



HAL
open science

Apprentissages exécutifs des enfants d'âge scolaire nés grands prématurés

Valérie Datin-Dorrière

► **To cite this version:**

Valérie Datin-Dorrière. Apprentissages exécutifs des enfants d'âge scolaire nés grands prématurés. Neurosciences. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5073 . tel-04287728

HAL Id: tel-04287728

<https://theses.hal.science/tel-04287728>

Submitted on 15 Nov 2023

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.

Université de Paris

École doctorale 261 « Cognition, Comportements, Conduites Humaines »

*Laboratoire de Psychologie du Développement et de l'Éducation de l'enfant
(LaPsyDÉ), UMR CNRS 8240*

Apprentissages exécutifs des enfants d'âge scolaire nés grands prématurés

Par Valérie Datin-Dorrière

Thèse de Doctorat de Psychologie,

Spécialité Neurosciences Cognitives

Dirigée par le Pr. Arnaud CACHIA et par le Pr. Nicolas POIREL

Présentée et soutenue publiquement le 15 mars 2021

Devant un jury composé de :

BEAUCOUSIN Virginie, MCU Université de Rouen- Rapporteur

BORST Grégoire, Professeur Université de Paris – Examineur

GIRE Catherine, PH Assistance Publique de Marseille - Examineur

GUILLOIS, Bernard, Professeur émérite Université de Caen - Examineur

PEYRIN Carole, Directrice de recherche CNRS-Université de Grenoble – Rapporteur



Except where otherwise noted, this is work licensed under
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Titre : Apprentissages exécutifs des enfants d'âge scolaire nés grands prématurés

Résumé : Les enfants nés grands prématurés (≤ 32 SA) sont à risque de séquelles neurodéveloppementales, notamment de déficit exécutif. Des entraînements exécutifs informatisés de l'ensemble des 3 fonctions exécutives (FE) ou ciblés sur la mémoire de travail ont déjà été proposés à des enfants nés prématurés (PREMA) avec des résultats mitigés. Aucun entraînement ciblé du contrôle inhibiteur (CI), pourtant au centre des processus cognitifs et des apprentissages notamment scolaires, n'a encore été testé.

Au cours de ce travail de thèse nous avons, dans l'Etude n°1, exploré l'attention visuelle, en particulier les capacités des enfants à considérer l'ensemble global des informations et les détails locaux, processus cognitif essentiel pour les apprentissages scolaires. Nous avons mis en évidence un déficit du traitement global chez les PREMA par rapport aux enfants contrôles à terme (CTRL) du même âge (10 ans), avec une préservation du traitement local. Un déficit du CI dès la présence de 3 distracteurs visuels a aussi été mis en évidence dans ce même groupe. Dans l'Etude n°2, nous avons proposé un entraînement informatisé sur tablette tactile, ciblé sur le CI (2 tâches : Stroop couleur et Stop signal, 20 séances de 15 min, 5 semaines) à 34 enfants de 10 ans, nés ≤ 32 SA et 35 CTRL, avec évaluation cognitivo-comportementale, génétique et IRM multimodale, en pré-test (T0) et post-test (T1). L'analyse en IRM s'est focalisée sur la morphologie sulcale du cortex cingulaire antérieur (ACC), connu pour être associé à l'efficacité du contrôle inhibiteur. A T0, les PREMA ont présenté une efficacité au CI inférieure aux CTRL. A T1, il n'y avait pas d'amélioration aux 2 tâches entraînées chez les PREMA, tandis que les CTRL avaient progressé au Stroop couleur (mais pas au Stop Signal). En revanche, à T1, les PREMA avaient un gain significatif dans la gestion de l'interférence globale et aux tests de Simon et de l'Alouette (lecture). La morphologie sulcale de l'ACC était retrouvée comme un facteur avec un effet significatif dans l'efficacité de la majeure partie des tâches. Des analyses complémentaires (IRM fonctionnelle et de diffusion, GWAS) permettront de mieux cibler et comprendre les possibilités et bénéfices de l'entraînement ciblé du CI chez les PREMA.

Mots clefs : Prématurité / Neurodéveloppement / Troubles exécutifs / Apprentissages scolaires / Contrôle inhibiteur / Entraînement exécutif/ Evaluation cognitivo-comportementale / IRM

Title: Executive learning of school-age very preterm (VPT) children

Summary: VPT children (≤ 32 GA) are at risk of neurodevelopmental sequelae, especially executive deficit. Computerized executive training of all three EFs or focused on working memory has already been proposed to VPT children with inconstant results. Targeted training of inhibitory control (IC), at the center of cognitive processes and school learning, has never been tested in VPT children. During this thesis' work, we have, in study number 1, explored visual global/local attention abilities, which are critical cognitive processes for school learning. We have highlighted a deficit of global processing in VPT children compared to same age (10 years) term control children, and a preservation of the local processing. An IC deficit since the presence of 3 visual distractors was also demonstrated in VPT children. In Study n°2, we proposed a computerized training targeted on CI (2 tasks: Color Stroop and Stop signal, 20 sessions of 15 min, 5 weeks) to 34 VPT children and 35 CTRL of 10-year-old, with cognitive-behavioral evaluation, genetic and multimodal MRI; in pre-test (T0) and post-test (T1). MRI analysis focused on the sulcal morphology of the anterior cingulate cortex (ACC), known to be associated with IC efficiency. At T0, VPT children showed lower IC efficiency than CTRLs. At T1, there was no improvement on the 2 tasks trained in VPT, while CTRL progressed at the Color Stroop (not to the Stop Signal). Interestingly, VPT had a significant gain in the management of global interference and in Simon test and Alouette test (reading test) at T1. The sulcal morphology of the ACC was found to be a factor with a significant effect on the efficiency of most tasks. Further analyses (functional and diffusion MRI, GWAS) will allow to better understand the possibilities and benefits of targeted IC training in VPT children.

Key Words: Prematurity / Neurodevelopment / Executive disorders / School learning / Inhibitory control / Executive training / Cognitive-behavioral evaluation / MRI

Remerciements

Tout d'abord je voudrais grandement remercier les différents membres du jury : le Dr Virginie BEAUCOUSIN, le Pr Grégoire BORST, le Dr Catherine GIRE, le Pr Bernard GUILLOIS et le Dr Carole PEYRIN pour avoir accepté de prendre le temps de juger mon travail de recherche. Je tiens tout particulièrement à remercier les Dr BEAUCOUSIN et PEYRIN, pour en avoir été les 2 rapporteurs. Vos remarques et conseils me seront précieux.

Pour mes 2 directeurs de thèse, les Pr A CACHIA et N POIREL, je n'aurai qu'un seul mot : MERCI ! Je vous suis tout d'abord très reconnaissante d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, un peu particulière ; si l'exercice n'a pas été aisé pour moi, cela n'a pas du l'être toujours aussi simple pour vous, avec une vieille étudiante, 100% dans la clinique... Vous avez fait preuve de patience tout au long de ces 3 années et demie pour m'insuffler les bases du traitement des données expérimentales et d'imagerie... J'ai beaucoup appris de vous 2, je suis sortie de ma zone de confort... Vos approches différentes, mais croisées et au combien complémentaire, furent une vraie richesse pour moi. Pour finir, je soulignerai votre grande bienveillance à tous les 2, à toutes les étapes de cette thèse.

Je remercie, bien sûr, les Pr G BORST et O HOUDE, pour m'avoir accueilli au LaPsyDé. Ceci ne serait pas fait sans la collaboration ancienne entre les Pr Arlette PINEAU et Bernard GUILLOIS, à Caen. Merci à eux de m'avoir ouvert à cette recherche transversale, du service de néonatalogie, au laboratoire et à l'école... Merci aussi aux membres titulaires et aux doctorants du LapsyDé, qui à chaque fois m'ont gentiment reçu au laboratoire, à la Sorbonne. J'ai une pensée toute particulière pour Emilie SALVIA, et Iris MENU, qui m'ont aidé pour le traitement des données.

Je remercie la direction de CYCERON (Benoit HAELEWYN et Loïc DOEUVRE), pour m'avoir permis de pénétrer dans cet univers stimulant. Katel (MEVEL), Lisa (DELALANDE) et Marine (MOYON), vous m'avaient, toutes les 3, appris beaucoup lors des passations. Merci tout particulièrement à Marine, qui m'a aussi fourni une aide importante, pour le

traitement des données expérimentales, sur ces merveilleux tableaux Excel, avec les différentes Macro ! Merci aussi à Lisa, pour son soutien dans l'aide au domptage des fichiers ePrime et eDate des tablettes pour l'entraînement cognitif ! Merci à toi, François (ORLIAC), pour nos échanges, sur nos regards croisés de médecin-chercheur. Merci aussi aux manipulateurs de l'IRM Jean-Marc et Marie-Christine, qui m'ont accueilli à bord de leur vaisseau avec une grande gentillesse, à Céline pour sa patience devant les changements de planning pour les prémas... Merci à la Direction Académique du Calvados, pour son soutien au projet APEX et la belle collaboration laboratoire-école qu'elle a permise depuis de nombreuses années.

Enfin mes remerciements vont tout droit à mon équipe de cœur, celle du service de néonatalogie du CHU de CAEN. Tout d'abord Bernard GUILLOIS, vous qui m'avez accueilli en 2007 et m'avez permis de m'intéresser au devenir des grands prématurés. Vous m'avez mis le pied à l'étrier avec la cohorte PREMA 32 au CHU, ont suivi EPIPAGE et ses études ancillaires et puis APEX. Toutes ces formidables opportunités de collaborations m'ont enrichi. Merci aussi pour m'avoir ouvert les yeux sur la place centrale des soins de développement dans les services de néonatalogie. Vous avez été le moteur de toute l'implantation du NIDCAP à CAEN, encore merci aussi pour cela.

Dans le cadre des études de recherche clinique, j'ai beaucoup travaillé et appris de nos 2 neuro-psychologues Mireille DENAVault, du service de pédiatrie, et Séverine FRABOULET, du CRTLA : un grand merci pour m'avoir démystifié les évaluations neurodéveloppementales. Merci beaucoup, aussi à toi, Sarah COLLIN, secrétaire dans le service de néonatalogie, qui m'a tant épaulé pour le recrutement des sujets APEX.

Dans le service il y a mes collègues, mes camarades de bonheur comme de galère. D'abord notre formidable équipe de puéricultrices (je ne pourrais pas toutes les citer...), avec qui j'ai, pour bon nombre, construit de belles relations de confiance professionnelle mais aussi de partage de sentiments et d'émotion. Ensuite, pour certains de mes collègues médecins (Anne sophie TRENTESAUX, Latif ADAMON, Anne BELLOT et Cénéric ALEXANDRE) cela fait plus de 13 ans qu'on navigue ensemble. Vous m'avez soutenu dans ce projet un peu fou de thèse de science, vous m'avez libérée de l'activité clinique dès que possible pour que j'y travaille. Sans vous, je n'aurai jamais pu la réaliser. Merci aussi pour tous les moments partagés ensemble, tout particulièrement Cénéric et Anne : tous les 3, on a grandi ensemble en néonat, on a progressé, on a fait des erreurs, on s'est toujours

beaucoup questionné et remis en question ensemble, pour tenter de proposer la prise en charge la plus adaptée à chaque enfant, à chaque famille. Merci tout simplement d'être toujours là, avec votre soutien discret, pudique mais indéfectible Et puis il y a tous les « nouveaux » qui sont venus enrichir la famille (Maud RITOVSKI, Baptiste SAVEY, Elodie LECORPS, Laura FAZILLEAU) pour certains depuis maintenant plusieurs années. J'ai le plaisir de vous avoir vu grandir en médecine, de vous avoir vu vous épanouir et trouver votre place dans ce service. Vos compétences nous sont maintenant précieuses. Et puis il y a mon amie Mélanie ALEXANDRE, pédiatre de maternité, ma coloc de bureau et tellement plus dans la vie, mon « poteau » contre vent et marée... Merci pour tout ... Enfin, plus récemment, ce sont des jeunes assistantes ou CCA qui sont arrivées (Céline, Hélène, Camille), des médecins venus d'ailleurs (Reem ALZABIBI) : j'éprouve du plaisir à travailler à vos côtés, votre soif d'apprendre est stimulante.

Merci à tous ceux avec qui j'ai collaboré professionnellement ces dernières années, l'équipe du Pr Denis VIVIEN à CYCERON, avec JP SALAUN, les collaborateurs autour d'EPIPAGE : le Pr V PIERRAT, les Dr ML CHARKALUK et C GIRE...

Je n'en serai jamais arrivé là, sans tous ceux qui m'ont formé, m'ont appris patiemment le métier, m'ont « compagnonné ». J'ai une pensée toute particulière pour les Pr Pierre Henri JARREAU et Delphine MITANCHEZ. Merci de m'avoir donné le virus de la néonatalogie. D'autres médecins m'ont aidé à grandir en néonatalogie ; je ne pourrais pas, ne pas citer, le Dr Nathalie RATYNSKI, qui, armé de sa bienveillance permanente, sillonne la France pour former les équipes aux soins de développement et au NIDCAP, afin de soutenir le neurodéveloppement de ces tous petits.

J'ai une pensée toute particulière pour les enfants et leurs familles qui ont participé à cette étude APEX. Merci beaucoup pour votre participation. Je veux par la même occasion remercier tous les enfants et les familles dont j'ai croisé la route depuis plus de 15 ans en néonatalogie. Vous m'avez tous beaucoup appris, et donné le courage de continuer ce métier exigeant mais au combien gratifiant quand on vous voit quitter le service avec le sourire ou revenir au cross des Conquérants, nous montrer ceux que vous êtes devenus... Un merci tout particulier, à Isabelle Monnet, représentante de l'association SOS PREMA sur Caen, soutien discret mais indéfectible de tous nos projets. J'ai une dernière pensée

pour les enfants qui sont décédés dans le service et leurs parents. Il y a toujours quelqu'un dans le service qui vous garde en mémoire.

Et puis, il y a ceux au centre de ma vie : Sylvain et les enfants (Robinson, Apolline et Bérénice), ma tribu, soutien indéfectible, mon refuge, mon bonheur. MERCI de partager ma vie : JE VOUS AIME. Il y a Maman, aimante, toujours là pour nous aider et voler au secours de ses chers petits-enfants; Papa, fier malgré sa carapace, ma famille au sens large (Guillaume et Anne-So, Mickael et Patricia, mes neveux et nièces dont l'une songe à se diriger vers la médecine...mes beaux-parents...mon grand-père, plus là mais qui veille sur moi..) et puis les amis, avec qui ont refait le monde, ceux qu'on connaît depuis toujours, ceux rencontrés sur le tard, ceux que l'on voit souvent, ceux qu'on ne voit que trop rarement mais avec qui on se retrouve comme si on s'était quitté la veille... Ceux avec qui on parle un peu ou beaucoup...ceux avec qui on boit un thé ou des apéro... ceux avec qui on part en vacances, ceux avec qui on court, on rit, on tricote, on fait du paddle ou on se baigne, on regarde les enfants grandir... Bref, tous ces petits riens qui font que la vie est belle par ce que partagée avec vous... Merci !

Liste des principales abréviations

ACC : Cortex Cingulaire Antérieur
AG : Âge Gestationnel
ANT : Attentional Network Task- Tâche des réseaux attentionnels
DBP ou BDP : Broncho Dysplasie Pulmonaire
Ca : Canal artériel
CA : Contrôle Actif
CI : Contrôle Inhibiteur
CP : Cerebral Palsy
ECUN : EntéroColite Ulcéro-Nécrosante
FE : Fonctions Exécutives
GP : Grand Prématuré ou Grande Prématurité
HIV : Hémorragie IntraVentriculaire
IN : Infections Néonatales
IMC : Infirmité Motrice Cérébrale
LMPV : Leuco Malacie PériVentriculaire
MT : Mémoire de Travail
MMH : Maladie des Membranes Hyalines
PAG : Petit poids pour l'Âge Gestationnel
PN : Poids de Naissance
PREMA : Prématurés
ROP : RétinOpathie du Prématuré
RT : Reaction Time : temps de réaction
SA : Semaines d'Aménorrhée
SSD : Stop Signal Delay
SSRT : Stop Signal Reaction Time
TDHA : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TMT: Trial Making Test
VI: Ventilation Invasive
VNI : Ventilation Non Invasive
VLBW : Very Low Birth Weight : très faible poids de naissance (<1500g)
VPT : Very PreTerm, équivalent de grand prématuré
WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

Sommaire

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	8
SOMMAIRE	9
INTRODUCTION	13
1 <u>GRANDE PREMATURE ET SES CONSEQUENCES GENERALES</u>	13
1.1 DEFINITION DE LA PREMATURE	13
1.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PREMATURE	13
1.3 MORTALITE ET MORBIDITE NEONATALE DES GRANDS PREMATURES.....	13
1.4 SEQUELLES NEURODEVELOPPEMENTALES DE LA GRANDE PREMATURE	14
2 <u>DEVELOPPEMENT NEUROCOGNITIF TYPIQUE</u>	16
2.1 MODELES DE DEVELOPPEMENT COGNITIF.....	16
2.2 FONCTIONS EXECUTIVES	18
3 <u>DEVELOPPEMENT COGNITIF GENERAL DES ENFANTS NES GRANDS PREMATURES</u>	28
3.1 DEFICIT COGNITIF ET GRANDE PREMATURE	28
3.2 DIFFICULTES D'APPRENTISSAGES SCOLAIRES ET GP	28
4 <u>DEFICIT EXECUTIF DES ENFANTS NES GRANDS PREMATURES</u>	30
4.1 DESCRIPTION DU DEFICIT EXECUTIF DES ENFANTS NES GRANDS PREMATURES	30
4.2 FACTEURS DE RISQUE DE DEFICIT EXECUTIF CHEZ L'ENFANT NE GRAND PREMATURE	31
4.3 EVOLUTION DU DEFICIT EXECUTIF DES GP : PERSISTANCE OU RATTRAPAGE ?.....	32
4.4 SUBSTRATS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS DU DEFICIT EXECUTIF DU GP	32
4.5 IMPACT DU DEFICIT EXECUTIF DANS LES TROUBLES DES APPRENTISSAGES SCOLAIRES DES GP	35

4.6	IMPLICATION DU DEFICIT EXECUTIF DANS LES TROUBLES ATTENTIONNELS ET COMPORTEMENTAUX DES GP .	36
5	<u>ATTENTION VISUELLE ET FONCTION EXECUTIVE DU GRAND PREMATURE.....</u>	38
5.1	ATTENTION VISUELLE DE L'ENFANT	38
5.2	ATTENTION VISUELLE ET CONTROLE INHIBITEUR.....	40
5.3	ATTENTION VISUELLE ET GRANDE PREMATURE	41
6	<u>ENTRAINEMENT DES FONCTIONS EXECUTIVES CHEZ L'ENFANT</u>	43
6.1	TIMING DE L'ENTRAINEMENT EXECUTIF PAR RAPPORT A LA MATURATION DES FE DANS L'ENFANCE	43
6.2	OBJECTIFS ET EVALUATION D'UN ENTRAINEMENT COGNITIF.....	44
6.3	MODALITES D'UN ENTRAINEMENT COGNITIF	48
6.4	ENTRAINEMENTS COGNITIFS INFORMATISES DES FONCTIONS EXECUTIVES CHEZ L'ENFANT D'AGE SCOLAIRE .	50
7	<u>HYPOTHESES DE TRAVAIL</u>	58
7.1	ATTENTION VISUELLE ET CONTROLE INHIBITEUR DE L'ENFANT D'AGE SCOLAIRE, NE GRAND PREMATURE.....	58
7.2	ETUDE APEX-PREMA : LE CI CHEZ LE GRAND PREMATURE ET SON POTENTIEL ENTRAINEMENT	59
	<u>ETUDE 1 : ATTENTION VISUELLE ET CONTROLE INHIBITEUR CHEZ L'ENFANT GRAND PREMATURE</u>	
	<u>D'AGE SCOLAIRE.....</u>	61
1	<u>INTRODUCTION.....</u>	63
2	<u>MATERIELS ET METHODES</u>	67
2.1	PARTICIPANTS	67
2.2	STIMULI	67
2.3	PROCEDURE	68
2.4	ANALYSES STATISTIQUES	69
3	<u>RESULTATS.....</u>	70
3.1	ESSAIS AVEC CIBLE PRESENTE	70
3.2	ESSAIS SANS CIBLE PRESENTE	72

4	<u>DISCUSSION</u>	<u>73</u>
4.1	DISCUSSION DES RESULTATS	73
4.2	IMPLICATION DE CES RESULTATS DANS LES DIFFICULTES NEURODEVELOPPEMENTALES DES GRANDS PREMATURES.....	77
<u>ETUDE 2 : APEX-PRÉMA</u>		<u>79</u>
1	<u>INTRODUCTION.....</u>	<u>79</u>
2	<u>MATERIELS ET METHODES</u>	<u>80</u>
2.1	PROTOCOLE APEX.....	80
2.2	APEX-PREMATURITE (APEX-PREMA)	90
3	<u>RESULTATS.....</u>	<u>94</u>
3.1	DESCRIPTION POPULATION APEX-PREMA.....	94
3.2	RESULTATS MORPHOMETRIQUES : MOTIFS DE L'ACC CHEZ LES ENFANTS PREMATURES.....	95
3.3	RESULTATS COMPORTEMENTAUX	96
4	<u>DISCUSSION</u>	<u>154</u>
4.1	DISCUSSION DES RESULTATS	154
4.2	POINTS FORTS DE L'ETUDE	170
4.3	LIMITES DE L'ETUDE.....	171
4.4	PERSPECTIVES DE RECHERCHE APEX.....	173
<u>DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION.....</u>		<u>176</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>		<u>184</u>
<u>ANNEXES</u>		<u>234</u>
1	<u>STOP SIGNAL.....</u>	<u>234</u>

1.1	STOP SIGNAL RT	234
1.2	STOP SIGNAL SSRT	237
<u>2</u>	<u>STROOP COULEUR</u>	<u>238</u>
2.1	STROOP COULEUR (RT)	239
2.2	STROOP COULEUR : SCORE D'INTERFERENCE (RT INCONGRUENT-RT CONGRUENT)	243
<u>3</u>	<u>TRAITEMENT DU GLOBAL-LOCAL.....</u>	<u>245</u>
3.1	TRAITEMENT GLOBAL-LOCAL (RT)	245
3.2	TRAITEMENT GLOBAL-LOCAL (SCORES D'INTERFERENCES : RT INCONGRUENT-RT CONGRUENT).....	270
3.3	TRAITEMENT GLOBAL-LOCAL : SCORE D'INTERFERENCE GLOBALE (LINCGRUENT –LCONGRUENT)	277
<u>4</u>	<u>TRAIL MAKING TEST (TMT)</u>	<u>282</u>
4.1	TMTA ET TMTB (VITESSE).....	282
4.2	TMT : SCORE D'INTERFERENCE (TMT B-TMTA)	292
<u>5</u>	<u>SIMON TEST</u>	<u>295</u>
5.1	SIMON TEST (RT)	295
5.2	SIMON TEST (SCORE D'INTERFERENCE : RT INCONGRUENT –RT CONGRUENT).....	299
<u>6</u>	<u>LECTURE (ALOUETTE).....</u>	<u>300</u>
6.1	ALOUETTE : VITESSE	300
6.2	ALOUETTE : NBRE DE MOTS LUS EN 3 MIN.....	301
6.3	ALOUETTE : NBRE DE MOTS LUS EXACTS EN 3 MIN	306
	<u>PRODUCTION SCIENTIFIQUE</u>	<u>311</u>

Introduction

1 Grande prématurité et ses conséquences générales

1.1 Définition de la prématurité

L'OMS définit comme prématurée une naissance qui survient **avant 37 semaines** d'aménorrhée (SA). On parle de prématurité modérée entre 32 et 36 SA, de **grande prématurité jusqu'à 32 SA** et de très grande prématurité en deçà de 27 SA (Blencowe et al., 2013).

1.2 Epidémiologie de la prématurité

Dans le monde, actuellement plus de **10% des naissances surviennent de façon prématurée** et celles-ci ne font qu'augmentées. Il existe des variations importantes selon les pays et le niveau de vie des habitants : 14.84 millions de naissances prématurées sont survenues en 2014 dans le Monde, dont 12 millions en Asie et Afrique sub-saharienne. **En Europe**, le taux de prématurité était de **8.7%** en 2014 (Chawanpaiboon et al., 2019).

En France, le taux de naissances prématurées est actuellement d'un peu moins de 8%, ce qui correspond à 60 000 naissances/an. La majeure partie (85%) de ces naissances prématurées survient à partir de 32 SA, mais 15% surviennent **avant 32 SA** ce qui correspond à **10 000 nouveaux grands prématurés par an** (Torchin, Ancel, Jarreau, & Goffinet, 2015).

1.3 Mortalité et Morbidité néonatale des grands prématurés

Si la mortalité néonatale des prématurés a diminué depuis plus de 30 ans ; grâce aux avancées médicale dans la prise en charge périnatale de la mère et de l'enfant, elle est encore responsable de plus d'un million/an de décès dans le monde (Blencowe et al., 2013). Elle est d'autant plus importante que l'âge gestationnel est faible. En 2011, en

France, il y avait plus de 10% de décès néonataux chez les très grands prématurés et 5 à 10% pour les enfants nés entre 28 et 32 SA (Torchin et al., 2015).

La morbidité néonatale chez les grands prématurés est importante, ce d'autant plus que l'âge gestationnel est bas. Elle est due à des pathologies respiratoires ((maladie des membranes hyalines (MMH) puis dysplasie broncho-pulmonaire DBP)), cardiaques (canal artériel persistant pouvant nécessiter d'être opéré en période néonatale), cérébrales (hémorragie intra-ventriculaire HIV et leucomalacie périventriculaire LMPV), des complications infectieuses (Infections néonatales IN), digestives (entérocolite ulcéro-nécrosante ECUN), et visuelles (rétinopathie du prématuré ROP) (Ancel et al., 2015).

1.4 Séquelles neurodéveloppementales de la grande prématurité

Les difficultés liées à la grande prématurité ne s'arrêtent pas à la sortie des services de néonatalogie et les enfants grands prématurés sont à haut risque de **séquelles neurodéveloppementales** que ce soient des séquelles **motrices**, comme l'infirmité motrice cérébrale (IMC) autrement appelée cerebral palsy (CP), des séquelles **neurosensorielles** (troubles de la vision, de l'audition), mais aussi des séquelles **cognitives**. Ces séquelles peuvent être à des degrés variables, entraînant un handicap de léger à modéré voir sévère. **Si 2/3 des grands prématurés n'ont pas de séquelle neurodéveloppementale lourde, un grand nombre d'entre eux ont des séquelles « modérées » de type difficultés cognitives, difficultés d'apprentissages et/ou troubles du comportement.** Ces séquelles neurodéveloppementales ont été rapportées dans de nombreuses études épidémiologiques dans le monde et plusieurs méta-analyses ont été publiées sur ce sujet (Aarnoudse-Moens, Weisglas-Kuperus, Goudoever, & Oosterlaan, 2009; Allotey et al., 2018; Lorenz, 2011; Marret et al., 2013; Pierrat et al., 2017). Ces difficultés de développement ont un **retentissement sur la vie quotidienne et la qualité de vie de ces enfants et de leurs parents** (Gire et al., 2019; Roberts, 2019; Treyvaud et al., 2011). Enfin, on observe chez les personnes nées grands prématurés, une **persistance de difficultés à l'adolescence et l'âge adulte** que ce soit dans la vie professionnelle ou sociale (Baumann, Bartmann, & Wolke, 2016; Husby et al., 2016; Roberts et al., 2013; Saigal, 2016; Saigal & Tyson, 2008).

Les facteurs de risque de séquelles neurodéveloppementales chez les enfants nés grands prématurés sont maintenant bien identifiées avec certains **facteurs périnataux** comme l'âge gestationnel (AG), le poids de naissance (PN) et le corolaire de la restriction de croissance in utero (petit poids pour l'âge gestationnel PAG), le contexte infectieux à la naissance, la gémellité, l'administration de corticoïdes anténataux et d'autres molécules de neuroprotection comme le sulfate de Mg, **la morbidité néonatale** (cf. supra) mais aussi **l'allaitement maternel et les niveaux éducatifs et socio-économique des parents** (Ancel et al., 2015; Maisonneuve et al., 2020; Saurel-Cubizolles et al., 2020).

2 Développement neurocognitif typique

Afin de comprendre les difficultés neurodéveloppementales de l'enfant grand prématuré, il convient d'abord d'appréhender le développement cognitif, via les différentes modélisations proposées en psychologie. La description de fonctions cognitives de haut niveau, les fonctions exécutives, va nous éclairer sur les mécanismes qui sous-tendent le développement cognitif et donc les apprentissages.

2.1 Modèles de développement cognitif

2.1.1 Modèle de Piaget

Piaget, au début du XX^{ème} siècle, propose un modèle de développement cognitif durant l'enfance en **4 stades successifs et progressifs, d'abstraction croissante**, allant du stade sensori-moteur du nourrisson au stade opératoire de l'adolescent, capable de manier des idées abstraites (Houdé, 2020). Ce modèle linéaire de développement est soutenu par l'idée d'acquisitions indispensables pour passer à l'étape supérieure, afin de ne plus faire d'erreurs à des tâches considérées comme simples par la suite (Figure 2-1-1).

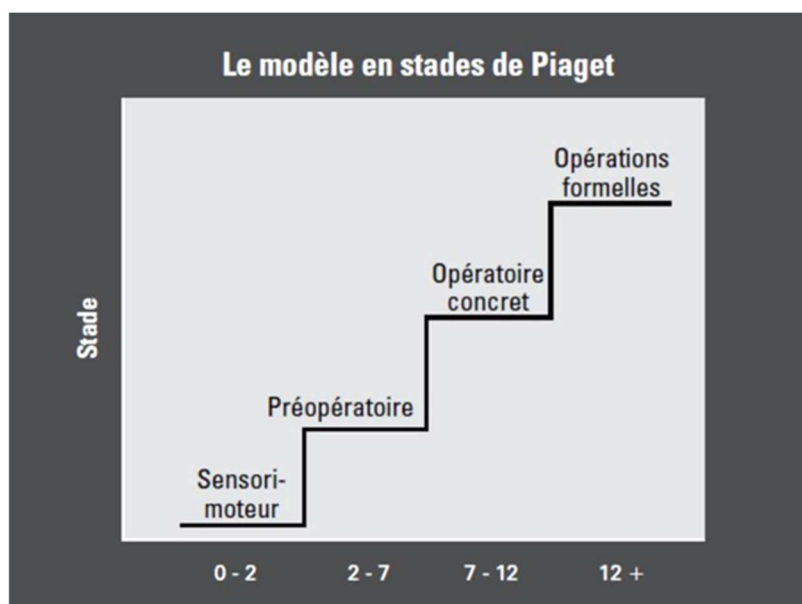


Figure 2-1-1 : Modèle de développement cognitif en 4 stades successifs, selon Piaget.

Cette modélisation est **remise en question** à la fois par les observations de **compétences** d'abstraction observables chez le **nourrisson** mais aussi la persistance d'**erreurs** avec l'âge, témoignant de biais de raisonnement observables chez l'enfant et l'**adulte**. Ainsi le modèle piagétien, linéaire, est remis en question et d'autres modèles, non linéaires, sont proposés.

2.1.2 Modèles néoPiagiens

Siegler va proposer un modèle non linéaire de développement cognitif, un **modèle** fait d'une « série de **vagues** qui se chevauchent, chacune correspondant à un mode de pensée ou à une **stratégie différente** ». Ainsi, à tout moment du développement, plusieurs stratégies peuvent être convoquées pour résoudre une question (Siegler, 2007).

Kahneman, lui, propose une théorie de « **double rationalité** », faite de 2 systèmes opposés de pensée (Kahneman, 2011). Le « système 1 » aurait un fonctionnement rapide et automatique, intuitif, basé sur des **heuristiques**. Il pourrait conduire à des erreurs de raisonnement, des paralogismes, dans certaines conditions sortant du cadre habituel (Bago, Raelison, & De Neys, 2019). Les heuristiques sont cependant indispensables pour les apprentissages, elles permettent d'être rapides et conduisent à une bonne réponse dans la majeure partie des situations rencontrées. Le « système 2 » serait porté par l'**analyse logique**, algorithmique, et permettrait de ne pas commettre d'erreurs. Il est donc plus coûteux et lent, mais plus fiable. Ainsi, 2 formes de rationalité s'opposent : **le système 1 « raisonnement quotidien » et le système 2 « compétence déductive »** (Allan, 2017; Evans, 2003; Kahneman, 2011).

Houdé compare alors la pensée à « une jungle », où les stratégies de raisonnement sont en opposition et impose ainsi l'idée de la **nécessité d'un arbitrage entre les 2 systèmes cognitifs opposés, par un 3^{ème} système, le contrôle inhibiteur**. Cet arbitrage va se développer tout au long de l'enfance et l'adolescence, à chaque fois qu'un conflit se présente entre les 2 modes de raisonnement. **L'enfant apprend « à résister »** à l'impulsion de la stratégie rapide et peu coûteuse, en situation de piège cognitif, au profit du raisonnement logique (Borst, Poirel, Pineau, Cassotti, & Houdé, 2013; Borst, Simon,

Vidal, & Houdé, 2013; Houdé, 2018, 2019, 2020; Houdé & Borst, 2015; Poirel et al., 2012). C'est donc sur ce triple système, heuristique, algorithmique et inhibiteur, que repose notre raisonnement cognitif (cf. Figure 2-1-2).

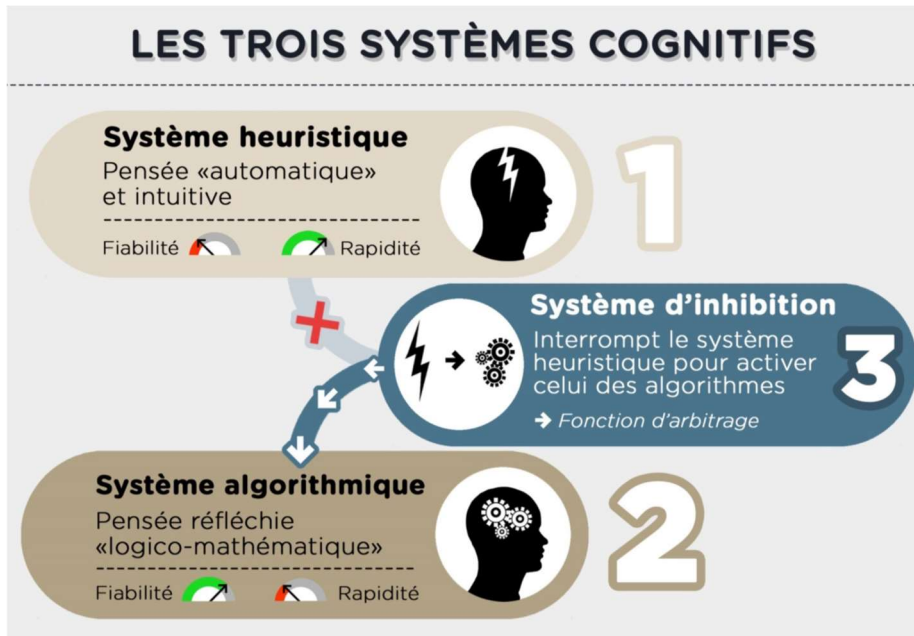


Figure 2-1-2: Les systèmes heuristique et algorithmique, régulés par le système inhibiteur (Houdé & Borst, 2015)

2.2 Fonctions exécutives

2.2.1 Description générale et organisation des fonctions exécutives

Depuis plus de 20 ans maintenant, les fonctions exécutives (FE) sont étudiées. Il s'agit **d'un ensemble de processus cognitifs de haut niveau qui permettent d'orienter nos actions, de réguler notre comportement, en s'adaptant à notre environnement, pour atteindre un but précis.** Elles supervisent les processus cognitifs de moins haut niveau, d'où l'appellation « top-down ». Elles sont ainsi au **centre du fonctionnement cognitif global**, en véritable « chef d'orchestre » et jouent notamment **un rôle prépondérant dans les acquisitions scolaires** (Anderson, 2002; Davidson, Amso,

Anderson, & Diamond, 2006; Adele Diamond, 2013; Houdé, 2018; Houdé & Borst, 2014; Miller & Cohen, 2001; Miyake et al., 2000).

Leurs descriptions et leurs interactions font encore parfois débat (Friedman & Miyake, 2017; Kassai, Futo, Demetrovics, & Takacs, 2019a), puisque certains auteurs estiment que les fonctions exécutives sont un ensemble indifférencié (Brydges, Fox, Reid, & Anderson, 2014; Bull, Espy, Wiebe, Sheffield, & Nelson, 2011; Wiebe, Espy, & Charak, 2008) en particulier chez le jeune enfant chez qui les fonctions exécutives sont peut-être moins distinctes les unes des autres. Ces FE se distingueraient ensuite au cours de l'enfance. Ainsi de nombreux auteurs sont en faveur de 2 ou 3 composantes principales, et cette dernière configuration à 3 composantes semble retenue par le plus grand nombre (Brem et al., 2018; Davidson et al., 2006; Diamond, 2013; Diamond & Ling, 2016a; Lucenet, Blaye, Chevalier, & Kray, 2014; Miyake et al., 2000). La dénomination exacte, les caractéristiques de ces 3 FE et leur schéma de fonctionnement ne sont pas identiques selon les auteurs. Miyake et ses collaborateurs propose un modèle « d'unité/diversité des FE », basé sur la flexibilité cognitive, la mise à jour et le contrôle inhibiteur, avec une partie propre à la flexibilité et la mise à jour (« la diversité ») et une partie commune (« l'unité ») issue de ces 2 fonctions et du CI (qui, lui, n'aurait alors aucune composante propre) (Friedman & Miyake, 2017; Miyake & Friedman, 2012).

Diamond et ses collaborateurs présentent, quant à eux, un autre **modèle à 3 fonctions exécutives distinctes : la mémoire de travail, l'inhibition et la flexibilité cognitive** (Diamond, 2013). Ces 3 fonctions permettent le raisonnement fluide et la planification (Figure 2-2-1). Elles sont identifiées comme des identités propres mais qui **interagissent ensemble** : il est donc parfois difficile de les distinguer, tant elles travaillent de concert. Nous retiendrons ce modèle de Diamond, pour la suite de notre travail.

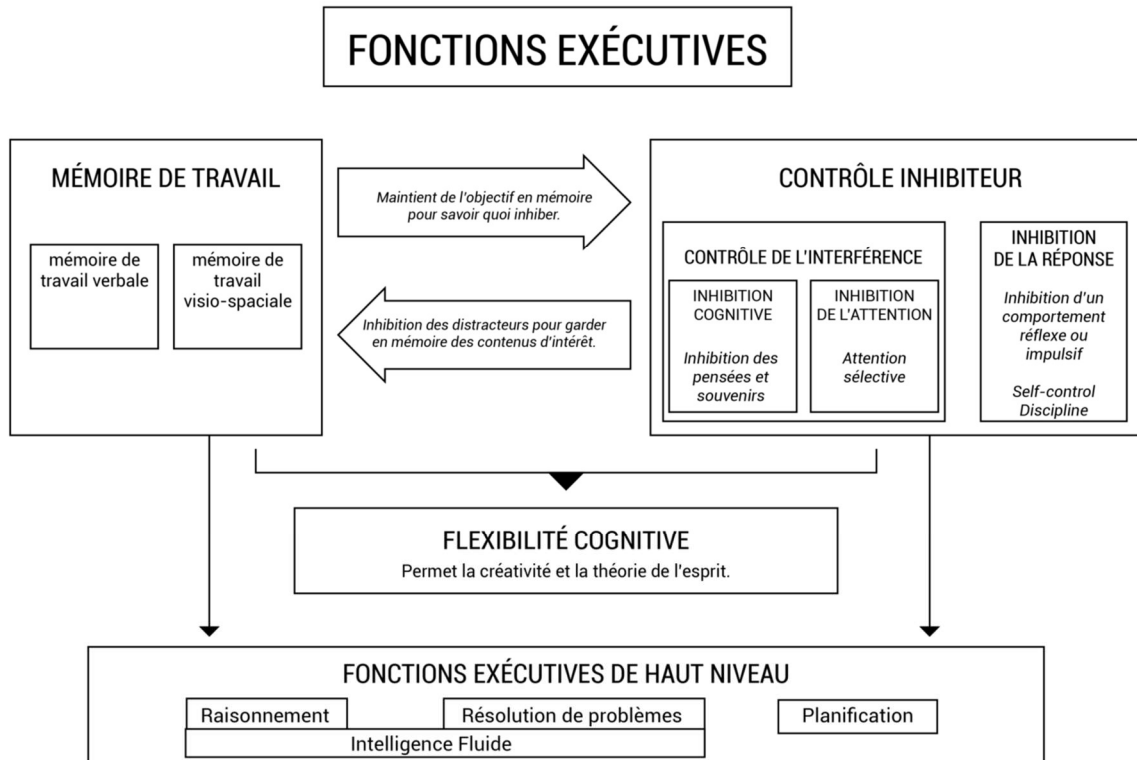


Figure 2-2-1: Représentation des fonctions exécutives selon le modèle à 3 composantes en interconnexion (Adele Diamond, 2013).

2.2.2 Etude des fonctions exécutives en psychologie cognitivo-comportementale

La flexibilité cognitive a trait à l'adaptation cognitive, qui autorise à un changement, voir une alternance de stratégie, en fonction de l'environnement changeant, pour atteindre un objectif donné (Buttelmann & Karbach, 2017; Cragg & Chevalier, 2012; Diamond, 2013). Ainsi, la flexibilité oblige à réviser son fonctionnement au vu de nouvelles données, qui rendent le raisonnement premier inadéquat, dans cette situation nouvelle. Elle s'oppose à la rigidité, la persévérance inappropriée. La flexibilité cognitive est indispensable dans les apprentissages, pour mettre de côté des règles devenues désuètes, au fur et à mesure de la découverte de nouvelles connaissances par exemple. Elle permet aussi le changement de point de vue, l'adaptation d'un planning face à l'ajout d'exercices par exemple, avoir la nécessité de prioriser certains d'entre eux... Elle peut s'approcher en psychologie comportementale, avec, par exemple, le **Trial Making Test (TMT)**, test dans lequel le participant doit d'abord réaliser une tâche (relier des points représentant des

nombres sur une feuille) avec une seule règle (par nombre croissant) puis avec une alternance de 2 règles (avec des points représentant des nombres et des lettres, dans ce cas par nombre croissant et par ordre alphabétique, en alternance : 1a2b3c...)

La mémoire de travail (MT) permet de maintenir activement en mémoire des informations non perceptives pour les manipuler et mettre à jour les informations pertinentes (Alloway, Gathercole, Willis, & Adams, 2004; Ling, Wong, & Diamond, 2016). La MT a 2 composantes : une composante visio-spatiale et une autre, dite verbale ou auditive. Elle intervient, elle aussi, beaucoup dans les apprentissages scolaires, pour, par exemple, garder à l'esprit les différentes consignes données par l'enseignant lors d'un exercice ou faire des calculs. Elle permet aussi de construire un raisonnement argumenté. En psychologie comportementale, la composante auditive de la MT peut être mesurée, par exemple, avec le test d'**Empan endroit et envers** (mémorisation d'une série de nombres, à l'endroit puis à l'envers). La composante visio-spatiale peut s'apprécier par exemple, avec **le test de Corsi** (mémorisation visuelle d'une séquence dans laquelle des cubes s'illuminent les uns après les autres, de manière aléatoire. Le but est de retenir l'ordre dans lequel les cubes se sont illuminés) ou le **N-Back test** (mémorisation d'une série d'apparition aléatoire de jeton dans une grille, le but étant de retenir le lieu et l'ordre d'apparition des jetons).

Enfin, le **contrôle inhibiteur** (ou inhibition cognitive), comme nous l'avons vu précédemment, **permet** en situation de conflit cognitif, d'inhiber la réponse automatique dominante pour permettre une analyse systématique de la situation et choisir la bonne option. Elle permet de résister aux heuristiques, c'est-à-dire aux stratégies rapides, peu coûteuses sur le plan cognitif et efficaces la plupart du temps, mais conduisant dans certaines situations particulières, à un choix erroné si la règle habituelle est conservée. Nous pouvons citer, par exemple l'heuristique « longueur égale nombre », appliquée à un alignement de jetons dans la tâche de conservation du nombre de Piaget ; lorsque l'on espace l'intervalle entre les jetons, la longueur est modifiée mais pas le nombre de jetons. Ici le contrôle inhibiteur permet de stopper l'heuristique « longueur égale nombre », pour compter le nombre de jetons et ajuster la réponse, afin d'éviter de se tromper en indiquant que la rangée la plus longue comporte plus de jetons. Le contrôle inhibiteur permet ainsi de penser et d'agir de façon critique : inhiber, c'est penser contre autrui, mais aussi de

façon réflexive contre soi-même (Houdé & Borst, 2014, 2015). **Le contrôle inhibiteur** est impliqué dans les tâches cognitives pures mais aussi dans la gestion des émotions, des comportements, de l'attention (Aïte et al., 2018; Cassotti et al., 2012; Cassotti, Aïte, Osmont, Houdé, & Borst, 2014; Gu et al., 2019; Hsieh & Chen, 2017). Ainsi tout au long de notre vie, le CI est indispensable, tout particulièrement pour les apprentissages et la vie scolaires.(Houdé & Borst, 2014, 2015). Il permet à l'élève de garder son attention focalisée sur l'objet du travail et de ne pas se laisser disperser par la présence des camarades ou d'un oiseau qui passe devant la fenêtre ; il fait sorte qu'il attend que l'instituteur ait fini son énoncé pour poser sa question, il lui permet de ne pas tomber dans les pièges « classiques » en orthographe (« je les mange », sans mettre de « s » à « mange », alors que cela suit un « les ») ou en arithmétique...

L'étude et la recherche d'une définition précise du CI en psychologie comportementale, a conduit à tenter de le décomposer en plusieurs parties ou processus distincts. Là encore, les différents auteurs (Nigg, Friedman et Miyake, Diamond et d'autres ...) ne sont pas en accord sur tous les points et nous retiendrons une seule **taxonomie**, celle de **Diamond** (Diamond, 2013). **Deux composantes constituent le CI : l'inhibition à la réponse motrice et l'inhibition à l'interférence.** Ces 2 composantes peuvent être explorées avec différentes tâches expérimentales. **Le contrôle inhibiteur d'une action motrice** en cours est mesuré par les **tests de Go/no Go ou le Stop Signal Trial (SST)**. Dans cette dernière tâche bien connue en psychologie expérimentale, le sujet doit répondre le plus exactement et le plus vite possible à un signal « go » (cliquer sur la souris dans le même sens que la flèche qui apparaît à l'écran) ; lorsque le signal « stop » retentit (bip sonore), le sujet doit inhiber son action motrice en cours (ne pas cliquer pour indiquer le sens de la flèche). Le conflit cognitif est mesuré par le SS-RT (Stop Signal Reaction Time), c'est à dire la médiane des temps de réponse au stimulus « go » réussis soustraite de la moyenne des SSD (stop signal détection : délai entre stimuli « go » et « no go ») (Logan, Van Zandt, Verbruggen, & Wagenmakers, 2014). **Le contrôle inhibiteur à l'interférence** consiste en l'inhibition au cours d'une action cognitive, d'un stimulus en conflit avec la réponse attendue. Il se mesure quant à lui à l'aide des tâches de Flanker et de Stroop (Crone & Steinbeis, 2017; Nigg, 2017). Au cours du **Stroop couleur**, par exemple, le sujet est face à des mots de couleur, écrits avec une certaine couleur d'encre. Sa tâche est de donner la couleur de l'encre et non de le lire. Il y a donc un conflit cognitif, une interférence, entre la lecture du mot (tâche automatisée, qui doit être inhibée ici) et la dénomination de la

couleur de l'encre (tâche non automatisée, qui demande donc l'intervention du CI, pour inhiber la lecture automatique du mot et activer la dénomination de la couleur de l'encre) (Scarpina & Tagini, 2017). On dit que la situation est congruente lorsque la couleur de l'encre et le mot écrit sont identiques (ex : mot JAUNE écrit de la couleur d'encre jaune), on dit qu'elle est incongruente lorsqu'ils ne le sont pas (ex : mot VERT écrit avec encre jaune). On peut alors mesurer des scores dit d'interférences sur la différence de vitesse de réponse en situation congruente et incongruente. D'autres tests, comme l'**ANT** ou le **Simon Test** sont aussi des tâches expérimentales permettant d'évaluer l'inhibition à l'interférence. Dans le Simon Test, un animal (grenouille ou papillon) apparaît d'un côté ou l'autre de l'écran. Le sujet doit cliquer d'un côté de la souris si c'est la grenouille qui apparaît, de l'autre côté de la souris si c'est le papillon. Les animaux apparaissent sur l'écran de façon congruente (même côté sur l'écran que sur le bouton de la souris) ou de façon incongruente (côté opposé de l'écran par rapport au bouton sur lequel on doit appuyer sur la souris). Le sujet doit inhiber le clic automatisé sur la souris du côté identique à l'écran lorsqu'il existe une situation de conflit ; on peut donc là aussi calculer un score d'interférence. Une tâche de **traitement visuel global/local** (Navon, 1977) fait aussi intervenir le CI à l'interférence. Une grande lettre est formée de petites lettres. Le sujet doit parfois lire la grande lettre, parfois les petites lettres ; c'est à dire focaliser son attention visuelle sur une tâche soit globale (identifier la grande lettre) ou locale (identifier les petites lettres). La situation, là encore, est parfois présentée de façon congruente (petites et grande lettres identiques), parfois de façon incongruente (petites et grande lettres différentes). La situation incongruence met en évidence le conflit cognitif en provenance de la lecture automatique de la grande lettre lorsqu'il faut lire les petites lettres (Beaucousin et al., 2013; Poirel et al., 2014a). Comme pour les autres tâches décrites plus haut, un score d'interférence peut donc être calculé.

Par ailleurs, les fonctions exécutives peuvent aussi être catégorisées selon une autre approche, à savoir si elles impliquent **l'affect ou non**. On parle de **fonctions inhibitrices froides ou métacognitives**, lorsque les sentiments ne sont pas impliqués (Ardila, 2008). Lorsque des tâches exécutives ont une **composante émotionnelle** importante, on parle de **FE chaudes**. Elles rentrent en compte dans la gestion des émotions et des décisions qu'elles entraînent, dans la cognition sociale, comme dans la théorie de l'esprit, c'est-à-dire la capacité à se mettre à la place de de l'autre (Aïte et al., 2016; Duh et al., 2016;

Honoré, Houssa, Volckaert, Noël, & Nader-Grosbois, 2020; Wade et al., 2018). Certains tests d'inhibition comme le Delay Discontinu Test (DDT) mesure cette composante chaude qu'est la satisfaction immédiate (petit gain d'argent immédiat) par rapport à une récompense plus tardive (somme d'argent plus élevée mais plus lointaine) qui nécessite l'inhibition de l'appât du gain immédiat (Cassotti et al., 2014; Hongwanishkul, Happaney, Lee, & Zelazo, 2005; Koomen, Grueneisen, & Herrmann, 2020).

Enfin, au-delà de l'évaluation via des tâches expérimentales, des évaluations indirectes des FE, plus écologiques et prenant certainement plus en compte la dimension chaude des FE, peuvent être réalisées par le biais de questionnaires remplis par les parents, sur les fonctions exécutives dans la vie quotidienne, par exemple avec le questionnaire **BRIEF** (Sherman & Brooks, 2010). Celui-ci a été validé comme étant bien corrélé aux tests psychométriques, et est utilisable même chez les enfants dès 5 ans. Ceci permet de mesurer le fonctionnement exécutif dans toutes les dimensions de la vie quotidienne. Cela peut aussi permettre un dépistage rapide d'enfants nécessitant une évaluation plus complète de leur fonctionnement exécutif (Spiegel, Lonigan, & Phillips, 2017).

2.2.3 Maturation des FE dans l'enfance

Les fonctions exécutives, même si elles sont des fonctions de hauts niveaux, sont présentes chez l'enfant, et ce dès le plus jeune âge. Ceci est en adéquation avec les modèles de développement cognitif néoPiagiens, que nous avons abordés précédemment. Ainsi, des capacités de contrôle inhibiteur ont été mises en évidence chez des nourrissons de 4 mois (Johnson, 1995; Shephard et al., 2019) de mémoire de travail dès 6 mois (O'Gilmore & Johnson, 1995) et sont confirmées dans de nombreuses études chez des enfants de 2-3 ans (Joyce et al., 2016; M. Meyer, Bekkering, Haartsen, Stapel, & Hunnius, 2015; Morasch & Bell, 2012). Il est de même pour les capacités de mémoire de travail, observées chez l'enfant très jeune. Concernant la flexibilité cognitive, par contre, elle semble apparaître plus tard (Best & Miller, 2010; Diamond, 2013).

Ces capacités exécutives du jeune enfant sont même prédictives de leur développement ultérieur (Baumann et al., 2019; Buss, Kiel, Morales, & Robinson, 2014; Sawyer et al., 2015). Ceci a aussi été retrouvé dans la population des enfants nés prématurés, avec un

lien entre le CI à 18 mois d'AC et les apprentissages scolaires à 8 ans (Jaekel, Eryigit-Madzwamuse, & Wolke, 2016).

Si les FE existent très tôt dans l'enfance, elles se spécifient et s'améliorent au fil du temps, jusqu'à l'âge adulte. Le contrôle inhibiteur augmente de l'enfance, à l'adolescence et est encore plus efficient à l'âge adulte (Ordaz, Foran, Velanova, & Luna, 2013; Rubia et al., 2013; Velanova, Wheeler, & Luna, 2009) avec une progression non linéaire, mais plutôt marquée par des pics de progression. La maturation des fonctions exécutives, en fonction de leur caractère, chaud ou froid, suit des rythmes différents (Zelazo & Carlson, 2012) .

2.2.4 Substrats anatomiques et fonctionnels des FE

Si on veut prendre en compte la globalité et l'interaction des différentes fonctions exécutives entre elles mais aussi avec les autres fonctions cognitives, on peut se représenter le **réseau exécutif** comme un **vaste réseau neuronal avec comme « chef d'orchestre » le cortex préfrontal en lien avec de nombreuses autres régions corticales et sous corticales**. Ce réseau exécutif, cortico-sous cortical, est exploré depuis le début des années 2000, principalement en IRM fonctionnelle (Aron et al., 2007; Aron, Herz, Brown, Forstmann, & Zaghoul, 2016; Aron, Robbins, & Poldrack, 2014b, 2014a; Aron & Poldrack, 2006; Badre & Nee, 2018; Bartoli, Aron, & Tandon, 2018; Hazy, Frank, & O'reilly, 2007; Jacobs, Harvey, & Anderson, 2011; Miller & Cohen, 2001; Ott & Nieder, 2019; Stuss, 2011; Zhang, Geng, & Lee, 2017).

Le cortex préfrontal est constitué de plusieurs sous parties : les cortex préfrontaux dorsolatéral, ventral (ou cortex préfrontal orbitaire ou gyrus frontal inférieur) et interne ou médiane (ou cortex cingulaire antérieur). La question est celle de la spécialisation de ces différences zones en fonction de la tâche exécutive ou celle d'une unité fonctionnelle commune. De nombreuses études d'IRM fonctionnelle s'accordent sur le rôle prépondérant du **gyrus frontal inférieur (GFI_{inf})**, **essentiellement droit** dans le contrôle inhibiteur, chez l'adulte. Ce GFI_{inf} droit jouerait le rôle de « frein cognitif », modulable, plutôt qu'un simple blocage on/off. (Aron et al., 2014a, 2014b; Bari & Robbins, 2013; Jahfari, Stinear, Claffey, Verbruggen, & Aron, 2010). Il est aussi fortement impliqué dans le CI chez l'enfant comme l'a démontré l'équipe de Houdé (Poirel et al., 2012) avec l'activation de ce GFI_{inf} droit lors de la réussite du test de conservation du nombre de Piaget pour inhiber l'heuristique « longueur égale nombre ». Le cortex préfrontal

dorsolatéral met en jeu la mémoire de travail et est activé en cas d'inhibition conditionnelle en maintenant les règles (Aron et al., 2014a, 2014b; Simmonds, Pekar, & Mostofsky, 2008). Le **cortex cingulaire antérieur (CCA)**, lui, serait particulièrement impliqué dans la détection du conflit, du doute face à un conflit cognitif (Bago et al., 2019; Bush, Luu, & Posner, 2000) par la stimulation des émotions (Aïte et al., 2018).

De nombreuses autres aires corticales sont impliquées en association avec le cortex préfrontal dans les tâches exécutives en fonction de la spécificité de la tâche. Les régions motrices et prémotrices, spécifiquement l'aire **prémotrice supplémentaire** (pré-SMA) sont impliquées pour le contrôle inhibiteur d'une réponse motrice (Bari & Robbins, 2013; Cai, George, Verbruggen, Chambers, & Aron, 2012), le **cortex pariétal** pour la gestion de l'attention, lors de tâche impliquant la mémoire de travail, **le cortex insulaire antérieur**, comme le gyrus inférieur droit, pour le contrôle inhibiteur et la gestion de l'interférence (Bunge, Dudukovic, Thomason, Vaidya, & Gabrieli, 2002; Zhang et al., 2017)...

Concernant les **régions sous corticales** impliquées dans le contrôle exécutif, on note un rôle important du **thalamus et des noyaux gris centraux** (Aron et al., 2016; Rubia et al., 2001).

Enfin, en **fonction de la charge émotionnelle** associée au contrôle inhibiteur, des zones cérébrales sont plus ou moins sollicitées : le CI froid implique plus le cortex préfrontal dorso-latéral, le CI chaud implique plus le cortex orbitofrontal. Le cortex cingulaire antérieur rostral est plus sollicité dans les tâches chaudes, la partie caudale l'étant plus dans les tâches froides (Bush et al., 2000; Krain, Wilson, Arbuckle, Castellanos, & Milham, 2006).

