparable à leurs pairs. Malgré tout, à l'échelle individuelle, les parents des patients signalent deux fois plus fréquemment de difficultés au sujet du contrôle émotionnel de leur enfant (16,1% versus 8,5%). En milieu scolaire cette dimension ne fait pas défaut (0%). En revanche, il apparaît que des difficultés s'observent à ce niveau chez les patients NF1 d'âge scolaire (Lehtonen *et al.*, 2015 ; Payne *et al.*, 2011 ; Pride *et al.*, 2010 ; mais voir aussi Gilboa *et al.*, 2014 ; Remigereau *et al.*, 2017 pour d'autres résultats).

L'ensemble de ces données est en faveur d'une absence de troubles des FE affectives à l'âge préscolaire ou tout du moins non repérables à cet âge. Ces derniers apparaîtraient plus tardivement, à partir de 6 ans, et de façon différée au regard des troubles des FE cognitives.

7.2.2 Un trouble exécutif perçu précocement dans la vie quotidienne

Le trouble du fonctionnement exécutif est repéré précocement et fréquemment à la fois au domicile et à l'école (Chapitre 5) (hypothèse 2). Respectivement 17 à 26% des enseignants et des parents alertent sur des difficultés exécutives chez les enfants avec NF1 avant l'âge de 6 ans (Chapitre 6). A titre de comparaison, aucun parent ni enseignant n'en signale pour les contrôles. Ce taux est sensiblement comparable à celui observé par Casnar et Klein-Tasman

(2017). Rappelons que jusqu'à présent, seule cette étude avait proposé l'étude du comportement exécutif en milieu scolaire, sans pour autant prendre en considération l'effet potentiel du statut socio-économique sur les FE (comparaison à des normes et non à un groupe contrôle équivalent). Les difficultés exécutives s'expriment donc aussi bien dans le cadre familial que scolaire, alors même que les enseignants n'ont pas toujours connaissance du contexte médical.

Conformément aux études antérieures (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Sangster *et al.*, 2011), la mémoire de travail constitue la plainte majeure au domicile et à l'école (Chapitre 6). Les parents (29%) comme les enseignants (44%) mentionnent des problèmes de mémoire de travail, 6 à 7 fois plus que pour les enfants contrôles. La prépondérance des plaintes relatives à la mémoire de travail chez les parents et/ou les enseignants est retrouvée dès l'âge préscolaire dans plusieurs contextes cliniques tels que le TDA-H (Mahone & Hoffman, 2007), la prématurité (O'Meagher *et al.*, 2019) ou encore l'épilepsie (Mainman *et al.*, 2018). Ce constat également fait à l'âge scolaire (Krivitzy *et al.*, 2016), pourrait suggérer une vulnérabilité particulière de la mémoire de travail en cas de lésions acquises ou de pathologies neurodéveloppementales.

Dans une moindre mesure, mais toujours de façon significative, la planification/ organisation constitue une source de difficulté pour les enfants avec NF1, uniquement à la maison. L'inhibition tend à faire défaut en milieu scolaire (à l'échelle du groupe), alors que les parents émettent fréquemment des plaintes significatives, 4 à 5 fois plus que chez les contrôles (Chapitre 6). Globalement, ces observations contrastent avec les travaux antérieurs qui ne montrent pas de plainte pour ces facettes exécutives à l'âge préscolaire (hormis pour la planification/organisation à l'école) (Casnar & Klein-Tasman, 2017; Sangster *et al.*, 2011). Les plaintes émergentes constatées chez les plus jeunes pourraient être le prémice d'un trouble de la planification et de l'inhibition, observé de façon plus marquée à l'âge scolaire (Gilboa *et al.*, 2014; Lehtonen *et al.*, 2015; Payne *et al.*, 2011; Plasschaert *et al.*, 2016; Remigereau *et al.*, 2017).

Dès l'âge préscolaire, la majorité des FE (mémoire de travail, planification/organisation, inhibition et dans une moindre mesure le contrôle émotionnel) est concernée par un risque de dysfonctionnement dans la vie quotidienne. En revanche, quel que soit le milieu de vie, la flexibilité ne fait pas l'objet de plainte. Le risque d'une atteinte des FE semble toutefois plus discret qu'à l'âge scolaire. En effet, chez les 6-16 ans, toutes les dimensions exécutives sont fréquemment altérées : selon les échelles et indices les plaintes des parents sont significatives pour 25 à 50% des patients (voir Lehtonen *et al.*, 2015; Payne *et al.*, 2011). En revanche pour les enfants avec NF1 d'âge préscolaire, ce risque concerne entre 12,9 et 29% d'entre eux selon les échelles et indices (hormis pour l'échelle de flexibilité).

7.3 Spécificité et facteurs influençant le dysfonctionnement exécutif dans la NF1

7.3.1 L'hypothèse d'un trouble durable

Alors que la revue de littérature (Chapitre 1) questionnait l'augmentation des troubles exécutifs ou tout du moins de leur expression au fur et à mesure de l'avancée en âge dans la NF1, la méta-analyse (Chapitre 2) a confirmé cette interrogation. Toutefois, la méta-analyse intégrait seulement 2 études avec des enfants d'âge préscolaire, qui plus est émanaient de la même équipe (Lorenzo *et al.*, 2011, 2013). De plus, il était relevé un « gap » à propos de l'âge moyen des enfants des études intégrées dans la méta-analyse : aucune étude ayant un âge moyen de 4, 5, 6, 7 ou 8 ans n'était intégrée dans la méta-analyse. L'étude des profils (Chapitre 6) corrobore l'hypothèse d'un effet négatif de l'âge sur les FE dans ce contexte clinique. Elle montre que si à 3 ans seulement 11% des enfants échouent à au moins 2 tâches exécutives, ils sont 22% à 4 ans et 53% à 5 ans. Parallèlement, les plaintes significatives émanant d'au moins une personne de l'entourage concerne 14% des enfants de 3 ans. A 4 ans, 56% des patients sont concernés alors que 71% le sont à 5 ans.

Des échantillons plus conséquents par tranche d'âge restent toutefois nécessaires pour permettre des analyses statistiques plus robustes et approfondir l'étude du facteur « âge ». Elles permettraient de déterminer avec plus de précision l'âge à partir duquel les troubles apparaissent à l'échelle du groupe. En l'état, le déficit exécutif semble devenir de plus en plus saillant à mesure que les exigences en termes d'autonomie augmentent et que les interactions sociales se complexifient, faisant écho à la notion d'apparition différée des symptômes (Anderson *et al.*, 2000). Ces observations consolident l'hypothèse d'un trouble durable des FE en lien avec un développement atypique des circuits frontaux sous corticaux dans la NF1 (pour une revue voir Baudou *et al.*, 2020a). Le lien entre le trouble des FE et les anomalies cérébrales, bien que discuté, reste malgré tout encore difficile à établir (Baudou *et al.*, 2020b). Les difficultés exécutives n'auraient pas un caractère temporaire comme initialement proposé (Itoh *et al.*, 1994). Les rares études longitudinales (Hyman *et al.*, 2003) de même que les travaux chez l'adulte, bien que parfois hétérogènes, semblent en témoigner (Descheemaeker *et al.*, 2013; De Souza Costa *et al.*, 2014; Ferner *et al.*, 1996; Pavol *et al.*, 2006).

7.3.2 Un trouble indépendant du niveau intellectuel

La méta-analyse (Chapitre 2) indiquait une absence de relation entre les FE et le QI chez les enfants NF1. Cette observation est confirmée à l'échelle du groupe sur la base de 2 méthodes (Chapitre 4) (hypothèse 4) : comparaison des scores exécutifs entre 2 groupes significativement dissociés au QI et étude des corrélations entre des indicateurs intellectuels et les scores exécutifs. L'analyse des profils (Chapitre 6) témoigne d'une indépendance des FE en regard

du QI : 18% des patients avec une note supérieure ou égale à 10 à *Cubes* et à *Information* échouent à au moins 2 tâches exécutives. Ces observations rejoignent celles réalisées chez les enfants d'âge scolaire où l'altération exécutive persiste même après la prise en compte de la variable intellectuelle (Roy *et al.*, 2010 ; Roy *et al.*, 2012). Le déficit exécutif observé chez les jeunes enfants NF1 est donc spécifique et ne résulte pas du léger fléchissement du QI par ailleurs relevé. D'un point de vue théorique, cela montre une relative indépendance entre les FE et les ressources intellectuelles dans un contexte de pathologie neurodéveloppementale telle que la NF1, malgré les liens étroits supposés entre FE et l'intelligence fluide chez les sujets sains (Diamond, 2013).

7.3.3 Un trouble indépendant des symptômes du TDA-H

La méta-analyse a mis en évidence une absence d'association entre les troubles exécutifs et les symptômes de TDA-H (Chapitre 2). Elle renforce l'idée d'un impact limité du TDA-H sur la symptomatologie dysexécutive mise en évidence à l'âge scolaire (Payne *et al.*, 2012; Roy *et al.*, 2010 ; 2012). Elle souligne également l'importance d'étudier les FE même en cas d'absence de TDA-H. A l'âge préscolaire, l'évocation du TDA-H, établie sur les critères diagnostiques du DSM-5, s'avère délicate en raison du jeune âge des patients. Ainsi, et afin de considérer l'éventuelle interaction des problèmes d'attention et d'hyperactivité sur l'évaluation du fonctionnement exécutif, nous avons proposé l'échelle de Conners aux parents et enseignants. Elle est l'un des outils les plus utilisés pour questionner les éléments relatifs au TDA-H. L'étude des profils (Chapitre 6) témoigne de doubles dissociations entre les plaintes d'inattention et/ou d'hyperactivité à l'échelle Conners et les scores exécutifs. Il en est de même avec les plaintes aux questionnaires BRIEF-P. Des analyses complémentaires (Annexe 7) observent également une faible convergence entre les questionnaires Conners (échelles d'inattention et d'hyperactivité) et les scores exécutifs (hypothèse 4). L'échelle de Conners n'est toutefois pas validée auprès d'une population française ce qui fragilise la fiabilité des résultats et peut sans doute contribuer à expliquer les divergences avec d'autres mesures des FE, comme le questionnaire BRIEF-P. Ainsi, dès l'âge préscolaire, le profil exécutif des enfants NF1 ne peut être assimilé à celui observé dans le TDA-H. Il convient toutefois de rester prudent quant à ces conclusions dans la mesure où de telles dissociations sont observées entre les outils évaluant les FE (tests basés sur la performance versus questionnaires) (Toplak *et al.*, 2013).

7.4 Limites, prolongements et implications pratiques

7.4.1 Éléments de réflexion au sujet du repérage précoce des troubles exécutifs

Un enjeu multiple

Notre travail a mis en évidence que le trouble exécutif objectivé chez les enfants avec NF1 d'âge scolaire est identifiable avant l'âge de 6 ans. Il mériterait toutefois d'être complété par des études incluant des échantillons cliniques plus importants. En effet le développement des FE est sujet à une grande hétérogénéité interindividuelle, d'autant plus vrai chez les jeunes enfants. Soulignons néanmoins que la taille de notre échantillon ($n=33$) est raisonnable notamment au regard du caractère rare de la NF1, de la faible étendue d'âge des patients retenus et des études précédentes (n compris entre 26 et 43). Le repérage précoce des troubles exécutifs apparaît crucial pour aider la famille, les enseignants et les thérapeutes de l'enfant à l'accompagner au mieux dans son développement et dès le plus jeune âge. Il permet de prévenir et d'anticiper la répercussion possible sur d'autres habiletés cognitives (comme les praxies, visuo-perception) (Remigereau *et al.*, 2017 ; Van Eylen *et al.*, 2017), sur le fonctionnement social (Lehtonen *et al.*, 2015) et sur les apprentissages (Anderson & Reidy, 2012). Le cas échéant, il permet une meilleure compréhension du comportement de l'enfant et des difficultés scolaires afin que l'entourage ajuste en conséquence ses attentes et son comportement. En fonction du besoin spécifique à chaque enfant, des réponses pédagogiques adaptées peuvent être proposées pour favoriser les apprentissages. Sur le plan thérapeutique, les modalités de prise en charge pourront être affinées à la lumière du trouble exécutif. En effet, la répercussion du trouble exécutif à de multiples niveaux ouvre sur la nécessité d'une collaboration pluriprofessionnelle coordonnée (médicale, médicosociale, paramédicale, psychologique et pédagogique) dans l'accompagnement des enfants avec une NF1.

Un premier repère

Il apparaît en outre essentiel que cette vigilance s'inscrive dans le temps, en raison de la persistance des troubles et de la notion d'apparition différée des symptômes dysexécutifs. L'évaluation à l'âge préscolaire offre un premier repère, mais ne peut préjuger de l'évolution. Le suivi longitudinal permet ainsi de réinterroger, au fur et à mesure des exigences croissantes d'autonomie, l'impact des troubles d'apprentissage sur les acquisitions pédagogiques. Mais aussi plus globalement sur la qualité de vie, dimension affectée de la petite enfance à l'âge adulte (Graf *et al.*, 2006 ; Krab *et al.*, 2009 ; Oostenbrink *et al.*, 2007 ; Page *et al.*, 2006 ; Wolkenstein *et al.*, 2009). A ce titre, des études longitudinales à la fois à l'échelle du groupe et à l'échelle individuelle s'avèreraient particulièrement intéressantes pour affiner la compréhension du trouble exécutif dans la NF1.