2.2.5 Place centrale des FE dans le développement cognitif et les apprentissages.

Les FE sont ainsi considérées comme au centre du développement cognitif et des mécanismes d'apprentissages fondamentaux (Houdé & Borst, 2015). Les FE sont indispensables pour les apprentissages scolaires comme la lecture, l'écriture et les mathématiques. Ainsi, de bonnes fonctions exécutives chez le jeune enfant sont associées par exemple, à de bons résultats en mathématiques (Begolli et al., 2018; Bull & Lee, 2014; Espy et al., 2004; Mulder, Verhagen, Van der Ven, Slot, & Leseman, 2017; Ribner, Willoughby, & Blair, 2017). Il en est de même en lecture (Duncan et al., 2007; McKinnon

& Blair, 2019; Vitiello & Greenfield, 2017). L'évaluation précoce de ces FE, dès la petite enfance, est donc prédictive des performances scolaires (Blair, 2016; Thorell, Veleiro, Siu, & Mohammadi, 2013; Willoughby, Wylie, & Little, 2019). Les FE (et notamment la mémoire de travail) sont plus prédictives de la réussite académique que les classiques tests mesurant le quotient intellectuel (Alloway et al., 2004; Andersson, 2008). Certains estiment même que la mesure des FE reflète le degré d'investissement scolaire de l'enfant (Nelson et al., 2017).

Les FE sont impliqués dans tellement de mécanismes cognitifs, d'apprentissages nous l'avons vu, mais aussi de régulation du comportement, des émotions... que des liens directs sont suggérés entre fonctions exécutives et qualité de vie de l'enfant (Schwörer, Reinelt, Petermann, & Petermann, 2020).

Cette place centrale des FE dans le développement cognitif a un retentissement persistant à l'âge adulte avec un impact sur la réussite professionnelle (Moffitt et al., 2011) mais aussi son comportement et son bien être émotionnel (Schonert-Reichl et al., 2015). Ainsi, les FE sont impliqués dans tous les domaines de notre vie, à tous les âges (Houdé & Borst, 2018; Houdé & Borst, 2015).

3 Développement cognitif général des enfants nés grands prématurés

3.1 Déficit cognitif et Grande prématurité

De nombreuses études portent sur l'évaluation cognitive des enfants nés grands prématurés (GP). Différents scores ont été utilisés pour mesurer leur **quotient intellectuel (QI)** tel que le K-ABC, la WPPSI, la Bayley scale... et ceci à des âges plus ou moins précoces.

Il est à noter qu'il existe de nombreux biais possibles et notamment celui du **biais de sélection de la population étudiée** : âge gestationnel plus ou moins extrêmes, exclusion ou non des enfants avec des séquelles motrices ou sensorielles, ou des anomalies à l'imagerie ... Comme pour la population générale, le niveau éducatif ou socio-économique des parents (Belsky et al., 2007; Bradley & Corwyn, 2002; Rosen, Sheridan, Sambrook, Meltzoff, & McLaughlin, 2018) est aussi un facteur important pour l'étude du devenir cognitif des grands prématurés (Beauregard, Drews-Botsch, Sales, Flanders, & Kramer, 2018; ElHassan et al., 2018; Saurel-Cubizolles et al., 2020).

De façon globale, les méta-analyses récentes ont montré un déficit cognitif dans la population des enfants nés grands prématurés. Dans la méta-analyse de Twilhaar ES en 2018, un déficit moyen de 0.86 déviation standard (DS) sur le QI des enfants nés grands prématurés est rapporté (Twilhaar et al., 2018). Ainsi, 16% des grands prématurés ont un QI inférieur à 2DS, versus 2.5% chez les enfants à terme. Les enfants prématurés ont en moyenne 13 points de QI en moins par rapport aux enfants nés à terme, ce qui est clairement significatif sur le plan clinique. Les données des autres méta-analyses sont similaires (Allotey et al., 2018; Brydges et al., 2018; Pascal et al., 2018).

3.2 Difficultés d'apprentissages scolaires et GP

Au-delà de la mesure de ces scores cognitifs, un certain nombre d'enfants nés grands prématurés présentent des **difficultés** concrètes dans leurs **apprentissages fondamentaux**, comme la **lecture, l'orthographe et le calcul**. Un nombre croissant d'articles sur le sujet a été publié ces dernières années. Aarnoudse-Moens avait fait une

1^{ère} méta-analyse en 2009 (basée sur 14 études) sur les performances académiques des enfants nés avant 33 SA : ces derniers avaient des résultats inférieurs aux enfants à terme : - 0.6 DS en mathématiques, -0.48 DS en lecture et -0.76 DS en orthographe. Elle soulignait qu'en grandissant les enfants prématurés continuaient à avoir des performances académiques inférieures aux enfants à terme. Elle notait une forte corrélation de ces résultats avec le PN et l'AG (Cornelie Sandrine Hanan Aarnoudse-Moens et al., 2009) .

Ces données sont corroborées presque 10 ans plus tard dans les méta-analyses de Twilhaar en 2018 (Twilhaar et al., 2018)(17 études, 2390 enfants, -0.71 DS en mathématiques, -0.44 DS en lecture et - 0.52 DS en orthographe) et d'Allotey en 2018 (- 0.67 DS en lecture, - 0.56 DS en orthographe et -0.78 DS en mathématiques chez des enfants grands prématurés âgés de 5 à 8 ans) (Allotey et al., 2018). Ce dernier soulignait aussi que cette **différence de résultats scolaires persistait dans l'enseignement secondaire**. La toute dernière méta-analyse sur le sujet, portant sur 4000 prématurés, 33 études, confirme ce hiatus dans les performances scolaires (mathématiques et lecture) entre les enfants nés grands prématurés et leurs pairs (McBryde, Fitzallen, Liley, Taylor, & Bora, 2020).

Une fois posée ce constat **de difficultés cognitives et troubles des apprentissages** des enfants nés grands **prématurés, l'étude, des mécanismes neurodéveloppementaux sous-jacents** expliquant ces déficits, en terme de **dysfonctionnement exécutif et visio-attentionnel**, est indispensable.

4 Déficit exécutif des enfants nés grands prématurés

4.1 Description du déficit exécutif des enfants nés grands prématurés

Chez l'enfant prématuré, un déficit fréquent des fonctions exécutives est maintenant bien admis grâce à de très nombreuses études. Deux méta-analyses ont d'abord été publiées en 2009 (Aarnoudse-Moens et al., 2009; Mulder, Pitchford, Hagger, & Marlow, 2009) et concluaient à un déficit exécutif des 3 FE (MT, CI et flexibilité), de l'ordre de -0.35 DS à - 0.5 DS chez les enfants nés grands prématurés par rapport aux enfants à terme. En 2018-2019, deux autres méta-analyses sont sorties, témoins de l'intérêt grandissant pour l'étude des fonctions exécutives chez les enfants nés grands prématurés : la méta-analyse de Brydges a porté sur un total de 6163 enfants nés prématurés avant 32 SA et 5471 enfants contrôle à terme, âgés de 4 à 17 ans, issus de 60 études (Brydges et al., 2018). Les enfants nés grands prématurés ont obtenu un résultat de -0.51 DS (95% CI 0.44-0.58 ; $p < 0.001$) pour les fonctions exécutives prises dans leur ensemble. Celle de van Houdt en 2019 (3360 prématurés / 2812 témoins à terme, issus de 35 études) rapporte également un déficit global des FE chez l'enfants nés grands prématurés de l'ordre de - 0.5 DS (van Houdt, Oosterlaan, van Wassenaer-Leemhuis, van Kaam, & Aarnoudse-Moens, 2019) . Elle analyse aussi en détail chacune des 3 FE afin de voir le profil dysexécutif de grands prématurés : est-il homogène ou certaines fonctions sont-elles plus déficitaires que d'autres ? Elle observe un déficit de -0.52 DS en mémoire de travail, -0.39 DS en contrôle inhibiteur et -0.51 DS en flexibilité. La différence de déficit dans chaque domaine n'est pas significative ; les 3 FE sont atteintes dans la même mesure chez les enfants nés grands prématurés.

Un dépistage rapide des troubles exécutifs chez des enfants à risque comme les enfants nés grands prématurés est possible, en s'appuyant sur les questionnaires remplis **par les parents ou les instituteurs** sur les fonctions exécutives de l'enfant **dans la vie quotidienne (BRIEF)**. Ce questionnaire est utilisable même chez les enfants jeunes (dès 5 ans). Ceci peut permettre un dépistage rapide des enfants prématurés nécessitant une évaluation plus complète de leurs fonctions cognitives et exécutives (Loe, Chatav, & Alduncin, 2015; Loe, Feldman, & Huffman, 2014).

4.2 Facteurs de risque de déficit exécutif chez l'enfant né grand prématuré

Les facteurs de risque de déficit exécutif des grands prématurés peuvent être résumés en quatre catégories : immaturité (AG), restriction de croissance, inflammation/infection périnatale et désavantages socio-économiques (Leviton et al., 2018).

Mais tous ne font pas l'objet d'un consensus.

L'AG ou le PN ont longtemps été rapportés comme des facteurs de risque prépondérants (Aarnoudse-Moens, Weisglas-Kuperus, Duivenvoorden, Oosterlaan, & van Goudoever, 2013; Aarnoudse-Moens et al., 2009; Mulder et al., 2009; Taylor & Clark, 2016) mais l'influence de l'AG n'est pas retrouvée dans la toute dernière méta-analyse de van Houdt. (van Houdt, Oosterlaan, et al., 2019). Des études supplémentaires, focalisées sur cette question avec des tranches d'AG bien définies, en particulier pour les extrêmes prématurés (< 27 SA) et les « late-preterm » (> 32 SA) sont nécessaires pour conclure sur la question de l'influence de l'AG dans le déficit exécutif des enfants nés grands prématurés.

Concernant le **genre**, il y a l'idée générale que le sexe masculin est plus associé aux complications neurodéveloppementales du prématuré (Glass et al., 2015) mais ceci n'est pas validé non plus dans cette même méta-analyse de van Houdt : les filles nées grandes prématurées, comme les garçons, sont à risque de déficit exécutif, mais le **mode d'expression peut être différent** et le déficit exécutif est souvent « moins extériorisé, moins bruyant » chez les filles, ce qui peut conduire à un retard de diagnostic, voir une méconnaissance de l'origine des troubles observés (van Houdt, Oosterlaan, et al., 2019).

Enfin, une autre notion apportée par cette méta-analyse de van Houdt, donne une information importante et inquiétante : **la date de naissance** des enfants grands prématurés **n'influence pas la sévérité du déficit exécutif : en dépit des progrès médicaux récents, durant les périodes ante et périnatale, les enfants prématurés ont toujours ce tableau dys- exécutif** (van Houdt, Oosterlaan, et al., 2019) . Ceci avait aussi été souligné par Burnett 2018 : analysant les réponses au questionnaire BRIEF de parents d'enfants de 8 ans, nés avant 28 SA, sur 3 périodes différentes (1991-92, 1997 et

2005), il n'observait pas d'amélioration globale des FE dans la vie quotidienne voir même une aggravation du déficit en MT et en planification chez les enfants grands prématurés nés en 2005/ ceux nés antérieurement (Burnett et al., 2018).

4.3 Evolution du déficit exécutif des GP : persistance ou rattrapage ?

Une fois ce déficit des FE chez l'enfant né grand prématuré porté, la question de son évolution dans le temps se pose : ce déficit est-il stable dans le temps, s'aggrave-t'il (« growing into-deficit ») ou diminue-t'il (notion de rattrapage ou « catch-up ») ? Plusieurs études ont montré une persistance du déficit exécutif global (Aarnoudse-Moens, Duivendoorn, Weisglas-Kuperus, Van Goudoever, & Oosterlaan, 2012; Stålnacke, Lundequist, Böhm, Forsberg, & Smedler, 2019) et de son intensité dans le temps. D'autres ont évoqué une diminution possible, avec un rattrapage de ces capacités, dans un seul domaine (amélioration de l'inhibition entre 4 et 12 ans) (Aarnoudse-Moens et al., 2012) ou sur l'ensemble des 3 FE (Baron, Weiss, Litman, Ahronovich, & Baker, 2014; Ritter, Nelle, Perrig, Steinlin, & Everts, 2013). Deux méta- analyses se sont penchées sur le profil évolutif du déficit exécutif du grand prématuré (Réveillon, Hüppi, & Barisnikov, 2018; van Houdt, Oosterlaan, et al., 2019). La dernière, de van Houdt, suggère cependant une **stabilité de ce déficit**, tout du moins sur la période étudiée (entre 4 ans et demi et 14 ans), les auteurs n'excluent pas des modifications possibles après, en fin d'adolescence ou à l'âge adulte, aux vues de la lente maturation des FE.

4.4 Substrats anatomiques et fonctionnels du déficit exécutif du GP

Les substrats anatomiques du déficit exécutif des enfants nés prématurés reposent sur les **séquelles neuroanatomiques et fonctionnelles observées chez ces enfants et ce, dès la période néonatale.**

Des échographies transfontanellaires (**ETF**) peuvent être réalisées, et ce de façon répétée, pendant le séjour dans les services de néonatalogie, tandis que l'enfant est encore dans sa couveuse. Sur les ETF, peuvent être observées des **lésions à type d'hémorragie intra ou**

périventriculaire (HIV et HIP) ou de lésions plus directement de la substance blanche (SB), appelées **leucomalacies périventriculaires** kystiques ou non (LMPV).

Pour confirmer ces lésions et mieux les décrire, une **IRM cérébrale** peut être réalisée, le plus souvent à l'approche du **terme corrigé**, une fois l'enfant plus stable et surtout suffisamment à distance pour faire « un bilan lésionnel ». Inder sur 100 IRM proches du terme d'enfants nés < 28SA entre 1998 et 2000, décrit le « **pattern** » **général des lésions cérébrales non kystiques du grand prématuré** avec à la fois **des anomalies de la SB et de la substance grise** (SG) : atrophie globale de la SB, ventriculomégalie, retard de gyration et élargissement des espaces sous arachnoïdiens. Les facteurs de risque périnataux identifiés pour ces lésions étaient : le faible AG, les épisodes infectieux et les troubles hémodynamique néonataux et les lésions en ETF (HIV et LMPV) (Inder, Wells, Mogrige, Spencer, & Volpe, 2003). Volpe insiste sur le fait que les lésions observées de la SB chez l'enfant né grand prématuré sont associées à des anomalies neuronales et axonales diffuses de la SB mais aussi de la SG **corticale, des thalami et noyaux gris centraux ainsi que du cervelet**. Il propose l'appellation **d'encéphalopathie du prématuré**, témoin des lésions initiales et des altérations secondaires de développement entraînant une évolution dysmature du cerveau de l'enfant né prématuré (Volpe, 2009, 2019).

Même si l'ETF est un examen moins précis que l'IRM, ses informations sont intéressantes et les **lésions vues sur l'ETF en période néonatale sont prédictives des difficultés cognitives et des séquelles motrices dans l'enfance, tout autant que l'IRM « standard » à terme** (Hintz et al., 2018).

La réalisation **d'IRM** plus tard **dans l'enfance, voir l'adolescence**, de ces enfants nés grands prématurés et l'application des différentes techniques **d'IRM anatomiques et fonctionnelles** ont permis de mieux décrire ces anomalies. Par exemple, l'analyse en **DTI** (IRM anatomique de diffusion) permet de mieux préciser ces lésions anatomiques de la substance blanche puisque les zones avec anomalies de signal ont aussi des modifications de l'ADC (coefficient de diffusion apparent), de la fraction d'anisotropie (FA) et de la diffusivité radiale, témoin d'une altération de l'oligodendroglye... (Cheong et al., 2009; Pecheva et al., 2018; Young et al., 2019).

Des liens directs entre ces anomalies cérébrales et les difficultés cognitives sont démontrés chez l'enfant prématurés : Miller SP, déjà en 2005, soulignait les liens entre anomalies de la SB sur l'IRM à terme d'enfants nés grands prématurés et le neurodéveloppement global (échelle de Bayley) à 18 mois d'AC (Miller et al., 2005). Woodward associait, lui aussi, les anomalies de la SB sur les IRM à terme de plus de 100 grands prématurés avec les anomalies cognitives mises en évidence chez ces même enfants à l'âge de 4-6 ans (comparés à un groupe contrôle à terme) (Woodward, Clark, Bora, & Inder, 2012). Une association entre troubles du langage dans l'enfance (7 ans) et anomalies qualitatives de la SB sur l'IRM néonatale a été rapporté chez presque 200 enfants nés < 30 SA, avec un groupe témoin à terme lui aussi (Reidy et al., 2013). Loe, quant à lui, a montré un lien entre des anomalies diffuses de la SB (réduction de FA en DTI), témoin d'une anomalie de connectivité globale et les troubles attentionnels et anxieux des enfants nés prématurés (Loe, Lee, & Feldman, 2013). **De façon plus spécifiques, les liens entre anomalies IRM et déficit exécutif ont été explorés**, par exemple par Ullmann, qui a mis en évidence un lien entre la morphométrie et la FA en DTI des régions du putamen et de l'insula sur l'IRM à terme d'enfants nés grands prématurés et les déficits exécutifs en MT et les compétences mathématiques observés chez ces même enfants entre 5 et 7 ans (Ullman et al., 2015). De Kieviet, lui, rapporte un lien entre déficit du contrôle inhibiteur (CI) et altérations (réduction de FA en IRMd) de la substance blanche dans les régions corticales sous tendant le CI, chez des enfants d'âge scolaire nés grands prématurés (de Kieviet et al., 2014). D'autres études se sont focalisées sur la mémoire de travail et son association avec des anomalies de la SB qualitative (Omizzolo et al., 2014) ou des anomalies anatomiques volumiques (réduction du volume de l'hippocampe (Thompson et al., 2014). Loe, en 2019, soulignait encore le lien entre anomalie de la SB (réduction de FA en DTI) et déficit de la mémoire de travail chez l'enfant (Loe, Adams, & Feldman, 2018). De plus, des liens entre anomalies en spectrographie IRM et déficit exécutif chez des enfants de 8-13 ans, nés GP, ont été mis en évidence (Schnider et al., 2020). Pour finir, d'autres études chez l'adolescent ou l'adulte, nés grands prématurés, font état de ces liens entre déficit exécutif et anomalies cérébrales en IRM (Haebich et al., 2020; Olsen et al., 2018).

4.5 Impact du déficit exécutif dans les troubles des apprentissages scolaires des GP

L'implication du déficit exécutif dans les difficultés d'apprentissages des enfants nés grands prématurés est largement démontrée.

L'observation et la mesure de **déficits exécutifs précoces sont des marqueurs des difficultés d'apprentissages ultérieures**. Par exemple, les compétences inhibitrices des nourrissons de **18 mois** nés grands prématurés peuvent prédire les difficultés attentionnelles et d'apprentissages scolaires à 8 ans (Jaekel et al., 2016). Tatsuoka a montré que les difficultés en numération rencontrées **en maternelle** par les anciens prématurés sont spécifiquement en lien avec un déficit exécutif, à la différence des enfants à terme présentant des difficultés mathématiques (Tatsuoka et al., 2016).

À l'âge scolaire, ce lien entre déficit exécutif et troubles des apprentissages persiste.

Loe montre le lien entre les troubles exécutifs rapportés par les parents (BRIEF) et les difficultés de **lecture** d'enfants prématurés âgés de 9 à 16 ans (Loe, Lee, Luna, & Feldman, 2012). Aarnoudse-Moens, en 2013, sur une série de 200 enfants nés < 30 SA (8 ans d'âge médian), a montré l'impact du déficit exécutif, au-delà de l'impact du QI, sur les compétences **mathématiques** et les difficultés attentionnelles observées chez les enfants nés prématurés par rapport au contrôle à terme (Aarnoudse-Moens, Weisglas-Kuperus, Duivenvoorden, van Goudoever, & Oosterlaan, 2013). Tout récemment, Dai souligne à nouveau les liens entre QI (WISC -IV), fonctions exécutives (BRIEF), attention (TEA-ch) et **apprentissages scolaires**, dans une cohorte de 70 enfants, nés < 30 SA, évalués à l'âge de 7 ans. Il conclue que le QI impacte les apprentissage scolaires, essentiellement par le biais des fonctions exécutives (Dai et al., 2020).

Mulder démontre auprès de 50 prématurés de 10 ans, nés < 31 SA que la vitesse de traitement et la mémoire de travail sont des facteurs prépondérants pour l'acquisitions des différentes compétences académiques (lettres et maths). Il en conclut que **l'évaluation rapide (10 min)** de la vitesse de traitement et de la mémoire de travail pouvait permettre un dépistage rapide des enfants nécessitant un soutien spécifique pour les apprentissages (Mulder, Pitchford, & Marlow, 2010; Mulder, Pitchford, & Marlow, 2011). Enfin, Twilhaar, à son tour, en 2020, chez des adolescents de 13 ans nés grands

prématurés souligne le rôle du déficit exécutif (déficit en mémoire de travail, vitesse de traitement et processus attentionnels) dans les difficultés d'apprentissages scolaires en mathématiques et compréhension de lecture. Elle aussi propose que le **dépistage de ces déficits exécutifs permette de cibler les enfants à risque de difficultés scolaires** (Twilhaar, De Kieviet, Van Elburg, & Oosterlaan, 2020).

4.6 Implication du déficit exécutif dans les troubles attentionnels et comportementaux des GP

Des troubles attentionnels et des troubles du comportement sont aussi bien identifiés chez les enfants nés grands prématurés comme nous l'avons déjà observé dans nombre de références bibliographiques précédemment citées, qui traitent ensemble de ces différentes facettes du neurodéveloppement (Aarnoudse-Moens et al., 2009; Allotey et al., 2018; Dai et al., 2020; Jaekel et al., 2016; Twilhaar et al., 2020).

Dès le jardin d'enfants, les enfants nés grands prématurés ont besoin de plus d'attention de la part de l'enseignant et sont moins centrés sur la tâche à accomplir (Wong et al., 2014). Ces troubles **attentionnels** précoces sont associés aux autres difficultés de comportement et d'apprentissage de ces enfants dès la maternelle et Taylor à la suite de Wong, rapporte des difficultés scolaires et un besoin de soutien éducatifs dans les 2 années suivantes pour ces mêmes enfants (Taylor et al., 2018). Ces troubles impactent le développement des relations sociales, de façon précoce et persistante dans le temps, comme en témoigne la méta-analyse de Ritchie sur le développement social des enfants nés prématurés (Ritchie, Bora, & Woodward, 2015). Ainsi on décrit un phénotype comportemental spécifique des enfants nés grands prématurés avec un trouble attentionnel, des troubles du spectre autistique et des troubles anxieux (Fitzallen, Taylor, & Bora, 2020). Des liens entre le phénotype comportemental de l'enfant né prématuré (20%) et son devenir scolaire sont mis en évidence (Burnett et al., 2019).

Ces troubles sont aussi sous tendus par les mécanismes exécutifs. Ainsi, Twilhaar rapporte les difficultés dans les **relations sociales** d'adolescents nés grands prématurés et l'association significative avec le déficit exécutif (Twilhaar et al., 2019). Loe, la même année, relate, quant à lui, des **troubles attentionnels mais aussi anxieux** chez des

prématurés de 4 ans associés à un déficit des FE (Loe, Heller, & Chatav, 2019). Ces troubles attentionnels de la vie quotidienne sont en lien avec une attention labile, faite de chutes d'attention et une faible mémoire de travail selon de Kieviet 2012 sur la base d'une étude sur 66 enfants prématurés <32 SA, âgés de 8 ans (de Kieviet, van Elburg, Lafeber, & Oosterlaan, 2012). Cette association entre troubles attentionnels et faibles vitesse de traitement et MT est fréquemment retrouvée ((Mulder et al., 2011).

5 Attention visuelle et fonction exécutive du grand prématuré

Pour apprendre, l'enfant explore son environnement, en extrait des informations perceptives pour les traiter sur le plan cognitif. Cet environnement est essentiellement visuel. Ainsi les **apprentissages** reposent en grande partie sur la **capacité** à percevoir le monde, à **utiliser et à déchiffrer les informations** de notre environnement visuel.

5.1 Attention visuelle de l'enfant

L'attention visuelle globale/ locale est essentielle dans les apprentissages de la vie quotidienne et scolaire : toutes les informations peuvent être perçues individuellement, localement, ou comme faisant partie d'un tout, d'une structure plus globale. Si, par exemple, on porte son regard sur une image de forêt, on observe qu'elle est constituée d'un nombre important de détails (des feuilles, des branches, des troncs) qui forment des arbres, qui eux-mêmes, pris tous ensemble, donne l'image globale de la forêt (Figure 5-1a).

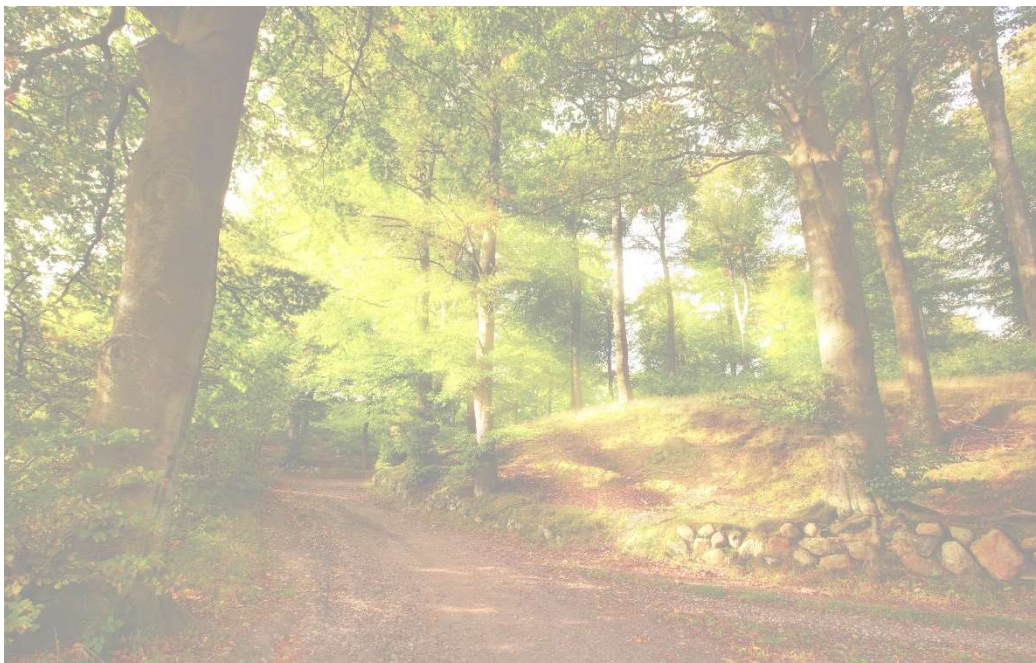


Figure 5-1a : La forêt, les arbres et les feuilles: différents niveaux hiérarchiques d'information visuelle.

Ainsi, une scène visuelle comporte ainsi **différents niveaux hiérarchiques d'information**, depuis les éléments les plus **locaux** jusqu'au plus **global** niveau d'organisation (Navon, 1977). Pour étudier les processus de traitement **visuel global/local**, Navon avait utilisé des **figures hiérarchiques**, faits de grandes formes globales composées d'un arrangement de petits éléments locaux (Figure 5-1b).



Figure 5-1b : figure hiérarchique de Navon, à 2 niveaux (global et local)

Et parce que l'environnement visuel réel est plus complexe qu'une simple structure à 2 niveaux (c'est-à-dire uniquement des informations globales et locales), Krakowski, dans le cadre des recherches faites sur cette thématique au sein du LapsyDé, a conçu **des figures hiérarchiques à trois niveaux** (Krakowski, Borst, Pineau, Houdé, & Poirel, 2015) c'est-à-dire une forme globale composée de formes intermédiaires, qui sont également composées d'éléments locaux (Figure 5-1c).



Figure 5-1c: Figure hiérarchique à 3 niveaux : global, intermédiaire et local

Les modalités de traitement visuel global/local ont été tout particulièrement étudiées au sein du laboratoire et **différentes stratégies sont observées selon l'âge**. Les petits enfants (< 6 ans, environ) s'intéressent en premier lieu aux petits éléments, on parle de biais visuel local ou phénomène de **précédence locale**. Les enfants plus grands et les **adultes** ont, quant à eux, une stratégie inverse, de **précédence globale** : ils portent leur attention en priorité à l'information visuelle globale, puis se penchent sur les détails (Beaucousin et al., 2013; Poirel et al., 2011; Poirel, Mellet, Houdé, & Pineau, 2008). Ainsi, à partir de 6-7ans, le traitement visuel global est plus rapide et plus efficace que le traitement local. L'effet de précédence globale repose sur le fait que les ressources attentionnelles sont principalement affectées à la structure globale, qui est traitée plus facilement et plus efficacement que les éléments locaux (Poirel et al., 2014a). Les explorations, avec les figures hiérarchiques à 3 niveaux ont montré qu'un traitement moins efficace ne concernait que le niveau le plus local, alors que les niveaux global et intermédiaire étaient traités avec la même efficacité (Krakowski et al., 2015).

5.2 Attention visuelle et contrôle inhibiteur

Le corolaire de cet effet de précédence globale est un **effet d'interférence des informations globales lors du traitement local** (Beaucousin et al., 2013; Poirel et al., 2014a, 2008). Ainsi, pour pouvoir porter son attention sur les informations locales, il est nécessaire de surmonter et bloquer le traitement global, qui est très efficace et automatique. C'est ici que les fonctions exécutives, et plus particulièrement **le contrôle inhibiteur**, interviennent lors du traitement visuel. Lorsque les informations globales et locales sont **en conflit, les informations globales doivent être inhibées pour traiter les informations locales** (Poirel et al., 2014a) et ce, dès l'enfance (Krakowski, Borst, Vidal, Houdé, & Poirel, 2018). Ce **contrôle inhibiteur** joue son rôle dans une tâche de recherche de cible dans un environnement visuel concurrentiel, c'est-à-dire contenant de nombreux éléments qui dispersent l'attention visuelle et détournent de la cible recherchée (autrement appelés **des distracteurs**). Ainsi il a été démontré que le traitement global était traité efficacement dans ce contexte d'environnement visuel concurrentiel : le temps de détection d'une cible prédéfinie au niveau global ne variait pas en fonction du nombre de distracteurs. En revanche, une cible prédéfinie au niveau local était traitée de manière moins efficace. Lorsqu'elle était présentée au niveau local, le

temps de détection de la cible prédéfinie augmentait avec le nombre de distracteurs (Kimchi, Hadad, Behrmann, & Palmer, 2005; Krakowski et al., 2016, 2015). Ce temps supplémentaire pour rechercher la cible au niveau local, correspondrait ainsi à l'activation du contrôle inhibiteur pour réprimer le traitement visuel automatique global. Ainsi, on retiendra la **place prépondérante du contrôle inhibiteur dans ce traitement visuel global-local.**

5.3 Attention visuelle et grande prématurité

Les enfants nés grands prématurés semblent exposés aux troubles de l'attention visuelle puisqu'ils sont, comme nous l'avons vu précédemment, à risque de déficit exécutif et nous savons maintenant la place importante du CI dans l'attention visuelle et le traitement global/local. Ces enfants présentent aussi de difficultés visuelles perceptives, visio-spatiales et motrices. Dans l'étude EPICURE, à l'âge de 6 ans, les enfants nés extrêmes prématurés (< 26 semaines) avaient des scores visio-spatiaux inférieurs à ceux des enfants à terme, même après ajustement pour le QI (Marlow, Hennessy, Bracewell, Wolke, & for the EPICure Study Group, 2007). Des résultats similaires ont été récemment publiés par van Veen en 2019 : les prématurés à l'âge de 5 ans présentaient de moins bonnes performances en matière d'attention visuelle que les témoins à terme, sans différence pour les autres capacités cognitives (van Veen, van Wassenae-Leemhuis, van Kaam, Oosterlaan, & Aarnoudse-Moens, 2019). Dans le même ordre d'idée, Geldof a montré des dysfonctionnements visuels, sensoriels et perceptifs, chez des enfants de 5 ans VPT (Geldof, van Wassenae, de Kieviet, Kok, & Oosterlaan, 2012). Dans sa méta-analyse, Geldof avait également signalé des problèmes d'intégration visio-motrice qui persistaient pendant l'enfance et l'adolescence (Geldof et al., 2014). Un âge gestationnel plus bas et des déficits cognitifs étaient associés de manière significative à une performance visio-motrice plus faible chez les prématurés, indépendamment du poids à la naissance, de l'âge au test et de l'année de naissance. Atkinson & Braddick (2007) ont en outre rapporté des déficits significatifs, de l'attention visuelle à la batterie TEA-Ch et de nombreuses tâches visio-cognitives chez des enfants VPT de 6 à 7 ans, malgré des performances relativement normales aux tests de langage et la WPPSI (Atkinson & Braddick, 2007). Il a également été démontré que les déficiences

visio-spatiales chez les prématurés concernaient aussi l'intégration motrice globale (Jakobson & Taylor, 2009; MacKay et al., 2005; Taylor, Jakobson, Maurer, & Lewis, 2009).

Ainsi, les études antérieures portant sur le traitement global/local proposées à des enfants de 6 à 9 ans, nés grands prématurés (avec des stimuli à 2 niveaux), ont révélé des performances atypiques chez ces enfants par rapport aux témoins à terme (Santos, Duret, Mancini, Gire, & Deruelle, 2009; Santos, Duret, Mancini, Busuttill, & Deruelle, 2010). Ces enfants grands prématurés, âgés de 6 à 9 ans, semblent utiliser une stratégie visuelle locale, alors qu'à cet âge-là, les enfants à terme ont normalement déjà fait la transition de la stratégie de préférence locale pour celle de préférence globale. Ceci entraîne des scores nettement inférieurs à ceux des témoins lors du traitement des stimuli de configuration globale, en particulier lors de tâches visio-constructives (Santos et al., 2009) et donc certainement (Wolford et al., 2017) dans la capacité de ces enfants à considérer et faire du lien entre les informations présentées visuellement dans les situations quotidiennes. Dans le même esprit, l'étude d'Helsinki chez des jeunes adultes de 25 ans, nés avec un petit poids à la naissance (<1500 g), a exploré le traitement visuel lors du test de la figure de Rey-Osterrieth et du Block Design de la WISC-III adulte : une vitesse de traitement visuel global plus lente a été observée chez ces adultes nés grands prématurés, mais leur traitement visuel local n'était pas affecté (Wolford et al., 2017). Dans l'ensemble, ces différentes publications suggèrent chez les **enfants grands prématurés une préservation des capacités de traitement local mais un déficit du traitement visuel global.**

Ainsi il semble que les **enfants grands prématurés** sont particulièrement à risque de développer des **difficultés de traitement global /local** et ceci semble pouvoir, en partie du moins, être **medié par le déficit exécutif** auquel ces enfants sont exposés.

6 Entraînement des fonctions exécutives chez l'enfant

Les troubles exécutifs étant au centre des problèmes neurodéveloppementaux (difficultés d'apprentissages, troubles attentionnels, trouble du comportements) identifiés chez les enfants nés **grands prématurés**, de là émerge la **question d'une possibilité d'un entraînement cognitif des fonctions exécutives** pour leur permettre une amélioration, afin de réduire leurs difficultés d'apprentissages, troubles attentionnels et du comportement, et enfin d'améliorer leurs qualités de vie quotidienne et celle de leurs parents. Une fois cette idée d'entraînement exécutif posée, se posent les questions de la **temporalité** de cet entraînement : à quel âge cet entraînement exécutif sera-t-il le plus pertinent ? Viennent ensuite les questions autour de la définition des **objectifs** précis de cet entraînement et des modalités de son **évaluation**. Enfin, les **modalités précises** (durée, type d'exercice, support choisi ...) du **programme** d'entraînement seront définies afin de lui permettre d'être le plus **efficace** possible (Shawn Green et al., 2019).

6.1 Timing de l'entraînement exécutif par rapport à la maturation des FE dans l'enfance

L'enfance est la fenêtre de développement cérébral majeur où les interventions et les expériences vont moduler cette croissance et maturation cérébrale. C'est ainsi la fenêtre idéale d'intervention pour l'entraînement exécutif (Knudsen, 2004; Kray & Ferdinand, 2013; White, Hutka, Williams, & Moreno, 2013).

Le cortex préfrontal, tout particulièrement, a un **lent processus maturatif tout au long de l'enfance**. En période préscolaire (avant 6 ans), on observe une augmentation générale des volumes de substances blanche et grise. A l'âge scolaire, la SB, continue à augmenter de volume, témoin du développement axonale et synaptique, la SG, quant à elle, va connaître progressivement une réduction de son volume, au fur et à mesure de la spécialisation des aires corticales. Ce mécanisme se poursuivant à l'adolescence (Courchesne et al., 2000). Ainsi, du fait du lent développement pendant toute l'enfance du cortex préfrontal, qui sous-tend les fonctions exécutives, et donc de la **neuroplasticité** importante associée à cette région (Galván, 2010), l'enfance semble être une fenêtre développementale particulièrement sensible et favorable aux interventions de soutien

aux fonctions exécutives. L'impact d'un entraînement dans cette période pourrait être plus important que celui d'une intervention trop précoce ou plus tardive et pourrait permettre de soutenir les apprentissages, notamment scolaires.

Cependant, comme nous l'avons vu ci-dessous, **les processus maturatifs de cortex préfrontal** sont bien **différents selon les périodes de l'enfance** et sont à prendre en compte pour définir les **modalités** les plus **pertinentes** pour **un entraînement efficace** des FE (Diamond & Lee, 2011). Dans la **petite enfance**, il semble que des **entraînements assez généraux** aux fonctions exécutives, qui sont encore peu différenciées, sous la forme d'interventions de **groupe**, avec **manipulations** et jeux variés, soient la modalité la plus adaptée avec des programmes du type « Tools of the Mind » ou « méthode Montessori » (Diamond, Barnett, Thomas, & Munro, 2007). **Pour l'enfant d'âge scolaire (> 6-8 ans)**, des **entraînements plus ciblés, notamment sur la mémoire de travail**, médiés par des outils **informatiques**, sont proposés et considérés comme plus pertinents, car ils permettent une **adaptation individuelle** de l'entraînement aux compétences de l'enfant qui évoluent au fil du temps (Bergman Nutley et al., 2011; Holmes, Gathercole, & Dunning, 2009; Thorell, Lindqvist, Bergman Nutley, Bohlin, & Klingberg, 2009).

6.2 Objectifs et Evaluation d'un entraînement cognitif

6.2.1 Objectifs d'un programme d'entraînement cognitif

Un entraînement cognitif se conçoit en rapport avec **la fonction que l'on souhaite améliorer** (ici les FE) et des **outils choisis pour l'entraîner**, des **bénéfices attendus** (ici les fonctions exécutives et le fonctionnement cognitif dans son ensemble, les apprentissages scolaires, la vie quotidienne de ces enfants) et de la **permanence du bénéfice attendu** (court et/ou long terme).

6.2.1.1 Fonction et outils de l'entraînement cognitif

Concernant **l'entraînement exécutif**, **une grande variété d'entraînement** a été proposée, depuis la pratique d'activité sportive, de la pleine conscience, à des entraînements cognitifs informatisés (Diamond & Ling, 2016a). Ces **entraînements**

exécutifs sous forme informatisés font l'objet de toute notre attention et seront détaillés plus en aval.

6.2.1.2 *Bénéfices attendus et notion de transfert proche et lointains*

Les bénéfices attendus d'un entraînement exécutif peuvent être différents pour le chercheur et le participant. **Le participant** a généralement pour **objectif une amélioration de ses compétences cognitives générales et pas** spécialement une **meilleure réussite à la tâche entraînée** (Taya, Sun, Babiloni, Thakor, & Bezerianos, 2015). **Le chercheur**, quant à lui, même si ses objectifs finaux rejoignent ceux du participant, a **besoin de mesurer les bénéfices de l'entraînement d'une tâche expérimentale, à différents niveaux** pour analyser les mécanismes qui sous-tendent les bénéfices d'un entraînement (Jolles & Crone, 2012; Schubert, Strobach, & Karbach, 2014). Ainsi se pose-t-il différentes questions. En premier lieu, la **tâche entraînée** (par exemple, un Stop Signal pour l'entraînement au CI) est-elle **améliorée** à la fin de la période d'entraînement ? Ceci consiste à mesurer l'efficacité de l'entraînement sur la tâche entraînée : le participant a-t-il réduit à la fin de l'entraînement, sa vitesse de réponses (RT) ou le nombre d'erreurs par rapport aux mesures pré-entraînement ? Au niveau supérieur, se pose la question d'un **progrès de la fonction, ici le contrôle inhibiteur, mesurable sur une tâche de CI non entraînée**, en proposant par exemple une tâche comme le Stroop. Ainsi on peut évaluer l'efficacité d'un entraînement au CI basé sur le Stop signal, sur une tâche non entraînée, mais sollicitant la même fonction (ici, le CI). On parle alors de **transfert proche** (Persson & Reuter-Lorenz, 2008). Enfin, la question d'un **transfert aux autres fonctions exécutives**, comme la mémoire de travail ou la flexibilité est intéressante et peut aller plus loin sur **d'autres fonctions cognitives** et compétences de la vie quotidienne comme les **apprentissages scolaires**. On parle alors de transferts lointains. Il semble **admis** par beaucoup qu'une entraînement exécutif ciblé sur une tâche peut entraîner un transfert dans la même fonction, i.e. **un transfert proche**, par la sollicitation des mêmes aires et réseaux neuronaux que ceux entraînés (Beauchamp, Kahn, & Berkman, 2016; Borella et al., 2014). **La notion de transfert lointain est plus débattue**. Si nombre d'études ont montré des bénéfices de ce type : bénéfice en mathématiques lors d'entraînement à la MT et autres bénéfices scolaires (Holmes et al., 2009; Klingberg et al., 2005; Zhang, Chang, Chen, Ma, & Zhou, 2018; Zhao,

Chen, & Maes, 2018), beaucoup d'autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence de bénéfique en terme de transferts lointains à un entraînement exécutif ciblé sur une fonction (Melby-Lervåg, Redick, & Hulme, 2016a; Thorell et al., 2009).

Cette **absence de démonstration franche d'un transfert lointain possible** après un entraînement exécutif ciblé **conduit certains auteurs à remettre en question l'intérêt de ces programmes**, tant l'objectif n'est pas l'amélioration d'une simple tâche mais un meilleur fonctionnement exécutif au service de la vie quotidienne et notamment des apprentissages (Anderson et al., 2018; van Houdt et al., 2020a; van Houdt, Oosterlaan, et al., 2019).

6.2.1.3 Permanence dans le temps du gain cognitif

Si un entraînement cognitif est mis en place, son **intérêt** est d'inscrire ses **bénéfices dans le temps, au-delà de la période d'entraînement.**

Les études longitudinales, qui permettent une mesure du gain d'un entraînement cognitif à distance, sont toujours **difficiles** à réaliser pour 2 raisons principales, l'une est méthodologique (augmentation potentielle du nombre de biais avec le temps), l'autre logistique (perte de vue des sujets de l'étude). Sur le plan **méthodologique**, la mesure à distance du gain d'une intervention expose au risque de faire intervenir de nombreux **biais** : cette amélioration ou cette perte de la fonction est-elle due à l'intervention en elle-même ou à l'évolution naturelle de la fonction (progrès inhérent au développement dans l'enfance des différentes fonctions cognitives) ou à d'autres interventions survenues entre l'entraînement et la mesure du gain à distance (du soutien scolaire, une prise en charge paramédicale ou un changement d'environnement plus favorable au développement, par exemple) ? Sur le plan **logistique**, le risque de **perdre de vue les participants** à l'étude initiale, est d'autant plus important que le délai est long (par exemple, pour un entraînement cognitif réalisé à l'âge de 8 ans dans un cadre scolaire, le gain immédiat après l'entraînement persiste-il, à 1 mois, 3 mois, 1 an ? Quand en est-il à l'entrée au collège ? Comment revoir cet enfant pour évaluation, s'il a changé de structure scolaire, s'il a déménagé ou s'il ne souhaite tout simplement plus participer ?).

Par ailleurs, de façon logique, les **effets** d'un entraînement exécutif dans l'enfance ont tendance à **s'estomper au fur et à mesure, si la fonction n'est plus entraînée**

(Klingberg et al., 2005). Cependant, **quelques rares études font état d'un gain secondaire à un entraînement aux FE à plusieurs mois** (Begolli et al., 2018; Dahlin, Nyberg, Bäckman, & Neely, 2008; Kristine Hermansen Grunewaldt, Skranes, Brubakk, & Lähaugen, 2016; Jaeggi, Buschkuhl, Jonides, & Shah, 2011). **Mais la plupart d'entre elles ne démontrent pas d'effet à long terme**, comme en témoigne la méta-analyse de Rossignoli-Palomeque (Rossignoli-Palomeque, Perez-Hernandez, & González-Marqués, 2018).

6.2.2 Evaluation d'un entraînement cognitif

L'évaluation du gain d'un entraînement cognitif peut être fait à **différents niveaux**, sur le plan **clinique, cognitivo-comportemental** ou sur un plan **infraclinique, en imagerie** cérébrale par exemple. En effet, au-delà d'un bénéfice clinique, on peut se poser la question d'un bénéfice infraclinique, témoin de l'apprentissage et des modifications que celui-ci peut induire, mais à un niveau insuffisant pour que le bénéfice soit perceptible sur le plan clinique. La mesure d'un bénéfice ou de changements infracliniques est important pour 2 raisons : il peut permettre d'imaginer, de **concevoir des entraînements plus efficaces à un plan clinique, en modifiant les modalités de l'entraînement cognitif** comme la durée ou l'intensité de celui-ci par exemple ; **il permet aussi d'approcher les mécanismes sous-jacents** au bénéfice clinique et de mieux en comprendre les substrats anatomiques et fonctionnelles qui les sous-tendent.

Des études sur l'entraînement des fonctions exécutives (mémoire de travail, contrôle inhibiteur, via la musique notamment) de l'enfant à terme, bien portant ou avec un trouble attentionnel, ont pu intégrer un volet **d'imagerie cérébrale (IMR)** dans leurs mesures **d'évaluation**, apportant **un véritable plus. Des modifications morphométriques** (en volume, épaisseur ou surface de la SG) mais **aussi fonctionnelles** (augmentation de l'activation neuronale de zones cibles de la tâche ou redistribution de l'activité à d'autres régions plus spécifiques, mesurées par des modifications du signal Bold) **ou fonctionnelles de repos** (modification de la connectivité entre réseaux neuronaux) ont pu ainsi être **observées** lors d'entraînement cognitif. (Chen et al., 2019 ; Delalande et al., 2020 ; Hennessy, Sachs, Ilari, & Habibi, 2019 ; Moyon, 2019 ; Salvia et al., 2019 ; Stevens, Gaynor, Bessette, & Pearlson, 2016). Quelques articles chez l'enfant né grand prématuré, ont fait aussi récemment état de modification en IRM anatomique et fonctionnelle après

un entraînement à la mémoire de travail (Everts, Mürner-Lavanchy, Schroth, & Steinlin, 2015; Kelly et al., 2020; Schiller et al., 2019).

6.3 Modalités d'un entraînement cognitif

Afin de concevoir et de proposer un programme d'entraînement, il convient d'envisager différents paramètres pour le rendre efficient (Shawn Green et al., 2019).

6.3.1 Durée et intensité de l'entraînement

La durée pendant laquelle se déroule l'entraînement est un facteur prépondérant. Pour être efficace, un entraînement doit contenir une certaine répétition de l'exercice ; l'effet de la dose d'entraînement est important (Diamond & Ling, 2016b; Klingberg et al., 2005). Ainsi si pour la plupart des programmes d'entraînement exécutif informatisés de l'enfant, les durées d'entraînement sont en général de 5-6 semaines (Dahlin, 2013; Grunewaldt, Lohaugen, Austeng, Brubakk, & Skranes, 2013), des durées plus longues pour augmenter l'effet attendu pourraient être envisagées. La longueur doit aussi être choisie en fonction du bénéfice attendu de l'entraînement (mesure immédiat, persistance dans le temps, modifications clinique ou infraclinique...).

Enfin **la fréquence** (en général 4 à 5 séances par semaine) et **la durée de chaque séance d'entraînement ont aussi leur importance**. Les durées des séances des entraînements exécutifs informatisés proposées sont relativement variables avec des sessions allant de 10-15 minutes seulement chez des enfants de 5-6 ans (Grunewaldt et al., 2013) à 40 min environ chez des adolescents de 12-13 ans (Roughan & Hadwin, 2011; Zhang et al., 2018) La quantité d'entraînement peut ainsi être très variable, d'une étude à l'autre, selon l'âge de l'enfant, avec le même logiciel d'entraînement (ici Cogmed) .

Pour finir, les programmes de soutien aux FE, proposés aux enfants d'âge préscolaire, comme les « Tools of the Mind », s'inscrivent dans **une autre temporalité**, avec une durée d'intervention longue, et des sessions d'entraînement intégrées à la vie quotidienne. Pour autant, pour ce type de programme, la quantité d'intervention est là aussi primordiale. (Diamond et al., 2007 ; Diamond & Lee, 2011 ; Diamond & Ling, 2016b).

6.3.2 Nombres de tâches entraînées

La question du nombre de tâches entraînées à chaque session est complexe avec un **équilibre nécessaire** entre un **nombre restreint** de tâches entraînées **pour permettre un entraînement efficient**, suffisamment intense de la tâche et ne pas conduire à une dilution de l'entraînement de trop de tâches différentes, source d'une absence de bénéfice à l'entraînement et un nombre plus important de tâches pour **varier les fonctions entraînées et espérer des effets de transfert. Les stratégies** choisies sont donc bien différentes, au sein des **divers programmes** d'entraînement aux FE.

6.3.3 Caractère adaptatif de l'entraînement

Pour qu'un entraînement cognitif soit efficace, il faut que le niveau proposé soit accessible au sujet, avec une difficulté croissante, pour qu'il reste un challenge suffisant pour maintenir l'intérêt du participant et permettre une progression (Diamond & Lee, 2011; Plass, Homer, Pawar, Brenner, & MacNamara, 2019). Ainsi, la difficulté de la tâche doit être maintenue dans une « zone d'engagement optimale » avec des taux de réussite de 75-85% (Anguera & Gazzaley, 2015). Ainsi les programmes d'entraînements exécutifs informatisés permettent une adaptation automatisée d'une séance à l'autre, optimisant ainsi l'entraînement cognitif (Klingberg et al., 2005).

6.3.4 Caractère motivant de l'entraînement

Un entraînement est par définition répétitif et donc potentiellement lassant. Or la motivation du sujet est essentielle pour qu'il soit engagé dans son entraînement et ainsi le suive de façon optimale, tant en régularité qu'en implication pendant la séance.

Pour créer et entretenir la motivation à un entraînement cognitif, il faut prendre en compte :

- le motif de participation à l'étude, différent selon qu'il s'agit d'une étude sur volontaires sains (sans attente d'un bénéfice direct) versus de sujets avec pathologie (ici déficit exécutif), en attente d'un potentiel bénéfice direct,

- le moyen et la fréquence du coaching humain tout au long de l'entraînement (interaction réelle, vidéo, téléphonique ...)
- l'existence ou non d'un feedback en fin de séance, par le coach ou par l'ordinateur, sous forme d'un score (Corbalan, Kester, & van Merriënboer, 2009; Mishra, Anguera, & Gazzaley, 2016)
- la notion de récompense promise,
- le caractère ludique de l'entraînement cognitif proposé (Diamond & Lee, 2011), d'autant plus près des environnements de « gaming » que l'entraînement est sous la forme d'exercices-jeux cognitifs informatisés (Anguera & Gazzaley, 2015; Mishra et al., 2016).

6.4 Entraînements cognitifs informatisés des fonctions exécutives chez l'enfant d'âge scolaire

6.4.1 Deux principaux entraînements cognitifs informatisés des FE : Cogmed et Braingame Brian.

Plusieurs entraînements cognitifs informatisés des FE ont été utilisés et évalués chez l'enfant. Nous nous focalisons ici sur les deux entraînements, qui ont également été utilisés chez des enfants grands prématurés : Cogmed ©, focalisé spécifiquement sur la mémoire de travail et Braingame Brian©, entraînement au contraire plus généraliste des 3 fonctions exécutives.

6.4.1.1 Cogmed

Klingberg a développé Cogmed en 2001. C'est un programme informatisé initialement conçu pour les sujets atteints de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDHA), **basé sur l'entraînement de la mémoire de travail**. La version enfant (>7 ans), sous la forme d'un jeu vidéo, comprend 8 activités interactives de mémoire de travail. 20 à 25 sessions, d'une durée de 35 à 50 minutes sont recommandées pour réaliser l'entraînement complet, sur 5 à 7 semaines. Le niveau de difficulté des jeux est adapté automatiquement aux performances précédentes de l'enfant. L'environnement du jeu est conçu pour être ludique et motivant. L'entraînement se fait

en autonomie à domicile, avec un renforcement positif exercé par un coach Cogmed, sous forme d'entretien téléphonique régulier.

6.4.1.2 *Braingame Brian*

Braingame Brian est aussi un jeu informatisé pour **entraîner les 3 fonctions exécutives (MT, CI et flexibilité)** des enfants à domicile. Il a été utilisé initialement par Prins pour les enfants nés à terme avec aussi des troubles attentionnels (TDHA) (Prins et al., 2013). La présentation est celle d'un jeu vidéo avec un environnement scénarisé. L'enfant a pour objectif d'aider le héros du jeu, Brian, à résoudre des problématiques qui implique les fonctions exécutives. Le programme complet comprend 25 sessions sur 6 semaines, à raison de 4 sessions par semaine. À chaque session (durée 30-45 min), l'enfant entraîne 2 fois chacune des 3 fonctions exécutives : une tâche de mémoire de travail en plaçant de façon spécifique un jeton dans une grille 4*4, une tâche d'inhibition de type Signal Stop et une tâche de flexibilité cognitive (changement de règle en cours de jeu). Le niveau des jeux est lui aussi adapté automatiquement aux performances précédentes de l'enfant.

6.4.2 Résultats des entraînements cognitifs informatisés des FE chez l'enfant à terme

6.4.2.1 *Cogmed et l'enfant à terme*

Klingberg en 2005 a utilisé le programme Cogmed dans un essai contrôlé randomisé, en double aveugle sur 53 enfants de 7-12 ans avec **TDHA**, 83% des enfants avaient réalisé les 20 sessions nécessaires. L'évaluation post-entraînement et à 3 mois a montré une amélioration significative de la mémoire de travail verbale et visio-spatiale mais aussi de l'inhibition et du raisonnement. Les parents ont observé une réduction significative des symptômes de TDHA en post-entraînement et à 3 mois (Klingberg et al., 2005).

Hovik en 2013 a publié aussi une étude randomisée contrôlée avec l'utilisation de Cogmed, chez des enfants à terme, de 10-12 ans, avec **TDHA**. À 8 mois, les enfants du groupe entraînement avaient encore une amélioration significative dans les différentes tâches de mémoire de travail par rapport au groupe contrôle. Les effets de transferts lointains n'étaient pas évalués (Hovik, Saunes, Aarli, & Egeland, 2013). Toujours avec le logiciel Cogmed, Dunning a réalisé une étude contrôle randomisée chez des enfants à

terme, d'âge médian 8 ans et demi, avec un **déficit en mémoire de travail**. Des bénéfices significatifs ont été observés et maintenus à 1 an. Il n'y avait par conséquent pas d'effet de transfert à des tâches scolaires (Dunning, Holmes, & Gathercole, 2013). À 2 ans, Roberts, en 2016, n'observe plus de bénéfice sur la mémoire de travail ni sur les résultats académiques de cet entraînement de la MT (Roberts et al., 2016).

6.4.2.2 *Braingame Brain et enfant à terme*

De Vries a publié en 2015 un essai randomisé sur l'usage de Braingame Brain chez 121 **enfants autistes** de 8 à 10 ans, avec $QI > 80$: même si les enfants ont progressé en mémoire de travail et en flexibilité, il n'a pas démontré de bénéfice net de Braingame Brain pour cette population, par rapport aux autres entraînements possibles, notamment les entraînements non adaptatifs (de Vries, Prins, Schmand, & Geurts, 2015).

Des résultats positifs ont été démontrés chez l'enfant à terme avec **troubles attentionnels** avec le programme Braingame Brain. Dans l'article de Døvis, 89 enfants de 8-12 ans avec un diagnostic clinique de TDHA ont suivi de programme de façon complète, partielle (CI et flexibilité, pas la MT) ou placebo. La compliance était très bonne (3% seulement d'entraînement non complets). Des progrès significatifs dans les 3 FE sont observés uniquement dans le bras entraînement complet. Les transferts lointains, évalués notamment sur des questionnaires remplis par les parents, les professeurs ou les enfants eux-mêmes sur le comportement, l'attention et les FE de la vie quotidienne ont montré des améliorations significatives pour les 3 groupes, indépendamment de l'entraînement suivi (Døvis, Van der Oord, Wiers, & Prins, 2015).

6.4.2.3 *Meta-analyses des entraînements informatisés des FE*

En 2013 et 2016 Melby-Lervåg publie deux **méta-analyses** (87 études pour celle de 2016) chez l' **enfant et l'adulte bien portants** et montre que l'entraînement spécifique de la mémoire de travail améliore la fonction précisément entraînée mais que cet effet dure peu et qu'il n'y a aucun transfert à d'autres tâches (« far transfert ») que ce soient les autres fonctions exécutives comme l'inhibition ou les compétences scolaires (Melby-Lervåg & Hulme, 2013; Melby-Lervåg, Redick, & Hulme, 2016b).

En 2013, Rapport publie une **méta-analyse** de 25 études sur l'entraînement à la mémoire de travail des **enfants avec TDHA**. Seul l'entraînement à la mémoire de travail améliore un peu cette fonction. Concernant les transferts lointains, aucun effet des entraînements

aux FE n'est observé que ce soit sur les tests cognitifs, le comportement ou les résultats scolaires (Rapport, Orban, Kofler, & Friedman, 2013). En 2015, Spencer-Smith réalise une **méta-analyse** (12 études) sur l'effet de Cogmed sur l'attention dans la vie quotidienne chez des **enfants et adultes bien portants ou avec TDHA**. Un effet persiste à distance sur l'attention dans la vie quotidienne (Spencer-Smith & Klingberg, 2015).

Enfin, il est à noter qu'en 2019, Kassai a publié une méta-analyse de 38 études sur l'entraînement de l'enfant aux fonctions exécutives. Sa méta-analyse regroupe des études portant à la fois sur des **enfants avec un développement typique** et des études ciblant **des enfants avec TDHA ou avec déficit en mémoire de travail**. Il retrouve bien un bénéfice direct sur la tâche entraînée (transfert proche) mais aucun sur les tâches non-entraînées (transfert lointain). Cette absence de généralisation remet pour lui en question l'entraînement spécifique et ciblé des FE chez l'enfant (Kassai et al., 2019a).

En conclusion, chez l'enfant à terme, sain ou avec un déficit attentionnel ou une faible mémoire de travail, des améliorations à court terme de la fonction entraînée ont été observées et ont fait espérer des bénéfices plus importants. Cependant, les méta-analyses sur cette population ne retrouvent aucun transfert aux autres fonctions exécutives, ni sur le comportement ou les apprentissages scolaires de ces entraînements cognitifs informatisés.

6.4.3 Entraînements cognitifs informatisés des FE chez l'enfant grand prématuré

6.4.3.1 *Cogmed et enfants grands prématurés*

Grunewaldt avec le programme **Cogmed** a d'abord montré une amélioration à 4 semaines de l'entraînement à la mémoire de travail dans un essai contrôlé randomisé pour le groupe de 20 enfants nés grands prématurés (29 SA d'âge médian, 1100 g de PN médian, QI médian 93), âgés de 5-6 ans, exposés à l'entraînement Cogmed par rapport à un *groupe contrôle* d'enfants nés grands *prématurés sans intervention*. A l'évaluation 7 mois après l'intervention, une différence significative persiste sur la mémoire de travail, en faveur du groupe intervention, ainsi que sur la mémoire visuelle et auditive. Cependant aucune différence n'est notée en terme d'attention ou de comportement à 7 mois (Grunewaldt et al., 2013; Grunewaldt et al., 2016).

Lee en 2017, évalue aussi l'effet de l'entraînement **Cogmed** dans une population d'enfants nés grands prématurés (28SA d'âge médian, PN médian 1150g) et âgés de 4 à 6 ans, avec

un groupe contrôle d'enfant à terme. Des bénéfices sur la mémoire de travail verbale sont observés 5 semaines après l'intervention chez les grands prématurés. La MT visio-spatiale, elle, est améliorée chez les enfants à terme. Il n'y avait pas de bénéfice sur l'attention et les FE dans la vie quotidienne selon un questionnaire parental (Lee, Pei, Andrew, A Kerns, & Rasmussen, 2017). Une étude chez des adolescents (14-15 ans) nés grands prématurés (< 1000g) a aussi montré un bénéfice à l'usage de Cogmed (Løhaugen et al., 2011) sur la mémoire de travail après l'entraînement et ceci est maintenu à 6 mois. Pascoe fait la 1^{ère} étude randomisée contrôlée avec un groupe contrôle placebo, en double aveugle, chez 126 enfants de 7 ans nés grands prématurés (< 28 SA, <w 1000g, sans déficit cognitif, QI médian 95) avec un bras interventionnel **Cogmed** et *un bras contrôle avec un Cogmed placebo* (sans entraînement de la MT) : l'étude IMPRINT (Pascoe et al., 2013). Anderson en publie les résultats en 2018 : seule la mémoire de travail à 2 semaines post intervention est améliorée dans le bras interventionnel. Ceci n'est pas persistant à 1 et 2 ans après l'entraînement. Aucun bénéfice de l'entraînement Cogmed n'est retenu sur le comportement exécutif, l'attention ou les résultats scolaires, que ce soit 2 semaines après l'intervention ou à distance (1 et 2 ans). Les auteurs concluent qu'ils ne recommandent pas l'emploi de Cogmed pour les enfants nés grands prématurés de cet âge (7 ans) dans l'objectif d'améliorer leurs performances scolaires (Anderson et al., 2018) .

Ainsi, il semble que chez l'enfant né grand prématuré, le programme d'entraînement informatisé à la mémoire de travail (MT) Cogmed puisse apporter un bénéfice immédiat et direct sur MT mais pas de transfert immédiat et pas de bénéfice à distance.

6.4.3.2 *Braingame Brian et enfants grands prématurés*

L'équipe d'Aarnoudse-Moens, avec van Houdt a publié 3 articles sur l'entraînement aux fonctions exécutives chez le grand prématuré, avec le jeu Braingame Brian. Le premier article (Aarnoudse-Moens 2018) faisait état de la faisabilité, au prix d'un effort important de la part des enfants et parents, de proposer cet entraînement à 12 enfants de 10 ans, nés très *grands prématurés et présentant des troubles attentionnels*, rapportés par les parents (Aarnoudse-Moens et al., 2018). Les deux autres articles, très récents (2019 et 2020) présentent les résultats d'un *essai contrôlé randomisé en double aveugle*, chez 85 enfants de 8-12 ans (âge moyen 10 ans), nés grands prématurés (âge gestationnel médian

de 28 SA et poids de naissance médian de 1000g), avec un haut niveau éducatif parental (van Houdt, Aarnoudse-Moens, et al., 2019; van Houdt et al., 2020b) . Les enfants issus d'une grande cohorte de prématurés des Pays-Bas ont été recruté sur un questionnaire parental (CBCL 6-18) *faisant état de troubles attentionnels* chez leur enfant. Il y avait trois bras : un bras entraînement des FE avec Braingame Brian, un bras placebo avec un entraînement sur Braingame Brian en condition placebo et un 3^{ème} bras (aucun entraînement). L'évaluation des FE, de l'attention et des performances scolaires étaient réalisés au début de l'étude, à 2 mois (soit 15j après l'arrêt de l'entraînement) et 5 mois après le début de l'étude. Les **enfants du bras entraînement des FE » ont progressé sur les 3 tâches exécutives pendant l'entraînement. Cependant, aucune différence significative (évaluation de l'attention et des FE dans la vie quotidienne par les parents et les professeurs selon les questionnaires SWANN et BRIEF, évaluations informatisées des 3 FE (MT, CI et flexibilité) et des performances scolaires en arithmétique et en lecture n'a été montré entre les 3 groupes. Les auteurs concluent à une absence d'efficacité de cet outil d'entraînement informatisé portant sur l'entraînement des 3 FE** et recommande de s'orienter vers des outils d'entraînements des FE plus proches de la vie quotidienne des enfants.

6.4.4 Entraînements informatisés du contrôle inhibiteur chez l'enfant

L'entraînement cognitif informatisé de l'enfant né grand-prématuré, n'a pas réussi, jusqu'à maintenant, à porter ses fruits sur un plan clinique. Néanmoins, il convient de souligner que ces entraînements étaient soit focalisés exclusivement sur la mémoire de travail (Cogmed©) soit plus « généralistes », avec un entraînement des 3 fonctions exécutives à chaque session d'entraînement (Braingame Brian©). **Qu'en est-il d'un entraînement informatisé ciblé sur le CI chez l'enfant ?**

6.4.4.1 Entraînements informatisés du contrôle inhibiteur de l'enfant à terme

Johnstone, en 2012, publie un essai sur un entraînement informatisé conjoint de la MT et du CI chez 108 enfants avec (60) et sans TDHA (68). Pour le groupe avec TDHA, il rapporte une amélioration des symptômes d'inattention et des troubles du comportement selon les parents, avec un maintien des effets 6 semaines après l'arrêt de l'entraînement (Johnstone et al., 2012). En 2017 il rapporte un essai similaire chez des enfants avec TDHA avec l'ajout

de feedback montre des effets sur l'EEG (réduction des ondes thêta et augmentation de sondes alpha dans les régions frontales) et des effets de transfert prometteurs (Johnstone, Roodenrys, Johnson, Bonfield, & Bennett, 2017).

En 2015, Lui publie une étude pilote d'entraînement informatisé ciblé sur le CI (« Fruit Ninja », 15 min, 4 jours / semaine pendant 3 semaines) chez 20 enfants de 4-5 ans. Une amélioration après entraînement étaient rapportées avec une tendance à l'amélioration dans une tâche éloignée comme la Raven. Des modifications EEG (N 200) étaient observées, chez les filles uniquement, après l'entraînement (Liu, Zhu, Ziegler, & Shi, 2015).

Zhao en 2018 publie un essai basé sur l'entraînement informatisé du CI sur une tâche de Go/no GO avec 39 enfants de 10-12 ans (et des jeunes adultes), avec un groupe contrôle actif. Il montre, chez les enfants des résultats très encourageants avec des bénéfices sur la tâche entraînée, persistant jusqu'à 6 mois mais aussi un transfert à des tâches de mémoire de travail et de flexibilité (Zhao et al., 2018).

Enfin 2019 et 2020, plusieurs articles ont été publiés sur le sujet :

Tout d'abord celle de notre laboratoire, qui rapporte un effet sur le CI de l'entraînement informatisé au CI (Stop Signal et Stroop) chez les enfants (10 ans) de sexe masculin. Il n'y avait pas d'effet comportemental notable chez les enfants de sexe féminin, ni les adolescents après ce même entraînement. En revanche, on notait des modifications neurales en IRM anatomique et IRM fonctionnelle de repos (Delalande et al., 2020; Salvia et al., 2019).

Beauchamp publie en 2019 une étude pilote chez 19 adolescents de 15-17 ans, issus de milieu défavorisé. Ils étaient soumis pour moitié (11 sujets) à un entraînement informatisé au Stop signal de 6 min, sur 10-15 séances, dans le milieu scolaire, les autres sujets (8) du groupe contrôle actif s'entraînant sur un Stop Signal sans son, ce qui sollicite l'attention mais pas le CI. Il confirme la faisabilité de l'entraînement. Par contre , il n'y avait pas de modification comportementale après l'entraînement mais des modifications neurales sur les IRM, des 2 groupes, témoin de la plasticité cérébrale des adolescents,

peut-être plus par un mécanisme sollicitant l'attention que le CI (Beauchamp, Shaffer, Fisher, & Berkman, 2019).

Wilkinson rapporte un essai chez des enfants tout venants de 7 à 10 ans, avec une intervention scolaire sous forme d'un programme informatisé « Stop and Think » ciblé sur le CI appliqué aux mathématiques et sciences du programme scolaire, utilisé sur le temps scolaire, de façon individuelle ou en groupe avec l'enseignant. Un groupe contrôle de la même classe, n'utilisait pas le logiciel. Un bénéfice était montré sur les acquisitions en mathématiques et sciences pour les enfants de 7 ans, par rapport aux groupe témoins de la classe, mais pas pour les enfants de 10 ans. Il n'y avait pas d'effet sur les résultats à un test de Stroop, peu importe l'âge, après cet entraînement informatisé au CI inclus dans le programme scolaire de mathématiques et sciences (Wilkinson et al., 2020).

Meyer a publié un essai randomisé contrôlé avec un entraînement au CI (Stop Signal modifié) chez 40 enfants de 8 à 11 ans avec TDHA et a montré des résultats prometteurs avec des modifications des symptômes d'inattention, rapportés par les parents ainsi que des modifications EEG (onde thêta, latence N200). Il n'y avait par compte pas de modifications des symptômes d'hyperactivité ni de modifications notables par les instituteurs (Meyer et al., 2020).

6.4.4.2 Entraînements informatisés du contrôle inhibiteur de l'enfant prématuré

Une littérature récente commence à apporter des preuves sur l'intérêt d'un entraînement informatisé ciblé sur le CI chez l'enfant, tout venant ou avec un TDHA, mais aucun entraînement de l'enfant né grand prématuré, à notre connaissance, n'a porté exclusivement sur l'entraînement informatisé du contrôle inhibiteur (CI). Au vu de la place centrale du CI dans le fonctionnement exécutif, cette piste mérite d'être explorée pour tenter d'améliorer le fonctionnement exécutif des enfants nés grands prématurés.

7 Hypothèses de travail

7.1 Attention visuelle et contrôle inhibiteur de l'enfant d'âge scolaire, né grand prématuré

Nous faisons l'hypothèse que les enfants **grands prématurés d'âge scolaire (10 ans)** peuvent présenter **un déficit d'attention visuelle sur le traitement global/local**, par le biais notamment d'un **déficit du contrôle inhibiteur**.

Nous avons ainsi proposé une tâche de recherche visuelle avec des stimuli hiérarchiques à 3 niveaux pour étudier (1) comment les enfants nés grands prématurés traitent les stimuli composés de trois niveaux d'information (global, intermédiaire et local) et (2) comment le contrôle inhibiteur dans cette tâche visuelle diffère entre les enfants VPT et les enfants du groupe témoin.

Ainsi, en lien avec le principe de **précédence globale**, nous avons émis l'hypothèse que les **enfants nés à terme** traiteraient les cibles **globales plus rapidement** que les cibles locales. De plus, en accord avec les résultats précédents chez les enfants et les adultes, nous avons également supposé que le **niveau intermédiaire** pourrait être traité **comme le niveau global**, c'est-à-dire plus rapidement que le niveau local.

En ce qui concerne les **enfants prématurés**, nous avons supposé qu'ils pourraient traiter les **informations globales plus lentement** que les enfants témoins nés à terme. **Comme le niveau intermédiaire** a été traité comme le niveau global dans les travaux précédents (Krakowski et al., 2015), nous avons supposé que les enfants prématurés pourraient traiter les niveaux intermédiaires plus lentement que les enfants nés à terme, en lien avec le déficit de traitement global des enfants prématurés. **Enfin, nous avons émis l'hypothèse que les enfants prématurés devraient présenter des temps de réponses plus lentes que les enfants nés à terme lorsque le nombre de distracteurs augmente**, quel que soit le niveau qui doit être traité (niveau global, intermédiaire ou local), **en lien avec un déficit général du contrôle inhibiteur**.

7.2 Etude Apex-préma : le CI chez le grand prématuré et son potentiel entraînement

À la vue des publications concernant le risque de déficit exécutif des enfants nés grands prématurés, de celles portant sur les essais d'entraînement informatisé de ces fonctions exécutives, et du rôle central du contrôle inhibiteur dans les apprentissages, nous avons émis l'hypothèse de l'intérêt **d'évaluer les possibilités d'un entraînement ciblé sur le contrôle inhibiteur dans cette population de grands prématurés, à l'âge scolaire, via une étude appelée APEX-prématuré.**

Notre étude Apex-prématuré (Apex-préma) s'est intégrée au sein d'une étude plus globale, APEX : Apprentissages Exécutifs et cerveau chez les enfants d'âge scolaire. Il s'agissait d'un projet de recherche en psychologie et neurosciences développementales, mené par le laboratoire LapsyDé et financé par l'ANR. Cette étude portait sur des enfants volontaires sains d'âge scolaire (9-10 ans), nés à terme et son objectif était de mesurer l'efficacité neurocognitive, en IRM anatomique, de diffusion et fonctionnelle ainsi qu'en psychologie comportementale, d'un apprentissage exécutif sur tablette numérique, au domicile. Les bénéfices recherchés portaient sur le domaine exécutif (transfert dit « proche ») mais aussi sur des tâches perceptives, cognitives au sens large et les apprentissages scolaires (transfert dit « éloigné »).

Apex-préma est ainsi la partie du grand projet APEX qui porte sur un **groupe de 34 enfants de 9-10 ans** nés grands prématurés (**≤ 32 SA**), avec comme **groupe contrôle** 35 enfants à **terme**. Ces 2 groupes étaient soumis à un **apprentissage exécutif au contrôle inhibiteur**.

Les objectifs de notre étude sont doubles :

- 1) Dans un premier temps, **décrire les déficits** exécutifs, et plus particulièrement du **contrôle inhibiteur (CI)**, chez ces enfants **prématurés** en s'appuyant sur la **batterie cognitive** comportementale et tenter de **le caractériser** par une approche en imagerie via **l'IRM anatomique**, en ciblant notre travail sur l'analyse de **la morphologie sulcale de l'ACC, décrite précédemment comme ayant un impact sur le CI.**
- 2) A partir des données à T0 (pré- apprentissage) et à T1 (post-apprentissage), **évaluer la possibilité d'entraîner le contrôle inhibiteur** potentiellement altéré **chez ces enfants grands prématurés** tout particulièrement à risque de troubles des

apprentissages. Ces possibilités d'entraînement seront bien sûr comparées à celle du groupe contrôle, à terme. La **question de la réceptivité** de ces enfants grands prématurés à cet entraînement informatisé du contrôle inhibiteur se pose, dans la mesure où les bénéfices, jusqu'à présent, des autres types d'entraînements cognitifs informatisés ont été modestes, uniquement centrés sur la tâche entraînée et sans aucun effet de transfert. Les enfants prématurés entraînés au CI vont-ils présenter un **rattrapage**, leur permettant d'atteindre le niveau des enfants à terme avant l'entraînement, voir même celui des contrôles après l'entraînement ? Ou vont-ils connaître un **progrès plus modeste, voir une absence totale de retentissement** de cet entraînement ?

Dans les chapitres suivants, nous allons tout d'abord présenter l'Etude 1, qui porte spécifiquement sur les variations de capacités visio-attentionnelles global/local entre les enfants nés grands prématurés et les enfants à terme, ainsi que le déficit de contrôle inhibiteur chez les enfants prématurés dans le cadre de cette tâche, en lien avec les hypothèses présentées plus haut. Ensuite, nous aborderons l'étude APEX préma qui porte sur l'impact d'un entraînement du contrôle inhibiteur sur diverses capacités cognitives des enfants prématurés, dont une tâche visio-spatiale globale/locale.

Etude 1 : Attention visuelle et contrôle inhibiteur chez l'enfant grand prématuré d'âge scolaire

The forest, the trees, and the leaves in preterm children: The impact of prematurity on a visual search task containing three-level hierarchical stimuli. **Datin-Dorrière, V.**, Borst, G., Guillois, B., Cachia, A., & Poirel, N. *European Child & Adolescent Psychiatry* (2020).

La forêt, les arbres et les feuilles chez les enfants prématurés : Impact de la prématurité sur une tâche de recherche visuelle avec stimuli hiérarchiques à trois niveaux

Valérie Datin-Dorrière^{1,2,4}, Grégoire Borst^{1,3}, Bernard Guillois²,
Arnaud Cachia^{1,3} & Nicolas Poirel^{1,3,4*}

¹ Université de Paris, LaPsyDÉ, CNRS, F-75005 Paris, France

² Service de Néonatalogie, CHU Caen, France

³ Institut Universitaire de France (IUF), Paris, France

⁴ GIP Cyceron, Caen, France

*Auteur correspondant

Prof. Nicolas Poirel

Laboratoire A. Binet, Sorbonne, 46 rue Saint Jacques

75005 Paris, France

e-mail : nicolas.poirel@parisdescartes.fr

Résumé

Les enfants très prématurés (VPT ; < 33 semaines de gestation) risquent de développer des déficits visio-spatiaux, y compris des déficits d'attention locale/globale. Ils sont également plus susceptibles d'avoir un contrôle inhibiteur altéré. Ici, nous avons étudié, en utilisant les mêmes stimuli, les potentiels déficits d'attention local/global et de contrôle inhibiteur des enfants VPT, en utilisant des stimuli à 3 niveaux (niveaux global, intermédiaire et local), plus écologiques que ceux utilisés dans une tâche global/local classique (test de Navon). Nous avons comparé les résultats de 22 enfants VPT à ceux d'un groupe contrôle de 21 enfants pour étudier (1) comment les enfants VPT traitaient les stimuli composés d'informations à trois niveaux et (2) comment le contrôle inhibiteur dans une tâche visuelle différait entre les enfants VPT et les enfants du groupe contrôle. Les résultats ont révélé que les enfants VPT n'avaient aucune difficulté à traiter les informations présentées au niveau local. En revanche, les enfants VPT ont été en difficulté par rapport aux enfants témoins en ce qui concerne les niveaux de traitement intermédiaire et global. Enfin, chez les enfants VPT, une efficacité réduite en ce qui concerne l'inhibition des distracteurs visuels a été mise en évidence pour les conditions avec un plus grand nombre de distracteurs. Ces résultats sont discutés en terme de troubles neurodéveloppementaux à la fois du faisceau visuel dorsal (traitement visuel global) et des régions préfrontales (contrôle inhibiteur) chez les enfants VPT. Étant donné le rôle central des contrôles visuospatial et inhibiteur dans les situations de vie quotidienne, ces résultats fournissent des indices importants pour les implications pédagogiques concernant l'organisation des informations visuelles présentées aux enfants VPT.

Titre abrégé : Traitement visuel global/local chez les enfants prématurés

Mots clés : enfants prématurés ; traitement global/local ; traitement intermédiaire ; tâche de recherche visuelle ; inhibition

Déclaration de conflit d'intérêts

Au nom de tous les auteurs, l'auteur correspondant déclare qu'il n'y a pas de conflit d'intérêts.

1 Introduction

La naissance prématurée (< 37 SA) est un problème de santé publique mondial puisqu'elle survient dans plus de 10% des naissances (Blencowe et al., 2012, 2019), ce qui signifie que quinze millions de bébés prématurés naissent chaque année. La mortalité a diminué avec l'amélioration des soins intensifs périnataux, mais la morbidité reste préoccupante. De nombreux enfants très prématurés (VPT) (< 33 semaines de gestation) présentent des troubles du neurodéveloppement et des difficultés scolaires (Johnson, Wolke, Hennessy, & Marlow, 2011 ; Twilhaar, de Kieviet, Aarnoudse-Moens, van Elburg, & Oosterlaan, 2018 ; Twilhaar, Wade, et al, 2018) qui entraînent dans cette population un taux élevé de chômage, des revenus plus faibles et des difficultés sociales à l'âge adulte (Hille et al., 2008 ; Saigal, 2014).

Parmi leurs difficultés, les enfants VPT sont à risque de déficit d'attention visuelle. Dans l'étude EPICURE, à l'âge de 6 ans, les enfants extrêmes prématurés (< 26 semaines) ont obtenu des scores visuospatiaux inférieurs à ceux des enfants à terme, même après ajustement pour le QI (Marlow, Hennessy, Bracewell, Wolke, & EPICure Study Group, 2007). Des résultats similaires ont été récemment publiés par Van Veen (2019) : les prématurés à l'âge de 5 ans présentaient de moins bonnes performances en matière de perception visuelle que les témoins à terme, sans différence pour les autres capacités cognitives. Dans le même ordre d'idées, Geldof et ses collaborateurs (2014) ont montré des dysfonctionnements visuels, sensoriels et perceptifs, chez des enfants de 5 ans VPT. Dans leur méta-analyse, Geldof et al. ont également signalé des problèmes d'intégration visio-motrice qui ont persisté pendant l'enfance et l'adolescence (Geldof, van Wassenaer, de Kieviet, Kok, & Oosterlaan, 2012). Un âge gestationnel plus bas et des déficits cognitifs étaient associés de manière significative à une performance visio-motrice plus faible chez les prématurés, indépendamment du poids à la naissance, de l'âge au test et de l'année de naissance. Atkinson & Braddick (2007) ont en outre rapporté des déficits significatifs, de l'attention visuelle à la batterie TEA-Ch et de nombreuses tâches visio-cognitives chez des enfants VPT de 6 à 7 ans, malgré des performances relativement normales aux tests de langage et la WPPSI. Il a également été démontré que les déficiences visio-spatiales chez

les prématurés concernaient aussi l'intégration motrice globale (Jakobson & Taylor, 2009 ; MacKay et al., 2005 ; Taylor, Jakobson, Maurer, & Lewis, 2009).

Une capacité visio-spatiale, essentielle de la vie quotidienne, et qui semble déficiente chez les enfants VPT est l'attention visuelle globale/locale (Santos, Duret, Mancini, Gire et Deruelle, 2009). En effet, toutes les informations locales de notre monde visuel peuvent être individualisées ou intégrées dans une structure plus globale. Une scène visuelle comporte ainsi différents niveaux hiérarchiques d'information, depuis les éléments les plus locaux jusqu'au plus global niveau d'organisation (Navon, 1977). Pour étudier les processus de traitement global/local, Navon (1977) avait utilisé des stimuli faits de grandes formes globales composées d'un arrangement de petits éléments locaux. Chez les enfants bien portants, les études sur le global/local ont révélé différentes stratégies liées à l'âge concernant le traitement visuel global et local : les enfants présentent une évolution d'un phénomène de préférence locale (biais visuel local) à une préférence de type adulte pour l'information visuelle globale, avec une transition dans la préférence visuelle survenant vers 6 ans (Poirel, Cassotti, Beauconsin, Pineau, & Houdé, 2012 ; Poirel, Mellet, Houdé, & Pineau, 2008 ; Poirel et al., 2011). De l'âge de 6 ans à l'âge adulte, les individus présentent un effet de préférence globale caractérisé par (1) un traitement global plus rapide et plus efficace que le traitement local et (2) un effet d'interférence des informations globales lors du traitement local (Poirel, Pineau, & Mellet, 2008). L'effet de préférence globale repose sur le fait que les ressources attentionnelles sont principalement affectées à la structure globale, qui est traitée plus facilement et plus efficacement que les éléments locaux (voir Poirel, Krakowski, et al., 2014). Lors d'une tâche de recherche visuelle permettant d'étudier le traitement d'une cible visuelle dans un environnement visuel concurrentiel, il a été démontré que le traitement global était traité efficacement : le temps de détection d'une cible prédéfinie au niveau global ne variait pas en fonction du nombre de distracteurs. En revanche, une cible prédéfinie au niveau local était traitée de manière moins efficace. Lorsqu'elle était présentée au niveau local, le temps de détection de la cible prédéfinie augmentait avec le nombre de distracteurs (Kimchi, Hadad, Behrmann, & Palmer, 2005 ; Krakowski, Borst, Pineau, Houdé, & Poirel, 2015 ; Krakowski et al., 2016). Parce que l'environnement visuel réel est plus complexe qu'une simple structure à 2 niveaux (c'est-à-dire les informations globales et locales), Krakowski et al. (2015) ont conçu des stimuli à trois niveaux (une forme globale composée de formes intermédiaires, qui sont également composées d'éléments

locaux, voir Fig. 1) et ont utilisé ces stimuli lors d'une tâche de recherche visuelle. Les résultats ont révélé qu'un traitement moins efficace ne concernait que le niveau le plus local, alors que les niveaux global et intermédiaire étaient traités efficacement.

En outre, les fonctions exécutives, définies comme un ensemble de processus cognitifs de haut niveau qui guident les comportements orientés vers un objectif (voir Diamond, 2013), jouent un rôle crucial pour surmonter le traitement global, efficace et automatique, afin de concentrer l'attention sur les informations locales. En effet, il a été démontré que lorsque les informations globales et locales sont en conflit, les informations globales doivent être inhibées pour traiter les informations locales (Poirel, Krakowski, et al., 2014) et ce, dès l'enfance (Krakowski, Borst, Vidal, Houdé, & Poirel, 2018). Ainsi, les études antérieures de traitement global/local proposées aux enfants VPT, qui utilisaient des tâches avec des stimuli à 2 niveaux, ont révélé des performances atypiques chez les enfants VPT de 6 à 9 ans par rapport aux témoins à terme (Santos et al., 2009 ; Santos, Duret, Mancini, Busuttill, & Deruelle, 2010). Les enfants VPT âgés de 6 à 9 ans semblent utiliser une stratégie visuelle locale, ce qui entraîne des scores nettement inférieurs à ceux des témoins lors du traitement des stimuli de configuration globale, en particulier lors de tâches visio-constructives (Santos et al., 2009). Dans le même esprit, l'étude d'Helsinki chez des jeunes adultes de 25 ans, nés avec un très petit poids à la naissance (VLBW <1500 g), a exploré le traitement visuel lors du test de la figure de Rey-Osterrieth et du Block Design de la WISC-III adulte : une vitesse de traitement visuel global plus lente a été observée chez les adultes nés VLBW, mais leur traitement visuel local n'était pas affecté (Wolford et al., 2017).

Prises dans leur ensemble, ces études suggèrent chez les enfants VPT (1) une préservation des capacités de traitement local mais (2) un déficit du traitement visuel global. De plus, comme mentionné ci-dessus, les fonctions exécutives, tel que le contrôle inhibiteur, joue un rôle crucial lors du traitement visuel global/local. Il a aussi été démontré que la naissance très prématurée est associée à un risque de déficits des FE, observés depuis l'école maternelle (Matthews, Ellis, & Nelson, 1996), en élémentaire (Aarnoudse-Moens, Smidts, Oosterlaan, Duivenvoorden, & Weisglas-Kuperus, 2009) et jusqu'à l'âge adulte (Allin et al., 2008 ; Saavalainen et al., 2007 ; Wolford et al., 2017). Par exemple, des enfants de 6 ans, nés VPT, ont démontré un contrôle inhibiteur plus faible que leurs pairs sur des tâches de Go/No-Go et de Jour-Nuit (Day-Night) (Aarnoudse-Moens et al., 2009).

Ainsi, dans notre travail de recherche, nous avons étudié (1) comment les enfants VPT traitent les stimuli composés de trois niveaux d'information (global, intermédiaire et local) et (2) comment le contrôle inhibiteur dans une tâche visuelle diffère entre les enfants VPT et les enfants du groupe témoin. Nous avons utilisé une tâche de recherche visuelle à trois niveaux (voir Fig. 1, niveau global, intermédiaire et local), similaire à celle utilisée par Krakowski et al. (2015, 2016), et nous avons fait varier le nombre de distracteurs qui doivent être inhibés pour répondre aux questions susmentionnées (voir Fig. 2). Les enfants se sont vu présenter une tâche de recherche visuelle dans laquelle une cible prédéfinie (c'est-à-dire un carré) était présente ou non à l'un des trois niveaux des stimuli hiérarchiques. Pour étudier la capacité à inhiber les distracteurs visuels, le nombre de distracteurs des stimuli cibles, présentés simultanément à l'écran, variaient entre 0 et 5. Ces distracteurs étaient également des stimuli hiérarchiques à trois niveaux, mais sans cible (c'est-à-dire que tous les niveaux représentaient un cercle, voir les figures 1 et 2).

Ainsi, en lien avec le principe de précedence globale, nous avons émis l'hypothèse que les enfants nés à terme traiteraient les cibles globales plus rapidement que les cibles locales. De plus, en accord avec les résultats précédents chez les enfants et les adultes, nous avons également supposé que le niveau intermédiaire pourrait être traité (1) comme le niveau global et (2) plus rapidement que le niveau local (Krakowski et al., 2015, 2016). En ce qui concerne les enfants prématurés, nous avons supposé qu'ils pourraient traiter les informations globales plus lentement que les enfants témoins nés à terme. Comme le niveau intermédiaire a été traité comme le niveau global dans les travaux précédents (voir Krakowski et al., 2015), nous avons supposé que les enfants prématurés pourraient traiter les niveaux intermédiaires plus lentement que les enfants nés à terme, en lien avec le déficit de traitement global des enfants prématurés. Enfin, nous avons émis l'hypothèse que les enfants prématurés devraient présenter des temps de réponses plus lents que les enfants nés à terme lorsque le nombre de distracteurs est augmenté, quel que soit le niveau qui doit être traité (niveau global, intermédiaire ou local), en lien avec un déficit des Fonctions exécutives et particulièrement du contrôle inhibiteur.

2 Matériels et Méthodes

2.1 Participants

Vingt-deux VPT (< 33 SA) (âge = $10 \pm 0,61$ ans, moyenne \pm ET, 11 filles, âge gestationnel = $30,36 \pm 1,79$ mois) ont participé à l'étude. Vingt et un enfants témoins (≥ 37 SA et sans complications périnatales, âge = $10 \pm 0,64$ ans, moyenne \pm SD, 11 filles) ont également été inclus. Le consentement éclairé des parents a été obtenu pour tous les participants. Tous les enfants étaient droitiers et avaient une vision normale ou corrigée normale. Ils étaient tous scolarisés à un niveau correspondant à leur âge, et les deux groupes d'enfants (groupe des prématurés et groupe témoin) étaient équivalents en terme d'âge à la passation ($p=0,72$).

2.2 Stimuli

Des stimuli hiérarchiques à trois niveaux composés de formes géométriques à chaque niveau (c'est-à-dire **global, intermédiaire et local** (Fig. 1)) ont été utilisés (voir Krakowski et al., 2016). Les enfants devaient décider si un carré était présent à un niveau quelconque de la figure hiérarchique et répondaient en appuyant sur le bouton gauche de la souris pour répondre "carré présent" et sur le bouton droit pour répondre "carré absent". La cible était présente dans la moitié des essais (« cible présente »). Un, deux, quatre ou six stimuli hiérarchiques à trois niveaux étaient présentés en même temps sur l'écran. Dans les essais "**cible présente**", un seul stimulus hiérarchique contenait la cible, qui n'apparaissait qu'à un seul niveau (global, intermédiaire ou local ; fig. 2). **De plus, dans les essais "cible présente », il pouvait y avoir zéro, un, trois ou cinq distracteurs.** Il est à noter que le rapport entre le nombre de cibles et le nombre de distracteurs était maintenu constant quel que soit le niveau auquel la cible était présentée. Dans les essais avec « **cible absente** », il n'y avait pas de cible carrée : des cercles étaient présentés aux trois niveaux.

Cible à détecter : carré

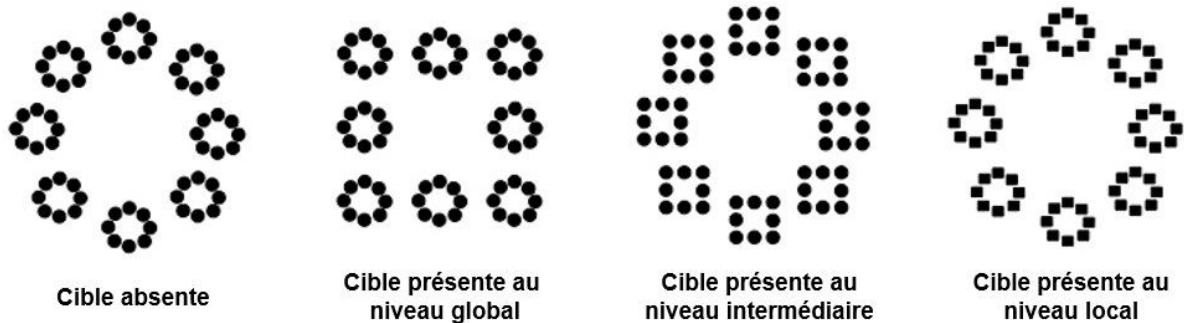


Figure 1 : Stimuli hiérarchiques à 3 niveaux. Le carré est la cible prédéfinie et peut être absente (à gauche) ou présente, au niveau global, intermédiaire ou local.

2.3 Procédure

La tâche de recherche visuelle a été présentée à l'aide d'un ordinateur portable avec un écran de 15 pouces (taux de rafraîchissement : 60 Hz) exécutant l'application logicielle E-Prime 2 (Psychology Software Tools). Les participants visualisaient les stimuli à une distance d'environ 60 cm. Chacun des éléments locaux s'inscrivait dans les limites de rectangles virtuels de 0,27 cm de hauteur et 0,20cm de largeur. Les figures géométriques intermédiaires avaient une hauteur de 1,08cm et une largeur de 0,81cm, et les figures globales avaient une hauteur de 4,84cm et une largeur de 3,62cm. Les éléments « cible présente » et « cibles absente » apparaissaient également dans chaque quadrant virtuel de l'écran.

Les enfants commençaient par une **session d'entraînement** composée de 16 essais et avaient reçu pour consigne de répondre de manière aussi précise et rapide que possible. Les enfants effectuaient **ensuite deux blocs de 48 essais avec 24 essais avec cible présente** (6 essais sans distracteur, 6 essais avec 1 distracteur, 6 essais avec 3 distracteurs et 6 essais avec 5 distracteurs ; voir Fig. 2) **et 24 essais avec cible absente dans chaque bloc** (6 essais par nombre de figures hiérarchiques apparaissant à l'écran : 1, 2, 4 ou 6 figures hiérarchiques). Les essais étaient randomisés à l'intérieur des blocs. Dans les essais sur cible présente, la cible apparaissait aussi souvent au niveau global,

intermédiaire et local. Chaque essai commençait par la présentation d'un écran vierge (500 ± 250 ms), puis un stimulus était affiché. Le stimulus restait à l'écran jusqu'à ce que l'enfant donne une réponse. Les temps de réponse (RT) étaient enregistrés depuis l'apparition du stimulus à l'écran jusqu'à la pression du bouton.

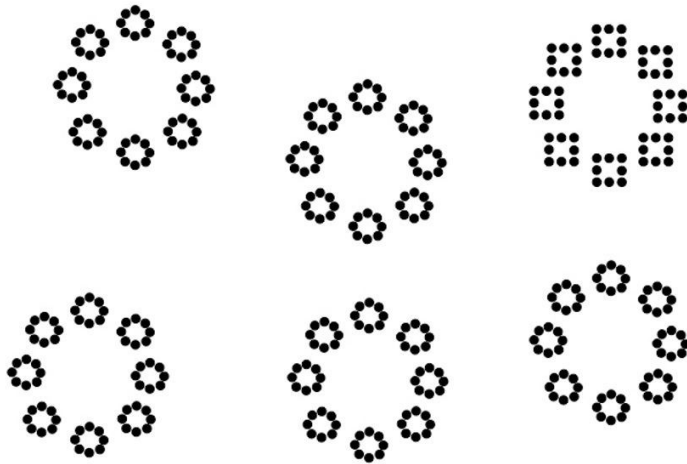


Figure 2 : Exemple d'essai avec cible présente au niveau intermédiaire avec cinq distracteurs. Notez que les cibles apparaissent à fréquence équivalente au niveau global, au niveau intermédiaire ou au niveau local, et qu'il peut y avoir zéro, un, trois ou cinq distracteurs à l'écran.

2.4 Analyses statistiques

Les essais sur les cibles présentes et les essais sur les cibles absentes ont été analysés séparément. Comme les **taux de bonnes réponses** des participants étaient élevés et présentaient un **effet de plafond** (taux moyen de bonnes réponses : 97,6 % ± 2,8 et 92,1 % ± 5,3 pour les témoins et les enfants prématurés, respectivement), **seuls les temps de bonnes réponses (RT) ont été analysés** à l'aide des logiciels JASP et Jamovi.

Pour les essais sur cible présente, les RT pour les réponses correctes ont été inclus dans une analyse de variance à mesures répétées à trois facteurs (**ANOVA**) qui comprenait un facteur inter-sujets (groupe témoin ou groupe enfants prématurés) et deux facteurs intra-sujets (le niveau d'occurrence de la cible (global, intermédiaire ou local) et le nombre de distracteurs (0, 1, 3 ou 5)).

Pour les essais sans cible, les RT pour les réponses correctes ont été inclus dans une analyse de variance à mesures répétées à deux facteurs (ANOVA) qui comprenait un

facteur inter-sujets (groupe témoin ou groupe des enfants prématurés) et un facteur intra-sujet ((nombre de stimuli présents sur l'écran (1, 2, 4 ou 6)). Lorsque nous avons comparé deux moyennes, nous avons réalisé un t-test.

3 Résultats

3.1 Essais avec cible présente

Les mesures répétées de l'ANOVA ont révélé **un effet principal du groupe**, $F(1,41) = 7,71$, $p = 0,008$, $\eta^2 = 0.16$, **du niveau d'occurrence de la cible**, $F(2,82) = 6,66$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0.14$, **et du nombre de distracteurs**, $F(3,123) = 49,45$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0.55$. Cette analyse a également révélé deux interactions significatives : l'interaction groupe \times niveau d'occurrence de la cible, $F(2,82) = 9,70$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0.19$, et l'interaction groupe \times nombre de distracteurs, $F(3,123) = 22,75$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0.36$.

Comme le montre la Fig.3, les enfants témoins ont présenté un effet de préférence global, avec des RT similaires entre les niveaux global (1018 ± 281 ms) et intermédiaire (1009 ± 256 ms), $p = 0,85$, et des RT plus lents pour le niveau local (1228 ± 254 ms) que pour les niveaux global et intermédiaire, $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons. En ce qui concerne les enfants prématurés, les RT étaient similaires entre les niveaux global (1323 ± 311 ms), intermédiaire (1315 ± 372 ms) et local (1299 ± 253 ms) (niveau global vs niveau intermédiaire $p = 0,87$ et intermédiaire vs niveau local $p = 0,70$).

L'interaction groupe \times niveau d'occurrence de la cible a également montré que les témoins avaient des RT plus rapides pour les niveaux global et intermédiaire que les enfants prématurés (niveau global : $p = 0,001$; niveau intermédiaire : $p = 0,001$). En revanche, des TR similaires ont été constatés entre les témoins et les enfants prématurés pour la condition de niveau local ($p = 0,43$) (Fig. 3-1).

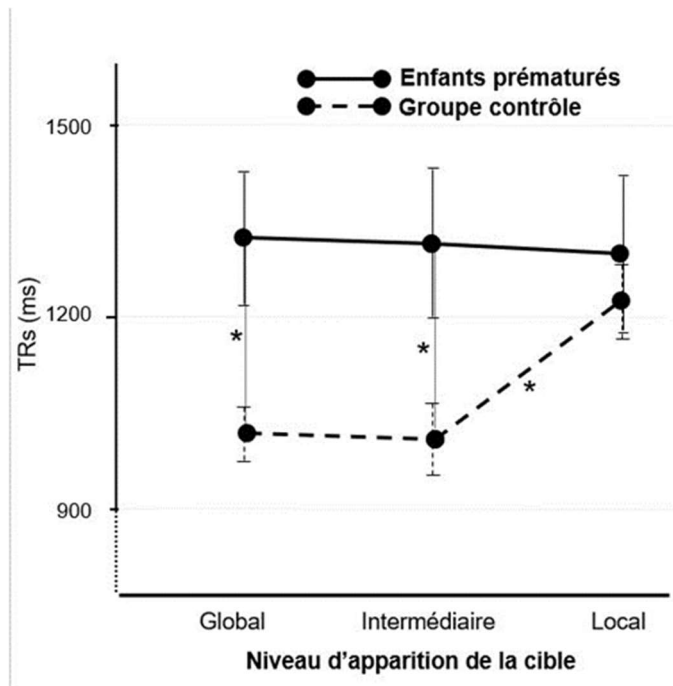


Figure 3-1 : Interaction entre le groupe de participants (PREMA vs CTRL) et le niveau d'attention de l'occurrence de la cible dans les essais sur cible présente. * $p < .05$, les barres d'erreur indiquent les erreurs moyennes.

En ce qui concerne **l'interaction groupe × nombre de distracteurs** (Fig. 3-2), même si tous les enfants présentaient une augmentation des RT avec le nombre de distracteurs, cet effet était plus prononcé pour les enfants prématurés que pour les témoins, pour les conditions avec un nombre de 3 et 5 distracteurs (comparaisons entre témoins sains et enfants prématurés : $p=0,42$, $p=0,25$, $p=0,001$ et $p<0,001$ pour 0, 1, 3 et 5 distracteurs, respectivement).

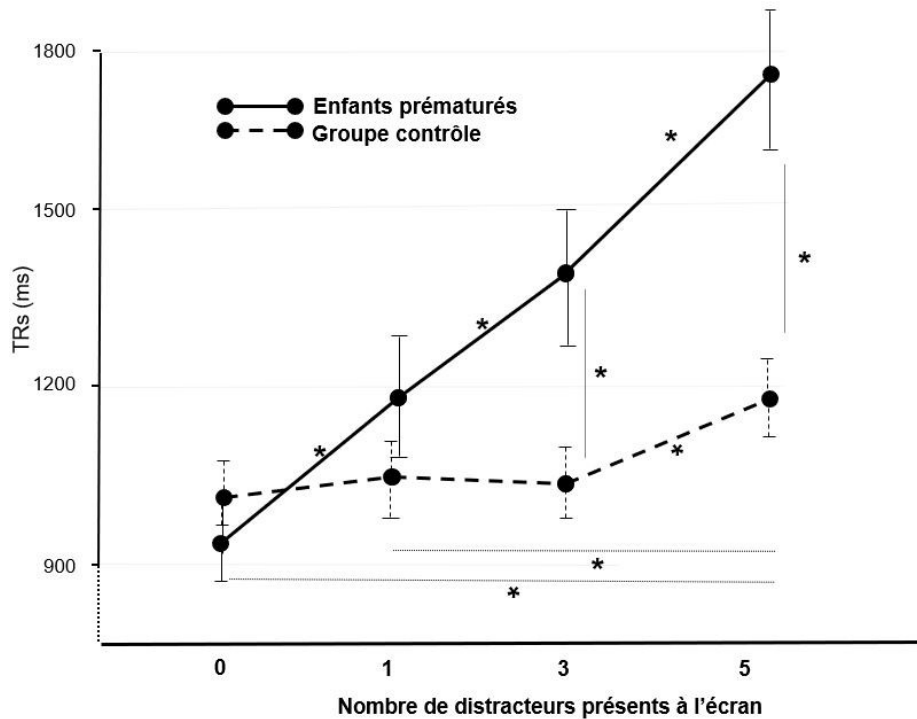


Figure 3-2 : Interaction entre le groupe de participants (PREMA vs CTRL) et le nombre de distracteurs dans les essais sur cible présente. * $p < .05$, les barres d'erreur indiquent les erreurs moyennes.

3.2 Essais sans cible présente

Les mesures répétées de l'ANOVA ont révélé **un effet principal du nombre de stimuli présents sur l'écran**, $F(3, 123) = 57,74$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,59$. Comme le montre la Fig. 3-3, les TR ont augmenté avec le nombre de stimuli présents sur l'écran (toutes les valeurs $p < 0,01$). Ce résultat était présent pour les témoins et les enfants prématurés, comme le suggère l'absence d'interaction groupe \times nombre de stimuli présents sur l'écran, $F(3, 123) = 0,25$, $p = 0,86$.

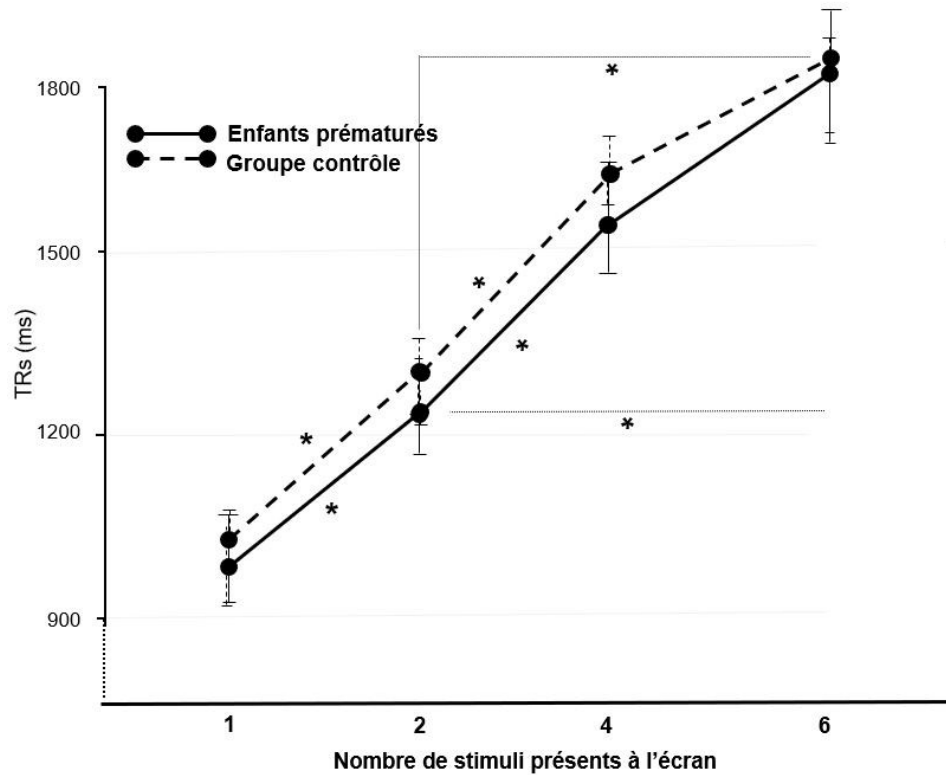


Figure 3-3 : Effet du nombre de stimuli dans les essais sans cible présente, selon le groupe de participants (PREMA vs CTRL).

* $p < .05$, les barres d'erreur indiquent les erreurs types des moyennes.

4 Discussion

Notre travail avait pour objectif d'étudier comment les enfants très prématurés (VPT) traitent les stimuli hiérarchiques à trois niveaux d'information (global, intermédiaire et local) et comment le contrôle inhibiteur dans une tâche visuelle diffère entre les enfants VPT et les enfants témoins à terme.

4.1 Discussion des résultats

Trois conclusions principales peuvent être tirées de cette étude.

4.1.1 Conservation du traitement visuel local chez les enfants grands prématurés

Premièrement, nous avons constaté que les enfants VPT n'ont aucune difficulté à traiter les informations locales. Même si la tâche de recherche visuelle à trois niveaux hiérarchiques proposée dans notre étude était plus complexe que la simple tâche de recherche à choix forcé local/global à deux niveaux hiérarchiques utilisée dans une étude précédente (Santos et al., 2010), les enfants en VPT présentaient des RT similaires aux enfants du groupe contrôle lorsque la cible prédéfinie apparaissait au niveau local. Ce résultat est conforme aux travaux précédents (Santos et al., 2009) et suggère une **préservation du traitement visuel local chez les enfants VPT, même avec des stimuli plus complexes comprenant trois niveaux hiérarchiques d'informations visuelles.**

4.1.2 Alteration des traitements visuels global et intermédiaire chez les enfants grands prématurés

Le deuxième résultat principal concerne le **traitement visuel intermédiaire et global, qui semble être altéré chez les enfants VPT par rapport aux enfants témoins.** Les enfants de 9 à 11 ans du groupe témoin ont montré l'effet de préférence visuelle globale classique (Poirel, Mellet, et al., 2008 ; Poirel et al., 2011). Comme dans Krakowski et al. (2015, 2016), les informations de niveau intermédiaire et global ont été traitées (1) de manière équivalente et (2) plus rapidement que celle du niveau local. En revanche, les **enfants VPT n'ont pas montré d'effet de préférence globale** : contrairement aux enfants témoins, ils n'ont pas présenté de différence de temps de détection entre les niveaux global, intermédiaire et local. Cela suggère que les enfants VPT n'ont pas présenté l'effet de priorité globale traditionnel lors d'une tâche globale/locale comprenant trois niveaux hiérarchiques. Des travaux antérieurs ont montré une altération du traitement global de l'information chez les enfants VPT uniquement lors de tâches visio-constructives (Santos et al., 2009). Ici, nous démontrons en outre que le traitement global de l'information pourrait également être affecté chez les enfants VPT au cours d'une tâche visio-perceptive comprenant plus de deux niveaux hiérarchiques de traitement, ce qui entraîne une difficulté générale de traitement global - mise en évidence pour les niveaux intermédiaires et globaux de stimuli hiérarchiques - chez les enfants VPT.

La préservation des capacités du traitement visuel local et l'altération du traitement global et intermédiaire peuvent être interprétées en accord avec un développement anormal de la voie corticale visuelle dorsale chez les enfants VPT. En effet, en accord avec la **théorie de la double voie de traitement visuel** (voir Kauffmann, Ramanoël, & Peyrin, 2014), l'information visuelle locale (c'est-à-dire les hautes fréquences spatiales) est traitée par la voie corticale ventrale, alors qu'une voie cérébrale dorsale plus rapide transporte l'information visuelle globale (c'est-à-dire les basses fréquences spatiales) pendant la perception de la scène.

Les capacités de traitement visuel global qui sont responsables du phénomène de précérence globale apparaissent à environ 6 ans chez les enfants en bonne santé (Poirel, Mellet, et al., 2008) en raison de la maturation cérébrale du réseau cérébral dorsal occipito-pariétal (Poirel et al., 2011). Il a en effet été démontré qu'un "élagage synaptique" (Edelman, 1993), caractérisé par une perte de matière grise, permet la maturation cérébrale de ce réseau dorsal occipito-pariétal, autorisant les enfants en bonne santé à développer une perception globale du monde visuel à l'image de celle des adultes (Poirel, Leroux, Pineau, Houdé, & Simon, 2014 ; Poirel et al., 2011). **Une plus grande vulnérabilité de la voie dorsale par rapport à la voie ventrale chez les enfants VPT** a déjà été suggérée (Atkinson & Braddick, 2007 ; Santos et al., 2009) et peut expliquer les différences concernant les capacités visuelles globales entre les enfants VPT et les enfants témoins. Notre travail suggère que la vulnérabilité de la voie visuelle dorsale chez les enfants VPT conduit à un traitement anormal des informations visuelles globales et intermédiaires. Il semble concevable que l'exposition à un environnement visuel trop intense, à un moment où le système visuel n'est pas mature (c'est-à-dire une exposition visuelle précoce inadéquate), puisse conduire à un développement anormal du réseau cérébral visuel sous-tendant les capacités de traitement visuel global. Nos résultats suggèrent que même après plusieurs années d'exposition visuelle « standard », le faisceau visuel dorsal qui permet un traitement efficace et prédominant de l'information visuelle globale à 6 ans ne semble pas remodelé par l'expérience visuelle ultérieure chez les enfants VPT.

Il est intéressant de noter que des travaux antérieurs avaient suggéré que **la voie visuelle ventrale, qui sous-tend le traitement visuel local (Kauffmann et al., 2014), n'est pas**

affectée chez les enfants VPT (Jakobson & Taylor, 2009). Cette conclusion est conforme à nos résultats montrant la **préservation et le traitement normal de l'information visuelle locale chez les enfants VPT**. On pourrait imaginer que les enfants VPT pourraient présenter un ralentissement général des capacités visuelles. Néanmoins, le fait que des RT similaires aient été trouvés pour le traitement local entre les enfants VPT et les enfants témoins exclut cette possibilité. Cette découverte plaide en faveur de la préservation des capacités visio-perceptives locales chez les enfants VPT, même dans une tâche comprenant plus que les deux niveaux hiérarchiques traditionnels (c'est-à-dire local et global).

En outre, il convient de noter que des RT similaires ont été trouvés pour les essais en absence de cible chez les enfants VPT et les enfants témoins, ce qui exclut également la possibilité d'un ralentissement général des capacités visuo-spatiales chez les enfants VPT.

4.1.3 Défaut d'inhibition des enfants grands prématurés

Enfin, le troisième résultat principal de notre étude concerne une **efficacité réduite chez les enfants VPT pour inhiber les distracteurs visuels pendant la tâche de recherche visuelle**. Même si tous les enfants présentaient une augmentation des RT avec le nombre de distracteurs, en accord avec les tâches de recherche visuelle précédentes utilisant des stimuli hiérarchiques à trois niveaux (Krakowski et al., 2015), cet effet était plus prononcé chez les enfants VPT que chez les enfants témoins pour les conditions avec un plus grand nombre de distracteurs (c'est-à-dire 3 et 5 distracteurs) : Les enfants VPT avaient besoin de plus de temps pour inhiber les distracteurs que les enfants témoins à terme. Étant donné que seuls les RT concernant la capacité à détecter une cible parmi les distracteurs étaient plus longs chez les enfants VPT que chez les enfants témoins, l'hypothèse selon laquelle il est difficile d'inhiber activement les distracteurs pour qu'ils donnent la bonne réponse est soutenue. En effet, les RT étaient similaires chez les enfants témoins et les enfants VPT pour les essais sans cible, dans lesquels le contrôle inhibiteur n'était pas engagé. Cette constatation illustre le déficit du contrôle inhibiteur pour traiter correctement l'information visuelle chez les enfants VPT et soutient en outre l'hypothèse selon laquelle cette déficience inhibitrice est présente dans des conditions de surcharge visuelle (c'est-à-dire uniquement lorsqu'il y a de nombreux distracteurs à inhiber). Cette

conclusion est également **conforme aux dysfonctionnements exécutifs déjà signalés chez les enfants VPT** ; une efficacité inhibitrice moindre lors de la tâche visuelle de l'ANT a été observée chez des enfants prématurés de 5 ans que dans un groupe témoin (Geldof et al., 2013). Dans le même esprit, Atkinson et al. ont constaté des déficits de contrôle attentionnel lors des tâches visio-cognitives de la batterie TEA-Ch chez des enfants prématurés de 6 à 7 ans (Atkinson & Braddick, 2007). Dans notre étude, nous suggérons en outre que cette déficience inhibitrice est toujours présente à l'âge de 10 ans chez les enfants VPT lorsque des difficultés à gérer un nombre croissant de distracteurs visuels sont présentes.

Ainsi, les résultats de notre étude suggèrent un trouble neurodéveloppemental à la fois du flux dorsal (traitement visuel global) et des régions préfrontales (contrôle inhibiteur) chez les enfants VPT. Une étude en IRM fonctionnelle de Narberhaus et al. (2009) est clairement concordante avec cette double observation : ils ont démontré des interactions importantes entre le flux visuel dorsal et le cortex préfrontal. Au cours de leur étude d'IRM fonctionnelle, ils ont rapporté des altérations spécifiques de l'activation des réseaux fronto-pariéto-occipitaux pendant l'encodage des stimuli visuels chez les jeunes adultes nés prématurément. De même, Chaminade et al. (2013) ont également utilisé l'IRMf pour montrer une vulnérabilité du flux dorsal pendant les tâches de reconnaissance d'action chez les adultes nés prématurément : les sujets nés prématurément présentaient un schéma d'activation anormal par rapport aux témoins à terme, avec plus d'activité dans le gyrus lingual que dans la zone à la jonction des sillons intra pariétal antérieur et post central impliqués dans le traitement du flux dorsal. Il est évident que des recherches supplémentaires seront nécessaires pour comprendre comment le faisceau visuel dorsal évolue chez les enfants VPT par rapport aux enfants à terme afin de confirmer les bases neuroanatomiques sous-jacentes de ces résultats.