Une confrontation nécessaire de plusieurs outils

Ce travail a montré que l'identification d'une perturbation des FE est possible à condition d'aller au-delà d'une évaluation de l'efficacité intellectuelle. Si cette dernière est un prérequis indispensable, elle doit être complétée par une investigation des FE dès l'âge préscolaire. En outre, la forte hétérogénéité du phénotype exécutif chez les jeunes enfants avec NF1 justifie l'importance de pouvoir s'appuyer sur plusieurs tâches exécutives basées sur la performance mais également sur plusieurs scores issus d'une même tâche (hypothèse 5). Pour rappel, l'analyse des profils (Chapitre 6) montre qu'un tiers des jeunes patients présente un échec à au moins 2 tâches exécutives, un autre tiers à seulement une tâche et un dernier tiers réussit l'ensemble des tâches proposées. Le clinicien doit donc appuyer son analyse de la symptomatologie dys-exécutives sur diverses mesures afin d'obtenir une représentation globale des FE. En outre, les tests doivent permettre une évaluation dans plusieurs modalités (verbale/ non verbale) afin d'éviter des erreurs de mesure, ce qui est d'autant plus important qu'il existe une grande hétérogénéité développementale entre les différentes sphères cognitives chez le jeune enfant (par exemple langage oral versus motricité). A ce titre, si le protocole d'évaluation a été construit selon cette idée, il conviendrait de faire des études complémentaires afin de s'assurer que les processus de plus bas-niveau n'affectent pas les FE dans notre travail. Il n'en reste pas moins que l'expérience clinique montre que l'évaluation doit rester raisonnable en termes de durée afin de tenir compte de l'âge de l'enfant (temps d'attention limité, fatigabilité, etc.). Il s'agit alors de trouver un compromis satisfaisant entre ces différentes contraintes. Au sujet des tests basés sur la performance, la sensibilité et la validité du protocole d'évaluation de ce travail de thèse nécessiteraient d'être éprouvées sur un échantillon plus large d'enfants. En effet, la mise à disposition d'un protocole « FE préscolaire » faciliterait la généralisation du repérage précoce chez les jeunes enfants avec NF1. Enfin l'utilisation de ce protocole pour partie partagé avec des études en cours dans d'autres contextes cliniques tels que l'épilepsie (Breuillard *et al.*, 2019) et la phénylcétonurie ouvre la possibilité d'effectuer des comparaisons entre les pathologies. L'enjeu est d'offrir une meilleure compréhension de la mise en place des FE dans chaque pathologie.

Le chapitre 5 montre une faible convergence des deux modalités d'évaluation des FE (tests basés sur la performance versus questionnaires) (hypothèse 3), à l'image d'études réalisées à l'âge préscolaire et scolaire (Casnar & Klein-Tasman, 2017 ; Payne *et al.*, 2011). La même observation est faite dans d'autres contextes cliniques (par exemple TDA-H, prématurité) (Mahone & Hoffman, 2007 ; O'Meagher *et al.*, 2019). Pour autant, l'étude des profils (Chapitre 6) montre une relative concordance entre les observations de l'entourage et les troubles exécutifs. En cas de réussite à toutes les tâches exécutives, 20% de l'entourage (parents ou enseignant) mentionne des plaintes dans la vie quotidienne. Soixante-treize pourcent en formulent lorsqu'au moins 2 tâches sont échouées. La convergence n'est toutefois pas systématique. Ces deux outils s'avèrent donc complémentaires pour repérer une perturbation des FE chez les enfants avec NF1. Utilisés conjointement, ils offrent une vision globale du fonctionnement exécutif

et permettent de comprendre le fonctionnement de l'enfant dans son environnement.

Au-delà de ces deux outils, l'appréciation du trouble exécutif ne peut se faire sans la réalisation d'un entretien clinique et l'observation du comportement de l'enfant. Outre sa capacité à interroger la répercussion du trouble au quotidien, l'entretien permet de considérer certains facteurs environnementaux (qualité des interactions parents-enfant, pratiques éducatives) susceptibles d'influencer le développement des FE (voir Er Rafiqi *et al.*, 2017). Ainsi, si notre étude a veillé à l'équivalence du niveau socio-économique entre les deux groupes (contrairement à d'autres travaux, e.g., Sangster *et al.*, 2011), il ne peut refléter à lui seul l'ensemble des facteurs environnementaux. Au-delà de ces facteurs, l'état psychologique tel que l'anxiété et le stress est susceptible d'influencer le fonctionnement exécutif (Girotti *et al.*, 2018). Il aurait été souhaitable d'en tenir compte dans notre étude, d'autant plus qu'un risque élevé d'anxiété et de dépression est relevé dans la NF1 (Vogel *et al.*, 2017).

Le chapitre 6 indique une convergence élevée entre les observations des parents et des enseignants aux questionnaires pour les patients (hypothèse 2). La seule étude ayant proposé cette analyse indiquait des résultats contraires (Casnar et Klein-Tasman, 2017). Les parents et les enseignants des enfants NF1 s'accordent à la fois sur l'absence de plaintes mais aussi s'alertent de manière précoce et analogue pour certaines difficultés exécutives (inhibition, mémoire de travail, planification). L'avis conjoint des parents et des enseignants reste cependant nécessaire dans la mesure où leurs observations peuvent diverger pour certaines sous composantes (flexibilité, contrôle émotionnel). L'appréhension simultanée des FE dans plusieurs milieux de vie apparaît d'autant plus essentielle que les informations recueillies restent subjectives car soumises au contexte, aux attentes et à l'état psychologique du répondant. Par exemple, le diagnostic médical peut induire de la surprotection, de l'anxiété ou encore une modification des pratiques éducatives et contribuer à un risque de faux négatif ou de faux positif. A ce titre, le faible nombre de questionnaires enseignants récupéré constitue une limite à notre étude (18 BRIEF-P enseignants versus 31 BRIEF-P parents dans l'étude du chapitre 6).

Un intérêt dès l'âge de 4 ans

L'étude des profils (Chapitre 6) indique qu'à l'âge de 3 ans, seul un quart des patients a été en mesure de réaliser l'ensemble du protocole exécutif proposé. Pour la grande majorité (75%), l'évaluation a été contrainte par des problèmes de compréhension des tâches et/ou une mobilisation insuffisante. En revanche, à partir de 4 ans, tous les patients ont été en mesure de réaliser l'ensemble des tâches exécutives. De façon complémentaire, l'étude de profils indique que l'atteinte exécutive est rarement observable dès l'âge de 3 ans (11% échoue à 2 tâches ; 14% de l'entourage émet des plaintes) mais plus fréquemment observée à partir de 4 ans (22% échoue à 2 tâches ; plaintes de 56% de l'entourage). Ces deux indicateurs incitent à recommander une évaluation neuropsychologique dès l'âge de 4 ans pour les enfants avec NF1. Une évaluation à partir de cet âge apparaît d'autant plus raisonnable que l'enfant fait l'expérience

du milieu scolaire depuis plusieurs mois. Il est alors davantage en mesure de comprendre les attentes à son égard lors du bilan neuropsychologique (rester assis, répondre aux questions de l'adulte, etc.).

7.4.2 Permettre une amélioration et une diffusion des connaissances

Au-delà du repérage précoce, une meilleure connaissance et reconnaissance des troubles neuropsychologiques et d'apprentissage est indispensable pour améliorer le parcours de santé des patients. La labellisation de centres maladies rares (depuis 2004) et la rédaction du Protocole National de Diagnostic et de Soins (Centre de référence labellisé neurofibromatoses, 2016)(Annexe 8) constituent des avancées significatives dans la prise en charge des patients atteints de NF1 en France. Néanmoins, compte tenu de la variabilité de la symptomatologie cognitive, il semble que la préconisation relative au dépistage des troubles des apprentissages chez ces enfants devrait s'accompagner de la réalisation systématique d'un bilan neuropsychologique précoce, dès l'âge de 4 ans. Les recommandations devraient préciser la vigilance particulière à avoir à l'égard des FE dès l'âge préscolaire, en proposant une évaluation spécifique de ces aspects.

Outre ces dispositifs, l'amélioration du parcours de santé des patients est possible par la diffusion de connaissances sur la NF1. C'est dans cette perspective que ce travail de thèse avait pour engagement de contribuer à la création d'un support ressource consacré aux troubles d'apprentissage chez l'enfant NF1. Ce dernier a vu le jour sous la forme d'un roman graphique intitulé « *A Fleur de peau* » (Alessandra, 2018), fruit d'une collaboration entre Joël Alessandra (bédésite), le Centre de Compétence Nantais de Neurofibromatose (CCNN), l'association A.N.R., le Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (Université d'Angers) et le consortium Enjeu[x]. Il vise, à travers le récit (fictif) d'une jeune patiente, à mieux faire connaître la problématique des troubles d'apprentissage à la fois aux familles, aux professionnels de santé et aux équipes pédagogiques. Le lecteur découvre ainsi au rythme de la vie de *Fleur*, l'héroïne, les différentes facettes des troubles d'apprentissage et en particulier celles en lien avec les FE (les répercussions dans la vie quotidienne, les interrogations qu'ils suscitent, les prises en charge associées, l'intérêt d'un repérage précoce, etc.) (Figure 7.1).

Ce roman graphique se voulant le plus réaliste possible, son élaboration a nécessité une étroite collaboration entre Joël Alessandra et les différents partenaires (membre d'une association de familles, psychologue, dermatologue, enseignant spécialisé, enseignant-chercheur). En effet, chaque partenaire a fait part à Joël Alessandra de son rôle et de son expérience auprès des familles concernées par la maladie. Ceci a permis de fournir un contenu préliminaire et nécessaire à l'élaboration de ce roman graphique. En tant que psychologue, mon rôle a été d'expliquer l'objectif et le déroulement des bilans neuropsychologiques réalisés auprès de ces enfants. Mais aussi de transmettre avec le plus de justesse possible et à partir de mon expérience clinique, les éléments émanant régulièrement des consultations (questionnements,



FIGURE 7.1 : Extrait du roman graphique *A fleur de Peau* (Alessandra, 2018)

ressenti des familles et des patients, problématiques rencontrées, etc.). Le récit de *Fleur* est ainsi né de l'histoire d'une jeune fille suivie au CCNN à laquelle s'est ajoutée des éléments de vie de plusieurs patients afin de refléter de façon authentique le vécu des malades et de leur famille.

A l'occasion de la sortie du roman graphique en Octobre 2018, plusieurs soirées rencontres - dédicaces ont été organisées en présence des professionnels ayant participé à son élaboration. Celles-ci ont été l'occasion de sensibiliser aux problématiques en lien avec la NF1. C'est lors de ces moments d'échanges et de l'accueil enthousiaste offert à cet ouvrage que nous avons à nouveau mesuré l'importance de sensibiliser le grand public à cette maladie génétique.

Conclusion

Ce travail de thèse avait pour objectif principal d'améliorer les connaissances au sujet de l'atteinte des FE chez les enfants d'âge préscolaire (3-5 ans) présentant une NF1. Alors même que le rôle des FE est essentiel dans le développement de l'enfant, les études sont rares à s'être intéressées au fonctionnement exécutif chez ces jeunes enfants. La problématique de ce travail s'est ainsi ancrée autour de la question de l'intérêt d'un repérage précoce des troubles des FE chez les enfants avec NF1 d'âge préscolaire. Plus spécifiquement, il s'agissait de préciser les contours de l'atteinte exécutive chez ces jeunes enfants et d'apporter des éléments de réflexion sur son identification.

Si le profil exécutif des jeunes enfants est variable, les résultats montrent qu'un dysfonctionnement exécutif est repérable précocement chez les enfants atteints d'une NF1. Le trouble exécutif semble assez global et concerner l'ensemble des sous composantes exécutives du versant cognitif, bien que les FE soient indifférenciées jusqu'à l'âge de 5 ans. En revanche, l'atteinte de la composante affective des FE semble plus tardive et pourrait ne se manifester qu'après 6 ans. Ce dysfonctionnement retentit précocement et fréquemment dans la vie quotidienne à la fois au domicile et à l'école. L'atteinte des FE chez les jeunes enfants avec NF1, plus discrète qu'à l'âge scolaire, semble s'accroître au fur et à mesure de l'avancée en âge. Ainsi, au-delà de son caractère spécifique (indépendance du niveau intellectuel et des symptômes du TDA-H), nos données consolident l'hypothèse d'un trouble durable des FE en lien avec un probable développement atypique des circuits frontaux sous corticaux.

Sur un plan théorique ce travail permet de compléter les rares travaux ayant étudié les FE chez les jeunes enfants NF1. Il consolide notamment les connaissances au sujet de la variabilité du profil exécutif des jeunes enfants, renseigne sur les FE affectives et étudie la répercussion des troubles dans la vie quotidienne, notamment en milieu scolaire. D'un point de vue clinique et méthodologique, il préconise un suivi neuropsychologique systématique dès l'âge de 4 ans. Il permettrait un premier repère sur le développement de l'enfant et devrait s'inscrire dans le cadre d'un suivi longitudinal nécessaire à la confirmation des troubles. Ce travail insiste sur la nécessité d'intégrer à l'évaluation de l'efficacité intellectuelle, une étude approfondie des FE. Il préconise que l'évaluation des FE associe plusieurs tâches basées sur la performance avec diverses mesures et des questionnaires de vie quotidienne à destination des parents et des enseignants. Enfin, il souligne la nécessité d'y inclure les éléments issus

de l'entretien clinique et les observations du clinicien afin que l'appréciation du trouble exécutif soit la plus fidèle et tienne compte de la singularité de chaque enfant.

Dans cette perspective, un travail d'étalonnage et de validation d'épreuves exécutives à destination des enfants d'âge préscolaire reste à prévoir afin de faciliter la généralisation du repérage précoce des troubles exécutifs chez les jeunes enfants avec une NF1. Outre ce contexte médical, un tel protocole aurait toute son utilité dans diverses pathologies acquises ou neuro-développementales dans lesquelles les FE sont exposées à un risque majeur de vulnérabilité précoce.

Bibliographie

- Alessandra, J. (2018) A Fleur de peau. Filidalo.
- Allen, T., Willard, V. W., Anderson, L. M., Hardy, K. K., & Bonner, M. J. (2016). Social functioning and facial expression recognition in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Intellectual Disability Research*, 60(3), 282–293. doi: 10.1111/jir.12248
- Anderson, P.J., & Reidy, N. (2012). Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychology Review*, 22(4), 345-360. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9220-3>
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, 8(4), 231-240. <https://doi.org/10.1076/chin.8.4.231.13509>
- 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. https://doi.org/10.1207/S15326942DN2001_5
- Anderson, S., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. (2000) Long-term sequelae of pre-frontal cortex damage acquired in early childhood. *Developmental Neuropsychology*, 18(3), 281-926. <https://doi.org/10.1207/S1532694202Anderson>
- Archibald, S.J., & Kerns, K. A. (1999). Identification and description of new tests of executive functioning in children. *Child Neuropsychology*, 5(2), 115-129. <https://doi.org/10.1076/chin.5.2.115.3167>
- Aydin, S., Kurtcan, S., Alkan, A., Guler, S., Filiz, M., Yilmaz, T. F., Sahin, T.U. & Aralasmak, A. (2016). Relationship between the corpus callosum and neurocognitive disabilities in children with NF-1: diffusion tensor imaging features. *Clinical Imaging*, 40(6), 1092– 1095. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.06.013
- Barton, B., & North, K. (2004). Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 46(8), 553–563. <https://doi.org/10.1017/S0012162204000921>
- Baudou, E., Nemmi, F., Biotteau, M., Maziero, S., Assaiante, C., Cignetti, F., Vaugoyeau, M., Audic, F., Peran, P., & Chaix, Y. (2020b). Are morphological and structural MRI characteristics related to specific cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 (NF1) children?

European Journal of Paediatric Neurology, 1. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.003>

Baudou, E., Nemmi, F., Biotteau, M., Maziero, S., Peran, P., & Chaix, Y. (2020a) Can the Cognitive Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Be Explained by Neuroimaging? A Review. *Frontiers in Neurology*, 10:1373. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01373>

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Mauger, C., & Roy, A. (2018). Systematic review and meta-analysis of executive functions in preschool and school-age children with neurofibromatosis type 1. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(9), 977-994. <https://doi.org/10.1017/S1355617718000383>

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., Bucaille, A., & Roy, A. (2018). Dysfonctionnement exécutif chez les enfants d'âge préscolaire atteints d'une neurofibromatose de type 1. *Revue de Neuropsychologie*, 10(3), 195-204. <https://doi.org/10.1684/nrp.2018.0464>

Beaussart, M.-L., Barbarot, S., & Roy, A. (2018). Approche neuropsychologique de la neurofibromatose de type 1. In A. Roy, B. Guillery-Girard, G. Aubin & C. Mayor (Eds.), *Neuropsychologie de l'enfant : Approches cliniques, modélisations théoriques et méthodes* (pp. 185-204). Paris, : De Boeck Supérieur.

Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 295–307. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>

Beck, D. M., Schaefer, C., Pang, K., & Carlson, S. M. (2011). Executive function in preschool children: Test–retest reliability. *Journal of Cognition and Development*, 12, 169–193. <https://doi.org/10.1080/15248372.2011.563485>.

Berch, D.B., Krikorian, R., & Huha, E.M. (1998). The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain and Cognition*, 38(3), 317-338. <https://doi.org/10.1006/brcg.1998.1039>.

Bernier, A., Carlson, S.M., & Whipple, N. (2010). From external regulation to self-regulation: Early parenting precursors of young children's executive functioning. *Child Development*, 81(1), 326-339. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01397.x>

Best, J.R., & Miller, P.H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child Development*, 81(6), 1641-1660. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01499.x>

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. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2003.07.008

Billingsley, R. L., Slopis, J. M., Swank, P. R., Jackson, E. F., & Moore, B. D. (2003). Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis, type I. *Brain and Language*, 85, 125-139. doi: 10.1016/S0093-934X(02)00563-1

Bluschke, A., Von der Hagen, M., Papenhagen, K., Roessner, V., & Beste, C. (2017). Conflict processing in juvenile patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) and healthy controls

- Two pathways to success. *NeuroImage: Clinical*, 14, 499-505.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.02.014>

Bluschke, A., Von der Hagen, M., Papenhagen, K., Roessner, V., & Beste, C. (2017). Response inhibition in attention deficit disorder and neurofibromatosis type 1 - Clinically similar, neurophysiologically different. *Scientific Reports*, 7, 43929. <https://doi.org/10.1038/srep43929>

Borenstein, M., Higgins, J.P.T., Hedges, L.V., & Rothstein, H.R. (2017). Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Research Synthesis Methods*, 8(1), 5-18. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1230>

Borenstein, M., & Higgins, J.P.T. (2013). Meta-analysis and subgroups. *Prevention Science*, 14(2), 134-143. <https://doi.org/10.1007/s11121-013-0377-7>

Borenstein, M., Hedges, L.V., Higgins, J.P.T., & Rothstein, H.R. (2009). *Introduction to meta-analysis*. Chichester: John Wiley & Sons.

Brei N. G., Klein-Tasman, B.P., Schwarz, G.N., & Casnar, C.L. (2014). Language in young children with neurofibromatosis-1: relations to functional communication, attention, and social functioning. *Research in Developmental Disabilities*, 35, 2495-504.

<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.06.016>

Breuillard D., Jambaqué, I., Laschet, J., & Nabbout, R. (2019). Usefulness of preschool and school versions of the Behavioral Rating Inventory of Executive Functions in the evaluation of the daily life executive function in myoclonic-atonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 99 : 106482. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106482>

Burgess, P.W., & Shallice, T. (1996). Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex*, 32, 241 – 259. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(96\)80049-9](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(96)80049-9).

Campiglia, M., Seegmuller, C., Le Gall, D., Fournet, N., Roulin, J.-L., & Roy, A. (2014). Assessment of everyday executive functioning in children with frontal or temporal epilepsies. *Epilepsy & Behavior*, 39, 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.07.023>.

Canton, M., Le Gall, D., Feillet, F., Bonnemains, C., & Roy, A. (2019). Neuropsychological Profile of Children with Early and Continuously Treated Phenylketonuria: Systematic Review and Future Approaches. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 25(6), 624-643. <https://doi.org/10.1017/S1355617719000146>

Carlson, S.M. (2005). Developmentally sensitive measures of executive function in preschool children. *Developmental Neuropsychology*, 28, 595-616. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802_3.

Casnar, C. L., Janke, K. M., Van Der Fluit, F., Brei, N. G., & Klein-Tasman, B. P. (2014). Relations between fine motor skill and parental report of attention in young children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(9), 930–943. doi: 10.1080/13803395.2014.957166

Casnar, C. L., & Klein-Tasman, B. P. (2017). Parent and teacher perspectives on emerging executive functioning in preschoolers with neurofibromatosis type 1: comparison to unaffected children and lab-based measures. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(2), 198-207. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsw042>

Castellanos, F.X., Sonuga-Barke, E.J.S., Milham, M.P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: Beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.011>

Centre de référence labellisé Neurofibromatoses (2016). *Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)*. Repéré à https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds_-_neurofibromatose_de_type_1.pdf

Chaix, Y., Lauwers-Cancès, V., Faure-Marie, N., Gentil, C., Lelong, S., Schweitzer, E., Rodriguez, D., Iannuzzi, S., Kemlin, I., Dorison, N., Rivier, F., Carniero, M., Preclaire, E., Barbarot, S., Lion-François, L., & Castelnau, P. (2018). Deficit in phonological processes: A characteristic of the neuropsychological profile of children with NF1. *Child Neuropsychology*, 24(4), 558-574. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1313970>.

Champion, J. A., Rose, K. J., Payne, J. M., Burns, J., & North, K. N. (2014). Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(5), 468-474. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12361>

Chasiotis, A., Kiessling, F., Campos, D., & Hofer, J. (2006). Theory of mind and inhibitory control in three cultures: Conflict inhibition predicts false belief understanding in Germany, Costa Rica and Cameroon. *International Journal of Behavioral Development*, 30(3), 249-260. <https://doi.org/10.1177/0165025406066759>

Chevignard, M., Kerrouche, B., Krasny-Pacini, A., Mariller, A., Pineau-Chardon, E., Notteghem, P., Prod'homme, J., Le Gall, D., Roulin, J.-L., Fournet, N., & Roy, A. (2017). Ecological Assessment of Everyday Executive Functioning at Home and at School Following Childhood Traumatic Brain Injury Using the BRIEF Questionnaire. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 32(6) 1-12. <https://doi.org/10.1097>

Coutinho, V., Kemlin, I., Dorison, N., Billette De Villemeur, T., Rodriguez, D., & Dellatolas, G. (2016). Neuropsychological evaluation and parental assessment of behavioral and motor difficulties in children with neurofibromatosis type 1. *Research in Developmental Disabilities*, 48, 220-230. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.11.010>

Costa, R. M., Federov, N. B., Kogan, J. H., Murphy, G. G., Stern, J., Ohno, M., Kucherlapati, R., Jacks, T. & Silva, A. J. (2002). Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Nature*, 415(6871), 526-530. doi: 10.1038/nature711

Cowan, N. (2017). The many faces of working memory and short-term storage. *Psychonomic Bulletin & Review*, 24, 1158-1170. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1191-6>

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. <https://doi.org/10.1111/j.1540-5826.2004.00099>

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. https://doi.org/10.1207/S15326942DN1701_02

Daheron, M. (2018). *L'étude des fonctions exécutives affectives chez l'enfant atteint de neurofibromatose de type 1* (Mémoire de maîtrise non publié). Université d'Angers, Angers.

De Souza Costa, D., De Paula, J.J., De Rezende, N.A., Carneiro Rodrigues, L.O., Malloy-Diniz, L.F., Romano-Silva, M.A., & De Miranda, D.M. (2014). Neuropsychological impairments in elderly Neurofibromatosis type 1 patients. *European Journal of Medical Genetics, 57*, 216-219. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.02.004>

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., Francis, D.J., Cirino, P.T., Schachar, R., Barnes, M.A., & Fletcher, J.M. (2009). Why IQ is not a covariate in cognitive studies of neurodevelopmental disorders. *Journal of International Neuropsychological Society, 15*(3), 331-343. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090481>.

Descheemaeker, M.-J., Ghesquière, P., Symons, H., Fryns, J. P., & Legius, E. (2005). Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. *Journal of Intellectual Disability Research, 49*(1), 33-46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2005.00660.x>

Descheemaeker, M.J., Plasschaert, E., Frijns, J.P., & Legius, E. (2013). Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. *Journal of Intellectual Disability Research, 57*, 874-886. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01648.x>

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology, 64*, 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Diamond, A. (1985). Development of the ability to use recall to guide action, as indicated by infants' performance on AB. *Child Development, 56*, 868–883

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. <https://doi.org/10.1097/00004703-199608000-00004>

Doebel, S. & Zelazo, P. D. (2015). A meta-analysis of the Dimensional Change Card Sort:

Implications for developmental theories and the measurement of executive function in children. *Developmental Review journal*, 38, 241-268. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2015.09.001>

Duarte, J. V., Ribeiro, M. J., Violante, I. R., Cunha, G., Silva, E., & Castelo-Branco, M. (2012). Multivariate pattern analysis reveals subtle brain anomalies relevant to the cognitive phenotype in neurofibromatosis type 1. *Human Brain Mapping*, 35(1), 89-106. doi: 10.1002/hbm.22161

Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., & Freer, C. (1996). Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cognitive Psychology*, 30, 257-303. <https://doi.org/10.1006/cogp.1996.0008>.

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.

Er-Rafiqi, M., Roukoz, C., Le Gall, D., & Roy, A. (2017). Les fonctions exécutives chez l'enfant: développement, influences culturelles et perspectives cliniques. *Revue de Neuropsychologie*, 9(1), 27-34. <https://doi.org/10.1684/nrp.2017.0405>

Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31(1), 17-28. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(93\)90077-D](https://doi.org/10.1016/0028-3932(93)90077-D)

Evans, D.G., Howard, E., Giblin, C., Clancy, T., Spencer, H., Muson, S.M., & Laloo, F. (2010). Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *American Journal of Medical Genetics*, 152A, 327-332. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33139>

Ferner, R.E., Hughes, R.A.C., & Weinman, J. (1996). Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *Journal of the Neurological Sciences*, 138(1-2), 125-133. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(96\)00022-6](https://doi.org/10.1016/0022-510X(96)00022-6)

Ferraz-Filho, J. R. L., José da Rocha, A., Muniz, M. P., Souza, A. S., Goloni-Bertollo, E. M., & Pavarino-Bertelli, E. C. (2012). Unidentified bright objects in neurofibromatosis type 1: conventional MRI in the follow-up and correlation of microstructural lesions on diffusion tensor images. *European Journal of Paediatric Neurology*, 16, 42-47. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.10.002

Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(1), 101. doi: 10.1037/0096-3445.133.1.101

Galasso, C., Lo-Castro, A., Di Carlo, L., Pitzianti, M.B., D'Agati, E., Curatolo, P., & Pasini, A. (2014). Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: A neurocognitive trait in-

dependent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *Journal of Child Neurology*, 29(10), 1320-1326. <https://doi.org/10.1177/0883073813517001>

Gao, S., Wei, Y., Bai, J., Lin, C., & Li, H. (2009). Young children's affective decision-making in a gambling task: does difficulty in learning the gain/loss schedule matter? *Cognitive Development*, 24(2), 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2008.07.006>

Garon, N., Bryson, S.E., & Smith, I.M. (2008). Executive functions in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychological Bulletin*, 134, 31-60. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.134.1.31>

Gates, N.J., & March, E.G. (2016). A neuropsychologist's guide to undertaking a systematic review for publication: Making the most of PRISMA guidelines. *Neuropsychology Review*, 26(2), 109-120. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9318-0>

Gilboa, Y., Josman, N., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeef, H., & Rosenblum, S. (2014). Underlying mechanisms of writing difficulties among children with Neurofibromatosis type 1. *Research in Developmental Disabilities*, 35(6), 1310-1316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.021>

Gilboa, Y., Rosenblum, S., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeef, H., & Josman, N. (2014). Is there a relationship between executive functions and academic success in children with neurofibromatosis type 1? *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(6), 918-935. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.920262>

Gioia, G., Espy, K., & Isquith, P. (2018). *BRIEF-P : Inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives – Version préscolaire* (adapté par A. Roy, & D. Le Gall). Hogrefe.