4.2 Implication de ces résultats dans les difficultés neurodéveloppementales des grands prématurés

Notre étude peut avoir des implications importantes dans de nombreuses activités quotidiennes et scolaires des enfants VPT.

Par exemple, il a été démontré que **les performances dans les tâches de recherche visuelle sont corrélées avec les capacités de lecture** (Casco, Tressoldi, & Dellantonio, 1998). Pendant l'acquisition de la lecture, les enfants doivent se concentrer sur les lettres, les syllabes et les mots. En fait, les lettres représentent l'information locale, tandis que les syllabes représentent le niveau intermédiaire et le mot entier représente l'information globale tout en apprenant à lire. Les difficultés visio-perceptives actuelles chez les enfants VPT pendant le traitement visuel intermédiaire et global peuvent donc expliquer en partie les difficultés de lecture, parmi d'autres déficiences scolaires, signalées chez les enfants VPT (Kovachy, Adams, Tamaresis, & Feldman, 2015 ; Twilhaar, de Kieviet, et al., 2018).

Notre travail de recherche a également révélé **un coût cognitif plus élevé pour les enfants VPT**, qui consiste à inhiber les distracteurs visuels présents dans leur environnement. Le **contrôle inhibiteur** constitue le cœur des FE qui sont essentielles notamment, dans les acquisitions scolaires (Houdé & Borst, 2014). Comme le font remarquer Fisher et al. (2014), les environnements visuels dans les salles de classe sont souvent trop riches et contiennent trop de sources de distraction, ce qui a une influence négative sur la capacité des enfants à se concentrer sur les tâches pertinentes. Nos résultats montrent que cela pourrait être encore plus important pour les enfants VPT. Ils sont donc en accord avec la méthode Montessori (1949), qui met en garde contre une surabondance de décorations dans la salle de classe. Même si des recherches supplémentaires seront nécessaires pour étayer ces suggestions, les résultats de notre étude fournissent des indices importants pour les implications pédagogiques concernant l'organisation des informations visuelles présentées aux enfants VPT.

Etude 2 : APEX-PRÉMA

1 Introduction

Apex-prématuré (Apex-préma) est une partie de l'étude globale APEX : APprentissages EXécutifs et cerveau chez les enfants d'âge scolaire.

APEX est une recherche en psychologie et neurosciences développementales chez des enfants volontaires sains d'âge scolaire (9-10 ans), nés à terme. C'est une étude monocentrique interventionnelle, hors produit de santé, randomisée, non en aveugle.

Son objectif est de mesurer l'efficacité neurocognitive, en IRM anatomique, de diffusion et fonctionnelle ainsi qu'en psychologie comportementale, d'un apprentissage exécutif (le Contrôle Inhibiteur, CI. Cet apprentissage intensif (ou un contrôle actif qui sert de groupe contrôle) est réalisé sur tablette numérique, au domicile. Les bénéfices sont recherchés dans le domaine exécutif (transfert dit « proche ») mais aussi dans les tâches perceptives, cognitives au sens large et les apprentissages scolaires (transfert dit « éloigné »).

Apex-préma est la partie d'Apex portant sur un groupe de 34 enfants de 9-10 ans nés grands prématurés (≤ 32 SA), avec comme groupe contrôle 35 enfants à terme. Ces 2 groupes étaient soumis à un apprentissage exécutif au contrôle inhibiteur.

Les objectifs d'Apex-préma sont doubles :

- 1) Décrire les déficits exécutifs, et plus particulièrement du contrôle inhibiteur, chez ces enfants prématurés en s'appuyant sur la batterie cognitive comportementale et l'imagerie cérébrale par IRM anatomique
- 2) A partir des données à T0 (pré- apprentissage) et à T1 (post-apprentissage), évaluer la possibilité d'entraîner les fonctions exécutives potentiellement altérées chez ces enfants tout particulièrement à risque de troubles des apprentissages.

2 Matériels et méthodes

2.1 Protocole APEX

2.1.1 Aspects réglementaires

APEX est une étude interventionnelle, hors produit de santé, mené par le Laboratoire de Psychologie du Développement et de l'Education de l'enfant (LaPsyDE), UMR CNRS 8240, Université de Paris. Son numéro ID RCB est le 2015-A00383-46. Le promoteur est le CHU de Caen Normandie. L'investigateur coordinateur est le Pr B Guillois, les investigateurs associés sont le Dr F Orliac et le Dr V Datin-Dorrière. Les responsables scientifiques sont le Pr O Houdé et le Pr G Borst. Elle a été approuvée par le CPP Nord-Ouest III et l'ANSM. Elle a été financée par l'Agence Nationale de la Recherche.

2.1.2 Plan expérimental

APEX est une étude mono centrique, comparative, randomisée, ouverte en groupes parallèles. Cette étude est à la fois transversale et micro-longitudinale (apprentissage). Les enfants nés à terme sont aléatoirement attribués à un des 4 groupes d'apprentissage (CI, Mémoire de Travail MT, Métacognition MC et Contrôle Actif CA). Etant donné qu'un suivi des participants est nécessaire au cours de l'apprentissage, cette étude ne peut pas être réalisée en double ou simple aveugle. Cependant, les données issues de la batterie cognitive et des examens IRM seront analysées sans avoir connaissance de l'apprentissage suivi par le participant.

2.1.3 Sélection des sujets

2.1.3.1 Critères d'inclusion

Pour être éligibles, les participants doivent vérifier l'ensemble des critères d'inclusion définis :

- Fille ou garçon ;
- Âgés de 9-10 ans (inclusifs) ;
- Ayant effectué une scolarité en langue française depuis le CP ;
- Préférence manuelle droite ;

- Ayant été informé par le livret et ayant donné leur assentiment, et dont les parents ou le tuteur légal auront(a) signé la feuille de consentement éclairé du protocole ;
- Examens médical, neurologique, neuroradiologique normaux ;
- Parents affiliés au régime de la sécurité sociale ;
- Grossesse normale et menée à terme (≥ 37 SA)

2.1.3.2 Critères de non-inclusion

Les participants vérifiant un seul des critères de non-inclusion ci-dessous ne peuvent être éligibles pour participer à la recherche :

- Ne correspond pas aux tranches d'âge ciblées ;
- Jumeaux monozygotes ;
- Présente des contre-indications à un examen d'IRM (claustrophobie sévère, présence de corps étrangers contre-indiqués : stimulateur neurosensoriel ou défibrillateur implantable, implants cochléaires, corps étranger ferromagnétique oculaires ou cérébraux proches des structures nerveuses, prothèses métalliques, valves de dérivation neurochirurgicales ventriculo-péritonéales ; appareil dentaire ; agitation du malade : patients non-coopérants ou agités) ;
- Présente des troubles cognitifs de survenue brutale qui pourraient témoigner d'un accident vasculaire cérébral, un antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance de plus d'1h, ou une encéphalite ;
- Une affection chronique neurologique, psychiatrique, endocrinienne, hépatique ou infectieuse ;
- Des antécédents de maladie majeure (diabète, maladie pulmonaire chronique, désordre cardiaque, métabolique, hématologique, endocrinologie ou immunologique sévère, cancer) ;
- Une prise de médicaments susceptibles d'interférer avec les mesures d'imagerie cérébrale (psychotropes, hypnotiques, anxiolytiques, neuroleptiques, benzodiazépines, anti-inflammatoires stéroïdiens, antiépileptiques, antalgiques centraux et myorelaxants) ;
- Une prédominance manuelle gauche ;
- Daltonisme ou troubles visuels non corrigés ;
- Impossibilité de se soumettre à l'étude pour des raisons géographiques ;
- Une infirmité motrice cérébrale ;

- Parents ou tuteur légal non affiliés à un régime de la sécurité sociale ;
- Non accompagné par le(s) parent(s) ou le tuteur légal lors des visites à Cycéron ;
- L'inclusion du participant dans un autre protocole de recherche biomédicale (pendant la présente étude ou dans les 12 mois avant l'inclusion).
- Troubles de la motricité fine ;
- Troubles envahissants du développement et/ou des acquisitions identifiées par les parents ou le tuteur légal et / ou les professeurs.

2.1.4 Déroulement de l'étude

2.1.4.1 Schéma général de l'étude

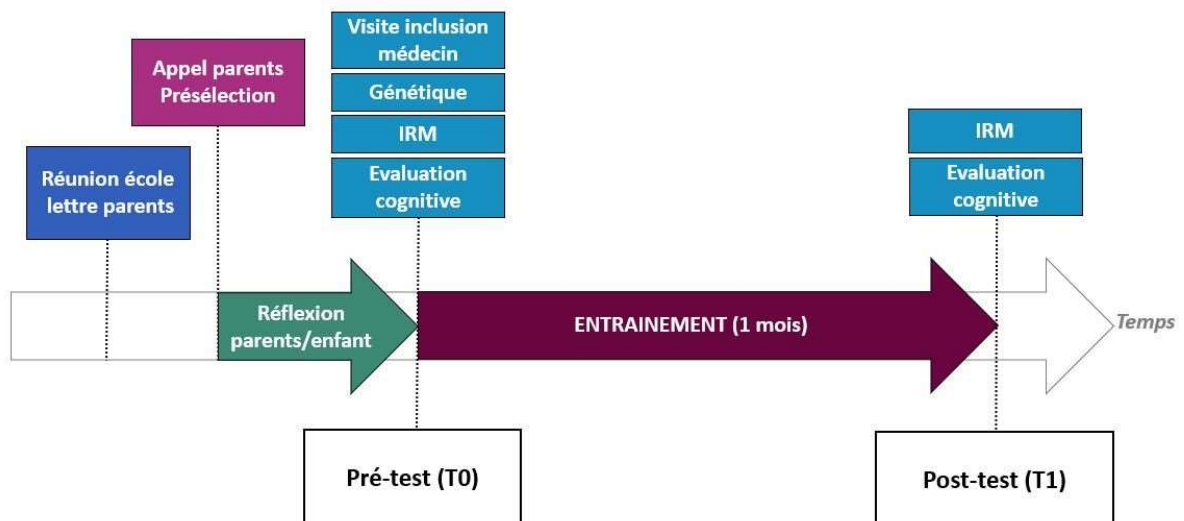


Figure 2-1-4-1: Déroulé longitudinal d'une participation d'un enfant au protocole APEX

Pour tester précisément l'effet au niveau cérébral d'apprentissages intensifs, en relation avec une série de performances cognitives et scolaires, quatre groupes de 30 enfants âgés de 9-10 ans sont recrutés et assignés chacun à l'une des quatre situations d'apprentissage (Contrôle Inhibiteur, Mémoire de Travail, Métacognition ou Contrôle Actif). Dans cette étude micro-longitudinale, chaque enfant participe à des sessions d'apprentissage de 15 min par jour, 5 jours par semaine pendant un mois.

Au cours du pré-test (T1) et du post-test (t2 : T1 + 1 mois ajusté selon les contraintes de planning), chaque enfant effectuera une batterie cognitivo-comportementale hors IRM et

deux tâches exécutives en IRMf ; des images cérébrales anatomiques et de diffusion seront également collectées au cours du pré-test et du post-test. De plus, un prélèvement salivaire est réalisé à T1, à visée génétique.

2.1.4.2 Recrutement et information des participants et de leurs représentants légaux

Les participants à terme sont recrutés parmi les élèves d'un réseau fidélisé d'écoles élémentaires de la région caennaise, grâce à une convention entre le laboratoire LaPsyDé UMR CNRS 8240 et l'Inspection Académique du Calvados. Une lettre, transmise via les professeurs des écoles et en accord avec les directeurs d'établissement, invite les parents et les élèves d'âges concernés à des réunions d'information organisées au sein même des écoles. Les réunions d'information animées par des membres du LaPsyDé se tiennent après la journée de classe, avec les parents, les enfants, les chefs d'établissement et les professeurs. Une présentation pédagogique (diaporama) du projet APEX et de l'enjeu de la recherche fondamentale sur les processus d'apprentissage du cerveau est proposée au début de la réunion, suivie des questions-réponses avec les parents et les enfants. A la fin de la réunion d'information, les familles sont invitées à réfléchir calmement de retour chez elles pour décider de leur participation ou non à l'étude. Chaque professeur oriente ensuite les enfants et parents ayant manifesté leur intérêt pour l'étude vers la personne-contact du projet au centre Cyceron en leur transmettant ses coordonnées. Lors de ce premier contact téléphonique, les enfants et leurs parents ont la possibilité de poser leurs questions et l'on vérifie que l'enfant remplit à priori les critères d'inclusion et aucun des critères de non-inclusion de l'étude. À la suite de cet entretien téléphonique, un document d'information complet à destination des parents, ainsi qu'un livret expliquant chaque étape de l'expérience scientifique et les principes de la technologie utilisée (l'IRM) sous la forme d'un album pédagogique illustré adapté aux enfants (le livret-enfant) sont envoyés au domicile des participants potentiels afin qu'ils puissent prendre un temps de réflexion avant de reprendre contact pour fixer le rendez-vous pour la visite d'inclusion. Un registre des participants présélectionnés et non inclus indiquant les motifs de la non-inclusion était tenu.

2.1.4.3 Visite d'inclusion

La visite d'inclusion se déroulait à la plateforme Cyceron à Caen, le mercredi ou pendant les vacances scolaires, afin de ne pas perturber la scolarité des enfants. L'un des médecins

investigateurs de l'étude (Pr B Guillois, Drs F Orliac et V Datin-Dorrière) accueillait l'enfant et son (ou ses) parent(s) dans la salle d'accueil, proche de la salle d'IRM. Lors de cette visite, le (ou les) parent(s) ou le tuteur légal et leur enfant étaient précisément informés sur les modalités de la recherche, son objectif général et son cadre légal - comme décrits dans la lettre d'information qu'ils avaient reçue au préalable, ainsi que sur les contraintes et les risques prévisibles de l'étude.

Au cours de l'entretien, le médecin investigateur vérifiait que l'enfant répondait bien à l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion et consignait les informations recueillies dans un cahier d'observation médical individuel signé par lui-même. Le médecin investigateur vérifiait aussi que l'enfant ne présente pas de contre-indications ou ne possède des objets métalliques à retirer avant la session d'IRM. La latéralisation manuelle était évaluée par le score au questionnaire d'Edinburgh (« Oldfield1971.pdf », s. d.).

Le médecin investigateur remettait ensuite aux parents ou tuteurs légaux le formulaire de consentement éclairé afin de le parapher, dater et signer en 2 exemplaires, ainsi que la lettre d'information. Les enfants, mineurs par définition, avaient un espace pour donner leur propre accord à la fin du livret qui leur était destiné). Le médecin investigateur complètera également les deux exemplaires du consentement. Un exemplaire du consentement sera conservé par l'investigateur pour une durée de quinze ans après la fin de l'essai. Le deuxième exemplaire sera remis aux parents/tuteurs.

2.1.4.4 Prélèvement salivaire pour analyse génétique

Le prélèvement salivaire pour les analyses génétiques était réalisé lors de ce bilan d'inclusion, après recueil du consentement éclairé signé spécifique pour ce prélèvement. Le refus de ce prélèvement était possible bien sûr et sans conséquence pour le reste de l'étude.

Le prélèvement de salive était non-invasif (crachat) et indolore. Les kits de prélèvement salivaires étaient ensuite stockés, de façon anonyme, à température ambiante dans une armoire fermée à clé à Cyceron jusqu'à l'envoi à la société de services en génomique pour extraction d'ADN de haute qualité et génotypage ciblé sur les gènes connus pour être impliqués dans les fonctions exécutives du cortex préfrontal, les apprentissages et l'anatomie cérébrale. Cet examen n'avait aucun but de dépistage de pathologies génétiques.

2.1.4.5 IRM

L'acquisition des images cérébrales anatomiques (IRMa), fonctionnelles (IRMf) et de diffusion (IRMd) était réalisée sur l'IRM dédiée à la recherche humaine du Centre Cyceron (machine Achieva, Philips 3-Tesla Medical System, The Netherlands) avec les mêmes protocoles d'acquisition standardisés que ceux déjà utilisés auprès d'enfants âgés de 5 à 10 ans, issus du même réseau d'écoles (Borst et al., 2014; Cachia et al., 2014; Houdé et al., 2011; Poirel et al., 2012). Les acquisitions étaient réalisées sans prémédication, sans injection de produit de contraste, et comprenaient : une IRMa T1 millimétrique (10 min), une IRMf en active et de repos (20 min) et une IRMd à haute résolution angulaire (10 min). L'ensemble de l'environnement IRM était décoré pour les enfants sur le thème du voyage dans l'espace, afin de rendre cette passation plus ludique et moins stressante.

Après la visite médicale d'inclusion, l'enfant bénéficiait d'un temps d'entraînement à l'IRM par un des chercheurs de l'équipe. Ce temps, de 30 min environ, était dédié à l'enfant afin de le familiariser de façon ludique aux conditions particulières d'acquisition en IRM. Des exercices-jeux étaient proposés à l'enfant pour qu'il soit sensibilisé au bruit, potentiellement désagréable généré par l'IRM, et au confinement lié au tube IRM. Une mise en condition dans un tunnel en tissu permettait à l'enfant de s'habituer à ce confinement et à la nécessité de rester sans bouger pour tout le temps de l'acquisition IRM. Enfin les 2 tâches proposées dans l'IRM pour les acquisitions d'IRM fonctionnelles (Stop Signal et Dot) étaient expliquées (consignes standardisées), montrées et entraînées, y compris dans le tunnel factice afin que l'enfant s'habitue à réponse en cliquant sur le boîtier, sans le regarder et sans bouger.

Enfin, en cas de nécessité de correction visuelle dans l'IRM, un jeu de lunettes « IRM compatible » était testée sur l'enfant pendant ces exercices afin de vérifier la bonne correction et l'absence de gêne occasionnée par celles-ci. Des protections auditives étaient aussi données à l'enfant.

Il se changeait ensuite dans un vestiaire dédié et mettait un pyjama à usage unique de type chirurgical pour respecter des règles d'hygiène simples et éviter d'introduire par mégarde un objet métallique dans la salle IRM. Les enfants étaient mis en confiance grâce à la présence d'un chercheur du LapsyDé attiré à l'enfant pour l'ensemble de l'étude (« la personne invariante », avec laquelle l'enfant sera en contact à chaque venue au centre), et aussi grâce à un poster sur l'expérience, qui leur est destiné (« invariant visuel et

pédagogique », affiché à l'école, dans le livret pédagogique dédié aux enfants et dans la salle IRM du centre Cyceron).

Le positionnement de l'enfant dans l'IRM était réalisé en fonction des points de repères anatomiques standards (la ligne commissure-antérieure-commissure-postérieure) pour faciliter ensuite les analyses des images. Les enfants regardaient un dessin animé de leur choix sur le miroir écran adapté à l'IRM pendant l'acquisition des données d'IRM anatomiques, ce qui permet de réduire leurs mouvements par la concentration et de leur offrir un meilleur confort de passation (Houdé et al., 2011; Lemaire, Moran, & Swan, 2009). Enfin, un temps de repos, sans dessin animé, permettait l'acquisition d'images IRM de diffusion, pour l'étude de la connectivité de la substance blanche. Un contact vocal (via un microphone dans le tunnel de l'IRM) et visuel (une caméra de contrôle et une fenêtre dans la salle IRM) était maintenu durant toute la durée d'acquisition des images (calibration, T1).

Après une acquisition de 20 minutes environ, un temps de pause avec sortie de l'IRM était proposé aux enfants pour se détendre, leur permettre de bouger et d'être ensuite à l'aise pour la suite de l'acquisition IRM. Pendant cette pause, l'enfant pouvait boire ou manger. Le médecin investigateur profitait de ce temps pour lui montrer ses images IRM anatomiques afin de l'éveiller à l'anatomie cérébrale.

Un nouveau temps de positionnement était nécessaire avec la réalisation de l'IRM fonctionnelle. L'enfant effectuait alors deux tâches exécutives sous *E-Prime 2.0*. En IRMf : une tâche de mémoire de travail (Dot Stop) et une tâche de contrôle inhibiteur (Stop Signal). Dans chacune de ces tâches, les enfants effectuaient des blocs d'essais de difficulté croissante. Les différents niveaux de difficulté des tâches effectuées en IRM seront identiques entre le pré- et le post-test comme ce qui se fait classiquement en neurosciences cognitives développementales (Durstun, Thomas, Worden, Yang, & Casey, 2002).

Ainsi, la durée totale d'acquisition des images d'IRM anatomiques, fonctionnelles et de diffusion était d'environ 45 minutes par enfant (25 et 20 min, entrecoupées d'une pause de 20 min entre deux).

2.1.4.6 Batterie cognitivo-comportementale

Pendant la passation de l'IRM, il était demandé aux parents de remplir un questionnaire sur la fréquence des comportements impliquant les fonctions exécutives dans la vie

quotidienne de leurs enfants *Behavior Rating Inventory of Executive Functions* (Sherman & Brooks, 2010)

Une première partie de la batterie d'évaluation cognitivo-comportementale, constituée de 4 tests uniquement, était réalisée à la suite de l'IRM, par un des chercheurs du LapsyDé.

La batterie d'évaluation cognitivo-comportementale (16 tests) était effectuée en passation individuelle dans un délai d'une semaine après la réalisation de l'IRM, en raison de la fatigue de l'enfant après les visites et les acquisitions IRM. La passation de cette batterie avait lieu soit à l'école sur le temps scolaire ou périscolaire (accord de l'instituteur de l'enfant et du chercheur du LapsyDé en amont), soit au domicile de l'enfant, si cela était plus simple pour l'enfant et ses parents (soir après l'école ou mercredi) ou enfin parfois au centre Cyceron (mercredi). La batterie était constituée d'une vingtaine de tâches perceptives, cognitives et exécutives standardisées, toujours passées dans le même ordre.

Tableau 2-1-4-6: Batterie cognitivo-comportementale APEX

Fonctions étudiées	Tests utilisés
Contrôle Inhibiteur	Stroop couleur Stroop emotion Simon Test Stop Signal
Mémoire de travail	N-back Dot Stop Empan endroit et envers
Flexibilité	Trial Making Test (TMT)
Attentions sélective	ANT Traitement Global/Local 3 Levels (pour les prématurés)
Intelligence fluide	Matrices progressives de Raven
Raisonnement	Proportionnalité Gratification différée Test de flottaison
Changement de perspective	(OBT)
Créativité	Œuf
Cognition Numérique	Tâche de conservation du nombre Estimation numérique Fluence Mathématiques Problèmes arithmétiques
Cognition Alphabétique	Alouette Fusion de phonèmes Accord verbal Discrimination des lettres

Certaines tâches étaient réalisées sous la forme de test papier-crayon, d'autres étaient informatisées (logiciel *E-Prime 2.0.*) et passées sur un ordinateur portable avec un enregistrement de la réponse et de l'exactitude de cette réponse à chaque essai.

2.1.4.7 Entraînement cognitif sur tablette

A l'issue de la visite T1 (pré-test), chaque enfant, et le parent qui l'accompagnait, étaient initiés à l'entraînement cognitif sur tablette tactile que l'enfant devait suivre à domicile, jusqu'à la visite t2 (post-test) par un des chercheurs du LapsyDé. L'objectif était que les enfants suivent un entraînement quotidien sur tablette tactile, de 15 min par jour, 5 jours/semaine, pendant un mois, d'un des 4 entraînements cognitifs (CI, MT, MC ou CA). L'attribution de l'enfant à l'un des 4 groupes était fait par randomisation, en équilibrant les groupe pour le sexe.

Ainsi chaque enfant recevait, sous la responsabilité de ses parents, une tablette numérique tactile sur laquelle était installé le programme d'apprentissage, assorti des instructions précises pour réaliser l'entraînement quotidien. Une démonstration était faite lors de cette visite, suivie d'un exercice de familiarisation, afin de vérifier que les consignes expérimentales avaient été bien comprises et que l'enfant maîtrisait l'utilisation de la tablette. Un carnet de bord lui était aussi remis, précisant les dates de chacune des sessions d'apprentissage, un rappel des consignes de la tâche à effectuer, une notice d'utilisation du programme qui permet d'effectuer la session d'apprentissage, et, enfin, les coordonnées de l'expérimentateur (pour appel si besoin). Le carnet de bord devait être complété par l'enfant de façon active et régulière : heure et date de chaque session effectuée, nombre de points gagnés et ses remarques sur la session. Il était aussi demandé aux parents de compléter la partie du journal qui leur était dédiée, à chaque session, afin de les inclure dans cet entraînement cognitif et d'avoir des informations sur les conditions de l'entraînement (enfant au calme ? concentré ? motivé ?).

2.1.4.8 Visite post-test

La visite ultérieure du post-test (un mois après le pré-test) était programmée lors de la visite d'inclusion. Elle commençait par un rapide entretien avec le médecin investigateur de l'étude pour s'assurer de l'absence d'évènement intercurrent depuis le mois précédent qui contre-indiquerait la poursuite de l'étude.

La tablette d'entraînement et le journal de bord étaient recueillis afin de vérifier l'entraînement cognitif réalisé (nombres de séances réalisées pour chaque tâche, niveau atteint, commentaires de l'enfant et de l'adulte sur le journal de bord). Les données transmises par le programme informatique nous ont permis de collecter les temps de réponses et la validité des réponses à chaque essai (pour les apprentissages CI, MT et CA), l'heure de début et de fin de chaque session d'apprentissage (temps passé), le nombre d'interruptions, le nombre de séances et de blocs effectués (pour tous les apprentissages : CI, MT, MC et CA), le nombre de points gagnés et la difficulté maximale atteinte dans la session (pour les apprentissages CI, MT et CA). L'IRM post-test était acquise après un rapide entraînement IRM afin de mettre à nouveau l'enfant en confiance et de s'assurer de la bonne mémorisation des consignes. L'évaluation cognitivo-comportementale (batterie d'une vingtaine de tests) était programmée et réalisée dans la semaine suivant l'acquisition de l'IRM.

2.1.4.9 Remerciements de l'enfant

A l'issue de cette 2^o visite, l'enfant était remercié pour sa participation volontaire à l'étude, sous la forme d'un diplôme attestant de sa participation, d'un T-shirt, d'un livret de jeux éducatifs et d'une tablette numérique vierge. Cette gratification n'était présentée qu'à la fin de l'étude afin de ne pas induire de biais de participation avec une motivation du gain et non de la participation à la recherche.

2.1.4.10 Durée globale de l'étude

Au total, la participation d'un enfant à cette étude durait environ 1 mois. Chaque rendez-vous expérimental (pré-test et post-test) était d'une durée d'environ 2 heures pour l'entretien médical, l'entraînement et l'acquisition de l'IRM +/- le prélèvement salivaire. Deux autres heures, dans la semaine suivante, était nécessaire pour l'évaluation cognitivo-comportementale (batterie de tests). Enfin l'entraînement cognitif devait comprendre 20 sessions de 15 min sur le mois entre T1 et t2. L'enfant était bien sur libre à tout moment d'interrompre l'étude en cours.

2.2 Apex-prématurité (Apex-préma)

Par rapport au protocole Apex pour les enfants à terme, nous avons dû mettre en place quelques adaptations pour le groupe des enfants prématurés. Une modification substantielle du protocole APEX a été déposée auprès du CPP Nord-Ouest III et obtenue le 4/4/2017.

2.2.1 Adaptation des critères d'inclusion et de non- inclusion/ protocole APEX

Du fait de la population différente d'étude (population saine versus population avec pathologie spécifique i.e. une naissance très prématurée), les critères d'inclusion et de non-inclusion ont été modifiés. Concernant les critères d'inclusion, il était retenu un AG < 33 semaines d'aménorrhée (SA) pour le groupe des enfants prématurés. Concernant les critères de non-inclusion, puisque la naissance prématurée impacte le développement cérébral en cours, les enfants nés grands prématurés présentent fréquemment des difficultés motrices (troubles de la motricité fine) et/ou cognitives (difficultés d'apprentissage) ultérieurement. Ainsi, il a été choisi de tolérer des difficultés en termes de motricité fine, de langage ou d'apprentissages chez les enfants nés grands prématurés dès lors que celles-ci étaient légères à modérées et que la scolarisation se déroulait sans redoublement dans le circuit éducatif classique. Par exemple, une rééducation orthophonique passée ou en cours était tolérée, si elle était associée aux conditions décrites précédemment.

Sans ces modifications, les capacités d'inclusion des enfants grands prématurés auraient été remises en cause.

2.2.2 Mode de recrutement

Le recrutement pour les enfants prématurés ne s'est pas fait via les écoles comme les enfants à terme mais via le service de néonatalogie du CHU de CAEN Normandie. Les parents d'enfants prématurés présentant les critères d'inclusion potentiels à l'étude étaient contactés par téléphone afin de leur présenter le projet et d'éliminer les critères de non -inclusion et les critères d'exclusion. Si les parents manifestaient un intérêt pour le projet, une documentation de présentation détaillée de l'étude, à destination des parents mais aussi des enfants était envoyée, avec une lettre d'information et les

consentements afin qu'ils puissent en prendre connaissance et discuter du projet avec leur enfant. Un second contact (téléphonique ou présentiel au CHU, au choix des parents) avec le médecin investigateur avait alors lieu, afin de confirmer l'inclusion possible et de proposer le RDV à Cyceron pour la visite d'inclusion et le temps T0 d'acquisition de l'étude.

2.2.3 Passation des batteries comportementales

La passation des batteries comportementales (durée 2 h environ), ne pouvant se faire à l'école comme pour les enfants à terme, elle se faisait soit directement à Cyceron (le jour même de l'acquisition IRM ou dans la semaine suivante) ou au domicile de l'enfant (dans la semaine suivant l'acquisition IRM)

2.2.4 Entraînement cognitif uniquement ciblé sur le contrôle inhibiteur

L'entraînement cognitif proposé aux enfants prématurés n'était pas randomisé. Il reposait exclusivement sur un entraînement au contrôle inhibiteur (CI), avec les 2 tâches Stop Signal et Stroop Couleur. Il n'y avait pas d'autres bras comme le contrôle actif (CA), la mémoire de travail (MT) ou la pleine conscience (PC) comme chez les enfants à terme. Le groupe de comparaison était constitué des enfants à terme suivant l'entraînement au contrôle inhibiteur.

2.2.5 IRM anatomique : Segmentation et Analyse de la morphologie sulcale du cortex cingulaire antérieur (ACC)

Un intérêt particulier a été porté à la morphologie sulcale de l'ACC lors de l'analyse anatomique des IRM puisque plusieurs publications du laboratoire , chez l'enfant à terme (Borst et al., 2014; Cachia et al., 2014; Tissier et al., 2018) ont fait état de l'importance de cette morphologie de l'ACC (symétrique ou asymétrique) dans l'efficacité du contrôle inhibiteur (test de Stroop). D'autres travaux ont été publiés chez l'adulte sur le lien entre morphologie sulcale de l'ACC et contrôle inhibiteur (Fornito, 2004; Huster et al., 2009). Sachant que la morphologie sulcale est un paramètre morphométrique qualitatif qui se met précocement en place pendant la vie foetale (Dubois et al., 2008; Dubois et al., 2008; Mangin, Jouvant, & Cachia, 2010) et qui reste stable dans le temps (Cachia et al., 2016), il nous a semblé intéressant de voir si la prématurité entraînait une modification de cette

morphologie sulcale et si cela avait un impact dans les capacités de contrôle inhibiteur et de son entraînement chez les enfants prématurés.

L'analyse du motif sulcal de l'ACC a été effectuée sur les IRM anatomiques avec le logiciel *Brainvisa* (<http://brainvisa.info/>) développé par l'UNATI à Neurospin et qui permet de segmenter, de visualiser et de mesurer automatiquement la forme tridimensionnelle de chacun des sillons corticaux (Dubois et al., 2008; Mangin et al., 2004, 2015). A noter qu'aucune normalisation spatiale n'a été appliquée afin d'éviter les biais potentiels dus à la déformation géométrique des sillons induite par le processus de recalage. Nous caractériserons la morphologie sulcale de l'ACC en suivant l'atlas de sillons d'Ono et al. (1990).

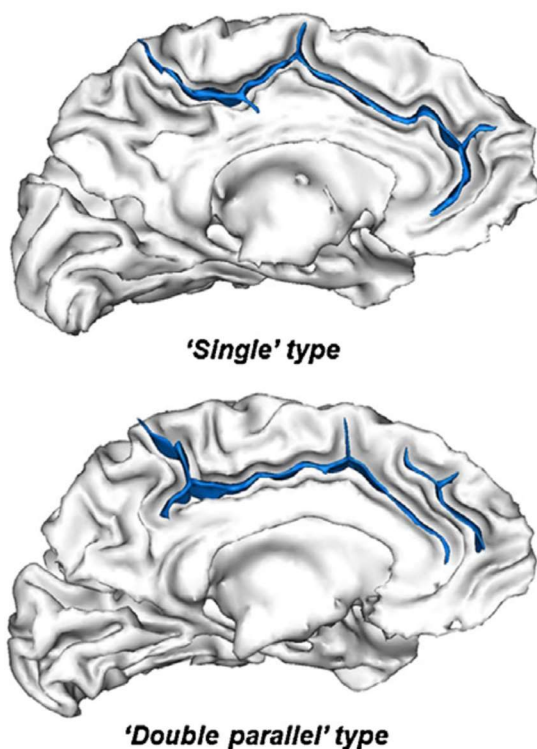


Figure 2-1: Morphologie sulcale de l'ACC : motifs simple et double, d'après l'atlas d'Ono.

La reconstruction 3D sur ordinateur des plissements corticaux du cerveau des enfants permettra une caractérisation plus sensible et plus robuste des motifs 3D sulco-gyreaux que l'inspection visuelle des coupes 2D d'IRM.

2.2.6 Analyse comportementale ciblée sur 6 tests de la batterie complète

Bien que les enfants prématurés aient passé toutes les tâches de la batterie complète APEX, nous avons choisi de cibler notre analyse comportementale pour cette thèse sur 6 tests :

- Les 2 tâches entraînées : le Stop Signal (CI moteur) et le Stroop couleur (CI cognitif)
- Une autre tâche de CI moteur : le test de Simon
- Une autre tâche de CI sur l'attention focalisée et la résistance aux interférences visuelles : le traitement global-local
- Une tâche de flexibilité cognitive : le Trial Making Test (TMT)
- Une tâche de lecture standardisée : l'Alouette

Les deux dernières tâches (TMT et Alouette) étaient passées sur forme papier-crayon, les résultats étaient reportés sur un fichier Excel.

Les 4 premières tâches (Stop Signal, Stroop couleur, Traitement local-global et Simon test) quant à elles, étaient passées sur ordinateur avec l'aide du logiciel Eprime 2.0, Les scores comportementaux de ces 4 tâches étaient alors enregistrés sous format numérique dans un fichier Edat. A l'aide d'une macro sur Excel, nous avons calculé le taux de bonnes réponses (Accuracy, pourcentage de réponses exactes) et les temps de réponses aux bonnes réponses uniquement (Reaction Time, RT), ainsi que de scores (par exemple le SSRT pour le Stop signal, qui correspond à la soustraction de la moyenne des SSD, les temps d'apparitions du signal sonore, à la médiane des temps de réaction aux items GO réussis) ou des scores d'interférences, pour le Stroop couleur, pour le traitement local-global ou le Simon test.

Les données considérées comme aberrantes, en intra et inter-individus (outliers) avec un écart de +/- 3DS par rapport à la moyenne de la MAD, ont été retirées. Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel JAMOVI. Un seuil de significativité avec une valeur de $p < 0.05$ a été retenu.

3 Résultats

3.1 Description population APEX-préma

3.1.1 Groupe PREMA, naissance \leq 32 SA (n=34)

Trente-quatre enfants ont constitué le groupe des enfants grands prématurés inclus dans APEX-préma (19 filles, 15 garçons). Les enfants du groupe prématurés ont été inclus à un âge médian de 119 ± 1.2 mois. Le niveau d'éducation de leurs parents était de 5 ± 0.2 années.

Leurs caractéristiques néonatales étaient les suivantes : naissance à un âge gestationnel médian de 30 ± 0.37 SA, avec un poids de naissance médian de 1310 ± 67 g. Il y avait un petit poids pour l'âge gestationnel pour 26.5% des enfants prématurés. Les enfants étaient issus d'une grossesse gémellaire dans 23.5 % des cas. Le taux de corticothérapie (CTC) anténatale était de 81.8 %.

Concernant les morbidités néonatales de ce groupe, on observait 5.9 % de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), avec 2.9% de CTC postnatale, 8.8 % de canal artériel (Ca) opéré, 14.7% d'infections nosocomiales, pas d'entéocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) de grade 2 ou 3, 8.8% d'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) et pas de leucomalacie périventriculaire (LMPV). La durée médiane de ventilation invasive (VI) était de 1 ± 1.6 j, 46.6% des enfants prématurés n'ont pas été intubé, la durée maximale de VI était de 30 jours pour un seul enfant. La durée médiane de ventilation non invasive (VNI) était de 5 ± 1.7 j, avec une durée maximale de 35j de VNI pour 1 enfant. Six enfants n'ont pas reçu de VNI. L'évaluation neuropsychologique (WPPPSI) à 5 ans, était disponible pour 28/34 enfants et montrait un score global médian de 103.5 ± 2 points.

A noter que 8 enfants sur 34 ont été perdus de vue à T1 (8/34 soit 23.5%)

3.1.2 Groupe contrôle, naissance à terme (n=36)

Trente-cinq enfants ont constitué le groupe contrôle dans l'étude APEX-PRÉMA (19 filles, 17 garçons), avec un âge médian à l'inclusion de 118.5 ± 1.2 mois et un niveau d'éducation des parents de 5.25 ± 0.2 années.

A noter que nous n'avons eu qu'un enfant du groupe CTRL perdu de vue à T1 (1/35 soit 2.8%)

3.1.3 Comparaison des caractéristiques des 2 populations

Les caractéristiques néonatales de 2 groupes étaient par définition différentes de façon significative. En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'âge (en mois) à l'inclusion dans l'étude ($p=0.85$), le sexe ratio ($p=0.79$) et le niveau d'éducation des parents ($p=0.214$). Tous les enfants étaient scolarisés dans leur classe d'âge. Aucun n'avait eu de redoublement. Aucun ne bénéficiait d'une auxiliaire de vie scolaire. Tous avaient une acuité visuelle spontanée ou corrigée normale.

Tableau 3-1: Caractéristiques des 2 groupes CTRL et PREMA

Caractéristiques	Groupe PREMA (n=34)	Groupe CTRL (n=36)	Test de Student (p)
Age gestationnel (SA)	30 ± 2.15	NC	NC
Poids de naissance (g)	1310 ± 392	NC	NC
PAG < 10°p, n (%)	9/34 (26.4)	NC	NC
CTC anténatale, n (%)	26/31 (83.8)	NC	NC
Grossesse gémellaire	8/34 (23.5)	0	NC
Sexe ratio (M/F)	15/19	17/19	0.79
Age à l'inclusion (mois)	119 ± 1.2	118.5 ± 1.2	0.85
Niveau éducation parents	5 ± 0.2	5.25 ± 0.2	0.214

3.2 Résultats morphométriques : motifs de l'ACC chez les enfants prématurés

Dans la population des enfants grands prématurés, on observait 18 enfants avec une symétrie de la morphologie sulcale de l'ACC et 15 enfants asymétriques (et 1 donnée manquante) soit 45% d'enfants prématurés avec une asymétrie sulcale de l'ACC. Dans celle des enfants à terme, on observait 21 enfants avec une symétrie de la morphologie de l'ACC et 13 enfants asymétriques pour l'ACC (et 2 données manquantes) soit 38% d'enfants à terme avec une asymétrie sulcale de l'ACC. La différence de pourcentage d'enfants avec une asymétrie sulcale de l'ACC n'était absolument pas différente entre les 2 groupes ($p=0.55$).

Tableau 3-2: Motif sulcal de l'ACC chez les enfants des groupe PREMA et CTRL

	ACC hémisphère gauche		ACC hémisphère droite		Asymétrie de l'ACC	Symétrie de l'ACC
	Motif simple	Motif double	Motif simple	Motif double		
PREMA n=33(%)	12(36.4)	21(63.6)	23(69.7)	10(30.3)	15(45.5)	18(54.5)
CTRL n=34(%)	19(55.9)	15(44.1)	26(76.5)	8(23.5)	13(38.2)	21(61.7)

3.3 Résultats comportementaux

Pour chacun des 6 tests étudiés (Stop signal, Stroop couleur, Traitement local-global, TMT, Simon test et Alouette), nous avons réalisé dans les 2 groupes (CTRL et PREMA), à T0 (pré-test) et T1 (post-test) :

- Une analyse du taux de bonnes réponses (accuracy), lorsque cette donnée était disponible (pas pour le TMT et l'Alouette car ces tests ne sont pas cotés sous forme de bonnes réponses)
- Une analyse des temps de réponses des bonnes réponses (RT)
- Une analyse de score d'interférence :
 - Stop Signal : SSRT qui correspond à la soustraction, de la moyenne des temps d'apparitions du signal sonore (SSD), à la médiane des temps de réaction aux items GO réussis.
 - Stroop couleur : Score d'interférence (RT incongruent- RT congruent)
 - Traitement global/ local :
 - Score d'interférence globale (L incongruent – L congruent)
 - Score d'interférence locale (G incongruent –G congruent)
 - TMT: Score d'interférence (TMT B-TMT A)
 - Simon Test : Score d'interférence (RT incongruent-RT congruent)
 - Alouette : pas de score d'interférence

Les taux des bonnes réponses sont présentés sous la forme de pourcentage. Il n'y a pas eu d'ANOVA de faite pour les taux de bonnes réponses car il existe un effet plafond et leurs distributions ne respectent pas la loi normale.

Des analyses de variances (ANOVA) à mesure répétées ont été réalisées pour les temps de réponses des bonnes réponses (RT) et les scores composites ou d'interférence de chaque test. Le modèle statistique comprenait pour chaque test :

- Des facteurs inter-sujets (between subjects) :
 - Le groupe (PREMA ou CTRL)
 - Le caractère asymétrique de la morphologie sulcale de l'ACC (Asym ou Sym)
- Des facteurs intra-sujets (within subjects) :
 - Le Temps (T0 pré-test ou T1 post-test)
 - Les conditions expérimentales, si besoin
 - Stop Signal : pas de condition expérimentale particulière
 - Stroop Couleur : facteur Condition « Trial » (Congruent vs Incongruent)
 - Traitement global/local : facteur Niveau (Global vs Local) x facteur Condition « Trial » (Congruent vs Incongruent)
 - TMT : facteur Planche (Planche A vs Planche B)
 - Simon Test : facteur Condition (Congruent ou Incongruent)
 - Alouette : pas de condition expérimentale particulière

Des comparaisons planifiées ont ensuite été réalisées en cas d'absence d'interaction significative, en fonction des hypothèses formulées à priori, pour justifier de cette comparaison.

Les données considérées comme aberrantes, en intra et inter-individus (outliers) avec un écart de ± 3 MAD par rapport à la médiane, étaient retirées.

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel JAMOVI. Un seuil de significativité avec une valeur de $p < 0.05$ a été retenu. A noter que les valeurs statistiques présentées dans les pages suivantes sont non corrigées.

Le détail des analyses avec l'ensemble des statistiques, est disponible en annexe.

3.3.1 Résultats du Stop Signal

3.3.1.1 Taux de bonnes réponses au Stop Signal

A T0, la différence entre le groupe PREMA et le groupe CTRL est significative en terme de taux de bonnes réponses au Stop Signal ($t(65) = 2.3, p=0.024$), avec un taux de bonnes réponses pour les prématurés de $95.8 \pm 1.8\%$ et de $97.9 \pm 0.6\%$ pour les enfants à terme. A T1, après l'entraînement au CI, cette différence est toujours significative ($t(58) = 2.68, p=0.01$), avec pour les enfants prématurés un taux de bonnes réponses de $93.8 \pm 1.7\%$ tandis que les enfants contrôles, à terme, ont un taux de $97.9 \pm 0.5\%$.

Tableau 3-3-3. Stop Signal : taux de bonnes réponses des 2 groupes CTRL et PREMA

Independent Samples T-Test

		Statistic	df	p
T0-Go-ACC	Student's t	2.30 ^a	65.0	0.024
T1-Go-ACC	Student's t	2.68 ^a	58.0	0.010

^a Levene's test is significant ($p < .05$), suggesting a violation of the assumption of equal variances

Group Descriptives

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
T0-Go-ACC	CTRL	35	0.975	0.979	0.0387	0.00655
	PREMA	32	0.932	0.958	0.1037	0.0183
T1-Go-ACC	CTRL	34	0.969	0.979	0.0345	0.00592
	PREMA	26	0.925	0.938	0.0876	0.0172

Pour le groupe CTRL, la différence pré/post-test (T0/T1) est non significative ($t(33) = 0.9, p=0.34$).

Tableau 3-4. Stop Signal : taux de bonnes réponses du groupe CTRL

Paired Samples T-Test					
			statistic	df	p
T0-Go-ACC	T1-Go-ACC	Student's t	0.961	33.0	0.343

Descriptives					
	N	Mean	Median	SD	SE
T0-Go-ACC	34	0.975	0.979	0.0393	0.00674
T1-Go-ACC	34	0.969	0.979	0.0345	0.00592

Pour le groupe PREMA, la différence pré/post-test (T0/T1) est significative ($t(25) = 2.07, p = 0.049$) avec un taux de bonnes réponses plus bas à T1.

Tableau 3-5 Stop Signal : taux de bonnes réponses du groupe PREMA

Paired Samples T-Test					
			statistic	df	p
T0-Go-ACC	T1-Go-ACC	Student's t	2.07	25.0	0.049

Descriptives					
	N	Mean	Median	SD	SE
T0-Go-ACC	26	0.952	0.969	0.0568	0.0111
T1-Go-ACC	26	0.925	0.938	0.0876	0.0172

3.3.1.2 Temps de réponses des bonnes réponses (RT) au Stop Signal

L'analyse du temps de réponses aux bonnes réponses au Stop Signal (RT) n'a pas mis en évidence d'effet principal pour les 3 facteurs expérimentaux (Temps, Groupe et Asymétrie sulcale), tous les p étant > 0.1 . Deux interactions significatives ont été observées : l'interaction Temps x Groupe [$F(1,54) = 8.2, p = 0.006$] et l'interaction Temps x Asymétrie sulcale [$F(1,54) = 4, p = 0.05$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	2406	1	2406	0.388	0.536
Temps * Groupe	50659	1	50659	8.163	0.006
Temps * Asym	24948	1	24948	4.020	0.050
Temps * Groupe * Asym	720	1	720	0.116	0.735
Residual	335128	54	6206		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	32249	1	32249	1.949	0.168
Asym	2140	1	2140	0.129	0.721
Groupe * Asym	40672	1	40672	2.458	0.123
Residual	893671	54	16549		

Note. Type 3 Sums of Squares

L'interaction Temps x Groupe [$F(1,54) = 8.2, p=0.006$] montre un impact combiné des facteurs Groupe et Temps sur les vitesses de bonnes réponses au Stop Signal. Les analyses post-hocs de cette interaction montrent que la différence entre PREMA et CTRL est non significative à T0, mais qu'elle le devient à T1 ($t(89.5) = -2.68, p= 0.009$) avec une tendance non significative à l'amélioration pour le groupe CTRL et à une dégradation significative pour le groupe PREMA ($t(54) = -2.3, p=0.024$). L'écart se creuse après l'entraînement au CI, entre le groupe PREMA et le groupe CTRL.

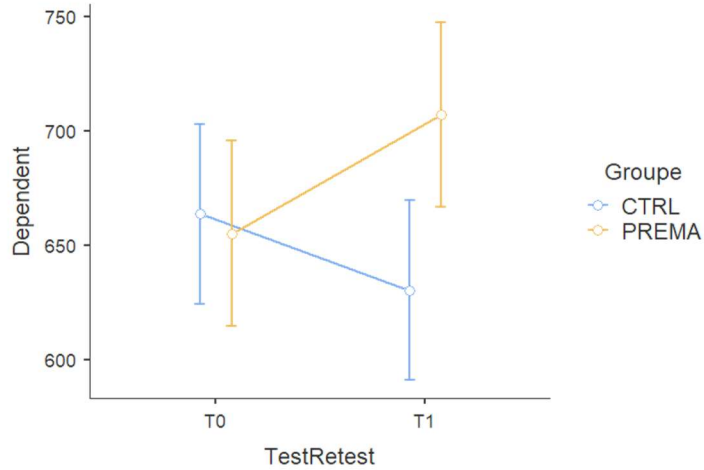


Figure 3-1. Stop Signal RT: Interaction Temps x Groupe

L'interaction Temps x Asymétrie sulcale [$F(1,54) = 4, p = 0.05$] indique un impact combiné de la morphologie sulcale de l'ACC et du facteur Temps sur la vitesse de réponse des bonnes réponses au Stop Signal mais toutes les analyses post-hocs de cette interaction sont non significatives ($ps > 0.18$) sauf la différence entre T0 et T1 chez les enfants symétriques qui est à la limite de la significativité ($t(54) = -1.9, p = 0.059$) : les enfants avec Symétrie de l'ACC ont tendance à régresser entre T0 et T1.

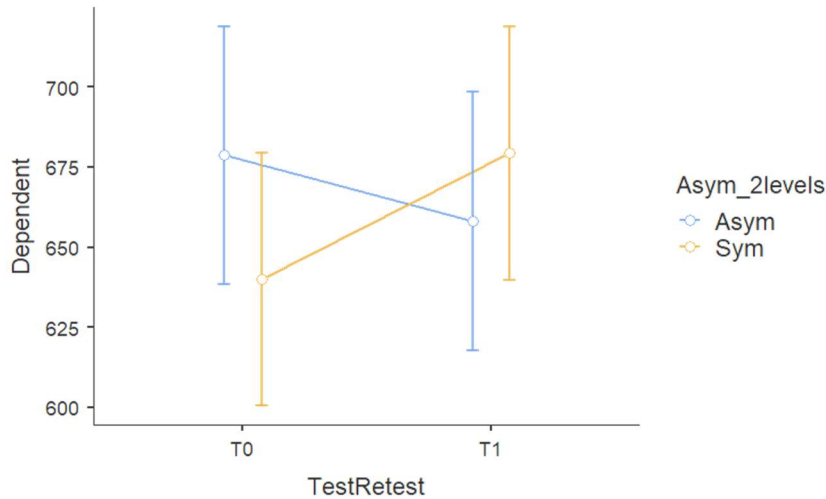


Figure 3-2. Stop Signal RT : Interaction Temps x Asymétrie sulcale de l'ACC

Pour mieux comprendre l'interaction significative Temps x Asymétrie, nous avons fait les analyses post-hocs de l'interaction Temps x Asymétrie sulcale x Groupe [$F(1,54) = 0.12,$

$p=0.73$] qui montrent que les variations entre T0 et T1 des enfants avec Symétrie de l'ACC sont dues aux enfants du groupe PREMA $t(54) = 2.7, p=0.009$, tandis que les symétries du groupe CTRL sont stables entre T0 et T1. Enfin Les CTRL Asymétriques s'améliorent entre T0 et T1 $t(54)=1.88, p=0.06$, pas dans le groupe PREMA.

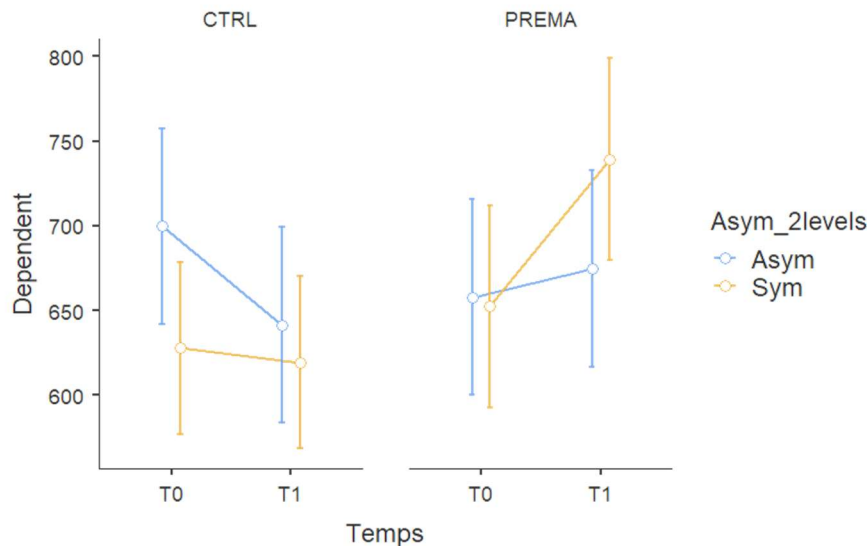


Figure 3-3. Stop Signal (RT) : Interaction Temps x Groupe x Asymétrie sulcale de l'ACC

3.3.1.3 Score SSRT au Stop Signal

Pour mémoire, le SSRT correspond à la soustraction, de la moyenne des temps d'apparitions du signal sonore (SSD), à la médiane des temps de réaction aux items GO réussis au Stop signal. Il est le reflet de l'interférence dans ce test. L'analyse du SSRT a mis en évidence un effet principal du facteur Groupe [$F(1,54) = 5.3, p = 0.026$ (CTRL : 259 ± 11 msec ; PREMA : 295 ± 11 msec)]. En accord avec nos hypothèses a priori, nous avons approfondi l'interaction tendancielle Temps x Groupe [$F(1,54) = 3.7, p = 0.059$] avec des analyses post-hocs.

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	80.2	1	80.2	0.0266	0.871
Temps * Groupe	11215.1	1	11215.1	3.7176	0.059
Temps * Asym	1808.1	1	1808.1	0.5993	0.442
Temps * Groupe * Asym	485.4	1	485.4	0.1609	0.690
Residual	162905.9	54	3016.8		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	36136	1	36136	5.2703	0.026
Asym	9228	1	9228	1.3458	0.251
Groupe * Asym	615	1	615	0.0897	0.766
Residual	370245	54	6856		

En accord avec nos hypothèses, les analyses post hocs de l'interaction Temps x Groupe [$F(1,54) = 3.7, p=0.059$], tendancielle, ont montré que la différence entre PREMA et CTRL n'est pas significative à T0 mais qu'elle le devient à T1 ($t(93.8)=2.97, p=0.004$). A noter cependant qu'il n'y a pas de différence significative entre T0 et T1, ni dans le groupe CTRL, ni dans le groupe PREMA ($p > 0.1$), mais il y a une tendance à l'amélioration dans le groupe CTRL et à une dégradation dans le groupe PREMA.

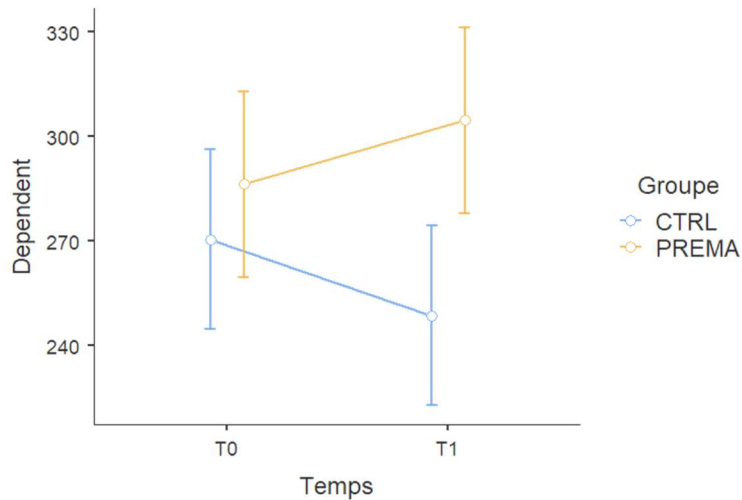


Figure 3-4. Stop Signal (SSRT) : Interaction Temps x Groupe

3.3.1.4 Résumé des résultats significatifs au Stop Signal

A T0 (Avant l'entraînement) :

- Taux de bonnes réponses : les PREMA ont moins de bonnes réponses que les CTRL,
- Vitesse de réponses aux bonnes réponses (RT) : les PREMA et les CTRL sont similaires,
- Score SSRT : les PREMA sont comparables aux CTRL.

A T1 (Après l'entraînement au CI) :

- Taux de bonnes réponses :
 - Les PREMA est toujours moins de bonnes réponses que les CTRL,
 - Les PREMA sont moins bons à T1/ T0
 - Les CTRL sont identiques à T1/T0
- RT :
 - Les CTRL ont tendance à s'améliorer
 - Les PREMA ont une dégradation significative de leurs résultats.
 - L'écart entre le Groupe PREMA et le Groupe CTRL se creuse de façon significative.
- SSRT :
 - Les CTRL ont tendance à s'améliorer
 - Les PREMA ont tendance à se dégrader
 - L'écart devient significatif entre les 2 groupes après l'entraînement au CI.

On observe un impact combiné de la morphologie sulcale de l'ACC et du facteur Temps sur la vitesse de réponse des bonnes réponses (RT) au Stop Signal avec pour le groupe PREMA une dégradation entre T0 et T1 des Symétriques et une amélioration entre T0 et T1 chez les Asymétriques CTRL.

3.3.2 Stroop couleur

3.3.2.1 Taux de bonnes réponses au Stroop couleur

A T0, il n'y a pas de différence entre le groupe PREMA et le groupe CTRL en termes de taux de bonnes réponses au Stroop couleur avec un taux de bonnes réponses de 100% en situation congruente et de 87.5 ± 2.7 % en situation incongruente.

A T1, après l'entraînement au CI, il n'y a toujours pas de différence entre les 2 groupes, avec un taux de bonnes réponses de $93.8 \pm 1.7\%$, en situation congruente et de $87.5 \pm 3.7\%$, en situation incongruente.