Girotti, M., Adler, S.M., Bulin, S.E., Fucich, E.A., Paredes, D., & Morilak, D.A. (2018). Prefrontal cortex executive processes affected by stress in health and disease. *Progress Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 85, 161-179. [10.1016/j.pnpbp.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.004)

Grabell, A. S., Olson, S. L., Miller, A. L., Kessler, D. A., Felt, B., Kaciroti, N., Wang, L., & Tardif, T. (2015). The impact of culture on physiological processes of emotion regulation: a comparison of US and Chinese preschoolers. *Developmental Science*, 18(3), 420-435. <https://doi.org/10.1111/desc.12227>

Graf, A., Landolt, M. A., Capone Mori, A., & Boltshauser, E. (2006). Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *The Journal of Pediatrics*, 149, 348-353. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.025

Greenwood, R. S., Tupler, L. A., Whitt, J. K., Buu, A., Dombeck, C. B., Harp, A. G., Payne, M.E., Eastwood, J.D., Krishnan, K.R.R., & MacFall, J. R. (2005). Brain morphometry, T2-weighted hyperintensities, and IQ in children with neurofibromatosis type 1. *Archives of Neurology*, 62, 1904-1908. doi:10.1001/archneur.62.12.1904

Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., & Johnson, K. J. (2017). Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 1-18.

<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>

Hachon, C., Iannuzzi, S., & Chaix, Y. (2011). Behavioural and cognitive phenotypes in children with neurofibromatosis type 1 (NF1): The link with the neurobiological level. *Brain and Development*, 33, 52-61. doi: 10.1016/j.braindev.2009.12.008

Heilman, R. M., Miu, A. C., & Benga, O. (2009). Developmental and sex-related differences in preschoolers' affective decision making. *Child Neuropsychology*, 15, 73-84. <https://doi.org/10.1080/09297040802266436>

Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., & Altman, D.G. (2003). Measuring inconsistencies in meta- analyses. *British Medical Journal*, 327(7414), 557-560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

Heyder, K., Suchan, B., & Daum, I. (2004). Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychologica*, 115, 271-289. doi: 10.1016/j.actpsy.2003.12.010

Hofman, K. J., Harris, E. L., Bryan, R. N., & Denckla, M. B. (1994). Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *The Journal of Pediatrics*, 124(4), S1-S8. doi : 10.1016/S0022-3476(05)83163-4

Hongwanishkul, D., Happaney, K.R., Lee, W. S., & Zelazo, P.D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: age-related changes and individual differences. *Developmental Neuropsychology*, 28, 617-644. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802_4

Hughes, C. (1998). Finding Your Marbles: Does Preschoolers' Strategic Behavior Predict Later Understanding of Mind? *Developmental Psychology*, 34(6), 1326-1339. <https://doi.org/10.1037//0012-1649.34.6.1326>.

Huijbregts, S., & De Sonnevile, L. (2011). Does cognitive impairment explain behavioral and social problems of children with neurofibromatosis type 1? *Behavior Genetics*, 41, 430-436. doi: 10.1007/s10519-010-9430-5

Huijbregts, S., Jahja, R., De Sonnevile, L., De Breij, S., & Swaab-Barneveld, H. (2010). Social information processing in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(7), 620-625. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03639.x

Huijbregts, S.C.J., Loitfelder, M., Rombouts, S. A., Swaab, H., Verbist, B. M., Arkink, E. B., Van Buchem, M. A., & Veer, I. M. (2015). Cerebral volumetric abnormalities in neurofibromatosis type 1: associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s11689-015-9128-3>

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(12), 973-977. doi: 10.1017/ S0012162206002131

Hyman, S.L., Shores, E. A., & North, K. N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 65(7), 1037-1044. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000179303.72345.ce>.

Hyman, S.L., Gill, D.S., Shores, E.A., Steinberg, A., Joy, P., Gibikote, S.V., & North, K.N. (2003). Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2- hyperintensities in NF1. *Neurology*, 60, 1139-1145. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055090.78351.c1>

Itoh, T., Magnaldi, S., White, R.M., Denckla, M.B., Hofman, K., Naidu, S., & Bryan, R.N. (1994). Neurofibromatosis type 1: The evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 15, 1513-1519.

Johnson, B. A., MacWilliams, B. A., Carey, J. C., Viskochil, D. H., D'Astous, J. L., & Stevenson, D. A. (2010). Motor proficiency in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatric Physical Therapy*, 22, 344–348. doi: 10.1097/PEP.0b013e3181f9dbc8.Motor

Kerby, D. S. (2014). The simple difference formula: an approach to teaching nonparametric correlation. *Comprehensive Psychology*, 3, 1. <https://doi.org/10.2466/11.IT.3.1>

Kerr, A., & Zelazo, P. D. (2004). Development of “hot” executive function: The children’s gambling task. *Brain and Cognition*, 55(1), 148-157. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00275-6](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00275-6).

Klein-Tasman, B.P., Colon, A.M., Brei, N., Van der Fluit, F., Casnar, L.C., Janke, K.M., Basel, D., Siegel, D.H., & Walker, J.A. (2013). Adaptive behavior in young children with neurofibromatosis type 1. *International Journal of Pediatrics*, 690432. <https://doi.org/10.1155/2013/690432>

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, 407-428. https://doi.org/10.1207/S15326942DN2001_6

Krab, L. C., Oostenbrink, R., de Goede-Bolder, A., Aarsen, F. K., Elgersma, Y., & Moll, H. A. (2009). Health- related quality of life in children with neurofibromatosis type 1: contribution of demographic factors, disease-related factors, and behavior. *The Journal of Pediatrics*, 154(3), 420–425. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.045>

Krab, L. C., Aarsen, F. K., De Goede-Bolder, A., Catsman-Berrevoets, C. E., Arts, W. F., Moll, H. A., & Elgersma, Y. (2008). Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *Journal of Child Neurology*, 23(9), 1002-1010. doi: 10.1177/0883073808316366

Krab, L. C., Goede-Bolder, A., Aarsen, F. K., Moll, H. A., De Zeeuw, C. I., Elgersma, Y., & Van der Geest, J. N. (2011). Motor learning in children with neurofibromatosis type 1. *Cerebellum*, 10, 14–21. doi: 10.1007/s12311-010-0217-2

Krivitzky, L.S., Walsh, K.S., Fisher, E., & Berl, M.M. (2016). Executive functioning profiles from the BRIEF across pediatric medical disorders: Age and diagnosis factors. *Child Neuropsychology*, 22(7), 870-888. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1054272>

Lacaze, E., Kieffer, V., Streri, A., Lorenzi, C., Gentaz, E., Habrand, J., Dellatolas, G., Kalifa, C., & Grill, J. (2003). Neuropsychological outcome in children with optic pathway tumours when first-line treatment is chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 89, 2038-2044. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601410>

Lancelot, C., Speranza, M., & Roy, A (2012). Les troubles du traitement et de la régulation des émotions : approche neuropsychologique et neuropsychiatrique. In : Allain P, Aubin G, Le Gall D, éd. *Cognition sociale et neuropsychologie*. (p. 205-232). Solal.

Le Gall, D., Besnard, J., Havet, V., Pinon, K., & Allain, P. (2009). Contrôle exécutif, cognition sociale, émotions et métacognition. *Revue de Neuropsychologie*, 1, 24-33. <https://doi.org/10.3917/rne.011.0024>

Lee, K., Bull, R., & Ho, R. M. (2013). Developmental changes in executive functioning. *Child Development*, 84(6), 1933-1953. <https://doi.org/10.1111/cdev.12096>

Legius, E., Descheemaeker, M.J., Spaepen, A., Casaer, P., & Fryns, J.P. (1994) Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genetic Counseling*, 5, 51-60.

Lehto, J. E., & Uusitalo, A-K. (2006). Rule detection in preschool-aged children. *European Journal of Developmental Psychology*, 3, 209-221. <https://doi.org/10.1080/17405620500412374>

Lehto, J. E., Juuja, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21(1), 59–80. <https://doi.org/10.1348/026151003321164627>

Lehtonen, A., Garg, S., Roberts, S. A., Trump, D., Evans, D. G., Green, J., & Huson, S. M. (2015). Cognition in children with neurofibromatosis type 1: data from a population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57(7), 645-651. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12734>

Lehtonen, A., Howie, E., Trump, D., & Huson, S. M. (2013). Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(2), 111-125. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x>

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(1), 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.01.006>

Loitfelder, M., Huijbregts, S. C. J., Veer, I. M., Swaab, H. S., Van Buchem, M. A., Schmidt, R., & Rombouts, S. A. (2015). Functional connectivity changes and executive and social problems in neurofibromatosis type I. *Brain Connectivity*, 5(5), 312–20. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0334>

Lorenzo, J., Barton, B., Arnold, S., North, K.N. (2015). Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of

age. *The Journal of Pediatrics*, 166, 1006-1012. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.012>

Lorenzo, J., Barton, B., Acosta, M. T., & North, K. (2011). Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatrics*, 158(4), 660-665. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.001>

Lorenzo, J., Barton, B., Arnold, S.S., & North, K. N. (2013). Cognitive features that distinguish preschool-age children with neurofibromatosis type 1 from their peers: A matched case-control study. *Journal of Pediatrics*, 163(5), 1479–1483. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.038>

Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New-York: Basic Books.

Mahone, E. M., & Hoffman, J. (2007). Behavior ratings of executive function among preschoolers with ADHD. *Clinical Neuropsychologist*, 21(4), 569-586. <https://doi.org/10.1080/13854040600762724>.

Mainman, M., Salinas, C.M., Gindlesperger, M.F., Westerveld, M., Vasserman, M., & MacAllister, W.S. (2018). Utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function - Preschool version (BRIEF-P) in young children with epilepsy. *Child Neuropsychology*, 24(7), 975-985. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1365829>

Martin, S., Wolters, P., Baldwin, A., Gillespie, A., Dombi, E., Walker, K., & Widemann, B. (2012). Social-emotional functioning of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas : relationships with cognitive, disease and environmental variables. *Journal of Pediatric Psychology* 37(7), 713–724. doi: 10.1093/ jpepsy/jsr124

Mautner, V.-F., Kluwe, L., Thakker, S. D., & Leark, R. A. (2002). Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine And Child Neurology*, 44(3), 164–170. doi : 10.1017/S0012162201001876

Mazzocco, M.M. (2011). 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, 520-533. <https://doi.org/10.1177/002221940103400605>.

Mazzocco, 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.

Miller, M. R., Giesbrecht, G. F., Müller, U., Mcinerney, R. J., & Kerns, K. A. (2014). A Latent Variable Approach to Determining the Structure of Executive Function in Preschool Children. *Journal of Cognition and Development*, 133, 395–423. <https://doi.org/10.1080/15248372.2011.585478>

Miranda, A., Colomer, C., Mercader, J., Fernandez, M. I., & Presentacion, M. J. (2015). Performance-based tests versus behavioral ratings in the assessment of executive functioning in preschoolers: Associations with ADHD symptoms and reading achievement. *Frontiers in Psychology*, 6(545), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00545>

- 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(1), 49-100.
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Monette, S., Bigras, M., & Guay, M.C. (2011). The role of the executive functions in school achievement at the end of grade 1. *Journal of Experimental Child Psychology*, 109, 158-173.
<https://doi.org/10.1016/j.jecp.2011.01.008>.
- Monette, S., & Bigras, M. (2008). La mesure des fonctions exécutives chez les enfants d'âge préscolaire. *Canadian Psychology*, 49, 323-341. <https://doi.org/10.1037/a0014000>
- Moreau, N., & Champagne-Lavau, M. (2014). Théorie de l'esprit et fonctions exécutives dans la pathologie. *Revue de Neuropsychologie*, 6(4), 276-281.
<https://doi.org/10.3917/rne.064.0276>
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2011). *Neurofibromatosis Fact Sheet*. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Neurofibromatosis-Fact-Sheet>
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. (1988). Neurofibromatosis. *Archives of Neurology*, 45, 575-578.
- Nemmi, F., Cignetti, F., Assaiante, C., Maziero, S., Audic, F., Péran, P., & Chaix, Y. (2019). Discriminating between neurofibromatosis-1 and typically developing children by means of multimodal MRI and multivariate analyses. *Human Brain Mapping*, 40(12), 3508-3521.
<https://doi.org/10.1002/hbm.24612>
- Noble, K.G., Norman, M.F., & Farah, M.J. (2005). Neurocognitive correlates of socioeconomic status in kindergarten children. *Developmental Science*, 8, 74-87.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2005.00394.x>.
- Noll, R. B., Reiter-purtill, J., Moore, B. D., Schorry, E. K., Lovell, A. M., Vannatta, K., & Gerhardt, C. A. (2007). Social, emotional, and behavioral functioning of children with NF1. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143A, 2261-2273. doi: 10.1002/ajmg.a
- 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. doi: 10.1111/j.1469-8749.1995.tb12026.x
- North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., Mobbs, E., Hutchins, P., & de Silva, M. (1994). Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: Significance of MRI abnormalities. *Neurology*, 44, 878-883. doi :10.1212/WNL.44.5.878
- O'Meagher, S., Norris, K., Kemp, N., & Anderson, P. (2019). Examining the relationship between performance- based and questionnaire assessments of executive function in young preterm children: Implications for clinical practice. *Child Neuropsychology*, 25(7), 899-913.
<https://doi.org/10.1080/09297049.2018.1531981>

Oh, S., & Lewis, C. (2008). Korean preschoolers' advanced inhibitory control and its relation to other executive skills and mental state understanding. *Child Development*, 79(1), 80–99. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2007.01112.x>

Oostenbrink, R., Spong, K., De Goede-Bolder, A., Landgraf, J. M., Raat, H., & Moll, H. A. (2007). Parental reports of health-related quality of life in young children with neurofibromatosis type 1: influence of condition specific determinants. *The Journal of Pediatrics*, 151, 182-186. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.03.005

Page, P. Z., Page, G. P., Ecosse, E., Korf, B. R., Leplege, A., & Wolkenstein, P. (2006). Impact of neurofibromatosis 1 on quality of life : a cross-sectional study of 176 american cases. *American Journal of Medical Genetics*, 140(18), 1893-1898. doi: 10.1002/ajmg.a

Pavol, M., Hiscock, M., Massman, P., Moore, B., Foorman, B., & Meyers, C. (2006). Neuropsychological function in adults with Von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Developmental Neuropsychology*, 29(3), 509-526. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2903_8

Payne, J. M., Arnold, S. S., Pride, N. A., & North, K. N. (2012). Does attention-deficit-hyperactivity disorder exacerbate executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(10), 898-904. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04357.x>

Payne, J. M., Hyman, S. L., Shores, E. A., & North, K. N. (2011). Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychology*, 17(4), 313-329. <https://doi.org/10.1080/09297049.2010.542746>

Payne, J. M., Pickering, T., Porter, M., Oates, E. C., Walia, N., Prelog, K., & North, K. N. (2014). Longitudinal assessment of cognition and T2-hyperintensities in NF1: an 18-year study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164A(3), 661–665. doi: 10.1002/ajmg.a.36338

Payne, J. M., Porter, M. A., Bzishvili, S., & North, K. N. (2017). Atypical local interference affects global processing in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(5), 446–450. doi: 10.1017/S1355617717000224

Payne, J.M., Pride, N.A., & North, K.N. (2016). Theory of mind in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology*, 30(4), 439-448. <https://doi.org/10.1037/neu0000262>

Plasschaert, E., Descheemaeker, M.-J., Van Eylen, L., Noens, I., Steyaert, J., & Legius E. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 168B, 72-80. doi: 10.1002/ajmg.b.32280

Plasschaert, E., Van Eylen, L., Descheemaeker, M.-J., Noens, I., Legius, E., & Steyaert, J. (2016). Executive functioning deficits in children with neurofibromatosis type 1 : the influence of intellectual and social functioning. *American Journal of Medical Genetics*, 171, 348-362. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32414>

Pride, N. A., Payne, J. M., & North, K. N. (2012). The impact of ADHD on the cognitive and

academic functioning of children with NF1. *Developmental Neuropsychology*, 37(7), 590-600. <https://doi.org/10.1080/87565641.2012.695831>

Pride, N., Payne, J. M., Webster, R., Shores, E. A., Rae, C., & North, K. N. (2010). Corpus callosum morphology and its relationship to cognitive function in neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 25(7), 834-841. <https://doi.org/10.1177/0883073809350723>

Remigereau, C., Roy, A., Costini, O., Barbarot, S., Bru, M., & Le Gall, D. (2017). Praxis skills and executive function in children with neurofibromatosis type 1. *Applied Neuropsychology: Child*, 7(3), 224-234. <https://doi.org/10.1080/21622965.2017.1311111>

Rhoades, B.L., Greenberg, M.T., Lanza, S.T., & Blair, C. (2011). Demographic and familial predictors of early executive function development: Contribution of a person-centered perspective. *Journal of Experimental Child Psychology*, 108(3), 638-662. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2010.08.004>

Ribeiro, M. J., Violante, I. R., Bernardino, I., Edden, R. A. E., & Castelo-Branco, M. (2015). Abnormal relationship between GABA, neurophysiology and impulsive behavior in neurofibromatosis type 1. *Cortex*, 64, 194-208. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.019>

Riccardi, V.M., & Kleiner, B. (1977). Neurofibromatosis: a neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems. *Birth Defects Original Articles Series*, 13, 131-138.

Riva, D., Vago, C., Erbetta, A., Saletti, V., Esposito, S., Micheli, R., & Bulgheroni, S. (2017). The key search subtest of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Children (BADS-C) instrument reveals impaired planning without external constraints in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 32(4), 387-396. <https://doi.org/10.1177/0883073816683322>

Roche, J., Câmara-Costa, H., J.-L., Chevignard, M., Frappaz, D., Guichardet, K., Benkhaled, O., Kerrouche, B., Prodhomme, J., Kieffer-Renaux, V., Le Gall, D., & Roy, A. (2020). Assessment of everyday executive functioning using the BRIEF in children and adolescents treated for brain tumor. *Brain injury*, 34(4), 583-590. <https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1725982>

Rosenberg, M.S. (2005). The file-drawer problem revisited: A general weighted method for calculating fail-safe numbers in meta-analysis. *Evolution*, 59(2), 464-468. <https://doi.org/10.2307/3448935>

Rosenthal, R. (1991). *Meta-analytic procedures for social research*. Newbury Park, CA: Sage Publications.

Roulin, J.-L. (2018) Evaluation de l'intelligence en neuropsychologie : à la recherche d'une définition. In A. Roy, B. Guillery-Girard, G. Aubin & C. Mayor (Eds.), *Neuropsychologie de l'enfant : Approches cliniques, modélisations théoriques et méthodes* (p.381-393). Paris : De Boeck.

Rowbotham, I., Pit-Ten Cate, I.M., Sonuga-Barke, E.J., & Huijbregts, S.C. (2009). Cog-

nitive control in adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology*, 23(1), 50-60. <https://doi.org/10.1037/a0013927>

Roy, A., Lodenos, V., Fournet, N., Le Gall, D., & Roulin, J. L. (2017). Le syndrome dysexécutif chez l'enfant : Entre avancées scientifiques et questionnements. *ANAE*, 146(29), 27-37.

Roy, A., Barbarot, S., Charbonnier, V., Gayet-Delacroix, M., Stalder, F., Roulin, J-L., & Le Gall, D. (2015). Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology*, 29, 473-484. <https://doi.org/10.1037/neu0000151>

Roy, A., Barbarot, S., Roulin J-L, Charbonnier, V., Fasotti, L., Stalder, J-F., & Le Gall, D. (2012). Is executive function specifically impaired in children with neurofibromatosis type 1? A neuropsychological investigation of cognitive flexibility. *Applied Neuropsychology Child*, 3(2), 94-102. <https://doi.org/10.1080/21622965.2012.704185>

Roy, A., Le Gall, D., Roulin, J. L., & Fournet, N. (2012). Les fonctions exécutives chez l'enfant : approche épistémologique et sémiologie clinique. *Revue de Neuropsychologie*, 4(4), 287-297. doi: 10.3917/rne.044.0287

Roy, A., & Lancelot, C. (2013). La prise de décision affective chez l'enfant. *Revue de Neuropsychologie*, 5, 106-118. doi: 10.3917/rne.052.0106

Roy, A., Roulin, J-L., Charbonnier, V., Allain, P., Fasotti, L., Barbarot, S., Stalder, J-F, Terrien, A., & Le Gall, D. (2010). Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: A study of action planning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 1056–1063. <https://doi.org/10.1017/S135561771000086X>

Roy, A., Roulin, J-L., Charbonnier, V., & Barbarot, S. (2007). Exploration des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 : les troubles du contrôle inhibiteur. *Revue de Neuropsychologie*, 17, 59-98.

Roy, A. (2015). Approche neuropsychologique des fonctions exécutives de l'enfant : état des lieux et éléments de prospective. *Revue de Neuropsychologie*, 7, 245-256. <https://doi.org/10.3917/rne.074.0245>

Roy, A. (2007). *Fonctions exécutives dans la neurofibromatose de type 1. Approche clinique et critique*. [Thèse de doctorat, Université d'Angers].

Roy, A. (2015). Les fonctions exécutives chez l'enfant : des considérations développementales et cliniques à la réalité scolaire. *Developpements*, 7, 13-40.

Sangster, J., Shores, E. A., Watt, S., & North, K. N. (2011). The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychology*, 17(1), 1-16. <https://doi.org/10.1080/09297041003761993>

Schrimsher, G. W., Billingsley, R. L., Jackson, E. F., & Moore 3rd, B. D. (2002). Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit hyperactivity disorder symptomology in

children. *Journal of Child Neurology*, 17, 877–884. doi: 10.1177/08830738020170122001

Seron, X., Van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal : à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In : Van der Linden M, Seron X, Le Gall D, Andrès P, eds. *Neuropsychologie des lobes frontaux* (p. 33-88). Solal.

Shallice, T., & Burgess, P. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 714-721. <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.727>

Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L.A., & the PRISMA Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *British Medical Journal*, 349, g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>

Sterne, J.A.C., Sutton, A.J., Ioannidis, J.P.A., Terrin, N., Jones, D.R., Lau, J., Carpenter, J., Rücker, G., Schmid, C.H., Tetzlaff, J., Deeks, J.J., Peters, J., Macaskill, P., Schwarzer, G., Duval, S., Altman, D.G., Moher, D., & Higgins, J.P.T. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in metaanalyses of randomized controlled trials. *British Medical Journal*, 343, d4002. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>

Stuss, D.T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition*, 20, 8-23. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90059-U](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90059-U)

Thompson, H. L., Viskochil, D. H., Stevenson, D. A., & Chapman, K. L. (2010). Speech-language characteristics of children with neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152(2), 284–290. doi: 10.1002/ajmg.a.33235

Toplak, M. E., West, R. F., & Stanovich, K. E. (2013). *Practitioner Review: Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct?* *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2), 131-143. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12001>

Torres Nupan, M. M., Velez Van Meerbeke, A., Lopez Cabra, C. A., & Herrera Gomez, P. M. (2017). Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Frontiers in Pediatrics*, 5: 227. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.0>

Ullrich, N. J., Ayr, L., Leafer, E., Irons, M. B., & Rey-Casserly, C. (2010). Pilot study of a novel computerized task to assess spatial learning in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 25(10), 1195-202. <https://doi.org/10.1177/0883073809358454>

Van Eylen, L., Plasschaert, E., Wagemans, J., Boets, B., Legius, E., Steyaert, J., & Noens, I. (2017). Visuoperceptual processing in children with neurofibromatosis type 1: True deficit or artefact? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 174(4), 342-358. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32522>

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.

Violante, I. R., Ribeiro, M. J., Silva, E. D., & Castelo-branco, M. (2013). Gyrification, cortical and subcortical morphometry in neurofibromatosis type 1 : an uneven profile of developmental abnormalities. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5, 3. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-3>

Vogel, A.C., Gutmann, D.H., & Morris, S.M. (2017). Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental medicine & Child Neurology*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13526>

Watt, S. E., Shores, E. A., & North, K. N. (2008). An examination of lexical and sublexical reading skills in children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychology*, 14(5), 401-418. doi: 10.1080/09297040701595505

Wechsler, D. (2005). *Echelle d'intelligence pour enfants, Quatrième Edition : WISC-IV*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Wechsler, D. (2014). *échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants, Quatrième Edition : WPPSI-IV*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Wechsler, D. & Naglieri, J. (2009). *WNV – Echelle non verbale d'intelligence de Wechsler*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Wessel, L. E., Gao, F., Gutmann, D. H., & Dunn, C. M. (2012). Longitudinal analysis of developmental delays in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 28(12), 1689-1693. <https://doi.org/10.1177/0883073812462885>

Wolkenstein, P., Rodriguez, D., Ferkal, S., Gravier, H., Buret, V., Algans, N., Simeoni, M.-C., & Bastuji-Garin, S. (2009). Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. *British Journal of Dermatology*, 160, 844-848. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08949.x

Yunoue, S., Tokuo, H., Fukunaga, K., Feng, L., Ozawa, T., Nishi, T., Kikuchi, A., Hattori, S., Kuratsu, J., Saya, H. & Araki, N. (2003). Neurofibromatosis type I tumor suppressor neurofibromin regulates neuronal differentiation via its GTPase-activating protein function toward Ras. *The Journal Of Biological Chemistry*, 278, 26958–26969 <https://doi.org/10.1074/jbc.m209413200>

Zelazo, P. D. (2006). The Dimensional Change Card Sort (DCCS): a method of assessing executive function in children. *Nature Protocols*, 1(1), 297-301. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.46>

Zelazo, P. D., & Carlson, S. M. (2012). Hot and cool executive function in childhood and adolescence: development and plasticity. *Child Development Perspectives*, 6(4), 354-360. <https://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2012.00246.x>

Zelazo, P.D., & Müller, U. (2002). Executive functions in typical and atypical development. In U. Goswami (Ed.), *Handbook of Childhood Cognitive Development* (pp. 445-469). Oxford: Blackwell.

Annexes



Lettre d'information
pour la participation à la recherche intitulée



Troubles des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 d'âge préscolaire : intérêt d'un repérage précoce (NF1-préscolaire)

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de faire participer votre enfant à une étude qui a pour but d'améliorer les connaissances sur les troubles des fonctions exécutives qui peuvent exister chez les jeunes patients présentant une neurofibromatose de type 1. Cette étude implique le Centre de Compétence Nantais de Neurofibromatose et le Laboratoire de Psychologie de l'Université d'Angers.

Les fonctions exécutives renvoient à « des aptitudes de contrôle de haut niveau ayant pour vocation la régulation du comportement, son adaptation et son orientation en fonction d'un but précis ». Elles permettent ainsi d'ajuster son comportement en fonction de son environnement. Ces dernières années, des études ont montré que les fonctions exécutives sont fréquemment altérées chez les enfants d'âge scolaire atteints d'une NF1. Néanmoins, cet aspect n'a quasiment pas été exploré chez les jeunes enfants malgré le rôle essentiel des fonctions exécutives pour les apprentissages scolaires. L'identification neuropsychologique précoce des difficultés est pourtant fondamentale puisqu'elle permet d'anticiper celles susceptibles de survenir lors de l'apprentissage des fondamentaux scolaires dès la fin de la maternelle.

Pour mener à bien cette recherche qui s'inscrit dans un travail de thèse de doctorat, nous avons besoin de rencontrer un grand nombre de patients âgés de 3 à 5 ans atteints de neurofibromatose de type 1.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Si vous refusez, cela ne portera aucun préjudice à la qualité de la prise en charge de votre enfant.

Ainsi, nous vous proposons que les données recueillies lors de l'examen neuropsychologique réalisé auprès de votre enfant puissent être utilisées, de façon codée, pour contribuer à cette recherche et à l'avancement des connaissances sur ce sujet. Les tests neuropsychologiques proposés lors du bilan sont des tests ludiques sur papier qui ne présentent aucun risque particulier. Ils sont réalisés en une séance d'environ 3 heures comprenant également un entretien avant et après l'administration des tests. Des questionnaires vous seront également proposés, deux seront à compléter par vous-même et deux autres par l'enseignant de votre enfant, afin d'obtenir une mesure du fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne (domicile et école).