Tableau 3-6. Stroop couleur : Taux de bonnes réponses des 2 groupes CTRL et PREMA

Independent Samples T-Test		Statistic	df	p
Stroop couleur T0_Cong	Student's t	-0.120	51.0	0.905
Stroop couleur T0_INCONG	Student's t	-0.553	51.0	0.582
Stroop couleur T1_Cong	Student's t	-0.193	50.0	0.848
Stroop couleur T1_INCONG	Student's t	-0.391	50.0	0.698

Group Descriptives						
	Group	N	Mean	Median	SD	SE
Stroop couleur T0_Cong	CTRL	33	0.960	1.000	0.0746	0.0130
	PREMA	20	0.963	1.000	0.0513	0.0115
Stroop couleur T0_INCONG	CTRL	33	0.886	0.875	0.1302	0.0227
	PREMA	20	0.906	0.875	0.1208	0.0270
Stroop couleur T1_Cong	CTRL	33	0.926	0.938	0.0904	0.0157
	PREMA	19	0.931	0.938	0.0777	0.0178
Stroop couleur T1_INCONG	CTRL	33	0.848	0.875	0.1842	0.0321
	PREMA	19	0.868	0.875	0.1639	0.0376

Au sein du groupe CTRL, en situation congruente, il y a une différence quasi significative entre T0 et T1 avec moins de bonnes réponses à T1/T0. En situation incongruente, il n'y a pas de différence significative entre T0 et T1.

Tableau 3-7. Stroop Couleur : Taux de bonnes réponses du groupe CTRL

Paired Samples T-Test			statistic	df	p
Stroop couleur T0_Cong	Stroop couleur T1_Cong	Student's t	1.955	32.0	0.059
Stroop couleur T0_INCONG	Stroop couleur T1_INCONG	Student's t	0.961	32.0	0.344

Descriptives					
	N	Mean	Median	SD	SE
Stroop couleur T0_Cong	33	0.960	1.000	0.0746	0.0130
Stroop couleur T1_Cong	33	0.926	0.938	0.0904	0.0157
Stroop couleur T0_INCONG	33	0.886	0.875	0.1302	0.0227
Stroop couleur T1_INCONG	33	0.848	0.875	0.1842	0.0321

Au sein du groupe PREMA, en situation congruente, il y a une différence significative entre T0 et T1 avec moins de bonnes réponses à T1/T0. En situation incongruente, il n'y a pas de différence significative entre T0 et T1.

Tableau 3-8. Stroop couleur : Taux de bonnes réponses du groupe PREMA

Paired Samples T-Test

			statistic	df	p
Stroop couleur T0_Cong	Stroop couleur T1_Cong	Student's t	1.844	17.0	0.083
Stroop couleur T0_INCONG	Stroop couleur T1_INCONG	Student's t	0.860	17.0	0.402

Descriptives

	N	Mean	Median	SD	SE
Stroop couleur T0_Cong	18	0.958	0.969	0.052 5	0.0124
Stroop couleur T1_Cong	18	0.927	0.938	0.078 0	0.0184
Stroop couleur T0_INCONG	18	0.903	0.875	0.125 4	0.0296
Stroop couleur T1_INCONG	18	0.861	0.875	0.165 4	0.0390

3.3.2.2 Temps de réponses des bonnes réponses (RT) au Stroop Couleur

L'analyse des temps de réponse a mis en évidence des effets principaux pour 2 facteurs expérimentaux : Temps [$F(1,45) = 39.5, p < .001$ (T0 : 961 ± 29 msec ; T1 : 794 ± 29 msec)] et « Trial » Condition [$F(1,45) = 37.3, p < 0.001$ (congruent : 814 ± 28 msec ; incongruent : 942 ± 28 msec)]. Il n'a pas été retrouvé d'effet significatif pour les facteurs principaux Groupe et Asymétrie de l'ACC.

Aucune interaction significative n'a été observée. Cependant, en accord avec nos hypothèses, des analyses post-hocs ont été effectuées pour l'interaction Temps x Groupe x Trial, [$F(1,45) = 2.77, p = 0.105$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	1.21e+6	1	1.21e+6	39.4533	< .001
Temps * Groupe	75177	1	75177	2.4526	0.124
Temps * Asym	46312	1	46312	1.5109	0.225
Temps * Groupe * Asym	21171	1	21171	0.6907	0.410
Residual	1.38e+6	45	30652		
Trial	704896	1	704896	37.2786	< .001
Trial * Groupe	25768	1	25768	1.3628	0.249
Trial * Asym	1858	1	1858	0.0983	0.755
Trial * Groupe * Asym	20013	1	20013	1.0584	0.309
Residual	850898	45	18909		
Temps * Trial	5898	1	5898	0.4864	0.489
Temps * Trial * Groupe	33585	1	33585	2.7700	0.103
Temps * Trial * Asym	2908	1	2908	0.2398	0.627
Temps * Trial * Groupe * Asym	273	1	273	0.0225	0.881
Residual	545618	45	12125		

Between Subjects Effects	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	8148	1	8148	0.0633	0.802
Asym	242571	1	242571	1.8850	0.177
Groupe * Asym	32310	1	32310	0.2511	0.619
Residual	5.79e+6	45	128684		

Note. Type 3 Sums of Squares

L'effet principal du facteur Temps montre que les enfants sont plus rapides à T1 (post-test) qu'à T0 (pré-test) ($p < .001$). L'effet principal du facteur Trial montre que les enfants sont plus lents en situation incongruente, témoin du conflit cognitif que cela représente ($p < .001$).

En accord avec nos hypothèses à priori, nous avons détaillé l'interaction tendancielle Temps x Groupe x Trial, [$F(1,45) = 2.77, p=0.103$] avec des analyses post-hoc. On observe une différence significative entre T0 et T1 dans le groupe CTRL, que ce soit en situation congruente ($t(75.8) = 4.49, p < .001$) ou incongruente ($t(75.8) = 6.58, p < .001$), ainsi que dans le groupe PREMA, dans les 2 conditions, congruente ($t(75.8) = 2.8, p = 0.006$) et incongruente ($t(75.8) = 2.18, p = 0.03$). On n'observe pas de différence significative entre les 2 groupes, indépendamment du temps et de la condition. Ainsi on observe des résultats significativement meilleurs entre T0 et T1, dans le groupe CTRL mais aussi dans le groupe PREMA : l'entraînement au contrôle inhibiteur bénéficie aux 2 groupes d'enfants pour la vitesse de réponse aux bonnes réponses dans la tâche de Stroop Couleur dans les 2 conditions.

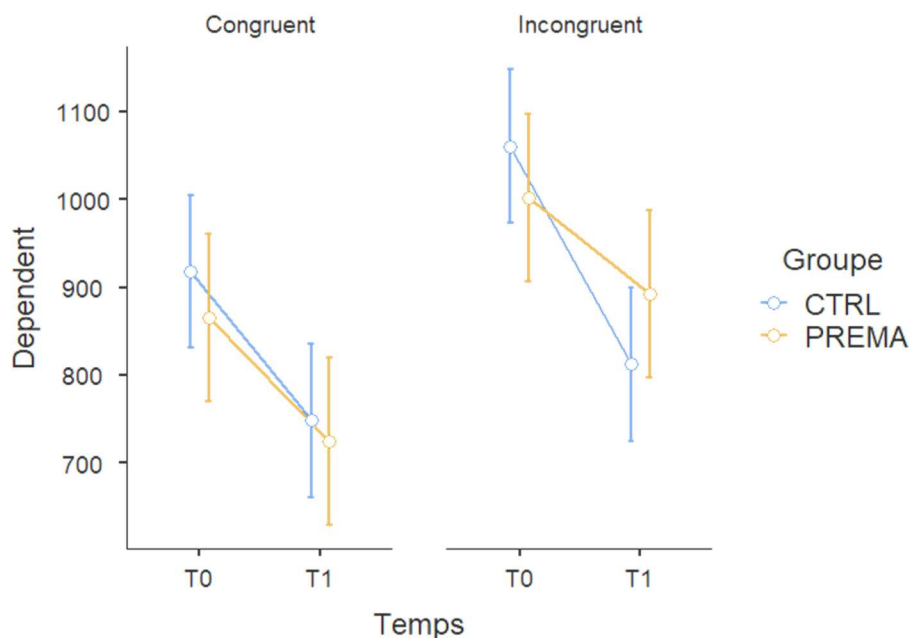


Figure 3-5. Stroop Couleur (RT) : Interaction Temps x Groupe x Condition

3.3.2.3 Scores d'interférence du Stroop couleur

L'analyse du score d'interférence du Stroop couleur (RT incongruent – RT congruent) a mis en évidence un effet principal pour le facteur Temps [$F(1,45) = 5.2, p=0.027$ (T0 : 143 ± 23 msec ; T1 : 77 ± 23 msec)]. Il n'a pas été retrouvé d'effet significatif pour les facteurs principaux Groupe et Asymétrie de l'ACC. L'interaction Temps x Groupe [$F(1,45) = 4.9, p=0.032$] est significative dans cette analyse.

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	98442	1	98442	5.208	0.027
Temps * Groupe	92733	1	92733	4.906	0.032
Temps * Asym	25864	1	25864	1.368	0.248
Temps * Groupe * Asym	3153	1	3153	0.167	0.685
Residual	850594	45	18902		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	4676	1	4676	0.143	0.707
Asym	21235	1	21235	0.651	0.424
Groupe * Asym	13889	1	13889	0.426	0.517
Residual	1.47e+6	45	32600		

Note. Type 3 Sums of Squares

Les analyses post hocs de l'interaction significative Temps x Groupe [$F(1,45) = 4.9, p=0.032$] montrent que bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les 2 groupes à T0 et à T1, une différence significative existe au sein du groupe CTRL entre T0 et T1, témoin du bénéfice de l'entraînement au CI sur le score d'interférence au Stroop couleur dans ce groupe CTRL ($t(45)=3.1, p=0.003$). Ceci n'est pas retrouvé pour le groupe PREMA :

les enfants prématurés ne bénéficient pas de l'entraînement au contrôle inhibiteur pour le score d'interférence à la tâche de Stroop Couleur.

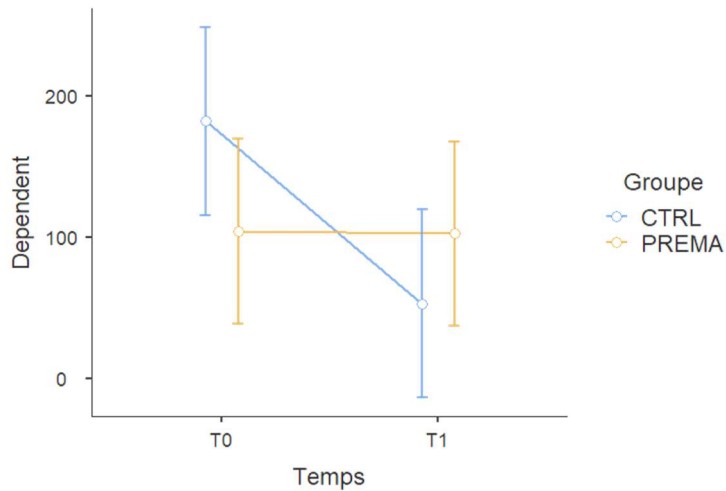


Figure 3-6: Stroop couleur (score d'interférence): Interaction Temps x Groupe

3.3.2.4 Résumé des résultats significatifs au Stroop Couleur

A T0 (Avant l'entraînement au CI) :

- Taux de bonnes réponses : résultats similaires entre PREMA et CTRL
- Vitesse de réponses aux bonnes réponses (RT) : résultats similaires entre PREMA et CTRL
- Score d'interférence : résultats similaires entre PREMA et CTRL

A T1 (Après l'entraînement au CI) :

- Taux de bonnes réponses
 - Ils sont équivalents entre les 2 groupes. En situation congruente, les résultats sont inférieurs à T1/T0. Ceci n'est pas retrouvé en situation incongruente ou ils restent identiques entre T0 et T1.
- RT :
 - Pas de différence entre les 2 groupes
 - Amélioration significative dans les 2 groupes, dans les 2 conditions, congruente et incongruente

- Score d'interférence :
 - Pas de différence significative entre les 2 groupes
 - Amélioration significative dans le groupe CTRL entre T0 et T1
 - Aucune amélioration dans le groupe PREMA entre T0 et T1

Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de la morphologie sulcale de l'ACC sur le Stroop couleur dans nos analyses.

3.3.3 Traitement du global-local

3.3.3.1 Taux de bonnes réponses au Traitement Global/Local

3.3.3.1.1 Traitement global

A T0, en traitement global, les enfants PREMA et CTRL ont le même nombre de bonnes réponses, avec en situation congruente des taux de bonnes réponses de 100 % dans les 2 groupes et en situation incongruente des taux de bonnes réponses de 90 %, toujours dans les 2 groupes.

A T1, en traitement global, les enfants PREMA et CTRL ont un taux de bonnes réponses similaires ($p=0.246$), de 90 % en situation congruente dans les 2 groupes et de 85 ± 3.6 % pour les PREMA en situation incongruente, versus 90 ± 2.2 % pour les CTRL ($p=0.3$).

Tableau 3-9. Traitement Global : Taux de bonnes réponses des Groupes PREMA et CTRL

Independent Samples T-Test

		Statistic	df	p
GCong_T0	Student's t	-0.348	45.0	0.729
Gint_T0	Student's t	0.581	45.0	0.564
GCong_T1	Student's t	1.175	48.0	0.246
Gint_T1	Student's t	1.013	48.0	0.316

Group Descriptives

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
GCong_T0	CTRL	28	0.939	1.000	0.0832	0.0157
	PREMA	19	0.947	1.000	0.0697	0.0160
Gint_T0	CTRL	28	0.896	0.900	0.0999	0.0189
	PREMA	19	0.879	0.900	0.1032	0.0237
GCong_T1	CTRL	32	0.916	0.900	0.0884	0.0156
	PREMA	18	0.878	0.900	0.1396	0.0329
Gint_T1	CTRL	32	0.869	0.900	0.1281	0.0226
	PREMA	18	0.828	0.850	0.1526	0.0360

Au sein du groupe CTRL, il n'y a pas de différence entre T0 et T1, que ce soit en situation congruente ou incongruente, pour le traitement global.

Tableau 3-10. Traitement Global : Taux de bonnes réponses du groupe CTRL

Paired Samples T-Test					
			statistic	df	p
GCong_T0	GCong_T1	Student's t	1.31	26.0	0.202
Gint_T0	Gint_T1	Student's t	1.38	26.0	0.178

Descriptives					
	N	Mean	Median	SD	SE
GCong_T0	27	0.948	1.000	0.0700	0.0135
GCong_T1	27	0.930	0.900	0.0775	0.0149
Gint_T0	27	0.904	0.900	0.0940	0.0181
Gint_T1	27	0.867	0.900	0.1301	0.0250

Au sein du groupe PREMA, il y a une différence significative entre T0 et T1, en situation congruente avec des résultats à T1 inférieurs à T0. Ceci n'est pas retrouvé en situation incongruente, pour le traitement global.

Tableau 3-11. Traitement Global : Taux de bonnes réponses du groupe PREMA

Paired Samples T-Test					
			statistic	df	p
GCong_T0	GCong_T1	Student's t	2.42	16.0	0.028
Gint_T0	Gint_T1	Student's t	1.13	16.0	0.275

Descriptives					
	N	Mean	Median	SD	SE
GCong_T0	17	0.953	1.000	0.0624	0.0151
GCong_T1	17	0.876	0.900	0.1437	0.0349
Gint_T0	17	0.888	0.900	0.0993	0.0241

Descriptives

	N	Mean	Median	SD	SE
Gint_T1	17	0.847	0.900	0.1328	0.0322

3.3.3.1.2 Traitement local

A T0, en traitement local, les enfants PREMA et CTRL ont le même nombre de bonnes réponses, avec en situation congruente des taux de bonnes réponses de 100% dans les 2 groupes et en situation incongruente des taux de bonnes réponses de 90%, toujours dans les 2 groupes.

A T1, en traitement local, les enfants CTRL et PREMA ont des résultats similaires en situation congruente ($p=0.105$) avec pour les enfants prématurés, un taux de bonnes réponses de 95 ± 2.8 % et pour les enfants contrôles, à terme, un taux de 100 %. En situation incongruente, les enfants des 2 groupes ont des taux identiques de bonnes réponses (90 %).

Tableau 3-12. Traitement Local : taux de bonnes réponses des Groupes CTRL et PREMA

Independent Samples T-Test		Statistic	df	p
LCong_T0	Student's t	0.291	45.0	0.773
Lint_T0	Student's t	0.256	45.0	0.799
LCong_T1	Student's t	1.652 ^a	48.0	0.105
Lint_T1	Student's t	-0.238	48.0	0.813

^a Levene's test is significant ($p < .05$), suggesting a violation of the assumption of equal variances

Group Descriptives

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
LCong_T0	CTRL	28	0.957	1.000	0.1136	0.0215
	PREMA	19	0.947	1.000	0.112	0.0258
Lint_T0	CTRL	28	0.900	0.900	0.1388	0.0262
	PREMA	19	0.889	0.900	0.137	0.0314

Group Descriptives

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
LCong_T1	CTRL	32	0.953	1.000	0.0621	0.0110
	PREMA	18	0.911	0.950	0.118	0.0279
Lint_T1	CTRL	32	0.859	0.900	0.1012	0.0179
	PREMA	18	0.867	0.900	0.108	0.0256

Au sein du groupe CTRL, il n'y a pas de différence entre T0 et T1, que ce soit en situation congruente ou incongruente pour le traitement local.

Tableau 3-13: Traitement Local : taux de bonnes réponses du groupe CTRL

Paired Samples T-Test

			statistic	df	p
Lint_T0	Lint_T1	Student's t	1.357	26.0	0.186
LCong_T0	LCong_T1	Student's t	0.775	26.0	0.445

Descriptives

	N	Mean	Median	SD	SE
Lint_T0	27	0.907	0.900	0.1357	0.0261
Lint_T1	27	0.870	0.900	0.0953	0.0183
LCong_T0	27	0.967	1.000	0.1038	0.0200
LCong_T1	27	0.948	1.000	0.0643	0.0124

Au sein du groupe PREMA, il n'y a pas, non plus, de différence entre T0 et T1, que ce soit en situation congruente ou incongruente pour le traitement local.

Tableau 3-14: Traitement Local : taux de bonnes réponses du groupe PREMA

Paired Samples T-Test					
			statistic	df	p
LCong_T0	LCong_T1	Student's t	1.244	16.0	0.231
Lint_T0	Lint_T1	Student's t	0.753	16.0	0.463

Descriptives					
	N	Mean	Median	SD	SE
LCong_T0	17	0.947	1.000	0.118	0.0286
LCong_T1	17	0.912	1.000	0.122	0.0296
Lint_T0	17	0.894	0.900	0.134	0.0326
Lint_T1	17	0.865	0.900	0.111	0.0270

3.3.3.2 Temps de réponses des bonnes réponses (RT)

L'analyse des temps de réponse a mis en évidence des effets principaux pour les facteurs expérimentaux suivants : Niveau [$F(1,34) = 6.9, p = 0.013$ (global : 843 ± 28 msec ; local : 917 ± 28 msec)], Condition « Trial » [$F(1,34) = 46.5, p < 0.001$ (congruent : 815 ± 26 msec ; interférent : 945 ± 26 msec)] et Groupe [$F(1,34) = 9.5, p = 0.004$ (CTRL : 804 ± 35 msec ; PREMA : 957 ± 35 msec)]. Il n'a pas été retrouvé d'effet significatif pour les facteurs principaux Temps et Asymétrie de l'ACC. Aucune interaction significative n'a été retrouvée mais l'interaction Temps x Niveau x Trial x Groupe x Asym est tendancielle [$F(1,34) = 3.6, p = 0.066$]. L'interaction Temps x Trial x Niveau x Groupe [$F(1,34) = 0.03, p = 0.85$] bien que non significative a mérité des analyses post-hocs, en lien avec nos hypothèses.

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	196134	1	196134	1.56915	0.219
Temps * Groupe	37541	1	37541	0.30034	0.587
Temps * Asym	207981	1	207981	1.66393	0.206
Temps * Groupe * Asym	7061	1	7061	0.05649	0.814

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Residual	4.25e+6	34	124994		
Niveau	392772	1	392772	6.88301	0.013
Niveau * Groupe	1284	1	1284	0.02250	0.882
Niveau * Asym	790	1	790	0.01385	0.907
Niveau * Groupe * Asym	134	1	134	0.00235	0.962
Residual	1.94e+6	34	57064		
Trial	1.22e+6	1	1.22e+6	46.49573	< .001
Trial * Groupe	3714	1	3714	0.14162	0.709
Trial * Asym	27120	1	27120	1.03400	0.316
Trial * Groupe * Asym	67740	1	67740	2.58272	0.117
Residual	891755	34	26228		
Temps * Niveau	2390	1	2390	0.04560	0.832
Temps * Niveau * Groupe	1333	1	1333	0.02543	0.874
Temps * Niveau * Asym	3006	1	3006	0.05736	0.812
Temps * Niveau * Groupe * Asym	76374	1	76374	1.45733	0.236
Residual	1.78e+6	34	52407		
Temps * Trial	67027	1	67027	1.88113	0.179
Temps * Trial * Groupe	4486	1	4486	0.12590	0.725
Temps * Trial * Asym	5931	1	5931	0.16646	0.686
Temps * Trial * Groupe * Asym	59246	1	59246	1.66277	0.206
Residual	1.21e+6	34	35631		
Niveau * Trial	9298	1	9298	0.26990	0.607
Niveau * Trial * Groupe	375	1	375	0.01090	0.917
Niveau * Trial * Asym	2057	1	2057	0.05971	0.808
Niveau * Trial * Groupe * Asym	10624	1	10624	0.30841	0.582
Residual	1.17e+6	34	34449		

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps * Niveau * Trial	63645	1	63645	2.77053	0.105
Temps * Niveau * Trial * Groupe	768	1	768	0.03343	0.856
Temps * Niveau * Trial * Asym	7985	1	7985	0.34761	0.559
Temps * Niveau * Trial * Groupe * Asym	83177	1	83177	3.62077	0.066
Residual	781052	34	22972		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	1.70e+6	1	1.70e+6	9.483	0.004
Asym	38231	1	38231	0.213	0.647
Groupe * Asym	76846	1	76846	0.428	0.517
Residual	6.10e+6	34	179499		

Note. Type 3 Sums of Squares

L'effet principal du facteur Groupe montre que les enfants nés prématurés (PREMA) sont plus lents dans cette tâche de traitement du L/G que les enfants nés à terme (CTRL) ($p=0.004$). L'effet principal du facteur Niveau montre que les enfants sont plus rapides au niveau global, qu'au niveau local ($p=0.013$). L'effet principal du facteur Condition « Trial » montre que les enfants sont plus rapides en situation congruente qu'en situation d'interférence ($p<0.001$).

En accord avec nos hypothèses, nous avons fait les analyses post hocs, de l'interaction Temps x Trial x Niveau x Groupe [$F(1,34)=0.03$, $p=0.85$] non significative.

Nous avons observé, que dans le Groupe CTRL, la différence entre situation congruente et incongruente, au niveau local, était significative à T0 ($t(131)=-2.9, p=0.04$) et ne l'était plus à T1 ($t(131)=-1.3, p=0.18$), témoin d'un progrès dans la gestion de l'interférence globale entre T0 et T1 dans le groupe CTRL. Pour ce même groupe CTRL, les différences entre situation congruente et incongruente, au niveau global, témoins de l'interférence locale, étaient non significatives à T0 et T1.

Pour le groupe PREMA : la différence entre situation congruente et incongruente, au niveau local, était significative à T0 ($t(131)=-4.1, p < .001$) et ne l'était plus à T1 ($t(131)=-1.4, p=0.13$), témoin d'un progrès dans la gestion de l'interférence globale entre T0 et T1 dans le groupe PREMA, comme dans le groupe CTRL. Pour ce même groupe PREMA, les différences entre situation congruente et incongruente, au niveau global, témoins de l'interférence locale, étaient significatives à T0 ($t(131)=-2.4, p=0.016$) et à T1 ($t(131)=-2.2, p=0.028$) : il n'y a pas de réduction de l'interférence locale dans ce groupe PREMA après l'entraînement au CI.

3.3.3.3 Scores d'interférences globale et locale

L'analyse des scores d'interférences globale et locale n'a montré aucun effet principal. L'interaction Groupe x Temps est non significative et ses analyses post-hocs aussi, mais on constate une tendance significative pour l'interaction Temps x Trial x Groupe x Asym [$F(1,34) = 3.6, p=0.06$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
Temps	134053	1	134053	1.8811	0.179
Temps * Groupe	8972	1	8972	0.1259	0.725
Temps * Asym	11862	1	11862	0.1665	0.686
Temps * Groupe * Asym	118493	1	118493	1.6628	0.206
Residual	2.42e+6	34	71262		
Trial	18596	1	18596	0.2699	0.607
Trial * Groupe	751	1	751	0.0109	0.917
Trial * Asym	4114	1	4114	0.0597	0.808

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
Trial * Groupe * Asym	21249	1	21249	0.3084	0.582
Residual	2.34e+6	34	68899		
Temps * Trial	127290	1	127290	2.7705	0.105
Temps * Trial * Groupe	1536	1	1536	0.0334	0.856
Temps * Trial * Asym	15971	1	15971	0.3476	0.559
Temps * Trial * Groupe * Asym	166353	1	166353	3.6208	0.066
Residual	1.56e+6	34	45944		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	7429	1	7429	0.142	0.709
Asym	54240	1	54240	1.034	0.316
Groupe * Asym	135480	1	135480	2.583	0.117
Residual	1.78e+6	34	52456		

Note. Type 3 Sums of Squares

3.3.3.4 Analyses séparées des scores d'interférence globale et locale

Les scores d'interférences globale et locale de l'interaction Temps x Trial x Groupe x Asym [$F(1,34) = 3.6, p = 0.06$] ont été analysés chacun séparément.

3.3.3.4.1 Score d'interférence locale (Gincongruent-Gcongruent)

Aucun effet principal n'est retrouvé. L'interaction Temps x Groupe [$F(1,34) = 0.05, p = 0.819$] est non significative et ses analyses post-hocs non plus. On observe cependant une Interaction Temps * Groupe * Asym [$F(1,34) = 9.7, p = 0.004$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	43.8	1	43.8	0.00151	0.969
Temps * Groupe	1541.8	1	1541.8	0.05319	0.819
Temps * Asym	27680.6	1	27680.6	0.95498	0.335
Temps * Groupe * Asym	282821.3	1	282821.3	9.75731	0.004
Residual	985510.2	34	28985.6		

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	1728	1	1728	0.0398	0.843
Asym	44115	1	44115	1.0153	0.321
Groupe * Asym	24710	1	24710	0.5687	0.456
Residual	1.48e+6	34	43452		

Note. Type 3 Sums of Squares

L'interaction significative Temps x Groupe x Asym montre que la morphologie sulcale de l'ACC semble avoir un impact différent sur l'interférence locale, selon les groupes, CTRL ou PREMA. Les analyses post hocs montrent que dans le groupe CTRL, il n'y a pas de différence significative entre Sym et Asym, que l'on soit à T0 ou T1. Il n'y pas non plus de différence significative entre T0 et T1 que ce soit dans les Sym CTRL ou les Asym CTRL. En revanche, dans le groupe PREMA, on observe des différences significatives entre les Asym PREMA et les Sym PREMA à T1 : les Asym PREMA ont régressé ($t(34)=-2.3, p=0.028$), tandis que les Sym PREMA ont progressé ($t(34)=2.17, p=0.036$).

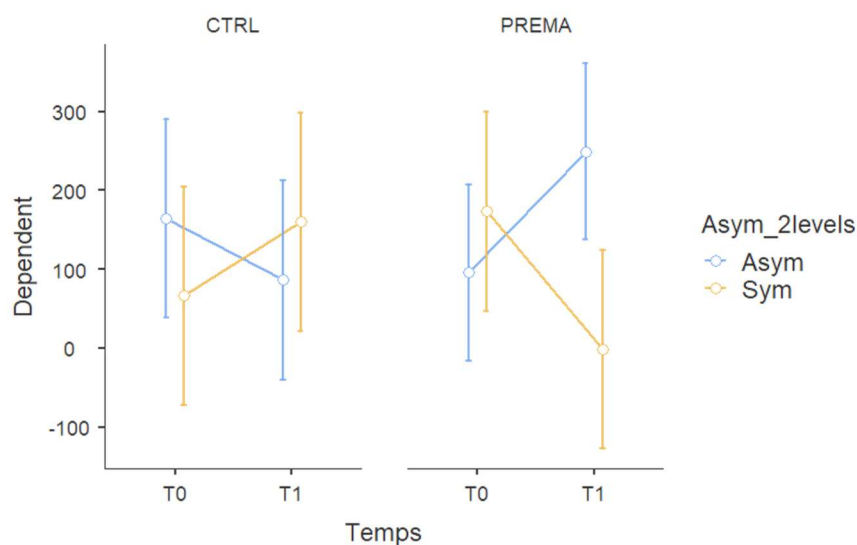


Figure 3-7. Traitement Global-Local (Score d'interférence locale) : Interaction Temps x Asymétrie sulcale de l'ACC x Groupe

3.3.3.4.2 Score d'interférence globale (Lincongruent-Lcongruent)

Aucun effet principal ni aucune interaction ne sont mis en évidence pour cette analyse spécifique de l'interférence globale. De plus, les analyses post-hocs de l'interaction Temps x Groupe [$F(1,34) = 0.1, p=0.75$] ne révèlent pas de résultats significatifs. En accord avec nos hypothèses, nous avons également procédé à des analyses post-hocs pour l'interaction Temps x Groupe x Asym [$F(1,34) = 0.02, p=0.88$], qui ne révèlent pas de différence significative non plus.

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	261299	1	261299	2.96188	0.094
Temps * Groupe	8966	1	8966	0.10163	0.752
Temps * Asym	152	1	152	0.00173	0.967
Temps * Groupe * Asym	2025	1	2025	0.02295	0.880
Residual	3.00e+6	34	88221		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	6452	1	6452	0.0828	0.775
Asym	14239	1	14239	0.1828	0.672
Groupe * Asym	132018	1	132018	1.6947	0.202
Residual	2.65e+6	34	77903		

Note. Type 3 Sums of Squares

3.3.3.5 Résumé des résultats pour le traitement Global/Local

A T0 (Avant l'entraînement au CI) :

- Taux de bonnes réponses
 - Résultats identiques entre les 2 groupes en traitement local et en traitement global.
- Vitesses de bonnes réponses (RT) :
 - Les PREMA ont des vitesses de réponses des bonnes réponses moins bonnes que les CTRL, que ce soit en traitement local ou global, que ce soit en situation congruente ou incongruente ?
 - Au niveau local, les CTRL et les PREMA ont une interférence globale significative ?
 - Au niveau global, les PREMA ont une interférence locale significative, pas les CTRL ?
- Les scores d'interférence globale et locale sont identiques dans les 2 groupes

A T1 (Après l'entraînement au CI) :

- Taux de bonnes réponses :
 - Traitement global :
 - Résultats identiques entre CTRL et PREMA
 - A noter des résultats à $T1 < T0$ dans le groupe PREMA pour les situations congruentes, pas en situation incongruente. Pas chez les CTRL
 - Traitement local :
 - Résultats identiques entre CTRL et PREMA
 - Pas de différence significative entre T0 et T1 dans les 2 groupes
- Vitesse de réponses des bonnes réponses (RT) :

- L'écart persiste entre le groupe CTRL et le groupe PREMA à T1, aux niveaux local et global, en condition congruente et incongruente
- Au niveau local, les CTRL et les PREMA n'ont plus d'interférence globale significative, témoin du progrès entre T0 et T1 ?
- Au niveau global, les PREMA ont toujours une interférence locale significative, témoin de l'absence de progrès en T1/ T0. Les CTRL n'ont pas d'interférence locale significative, comme à T0.
- Les scores d'interférence globale et locale restent similaires dans les 2 groupes et ne s'améliorent pas.

Nous avons mis en évidence un impact de la morphologie sulcale de l'ACC, pour le groupe PREMA, dans la vitesse de traitement de l'interférence locale avec un aspect défavorisant de l'Asymétrie sulcale pour les PREMA/ sym PREMA et CTRLsym ou Asym après l'entraînement au CI (T1). Aucun impact de la morphologie sulcale de l'ACC n'est observé à T0, dans aucun des 2 groupes.

3.3.4 Trail Making Test (TMT)

3.3.4.1 Temps de réalisation des 2 planches TMT A et TMT B

L'analyse des temps de réponse des 2 planches TMTA et TMTB a mis en évidence des effets principaux pour 3 des 4 facteurs expérimentaux : Temps [$F(1,55) = 6, p = 0.018$ (T0 : 32.4 ± 1.5 msec ; T1 : 28.3 ± 1.5 msec)], Planche [$F(1,55) = 173, p < 0.001$ (TMT A : 18.8 ± 1.5 msec ; TMT B : 41.9 ± 1.5 msec)] et le Groupe [$F(1,55) = 4.5, p = 0.037$ (CTRL : 27.6 ± 1.8 msec ; PREMA : 33.1 ± 1.8 msec)]. Il n'a pas été retrouvé d'effet significatif pour le facteur principal Asymétrie de l'ACC.

Une interaction significative Planche x Groupe x Asym [$F(1,55) = 6.8, p = 0.012$] a été mise en évidence, et nous avons, en accord avec nos hypothèses, effectué des analyses post-hocs pour l'interaction Groupe x Planche x Temps [$F(1,55) = 1.7, p = 0.202$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	920.06	1	920.06	5.9984	0.018
Temps * Groupe	175.59	1	175.59	1.1448	0.289
Temps * Asym	33.05	1	33.05	0.2155	0.644
Temps * Groupe * Asym	69.08	1	69.08	0.4504	0.505
Residual	8436.13	55	153.38		
Planche	30171.99	1	30171.99	173.0020	< .001
Planche * Groupe	26.62	1	26.62	0.1526	0.698
Planche * Asym	444.18	1	444.18	2.5469	0.116
Planche * Groupe * Asym	1183.26	1	1183.26	6.7847	0.012
Residual	9592.14	55	174.40		
Temps * Planche	5.93	1	5.93	0.0751	0.785
Temps * Planche * Groupe	131.23	1	131.23	1.6639	0.202
Temps * Planche * Asym	24.67	1	24.67	0.3128	0.578
Temps * Planche * Groupe * Asym	6.16	1	6.16	0.0782	0.781

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Residual	4337.73	55	78.87		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	1724.2	1	1724.2	4.548	0.037
Asym	75.5	1	75.5	0.199	0.657
Groupe * Asym	1089.0	1	1089.0	2.873	0.096
Residual	20850.7	55	379.1		

Note. Type 3 Sums of Squares

L'effet principal du facteur Groupe montre que les enfants nés prématurés (PREMA) sont plus lents que les enfants nés à terme (CTRL) ($p=0.037$). L'effet principal du facteur Temps montre que les enfants s'améliorent entre T0 et T1 ($p=0.018$). L'effet principal du facteur Planche montre que les enfants sont plus rapides sur la planche A que la planche B (conflit cognitif) ($p<0.001$).

D'après nos hypothèses, nous avons réalisé les analyses post-hocs de l'interaction Groupe x Planche x Temps ($p=0.202$). Pour la planche A, il n'y a aucune différence significative entre les 2 groupes, que ce soit à T0 ou à T1. Par ailleurs, aucun progrès significatif entre T0 et T1 n'est observé pour la planche A, que ce soit dans le groupe CTRL ou le groupe PREMA. Pour la planche B (situation de conflit cognitif nécessitant de la flexibilité cognitive), il n'a pas de différence significative entre les 2 groupes à T0, alors qu'il y en a une qui apparaît à T1 ($t(166.6)=-2.55$, $p=0.012$). Un progrès significatif entre T0 et T1 est observé dans le groupe CTRL ($t(97.7)=2.6$, $p=0.01$), mais cette amélioration n'est pas constatée pour le groupe PREMA ($t(99)=0.14$, $p=0.88$). Ainsi, seuls les enfants du groupe CTRL bénéficient de l'apprentissage au CI pour le TMT, sur la planche B.

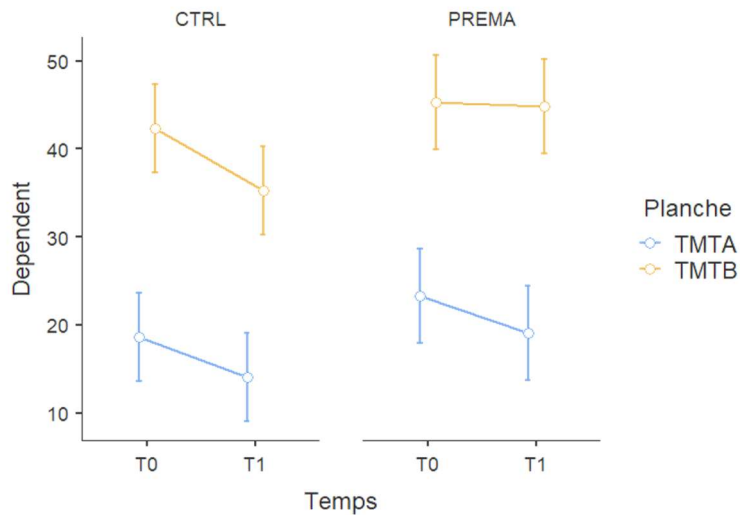


Figure 3-8. TMT (vitesse) : Interaction Temps x Groupe x Planche

Enfin, l'interaction Planche*Groupe*Asym ($p=0.012$) révèle que l'asymétrie sulcale de l'ACC intervient selon le groupe et selon la planche utilisée. En effet, pour la planche A, il n'y a pas d'impact de la symétrie sulcale, que l'on soit dans le groupe CTRL ou le groupe PREMA. Par compte, pour la planche B (situation de conflit cognitif), les analyses post-hocs montre une meilleure efficacité pour le groupe Symétrique chez les enfants CTRL par rapport aux enfants CTRL Asymétriques ($t(96.8) = 3.12, p=0.002$). Dans le groupe PREMA, la morphologie sulcale n'impacte pas dans le traitement de la planche B : les PREMA symétriques et asymétriques pour l'ACC ne présentent pas de différence significative ; ils ont des résultats similaires à ceux des Asymétriques CTRL.

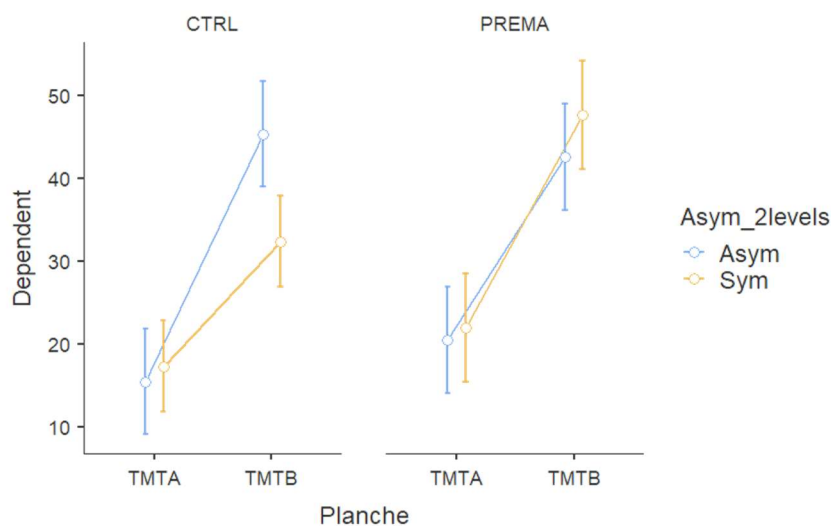


Figure 3-9. TMT (vitesse) : Interaction Planche x Groupe x Asymétrie sulcale de l'ACC

3.3.4.2 Score d'interférence (TMT B - TMT A)

L'analyse du score d'interférence TMT B-TMTA n'a mis en évidence aucun effet principal. En accord avec nos hypothèses, nous avons réalisé des analyses post-hocs pour l'interaction Temps x Groupe [$F(1,50) = 2.98, p = 0.09$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	54.9993	1	54.9993	0.593	0.445
Temps * Groupe	276.5605	1	276.5605	2.982	0.090
Temps * Asym	0.0596	1	0.0596	6.42e-4	0.980
Temps * Groupe * Asym	0.0749	1	0.0749	8.08e-4	0.977
Residual	4636.4688	50	92.7294		

Note. Type 3 Sums of Squares

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Between Subjects Effects					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	406.2	1	406.2	2.939	0.093
Asym	54.9	1	54.9	0.397	0.531
Groupe * Asym	317.5	1	317.5	2.297	0.136
Residual	6910.6	50	138.2		

Note. Type 3 Sums of Squares

Les analyses post hocs de l'interaction Temps x Groupe montrent une absence de différence significative entre PREMA et CTRL à T0 mais l'apparition d'une différence significative entre les 2 groupes à T1 ($t(96.3)=-2.42, p=0.017$). Ainsi, même si on ne note pas de différence significative entre T0 et T1 dans aucun des 2 groupes, on observe au niveau descriptif une tendance à l'amélioration du score TMTB-TMTA, pour le groupe CTRL, alors que le groupe PREMA a tendance à régresser.

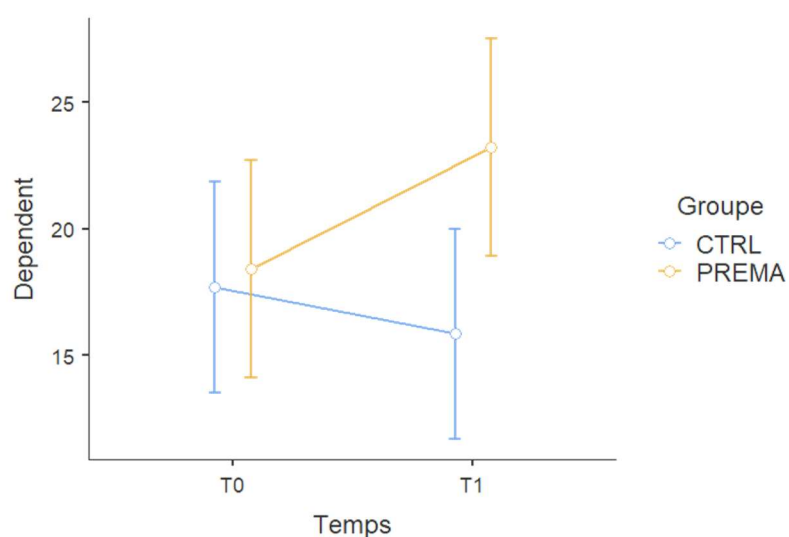


Figure 3-10. TMT (Score d'interférence) : Interaction Temps x Groupe

3.3.4.3 *Résumé des résultats significatifs au TMT*

A T0 (avant l'entraînement au CI)

- Vitesse de traitement : pas de différence significative entre les 2 groupes, que ce soit sur la planche A ou la planche B (conflit cognitif)
- Score d'interférence similaire dans les 2 groupes

A T1, après l'entraînement au contrôle inhibiteur :

- Vitesse de traitement :
 - Pour la planche A :
 - Pas de différence entre les 2 groupes
 - Aucun progrès entre T0 et T1, dans aucun groupe
 - Pour la planche B :
 - Une différence significative apparaît à T1 entre PREMA et CTRL
 - Progrès significatif dans le groupe CTRL entre T0 et T1
 - Pas de progrès pour les PREMA entre T0 et T1
- Score d'interférence (TMTB-TMTA) :
 - Différence significative entre CTRL et PREMA
 - Tendance non significative à l'amélioration dans le groupe CTRL
 - Tendance non significative à une dégradation dans le groupe PREMA.

L'asymétrie sulcale de l'ACC intervient dans la vitesse de traitement de la planche B (situation nécessitant de la flexibilité cognitive) pour le groupe CTRL, avec une plus grande rapidité pour le groupe symétrique. Ceci n'est pas retrouvé chez les enfants prématurés.

3.3.5 Simon Test

3.3.5.1 Taux de bonnes réponses au Simon Test

A T0, il existe en situation congruente une différence significative ($t(53) = 2.48, p = 0.016$) entre les enfants du groupe CTRL et ceux du groupe PREMA, avec des enfants prématurés qui ont un taux de bonnes réponses de $79.2 \pm 3.4\%$ tandis que les enfants CTRL, à terme, ont un taux de $81.2 \pm 2.2\%$. La différence est aussi significative en situation incongruente ($t(53) = 3.18, p = 0.002$) : les enfants prématurés ont un taux de bonnes réponses de $58.3 \pm 3.5\%$ tandis que les enfants CTRL, à terme, ont un taux de $72.9 \pm 2.7\%$.

A T1, après l'entraînement au CI la différence reste significative entre les 2 groupes ($t(53) = 2.7, p = 0.009$) en situation congruente, les enfants prématurés ayant un taux de bonnes réponses de $66.7 \pm 3.7\%$ tandis que les enfants CTRL ont un taux de $83.3 \pm 2.6\%$. La différence est aussi significative en situation incongruente ($t(53) = 3.2, p = 0.002$) après l'entraînement au CI avec pour les enfants prématurés un taux de bonnes réponses de $50 \pm 3.2\%$ tandis que les enfants contrôles, à terme, ont un taux de $68.9 \pm 3\%$.

Tableau 3-15. Simon test : Taux de bonnes réponses des 2 groupes CTRL et PREMA

Independent Samples T-Test		Statistic	df	p
Simon_Cong_T0	Student's t	2.48 ^a	53.0	0.016
Simon_Incong_T0	Student's t	3.18	53.0	0.002
Simon_Cong_T1	Student's t	2.70	53.0	0.009
Simon_Incong_T1	Student's t	3.20	53.0	0.002

^a Levene's test is significant ($p < .05$), suggesting a violation of the assumption of equal variances

Group Descriptives

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
Simon_Cong_T0	CTRL	28	0.810	0.813	0.119	0.0225
	PREMA	27	0.708	0.792	0.178	0.0343
Simon_Incong_T0	CTRL	28	0.725	0.729	0.142	0.0269
	PREMA	27	0.585	0.583	0.183	0.0351
Simon_Cong_T1	CTRL	32	0.799	0.833	0.151	0.0266
	PREMA	23	0.679	0.667	0.178	0.0372
Simon_Incong_T1	CTRL	32	0.647	0.688	0.167	0.0295
	PREMA	23	0.505	0.500	0.155	0.0322

Au sein du groupe CTRL, on ne note pas de différence significative entre T0 et T1, que l'on soit en situation congruente ou incongruente.

Tableau 3-16. Simon test : Taux de bonnes réponses du groupe CTRL

Paired Samples T-Test

		statistic	df	p	
Simon_Cong_T0	Simon_Cong_T1	Student's t	-0.205	25.0	0.840
Simon_Incong_T0	Simon_Incong_T1	Student's t	1.795	25.0	0.085

Descriptives

	N	Mean	Median	SD	SE
Simon_Cong_T0	26	0.808	0.813	0.123	0.0241
Simon_Cong_T1	26	0.814	0.833	0.104	0.0203
Simon_Incong_T0	26	0.731	0.750	0.145	0.0284
Simon_Incong_T1	26	0.660	0.688	0.134	0.0263

Au sein du groupe PREMA, on ne note pas de différence significative entre T0 et T1 en situation congruente mais on en observe une en situation incongruente ($t(19)=2.55$, $p=0.02$) avec des résultats moins bons à T1 par rapport à T0.

Tableau 3-17. Simon Test : Taux de bonnes réponses du groupe PREMA

Paired Samples T-Test			statistic	df	p
Simon_Cong_T0	Simon_Cong_T1	Student's t	1.06	19.0	0.302
Simon_Incong_T0	Simon_Incong_T1	Student's t	2.55	19.0	0.020

Descriptives					
	N	Mean	Median	SD	SE
Simon_Cong_T0	20	0.725	0.771	0.162	0.0362
Simon_Cong_T1	20	0.683	0.688	0.186	0.0415
Simon_Incong_T0	20	0.600	0.667	0.207	0.0463
Simon_Incong_T1	20	0.510	0.500	0.158	0.0352

3.3.5.2 Temps de réponses des bonnes réponses (RT)

L'analyse des temps de réponses (RT) du Simon test a montré un effet principal du facteur Condition (situation congruente ou incongruente): [$F(1,38) = 95.5, p < .001$ (congruent : 570 ± 4.2 msec ; incongruent : 603 ± 4.2 msec)]. Le facteur Asymétrie sulcale de l'ACC a lui aussi un effet principal significatif [$F(1,38) = 5.48, p = 0.025$ (asymétrique : 577 ± 5.6 msec ; symétrique : 596 ± 5.6 msec)]. Le facteur principal Groupe est à la limite de la significativité [$F(1,38) = 3.9, p = 0.056$ (CTRL : 578 ± 5.6 msec ; PREMA : 594 ± 5.6 msec)]. Aucune interaction significative n'est mise en évidence dans cette analyse. Néanmoins, en accord avec nos hypothèses, nous avons réalisé les analyses post-hocs de l'interaction Temps x Groupe [$F(1,38) = 0.86, p = 0.36$]. Les analyses post-hocs de l'interaction Groupe x Asymétrie [$F(1,38) = 0.027, p = 0.873$] ont également été réalisées pour affiner l'étude de l'effet principal de l'Asymétrie sulcale [$F(1,38) = 5.48, p = 0.025$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	1352.2119	1	1352.2119	1.25382	0.270
Temps * Groupe	926.5171	1	926.5171	0.85910	0.360
Temps * Asym	626.0126	1	626.0126	0.58046	0.451

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps * Groupe * Asym	146.4525	1	146.4525	0.13580	0.715
Residual	40982.0836	38	1078.4759		
Condition	40612.3335	1	40612.3335	95.49111	< .001
Condition * Groupe	0.0528	1	0.0528	1.24e-4	0.991
Condition * Asym	354.4612	1	354.4612	0.83344	0.367
Condition * Groupe * Asym	2.4999	1	2.4999	0.00588	0.939
Residual	16161.3852	38	425.2996		
Temps * Condition	1342.0724	1	1342.0724	2.56081	0.118
Temps * Condition * Groupe	19.1909	1	19.1909	0.03662	0.849
Temps * Condition * Asym	51.9693	1	51.9693	0.09916	0.755
Temps * Condition * Groupe * Asym	51.4928	1	51.4928	0.09825	0.756
Residual	19915.0523	38	524.0803		

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Groupe	9895.2	1	9895.2	3.8932	0.056
Asym	13920.7	1	13920.7	5.4770	0.025
Groupe * Asym	66.3	1	66.3	0.0261	0.873
Residual	96583.3	38	2541.7		

L'effet principal du facteur Condition (congruent versus incongruent) montre qu'en situation incongruente c'est-à-dire de conflit cognitif, les enfants sont plus lents qu'en situation congruente ($p < .001$). L'effet principal de l'asymétrie sulcale de l'ACC montre une meilleure efficacité à la tâche Simon en terme de temps de réponse pour le groupe Asymétrique versus Symétrique ($p=0.025$). L'effet principal du facteur groupe montre que

le groupe des enfants prématurés est plus lent que le groupe des enfants CTRL pour le RT du test de Simon ($p = 0.056$).

Les analyses post-hocs de l'interaction Temps x Groupe [$F(1,38) = 0.86, p = 0.36$] ont montré une différence significative à T0 entre les groupes CTRL et PREMA ($t(65.3) = -2.16, p = 0.035$), en défaveur du groupe PREMA. Cette différence n'est plus significative à T1. A noter aussi qu'il n'y a aucune différence significative entre T0 et T1, ni dans le groupe CTRL, ni dans le groupe PREMA : il n'y a pas de progrès significatif pour les 2 groupes après un entraînement au CI pour le RT du Simon Test, mais l'écart entre PREMA et CTRL se réduit de façon significative à T1 et il y a une tendance à l'amélioration du groupe PREMA.

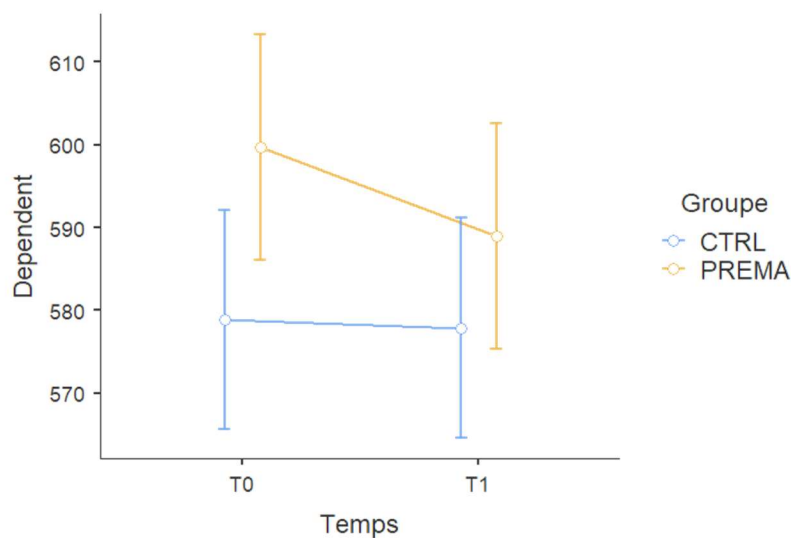


Figure 3-11. Simon (RT) : Interaction Temps x Groupe

Pour tenter d'éclairer l'effet principal du facteur Asymétrie sulcale sur le Simon test, nous avons réalisé les analyses post-hocs de l'interaction Groupe x Asymétrie : la tendance est la même dans les 2 groupes en faveur de l'Asymétrie sulcale et les analyses post-hocs ne révèlent aucune différence significative en dehors de la comparaison, non pertinente, Asym CTRL/Sym PREMA, en faveur du 1er sous-groupe ($t(38) = 2.77, p = 0.009$).

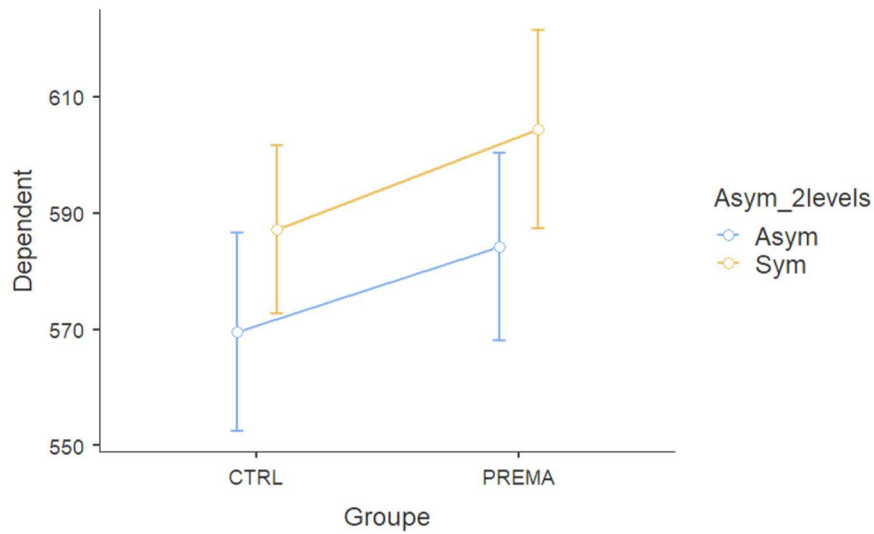


Figure 3-12: Simon (RT) : Interaction Groupe x Asymétrie sulcale de l'ACC

3.3.5.3 Score d'interférence au test de Simon

L'analyse du score d'interférence sur les RT au test de Simon (RT incongruent – RT congruent) n'a mis en évidence aucun effet principal ni aucune interaction. En accord avec nos hypothèses, nous avons effectué les analyses post-hocs pour l'interaction Groupe x Temps [$F(1,41) = 0.5, p = 0.479$]; elles n'ont montré aucune différence significative. Les résultats sont les mêmes dans le groupe des enfants prématurés et dans le groupe contrôle.

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p
Temps	1555.5	1	1555.5	1.4414	0.237
Temps * Groupe	550.0	1	550.0	0.5096	0.479
Temps * Asym	95.8	1	95.8	0.0888	0.767
Temps * Groupe * Asym	69.3	1	69.3	0.0643	0.801
Residual	44246.9	41	1079.2		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	162	1	162	0.165	0.687
Asym	132	1	132	0.135	0.715
Groupe * Asym	138	1	138	0.140	0.710
Residual	40284	41	983		

Note. Type 3 Sums of Squares

3.3.5.4 *Résumé des résultats significatifs au test de Simon*

A T0 :

- Taux de bonnes réponses : le groupe PREMA a moins de bonnes réponses dans les conditions congruente et incongruente que le groupe CTRL.
- Vitesse de bonnes réponses (RT) : Les PREMA sont moins bons que les CTRL.
- Score d'interférence : pas de différence significative entre les 2 groupes.

A T1

- Taux de bonnes réponses :
 - Le groupe PREMA a toujours un taux de bonnes réponses inférieurs à celui des CTRL, dans les 2 conditions.
 - Aucune amélioration significative du taux de bonnes réponses dans le groupe CTRL
 - Aucune amélioration dans le groupe PREMA avec même des résultats inférieurs à T1 en situation incongruente/ T0
- Vitesse de bonnes réponses :
 - La différence entre le groupe PREMA et le groupe CTRL n'est plus significative après l'entraînement : les PREMA ont rattrapés les CTRL.
 - Les CTRL ne se sont pas améliorés après l'entraînement,
 - Les PREMA, eux, ont tendance à s'améliorer même si les différences intra-groupes ne sont pas significatives.
- Score d'interférence :
 - Aucune différence entre T0 et T1, dans aucun des 2 groupes.

L'asymétrie sulcale de l'ACC est un facteur favorisant pour la vitesse de bonnes réponses au Test de Simon.