Vos droits et ceux de votre enfant pendant la recherche

Le personnel impliqué dans la recherche est soumis au secret professionnel.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique des données personnelles de votre enfant va être mis en œuvre : cela permettra d'analyser les résultats de la

recherche et de remplir l'objectif de la recherche. Pour cela, les données concernant votre enfant seront transmises au Promoteur de la recherche (CHU de Nantes) ou aux personnes agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code et les initiales de votre enfant.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit votre enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité. A la fin de la recherche, et à votre demande, vous et votre enfant pourrez être informés par le médecin qui suit votre enfant des résultats globaux de cette recherche (dès qu'ils seront disponibles).

Nous vous proposons, si vous acceptez que votre enfant collabore à cette étude, de remplir le formulaire de consentement, ci-joint en 2 exemplaires. Même après l'avoir signé pour donner votre accord de participation, vous garderez le droit d'interrompre à tout moment la participation de votre enfant sans avoir à vous justifier.

Investigateur :

Dr Sébastien Barbarot
Service de Dermatologie
CHU Hôtel Dieu
Place Alexis Ricordeau
F-44093 Nantes Cedex 1
Tel : 33(0)2 40 08 31 17
e-Mail : sebastien.barbarot@chu-nantes.fr

Responsables scientifiques de la recherche :

Arnaud Roy
Pr de Neuropsychologie
Université d'Angers, Faculté des Lettres, Langues et Sciences Humaines – 11 boulevard Lavoisier – F- 49045 Angers Cedex 01
Tel : 33 (0)2 41 22 63 66
CHU de Nantes, Centre Référent des Troubles d'Apprentissage – Quai Moncousu - F – 44000 Nantes Cedex 1
Tel : 33(0)2 40 08 43 09
e-Mail : arnaud.roy@univ-angers.fr ; arnaud.roy@chu-nantes.fr

Marie-Laure Beaussart
Neuropsychologue
CHU de Nantes, Centre Référent des Troubles d'Apprentissage – Quai Moncousu - F – 44000 Nantes Cedex 1
Tel : 33(0)2 40 08 43 09
e-Mail : marielaure.beaussart@chu-nantes.fr



Formulaire de consentement


Troubles des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 d'âge préscolaire : intérêt d'un repérage précoce (NF1-préscolaire)

Je soussigné(e)/ nous soussignons M. /Mme (Nom, Prénom)

Père, Mère ou Représentant légal (rayer la/les mention(s) inutile(s))

De l'enfant (Nom, Prénom).....

Né(e) le/...../.....

Accepte/acceptons librement et volontairement que mon/notre enfant participe à la recherche référencée ci-dessus,

Déclare/déclarons :

- Avoir reçu et lu la lettre d'information concernant le protocole d'évaluation qui est proposé
- Avoir compris la nature et les objectifs de cette étude et avoir obtenu auprès des investigateurs de la recherche toutes les informations complémentaires nécessaires et souhaitées en réponse à mes/nos questions
- Avoir compris que la participation de mon/notre enfant à l'étude proposée est libre
- Avoir compris que je suis/nous sommes libre(s) de retirer mon/notre enfant de l'étude à tout moment sans donner de raison et sans craindre de préjudice particulier
- Avoir compris que les données (relatives aux tests et questionnaires) recueillies feront l'objet d'un traitement anonyme et automatisé par les investigateurs de l'étude
- Avoir compris que ce consentement ne décharge en rien les investigateurs de la recherche de leurs responsabilités et que je conserve/nous conservons tous les droits garantis par la loi
- Accepter que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai/nous avons bien noté que le droit d'accès prévu par la CNIL (loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art.39)) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui suit mon/notre enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité. Je pourrai/nous pourrons exercer mon/notre droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui en informera le promoteur de la recherche.

Partie à remplir par le père et/ou la mère de l'enfant (ou le représentant légal)	Partie à remplir par l'investigateur
Date :	Date :
Nom et signature :	Nom et signature :
☐ En cas d'absence de mon conjoint, je m'engage en son nom à accepter la participation de mon enfant à cette recherche.	



Lettre d'information
pour la participation à la recherche intitulée



Troubles des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 d'âge préscolaire : intérêt d'un repérage précoce (NF1-préscolaire)

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de faire participer votre enfant à une étude qui a pour but d'améliorer les connaissances sur les troubles des fonctions exécutives qui peuvent exister chez les jeunes patients présentant une neurofibromatose de type 1. La neurofibromatose de type 1 est une maladie neurogénétique caractérisée par des symptômes physiques (par exemple des tâches café au lait), et aussi souvent par des perturbations cognitives pouvant engendrer des difficultés scolaires. Cette étude implique le Centre de Compétence Nantais de Neurofibromatose et le Laboratoire de Psychologie de l'Université d'Angers.

Les fonctions exécutives renvoient à « des aptitudes de contrôle de haut niveau ayant pour vocation la régulation du comportement, son adaptation et son orientation en fonction d'un but précis ». Elles permettent ainsi d'ajuster son comportement en fonction de son environnement. Ces dernières années, des études ont montré que les fonctions exécutives sont fréquemment altérées chez les enfants d'âge scolaire atteints d'une NF1. Néanmoins, cet aspect n'a quasiment pas été exploré chez les jeunes enfants malgré le rôle essentiel des fonctions exécutives pour les apprentissages scolaires. L'identification neuropsychologique précoce des difficultés est pourtant fondamentale puisqu'elle permet d'anticiper celles susceptibles de survenir lors de l'apprentissage des fondamentaux scolaires dès la fin de la maternelle.

Pour mener à bien cette recherche qui s'inscrit dans un travail de thèse de doctorat, nous avons besoin de rencontrer, en plus de patients atteints de neurofibromatose de type 1, un grand nombre d'enfants âgés de 3 à 5 ans 11 mois. Ainsi, cela permettra de constituer un groupe de comparaison par rapport au groupe de patients. Votre enfant ne doit donc pas être porteur de cette maladie ou de toute autre pathologie susceptible d'altérer le fonctionnement cognitif (antécédents de pathologies neurologiques, psychiatriques, prématurité, troubles d'apprentissage suspectés ou reconnus).

Ainsi, nous vous proposons de faire passer à votre enfant plusieurs tests, classiquement utilisés dans le cadre d'un examen neuropsychologique. Ces tests neuropsychologiques sont des tests ludiques sur papier et ne présentent aucun risque particulier. La passation dure environ 1h30 et peut être effectuée à votre domicile. Un entretien au préalable sera réalisé afin de recueillir les informations nécessaires à l'administration des tests. Des questionnaires vous seront également proposés, deux seront à compléter par vous-même et deux autres par l'enseignant de votre enfant, afin d'obtenir une mesure du fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne (domicile et école).

Vos droits et ceux de votre enfant pendant la recherche

Le personnel impliqué dans la recherche est soumis au secret professionnel.

Nous présentons le cahier d'observation composé d'une fiche d'inclusion et du cahier de recueil des données. La fiche d'inclusion présentée ici est destinée aux patients. Dans le cahier de recueil des données, nous n'avons pas fait apparaître la partie dédiée à l'évaluation de l'efficacité intellectuelle.

**Troubles des fonctions exécutives chez les enfants
atteints de neurofibromatose de type 1 d'âge
préscolaire : intérêt d'un repérage précoce
[Protocole NF1-préscolaire]**

Cahier d'observation

Version Patient
4 - 5 ans

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

FICHE D'INCLUSION

Identification	
Personne faisant passer les tests (nom, prénom, fonction)	_____
Date d'inclusion*	___ / ___ / _____
Initiales de l'enfant (première lettre du nom et du prénom)	Nom : _ Prénom : _
Numéro d'inclusion	_____
Date de naissance	___ / ___ / _____ (jour/mois/année)
Âge au moment de l'évaluation (1 ^{ère} séance)	___ / ___ (ans/mois)
Sexe	Masculin ☐ Féminin ☐

* = date de signature du consentement

Données familiales	
Profession des parents (ou tuteurs légaux)	- Mère : _____ - Père : _____
Niveau d'étude des parents	- Mère : _____ - Père : _____
Nombre d'enfants dans la fratrie	_ _
Antécédents de troubles d'apprentissage dans la famille (préciser, essentiellement parents et grands parents)	_____ _____ _____ _____

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

Développement

Problème particulier pendant la période prénatale du patient (<i>in utero</i> et lors de la naissance)	Oui ☐ Non ☐ Si oui, préciser : _____ _____
Retard à l'apparition...	Langage oral : Oui ☐ Non ☐ Si oui, préciser : _____ Motricité : Oui ☐ Non ☐ Si oui, préciser : _____ Autre : Oui ☐ Non ☐ Si oui, préciser : _____ _____

Antécédents médicaux et chirurgicaux

Antécédents médicaux et chirurgicaux	Oui ☐ Non ☐ Si oui, préciser : _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____
Traitements habituels	Oui ☐ Non ☐ Si oui, préciser : _____

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

Scolarité – prises en charge			
Classe actuelle	Milieu ordinaire : ____		
	Ou Milieu spécialisé : ____		
Redoublement(s)	OUI ☐ NON ☐ Si oui, préciser classe(s) :		
Saut(s) de classe	OUI ☐ NON ☐ Si oui, préciser classe(s) :		
Aides scolaires	OUI ☐ NON ☐ Si oui, préciser :		
	<u>Nature</u> (RASED, AVSI, SESSAD, etc.)	<u>Classe/Durée</u> (préciser la période)	<u>Fréquence</u> (2 heures/semaine, etc.)
Aides extra-scolaires*	OUI ☐ NON ☐ Si oui, préciser :		
	<u>Nature</u> (psychologue, orthophoniste, etc.)	<u>Classe/Durée</u> (préciser la période)	<u>Fréquence</u> (2 heures/semaine, etc.)

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

Critères d'inclusion

Âge compris entre 3 et 5 ans 11 mois	OUI ☐	NON ☐
NF1 diagnostiquée d'après les critères du National Institutes of Health	OUI ☐	NON ☐

Cocher une case « non » dans la section « Critères d'inclusion » signifie que le patient ne peut pas être inclus

Critères d'exclusion

Epilepsie (au moins 2 crises en l'absence de fièvre) ou tumeur cérébrale dans le cadre de la NF1	OUI ☐	NON ☐
Autres antécédents de pathologie neurologique diagnostiquée	OUI ☐	NON ☐
Antécédents de pathologie psychiatrique diagnostiquée	OUI ☐	NON ☐
Trouble sensoriel (auditif, visuel*) incompatible avec la réalisation des tests	OUI ☐	NON ☐
Maîtrise insuffisante de la langue française	OUI ☐	NON ☐
Absence de consentement	OUI ☐	NON ☐
Bilan neuropsychologique < 6 mois	OUI ☐	NON ☐

* en particulier gliome des voies optiques symptomatique

Cocher une case « oui » dans la section « Critères d'exclusion » signifie que le patient ne peut pas être inclus

Informations complémentaires sur la maladie NF1

Type	Familiale ☐ Sporadique ☐ Si familiale, autres membres de la famille atteints : _____ _____ _____	
Macrocéphalie	OUI ☐	NON ☐
Sévérité (critères de Riccardi)	Fruste ☐ Modérée ☐	Bénigne ☐ Sévère ☐
Visibilité (indice d'Ablon)	— —	

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

FICHE RECAPITULATIVE

S E A N C E	Réalisé
1) Remise de la <u>lettre d'information</u>	☐
2) <u>Signature du formulaire de consentement</u> (à faire signer en 2 exemplaires)	☐
3) <u>Critères d'inclusion</u> Compléter la <i>fiche d'inclusion</i>	☐
4) <u>Questionnaires</u> a) Conners - Parents A transmettre aux parents - Enseignants A transmettre à l'enseignant b) BRIEF-P - Parents A transmettre aux parents - Enseignants A transmettre à l'enseignant	☐ ☐ ☐ ☐ ☐
5) <u>WPPSI-IV</u> (subtests principaux ; ne pas administrer si évaluation < 6 mois)	☐
6) <u>Fonctions exécutives</u>	
a) Stroop soleil/lune	☐
b) Mémoire spatiale (WNV)	☐
c) Dimensional Change Cart Sort (DCCS)	☐
d) Hand Game	☐
e) Mémoire des chiffres (WISC-IV)	☐
f) Brixton préscolaire	☐
g) Children's Gambling Task (CGT)	☐

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

CAHIER DE RECUEIL DES DONNEES

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

STROOP SOLEIL/LUNECONDITION CONTROLE (45 SECONDES)

LUNE*	SOLEIL*	LUNE*	SOLEIL*	LUNE
SOLEIL	SOLEIL	SOLEIL	LUNE	SOLEIL
LUNE	LUNE	SOLEIL	LUNE	SOLEIL
SOLEIL	LUNE	SOLEIL	SOLEIL	LUNE
SOLEIL	LUNE	LUNE	LUNE	SOLEIL
LUNE	SOLEIL	LUNE	SOLEIL	SOLEIL

TEMPS : _____

LUNE*	SOLEIL*	LUNE*	SOLEIL*	LUNE
SOLEIL	SOLEIL	SOLEIL	LUNE	SOLEIL
LUNE	LUNE	SOLEIL	LUNE	SOLEIL
SOLEIL	LUNE	SOLEIL	SOLEIL	LUNE
SOLEIL	LUNE	LUNE	LUNE	SOLEIL
LUNE	SOLEIL	LUNE	SOLEIL	SOLEIL

NOMBRE D'ITEMS CORRECTS : _____ NOMBRE DE CORRECTIONS : _____

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

CONDITION D'INTERFERENCE (45 SECONDES)

LUNE*	SOLEIL*	LUNE*	SOLEIL*	LUNE
LUNE	SOLEIL	LUNE	LUNE	SOLEIL
SOLEIL	LUNE	SOLEIL	SOLEIL	SOLEIL
LUNE	SOLEIL	LUNE	SOLEIL	LUNE
SOLEIL	LUNE	LUNE	LUNE	SOLEIL
SOLEIL	LUNE	SOLEIL	LUNE	SOLEIL

TEMPS : _____

LUNE*	SOLEIL*	LUNE*	SOLEIL*	LUNE
LUNE	SOLEIL	LUNE	LUNE	SOLEIL
SOLEIL	LUNE	SOLEIL	SOLEIL	SOLEIL
LUNE	SOLEIL	LUNE	SOLEIL	LUNE
SOLEIL	LUNE	LUNE	LUNE	SOLEIL
SOLEIL	LUNE	SOLEIL	LUNE	SOLEIL

NOMBRE D'ITEMS CORRECTS : _____ AUTO-CORRECTIONS : _____

ERREURS : _____

SCORE D'INTERERENCE REUSSITE : _____

(nombre d'items corrects interférence – nombre d'items corrects contrôle)/ nombre items condition contrôle

SCORE D'INTERERENCE ERREURS : _____

(nombre d'items échoués en condition d'interférence – nombre d'items échoués en condition contrôle)

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

MEMOIRE SPATIALE (WNV)

Départ
Ordre direct, Ages 8-21 : Item de démonstration, Item d'exemple, puis Item 1.
Ordre inverse, Ages 8-21 : Item de démonstration, Item d'exemple, puis Item 1.