3.3.6 Test de lecture standardisée : l'Alouette

La vitesse de lecture, le nombre de mots lus en 3 min et le nombre de mots lus exacts en 3 min ont été analysés séparément dans 3 ANOVAs à mesures répétées.

3.3.6.1 Vitesse de lecture

L'analyse de la vitesse de lecture a mis en évidence un effet principal pour le facteur Temps [$F(1,53) = 11.3, p=0.001$ (T0 : 150 ± 4 msec ; T1 : 141 ± 4 msec)], pas d'effet pour les facteurs Groupe et Asymétrie sulcale. Aucune interaction significative n'a été mise en évidence, mais nous avons, en accord avec nos hypothèses, effectué l'analyse post-hoc de l'interaction Temps x Groupe [$F(1,53) = 0.3, p=0.58$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	2090.8	1	2090.8	11.313	0.001
Temps * Groupe	56.1	1	56.1	0.303	0.584
Temps * Asym	35.7	1	35.7	0.193	0.662
Temps * Groupe * Asym	19.9	1	19.9	0.108	0.744
Residual	9795.3	53	184.8		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	4364	1	4364	2.387	0.128
Asym	573	1	573	0.313	0.578
Groupe * Asym	2062	1	2062	1.128	0.293
Residual	96900	53	1828		

L'effet principal du facteur Temps montre une amélioration de la vitesse de lecture des enfants entre T0 et T1 ($p=0.001$). L'analyse post-hoc de l'interaction Temps x Groupe a montré une augmentation significative entre T0 et T1 de la vitesse de lecture pour le groupe CTRL ($t(53)=2.9, p=0.005$) et seulement une tendance à l'augmentation de cette vitesse de lecture pour le groupe PREMA ($t(53)=1.89, p=0.066$). Néanmoins, cette différence n'est significative ni à T0, ni à T1, entre les 2 groupes.

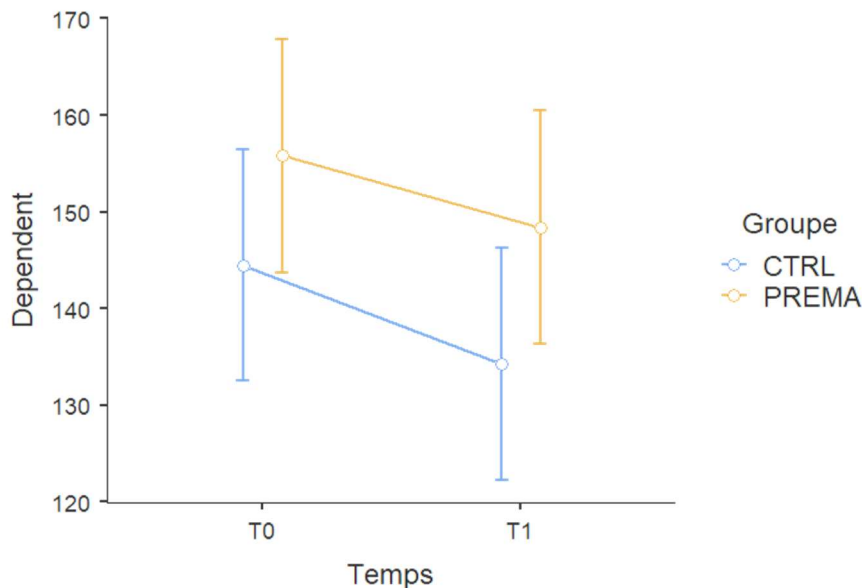


Figure 3-13. Alouette (vitesse) : Interaction Temps x Groupe

3.3.6.2 Nombre de mots lus en 3 min à l'Alouette

L'analyse du nombre de mots lus en 3 min à l'Alouette a mis en évidence des effets principaux pour 3 facteurs expérimentaux : Temps [$F(1,53) = 5.2, p=0.027$ (T0 : 239 ± 4 ; T1 : 246 ± 4)], Groupe [$F(1,53) = 6.6, p=0.013$ (CTRL 253 ± 6 ; PREMA : 232 ± 6)] et Asymétrie sulcale [$F(1,53) = 7.6, p=0.008$ (Asymétrie : 231 ± 6 ; Symétrie : 254 ± 6)]. Une interaction Groupe x Asymétrie sulcale [$F(1,53) = 5.2, p=0.026$] a été mise en évidence, et nous avons, en accord avec nos hypothèses, effectué les analyses post-hocs de l'interaction Groupe x Temps [$F(1,53) = 0.52, p=0.47$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	1351.97	1	1351.97	5.1553	0.027
Temps * Groupe	136.94	1	136.94	0.5222	0.473
Temps * Asym	6.86	1	6.86	0.0262	0.872
Temps * Groupe * Asym	29.12	1	29.12	0.1111	0.740
Residual	13899.14	53	262.25		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	12512	1	12512	6.56	0.013
Asym	14469	1	14469	7.58	0.008
Groupe * Asym	9977	1	9977	5.23	0.026
Residual	101135	53	1908		

Note. Type 3 Sums of Squares

L'effet principal du facteur Temps montre une augmentation du nombre de mots lus en 3 min à l'Alouette entre T0 et T1 ($p= 0.027$). L'effet principal du facteur Groupe montre un nombre de mots lus en 3 min à l'Alouette plus élevé dans le groupe CTRL comparé au groupe PREMA ($p= 0.013$). Les analyses post-hocs de l'interaction Groupe x Temps montre que la différence à T0 entre le groupe PREMA et le groupe CTRL est significative ($t(67) = 2.65, p=0.01$), elle l'est aussi à T1 ($t(67) = 2.1, p=0.035$). Pour le groupe CTRL, la différence entre T0 et T1 n'est pas significative ($p=0.23$), alors que pour le groupe PREMA cette différence entre T0 et T1 tend à être significative ($t(53) = -1,9, p=0.055$). Les enfants prématurés présentent une amélioration tendancielle après un entraînement au CI, à la suite duquel ils rattrapent les valeurs obtenues par les CTRL en T0 ($t(53)=1.63, p=0.112$).

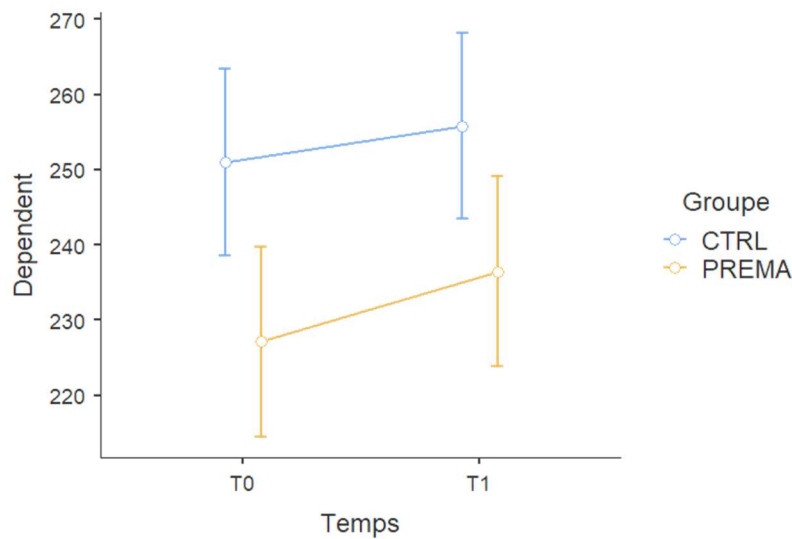


Figure 3-14. Alouette (nbre de mots lus en 3 min) : Interaction Temps x Groupe

L'effet principal du facteur Asymétrie sulcale montre un nombre de mots lus en 3 min à l'Alouette plus élevé dans le groupe des enfants avec une symétrie de l'ACC que dans le groupe asymétrique ($p= 0.008$). L'interaction Groupe x Asymétrie sulcale [$F(1,53) = 5.2$, $p=0.026$] montre un effet de l'Asymétrie sulcale de l'ACC selon le Groupe. On observe que pour le groupe CTRL, l'asymétrie sulcale n'a pas d'impact ($t(53)= - 0.36$, $p=0.719$), alors que pour le groupe des enfants PREMA, l'Asymétrie sulcale a un impact défavorable avec une différence significative ($t(53) = - 3.3$, $p=0.002$). Les PREMA symétriques ont des résultats similaires aux CTRL Sym ou Asym, tandis que les PREMA Asymétriques sont très en deçà de ces 3 autres sous-groupes.

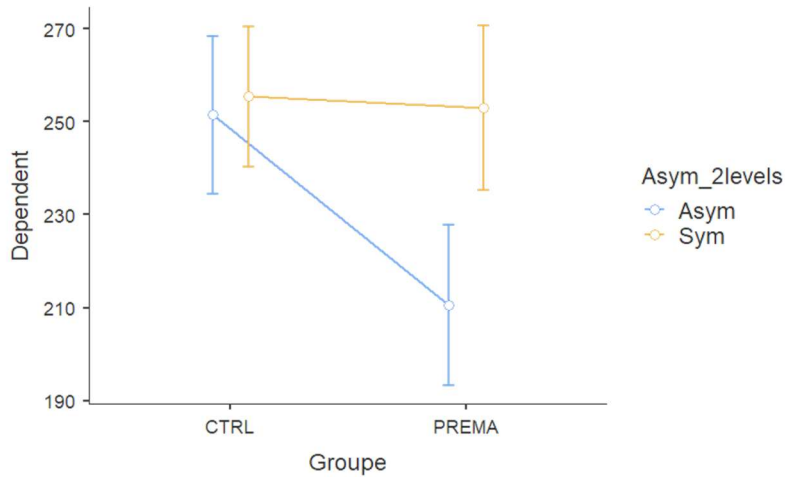


Figure 3-15: Alouette (nombre de mots lus en 3 min) : Interaction Groupe x Asymétrie sulcale de l'ACC

3.3.6.3 Nombre de mots corrects lus en 3 min à l'Alouette

L'analyse du nombre de mots corrects lus en 3 min à l'Alouette a mis en évidence des effets principaux pour 3 facteurs expérimentaux : Temps [$F(1,53) = 5.2, p=0.027$ (T0 : 328 ± 6 ; T1 : 338 ± 6)], le Groupe [$F(1,53) = 6.6, p=0.013$ (CTRL : 348 ± 8 ; PREMA : 319 ± 8)] et l'Asymétrie sulcale [$F(1,53) = 7.6, p=0.008$ (Asymétrie : 317 ± 8 ; Symétrie : 349 ± 8)]. L'interaction Groupe x Asymétrie sulcale [$F(1,53) = 5.2, p=0.026$] a été mise en évidence, et nous avons, d'après nos hypothèses, effectué des tests post-hocs pour l'interaction Groupe x Temps [$F(1,53) = 0.52, p=0.47$].

Within Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Temps	2552.5	1	2552.5	5.1553	0.027
Temps * Groupe	258.6	1	258.6	0.5222	0.473
Temps * Asym	13.0	1	13.0	0.0262	0.872
Temps * Groupe * Asym	55.0	1	55.0	0.1111	0.740
Residual	26241.6	53	495.1		

Note. Type 3 Sums of Squares

Between Subjects Effects

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Groupe	23622	1	23622	6.56	0.013
Asym	27317	1	27317	7.58	0.008
Groupe * Asym	18836	1	18836	5.23	0.026
Residual	190944	53	3603		

Note. Type 3 Sums of Squares

L'effet principal du facteur Temps montre une augmentation du nombre de mots lus corrects en 3 min à l'Alouette entre T0 et T1 ($p= 0.027$). L'effet principal du facteur Groupe montre un nombre de mots lus corrects en 3 min à l'Alouette plus élevé dans le groupe CTRL comparé au groupe PREMA ($p= 0.013$). L'interaction Groupe x Temps révèle qu'à T0, la différence est significative entre les 2 groupes ($t(67) = 2.65, p=0.01$). Cette différence reste significative à T1 ($t(67) = 2.15, p=0.035$). Au sein du groupe CTRL, la différence n'est pas significative entre T0 et T1, alors qu'une tendance est constatée pour le groupe PREMA ($t(53) = -1.9, p= 0.055$). Les enfants PREMA ont tendance à progresser à T1 et à rattraper les CTRL de T0 (la différence est non significative entre PREMA T1 et CTRL T0 $t(67.3) = 1.6, p=0.112$).

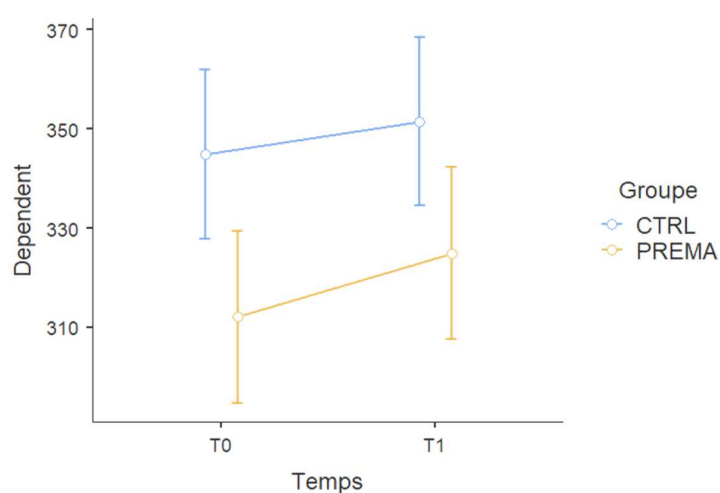


Figure 3-16:Lecture (nombre de mots lus corrects en 3 min): Interaction Groupe x Temps

L'effet principal du facteur Asymétrie sulcale montre un nombre de mots lus corrects en 3 min à l'Alouette plus élevé dans le groupe des enfants avec une symétrie de l'ACC que dans le groupe asymétrique ($p= 0.008$). L'interaction Groupe x Asymétrie sulcale [$F(1,53) = 5.2, p=0.026$] montre un effet de l'Asymétrie sulcale de l'ACC selon le Groupe. Effet dans l'analyse post-hoc, on observe que pour le groupe CTRL, l'asymétrie sulcale n'a pas d'impact ($t(53)=- 0.36, p=0.719$), alors que pour le groupe des enfants prématurés, l'Asymétrie sulcale a un impact défavorable avec une différence très significative ($t(53)=- 3.3, p=0.002$). Les PREMA Sym sont identiques au CTRL Sym ($t(53)=0.2, p=0.8$).

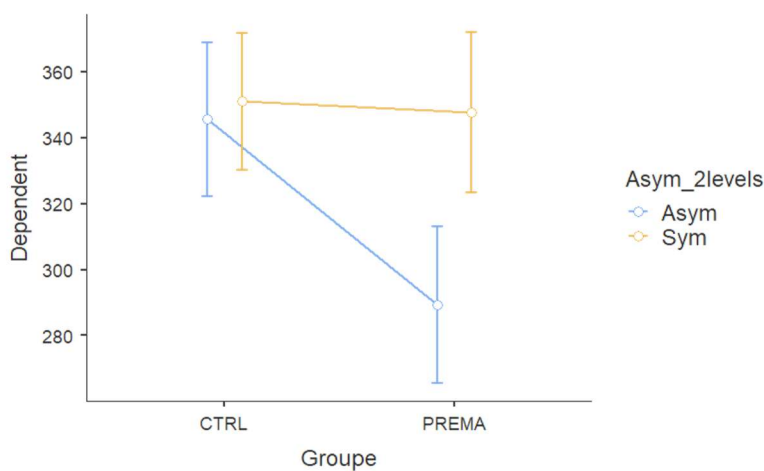


Figure 3-17: Alouette (nombre de mots lus corrects en 3 min) : Interaction Groupe x Asymétrie sulcale de l'ACC

3.3.6.4 Résumé des résultats significatifs à l'Alouette

A T0

- Vitesse de lecture : identique dans les 2 groupes CTRL et PREMA
- Le Nombre de mots lus en 3 min et le nombre de mots lus corrects en 3 min sont inférieurs chez les PREMA/ CTRL

A T1 :

- Vitesse de lecture :
 - Pas de différence significative entre PREMA et CTRL
 - Progrès significatif dans groupe CTRL
 - Tendance au progrès dans le groupe PREMA,

- Pour les nombres de mots lus en 3 min et de mots lus corrects en 3 min, la différence reste significative entre le Groupe CTRL et le groupe PREMA. Cependant, on note une tendance au progrès presque significative pour le groupe PREMA, qui rattrape les valeurs du groupe CTRL à T0. Les CTRL, eux, n'ont pas progressé entre T0 et T1.

L'effet de la morphologie sulcale de l'ACC est observé dans le groupe PREMA, pas dans le groupe CTRL, avec un effet négatif de l'asymétrie sulcale chez les prématurés pour le nombre de mots lus et lus corrects en 3 min.

3.3.7 Résumé des résultats comportementaux

3.3.7.1 *Evaluation initiale (T0), avant l'entraînement au contrôle inhibiteur*

Stop Signal :

- Taux de bonnes réponses : les PREMA ont moins de bonnes réponses que les CTRL,
- Vitesse de réponses aux bonnes réponses (RT) : les PREMA et les CTRL sont similaires,
- Score SSRT : les PREMA sont comparables aux CTRL.

Stroop Couleur :

- Taux de bonnes réponses : résultats similaires entre PREMA et CTRL
- Vitesse de réponses aux bonnes réponses (RT) : résultats similaires entre PREMA et CTRL
- Score d'interférence : résultats similaires entre PREMA et CTRL

Traitement Global/Local :

- Taux de bonnes réponses
 - Résultats identiques entre les 2 groupes en traitement local et en traitement global.
- Vitesses de bonnes réponses (RT) :
 - Les PREMA ont des vitesses de réponses des bonnes réponses moins bonnes que les CTRL, que ce soit en traitement local ou global, que ce soit en situation congruente ou incongruente ?
 - Au niveau local, les CTRL et les PREMA ont une interférence globale significative ?
 - Au niveau global, les PREMA ont une interférence locale significative, pas les CTRL ?
- Les scores d'interférence globale et locale sont identiques dans les 2 groupes

TMT

- Vitesse de traitement : pas de différence significative entre les 2 groupes, que ce soit sur la planche A ou la planche B (conflit cognitif)
- Score d'interférence similaire dans les 2 groupes

Simon Test :

- Taux de bonnes réponses : le groupe PREMA a moins de bonnes réponses dans les conditions congruente et incongruente que le groupe CTRL.
- Vitesse de bonnes réponses (RT) : Les PREMA sont moins bons que les CTRL.
- Score d'interférence : pas de différence significative entre les 2 groupes.

Alouette (lecture) :

- Vitesse de lecture : identique dans les 2 groupes CTRL et PREMA
- Le Nombre de mots lus en 3 min et le nombre de mots lus corrects en 3 min sont inférieurs chez les PREMA/ CTRL

3.3.7.2 *Evaluation à T1, après l'entraînement au contrôle inhibiteur*

Stop Signal :

- Taux de bonnes réponses :
 - Les PREMA est toujours moins de bonnes réponses que les CTRL,
 - Les PREMA sont moins bons à T1/ T0
 - Les CTRL sont identiques à T1/T0
- RT :
 - Les CTRL ont tendance à s'améliorer
 - Les PREMA ont une dégradation significative de leurs résultats.
 - L'écart entre le Groupe PREMA et le Groupe CTRL se creuse de façon significative.
- SSRT :
 - Les CTRL ont tendance à s'améliorer
 - Les PREMA ont tendance à se dégrader
 - L'écart devient significatif entre les 2 groupes après l'entraînement au CI.

Stroop Couleur :

- Taux de bonnes réponses
 - Ils sont équivalents entre les 2 groupes. En situation congruente, les résultats sont inférieurs à T1/T0. Ceci n'est pas retrouvé en situation incongruente ou ils restent identiques entre T0 et T1.
- RT :

- Pas de différence entre les 2 groupes
- Amélioration significative dans les 2 groupes, dans les 2 conditions, congruente et incongruente
- Score d'interférence :
 - Pas de différence significative entre les 2 groupes
 - Amélioration significative dans le groupe CTRL entre T0 et T1
 - Aucune amélioration dans le groupe PREMA entre T0 et T1

Traitement global-local :

- Taux de bonnes réponses :
 - Traitement global :
 - Résultats identiques entre CTRL et PREMA
 - A noter des résultats à $T1 < T0$ dans le groupe PREMA pour les situations congruentes, pas en situation incongruente. Pas chez les CTRL
 - Traitement local :
 - Résultats identiques entre CTRL et PREMA
 - Pas de différence significative entre T0 et T1 dans les 2 groupes
- Vitesse de réponses des bonnes réponses (RT) :
 - L'écart persiste entre le groupe CTRL et le groupe PREMA
 - Au niveau local, les CTRL et les PREMA n'ont plus d'interférence globale significative, témoin du progrès entre T0 et T1
 - Au niveau global, les PREMA ont toujours une interférence locale significative, témoin de l'absence de progrès en T1/ T0. Les CTRL n'ont pas d'interférence locale significative, comme à T0.
- Les scores d'interférence globale et locale restent similaires dans les 2 groupes et ne s'améliorent pas

TMT :

- Vitesse de traitement :
 - Pour la planche A :
 - Pas de différence entre les 2 groupes
 - Aucun progrès entre T0 et T1, dans aucun groupe

- Pour la planche B :
 - Une différence significative apparaît à T1 entre PREMA et CTRL
 - Progrès significatif dans le groupe CTRL entre T0 et T1
 - Pas de progrès pour les PREMA entre T0 et T1
- Score d'interférence (TMTB-TMTA) :
 - Différence significative entre CTRL et PREMA
 - Tendance non significative à l'amélioration dans le groupe CTRL
 - Tendance non significative à une dégradation dans le groupe PREMA.

Simon Test :

- Taux de bonnes réponses :
 - Le groupe PREMA a toujours un taux de bonnes réponses inférieurs à celui des CTRL, dans les 2 conditions.
 - Aucune amélioration significative du taux de bonnes réponses dans le groupe CTRL
 - Aucune amélioration dans le groupe PREMA avec même des résultats inférieurs à T1 en situation incongruente/ T0
- Vitesse de bonnes réponses :
 - La différence entre le groupe PREMA et le groupe CTRL n'est plus significative après l'entraînement : les PREMA ont rattrapés les CTRL.
 - Les CTRL ne se sont pas améliorés après l'entraînement,
 - Les PREMA, eux, ont tendance à s'améliorer même si les différences intra-groupes ne sont pas significatives.
- Score d'interférence : aucune différence entre T0 et T1, dans aucun des 2 groupes

Alouette (lecture) :

- Vitesse de lecture :
 - Pas de différence significative entre PREMA et CTRL
 - Progrès significatif dans groupe CTRL
 - Tendance au progrès dans le groupe PREMA,
- Pour les nombres de mots lus en 3 min et de mots lus corrects en 3 min, la différence reste significative entre le Groupe CTRL et le groupe PREMA. Cependant, on note une tendance au progrès presque significative pour le groupe PREMA, qui rattrape les valeurs du groupe CTRL à T0. Les CTRL, eux, n'ont pas progressé entre T0 et T1.

3.3.7.3 Modulation des résultats par la morphologie sulcale de l'ACC

On observe un impact combiné de la morphologie sulcale de l'ACC et du facteur Temps sur la vitesse de réponse des bonnes réponses (RT) au Stop Signal avec pour le groupe PREMA une dégradation entre T0 et T1 des Symétriques et une amélioration entre T0 et T1 chez les Asymétriques CTRL.

Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de la morphologie sulcale de l'ACC sur le Stroop couleur dans nos analyses.

Nous avons mis en évidence un impact de la morphologie sulcale de l'ACC, pour le groupe PREMA, dans la vitesse de traitement de l'interférence locale avec un aspect défavorisant de l'Asymétrie sulcale pour les PREMA/ Sym PREMA et CTRL Sym ou Asym après l'entraînement au CI (T1). Aucun impact de la morphologie sulcale de l'ACC n'est observé à T0, dans aucun des 2 groupes.

L'asymétrie sulcale de l'ACC intervient dans la vitesse de traitement de la planche B (situation nécessitant de la flexibilité cognitive) pour le groupe CTRL, avec une plus grande rapidité pour le groupe symétrique. Ceci n'est pas retrouvé chez les enfants prématurés.

L'asymétrie sulcale de l'ACC est un facteur favorisant pour la vitesse de bonnes réponses au Test de Simon.

L'effet de la morphologie sulcale de l'ACC est observé dans le groupe PREMA, pas dans le groupe CTRL, avec un effet négatif de l'asymétrie sulcale chez les prématurés pour le nombre de mots lus et lus corrects en 3 min.

4 Discussion

L'objectif de notre travail était double 1) mesurer le niveau cognitivo-comportemental, en particulier au niveau attentionnel et exécutif, des enfants grands prématurés (PREMA) et le situer par rapport aux enfants nés à terme (CTRL), puis 2) proposer un programme d'entraînement exécutif informatisé ciblé sur le contrôle inhibiteur afin d'évaluer son efficacité chez les enfants PREMA versus les enfants CTRL. De façon générale, nous avons trouvé que les enfants du groupe PREMA ont un niveau basal moindre que les enfants CTRL, mais ceci n'est pas observé pour tous les tests cognitifs proposés. En outre, l'analyse de la réceptivité à l'entraînement des PREMA est intéressante : elle suggère certaines possibilités d'entraînement dans certains sous domaines spécifiques. Cependant, un bénéfice à l'entraînement est loin d'être observé de façon générale et parfois même l'écart s'est creusé avec les enfants CTRL après l'entraînement.

Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature et seront discutés plus en détail ci-dessous. Enfin, essayer de comprendre pourquoi et comment l'entraînement peut fonctionner dans certains sous domaines et dans certaines populations spécifiques est le véritable enjeu pour envisager des interventions ciblées et donc plus efficaces. La dimension de « remédiation » versus « entraînement » sera discutée pour ce groupe de sujets non typiques, qu'est la population des enfants grands prématurés.

4.1 Discussion des résultats

4.1.1 Niveau cognitif basal des grands prématurés

4.1.1.1 *Des scores cognitifs déficitaires chez les PREMA versus les CTRL*

Dans notre étude, les enfants prématurés présentent en pré-test (T0) à la batterie cognitivo-comportementale des résultats, pour un certain nombre, différents des enfants à terme. Les PREMA ont significativement moins de bonnes réponses dans des tests de contrôle inhibiteur comme le Stop Signal ou le Test de Simon, et ont moins de mots exacts lus à l'Alouette. Ils sont aussi moins rapides que les enfants à terme lors du traitement local/global et au test de Simon. Nous nous attendions à ce que le groupe des enfants prématurés aient des scores inférieurs aux enfants à terme, pour un certain nombre de

tâches. Ceci est **cohérent avec la littérature**, où un déficit exécutif et des difficultés cognitives sont rapportés de façon fréquente chez les enfants nés grands prématurés avec un retentissement dans leurs apprentissages scolaires et leurs vies quotidiennes (Aarnoudse-Moens, Weisglas-Kuperus, Duivenvoorden, van Goudoever, et al., 2013; Aarnoudse-Moens et al., 2009; Allotey et al., 2018; Brydges et al., 2018; Dai et al., 2020; Mulder et al., 2009; Twilhaar et al., 2018, 2020; van Houdt, Oosterlaan, et al., 2019).

4.1.1.2 *Des scores cognitifs parfois similaires chez les PREMA et les CTRL*

Un taux moins important de bonnes réponses ou une vitesse de traitement plus lente par rapport aux enfants à terme n'est pas retrouvé pour tous les tests chez les enfants prématurés : nous avons constaté des résultats équivalents entre les 2 groupes pour le Stroop couleur (taux de bonnes réponses et vitesse de traitement), le traitement global/local (taux de bonnes réponses), le TMT (vitesse) et même en lecture (temps de lecture à l'Alouette). De plus, les scores d'interférences, témoins du conflit cognitif, sont identiques pour les enfants prématurés et les enfants à terme à T0, pour tous les tests. Il faut rappeler que ce **bilan initial est une batterie de tests de psychologie expérimentale et non d'évaluation clinique des compétences cognitives**. Ces tests avaient pour objectif de mesurer le niveau basal, notamment exécutif, des enfants avant l'entraînement afin d'étudier leur réceptivité à l'entraînement au CI, en tentant de mettre en évidence une différence pré et post-entraînement, et non de poser un diagnostic.

Les conditions de passation des batteries comportementales, en situation duale (un enfant et un chercheur APEX), au calme, avec un temps dédié à l'explication des consignes jusqu'à ce qu'elles soient comprises, **ne reflètent pas les conditions de vie réelle** et notamment pas celle d'une situation d'apprentissage ou d'évaluation **scolaire** (groupe classe, information globale sur les consignes, environnement plus bruyant, présence de nombreux distracteurs...). Les problèmes attentionnels sont en effet, au premier plan d'un grand nombre de ces enfants nés très prématurés, et s'observent facilement, en classe, dès la maternelle (Burnett et al., 2019; Fitzallen et al., 2020; Loe et al., 2019; Taylor et al., 2018; Wong et al., 2014). Ainsi les conditions très « favorables » de passation, permettant de s'affranchir de certains troubles attentionnels, peuvent expliquer certains « bons résultats ».

Par ailleurs, notre **population d'étude est une population d'enfants prématurés recrutés sur des critères stricts**, à savoir une scolarité normale et l'absence de déficit

moteur ou cognitif. Le recrutement était basé sur le volontariat des enfants et des familles pour participer à la recherche et non sur des plaintes fonctionnelles comme cela a pu l'être dans d'autres études avec un recrutement d'enfants prématurés avec troubles attentionnels par exemple (van Houdt, Aarnoudse-Moens, et al., 2019; van Houdt et al., 2020b). De facto, notre stratégie exclut les enfants prématurés les plus à risque d'exprimer un déficit exécutif. Nous pouvons supposer que **si nos critères d'inclusion avaient compris des plaintes fonctionnelles de type troubles attentionnels ou comportementaux, et/ou des difficultés scolaires, nous aurions eu un niveau basal plus déficitaire.**

4.1.2 Effets de l'entraînement au CI dans la population des enfants à terme.

4.1.2.1 Effets directs de l'entraînement au CI chez les CTRL

L'analyse de la batterie cognitivo-comportementale, en pré (T0) et post-test (T1) de l'entraînement au CI chez les enfants à terme, montre des résultats intéressants. En effet, après un entraînement au Stroop couleur et à la tâche de Stop Signal, on observe, pour **l'enfant à terme, un effet direct de cet entraînement pour la tâche du Stroop Couleur**, que ce soit sur la vitesse de réponse aux bonnes réponses ou sur le score d'interférence. Ceci confirme, dans certaines conditions, les possibilités d'entraînement du contrôle inhibiteur chez l'enfant à terme, tout venant (Beauchamp et al., 2019; Delalande et al., 2020; Liu et al., 2015; Wilkinson et al., 2020; Zhao et al., 2018) mais aussi chez l'enfant avec TDHA (Johnstone et al., 2012, 2017; Meyer et al., 2020). **Ce bénéfice direct n'est pas retrouvé de façon significative pour la tâche de Stop Signal mais on observe cependant une tendance favorable**, à la fois sur la vitesse et sur le score composite SSRT. Cette absence de bénéfice significatif peut s'expliquer par le fait que cette tâche de Stop Signal est un peu difficile pour des enfants de cet âge, avec la nécessité de prendre en compte une double consigne « répondre le plus vite possible, en faisant le moins d'erreurs possibles », ce qui est difficile à comprendre et à mettre en application : les enfants choisissent soit de « réussir la tâche » et ralentissent pour ne pas faire d'erreur, soit de répondre très vite, au prix d'un nombre d'erreurs important.

4.1.2.2 Effets de transfert de l'entraînement au CI chez les CTRL

La question d'un transfert plus ou moins proche des bénéfices de l'entraînement au CI est intéressant, dans la mesure où l'objectif est d'améliorer des compétences réutilisables dans d'autres contextes et pas seulement d'être plus efficace dans une tâche unique. On observe ainsi, dans notre étude, **pour l'enfant à terme, un effet de transfert de l'entraînement au CI dans une tâche d'attention visuelle** impliquant fortement le contrôle exécutif, comme en témoigne **la réduction de l'interférence visuelle globale lors du traitement des informations locales**. Un transfert s'observe **aussi dans la tâche de flexibilité cognitive du TMT**, avec un progrès significatif dans la vitesse de traitement de la planche B (planche avec interférence) et une tendance à une amélioration du score d'interférence après l'entraînement au CI. **Des progrès en termes de vitesse de lecture** sont aussi observés dans ce groupe CTRL, mais pas en terme d'exactitude. **Ainsi, le protocole APEX apporte des pistes pour un possible entraînement du CI avec des transferts aux autres FE chez l'enfant tout venant**. Ceci est cohérent avec les données récentes de la littérature, où des effets de transfert ont pu être observés, après un entraînement informatisé ciblé sur le CI dans la population des enfants à terme, tout venant ou avec un TDHA (Johnstone et al., 2017; Liu et al., 2015; Zhao et al., 2018). On note tout particulièrement dans l'étude de Zhao, l'effet de transfert sur la mémoire de travail et la flexibilité, après l'entraînement ciblé au CI. Nous ne rentrerons pas plus en détail sur ce chapitre de l'entraînement cognitif de l'enfant bien portant, qui n'est pas le cœur de cette thèse et qui a été traité dans le cadre de 2 autres thèses du laboratoire (Lisa Delalande et Marine Moyon), ainsi que par une grande partie de l'équipe APEX (Delalande et al., 2020; Moyon, 2019) . Il semblait cependant difficile de ne pas l'aborder du tout, puisque que cela sert d'outil de comparaison pour la population des enfants nés grands prématurés, cible de mon travail de recherche.

4.1.3 Effets de l'entraînement au CI des GP sur l'analyse comportementale

4.1.3.1 Effets directs de l'entraînement au CI chez les PREMA

Notre étude ne montre **pas d'amélioration significative générale aux tâches entraînées dans la population des enfants nés grands prématurés, mise à part un gain de vitesse des bonnes réponses au Stroop couleur**, observé aussi chez les CTRL.

Il n'y a pour le Stroop Couleur, pas de bénéfice sur le taux de bonnes réponses, en situation incongruente, et on constate même, des résultats, en situation congruente, inférieurs après l'entraînement au CI. Il n'y a pas non plus de gain sur le score SSRT, témoin de la gestion de l'interférence dans cette tâche. Concernant **le Stop Signal**, il n'y a, non seulement, pas de bénéfice à l'entraînement ciblé au CI pour le groupe PREMA, mais surtout des **résultats moins bons en post-test** par rapport au pré-test, que ce soit pour le taux de bonnes réponses, la vitesse des bonnes réponses ou le score SSRT. L'homogénéité de ces mesures pour le Stop Signal témoigne de la solidité de cette observation. Ainsi, dans cette tâche du Stop Signal, tâche de référence d'évaluation du contrôle inhibiteur moteur, **l'écart se creuse avec les enfants du groupe CTRL**, qui eux semblent s'améliorer sur les 2 items (temps de réponse RT et score composite SSRT) et ainsi pouvoir bénéficier de l'entraînement proposé. Même s'il est vrai, que l'absence de groupe contrôle chez les PREMA nous expose à un effet test- re test non mesurable, cette **observation de possible résultats négatifs après entraînement au CI chez les PREMA**, pour le Stop Signal mais aussi sur un item du Stroop Couleur, nous interroge. Comprendre les mécanismes sous-jacents de ces résultats négatifs nous semble primordial.

L'absence de publications chez l'enfant prématuré d'un entraînement ciblé du CI ne nous permet malheureusement pas de confronter nos résultats. On peut faire l'hypothèse que d'autres équipes aient obtenu des résultats similaires non publiés.

4.1.3.2 Effets de transfert de l'entraînement au CI chez les PREMA

A partir du moment où il n'y a pas d'effet direct de l'entraînement ciblé du CI dans le groupe PREMA sur les 2 tâches entraînées, la question d'un quelconque transfert peut paraître inappropriée. Il nous est cependant paru intéressant de regarder si on observait des effets indirects de cet entraînement du CI sur les mêmes tâches que les CTRL. En effet, l'absence de bénéfice sur les tâches entraînées chez les PREMA peut refléter une lassitude aux tâches entraînées, mais un gain pourrait néanmoins être observé pour d'autres tâches, non entraînées.

Certains bénéfices sont en effet observés dans le groupe PREMA après l'entraînement ciblé du CI.

Comme pour le groupe CTRL, on note une **réduction de l'interférence visuelle des informations globales, lorsque les enfants PREMA portent leur attention sur les**

détails locaux. L'effet de précedence globale (Beaucousin et al., 2013; Poirel et al., 2014a), processus autrement automatique, est très robuste et difficile à moduler ou inverser. Il faut un entraînement local sur plus de 10 000 essais pour que la précedence globale soit inversée en précedence locale chez l'adulte (Dulaney & Marks, 2007). De plus, notre entraînement exécutif ciblé sur le CI **permet, pour certaines tâches (Simon Test et Alouette), au groupe PREMA de se rapprocher ou d'atteindre les scores du groupe CTRL. Au Simon Test,** une différence en terme de vitesse de bonnes réponses existait à T0 entre les 2 groupes et disparaît à T1, avec un groupe CTRL qui n'a pas de gain et un groupe PREMA qui a tendance à s'améliorer entre T0 et T1. **En lecture,** au test de l'Alouette, on observe pour le groupe PREMA, une tendance à l'augmentation du nombre de mots lus et du nombre de mots lus exacts en 3 min, qui permet d'atteindre les valeurs des CTRL à T0, tandis que les enfants du groupe CTRL ne progressent pas entre T0 et T1. **Ces résultats, après un entraînement ciblé sur le CI chez les enfants du groupe PREMA, ouvrent des perspectives intéressantes. Si l'entraînement ciblé du CI dans cette population a un impact sur le traitement global/local, le Simon test et un test de lecture, on pourrait faire l'hypothèse d'un possible bénéfice voire transfert sur l'attention visuelle de ces enfants, par le biais d'un renforcement du CI dans ces différentes tâches. Ceci est particulièrement cohérent avec notre Etude n°1, ou nous avons décrit un déficit d'attention visuelle chez l'enfant né grand prématuré, par le biais d'un déficit du CI pour l'inhibition des distracteurs visuels (Datin-Dorrière, Borst, Guillois, Cachia, & Poirel, 2020). Ceci est aussi en lien avec la littérature riche sur les troubles attentionnels et les troubles des apprentissages scolaires de cette population spécifique (Burnett et al., 2019; Fitzallen et al., 2020; Loe et al., 2019; Taylor et al., 2018; Wong et al., 2014) . Ainsi si nous pouvons répliquer ces résultats, des perspectives d'application de cet entraînement ciblé du CI chez l'enfant grand prématuré pour renforcer son attention visuelle s'ouvrent à nous, pour notamment le soutenir dans ses apprentissages scolaires.**

Cependant, pour nombre de tâches, les résultats ne se sont pas modifiés entre T0 et T1 et les scores d'interférences, comme pour les CTRL, ne se sont pas améliorés après l'entraînement ciblé du CI (Traitement global/local, Simon Test).

Enfin, on observe chez les PREMA, des résultats à T1 inférieurs à ceux de T0 dans plusieurs tâches, comme ce qui est observé pour le Stop Signal : taux de bonnes

réponses plus faibles à T1 vs T0, dans le groupe PREMA, en situation congruente **dans le traitement global** et en situation incongruente dans le **Simon Test**. Au TMT le score d'interférence a tendance à subir une dégradation entre T1 vs T0 dans ce même groupe. Les hypothèses de ces résultats sont multiples : effet délétère de l'entraînement, peu probable, mais **hypothèse très probable d'un effet de lassitude et/ou de découragement des enfants PREMA**.

Ainsi, même si on note des progrès intéressants pour certaines tâches, ouvrant des perspectives pour le renforcement de l'attention visuelle du grand prématuré par le biais d'un entraînement exécutif centré sur le CI (cf. supra), les enfants du groupe PREMA ne semblent pas bénéficier de cet entraînement exécutif informatisé centré sur le CI, autant qu'on aurait pu l'espérer. Ceci est cohérent avec les publications récentes sur l'entraînement cognitif informatisé des enfants nés grands prématurés, que ce soit avec un entraînement ciblé de la mémoire de travail comme Cogmed© ou un entraînement exécutif plus varié, mais de ce fait moins spécifique comme Braingame Brian©. Ainsi les auteurs des toutes dernières publications (2018 et 2020) avec ces 2 logiciels, ne recommandent plus l'usage large de ces logiciels d'entraînements exécutifs, sous cette forme, dans la population des enfants nés grands prématurés (Anderson et al., 2018; van Houdt et al., 2020b) . Notre entraînement exécutif était différent de ces 2 logiciels car ciblé exclusivement sur l'entraînement du CI, du fait de sa place centrale dans les apprentissages. L'absence d'autre publication sur un entraînement exécutif informatisé ciblé sur le CI chez le grand prématuré nous empêche de comparer directement nos résultats mais nous invite à creuser la question du soutien de l'attention visuelle du grand prématuré par un entraînement informatisé ciblé du CI.

4.1.3.3 Hypothèses pour l'absence de bénéfice général à l'entraînement ciblé du CI chez les PREMA

Pour qu'un entraînement cognitif soit efficient, un certain nombre de facteurs sont importants (Shawn Green et al., 2019; Strobach & Karbach, 2020): la motivation, la durée et l'intensité de l'entraînement, le nombre de tâches entraînées, l'adaptation du niveau d'entraînement aux compétences individuelles... Ainsi nous pouvons avancer plusieurs

hypothèses pour cette absence de gain comportemental général à l'entraînement exécutif informatisé chez l'enfant prématuré.

4.1.3.3.1 Motivation

La question motivationnelle dans les entraînements cognitifs est au premier plan.

Tout d'abord, les enfants du protocole APEX ont rapporté un **faible aspect ludique** de l'entraînement, alors qu'il a été souligné l'intérêt de cette approche ludique pour les entraînements cognitifs chez l'enfant (Diamond et al., 2007; Diamond & Lee, 2011; Diamond & Ling, 2016a; Strobach & Karbach, 2020) . Le design des 2 « jeux » était minimaliste, bien différent de l'environnement des jeux vidéo auxquels les enfants sont habitués. Or plusieurs auteurs rapportent l'intérêt pour l'entraînement cognitif informatisé d'un environnement visuel et sonore de « gaming » pour que le participant soit plus immergé dans le jeu, plus engagé dans son entraînement (Anguera & Gazzaley, 2015; Mishra et al., 2016). Comparer cet entraînement du CI à des jeux sur tablette n'était certainement pas adapté à l'imaginaire des enfants. Cependant, même si le participant éprouve plus de plaisir de jeu et d'adhésion à un entraînement cognitif de type « gaming », ce dernier n'est pas toujours plus efficace sur la tâche entraînée ou même en terme de transfert qu'un entraînement non ludique (Mohammed et al., 2017). Et, en effet, les autres logiciels d'entraînement exécutifs informatisés utilisés chez l'enfant comme Cogmed et Braingame Brian, même s'ils ont un design beaucoup plus attractif, plus proche de jeux vidéo et des activités plus variées, n'ont pas permis non plus d'atteindre les objectifs d'entraînements efficaces des FE chez les enfants prématurés (Anderson et al., 2018; van Houdt et al., 2020b).

L'entraînement cognitif informatisé était aussi sans récompense évidente, en dehors du feedback procuré par l'affichage des points sur la tablette à la fin de la séance d'entraînement, considéré par certains auteurs comme un outil de motivation dans la mesure où il affiche une amélioration des performances (Corbalan et al., 2009; Mishra et al., 2016). Des cadeaux étaient offerts à la fin de l'étude, dont la tablette numérique, mais ceci n'était annoncé qu'à la fin de la participation, pour ne pas biaiser la nature de la motivation à la participation à la recherche. Peut-être que l'annonce du cadeau aux enfants en début d'étude aurait permis de renforcer leur motivation, même si celle-ci aurait été plus en lien avec un appât du gain qu'un « intérêt supérieur pour la science ».

Les enfants étaient soumis à un **entraînement** qui par définition était répétitif, voire lassant et qui pouvait même être **décourageant en cas de difficultés ou d'absence de progrès patent pour l'enfant**. L'affichage du score à la fin de chaque entraînement, potentiellement soutenant en cas de progrès (Anguera & Gazzaley, 2015; Corbalan et al., 2009; Mishra et al., 2016) , peut être aussi source d'agacement en l'absence de progrès . Certains auteurs ont en effet noté un impact négatif de plusieurs outils à visée motivationnelle, comme le scoring à la fin des séances d'entraînement cognitif (Strobach & Karbach, 2020). Cette difficulté à gérer son émotion négative liée aux échecs répétés à l'entraînement, qui peut faire écho à d'autres situations de difficultés dans les apprentissages scolaires de ces enfants prématurés, pourrait expliquer certains résultats moins bons après l'entraînement comme pour le Stop signal. **Certains enfants n'ont pas suivi un entraînement de façon assidue et ont manifesté une lassitude lors de l'évaluation cognitivo-comportementale à T1**, pour laquelle il a fallu faire preuve d'encouragements appuyés pour qu'ils la finissent. Ils ont parfois **ouvertement répondu de façon inappropriée ou de façon impulsive** pour certaines tâches répétitives, dans l'objectif affiché de finir le plus vite possible. Certains enfants prématurés ont fait part de leur **lassitude sur le livret d'entraînement** (question posée à chaque séance d'entraînement sur la motivation), **d'autres n'ont pas poursuivi l'étude** (23,5% de perdus de vue à T1 dans le groupe PREMA vs 2.8% dans le groupe CTRL). Toutes ces manifestations d'agacement, d'impulsivité, de difficultés à gérer les émotions négatives, de manque de persévérance et cet abandon de l'entraînement pour près d'un quart d'entre eux, sont à prendre en compte dans le cadre des troubles du comportements décrits chez nombre d'enfants nés prématurés (Fitzallen et al., 2020; Ritchie et al., 2015) avec un impact dans leur vie sociale et dans les apprentissages (Burnett et al., 2019). Toutes ces manifestations comportementales peuvent s'intégrer dans le déficit exécutif global de ces enfants (Loe et al., 2019).

Le coaching par un membre de l'équipe APEX se faisait sous la forme d'un contact téléphonique hebdomadaire avec les parents et **non directement avec l'enfant**. Ceci n'a peut-être pas permis le soutien et l'interaction nécessaire auprès de l'enfant pour renforcer sa motivation (Corbalan et al., 2009; Mishra et al., 2016; Mohammed et al., 2017;

Strobach & Karbach, 2020); un contact même distancié, par vidéo avec l'enfant aurait peut-être été plus efficace .

Enfin la question de la **motivation intrinsèque des parents et des enfants à cette étude** est intéressante à analyser. Les enfants à terme ont été sensibilisés directement au projet de l'étude dans le cadre scolaire ; on peut imaginer que leur motivation était en partie la curiosité et la soif de découverte de l'environnement scientifique. Ils étaient acteurs de la démarche pour participer à l'étude. Concernant le groupe des enfants prématurés, le mode de recrutement était différent, avec une sollicitation directe des parents et indirecte des enfants. La question de la motivation propre des enfants prématurés pour participer à l'étude se pose et le biais de la motivation parentale est à prendre en compte, avec la notion peut être de « service à rendre, au corps médical et à la recherche, pour la prise en charge passée de leur enfant ». Par ailleurs, si le recrutement des enfants, à terme ou prématurés, s'était fait sur des plaintes fonctionnelles (troubles attentionnels, du comportement, difficultés d'apprentissages...), la motivation aurait peut-être été différente, pour les parents et les enfants, avec une attente d'un certain bénéfice direct pour l'enfant.

4.1.3.3.2 Modalités de l'entraînement

Dans toute évaluation des gains liés à un entraînement, se pose la question des **modalités de cette intervention**. L'entraînement au contrôle inhibiteur tel qu'il a été proposé dans notre étude, était-il **insuffisant, en intensité, en durée, pour produire un bénéfice général visible sur le plan comportemental dans la population des enfants nés grands prématurés ? Le niveau d'entraînement était-il bien adapté à chacun des enfants ? Le nombre de tâche était-il optimal ?**

4.1.3.3.2.1 Durée et intensité de l'entraînement

La durée et l'intensité de l'entraînement ont bien sûr des clés importantes pour un bénéfice mesurable d'un entraînement, quel qu'il soit, moteur ou cognitif.

Notre protocole d'entraînement était composé de 20 séances de 15 minutes sur une durée totale de 4 à 5 semaines. Une seule séance par jour était bien sûr recommandée. Ce schéma a été retenu comme un **compromis entre efficacité et acceptabilité** de l'entraînement chez des enfants d'âge scolaire. On peut **s'interroger sur le caractère relativement court de la durée d'une session** au regard de ce qui est pratiqué dans

d'autres études avec des durées d'entraînement cognitif informatisé qui sont plutôt de 30 à 40 min à cet âge-là, avec des périodes d'entraînement parfois plus long, jusqu' à 6-8 semaines (Aarnoudse-Moens et al., 2018; Anderson et al., 2018; Klingberg et al., 2005; Pascoe et al., 2013; Roughan & Hadwin, 2011).

Il est en effet bien admis que c'est la répétition de l'exercice qui permet l'amélioration des performances (Diamond, 2013, 2014; Wujcik, Nowak, & Necka, 2017) et la réduction de l'effort nécessaire pour réussir la tâche. C'est le principe même de l'apprentissage pour automatiser un mécanisme (Chein & Schneider, 2005; Diamond, 2013; Garavan, Kelley, Rosen, Rao, & Stein, 2000). Les courbes d'apprentissages ont classiquement un profil avec un aspect d'abord pointu puis asymptotique au fur et à mesure de l'entraînement (Jolles & Crone, 2012; Loosli, Buschkuehl, Perrig, & Jaeggi, 2012; Wujcik et al., 2017) mais elles peuvent aussi présenter des profils différents selon les individus (Heathcote, Brown, & Mewhort, 2000), avec des pentes plus ou moins pointues... Il est ainsi possible d'imaginer que le schéma d'entraînement retenu pour APEX ne puisse correspondre qu'à une seule partie de la population, en fonction de certaines caractéristiques comme le terme de naissance, le sexe (Delalande et al., 2020; Moyon, 2019), ou le niveau basal avant l'entraînement. Ainsi, peut être que pour obtenir un bénéfice plus général sur le plan comportemental d'un entraînement ciblé du CI chez les enfants grands prématurés, il faudrait leur proposer un schéma d'entraînement différent (plus long ? plus intense ?) de celui des enfants à terme.

4.1.3.3.2.2 Adaptation du niveau d'entraînement aux compétences de l'enfant

L'utilisation d'un logiciel d'entraînement informatisé permettait d'adapter le niveau de l'entraînement de l'enfant à ses résultats précédents, ce qui est montré comme bénéfique dans la littérature (Anguera & Gazzaley, 2015; Diamond, 2013, 2014; Klingberg et al., 2005; Mishra et al., 2016; Plass et al., 2019). Cependant, on peut se questionner sur **l'étalonnage du niveau des entraînements** en tant que tel. Pour être efficace, un entraînement doit être réalisé à un niveau suffisamment élevé pour permettre un progrès lié à l'entraînement, mais il ne doit pas être trop difficile pour être accessible. On parle d'une fenêtre optimale d'accessibilité à l'entraînement quand le sujet est autour de 75-80% de bonnes réponses (Anguera & Gazzaley, 2015; Blumberg & Blumberg, 2014; Howard, 2009; Mishra et al., 2016). Ceci rejoint le concept de fenêtre de développement

proximal de Vygotsky (Kazulin, Kozulin, Gindis, Ageyev, & Miller, 2003). Qu'en était-il dans notre étude pour nos enfants prématurés ? **Un élément de réponse peut être dans le niveau maximal atteint pour les 2 tâches à l'entraînement.** Les analyses préliminaires des entraînements dans le groupe PREMA ont montré un niveau final des entraînements à 1 ou 2/8 niveaux pour le Stop Signal (malgré la reprise des consignes pour cette tâche avec les parents par téléphone) et de 8 /8 niveaux pour le Stroop couleur avec une adhésion à cette tâche bien meilleure. Pour les enfants du groupe CTRL, Marine Moyon rapporte dans sa thèse, un gain de 3.8 niveaux entre le 1^{er} et le dernier jour d'entraînement pour le Stroop Couleur et de 1.1 niveau pour le Stop Signal (Moyon, 2019). **Ainsi, il est fort probable que le niveau de l'entraînement au Stop Signal était trop élevé pour les CTRL mais encore plus, voir inaccessible, pour les PREMA,** ce qui explique que l'on observe qu'une tendance à l'amélioration (et non un résultat très significatif) pour le groupe CTRL et même un résultat négatif chez les PREMA, avec un sentiment d'échec permanent à cette tâche et une lassitude qui en découle. Au vu des niveaux maximaux atteints à l'entraînement au Stroop couleur, **la question se pose dans le sens inverse pour cette tâche et nous aurions pu proposer des niveaux plus difficiles** pour maintenir le challenge jusqu'à la fin de l'entraînement et éviter un phénomène de plafonnement de l'apprentissage (Anguera & Gazzaley, 2015; Blumberg & Blumberg, 2014; Mishra et al., 2016).

4.1.3.3.2.3 Nombre de tâches entraînées

Notre entraînement était basé sur 2 tâches uniquement (Stroop Couleur et Stop Signal). Nous avons fait le choix d'un entraînement ciblé sur le contrôle inhibiteur afin d'étudier l'effet spécifique de l'apprentissage de cette fonction exécutive qui joue un rôle central dans le développement cognitif (Houdé, 2018, 2020; Houde & Borst, 2018; Houdé & Borst, 2015). Certains programmes comme Braingame Brian ont fait le choix d'une diversité plus importante dans l'objectif d'entraîner plus largement les fonctions exécutives pour espérer des transferts plus lointains mais aussi améliorer le caractère ludique, convivial de l'entraînement cognitif. **Les données de la littérature sur cette question d'une meilleure efficacité d'un entraînement focalisé sur une tâche ou d'une combinaison de tâches sont relativement contradictoires.** Certains argumentent que quand différents processus sont entraînés, le progrès est corrélé à la quantité d'entraînement dans chaque domaine, d'autres qu'un entraînement à une multiplicité des

tâches majeure la possibilité de transfert (Aarnoudse-Moens et al., 2018; Diamond, 2014; Diamond & Ling, 2016b; Heathcote et al., 2000; Jolles & Crone, 2012) .

4.1.3.3.2.4 Individualisation des modalités d'entraînement au CI pour les enfants prématurés

Après avoir analysé les différentes modalités de notre programme d'entraînement informatisé ciblé sur le CI, nous pouvons postuler qu'il aurait certainement fallu proposer pour le groupe PREMA un entraînement à un niveau basal plus faible, sur une durée plus longue et/ou avec une fréquence plus élevée pour pouvoir observer des changements plus généraux sur le plan cognitivo-comportemental. La motivation de cette population spécifique aurait dû être approchée de façon différente, en soulignant le potentiel bénéfique direct pour l'enfant. **Ainsi, au lieu de conclure à une faible efficacité ou à une efficacité trop focale, sur quelques tâches spécifiques (attention visuelle) de notre entraînement informatisé ciblé sur le CI pour notre population d'enfants prématurés, nous pourrions conclure à la nécessité de l'individualisation et de l'adaptation de ce programme pour le rendre plus performant** (Plass et al., 2019).

4.1.3.3.3 Modalités de l'évaluation de l'entraînement

La question est aussi celle de l'évaluation de l'impact de cet entraînement, qui doit se faire à un niveau autre que comportemental. C'est tout l'intérêt de coupler ces mesures comportementales aux données IRM pour tenter d'observer des changements liés à l'entraînement à une autre échelle et de comprendre comment l'entraînement peut modifier le fonctionnement cognitif (Jolles & Crone, 2012). Des **résultats encourageants ont été observés en ce sens pour la cohorte APEX à terme**, avec, nous l'avons vu précédemment, des modifications anatomiques (volume et surface cortical) de plusieurs zones du cortex préfrontal après l'entraînement au CI (Delalande et al., 2020) et en IRM fonctionnelle, sur la connectivité au repos (Moyon, 2019; Salvia et al., 2019). Par ailleurs, des études récentes chez l'enfant prématuré ont montré une modification IRM intéressante après un entraînement à la mémoire de travail. Everts, en 2017, a étudié une cohorte d'enfants de 7-12 ans, nés grands prématurés et soumis à un entraînement de la mémoire de travail / versus un groupe contrôle sans intervention. Dans le groupe interventionnel, une diminution significative de l'activation du cortex fronto-pariétal et une amélioration des performances mnésiques sont observées, et pas dans le groupe contrôle. (Everts et al., 2015). Kelly en 2020 discute les effets en IRM

anatomique et fonctionnelle de l'entraînement de la mémoire de travail par Cogmed dans l'étude IMPRINT après avoir objectivé en IRMf, une augmentation du signal Bold en région cingulaire postérieure et dans le précuneus, uniquement dans le groupe Cogmed (Kelly et al., 2020). **Ainsi il conviendra dans la suite de notre travail d'étudier les changements anatomiques et fonctionnelles sur les IRM acquises en pré et post - test de ces enfants PREMA** pour préciser les différences en terme de substrats anatomiques et fonctionnels du réseau du CI entre les enfants à terme et ceux nés prématurés et les modifications observées après l'entraînement au CI chez les PREMA.

4.1.3.3.4 Entraînement versus Remédiation

La question de la conception même de l'entraînement dans une population atypique versus une population saine se pose (Rabipour & Raz, 2012) : ce qui peut fonctionner chez un enfant bien portant, à terme, peut ne pas produire les même effets chez un enfant prématuré dont le développement cérébral a été perturbé au 3^{ème} trimestre (période majeur de développement cérébral) et mis à mal par les conditions de prise en charge en réanimation néonatale inadéquates en terme de stimulations neurosensorielles par rapport aux stades de développement cérébral. Ainsi, même en l'absence de lésions patentes aux ETF, nous savons que des altérations, des modifications de la substance blanche ont eu lieu chez les enfants prématurés entraînant des modifications notamment de connectivité (Cheong et al., 2009; Pecheva et al., 2018; Young et al., 2019). Et la publication du laboratoire par Delalande qui montre des modifications structurelles en IRMa après l'entraînement au CI différentes selon l'âge et le genre des sujets (Delalande et al., 2020), souligne l'hétérogénéité des réponses à ce type d'entraînement en fonction des caractéristiques de chaque sujet et donc potentiellement du caractère prématuré notamment .

Ceci conduit à se poser la question de la **différence conceptuelle entre un entraînement cognitif et une remédiation**. L'**entraînement** permet via la répétition d'une action d'améliorer sa réalisation. Il n'est pas conditionné à la notion de pathologie ou de déficit. Il s'envisage comme une optimisation d'un fonctionnement. Ceci peut ainsi s'appliquer au groupe des **enfants à terme**. Concernant le groupe des enfants prématurés, la question se pose de savoir si on doit concevoir un entraînement ou plutôt une remédiation. En effet une remédiation s'envisage comme la mise en place d'actions pour répondre à un fonctionnement altéré. L'objectif, peut-être, de compenser un déficit

ou de le combler entièrement ou en partie par une amélioration de la fonction altérée. Il peut être aussi d'identifier et mettre en place des stratégies alternatives pour compenser les difficultés induites par un déficit. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient stricts afin de ne pas prendre en compte des pathologies sévères. Pour autant, bon nombre des enfants nés grands prématurés présentaient des difficultés qualifiées de « mineures » (difficultés attentionnelles, comportement parfois plus difficile et difficultés dans les apprentissages de type mémorisation ou raisonnement logique même s'ils n'avaient pas entraîné de redoublement ou d'intervention spécialisée de type RASED). Ces « petites » difficultés sont pour partie d'entre elles, en lien avec un certain degré de déficit exécutif décrit chez nombre de prématurés. **Ainsi l'entraînement du contrôle inhibiteur chez les enfants nés grands prématurés devrait plutôt être qualifié de remédiation et de cet fait sa conception devrait être faite avec une approche différente de celle de l'entraînement d'un enfant sain** (Jolles & Crone, 2012; Plass et al., 2019; Rabipour & Raz, 2012). L'objectif pour les enfants prématurés d'une remédiation exécutive peut être d'améliorer des tâches exécutives spécifiques, à un niveau supérieur à leur état de base, plus ou moins proche du niveau de base des enfants sains à terme, mais elle pourrait aussi s'envisager différemment, en mettant en place des stratégies pour compenser le déficit exécutif plutôt que de la corriger. La mise en place d'aménagements scolaires (document allégé en information, mise en page aidante, intervention en petit groupe ou individuelle) et/ou d'aide à la gestion du comportement et des émotions de ces enfants (apprentissage de l'enfant à reconnaître et gérer ses émotions, ses difficultés, pratique de méthodes de pleine conscience qui favorisent l'attention et la concentration, méthodes de motivation spécifiques...) en sont des exemples. La prise en compte du milieu écologique (école, domicile) semble indispensable (Diamond, 2014; Diamond & Ling, 2016a)

4.1.4 Modulation du motif sulcal de l'ACC sur le contrôle inhibiteur et son entraînement

4.1.4.1 Pas de profil sulcal de l'ACC spécifique dans le groupe PREMA

Notre étude ne montre **pas de profil sulcal de l'ACC spécifique dans le groupe des enfants prématurés, ni de répartition différente** du caractère symétrique ou asymétrique pour ce motif sulcal entre les enfants prématurés et les enfants à terme.

La cinétique de la gyration fœtale est maintenant bien connue, grâce à des études in vivo et post mortem (Dubois et al., 2008) . L'apparition du **sillon cingulaire antérieur, est**

estimé aux alentours de 24-25 SA (Ruiz, Sembely-Taveau, Paillet, & Sirinelli, 2006) ce qui signifie que **son développement survient avant la naissance** des enfants nés grands prématurés. Ainsi, la naissance prématurée ne modifie pas ce motif sulcal. Dubois et ses collaborateurs ont beaucoup travaillé sur la morphologie sulcale des enfants nés prématurés et ils ont pu démontré un impact de cette naissance prématurée sur le développement sulcal post- natal avec des liens entre cette morphologie sulcale, la gravité de la pathologie néonatale et le devenir développemental de ces enfants (Dubois et al., 2019; Kersbergen et al., 2016; Lefèvre et al., 2016). L'étude de la morphologie sulcale d'autres sillons d'apparition plus tardive et ayant un impact sur le CI serait intéressante dans notre population spécifique.

4.1.4.2 Impact du profil sulcal de l'ACC sur le CI et son entraînement dans le groupe PREMA

Nous avons choisi de porter notre attention sur la morphologie sulcale de l'ACC en raison de plusieurs publications du laboratoire qui avaient fait état de **l'importance de cette morphologie de l'ACC (symétrique ou asymétrique) dans l'efficacité du contrôle inhibiteur**, avec un meilleur CI pour les sujets présentant une asymétrie de l'ACC, chez des sujets adultes et enfants sains, au test de Stroop (Borst et al., 2014; Cacia et al., 2014). Il a ainsi été calculé que le facteur de la morphologie sulcale de l'ACC expliquait 14% de la variance au score d'interférence du Stroop Couleur dans la population des sujets sains (Tissier et al., 2018). Cependant, cet **avantage des sujets asymétriques pour l'ACC dans le contrôle inhibiteur n'est pas retrouvé dans certaines populations particulières** comme les sujets bilingues pour lesquels c'est l'inverse qui a été démontré : les sujets bilingues avec une symétrie de l'ACC avaient un meilleur contrôle inhibiteur (Cacia et al., 2017; Del Maschio et al., 2019).

Dans notre étude, nous avons mis en évidence que, pour presque toutes les tâches cognitives, le motif sulcal de l'ACC interagissait avec les performances. La tendance en faveur du profil symétrique ou asymétrique de l'ACC était variable selon les tests, témoin de la spécificité de chaque test et des réseaux neuronaux mis en jeu dans ces différentes tâches cognitives. De façon intéressante, pour certains tests, la **morphologie sulcale de l'ACC n'impactait pas le contrôle inhibiteur de la même façon selon le groupe étudié.** Ainsi pour le TMT, le profil symétrique de l'ACC était favorable pour le groupe CTRL, ce qui n'était pas observé pour le groupe PREMA. Dans le test de lecture de l'Alouette, on observait un impact négatif de l'asymétrie sulcale de l'ACC

dans le groupe PREMA exclusivement, pour le nombre de mots lus et nombre de mots lus exacts. Enfin, fait aussi intéressant, **la morphologie sulcale pouvait non seulement avoir un impact différent sur le CI selon le groupe mais aussi un impact différent sur l'effet de l'entraînement au CI, selon les tests et les groupes.** Pour le Stop Signal, la morphologie sulcale impactait sur les capacités d'entraînement avec un effet favorable de l'asymétrie dans le groupe CTRL et un aspect défavorable pour la symétrie sulcale de l'ACC pour le groupe PREMA. Cet impact sur l'effet de l'entraînement en fonction du motif sulcal est retrouvé pour le groupe PREMA dans la vitesse de traitement de l'interférence locale ou les PREMA Asymétriques ne progressent pas comme les PREMA Symétriques, les CTRL Symétriques et Asymétriques. Ainsi, on peut poser l'hypothèse, que la naissance prématurée, même si elle n'impacte pas directement le motif sulcal de l'ACC, joue sur les réseaux fonctionnels sous-jacents, que ce soit par des facteurs anténataux comme chez les jumeaux homozygotes ou dizygotes (Amiez, Wilson, & Procyk, 2018) ou des facteurs postnataux comme pour les sujets bilingues (Cachia et al., 2017; Del Maschio et al., 2019) et ainsi module l'efficacité du CI et de son entraînement potentiel. Des analyses et études complémentaires seront nécessaires pour préciser ces données préliminaires.

4.2 Points forts de l'étude

4.2.1 Des questions d'actualité

L'intérêt pour les fonctions exécutives chez les enfants nés prématurés a augmenté de façon considérable depuis ces 10 dernières années comme le montrent les publications scientifiques à ce sujet (recherche PUBMED : « executive functions AND preterm ») : 268 publications de 2011 à 2020 versus 42 de 2001 à 2010. Initialement, l'intérêt a été porté sur la description des déficits exécutifs et depuis quelques années la recherche se concentre sur les possibilités d'entraînement ou de remédiation de ces déficits. Notre étude s'inscrit parfaitement dans cette nouvelle tendance.

4.2.2 Population contrôle à terme

L'existence d'un groupe contrôle à terme a permis non seulement de comparer le niveau exécutif basal des grands prématurés à des enfants contrôles, c'est-à-dire à terme, mais surtout d'évaluer la réceptivité de notre programme d'entraînement informatisé centré

sur le CI chez les enfants nés prématurés, avec pour témoin, celle observée chez les enfants à terme. Ainsi comme en témoigne les résultats présentés au-dessus, les deux groupes d'enfants (CTRL et PREMA) ne répondent pas bien pour la tâche du Stop Signal à ce programme d'entraînement, même si le groupe CTRL est un peu plus réceptif, ce qui nous conduit à conclure que des adaptations de niveaux, de consignes, de coaching, de convivialité de l'entraînement sont nécessaires pour espérer une amélioration chez les PREMA, mais aussi chez les CTRL.

4.2.3 *Multi modalité (comportement, imagerie, génétique).*

Le caractère multimodal de cette recherche, avec des acquisitions comportementales, en IRM et des prélèvements génétiques, ouvre de nombreuses perspectives d'analyses non réalisées jusqu'à maintenant, faute de temps. Elles seront développées dans le chapitre « perspectives de recherche ».

4.3 Limites de l'étude

Certaines limites de l'étude ont déjà été évoqué dans la discussion des résultats. Nous ne reviendrons que sur celles qui nous paraissent indispensables de souligner et nous en développerons d'autres.

4.3.1 Faible effectif et hétérogénéité du groupe des enfants prématurés

Le caractère mono centrique et expérimental de l'étude ne nous permettait pas d'avoir un effectif plus important ou un âge gestationnel plus homogène. Il aurait certainement été intéressant de cibler une tranche d'AG plus étroite, par exemple les extrêmes prématurés < 27 SA, connus pour être les plus à risque de troubles neurodéveloppementaux. Cependant, il est souligné depuis plusieurs années que les troubles dysexécutifs, comportementaux et attentionnels ne sont pas réservés aux grands prématurés et que la population importante numériquement d'enfants moins prématurés « late preterms » nécessite aussi d'être étudiée et bien suivie (Cheong et al., 2017; Favrais & Saliba, 2019; Martínez-Nadal & Bosch, 2020; You, Shamsi, Hao, Cao, & Yang, 2019). De plus le caractère monocentrique de l'étude permettait de limiter l'effet site avec une certaine harmonisation des passations et des modalités d'entraînement, forcément plus difficile à obtenir dans une étude multicentrique. Pour finir, notre étude avait un caractère

expérimental et n'avait pas pour vocation une évaluation à plus grande échelle de ce programme d'entraînement exécutif centré sur le CI. Ceci sera peut-être une étape envisageable ultérieurement, après l'étude des modifications en imagerie en lien avec cet entraînement pour mieux comprendre les mécanismes mis en jeu qui permettront des modifications des différentes modalités de l'entraînement informatisé ciblé du CI pour le rendre plus efficient dans la population PREMA.

4.3.2 Absence de groupe de prématurés contrôle

Le design de notre étude et les capacités de recrutement dans le cadre de notre protocole expérimental mono centrique, ne nous permettaient pas d'avoir, en plus du groupe contrôle à terme, un groupe d'enfants nés prématurés contrôle, c'est-à-dire sans entraînement au CI et/ou avec programme sur tablette de connaissances générales (cf. groupe contrôle actif CA à terme). Ceci aurait été intéressant pour tester les effets test re-test au sein de notre groupe PREMA. La conceptualisation de l'étude était celle d'une approche de recherche fondamentale avec pour objectifs de décrire et comprendre les modifications comportementales et cérébrales en réponse à un entraînement au contrôle inhibiteur et non d'une application de remédiation cognitive pour une population pathologique.

4.3.3 Nombreux perdus de vue en post –test dans le groupe PREMA

Il est à noter que nous avons eu un **nombre très important de perdus de vue en post-test dans le groupe des enfants prématurés (8/34 soit 23.5%)**, bien plus important que dans le groupe CTRL (1/35 soit 2.8%) ce qui questionne sur la faisabilité d'un entraînement informatisé ciblé du CI et de son évaluation selon les modalités employées dans le protocole. Il y avait certainement des **considérations géographiques** : le recrutement des enfants prématurés était régional alors que celui des enfants à terme était limité à la région caennaise. Un autre élément d'explication est certainement le **mode de sélection indirecte des enfants du groupe PREMA avec une motivation** des enfants **moindre** que dans le groupe contrôle. Enfin, **l'ensemble du protocole était trop lourd pour certains enfants du groupe PREMA**, conduisant à une motivation modeste et au découragement, tout ceci étant à mettre en lien avec le profil comportemental des enfants nés grands prématurés (Burnett et al., 2019; Fitzallen et al., 2020; van Houdt, Aarnoudse-Moens, et al., 2019).

4.4 Perspectives de recherche APEX

4.4.1.1 *Tâches comportementales*

Nous nous sommes focalisés sur l'analyse de 6 tâches uniquement, principalement sur les 2 tâches entraînées et sur l'attention visuelle, en lien avec notre Etude n°1. Nous avons cependant inclus aussi une tâche de flexibilité (TMT) pour évaluer un potentiel effet de transfert entre FE et une tâche de lecture, pour faire le pont avec les apprentissages scolaires mais aussi l'attention visuelle. Mais la batterie complète d'APEX comprenait plus de **20 tâches, ce qui nous** laisse la possibilité de nombreuses analyses complémentaires pour **mesurer plus précisément le niveau basal des PREMA, mais aussi l'impact de l'entraînement proposé sur d'autres tâches**, impliquant le CI mais aussi la mémoire de travail, la flexibilité et enfin des compétences plus générales, plus scolaires comme l'arithmétique et l'orthographe.

4.4.1.2 *Analyse de l'entraînement cognitif sur tablette*

Nous n'avons pas pour le moment, exploité toutes les **données stockées dans les tablettes d'entraînement** afin de mesurer plus précisément qu'avec le livret de passation de l'enfant, le niveau atteint au cours des entraînements, pour les 2 tâches. Ceci nous donnera des renseignements intéressants comme les courbes d'apprentissages du groupe PREMA aux 2 tâches. Ceci nous apportera très certainement des pistes pour mieux comprendre le trop modeste effet comportemental observé dans ce groupe PREMA, et nous guidera pour adapter ce programme exécutif informatisé ciblé sur le CI pour notre population d'étude.

4.4.1.3 *Imagerie*

Tout d'abord, comme nous l'avez évoqué ci-dessus, il serait intéressant de répliquer **l'étude de la gyration** faite pour l'ACC, pour le **gyrus frontal inférieur, autre zone clé du contrôle inhibiteur**. En effet, une publication du laboratoire (Tissier et al., 2018) rapporte, dans une population typique, d'adolescents et d'adultes nés à terme, non seulement l'impact de l'asymétrie sulcale de l'ACC mais aussi celle du gyrus frontal inférieur dans l'efficacité du CI, même si la part jouée par le gyrus frontal inférieur semble

être dans une moindre mesure, dans cette population typique. En effet, même si ces variantes morphologiques prises individuellement n'ont pas un effet majeur, leur association peut intervenir pour une part non négligeable de la variance de l'efficacité du CI. De plus, le gyrus frontal inférieur **apparaît autour de 28-29 SA, c'est à dire en période postnatale, pour les extrêmes grands prématurés**. Si on s'appuie sur les publications de l'équipe de J Dubois sur la gyration de l'enfant prématuré (Dubois et al., 2019; Kersbergen et al., 2016; Lefèvre et al., 2016) on peut faire l'hypothèse d'un impact de la prématurité sur cette gyration du sillon frontal inférieur et ainsi un retentissement sur l'efficacité du CI chez le très grand prématuré. L'impact de la morphologie du gyrus frontal inférieur dans l'efficacité du CI pourrait être plus important dans la population atypique des grands prématurés que dans la population à terme.

Ensuite, comme évoqué aussi précédemment, du fait de l'importante **plasticité cérébrale** pendant l'enfance, il conviendra de rechercher des modifications cérébrales **dans les régions impliquées dans le CI**, sur les séquences **d'IRM anatomiques** (analyses en surface et en volume) **dans la population des enfants prématurés**, puisque des modifications même subtiles, ont été observées dans le cortex préfrontal après le même entraînement informatisé ciblé du CI, dans notre population CTRL à terme (Delalande et al., 2020). Pareillement, sur les **IRM de diffusion**, l'analyse de la connectivité **en pré et post-entraînement pour** ce groupe d'enfants sera nécessaire, puisque là aussi des modifications ont été observés pour notre groupe CTRL après notre entraînement cible sur le CI (Moyon, 2019; Salvia et al., 2019). Les données d'imagerie déjà publiées après entraînement cognitif chez l'enfant prématuré, vont aussi dans ce sens de la neuroplasticité après un entraînement exécutif de l'enfant prématuré (Everts et al., 2015; Kelly et al., 2020).

4.4.1.4 *Analyses génétiques*

Des prélèvements salivaires destinés à des analyses génétiques ultérieures ont été réalisés lors des passation APEX pour les enfants des groupe PREMA et CTRL. Il serait intéressant d'étudier la **variabilité des gènes impliqués dans le système dopaminergique** (COMT, DAT1, DRD2) **et la cognition** (Bari & Robbins, 2013; Bolton et al., 2010; Colzato, van den Wildenberg, Van der Does, & Hommel, 2010; Fagundo et al., 2014; Lewis et al., 2019; Ott & Nieder, 2019) et plus **précisément l'impact du polymorphisme dopaminergique dans l'efficacité exécutive et à la réceptivité à l'apprentissage au contrôle**

inhibiteur chez l'enfant prématuré? La naissance prématurée et l'expérience postnatale en réanimation néonatale, source de stress catécholinergique, entraînent-elles des modifications épigénétiques qui pourraient avoir un impact ultérieur chez ces enfants (et même leur descendance) sur les fonctions exécutives et la réceptivité à leur entraînement ? Ensuite, **l'étude des gènes impliqués dans la plasticité cérébrale et ayant un impact sur la cognition** – comme BDNF (Söderqvist, Matsson, Peyrard-Janvid, Kere, & Klingberg, 2014), NLGN/NRXN (Dean & Dresbach, 2006), SHANK3 ((MacLeod et al., 2012)APOE (Shaw et al., 2007) et FOXP2 (Lieberman, 2009)(Lieberman, 2009), prévue pour les enfants à terme, prend tout son sens dans la population des grands prématurés. Essayer de comprendre les variations génétiques pouvant impacter la plasticité cérébrale liée à la fois à la prématurité et à l'apprentissage au contrôle inhibiteur est une perspective passionnante. **Pour aller plus loin, certains auteurs évoquent même la possibilité de scores polygéniques de la prématurité**, basés sur des études du génome de l'enfant prématuré, voir même de sa mère (Wadon, Modi, Wong, Thapar, & O'Donovan, 2020)...

4.4.1.5 Etude ancillaire : APEX anesthésie

Le protocole APEX a aussi permis de réaliser une étude ancillaire translationnelle sur l'impact neurodéveloppemental de l'anesthésie dans la petite enfance, avec une **composante préclinique chez le rat et une composante clinique chez l'enfant**, apportée par les **enfants à terme du groupe APEX**. Cette recherche en comportement et en IRM, a été faite en collaboration avec l'équipe du Pr Vivien et le Dr Jean Philippe Salaun, au GIP Cyceron. Un article issu de cette collaboration vient d'être soumis (cf production scientifique). Un projet collaboratif entre les 2 équipes, en lien avec cette question de l'effet de l'anesthésie pendant la petite enfance sur le neurodéveloppement, est en cours (soumission d'une lettre d'intention à l'ANR fin 2020).

Discussion générale et Conclusion

La **prématurité est un problème de santé publique** mondial qui concerne 10% des naissances dans le monde (Chawanpaiboon et al., 2019). Des progrès médicaux considérables ont eu lieu, permettant une réduction de la mortalité de ces enfants, mais la morbidité liée à la prématurité reste, à l'heure actuelle, encore importante à court, moyen et long terme (Ancel et al., 2015; Pierrat et al., 2017). **Les conséquences neurodéveloppementales de la prématurité sont majeures** avec pour nombre d'enfants prématurés des **difficultés cognitives, comportementales et sociales, avec un retentissement important dans leurs vies quotidiennes et celles de leurs familles** (Aarnoudse-Moens et al., 2009; Allotey et al., 2018; Baumann et al., 2016; Brydges et al., 2018, 2018; Gire et al., 2019; Saigal, 2016; Saigal & Tyson, 2008; Twilhaar et al., 2018, 2019).

Les avancées en psychologie et neurosciences cognitives du développement depuis plus de 100 ans, de Binet à Houdé, en passant par Piaget, ont permis d'appréhender les mécanismes sous tendant le **développement cognitif dans l'enfance** (Houdé, 2018, 2020) et, au centre de celui-ci, la description des fonctions exécutives avec Diamond (Diamond, 2013). Parmi les 3 **fonctions exécutives** considérées comme principales, le **contrôle inhibiteur** joue un rôle primordial dans l'ensemble du raisonnement logique et est considéré comme la **Pierre angulaire des apprentissages** (Borst, Aïte, & Houdé, 2015; Houdé & Borst, 2015), grâce des approches en neurosciences cognitives (Houdé et al., 2011; Houdé & Borst, 2014).

Ainsi, les difficultés neurodéveloppementales des enfants nés grands prématurés ont été étudiées sous cet angle : **le déficit exécutif des enfants nés grands prématurés** est maintenant bien documenté, avec de nombreuses méta-analyses (Aarnoudse-Moens et al., 2012; Brydges et al., 2018; Hanna Mulder et al., 2009; van Houdt, Oosterlaan, et al., 2019). **Ce déficit exécutif est au centre du phénotype du prématuré et de ses difficultés d'apprentissages, tant d'un point de vue cognitif que comportemental ou social** (Burnett et al., 2019; Fitzallen et al., 2020; Loe et al., 2014, 2019; McBryde et al., 2020; Taylor & Clark, 2016; Twilhaar et al., 2019).

Mon travail de thèse s'est donc construit autour de la place centrale du déficit du contrôle inhibiteur dans les apprentissages des enfants d'âge scolaire nés grands prématurés et sur la question du possible entraînement informatisé de ce CI dans cette population spécifique.

Dans notre Etude N°1 (Datin-Dorrière et al., 2020), nous avons choisi pour illustrer le déficit exécutif de l'enfant né grand prématuré de nous **focaliser sur une tâche d'attention visuelle**, fonction centrale dans notre monde d'images, au centre des apprentissages de l'enfant, et **qui implique de façon majeure le contrôle inhibiteur** pour sélectionner les informations utiles et ignorer les distractions visuelles environnantes (Poirel et al., 2014b). Si la fonction de traitement visuel local était conservée chez les enfants du groupe prématuré, **nous avons mis en évidence un déficit maturatif de l'attention visuelle du grand prématuré, avec un phénomène de précedence locale (comme chez l'enfant très jeune), plutôt qu'un phénomène de précedence globale**, comme observé chez les enfants contrôle, du même âge, mais nés à terme. Cette bascule maturative, de la précedence locale à globale a normalement lieu vers l'âge de 6 ans, chez l'enfant tout venant (Beaucousin et al., 2013; Krakowski et al., 2016; Poirel et al., 2011, 2008). Nous avons aussi mis en évidence chez les enfants prématurés **un déficit du contrôle inhibiteur avec un ralentissement significatif de la vitesse de traitement dès la présence d'un certain nombre de distracteurs visuels par rapport aux enfants prématurés**. Ainsi, avec une seule tâche d'attention visuelle, nous avons pu illustrer un déficit du contrôle inhibiteur dans notre groupe d'enfants d'âge scolaire, nés grands prématurés.

La possibilité d'entraînement et de renforcement des fonctions exécutives pour optimiser le fonctionnement exécutif global et favoriser les apprentissages a été exploré dans de nombreuses études, dès l'âge préscolaire, mais aussi ultérieurement dans l'enfance et l'adolescence chez des enfants tout venants ou issus de milieux défavorisés, ou bien encore présentant des troubles de type TDHA ou un déficit en mémoire de travail. Des programmes avec des modalités très différentes ont été proposés, allant d'intervention généraliste en milieu scolaire comme les « Tools of the Minds » ou la méthode Montessori, à des interventions beaucoup plus spécifiques et ciblées comme des entraînements cognitifs informatisés, en passant par la pratique de la pleine conscience,

de sport ou de musique (Diamond et al., 2007; Diamond & Lee, 2011; Diamond & Ling, 2016a).

En se focalisant sur les entraînements exécutifs informatisés, nous observons qu'ils sont soit ciblés sur la mémoire de travail (Dunning et al., 2013; Hovik et al., 2013; Klingberg et al., 2005) soit basés sur un entraînement général des 3 FE (de Vries et al., 2015; Doyis et al., 2015; Prins et al., 2013). Les résultats, rapportés par chaque auteur mais aussi sous la forme de plusieurs méta-analyses, sont variables avec des bénéfices sur la fonction entraînée le plus souvent, parfois des effets de transferts proches, mais rarement de permanence des bénéfices à long terme (Kassai, Futo, Demetrovics, & Takacs, 2019b; Melby-Lervåg & Hulme, 2013; Melby-Lervåg et al., 2016b; Rapport et al., 2013; Spencer-Smith & Klingberg, 2015). **Peu d'études (moins de 10) ont porté sur un entraînement exécutif informatisé de l'enfant et l'adolescent qui se focaliserait principalement sur le contrôle inhibiteur** (Beauchamp et al., 2019; Johnstone et al., 2012, 2017; Liu et al., 2015; Meyer et al., 2020; Wilkinson et al., 2020; Zhao et al., 2018), **ce qui est étonnant vu la place centrale de ce dernier dans les mécanismes de raisonnements logiques et d'apprentissages** (Borst et al., 2015; Houde & Borst, 2018; Houdé & Borst, 2015).

Concernant les enfants nés grands prématurés, les programmes utilisés pour soutenir leurs fonctionnements exécutifs se sont eux aussi essentiellement focalisés sur l'entraînement de la mémoire de travail, avec le logiciel Cogmed®, **ou sur une approche générale d'entraînement** de l'ensemble des FE avec le logiciel Braingame Brian®. **Les résultats de ces programmes sont décevants chez l'enfant prématuré** (Aarnoudse-Moens et al., 2018; Anderson et al., 2018; Grunewaldt et al., 2013; Grunewaldt et al., 2016; Lee et al., 2017; Løhaugen et al., 2011; Pascoe et al., 2013; van Houdt et al., 2020b).

Dans notre Etude N°2 multi-niveau (comportement, imagerie multimodale et génétique), nous avons ainsi proposé à 30 enfants nés grands prématurés, d'âge scolaire (9-10 ans), **un programme d'entraînement exécutif informatisé ciblé sur le contrôle inhibiteur**, en utilisant 2 tâches bien connues en psychologie comportementale : le Stroop couleur et le Stop Signal. **Il s'agissait, à notre connaissance, de la première étude à se focaliser sur l'entraînement du contrôle inhibiteur, dans la population des enfants prématurés.**

Des résultats comportementaux intéressants ont émergé pour notre population d'enfant prématuré, notamment en ce qui concerne l'attention visuelle et la lecture. Ces améliorations, après un entraînement exécutif informatisé centré sur le contrôle inhibiteur, sont à prendre en compte dans la mesure où ces fonctions sont primordiales dans le cadre des apprentissages scolaires. Ces résultats sont aussi à mettre en lien avec ceux de notre première étude ciblée sur l'efficacité moindre du contrôle inhibiteur lors de l'attention visuelle chez l'enfant prématuré (Datin-Dorrière et al., 2020). Toutes ces données sont ainsi cohérentes, vont dans le même sens, **et suggèrent qu'un entraînement ciblé sur le contrôle inhibiteur chez l'enfant né grand prématuré pourrait induire une amélioration de la résistance aux informations visuelles non pertinentes/distractrices, ce qui pourrait avoir des répercussions bénéfiques dans le cadre des activités scolaires de ces enfants** : les aider à suivre les consignes d'un exercice, à focaliser leur attention sur le tableau sans être distrait par les informations environnantes, etc. Ces perspectives sont encourageantes et nécessiteront des études complémentaires pour confirmer ces applications possibles, afin d'affiner les modalités de cet entraînement informatisé du contrôle inhibiteur pour le rendre le plus efficient possible au sein de cette population spécifique.

Cependant, les effets comportementaux de notre entraînement exécutif informatisé et ciblé sur le CI semblent dans l'ensemble modestes dans notre groupe PREMA, nous n'avons en effet pas réussi à montrer un bénéfice comportemental pour l'ensemble des 6 tâches cognitives étudiées. Des analyses complémentaires comportementales seront également nécessaires afin d'affiner nos conclusions (par exemple considérer et intégrer dans les analyses l'efficacité des sessions d'entraînement, afin de déterminer si certains enfants qui ont obtenu de bonnes performances lors l'entraînement bénéficient d'un transfert sur d'autres tâches, en comparaison avec les enfants auprès desquels l'entraînement aurait été moins réussi). **Des analyses approfondies des données anatomiques et fonctionnelles, sur les IRM déjà acquises en pré- et post-test sont également souhaitables, afin de rechercher des modifications cérébrales infra cliniques, dans les régions impliquées dans le contrôle inhibiteur et secondaires à l'entraînement cognitif.** Les résultats préliminaires chez l'enfant à terme dans notre cohorte APEX vont dans ce sens (Delalande et al., 2020; Moyon, 2019; Salvia et al., 2019) et d'autres études chez l'enfant prématuré,

après entraînement exécutif suggèrent une neuroplasticité possible après l'entraînement exécutif chez l'enfant né prématuré (Everts et al., 2015; Kelly et al., 2020). Ces analyses permettront aussi de mieux comprendre les mécanismes neuroplastiques qui sous-tendent l'apprentissage du contrôle inhibiteur. **L'analyse de la morphologie sulcale du gyrus cingulaire antérieur chez les enfants prématurés a aussi permis de mettre en évidence, comme chez l'enfant à terme** (Borst et al., 2014; Cuchia et al., 2014; Del Maschio et al., 2019; Tissier et al., 2018), **des liens entre cette morphologie et l'efficience du CI. L'analyse complémentaire de la morphologie du gyrus frontal inférieur** et de son impact dans le CI, rentrerait aussi dans ce cadre. Pour finir, on pourrait imaginer que l'intégration de données multi-niveaux (génétique, IRM, comportement) pourrait potentiellement permettre de développer des biomarqueurs pronostics au niveau individuel, c'est-à-dire qui cibleraient les enfants pour lesquels un entraînement exécutif centré sur le CI, serait efficient.

Nous ne sommes cependant pas tout à fait étonné des résultats comportementaux observés dans notre population d'enfants nés prématurés et nous l'avons déjà souligné, les auteurs des études récentes sur l'entraînement cognitif informatisé des enfants nés grands prématurés ne recommandent plus, depuis peu de temps, l'usage large de ces logiciels d'entraînement exécutifs dans la population des enfants nés grands prématurés (Kelly et al., 2020; van Houdt et al., 2020b). Ainsi, étant donné que nos modalités d'entraînement étaient bien différentes des 2 programmes évoqués ci-dessus (focalisation sur le CI, comme acteur majeur du système exécutif, dans notre cas, versus entraînement ciblé de la mémoire de travail pour Cogmed © ou un programme exécutif plus généraliste avec l'entraînement des 3 FE pour Braingame Brian©), **il pourrait exister une place pour un entraînement spécifique du CI dans la population des enfants nés grands prématurés, avec un aménagement de ses modalités d'application à explorer et à adapter (durée, intensité, coaching...) pour le rendre plus efficient, tout en tenant compte des réserves émises sur les entraînements cognitifs informatisés tels qu'ils ont été conçus jusqu'à maintenant. Cette démarche devrait s'intégrer ou s'accompagner d'autres modalités d'intervention pour permettre la remédiation exécutive des enfants nés grands prématurés.** Diamond et Lee en 2011 soulignaient déjà que de se focaliser sur l'entraînement spécifique des fonctions exécutives était moins performant, chez les enfants de 4 à 12 ans, que les programmes qui intégraient les composantes émotionnelles et sociales (programme

scolaire, en groupe de type Montessori ou le programme Tools of the Mind en Amérique du nord) et les composantes psychomotrices comme la pratique du yoga ou des arts martiaux (Diamond & Lee, 2011). Diamond and Ling en 2016 concluaient que le moyen de stimuler les fonctions exécutives passait par la **prise en compte de toutes les composantes de l'enfant, émotionnelles, sociales et physiques** (Diamond & Ling, 2016b). Ceci est certainement encore plus important pour la population spécifique des grands prématurés pour laquelle c'est l'ensemble du neurodéveloppement, dans toutes ses composantes cognitives, comportementales et sociales qui est impactée par la naissance prématurée (Allotey et al., 2018; Brydges et al., 2018; Dai et al., 2020; van Houdt, Oosterlaan, et al., 2019). La méta-analyse récente de Scionti en 2020, sur l'entraînement cognitif des jeunes enfants pour optimiser leur fonctionnement exécutif, porte sur 30 études publiées entre 2009 et 2019 sur des enfants de 3 à 6 ans confirme cette tendance (Scionti, Cavallero, Zogmaister, & Marzocchi, 2020). Scionti souligne qu'à cet âge-là, le bénéfice de l'entraînement cognitif aux FE en groupe (école, par exemple) est deux fois plus efficace que l'entraînement individuel. La motivation entre pairs, l'interaction avec les autres enfants est particulièrement un appui non négligeable. Par ailleurs, dans cette même étude, le caractère non-informatisé de l'entraînement apportait un bénéfice plus important : l'utilisation de jeu de cartes, d'activités de psychomotricité globale ou fine à cet âge-là semble plus efficace que le recours à un ordinateur. Élément intéressant : le bénéfice était plus important pour les enfants à risque neurodéveloppementaux (TDHA ou milieux socioéconomiques plus défavorisés), même si les enfants à développement classique bénéficient aussi, mais dans une moindre mesure, de cet entraînement. La durée globale de l'entraînement était aussi un effet modulateur dans cette méta-analyse puisque pour avoir un effet, un entraînement cognitif des FE doit s'inscrire dans la durée. Enfin, le fait que le bénéfice de l'entraînement exécutif porte sur l'ensemble des FE était discuté avec l'argument retenu que les différentes fonctions exécutives sont moins nettement identifiées, moins spécifiques à 3-6 ans que plus tard dans l'enfance ou l'adolescence. L'hypothèse d'un effet de transfert plus facile aux âges précoces est donc proposée.

Ainsi, il semble qu'il faille envisager pour la population des enfants nés prématurés des programmes de soutien des fonctions exécutives, relativement précoces, assez généraux, ludiques, prenant en compte les dimensions froides mais aussi chaudes,

émotionnelles et sociales des FE. Ces programmes devraient être intégrés à la vie quotidienne des enfants et se dérouler sur une période suffisamment longue. L'entraînement exécutif informatisé centré sur le CI, pourrait trouver une place dans un programme global, comme une modalité complémentaire et non unique.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour préciser les possibles combinaisons d'interventions de soutien aux FE, dans cette population vulnérable des enfants nés grands prématurés et leurs meilleures fenêtres d'application.

Des exemples de programmes multimodaux de remédiation motrice ou cognitive existent déjà dans d'autres contextes ou pathologies, à des âges différents de la vie, avec un volet social et une implication familiale (Huang et al., 2018; Meng et al., 2020). Cette conception de programme ayant pour objectif le soutien au neurodéveloppement global, dans toutes ses dimensions, adapté à l'individualité de chaque enfant, centré sur ce dernier et sur sa famille, est considérée comme le meilleur soutien pour l'enfant, nous ramène à la période néonatale des enfants prématurés. Ainsi, en amont de tous les programmes proposés aux enfant prématurés, en termes d'entraînement, de rééducation ou de remédiation, se pose la question des **stratégies de préventions périnatales des troubles du neurodéveloppement en cas de naissance prématurée**. De nombreux progrès médicaux et techniques dans la prise en charge périnatale de ces enfants ont déjà eu lieu : stratégie de naissance inborn, corticothérapie et sulfate de Mg²⁺ anténataux, monitoring postnatal, soutien respiratoire et nutritionnel optimaux. D'autres sont certainement à venir, comme la piste de l'érythropoïétine à visée neuroprotectrice par exemple (Jakab et al., 2019; Natalucci et al., 2016). **Une autre voie essentielle de prévention est l'ensemble des stratégies des soins de développement appliqués en période néonatale comme la pratique du peau à peau, de la méthode kangourou et du programme NIDCAP**. Les données scientifiques sur les bénéfices neurodéveloppementaux de ces techniques et programmes de soins de développement en témoignent (Als et al., 2012; Als & McAnulty, 2011; Charpak et al., 2017; McAnulty et al., 2010; Moody, Callahan, Aldrich, Gance-Cleveland, & Sables-Baus, 2017; Ohlsson & Jacobs, 2013; Wielenga et al., 2008). **Les parents, considérés dans ces programmes comme soutien principal au neurodéveloppement de l'enfant**, sont remis au centre de la prise en charge de ces enfants. Nous pouvons postuler que les liens parents-enfant (attachement et bonding) créés pendant cette période néonatale (Kommers, Oei, Chen, Feijs, & Bambang Oetomo, 2016) permettront ensuite une attention particulière et un

soutien au neurodéveloppement de ces enfants grands prématurés tout au long de leur petite enfance...

« *Want to optimize executive functions and academic outcomes? Simple, just nourish the human spirit* » (Diamond, 2014).

Bibliographie

- Aarnoudse-Moens, Cornielieke S. H., Duivenvoorden, H. J., Weisglas-Kuperus, N., Van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2012). The profile of executive function in very preterm children at 4 to 12 years. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *54*(3), 247-253. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04150.x>
- Aarnoudse-Moens, Cornielieke S. H., Twilhaar, E. S., Oosterlaan, J., van Veen, H. G., Prins, P. J. M., van Kaam, A. H. L. C., & van Wassenaer-Leemhuis, A. G. (2018). Executive Function Computerized Entrainement in Very Preterm-Born Children: A Pilot Study. *Games for Health Journal*, *7*(3), 175-181. <https://doi.org/10.1089/g4h.2017.0038>
- Aarnoudse-Moens, Cornielieke Sandrine Hanan, Weisglas-Kuperus, N., Duivenvoorden, H. J., Oosterlaan, J., & van Goudoever, J. B. (2013). Neonatal and parental predictors of executive function in very preterm children. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, *102*(3), 282-286. <https://doi.org/10.1111/apa.12101>
- Aarnoudse-Moens, Cornielieke Sandrine Hanan, Weisglas-Kuperus, N., Duivenvoorden, H. J., van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2013). Executive Function and IQ Predict Mathematical and Attention Problems in Very Preterm Children. *PLoS ONE*, *8*(2), e55994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055994>
- Aarnoudse-Moens, Cornielieke Sandrine Hanan, Weisglas-Kuperus, N., Goudoever, J. B. van, & Oosterlaan, J. (2009). Meta-Analysis of Neurobehavioral Outcomes in Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics*, *124*(2), 717-728. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2816>

- Aïte, A., Berthoz, A., Vidal, J., Roëll, M., Zaoui, M., Houdé, O., & Borst, G. (2016). Taking a Third-Person Perspective Requires Inhibitory Control: Evidence From a Developmental Negative Priming Study. *Child Development, 87*(6), 1825-1840. <https://doi.org/10.1111/cdev.12558>
- Aïte, A., Cassotti, M., Linzarini, A., Osmont, A., Houdé, O., & Borst, G. (2018). Adolescents' inhibitory control: keep it cool or lose control. *Developmental Science, 21*(1). <https://doi.org/10.1111/desc.12491>
- Allan, J. A. (2017). *An analysis of Daniel Kahneman's Thinking, fast and slow*. London: Macat International Ltd.
- Allotey, J., Zamora, J., Cheong-See, F., Kalidindi, M., Arroyo-Manzano, D., Asztalos, E., ... Thangaratinam, S. (2018). Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 125*(1), 16-25. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14832>
- Alloway, T. P., Gathercole, S. E., Willis, C., & Adams, A.-M. (2004). A structural analysis of working memory and related cognitive skills in young children. *Journal of Experimental Child Psychology, 87*(2), 85-106. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2003.10.002>
- Als, H., Duffy, F. H., McAnulty, G., Butler, S. C., Lightbody, L., Kosta, S., ... Warfield, S. K. (2012). NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. *Journal of Perinatology, 32*(10), 797-803. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.201>
- Als, H., Heidelise, & B. McAnulty, G. (2011). The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC):

- Comprehensive Care for Preterm Infants. *Current Women's Health Reviews*, 7(3), 288-301. <https://doi.org/10.2174/157340411796355216>
- Amiez, C., Wilson, C. R. E., & Procyk, E. (2018). Variations of cingulate sulcal organization and link with cognitive performance. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32088-9>
- Ancel, P.-Y., Goffinet, F., Kuhn, P., Langer, B., Matis, J., X, H., ... M, K. (2015). Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatrics*, 169(3), 230-238. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3351>
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 8(2), 71-82. <https://doi.org/10.1076/chin.8.2.71.8724>
- Anderson, P. J., Lee, K. J., Roberts, G., Spencer-Smith, M. M., Thompson, D. K., Seal, M. L., ... Pascoe, L. (2018). Long-Term Academic Functioning Following Cogmed Working Memory Entraînement for Children Born Extremely Preterm: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*, 202, 92-97.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.003>
- Andersson, U. (2008). Working memory as a predictor of written arithmetical skills in children: The importance of central executive functions. *British Journal of Educational Psychology*, 78(2), 181-203. <https://doi.org/10.1348/000709907X209854>
- Anguera, J. A., & Gazzaley, A. (2015). Video games, cognitive exercises, and the enhancement of cognitive abilities. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.06.002>

- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, 68(1), 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.03.003>
- Aron, A. R., Durston, S., Eagle, D. M., Logan, G. D., Stinear, C. M., & Stuphorn, V. (2007). Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(44), 11860-11864. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3644-07.2007>
- Aron, A. R., Herz, D. M., Brown, P., Forstmann, B. U., & Zaghoul, K. (2016). Frontosubthalamic Circuits for Control of Action and Cognition. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(45), 11489-11495. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2348-16.2016>
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(9), 2424-2433. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014a). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014b). Right inferior frontal cortex: addressing the rebuttals. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 905. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00905>
- Atkinson, J., & Braddick, O. (2007). Visual and visuocognitive development in children born very prematurely. In *Progress in Brain Research* (Vol. 164, p. 123-149). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)64007-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)64007-2)

- Badre, D., & Nee, D. E. (2018). Frontal Cortex and the Hierarchical Control of Behavior. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(2), 170-188. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.11.005>
- Bago, B., Raelison, M., & De Neys, W. (2019). Second-guess: Testing the specificity of error detection in the bat-and-ball problem. *Acta Psychologica*, 193, 214-228. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2019.01.008>
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44-79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Baron, I. S., Weiss, B. A., Litman, F. R., Ahronovich, M. D., & Baker, R. (2014). Latent mean differences in executive function in at-risk preterm children: the delay-deficit dilemma. *Neuropsychology*, 28(4), 541-551. <https://doi.org/10.1037/neu0000076>
- Bartoli, E., Aron, A. R., & Tandon, N. (2018). Topography and timing of activity in right inferior frontal cortex and anterior insula for stopping movement. *Human Brain Mapping*, 39(1), 189-203. <https://doi.org/10.1002/hbm.23835>
- Baumann, N., Bartmann, P., & Wolke, D. (2016). Health-Related Quality of Life Into Adulthood After Very Preterm Birth. *Pediatrics*, 137(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3148>
- Baumann, N., Jaekel, J., Breeman, L., Bartmann, P., Bäuml, J. G., Avram, M., ... Wolke, D. (2019). The association of infant crying, feeding, and sleeping problems and inhibitory control with attention regulation at school age. *Infancy: The Official Journal of the International Society on Infant Studies*, 24(5), 768-786. <https://doi.org/10.1111/inf.12305>

- Beauchamp, K. G., Kahn, L. E., & Berkman, E. T. (2016). Does inhibitory control entrainment transfer?: behavioral and neural effects on an untrained emotion regulation task. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*(9), 1374-1382. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw061>
- Beauchamp, K. G., Shaffer, K. A., Fisher, P. A., & Berkman, E. T. (2019). Brief, computerized inhibitory control entrainment to leverage adolescent neural plasticity: A pilot effectiveness trial. *Applied Neuropsychology: Child*, *8*(4), 366-382. <https://doi.org/10.1080/21622965.2018.1495567>
- Beaucousin, V., Simon, G., Cassotti, M., Pineau, A., Houdé, O., & Poirel, N. (2013). Global interference during early visual processing: ERP evidence from a rapid global/local selective task. *Frontiers in Psychology*, *4*, 539. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00539>
- Beauregard, J. L., Drews-Botsch, C., Sales, J. M., Flanders, W. D., & Kramer, M. R. (2018). Preterm Birth, Poverty, and Cognitive Development. *Pediatrics*, *141*(1), e20170509. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0509>
- Begolli, K. N., Richland, L. E., Jaeggi, S. M., Lyons, E. M., Klostermann, E. C., & Matlen, B. J. (2018). Executive function in learning mathematics by comparison: incorporating everyday classrooms into the science of learning. *Thinking & Reasoning*, *24*(2), 280-313. <https://doi.org/10.1080/13546783.2018.1429306>
- Belsky, J., Vandell, D. L., Burchinal, M., Clarke-Stewart, K. A., McCartney, K., Owen, M. T., & The NICHD Early Child Care Research Network. (2007). Are There Long-Term Effects of Early Child Care? *Child Development*, *78*(2), 681-701. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2007.01021.x>
- Bergman Nutley, S., Söderqvist, S., Bryde, S., Thorell, L. B., Humphreys, K., & Klingberg, T. (2011). Gains in fluid intelligence after entrainment non-verbal reasoning in 4-

- year-old children: a controlled, randomized study: Fluid intelligence gains after entrainment non-verbal reasoning. *Developmental Science*, 14(3), 591-601.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2010.01022.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>
- Blair, C. (2016). Executive function and early childhood education. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 10, 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.05.009>
- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A.-B., ... Born Too Soon Preterm Birth Action Group. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*, 10 Suppl 1, S2.
<https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>
- Blumberg, F. C., & Blumberg, F. (2014). *Learning by Playing: Video Gaming in Education*. Oxford University Press.
- Bolton, J. L., Marioni, R. E., Deary, I. J., Harris, S. E., Stewart, M. C., Murray, G. D., ... Price, J. F. (2010). Association Between Polymorphisms of the Dopamine Receptor D2 and Catechol-o-Methyl Transferase Genes and Cognitive Function. *Behavior Genetics*, 40(5), 630-638. <https://doi.org/10.1007/s10519-010-9372-y>
- Borella, E., Carretti, B., Cantarella, A., Riboldi, F., Zavagnin, M., & De Beni, R. (2014). Benefits of entrainment visuospatial working memory in young-old and old-old. *Developmental Psychology*, 50(3), 714-727. <https://doi.org/10.1037/a0034293>
- Borst, G., Cachia, A., Vidal, J., Simon, G., Fischer, C., Pineau, A., ... Houdé, O. (2014). Folding of the anterior cingulate cortex partially explains inhibitory control during childhood: A longitudinal study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 9, 126-135.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.02.006>

- Borst, G., Poirel, N., Pineau, A., Cassotti, M., & Houdé, O. (2013). Inhibitory control efficiency in a Piaget-like class-inclusion task in school-age children and adults: a developmental negative priming study. *Developmental Psychology, 49*(7), 1366-1374. <https://doi.org/10.1037/a0029622>
- Borst, Grégoire, Aïte, A., & Houdé, O. (2015). Inhibition of misleading heuristics as a core mechanism for typical cognitive development: evidence from behavioural and brain-imaging studies. *Developmental Medicine & Child Neurology, 57*, 21-25. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12688>
- Borst, Grégoire, Simon, G., Vidal, J., & Houdé, O. (2013). Inhibitory control and visuo-spatial reversibility in Piaget's seminal number conservation task: a high-density ERP study. *Frontiers in Human Neuroscience, 7*, 920. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00920>
- Bradley, R. H., & Corwyn, R. F. (2002). Socioeconomic Status and Child Development. *Annual Review of Psychology, 53*(1), 371-399. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135233>
- Brem, A.-K., Almquist, J. N.-F., Mansfield, K., Plessow, F., Sella, F., Santarnecchi, E., ... Honeywell SHARP Team authors. (2018). Modulating fluid intelligence performance through combined cognitive entrainment and brain stimulation. *Neuropsychologia, 118*(Pt A), 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.008>
- Brydges, C. R., Fox, A. M., Reid, C. L., & Anderson, M. (2014). Predictive validity of the N2 and P3 ERP components to executive functioning in children: a latent-variable analysis. *Frontiers in Human Neuroscience, 8*, 80. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00080>

- Brydges, C. R., Landes, J. K., Reid, C. L., Campbell, C., French, N., & Anderson, M. (2018). Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: a meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *60*(5), 452-468. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13685>
- Bull, R., Espy, K. A., Wiebe, S. A., Sheffield, T. D., & Nelson, J. M. (2011). Using confirmatory factor analysis to understand executive control in preschool children: sources of variation in emergent mathematic achievement. *Developmental Science*, *14*(4), 679-692. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2010.01012.x>
- Bull, R., & Lee, K. (2014). Executive Functioning and Mathematics Achievement. *Child Development Perspectives*, *8*(1), 36-41. <https://doi.org/10.1111/cdep.12059>
- Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Thomason, M. E., Vaidya, C. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. *Neuron*, *33*(2), 301-311. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00583-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00583-9)
- Burnett, A. C., Anderson, P. J., Lee, K. J., Roberts, G., Doyle, L. W., Cheong, J. L. Y., & Victorian Infant Collaborative Study Group. (2018). Trends in Executive Functioning in Extremely Preterm Children Across 3 Birth Eras. *Pediatrics*, *141*(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1958>
- Burnett, A. C., Youssef, G., Anderson, P. J., Duff, J., Doyle, L. W., & Cheong, J. L. Y. (2019). Exploring the “Preterm Behavioral Phenotype” in Children Born Extremely Preterm: *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *40*(3), 200-207. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000646>
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215-222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)

- Buss, K. A., Kiel, E. J., Morales, S., & Robinson, E. (2014). Toddler Inhibitory Control, Bold Response to Novelty, and Positive Affect Predict Externalizing Symptoms in Kindergarten. *Social Development (Oxford, England)*, *23*(2), 232-249. <https://doi.org/10.1111/sode.12058>
- Buttelmann, F., & Karbach, J. (2017). Development and Plasticity of Cognitive Flexibility in Early and Middle Childhood. *Frontiers in Psychology*, *8*, 1040. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01040>
- Cachia, A., Borst, G., Tissier, C., Fisher, C., Plaze, M., Gay, O., ... Raznahan, A. (2016). Longitudinal stability of the folding pattern of the anterior cingulate cortex during development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *19*, 122-127. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.02.011>
- Cachia, Arnaud, Borst, G., Vidal, J., Fischer, C., Pineau, A., Mangin, J.-F., & Houdé, O. (2014). The Shape of the ACC Contributes to Cognitive Control Efficiency in Preschoolers. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *26*(1), 96-106. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00459
- Cachia, Arnaud, Del Maschio, N., Borst, G., Della Rosa, P. A., Pallier, C., Costa, A., ... Abutalebi, J. (2017). Anterior cingulate cortex sulcation and its differential effects on conflict monitoring in bilinguals and monolinguals. *Brain and Language*, *175*, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.09.005>
- Cai, W., George, J. S., Verbruggen, F., Chambers, C. D., & Aron, A. R. (2012). The role of the right presupplementary motor area in stopping action: two studies with event-related transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neurophysiology*, *108*(2), 380-389. <https://doi.org/10.1152/jn.00132.2012>

- Cassotti, M., Aïte, A., Osmont, A., Houdé, O., & Borst, G. (2014). What have we learned about the processes involved in the Iowa Gambling Task from developmental studies? *Frontiers in Psychology, 5*, 915. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00915>
- Cassotti, M., Habib, M., Poirel, N., Aïte, A., Houdé, O., & Moutier, S. (2012). Positive emotional context eliminates the framing effect in decision-making. *Emotion (Washington, D.C.), 12*(5), 926-931. <https://doi.org/10.1037/a0026788>
- Charpak, N., Tessier, R., Ruiz, J. G., Hernandez, J. T., Uriza, F., Villegas, J., ... Maldonado, D. (2017). Twenty-year Follow-up of Kangaroo Mother Care Versus Traditional Care. *Pediatrics, 139*(1), e20162063. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2063>
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A.-B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., ... Gülmezoglu, A. M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health, 7*(1), e37-e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- Chein, J. M., & Schneider, W. (2005). Neuroimaging studies of practice-related change: fMRI and meta-analytic evidence of a domain-general control network for learning. *Cognitive Brain Research, 25*(3), 607-623. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.08.013>
- Chen, M., Wu, Y. J., Wu, J., Fu, Y., Li, S., Liu, H., ... Guo, T. (2019). Individual differences in inhibitory control abilities modulate the functional neuroplasticity of inhibitory control. *Brain Structure and Function, 224*(7), 2357-2371. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01911-y>
- Cheong, J. L., Doyle, L. W., Burnett, A. C., Lee, K. J., Walsh, J. M., Potter, C. R., ... Spittle, A. J. (2017). Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years. *JAMA Pediatrics, 171*(4), e164805. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4805>

- Cheong, J. L. Y., Thompson, D. K., Wang, H. X., Hunt, R. W., Anderson, P. J., Inder, T. E., & Doyle, L. W. (2009). Abnormal white matter signal on MR imaging is related to abnormal tissue microstructure. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *30*(3), 623-628. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1399>
- Colzato, L. S., van den Wildenberg, W. P. M., Van der Does, A. J. W., & Hommel, B. (2010). Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience*, *170*(3), 782-788. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.07.050>
- Corbalan, G., Kester, L., & J.G. van Merriënboer, J. (2009). Dynamic task selection: Effects of feedback and learner control on efficiency and motivation. *Learning and Instruction*, *19*(6), 455-465. <https://doi.org/10.1016/j.learninstruc.2008.07.002>
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., ... Press, G. A. (2000). Normal Brain Development and Aging: Quantitative Analysis at in Vivo MR Imaging in Healthy Volunteers. *Radiology*, *216*(3), 672-682. <https://doi.org/10.1148/radiology.216.3.r00au37672>
- Cragg, L., & Chevalier, N. (2012). The processes underlying flexibility in childhood. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (2006)*, *65*(2), 209-232. <https://doi.org/10.1080/17470210903204618>
- Crone, E. A., & Steinbeis, N. (2017). Neural Perspectives on Cognitive Control Development during Childhood and Adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, *21*(3), 205-215. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.01.003>
- Dahlin, E., Nyberg, L., Bäckman, L., & Neely, A. S. (2008). Plasticity of executive functioning in young and older adults: Immediate entrainment gains, transfer, and long-term maintenance. *Psychology and Aging*, *23*(4), 720-730. <https://doi.org/10.1037/a0014296>

- Dahlin, K. I. E. (2013). Working Memory Entraînement and the Effect on Mathematical Achievement in Children with Attention Deficits and Special Needs. *Journal of Education and Learning*, 2(1). <https://doi.org/10.5539/jel.v2n1p118>
- Dai, D. W. T., Wouldes, T. A., Brown, G. T. L., Tottman, A. C., Alswailer, J. M., Gamble, G. D., & Harding, J. E. (2020). Relationships between intelligence, executive function and academic achievement in children born very preterm. *Early Human Development*, 148, 105122. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105122>
- Datin-Dorrière, V., Borst, G., Guillois, B., Cachia, A., & Poirel, N. (2020). The forest, the trees, and the leaves in preterm children: the impact of prematurity on a visual search task containing three-level hierarchical stimuli. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01510-x>
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037-2078. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006>
- de Kieviet, J. F., Heslenfeld, D. J., Pouwels, P. J. W., Lafeber, H. N., Vermeulen, R. J., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2014). A crucial role for white matter alterations in interference control problems of very preterm children. *Pediatric Research*, 75(6), 731-737. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.31>
- de Kieviet, J. F., van Elburg, R. M., Lafeber, H. N., & Oosterlaan, J. (2012). Attention Problems of Very Preterm Children Compared with Age-Matched Term Controls at School-Age. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 824-829.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.010>
- de Vries, M., Prins, P. J. M., Schmand, B. A., & Geurts, H. M. (2015). Working memory and cognitive flexibility-entraînement for children with an autism spectrum disorder:

- a randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(5), 566-576. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12324>
- Dean, C., & Dresbach, T. (2006). Neuroligins and neurexins: linking cell adhesion, synapse formation and cognitive function. *Trends in Neurosciences*, 29(1), 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.11.003>
- Del Maschio, N., Sulpizio, S., Fedeli, D., Ramanujan, K., Ding, G., Weekes, B. S., ... Abutalebi, J. (2019). ACC Sulcal Patterns and Their Modulation on Cognitive Control Efficiency Across Lifespan: A Neuroanatomical Study on Bilinguals and Monolinguals. *Cerebral Cortex*, 29(7), 3091-3101. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy175>
- Delalande, L., Moyon, M., Tissier, C., Dorriere, V., Guillois, B., Mevell, K., ... Borst, G. (2020). Complex and subtle structural changes in prefrontal cortex induced by inhibitory control entraînement from childhood to adolescence. *Developmental Science*, 23(4). <https://doi.org/10.1111/desc.12898>
- Diamond, A., Barnett, W. S., Thomas, J., & Munro, S. (2007). THE EARLY YEARS: Preschool Program Improves Cognitive Control. *Science*, 318(5855), 1387-1388. <https://doi.org/10.1126/science.1151148>
- Diamond, A., & Lee, K. (2011). Interventions Shown to Aid Executive Function Development in Children 4 to 12 Years Old. *Science*, 333(6045), 959-964. <https://doi.org/10.1126/science.1204529>
- Diamond, Adele. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Diamond, Adele. (2014). Want to Optimize Executive Functions and Academic Outcomes?: Simple, Just Nourish the Human Spirit. *Minnesota Symposia on Child Psychology (Series)*, 37, 205-232.