Arrêt
Après 2 notes 0 aux 2 essais d'un même item.

Cotation
Note 0 ou 1 point pour chaque essai.
MSPD & MSPI : note brute totale pour ordre direct et ordre inverse.
EMSPD & EMSPI : nombre de cubes touchés au dernier item coté 1 point, respectivement pour l'ordre direct et pour l'ordre inverse.

ORDRE DIRECT

Item	Essai	Réponse	Note d'essai	Note d'item
D.	10 - 1			
Ex.	1 - 6			
	5 - 8		1 0	0 1 2
1.	3 - 10		1 0	
	7 - 4		1 0	0 1 2
2.	1 - 9 - 3		1 0	
	8 - 2 - 7		1 0	0 1 2
3.	4 - 9 - 1 - 6		1 0	
	10 - 6 - 2 - 7		1 0	0 1 2
4.	6 - 5 - 1 - 4 - 8		1 0	
	5 - 7 - 9 - 8 - 2		1 0	0 1 2
5.	4 - 1 - 9 - 3 - 8 - 10		1 0	
	9 - 2 - 6 - 7 - 3 - 5		1 0	0 1 2
6.	10 - 1 - 6 - 4 - 8 - 5 - 7		1 0	
	2 - 6 - 3 - 8 - 2 - 10 - 1		1 0	0 1 2
7.	7 - 3 - 10 - 5 - 7 - 8 - 4 - 9		1 0	
	6 - 9 - 3 - 2 - 1 - 7 - 10 - 5		1 0	0 1 2
8.	5 - 8 - 4 - 10 - 7 - 3 - 1 - 9 - 6		1 0	
	8 - 2 - 6 - 1 - 10 - 3 - 7 - 4 - 9		1 0	0 1 2
		EMSPD (Maximum = 9)		MSPD Note brute totale (Maximum = 16)

ORDRE INVERSE

Item	Essai	Réponse	Note d'essai	Note d'item
D.	10 - 1			
Ex.	5 - 8			
	1 - 6			
1.	7 - 4		1 0	0 1 2
	3 - 10		1 0	
2.	8 - 2 - 7		1 0	0 1 2
	1 - 9 - 3		1 0	
3.	10 - 6 - 2 - 7		1 0	0 1 2
	4 - 9 - 1 - 6		1 0	
4.	5 - 7 - 9 - 8 - 2		1 0	0 1 2
	6 - 5 - 1 - 4 - 8		1 0	
5.	9 - 2 - 6 - 7 - 3 - 5		1 0	0 1 2
	4 - 1 - 9 - 3 - 8 - 10		1 0	
6.	2 - 6 - 3 - 8 - 2 - 10 - 1		1 0	0 1 2
	10 - 1 - 6 - 4 - 8 - 5 - 7		1 0	
7.	6 - 9 - 3 - 2 - 1 - 7 - 10 - 5		1 0	0 1 2
	7 - 3 - 10 - 5 - 7 - 8 - 4 - 9		1 0	
8.	8 - 2 - 6 - 1 - 10 - 3 - 7 - 4 - 9		1 0	0 1 2
	5 - 8 - 4 - 10 - 7 - 3 - 1 - 9 - 6		1 0	
		EMSPI (Maximum = 9)		MSPI Note brute totale (Maximum = 16)
				Note brute totale à Mémoire spatiale

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

DIMENSIONAL CHANGE CART SORT (DCCS)

Ordre (entourer)

Couleur puis forme

Forme puis couleur

Phase « pre switch »		
☐ Couleur		
☐ Forme		
	C	F
1)		
2)		
3)		
4)		
5)		
6)		
Score		
Autocorrection :		
Score < 5 = 0 point		
Score ≥ 5 = 1 point		

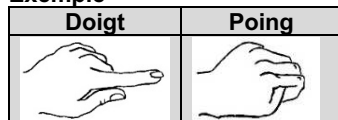
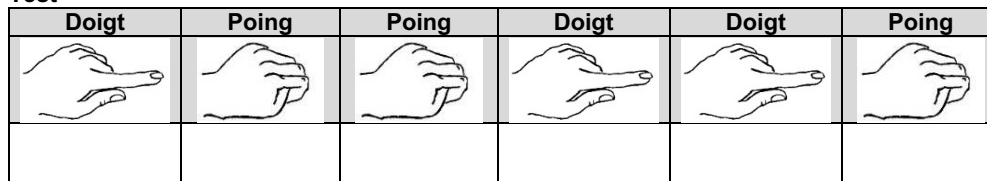
Phase « post switch »		
☐ Couleur		
☐ Forme		
	C	F
1)		
2)		
3)		
4)		
5)		
6)		
Score		
Autocorrection :		
Score < 5 = 0 point		
Score ≥ 5 = 1 point		

Version "bordure"		
	Correct	Erroné
1)		
2)		
3)		
4)		
5)		
6)		
7)		
8)		
9)		
10)		
11)		
12)		
Score		
Autocorrection :		
Score < 9 = 0 point		
Score ≥ 9 = 1 point		

Score total =

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

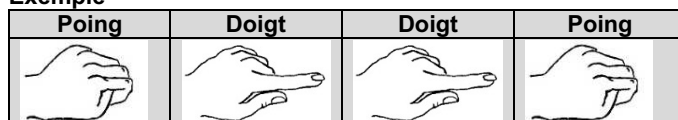
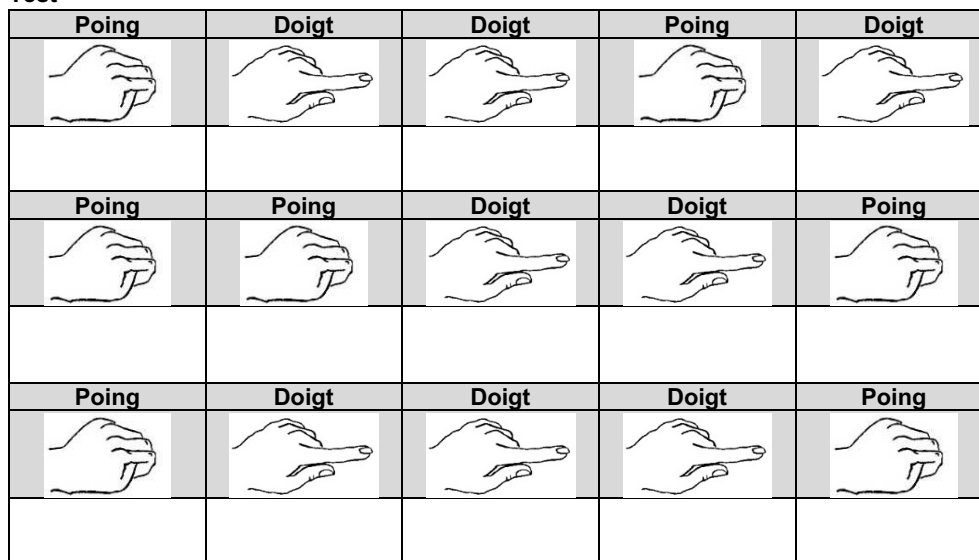
Identifiant _____

HAND GAME**Condition imitation****Exemple****Test**

Score :/6

Erreur non corrigée :

Erreur autocorrigée :

Condition conflictuelle**Exemple****Test**

Score :/15

Erreur non corrigée :

Erreur autocorrigée :

MEMOIRE DES CHIFFRES (WISC-IV)

Départ
6-16 ans
Ordre direct : Item 1
Ordre inverse : Exemple, puis Item 1

Arrêt
Ordre direct : Après 2 notes 0 aux deux essais d'un même item
Ordre inverse : Après 2 notes 0 aux deux essais d'un même item

Cotation
Noter 0 ou 1 point pour chaque essai.
MCD et MCI
Notes brutes respectives pour l'ordre direct et l'ordre inverse.
EMCD et EMCI
Nombre de chiffres rappelés au dernier essai coté 1 point, respectivement pour l'ordre direct et l'ordre inverse.

Ordre direct				Ordre inverse			
Essai	Réponse	Note d'essai	Note d'item	Essai	Réponse	Note d'essai	Note d'item
1.	2-9	0 1	0 1 2	1.	8-2	0 1	0 1 2
	4-6	0 1			5-6	0 1	
2.	3-8-6	0 1	0 1 2	2.	2-1	0 1	0 1 2
	6-1-2	0 1			1-3	0 1	
3.	3-4-1-7	0 1	0 1 2	3.	3-5	0 1	0 1 2
	6-1-5-8	0 1			6-4	0 1	
4.	8-4-2-3-9	0 1	0 1 2	4.	5-7-4	0 1	0 1 2
	5-2-1-8-6	0 1			2-5-9	0 1	
5.	3-8-9-1-7-4	0 1	0 1 2	5.	7-2-9-6	0 1	0 1 2
	7-9-6-4-8-3	0 1			8-4-9-3	0 1	
6.	5-1-7-4-2-3-8	0 1	0 1 2	6.	4-1-3-5-7	0 1	0 1 2
	9-8-5-2-1-6-3	0 1			9-7-8-5-2	0 1	
7.	1-8-4-5-9-7-6-3	0 1	0 1 2	7.	1-6-5-2-9-8	0 1	0 1 2
	2-9-7-6-3-1-5-4	0 1			3-6-7-1-9-4	0 1	
8.	5-3-8-7-1-2-4-6-9	0 1	0 1 2	8.	8-5-9-2-3-4-6	0 1	0 1 2
	4-2-6-9-1-7-8-3-5	0 1			4-5-7-9-2-8-1	0 1	
					6-9-1-7-3-2-5-8	0 1	
					3-1-7-9-5-4-8-2	0 1	

EMCD
Max = 9
 Mémoire des chiffres en ordre direct (MCD)
 Note brute totale
 (Maximum = 16)

EMCI
Max = 8
 Mémoire des chiffres en ordre inverse (MCI)
 Note brute totale
 (Maximum = 16)

Note brute totale
 (Maximum = 32)

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

BRIXTON PRESCOLAIRE

Ordre des règles de déplacement (entourer)

+1 ; -2 ; +3

+3 ; -2 ; +1

Règles +1

Emplacement souris	Réponse
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

Règles -2

Emplacement souris	Réponse
30	
28	
26	
24	
22	
20	
18	
16	
14	
12	

Règles +3

Emplacement souris	Réponse
1	
4	
7	
10	
13	
16	
19	
22	
25	
28	

	Règle +1	Règle -2	Règle +3
Score			
Score total			

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

CHILDREN'S GAMBLING TASK (CGT)

Exemples	Observations
☺ 3 tirages	
☺☺ 3 tirages	

	☺	☺☺	Observations
1	☐	☐	
2	☐	☐	
3	☐	☐	
4	☐	☐	
5	☐	☐	
6	☐	☐	
7	☐	☐	
8	☐	☐	
9	☐	☐	
10	☐	☐	
Total			
Score de proportion			

	☺	☺☺	Observations
11	☐	☐	
12	☐	☐	
13	☐	☐	
14	☐	☐	
15	☐	☐	
16	☐	☐	
17	☐	☐	
18	☐	☐	
19	☐	☐	
20	☐	☐	
Total			
Score de proportion			

	☺	☺☺	Observations
21	☐	☐	
22	☐	☐	
23	☐	☐	
24	☐	☐	
25	☐	☐	
26	☐	☐	
27	☐	☐	
28	☐	☐	
29	☐	☐	
30	☐	☐	
Total			
Score de proportion			

	☺	☺☺	Observations
31	☐	☐	
32	☐	☐	
33	☐	☐	
34	☐	☐	
35	☐	☐	
36	☐	☐	
37	☐	☐	
38	☐	☐	
39	☐	☐	
40	☐	☐	
Total			
Score de proportion			

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

	😊	😊😊	Observations
41	☐	☐	
42	☐	☐	
43	☐	☐	
44	☐	☐	
45	☐	☐	
46	☐	☐	
47	☐	☐	
48	☐	☐	
49	☐	☐	
50	☐	☐	
Total			
Score de proportion			

	Total
😊	
😊😊	
Score de proportion globale	

Jeu choisi					
😊	POIS	☐	😊😊	POIS	☐
	RAYURES	☐		RAYURES	☐

Position des tas de cartes

- ☐ Tas avantageux à gauche de l'enfant
- ☐ Tas désavantageux à gauche de l'enfant

Avais-tu un tas préféré ?

Si oui, pourquoi ?

Cahier d'Observation NF1-préscolaire

Identifiant _____

BRIEF préscolaire

Indices	Version parents			Version enseignant		
	Score brut	Score T	Rang %ile	Score brut	Score T	Rang %ile
Indice de Contrôle Inhibiteur (ICI)						
- Inhibition						
- Contrôle Emotionnel						
Indice de Flexibilité (IF)						
- Flexibilité						
- Contrôle Emotionnel						
Indice de Métacognition Emergente (IME)						
- Mémoire de travail						
- Planification/Organisation						
Score Composite Exécutif Global (GEC)						
Score de négativité						
Score d'incohérence						

CONNERS

Indices	Version parents		Version enseignant	
	Score brut	Score T	Score brut	Score T
A. Oppositionnel				
B. Problèmes cognitifs/d'inattention				
C. Hyperactivité				
D. Index DA-H				

AVIS
Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole Code et versioning	« Troubles des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 d’âge préscolaire : intérêt d’un repérage précoce »
Investigateur principal	Dr Sébastien Barbarot Arnaud Roy Marie-Laure Beaussart
Lieu de l’étude	
Type de l’étude	❖ Etude de neuropsychologie ❖ Etude monocentrique ❖ Etude contrôlée (échantillon contrôle recruté à l’université d’Angers dans le cadre d’une autre étude - appariement socio démographique - sexe, âge, niveau socio culturel) ❖ Etude prospective
Type patients/participants	enfants ayant été diagnostiqués NF1 Age compris entre 3 ans et 5 ans 11 mois,
Nombre de patients/participants prévus	50
Objectif principal	Explorer le fonctionnement exécutif chez les patients NF1 d’âge préscolaire.
Objectif secondaire	- Prévalence des troubles exécutifs chez les patients - Evaluer les profils des enfants (comparaison des sujets à la norme pour examiner la variabilité des phénotypes neuropsychologiques) - Différencier le point de vue des parents et celui de l’enseignant de l’enfant dans l’évaluation du fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne et dans les liens avec les données neuropsychologiques sur le plan exécutif obtenues lors du bilan.

Documents communiqués

Justification de l’étude	Oui
Méthodologie	Oui
Lettre d’information	Oui
Lettre de consentement	Oui

Remarque générale

Le GNEDS formule d’abord la remarque qu’il n’a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l’adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l’étude. Il ne tient compte des données d’ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d’ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l’éthique.

Confidentialité

Confidentialité	Oui /
Anonymat	Oui
CNIL	Oui (CIL)

Commentaires :

Information et consentement**Consentement :**

Recueil nécessaire	Oui
Type consentement préférable	Ecrit
Traçabilité dans le dossier	Oui

Commentaires :

Lettre information précisant:

Titre de l'étude	Oui
But de l'étude	Oui
Déroulement de l'étude	Oui
Prise en charge courante inchangée	Oui
Possibilité de refus de transmission des résultats	Oui
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	Oui
Traçabilité dans le dossier	Oui

Commentaires :

Protocole parfaitement présenté et documenté avec lettre d'information et consentement signé traçable .

Conclusion

Avis favorable	Oui
Révision nécessaire selon commentaires	Non
Avis défavorable	

Membres présents lors de la séance du Gneds du 15/11/2016

G Picherot, F Jounis-Jahan, M Lebrun, P Taconnet-Henry, R Clement, M Hamidou, S Pichierri, JF Canteteau, J Ricot, P Hamonic, P Barriere

Unité Recherche-Gneds

Date : 15/11/2016

Patients	Age	MDC	MS	Stroop	HG	DCCS	Brixton	CGT		BRIEF-P GEC P	BRIEF-P GEC E	Comm. Inat P	Comm. Inat E	Comm. Hyper P	Comm. Hyper E	Cubes	Inf
C1	3	+	+	+	+	+	+	+	(0)	A	A	A	A	A	A	14	13
C3	3	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	+	+	+	+	+	10	12
C6	3	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	-	+	-	+	12	7
C9	3	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	-	+	+	10	9
C10	3	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	9	13
C11	3	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	-	+	+	+	9	10
C15	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	A	+	A	+	A	10	13
C17	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	15	15
C18	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	15	12
C19	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	-	-	+	+	+	11	12
C20	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	10	10
C21	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	-	+	+	+	+	11	9
C23	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	A	+	A	+	A	11	11
C24	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	-	11	9
C25	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	+	+	+	+	+	13	12
C27	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	A	-	A	10	12
C30	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	A	+	A	+	A	8	10
C33	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	15	15
C34	4	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	8	13
C36	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	-	+	-	+	+	10	11
C37	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	A	+	A	+	A	10	10
C39	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	A	-	A	+	A	10	17
C41	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	+	+	+	+	+	12	12
C43	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	-	+	+	+	+	7	9
C44	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	+	+	+	+	+	18	14
C45	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	A	+	A	+	A	12	12
C48	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	15	11
C52	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	-	-	+	+	+	-	19	15
C54	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	A	+	A	+	A	14	8
C55	5	+	+	+	+	+	+	+	(0)	+	+	+	+	+	+	13	9
C2	3	+	+	+	-	+	+	+	(1)	+	-	+	+	+	-	8	12
C4	3	+	+	-	+	+	+	+	(1)	+	+	+	+	+	+	11	14
C5	3	+	+	+	+	-	+	+	(1)	+	A	+	A	+	A	8	13
C8	3	+	+	-	+	+	+	+	(1)	+	+	+	+	+	+	9	4
C12	3	+	+	+	+	-	+	+	(1)	+	+	+	-	+	+	10	9
C13	3	+	+	+	-	+	+	+	(1)	+	+	+	+	+	+	13	13
C14	4	+	+	-	+	+	+	+	(1)	+	+	+	+	+	+	15	12
C22	4	+	+	+	+	-	+	+	(1)	-	A	+	-	+	+	12	9
C26	4	+	+	-	+	+	+	+	(1)	-	A	A	A	A	A	10	9
C28	4	+	+	+	-	+	+	+	(1)	+	+	+	A	+	A	10	10
C32	4	+	+	-	+	+	+	+	(1)	+	A	+	A	+	A	15	10
C40	5	+	+	+	+	+	+	-	(1)	+	+	+	+	+	+	14	11
C47	5	+	+	+	-	+	+	+	(1)	+	+	+	+	+	+	11	16
C49	5	+	+	+	-	+	+	+	(1)	+	-	+	+	+	+	10	8
C50	5	+	+	+	-	+	+	+	(1)	+	+	+	+	+	+	13	12
C51	5	+	+	+	-	+	+	+	(1)	+	A	+	A	+	A	10	8
C53	5	+	+	+	+	-	+	+	(1)	+	-	+	A	+	A	11	12
C7	3	+	-	+	+	+	-	+	(2)	+	A	+	A	+	A	9	6
C16	4	-	A	+	A	-	+	+	(2)	-	-	-	-	+	+	7	9

C29	4	-	+	+	+	+	-	+	(2)	+	+	-	+	+	+	9	12
C31	4	+	+	+	-	+	+	-	(2)	+	A	+	A	+	A	16	8
C35	5	+	+	-	-	+	+	+	(2)	A	A	A	A	A	A	9	12
C38	5	+	-	-	+	+	+	+	(2)	+	A	+	A	+	A	10	10
C42	5	+	-	+	+	+	-	+	(2)	A	A	A	A	A	A	8	12
C46	5	-	+	+	-	+	+	+	(2)	+	A	+	A	+	A	10	9

Notes. MDC : Mémoire des Chiffres ; MS : Mémoire Spatiale ; HG : Hand Game ; BRIEF-P GEC P : Score GEC de la BRIEF-P parents ; BRIEF-P GEC E : Score GEC de la BRIEF-P enseignants ; Conn. Inat P : Indice problèmes cognitifs/d'inattention au Conners Parents ; Conn. Inat E : Indice problèmes cognitifs/d'inattention au Conners Enseignants ; Conn. Hyper P : Indice hyperactivité au Conners Parents ; Conn. Hyper E : Indice hyperactivité au Conners Enseignants ; Inf : Information ; + : performance préservée ; - : performance échouée ; entre parenthèse figure le nombre de tâches échouées pour un même sujet ; A : absence de données.

		Parents (n=31)		Enseignants (n=17)	
		Inattention	Hyperactivité	Inattention	Hyperactivité
<i>Mémoire des chiffres</i>	Empan endroit	0,45*			
	Empan envers				
<i>Mémoire spatiale</i>	Empan endroit				
	Empan envers				
<i>Stroop soleil/lune</i>	Interférence réussite				
	Interférence erreurs				
<i>Hand Game</i>	Erreurs non corrigées				
	Erreurs auto-corrigées	0,49*			
<i>Brixton préscolaire</i>	Score total			-0,55*	
<i>DCCS</i>	Score total Z				
<i>CGT</i>	Score proportion global				

Notes. P : GEC : Score Composite Exécutif Global ; Flex. : Flexibilité ; Inh. : Inhibition ; C. émo : Contrôle Emotionnel ; DCCS : Dimensional Change Card Sort ; CGT : Children Gambling Task

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

	Manifestations hémorragiques	Enfants, adultes	Recherche de syndrome hémorragique à l'interrogatoire et à l'examen physique Bilan d'hémostase systématique avant tout geste chirurgical, dentaire ou obstétrical
	Douleur, retentissement psychologique, qualité de vie...	Enfants, adultes	Examen clinique Proposition d'un suivi psychologique, consultation douleur
Manifestations ORL	Surdité, neurinome, trouble phonatoire, NF laryngé	Enfants, adultes	Examen ORL avec diapason
Manifestations neurologiques	GVO	Enfants	- Interrogatoire : chutes � répétition faisant suspecter une BAV ou amputation CV - Examen clinique neurologique et oculaire : strabisme, nystagmus baisse de l'acuité visuelle, déficit neurologique, signes d'HTIC... - Puberté précoce, cassure statur pondérale, mesure du PC, - Consultation ophtalmologique de dépistage au minimum annuelle jusqu'à 18 ans puis si signe d'appel - IRM des voies optiques et cérébrale non systématique : ➢ Au diagnostic chez le jeune enfant asymptomatique (indication controversée) : recherche d'OBNI et complication ➢ Si suspicion clinique de GVO
	Epilepsie, hydrocéphalie, HTIC, AVC, céphalée	Enfants, adultes	Examen neurologique IRM cérébrale et EEG orientée par les anomalies de l'examen clinique
	Tr devt et apprentissage, tr comportement	Enfants++	Evaluation du développement psychomoteur puis efficience scolaire à chaque consultation Recherche de difficultés pour les apprentissages Bilan neuro-psychomoteur complet avant l'entrée au primaire et au collège, aide à l'insertion scolaire
	Compression médullaire et nerveuse, neuropathie périphérique, socioprofessionnelle	Adultes	Examen clinique
Cancers	TMGNP (60% des cancers du NF1)	Enfants, adultes++	Examen clinique :majoration récente d'un NF, apparition de douleurs... Examens complémentaires si signes d'appel
	Tous les autres cancers	Enfants, adultes++	Examen clinique : AEG, HTA, tableau d'HTIC, masse abdominale, signe vésicaux, apparition d'une masse, syndrome compressif Dépistage identique à celui de la population générale sauf dépistage du sein plus précoce (>40ans)

Centre de référence lab llis  NEUROFIBROMATOSES / Décembre 2016

Retard de développement et/ou difficultés d'apprentissages

Le repérage d'un retard dans les acquisitions psychomotrices et/ou au niveau du langage doit amener le médecin de l'enfant à proposer une prise en charge précoce auprès du professionnel adapté (ex : orthophoniste pour les retards de parole et langage ; psychomotricien...).

La mise en évidence de difficultés dans les apprentissages doit conduire à proposer des r  ductions ciblées à partir des données du bilan neuropsychologique (ex : prise en charge d'un syndrome dysexécutif ou entraînement des processus phonologiques responsable de difficultés d'apprentissage de la lecture). Le méthylphénidate à l'AMM dans le cadre de la prise en charge du TDAH et peut être proposé aux patients NF1 (accord d'expert) dans ce cadre.

Titre : Troubles des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 d'âge préscolaire : intérêt d'un repérage précoce

Mots clés : Neurofibromatose de type 1, Fonctions exécutives, Enfant d'âge préscolaire, Neuropsychologie

Résumé : Les troubles des fonctions exécutives (FE) seraient au cœur du phénotype cognitif de la neurofibromatose de type 1 (NF1). Leur repérage précoce représente un enjeu de santé publique. Malgré tout, ils sont largement sous-estimés chez les enfants d'âge préscolaire atteints de NF1. L'objectif de cette thèse est d'améliorer les connaissances sur les troubles des FE chez les jeunes enfants dans ce contexte clinique. Il s'agit également d'apporter des éléments de réflexion quant à leur évaluation et leur prise en charge. Ainsi, 33 enfants avec une NF1 âgés de 3 à 5 ans ont été appariés à des enfants contrôles. Sept tâches basées sur la performance et des questionnaires de vie quotidienne interrogeant le comportement exécutif au domicile et à l'école ont été proposés.

Les résultats montrent un dysfonctionnement exécutif spécifique et précoce chez les enfants d'âge préscolaire avec une NF1. Son retentissement est significatif et fréquent dans plusieurs milieux de vie. Ce dysfonctionnement apparaît toutefois plus discret qu'à l'âge scolaire. Ces résultats encouragent le repérage précoce et systématique des FE chez les enfants atteints de NF1. Ils préconisent d'associer plusieurs outils complémentaires (tests basés sur la performance et questionnaires) pour étudier les FE. Enfin, ils incitent à la validation d'épreuves exécutives à destination des jeunes enfants afin de faciliter la généralisation du repérage des troubles exécutifs dès l'âge préscolaire.

Title : Executive dysfunctions in preschool-aged children with neurofibromatosis type 1 : value for early assessment

Keywords : Neurofibromatosis type 1, Executive Functions, Preschooler, Neuropsychology

Abstract : It has been suggested that executive dysfunction is a core deficit in children with NF1. Early identification of executive dysfunctions represents a public health issue. Despite this, they are largely underestimated in preschool-aged children with NF1. The aim of this thesis is to improve knowledge about children's executive function (EF) impairment in this disease context. It is also a matter of providing reflection about EF's assessment and support of these children. Thirty-three NF1 children aged 3 to 5 years old were matched to healthy children. Seven classic experimental tasks and daily life questionnaires completed by parents or teachers were submitted.

The results support a specific and an early executive dysfunction in NF1 children. The functional impact of the executive disorders in NF1 children seems to be frequent, both at home and at school, and appears to be more discreet than at school age. It calls for an early and systematic EF's assessment of children with NF1. The results recommends to combine several complementary tools (performance-based tests and questionnaires) to study EFs. Finally, they encourage the validation of executive tasks for young children in order to facilitate the generalization of the identification of executive impairments from preschool age.