- Diamond, Adele, & Ling, D. S. (2016a). Conclusions about interventions, programs, and approaches for improving executive functions that appear justified and those that, despite much hype, do not. *Developmental Cognitive Neuroscience, 18*, 34-48. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.11.005>
- Diamond, Adele, & Ling, D. S. (2016b). Conclusions about interventions, programs, and approaches for improving executive functions that appear justified and those that, despite much hype, do not. *Developmental Cognitive Neuroscience, 18*, 34-48. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.11.005>
- Dovis, S., Van der Oord, S., Wiers, R. W., & Prins, P. J. M. (2015). Improving Executive Functioning in Children with ADHD: Entraînement Multiple Executive Functions within the Context of a Computer Game. A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial. *PLOS ONE, 10*(4), e0121651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121651>
- Dubois, J., Benders, M., Borradori-Tolsa, C., Cachia, A., Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., ... Hüppi, P. S. (2008). Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain, 131*(8), 2028-2041. <https://doi.org/10.1093/brain/awn137>
- Dubois, J, Benders, M., Cachia, A., Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., Sizonenko, S. V., ... Hüppi, P. S. (2008). Mapping the Early Cortical Folding Process in the Preterm Newborn Brain. *Cerebral Cortex, 18*(6), 1444-1454. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm180>
- Dubois, Jessica, Lefèvre, J., Angley, H., Leroy, F., Fischer, C., Lebenberg, J., ... Germanaud, D. (2019). The dynamics of cortical folding waves and prematurity-related deviations revealed by spatial and spectral analysis of gyrification. *NeuroImage, 185*, 934-946. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.005>

- Duh, S., Paik, J. H., Miller, P. H., Gluck, S. C., Li, H., & Himelfarb, I. (2016). Theory of mind and executive function in Chinese preschool children. *Developmental Psychology*, 52(4), 582-591. <https://doi.org/10.1037/a00440068>
- Dulaney, C. L., & Marks, W. (2007). The effects of entrainment and transfer on global/local processing. *Acta Psychologica*, 125(2), 203-220. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2006.07.001>
- Duncan, G. J., Dowsett, C. J., Claessens, A., Magnuson, K., Huston, A. C., Klebanov, P., ... Japel, C. (2007). School readiness and later achievement. *Developmental Psychology*, 43(6), 1428-1446. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.43.6.1428>
- Dunning, D. L., Holmes, J., & Gathercole, S. E. (2013). Does working memory entrainment lead to generalized improvements in children with low working memory? A randomized controlled trial. *Developmental Science*, 16(6), 915-925. <https://doi.org/10.1111/desc.12068>
- Durston, S., Thomas, K. M., Worden, M. S., Yang, Y., & Casey, B. J. (2002). The Effect of Preceding Context on Inhibition: An Event-Related fMRI Study. *NeuroImage*, 16(2), 449-453. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1074>
- ElHassan, N. O., Bai, S., Gibson, N., Holland, G., Robbins, J. M., & Kaiser, J. R. (2018). The impact of prematurity and maternal socioeconomic status and education level on achievement-test scores up to 8th grade. *PLOS ONE*, 13(5), e0198083. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198083>
- Espy, K. A., McDiarmid, M. M., Cwik, M. F., Stalets, M. M., Hamby, A., & Senn, T. E. (2004). The Contribution of Executive Functions to Emergent Mathematic Skills in Preschool Children. *Developmental Neuropsychology*, 26(1), 465-486. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2601_6

- Evans, J. S. B. T. (2003). In two minds: dual-process accounts of reasoning. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(10), 454-459. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.08.012>
- Everts, R., Mürner-Lavanchy, I., Schroth, G., & Steinlin, M. (2015). Neural change following different memory entraînement approaches in very preterm born children – A pilot study. *Developmental Neurorehabilitation*, 1-11. <https://doi.org/10.3109/17518423.2015.1027010>
- Fagundo, A. B., Fernández-Aranda, F., de la Torre, R., Verdejo-García, A., Granero, R., Penelo, E., ... Jiménez-Murcia, S. (2014). Dopamine DRD2/ANKK1 Taq1A and DAT1 VNTR polymorphisms are associated with a cognitive flexibility profile in pathological gamblers. *Journal of Psychopharmacology*, 28(12), 1170-1177. <https://doi.org/10.1177/0269881114551079>
- Favrais, G., & Saliba, E. (2019). Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review. *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie*, 26(8), 492-496. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.10.005>
- Fitzallen, G. C., Taylor, H. G., & Bora, S. (2020). What Do We Know About the Preterm Behavioral Phenotype? A Narrative Review. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00154>
- Fornito, A. (2004). Individual Differences in Anterior Cingulate/Paracingulate Morphology Are Related to Executive Functions in Healthy Males. *Cerebral Cortex*, 14(4), 424-431. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh004>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 86, 186-204. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>

- Galván, A. (2010). Neural plasticity of development and learning. *Human Brain Mapping*, 31(6), 879-890. <https://doi.org/10.1002/hbm.21029>
- Garavan, H., Kelley, D., Rosen, A., Rao, S. M., & Stein, E. A. (2000). Practice-related functional activation changes in a working memory task. *Microscopy Research and Technique*, 51(1), 54-63. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20001001\)51:1<54::AID-JEMT6>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001001)51:1<54::AID-JEMT6>3.0.CO;2-J)
- Geldof, C. J. A., van Wassenaeer, A. G., de Kieviet, J. F., Kok, J. H., & Oosterlaan, J. (2012). Visual perception and visual-motor integration in very preterm and/or very low birth weight children: A meta-analysis. *Research in Developmental Disabilities*, 33(2), 726-736. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.08.025>
- Geldof, C. J., Oosterlaan, J., Vuijk, P. J., de Vries, M. J., Kok, J. H., & van Wassenaeer-Leemhuis, A. G. (2014). Visual sensory and perceptive functioning in 5-year-old very preterm/very-low-birthweight children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(9), 862-868. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12404>
- Gire, C., Resseguier, N., Brévaut-Malaty, V., Marret, S., Cambonie, G., Souksi-Medioni, I., ... GPQoL study Group. (2019). Quality of life of extremely preterm school-age children without major handicap: a cross-sectional observational study. *Archives of Disease in Childhood*, 104(4), 333-339. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315046>
- Glass, H. C., Costarino, A. T., Stayer, S. A., Brett, C. M., Cladis, F., & Davis, P. J. (2015). Outcomes for Extremely Premature Infants: *Anesthesia & Analgesia*, 120(6), 1337-1351. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705>
- Grunewaldt, K. H., Lohaugen, G. C. C., Austeng, D., Brubakk, A.-M., & Skranes, J. (2013). Working Memory Entraînement Improves Cognitive Function in VLBW

Preschoolers. *PEDIATRICS*, 131(3), e747-e754.

<https://doi.org/10.1542/peds.2012-1965>

Grunewaldt, Kristine Hermansen, Skranes, J., Brubakk, A.-M., & Låhaugen, G. C. C. (2016).

Computerized working memory entraînement has positive long-term effect in very low birthweight preschool children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58(2), 195-201. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12841>

Gu, H., Fan, R., Zhao, J., Chen, Y., Chen, Q., & Li, X. (2019). Inhibitory control of emotional

interference in children with learning disorders: Evidence from event-related potentials and event-related spectral perturbation analysis. *Brain Research*, 1718, 252-258. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.04.016>

Haebich, K. M., Willmott, C., Scratch, S. E., Pascoe, L., Lee, K. J., Spencer-Smith, M. M., ...

Anderson, P. J. (2020). Neonatal brain abnormalities and brain volumes associated with goal setting outcomes in very preterm 13-year-olds. *Brain Imaging and Behavior*, 14(4), 1062-1073. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00039-1>

Hazy, T. E., Frank, M. J., & O'reilly, R. C. (2007). Towards an executive without a

homunculus: computational models of the prefrontal cortex/basal ganglia system. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 362(1485), 1601-1613. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2055>

Heathcote, A., Brown, S., & Mewhort, D. J. K. (2000). The power law repealed: The case for

an exponential law of practice. *Psychonomic Bulletin & Review*, 7(2), 185-207. <https://doi.org/10.3758/BF03212979>

Hennessy, S. L., Sachs, M. E., Ilari, B., & Habibi, A. (2019). Effects of Music Entraînement on

Inhibitory Control and Associated Neural Networks in School-Aged Children: A Longitudinal Study. *Frontiers in Neuroscience*, 13.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01080>

- Hintz, S. R., Vohr, B. R., Bann, C. M., Taylor, H. G., Das, A., Gustafson, K. E., ... for the SUPPORT study group of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2018). Preterm Neuroimaging and School-Age Cognitive Outcomes. *Pediatrics*, *142*(1), e20174058. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-4058>
- Holmes, J., Gathercole, S. E., & Dunning, D. L. (2009). Adaptive entraînement leads to sustained enhancement of poor working memory in children. *Developmental Science*, *12*(4), F9-F15. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00848.x>
- Hongwanishkul, D., Happaney, K. R., Lee, W. S. C., & Zelazo, P. D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: age-related changes and individual differences. *Developmental Neuropsychology*, *28*(2), 617-644. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802_4
- Honoré, N., Houssa, M., Volckaert, A., Noël, M.-P., & Nader-Grosbois, N. (2020). Entraînement Inhibition and Social Cognition in the Classrooms. *Frontiers in Psychology*, *11*, 1974. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01974>
- Houdé, O. (2018). *L'école du cerveau: De Montessori, Freinet et Piaget aux sciences cognitives*. Mardaga.
- Houdé, O. (2019). *L'Intelligence humaine n'est pas un algorithme*. Odile Jacob.
- Houdé, O. (2020). *La Psychologie de l'enfant*. Que sais-je.
- Houdé, O., & Borst, G. (2014). Measuring inhibitory control in children and adults: brain imaging and mental chronometry. *Frontiers in Psychology*, *5*, 616. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00616>
- Houdé, O., & Borst, G. (2015). Evidence for an inhibitory-control theory of the reasoning brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 148. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00148>

- Houde, O., & Borst, G. (2018). *Cerveau et Apprentissages*. Nathan. Consulté à l'adresse <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02924654>
- Houdé, O., Pineau, A., Leroux, G., Poirel, N., Perchey, G., Lanoë, C., ... Mazoyer, B. (2011). Functional magnetic resonance imaging study of Piaget's conservation-of-number task in preschool and school-age children: A neo-Piagetian approach. *Journal of Experimental Child Psychology*, *110*(3), 332-346. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2011.04.008>
- Hovik, K. T., Saunes, B.-K., Aarlien, A. K., & Egeland, J. (2013). RCT of Working Memory Entraînement in ADHD: Long-Term Near-Transfer Effects. *PLOS ONE*, *8*(12), e80561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080561>
- Howard, R. w. (2009). Individual differences in expertise development over decades in a complex intellectual domain. *Memory & Cognition*, *37*(2), 194-209. <https://doi.org/10.3758/MC.37.2.194>
- Hsieh, I.-J., & Chen, Y. Y. (2017). Determinants of aggressive behavior: Interactive effects of emotional regulation and inhibitory control. *PloS One*, *12*(4), e0175651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175651>
- Huang, H.-H., Chen, Y.-M., Huang, H.-W., Shih, M.-K., Hsieh, Y.-H., & Chen, C.-L. (2018). Modified Ride-On Cars and Young Children with Disabilities: Effects of Combining Mobility and Social Entraînement . *Frontiers in Pediatrics*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00299>
- Husby, I. M., Stray, K. M.-T., Olsen, A., Lydersen, S., Indredavik, M. S., Brubakk, A.-M., ... Evensen, K. A. I. (2016). Long-term follow-up of mental health, health-related quality of life and associations with motor skills in young adults born preterm with very low birth weight. *Health and Quality of Life Outcomes*, *14*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0458-y>

- Huster, R. J., Wolters, C., Wollbrink, A., Schweiger, E., Wittling, W., Pantev, C., & Junghofer, M. (2009). Effects of anterior cingulate fissurization on cognitive control during stroop interference. *Human Brain Mapping, 30*(4), 1279-1289. <https://doi.org/10.1002/hbm.20594>
- Inder, T. E., Wells, S. J., Mogridge, N. B., Spencer, C., & Volpe, J. J. (2003). Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *The Journal of Pediatrics, 143*(2), 171-179. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00357-3](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00357-3)
- Jacobs, R., Harvey, A. S., & Anderson, V. (2011). Are executive skills primarily mediated by the prefrontal cortex in childhood? Examination of focal brain lesions in childhood. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior, 47*(7), 808-824. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.06.002>
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Shah, P. (2011). Short- and long-term benefits of cognitive entrainment . *Proceedings of the National Academy of Sciences, 108*(25), 10081-10086. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103228108>
- Jaekel, J., Eryigit-Madzwamuse, S., & Wolke, D. (2016). Preterm Toddlers' Inhibitory Control Abilities Predict Attention Regulation and Academic Achievement at Age 8 Years. *The Journal of Pediatrics, 169*, 87-92.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.029>
- Jahfari, S., Stinear, C. M., Claffey, M., Verbruggen, F., & Aron, A. R. (2010). Responding with restraint: what are the neurocognitive mechanisms? *Journal of Cognitive Neuroscience, 22*(7), 1479-1492. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21307>
- Jakab, A., Ruegger, C., Bucher, H. U., Makki, M., Huppi, P. S., Tuura, R., & Hagmann, C. (2019). Network based statistics reveals trophic and neuroprotective effect of early high

- dose erythropoetin on brain connectivity in very preterm infants. *NeuroImage: Clinical*, 22, 101806. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101806>
- Jakobson, L. S., & Taylor, N. M. (2009). Differential vulnerability of cerebral visual functions in children born very prematurely: Cerebral visual functions. *Acta Paediatrica*, 98(2), 239-241. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01173.x>
- Johnson, M. H. (1995). The inhibition of automatic saccades in early infancy. *Developmental Psychobiology*, 28(5), 281-291. <https://doi.org/10.1002/dev.420280504>
- Johnstone, S. J., Roodenrys, S., Blackman, R., Johnston, E., Loveday, K., Mantz, S., & Barratt, M. F. (2012). Neurocognitive entrainment for children with and without AD/HD. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 4(1), 11-23. <https://doi.org/10.1007/s12402-011-0069-8>
- Johnstone, S. J., Roodenrys, S. J., Johnson, K., Bonfield, R., & Bennett, S. J. (2017). Game-based combined cognitive and neurofeedback entrainment using Focus Pocus reduces symptom severity in children with diagnosed AD/HD and subclinical AD/HD. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 116, 32-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.02.015>
- Jolles, D. D., & Crone, E. A. (2012). Entrainment the developing brain: a neurocognitive perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00076>
- Joyce, A. W., Kraybill, J. H., Chen, N., Cuevas, K., Deater-Deckard, K., & Bell, M. A. (2016). A Longitudinal Investigation of Conflict and Delay Inhibitory Control in Toddlers and Preschoolers. *Early Education and Development*, 27(6), 788-804. <https://doi.org/10.1080/10409289.2016.1148481>

- Kahneman, D. (2011). *Thinking, Fast and Slow*. Farrar, Straus and Giroux.
- Kassai, R., Futo, J., Demetrovics, Z., & Takacs, Z. K. (2019a). A meta-analysis of the experimental evidence on the near- and far-transfer effects among children's executive function skills. *Psychological Bulletin*, *145*(2), 165-188. <https://doi.org/10.1037/bul0000180>
- Kassai, R., Futo, J., Demetrovics, Z., & Takacs, Z. K. (2019b). A meta-analysis of the experimental evidence on the near- and far-transfer effects among children's executive function skills. *Psychological Bulletin*, *145*(2), 165-188. <https://doi.org/10.1037/bul0000180>
- Kazulin, A. U., Kozulin, A., Gindis, B., Ageyev, V. S., & Miller, S. M. (2003). *Vygotsky's Educational Theory in Cultural Context*. Cambridge University Press.
- Kelly, C. E., Thompson, D. K., Chen, J., Josev, E. K., Pascoe, L., Spencer-Smith, M. M., ... Anderson, P. J. (2020). Working memory entraînement and brain structure and function in extremely preterm or extremely low birth weight children. *Human Brain Mapping*, *41*(3), 684-696. <https://doi.org/10.1002/hbm.24832>
- Kersbergen, K. J., Leroy, F., Išgum, I., Groenendaal, F., de Vries, L. S., Claessens, N. H. P., ... Benders, M. J. N. L. (2016). Relation between clinical risk factors, early cortical changes, and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *NeuroImage*, *142*, 301-310. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.010>
- Kimchi, R., Hadad, B., Behrmann, M., & Palmer, S. E. (2005). Microgenesis and Ontogenesis of Perceptual Organization: Evidence From Global and Local Processing of Hierarchical Patterns. *Psychological Science*, *16*(4), 282-290. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.01529.x>
- Klingberg, T., Fernell, E., Olesen, P. J., Johnson, M., Gustafsson, P., Dahlström, K., ... Westerberg, H. (2005). Computerized Entraînement of Working Memory in

- Children With ADHD-A Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(2), 177-186.
<https://doi.org/10.1097/00004583-200502000-00010>
- Knudsen, E. I. (2004). Sensitive Periods in the Development of the Brain and Behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(8), 1412-1425.
<https://doi.org/10.1162/0898929042304796>
- Kommers, D., Oei, G., Chen, W., Feijs, L., & Bambang Oetomo, S. (2016). Suboptimal bonding impairs hormonal, epigenetic and neuronal development in preterm infants, but these impairments can be reversed. *Acta Paediatrica*, 105(7), 738-751.
<https://doi.org/10.1111/apa.13254>
- Koomen, R., Grueneisen, S., & Herrmann, E. (2020). Children Delay Gratification for Cooperative Ends. *Psychological Science*, 31(2), 139-148.
<https://doi.org/10.1177/0956797619894205>
- Krain, A. L., Wilson, A. M., Arbuckle, R., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2006). Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: a meta-analysis of decision-making. *NeuroImage*, 32(1), 477-484. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.047>
- Krakowski, C.-S., Borst, G., Pineau, A., Houdé, O., & Poirel, N. (2015). You can detect the trees as well as the forest when adding the leaves: Evidence from visual search tasks containing three-level hierarchical stimuli. *Acta Psychologica*, 157, 131-143.
<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2015.03.001>
- Krakowski, C.-S., Borst, G., Vidal, J., Houdé, O., & Poirel, N. (2018). Children inhibit global information when the forest is dense and local information when the forest is sparse. *Journal of Experimental Child Psychology*, 173, 155-167.
<https://doi.org/10.1016/j.jecp.2018.03.020>

- Krakowski, C.-S., Poirel, N., Vidal, J., Roëll, M., Pineau, A., Borst, G., & Houdé, O. (2016). The forest, the trees, and the leaves: Differences of processing across development. *Developmental Psychology*, 52(8), 1262-1272. <https://doi.org/10.1037/dev0000138>
- Kray, J., & Ferdinand, N. K. (2013). How to Improve Cognitive Control in Development During Childhood: Potentials and Limits of Cognitive Interventions. *Child Development Perspectives*, 7(2), 121-125. <https://doi.org/10.1111/cdep.12027>
- Lee, C. S. C., Pei, J., Andrew, G., A Kerns, K., & Rasmussen, C. (2017). Effects of working memory entraînement on children born preterm. *Applied Neuropsychology. Child*, 6(4), 281-296. <https://doi.org/10.1080/21622965.2016.1161513>
- Lefèvre, J., Germanaud, D., Dubois, J., Rousseau, F., de Macedo Santos, I., Angleys, H., ... De Guio, F. (2016). Are Developmental Trajectories of Cortical Folding Comparable Between Cross-sectional Datasets of Fetuses and Preterm Newborns? *Cerebral Cortex*, 26(7), 3023-3035. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv123>
- Lemaire, C., Moran, G. R., & Swan, H. (2009). Impact of audio/visual systems on pediatric sedation in magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 30(3), 649-655. <https://doi.org/10.1002/jmri.21870>
- Leviton, A., Joseph, R. M., Allred, E. N., O'Shea, T. M., Taylor, H. G., & Kuban, K. K. C. (2018). Antenatal and Neonatal Antecedents of Executive Dysfunctions in Extremely Preterm Children. *Journal of Child Neurology*, 33(3), 198-208. <https://doi.org/10.1177/0883073817750499>
- Lewis, C. R., Henderson-Smith, A., Breitenstein, R. S., Sowards, H. A., Piras, I. S., Huentelman, M. J., ... Lemery-Chalfant, K. (2019). Dopaminergic gene methylation is associated with cognitive performance in a childhood monozygotic twin study. *Epigenetics*, 14(3), 310-323. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1583032>

- Lieberman, P. (2009). FOXP2 and Human Cognition. *Cell*, 137(5), 800-802.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.013>
- Ling, D. S., Wong, C. D., & Diamond, A. (2016). Do children need reminders on the Day-Night task, or simply some way to prevent them from responding too quickly? *Cognitive Development*, 37, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2015.10.003>
- Liu, Q., Zhu, X., Ziegler, A., & Shi, J. (2015). The effects of inhibitory control entrainment for preschoolers on reasoning ability and neural activity. *Scientific Reports*, 5, 14200. <https://doi.org/10.1038/srep14200>
- Loe, I. M., Adams, J. N., & Feldman, H. M. (2018). Executive Function in Relation to White Matter in Preterm and Full Term Children. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 418. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00418>
- Loe, I. M., Chatav, M., & Alduncin, N. (2015). Complementary assessments of executive function in preterm and full-term preschoolers. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 21(3), 331-353. <https://doi.org/10.1080/09297049.2014.906568>
- Loe, I. M., Feldman, H. M., & Huffman, L. C. (2014). Executive function mediates effects of gestational age on functional outcomes and behavior in preschoolers. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 35(5), 323-333. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000063>
- Loe, I. M., Heller, N. A., & Chatav, M. (2019). Behavior problems and executive function impairments in preterm compared to full term preschoolers. *Early Human Development*, 130, 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.01.014>
- Loe, I. M., Lee, E. S., & Feldman, H. M. (2013). Attention and internalizing behaviors in relation to white matter in children born preterm. *Journal of Developmental and*

Behavioral Pediatrics: JDBP, 34(3), 156-164.

<https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3182842122>

Loe, I. M., Lee, E. S., Luna, B., & Feldman, H. M. (2012). Executive function skills are associated with reading and parent-rated child function in children born prematurely. *Early Human Development*, 88(2), 111-118.

<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.07.018>

Logan, G. D., Van Zandt, T., Verbruggen, F., & Wagenmakers, E.-J. (2014). On the ability to inhibit thought and action: general and special theories of an act of control.

Psychological Review, 121(1), 66-95. <https://doi.org/10.1037/a0035230>

Løhaugen, G. C. C., Antonsen, I., Håberg, A., Gramstad, A., Vik, T., Brubakk, A.-M., & Skranes, J. (2011). Computerized working memory entrainment improves function in adolescents born at extremely low birth weight. *The Journal of Pediatrics*, 158(4),

555-561.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.09.060>

Loosli, S. V., Buschkuehl, M., Perrig, W. J., & Jaeggi, S. M. (2012). Working memory entrainment improves reading processes in typically developing children. *Child Neuropsychology*, 18(1), 62-78. <https://doi.org/10.1080/09297049.2011.575772>

Neuropsychology, 18(1), 62-78. <https://doi.org/10.1080/09297049.2011.575772>

Lorenz, J. M. (2011). Survival and long-term neurodevelopmental outcome of the extremely preterm infant. A systematic review. *Saudi Medical Journal*, 32(9), 885-894.

Lucenet, J., Blaye, A., Chevalier, N., & Kray, J. (2014). Cognitive control and language across the life span: does labeling improve reactive control? *Developmental Psychology*,

50(5), 1620-1627. <https://doi.org/10.1037/a0035867>

MacKay, T. L., Jakobson, L. S., Ellemberg, D., Lewis, T. L., Maurer, D., & Casiro, O. (2005). Deficits in the processing of local and global motion in very low birthweight

- children. *Neuropsychologia*, 43(12), 1738-1748.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.02.008>
- MacLeod, A. K., Davies, G., Payton, A., Tenesa, A., Harris, S. E., Liewald, D., ... Deary, I. J. (2012). Genetic Copy Number Variation and General Cognitive Ability. *PLoS ONE*, 7(12), e37385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037385>
- Maisonneuve, E., Lorthe, E., Torchin, H., Delorme, P., Devisme, L., L'Hélias, L. F., ... EPIPAGE-2 Obstetric writing group. (2020). Association of Chorioamnionitis with Cerebral Palsy at Two Years after Spontaneous Very Preterm Birth: The EPIPAGE-2 Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, 222, 71-78.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.03.021>
- Mangin, Jean-François, Jouvent, E., & Cachia, A. (2010). In-vivo measurement of cortical morphology: means and meanings: *Current Opinion in Neurology*, 1. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833a0afc>
- Mangin, J.-F., Perrot, M., Operto, G., Cachia, A., Fischer, C., Lefèvre, J., & Rivière, D. (2015). Sulcus Identification and Labeling. In *Brain Mapping* (p. 365-371). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00307-9>
- Mangin, J.-F., Rivière, D., Cachia, A., Duchesnay, E., Cointepas, Y., Papadopoulos-Orfanos, D., ... Régis, J. (2004). A framework to study the cortical folding patterns. *NeuroImage*, 23, S129-S138. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.019>
- Marlow, N., Hennessy, E. M., Bracewell, M. A., Wolke, D., & for the EPICure Study Group. (2007). Motor and Executive Function at 6 Years of Age After Extremely Preterm Birth. *PEDIATRICS*, 120(4), 793-804. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0440>
- Marret, S., Marchand-Martin, L., Picaud, J.-C., Hascoët, J.-M., Arnaud, C., Rozé, J.-C., ... EPIPAGE Study Group. (2013). Brain injury in very preterm children and

- neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PloS One*, 8(5), e62683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062683>
- Martínez-Nadal, S., & Bosch, L. (2020). Cognitive and Learning Outcomes in Late Preterm Infants at School Age: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph18010074>
- McAnulty, G. B., Butler, S. C., Bernstein, J. H., Als, H., Duffy, F. H., & Zurakowski, D. (2010). Effects of the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) at Age 8 Years: Preliminary Data. *Clinical Pediatrics*, 49(3), 258-270. <https://doi.org/10.1177/0009922809335668>
- McBryde, M., Fitzallen, G. C., Liley, H. G., Taylor, H. G., & Bora, S. (2020). Academic Outcomes of School-Aged Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(4), e202027. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2027>
- McKinnon, R. D., & Blair, C. (2019). Bidirectional relations among executive function, teacher-child relationships, and early reading and math achievement: A cross-lagged panel analysis. *Early Childhood Research Quarterly*, 46, 152-165. <https://doi.org/10.1016/j.ecresq.2018.03.011>
- Melby-Lervåg, M., & Hulme, C. (2013). Can Working Memory Entrainment Ameliorate ADHD and Other Learning Disorders? A Systematic Meta-Analytic Review. *The ADHD Report*, 21(2), 1-5. <https://doi.org/10.1521/adhd.2013.21.2.1>
- Melby-Lervåg, M., Redick, T. S., & Hulme, C. (2016a). Working Memory Entrainment Does Not Improve Performance on Measures of Intelligence or Other Measures of “Far Transfer”: Evidence From a Meta-Analytic Review. *Perspectives on Psychological Science*, 11(4), 512-534. <https://doi.org/10.1177/1745691616635612>

- Melby-Lervåg, M., Redick, T. S., & Hulme, C. (2016b). Working Memory Entrainment Does Not Improve Performance on Measures of Intelligence or Other Measures of “Far Transfer”: Evidence From a Meta-Analytic Review. *Perspectives on Psychological Science*, *11*(4), 512-534. <https://doi.org/10.1177/1745691616635612>
- Meng, X., Li, G., Jia, Y., Liu, Y., Shang, B., Liu, P., ... Chen, L. (2020). Effects of dance intervention on global cognition, executive function and memory of older adults: a meta-analysis and systematic review. *Aging Clinical and Experimental Research*, *32*(1), 7-19. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01159-w>
- Meyer, K. N., Santillana, R., Miller, B., Clapp, W., Way, M., Bridgman-Goines, K., & Sheridan, M. A. (2020). Computer-based inhibitory control entrainment in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Evidence for behavioral and neural impact. *PloS One*, *15*(11), e0241352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241352>
- Meyer, M., Bekkering, H., Haartsen, R., Stapel, J. C., & Hunnius, S. (2015). The role of action prediction and inhibitory control for joint action coordination in toddlers. *Journal of Experimental Child Psychology*, *139*, 203-220. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2015.06.005>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167-202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Miller, S. P., Ferriero, D. M., Leonard, C., Piecuch, R., Glidden, D. V., Partridge, J. C., ... Barkovich, A. J. (2005). Early Brain Injury in Premature Newborns Detected with Magnetic Resonance Imaging is Associated with Adverse Early

- Neurodevelopmental Outcome. *The Journal of Pediatrics*, 147(5), 609-616.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.033>
- Mishra, J., Anguera, J. A., & Gazzaley, A. (2016). Video Games for Neuro-Cognitive Optimization. *Neuron*, 90(2), 214-218.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.010>
- 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>
- Miyake, Akira, & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8-14.
<https://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., ... Caspi, A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 2693-2698.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1010076108>
- Mohammed, S., Flores, L., Deveau, J., Cohen Hoffing, R., Phung, C., M. Parlett, C., ... R. Seitz, A. (2017). The Benefits and Challenges of Implementing Motivational Features to Boost Cognitive Entraînement Outcome. *Journal of Cognitive Enhancement*, 1(4), 491-507. <https://doi.org/10.1007/s41465-017-0047-y>
- Moody, C., Callahan, T. J., Aldrich, H., Gance-Cleveland, B., & Sables-Baus, S. (2017). Early Initiation of Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) Reduces Length of Stay: A Quality Improvement Project.

- Journal of Pediatric Nursing*, 32, 59-63.
<https://doi.org/10.1016/j.pedn.2016.11.001>
- Morasch, K. C., & Bell, M. A. (2012). Self-regulation of negative affect at 5 and 10 months. *Developmental Psychobiology*, 54(2), 215-221.
<https://doi.org/10.1002/dev.20584>
- Moyon, M. (2019, novembre 12). Entrainement cognitif du Contrôle inhibiteur, Graphométrie et Connectivité fonctionnelle au repos chez l'enfant d'âge scolaire. Consulté 18 janvier 2021, à l'adresse <http://www.theses.fr/s177454>
- Mulder, H., Pitchford, N. J., & Marlow, N. (2010). Processing speed and working memory underlie academic attainment in very preterm children. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 95(4), F267-F272.
<https://doi.org/10.1136/adc.2009.167965>
- Mulder, Hanna, Pitchford, N. J., Hagger, M. S., & Marlow, N. (2009). Development of executive function and attention in preterm children: a systematic review. *Developmental Neuropsychology*, 34(4), 393-421.
<https://doi.org/10.1080/87565640902964524>
- Mulder, Hanna, Pitchford, N. J., & Marlow, N. (2011). Processing Speed Mediates Executive Function Difficulties in Very Preterm Children in Middle Childhood. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(3), 445-454.
<https://doi.org/10.1017/S1355617711000373>
- Mulder, Hanna, Verhagen, J., Van der Ven, S. H. G., Slot, P. L., & Leseman, P. P. M. (2017). Early Executive Function at Age Two Predicts Emergent Mathematics and Literacy at Age Five. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01706>
- Natalucci, G., Latal, B., Koller, B., Rügger, C., Sick, B., Held, L., ... for the the Swiss EPO Neuroprotection Trial Group. (2016). Effect of Early Prophylactic High-Dose

- Recombinant Human Erythropoietin in Very Preterm Infants on Neurodevelopmental Outcome at 2 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(19), 2079. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5504>
- Navon, D. (1977). Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology*, 9(3), 353-383. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(77\)90012-3](https://doi.org/10.1016/0010-0285(77)90012-3)
- Nelson, T. D., Nelson, J. M., James, T. D., Clark, C. A. C., Kidwell, K. M., & Espy, K. A. (2017). Executive control goes to school: Implications of preschool executive performance for observed elementary classroom learning engagement. *Developmental Psychology*, 53(5), 836-844. <https://doi.org/10.1037/dev0000296>
- Nigg, J. T. (2017). Annual Research Review: On the relations among self-regulation, self-control, executive functioning, effortful control, cognitive control, impulsivity, risk-taking, and inhibition for developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 58(4), 361-383. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12675>
- O'Gilmore, R., & Johnson, M. H. (1995). Working Memory in Infancy: Six-Month-Olds' Performance on Two Versions of the Oculomotor Delayed Response Task. *Journal of Experimental Child Psychology*, 59(3), 397-418. <https://doi.org/10.1006/jecp.1995.1019>
- Ohlsson, A., & Jacobs, S. E. (2013). NIDCAP: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *PEDIATRICS*, 131(3), e881-e893. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2121>
- Oldfield1971.pdf. (s. d.). Consulté à l'adresse <http://andersgade.dk/Readings/Oldfield1971.pdf>

- Olsen, A., Dennis, E. L., Evensen, K. A. I., Husby Hollund, I. M., Løhaugen, G. C. C., Thompson, P. M., ... Håberg, A. K. (2018). Preterm birth leads to hyper-reactive cognitive control processing and poor white matter organization in adulthood. *NeuroImage*, *167*, 419-428. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.055>
- Omizzolo, C., Scratch, S. E., Stargatt, R., Kidokoro, H., Thompson, D. K., Lee, K. J., ... Anderson, P. J. (2014). Neonatal brain abnormalities and memory and learning outcomes at 7 years in children born very preterm. *Memory (Hove, England)*, *22*(6), 605-615. <https://doi.org/10.1080/09658211.2013.809765>
- Ordaz, S. J., Foran, W., Velanova, K., & Luna, B. (2013). Longitudinal growth curves of brain function underlying inhibitory control through adolescence. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *33*(46), 18109-18124. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1741-13.2013>
- Ott, T., & Nieder, A. (2019). Dopamine and Cognitive Control in Prefrontal Cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *23*(3), 213-234. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.12.006>
- Pascal, A., Govaert, P., Oostra, A., Naulaers, G., Ortibus, E., & Van den Broeck, C. (2018). Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *60*(4), 342-355. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13675>
- Pascoe, L., Roberts, G., Doyle, L. W., Lee, K. J., Thompson, D. K., Seal, M. L., ... Anderson, P. J. (2013). Preventing academic difficulties in preterm children: a randomised controlled trial of an adaptive working memory entrainment intervention - IMPRINT study. *BMC Pediatrics*, *13*, 144. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-144>
- Pecheva, D., Kelly, C., Kimpton, J., Bonthron, A., Batalle, D., Zhang, H., & Counsell, S. J. (2018). Recent advances in diffusion neuroimaging: applications in the developing

preterm brain. *F1000Research*, 7.

<https://doi.org/10.12688/f1000research.15073.1>

Persson, J., & Reuter-Lorenz, P. A. (2008). Gaining Control: Entraînement Executive Function and Far Transfer of the Ability to Resolve Interference [retracted]. *Psychological Science*, 19(9), 881-888. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02172.x>

Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Arnaud, C., Kaminski, M., Resche-Rigon, M., Lebeaux, C., ... EPIPAGE-2 writing group. (2017). Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 358, j3448. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3448>

Plass, J. ., Homer, B. D., Pawar, S., Brenner, C., & MacNamara, A. P. (2019). The effect of adaptive difficulty adjustment on the effectiveness of a game to develop executive function skills for learners of different ages. *Cognitive Development*, 49, 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2018.11.006>

Poirel, N., Borst, G., Simon, G., Rossi, S., Cassotti, M., Pineau, A., & Houdé, O. (2012). Number conservation is related to children's prefrontal inhibitory control: an fMRI study of a piagetian task. *PloS One*, 7(7), e40802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040802>

Poirel, N., Krakowski, C. S., Sayah, S., Pineau, A., Houdé, O., & Borst, G. (2014a). Do you want to see the tree? Ignore the forest: inhibitory control during local processing: a negative priming study of local-global processing. *Experimental Psychology*, 61(3), 205-214. <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000240>

Poirel, N., Krakowski, C. S., Sayah, S., Pineau, A., Houdé, O., & Borst, G. (2014b). Do You Want to See the Tree? Ignore the Forest: Inhibitory Control During Local

- Processing: A Negative Priming Study of Local-Global Processing. *Experimental Psychology*, 61(3), 205-214. <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000240>
- Poirel, N., Mellet, E., Houdé, O., & Pineau, A. (2008). First came the trees, then the forest: Developmental changes during childhood in the processing of visual local-global patterns according to the meaningfulness of the stimuli. *Developmental Psychology*, 44(1), 245-253. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.1.245>
- Poirel, N., Simon, G., Cassotti, M., Leroux, G., Perchey, G., Lanoë, C., ... Houdé, O. (2011). The Shift from Local to Global Visual Processing in 6-Year-Old Children Is Associated with Grey Matter Loss. *PLoS ONE*, 6(6), e20879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020879>
- Prins, P. J. M., Brink, E. T., DAVIS, S., Ponsioen, A., Geurts, H. M., de Vries, M., & van der Oord, S. (2013). "Braingame Brian": Toward an Executive Function Entrainment Program with Game Elements for Children with ADHD and Cognitive Control Problems. *Games for Health Journal*, 2(1), 44-49. <https://doi.org/10.1089/g4h.2013.0004>
- Rabipour, S., & Raz, A. (2012). Entrainment the brain: Fact and fad in cognitive and behavioral remediation. *Brain and Cognition*, 79(2), 159-179. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.02.006>
- Rapport, M. D., Orban, S. A., Kofler, M. J., & Friedman, L. M. (2013). Do programs designed to train working memory, other executive functions, and attention benefit children with ADHD? A meta-analytic review of cognitive, academic, and behavioral outcomes. *Clinical Psychology Review*, 33(8), 1237-1252. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.08.005>
- Reidy, N., Morgan, A., Thompson, D. K., Inder, T. E., Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2013). Impaired Language Abilities and White Matter Abnormalities in Children Born

- Very Preterm and/or Very Low Birth Weight. *The Journal of Pediatrics*, 162(4), 719-724. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.017>
- Réveillon, M., Hüppi, P. S., & Barisnikov, K. (2018). Inhibition difficulties in preterm children: Developmental delay or persistent deficit? *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 24(6), 734-762. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1294665>
- Ribner, A. D., Willoughby, M. T., & Blair, C. B. (2017). Executive Function Buffers the Association between Early Math and Later Academic Skills. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00869>
- Ritchie, K., Bora, S., & Woodward, L. J. (2015). Social development of children born very preterm: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(10), 899-918. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12783>
- Ritter, B. C., Nelle, M., Perrig, W., Steinlin, M., & Everts, R. (2013). Executive functions of children born very preterm--deficit or delay? *European Journal of Pediatrics*, 172(4), 473-483. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1906-2>
- Roberts, G. (2019). Quality of life after extremely preterm birth. *Archives of Disease in Childhood*, 104(4), 311-312. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315708>
- Roberts, G., Burnett, A. C., Lee, K. J., Cheong, J., Wood, S. J., Anderson, P. J., ... Victorian Infant Collaborative Study Group. (2013). Quality of life at age 18 years after extremely preterm birth in the post-surfactant era. *The Journal of Pediatrics*, 163(4), 1008-1013.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.05.048>
- Roberts, G., Quach, J., Spencer-Smith, M., Anderson, P. J., Gathercole, S., Gold, L., ... Wake, M. (2016). Academic Outcomes 2 Years After Working Memory Entrainment for Children With Low Working Memory: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 170(5), e154568. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4568>

- Rosen, M. L., Sheridan, M. A., Sambrook, K. A., Meltzoff, A. N., & McLaughlin, K. A. (2018). Socioeconomic disparities in academic achievement: A multi-modal investigation of neural mechanisms in children and adolescents. *NeuroImage*, *173*, 298-310. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.043>
- Rossignoli-Palomeque, T., Perez-Hernandez, E., & González-Marqués, J. (2018). Brain Entrainement in Children and Adolescents: Is It Scientifically Valid? *Frontiers in Psychology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00565>
- Roughan, L., & Hadwin, J. A. (2011). The impact of working memory entrainment in young people with social, emotional and behavioural difficulties. *Learning and Individual Differences*, *21*(6), 759-764. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2011.07.011>
- Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T., ... Taylor, E. (2001). Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *NeuroImage*, *13*(2), 250-261. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0685>
- Rubia, Katya, Lim, L., Ecker, C., Halari, R., Giampietro, V., Simmons, A., ... Smith, A. (2013). Effects of age and gender on neural networks of motor response inhibition: from adolescence to mid-adulthood. *NeuroImage*, *83*, 690-703. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.078>
- Ruiz, A., Sembely-Taveau, C., Paillet, C., & Sirinelli, D. (2006). Repères échographiques de gyration cérébrale fœtale normale. *Journal de Radiologie*, *87*(1), 49-55. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(06\)73969-5](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(06)73969-5)
- Saigal, S. (2016). In their own words: Life at adulthood after very premature birth. *Seminars in Perinatology*, *40*(8), 578-583. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.010>

- Saigal, S., & Tyson, J. (2008). Measurement of quality of life of survivors of neonatal intensive care: critique and implications. *Seminars in Perinatology*, *32*(1), 59-66. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.12.007>
- Salvia, E., Tissier, C., Charron, S., Herent, P., Vidal, J., Lion, S., ... Cachia, A. (2019). The local properties of bold signal fluctuations at rest monitor inhibitory control entraînement in adolescents. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *38*, 100664. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100664>
- Santos, A., Duret, M., Mancini, J., Gire, C., & Deruelle, C. (2009). Preterm birth affects dorsal-stream functioning even after age 6. *Brain and Cognition*, *69*(3), 490-494. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.10.005>
- Santos, Andreia, Duret, M., Mancini, J., Busuttil, M., & Deruelle, C. (2010). Does preterm birth affect global and configural processing differently?: Visuo-perceptual Processing in Preterm Children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *52*(3), 293-298. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03398.x>
- Saurel-Cubizolles, M.-J., Marchand-Martin, L., Pierrat, V., Arnaud, C., Burguet, A., Fresson, J., ... Ancel, P.-Y. (2020). Maternal employment and socio-economic status of families raising children born very preterm with motor or cognitive impairments: the EPIPAGE cohort study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *62*(10), 1182-1190. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14587>
- Sawyer, A. C. P., Chittleborough, C. R., Mittinty, M. N., Miller-Lewis, L. R., Sawyer, M. G., Sullivan, T., & Lynch, J. W. (2015). Are trajectories of self-regulation abilities from ages 2-3 to 6-7 associated with academic achievement in the early school years? *Child: Care, Health and Development*, *41*(5), 744-754. <https://doi.org/10.1111/cch.12208>

- Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in Psychology*, 8, 557. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>
- Schiller, R. M., IJsselstijn, H., Madderom, M. J., van Rosmalen, J., van Heijst, A. F. J., Smits, M., ... White, T. (2019). Entraînement -induced white matter microstructure changes in survivors of neonatal critical illness: A randomized controlled trial. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 38, 100678. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100678>
- Schnider, B., Tuura, R., Disselhoff, V., Latal, B., Wehrle, F. M., Hagmann, C. F., & EpoKids Research Group. (2020). Altered brain metabolism contributes to executive function deficits in school-aged children born very preterm. *Pediatric Research*, 88(5), 739-748. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1024-1>
- Schonert-Reichl, K. A., Oberle, E., Lawlor, M. S., Abbott, D., Thomson, K., Oberlander, T. F., & Diamond, A. (2015). Enhancing cognitive and social-emotional development through a simple-to-administer mindfulness-based school program for elementary school children: A randomized controlled trial. *Developmental Psychology*, 51(1), 52-66. <https://doi.org/10.1037/a0038454>
- Schubert, T., Strobach, T., & Karbach, J. (2014). New directions in cognitive entraînement : on methods, transfer, and application. *Psychological Research*, 78(6), 749-755. <https://doi.org/10.1007/s00426-014-0619-8>
- Schwörer, M. C., Reinelt, T., Petermann, F., & Petermann, U. (2020). Influence of executive functions on the self-reported health-related quality of life of children with ADHD. *Quality of Life Research*, 29(5), 1183-1192. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02394-4>
- Scionti, N., Cavallero, M., Zogmaister, C., & Marzocchi, G. M. (2020). Is Cognitive Entraînement Effective for Improving Executive Functions in Preschoolers? A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, 10.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02812>
- Shaw, P., Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Taylor, K. N., Rose, A. B., Greenstein, D., ... Giedd, J. N. (2007). Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study. *The Lancet Neurology*, 6(6), 494-500. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70106-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70106-0)
- Shawn Green, C., Bavelier, D., Kramer, A. F., Vinogradov, S., Ansorge, U., Ball, K. K., ... Witt, C. M. (2019). Improving Methodological Standards in Behavioral Interventions for Cognitive Enhancement. *Journal of Cognitive Enhancement*, 3(1), 2-29. <https://doi.org/10.1007/s41465-018-0115-y>
- Shephard, E., Bedford, R., Milosavljevic, B., Gliga, T., Jones, E. J. H., Pickles, A., ... BASIS Team. (2019). Early developmental pathways to childhood symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder, anxiety and autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 60(9), 963-974. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12947>
- Sherman, E. M. S., & Brooks, B. L. (2010). Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version (BRIEF-P): Test Review and Clinical Guidelines for Use. *Child Neuropsychology*, 16(5), 503-519. <https://doi.org/10.1080/09297041003679344>
- Siegler, R. S. (2007). Cognitive variability. *Developmental Science*, 10(1), 104-109. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2007.00571.x>
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015>

- Söderqvist, S., Matsson, H., Peyrard-Janvid, M., Kere, J., & Klingberg, T. (2014). Polymorphisms in the Dopamine Receptor 2 Gene Region Influence Improvements during Working Memory Entrainment in Children and Adolescents. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *26*(1), 54-62. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00478
- Spencer-Smith, M., & Klingberg, T. (2015). Benefits of a working memory entrainment program for inattention in daily life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, *10*(3), e0119522. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119522>
- Spiegel, J. A., Lonigan, C. J., & Phillips, B. M. (2017). Factor structure and utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version. *Psychological Assessment*, *29*(2), 172-185. <https://doi.org/10.1037/pas0000324>
- Stålnacke, J., Lundquist, A., Böhm, B., Forssberg, H., & Smedler, A.-C. (2019). A longitudinal model of executive function development from birth through adolescence in children born very or extremely preterm. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, *25*(3), 318-335. <https://doi.org/10.1080/09297049.2018.1477928>
- Stevens, M. C., Gaynor, A., Bessette, K. L., & Pearlson, G. D. (2016). A preliminary study of the effects of working memory entrainment on brain function. *Brain Imaging and Behavior*, *10*(2), 387-407. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9416-2>
- Strobach, T., & Karbach, J. (2020). *Cognitive Entrainment : An Overview of Features and Applications*. Springer Nature.
- Stuss, D. T. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *17*(5), 759-765. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000695>
- Tatsuoka, C., McGowan, B., Yamada, T., Espy, K. A., Minich, N., & Taylor, H. G. (2016). Effects of extreme prematurity on numerical skills and executive function in kindergarten

- children: An application of partially ordered classification modeling. *Learning and Individual Differences*, 49, 332-340. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2016.05.002>
- Taya, F., Sun, Y., Babiloni, F., Thakor, N., & Bezerianos, A. (2015). Brain enhancement through cognitive entrainment : a new insight from brain connectome. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00044>
- Taylor, H. G., & Clark, C. A. C. (2016). Executive function in children born preterm: Risk factors and implications for outcome. *Seminars in Perinatology*, 40(8), 520-529. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.004>
- Taylor, H. G., Klein, N., Espy, K. A., Schluchter, M., Minich, N., Stilp, R., & Hack, M. (2018). Effects of extreme prematurity and kindergarten neuropsychological skills on early academic progress. *Neuropsychology*, 32(7), 809-821. <https://doi.org/10.1037/neu0000434>
- Taylor, N. M., Jakobson, L. S., Maurer, D., & Lewis, T. L. (2009). Differential vulnerability of global motion, global form, and biological motion processing in full-term and preterm children. *Neuropsychologia*, 47(13), 2766-2778. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.001>
- Thompson, D. K., Omizzolo, C., Adamson, C., Lee, K. J., Stargatt, R., Egan, G. F., ... Anderson, P. J. (2014). Longitudinal growth and morphology of the hippocampus through childhood: Impact of prematurity and implications for memory and learning. *Human Brain Mapping*, 35(8), 4129-4139. <https://doi.org/10.1002/hbm.22464>
- Thorell, L. B., Lindqvist, S., Bergman Nutley, S., Bohlin, G., & Klingberg, T. (2009). Entrainment and transfer effects of executive functions in preschool children. *Developmental Science*, 12(1), 106-113. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2008.00745.x>

- Thorell, L. B., Veleiro, A., Siu, A. F. Y., & Mohammadi, H. (2013). Examining the relation between ratings of executive functioning and academic achievement: Findings from a cross-cultural study. *Child Neuropsychology*, *19*(6), 630-638. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.727792>
- Tissier, C., Linzarini, A., Allaire-Duquette, G., Mevel, K., Poirel, N., Dollfus, S., ... Cachia, A. (2018). Sulcal Polymorphisms of the IFC and ACC Contribute to Inhibitory Control Variability in Children and Adults. *Eneuro*, *5*(1), ENEURO.0197-17.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0197-17.2018>
- Torchin, H., Ancel, P.-Y., Jarreau, P.-H., & Goffinet, F. (2015). Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes. *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction*, *44*(8), 723-731. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.06.010>
- Treyvaud, K., Doyle, L. W., Lee, K. J., Roberts, G., Cheong, J. L. Y., Inder, T. E., & Anderson, P. J. (2011). Family functioning, burden and parenting stress 2 years after very preterm birth. *Early Human Development*, *87*(6), 427-431. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.03.008>
- Twilhaar, E. S., de Kieviet, J. F., Bergwerff, C. E., Finken, M. J. J., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2019). Social Adjustment in Adolescents Born Very Preterm: Evidence for a Cognitive Basis of Social Problems. *The Journal of Pediatrics*, *213*, 66-73.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.06.045>
- Twilhaar, E. S., De Kieviet, J. F., Van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2020). Neurocognitive processes underlying academic difficulties in very preterm born adolescents. *Child Neuropsychology*, *26*(2), 274-287. <https://doi.org/10.1080/09297049.2019.1639652>

- Twilhaar, E. S., Wade, R. M., de Kieviet, J. F., van Goudoever, J. B., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2018). Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatrics*, *172*(4), 361. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5323>
- Ullman, H., Spencer-Smith, M., Thompson, D. K., Doyle, L. W., Inder, T. E., Anderson, P. J., & Klingberg, T. (2015). Neonatal MRI is associated with future cognition and academic achievement in preterm children. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(Pt 11), 3251-3262. <https://doi.org/10.1093/brain/awv244>
- van Houdt, C. A., Aarnoudse-Moens, C. S. H., van Wassenaer-Leemhuis, A. G., Laarman, A. R. C., Koopman-Esseboom, C., van Kaam, A. H., & Oosterlaan, J. (2019). Effects of Executive Function Entrainment on Attentional, Behavioral and Emotional Functioning and Self-Perceived Competence in Very Preterm Children: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Psychology*, *10*, 2100. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02100>
- van Houdt, C. A., Oosterlaan, J., van Wassenaer-Leemhuis, A. G., van Kaam, A. H., & Aarnoudse-Moens, C. S. H. (2019). Executive function deficits in children born preterm or at low birthweight: a meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *61*(9), 1015-1024. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14213>
- van Houdt, C. A., van Wassenaer-Leemhuis, A. G., Oosterlaan, J., Königs, M., Koopman-Esseboom, C., Laarman, A. R. C., ... Aarnoudse-Moens, C. S. H. (2020a). Executive function entrainment in very preterm children: a randomized controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01561-0>

- van Houdt, C. A., van Wassenauer-Leemhuis, A. G., Oosterlaan, J., Königs, M., Koopman-
Esseboom, C., Laarman, A. R. C., ... Aarnoudse-Moens, C. S. H. (2020b). Executive
function entraînement in very preterm children: a randomized controlled trial.
European Child & Adolescent Psychiatry. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01561-0>
- van Veen, S., van Wassenauer-Leemhuis, A. G., van Kaam, A. H., Oosterlaan, J., & Aarnoudse-
Moens, C. S. H. (2019). Visual perceptive skills account for very preterm children's
mathematical difficulties in preschool. *Early Human Development*, *129*, 11-15.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.12.018>
- Velanova, K., Wheeler, M. E., & Luna, B. (2009). The maturation of task set-related
activation supports late developmental improvements in inhibitory control. *The
Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *29*(40),
12558-12567. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1579-09.2009>
- Vitiello, V. E., & Greenfield, D. B. (2017). Executive functions and approaches to learning
in predicting school readiness. *Journal of Applied Developmental Psychology*, *53*,
1-9. <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2017.08.004>
- Volpe, J. J. (2009). The encephalopathy of prematurity--brain injury and impaired brain
development inextricably intertwined. *Seminars in Pediatric Neurology*, *16*(4),
167-178. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2009.09.005>
- Volpe, J. J. (2019). Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms,
and Potential Interventions. *Pediatric Neurology*, *95*, 42-66.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016>
- Wade, M., Prime, H., Jenkins, J. M., Yeates, K. O., Williams, T., & Lee, K. (2018). On the
relation between theory of mind and executive functioning: A developmental

- cognitive neuroscience perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25(6), 2119-2140. <https://doi.org/10.3758/s13423-018-1459-0>
- Wadon, M., Modi, N., Wong, H. S., Thapar, A., & O'Donovan, M. C. (2020). Recent advances in the genetics of preterm birth. *Annals of Human Genetics*, 84(3), 205-213. <https://doi.org/10.1111/ahg.12373>
- White, E. J., Hutka, S. A., Williams, L. J., & Moreno, S. (2013). Learning, neural plasticity and sensitive periods: implications for language acquisition, music entraînement and transfer across the lifespan. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00090>
- Wiebe, S. A., Espy, K. A., & Charak, D. (2008). Using confirmatory factor analysis to understand executive control in preschool children: I. Latent structure. *Developmental Psychology*, 44(2), 575-587. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.2.575>
- Wielenga, J., Smit, B., Merkus, M., Wolf, M., Van Sonderen, L., & Kok, J. (2008). Development and growth in very preterm infants in relation to NIDCAP in a Dutch NICU: two years of follow-up: NIDCAP and developmental outcome. *Acta Paediatrica*, 98(2), 291-297. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01038.x>
- Wilkinson, H. R., Smid, C., Morris, S., Farran, E. K., Dumontheil, I., Mayer, S., ... UnLocke Team. (2020). Domain-Specific Inhibitory Control Entraînement to Improve Children's Learning of Counterintuitive Concepts in Mathematics and Science. *Journal of Cognitive Enhancement: Towards the Integration of Theory and Practice*, 4(3), 296-314. <https://doi.org/10.1007/s41465-019-00161-4>
- Willoughby, M. T., Wylie, A. C., & Little, M. H. (2019). Testing longitudinal associations between executive function and academic achievement. *Developmental Psychology*, 55(4), 767-779. <https://doi.org/10.1037/dev0000664>

- Wolford, E., Pesonen, A.-K., Heinonen, K., Lahti, M., Pyhälä, R., Lahti, J., ... Räikkönen, K. (2017). Autism spectrum traits and visual processing in young adults with very low birth weight: the Helsinki Study of Very Low Birth Weight adults. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(2), 161-167. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000738>
- Wong, T., Taylor, H. G., Klein, N., Espy, K. A., Anselmo, M. G., Minich, N., & Hack, M. (2014). Kindergarten classroom functioning of extremely preterm/extremely low birth weight children. *Early Human Development*, 90(12), 907-914. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.09.011>
- Woodward, L. J., Clark, C. A. C., Bora, S., & Inder, T. E. (2012). Neonatal White Matter Abnormalities an Important Predictor of Neurocognitive Outcome for Very Preterm Children. *PLoS ONE*, 7(12), e51879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051879>
- Wujcik, R., Nowak, M., & Nęcka, E. (2017). Enhancement of Executive Control through Short-term Cognitive Entrainment : Far-transfer Effects on General Fluid Intelligence. *Polish Psychological Bulletin*, 48(1), 72-78. <https://doi.org/10.1515/ppb-2017-0009>
- You, J., Shamsi, B. H., Hao, M.-C., Cao, C.-H., & Yang, W.-Y. (2019). A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurology*, 19(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1336-0>
- Young, J. M., Vandewouw, M. M., Mossad, S. I., Morgan, B. R., Lee, W., Smith, M. L., ... Taylor, M. J. (2019). White matter microstructural differences identified using multi-shell diffusion imaging in six-year-old children born very preterm. *NeuroImage. Clinical*, 23, 101855. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101855>

- Zelazo, P. D., & Carlson, S. M. (2012). Hot and Cool Executive Function in Childhood and Adolescence: Development and Plasticity. *Child Development Perspectives*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2012.00246.x>
- Zhang, H., Chang, L., Chen, X., Ma, L., & Zhou, R. (2018). Working Memory Updating Entrainment Improves Mathematics Performance in Middle School Students With Learning Difficulties. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00154>
- Zhang, R., Geng, X., & Lee, T. M. C. (2017). Large-scale functional neural network correlates of response inhibition: an fMRI meta-analysis. *Brain Structure and Function*, 222(9), 3973-3990. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1443-x>
- Zhao, X., Chen, L., & Maes, J. H. R. (2018). Entrainment and transfer effects of response inhibition entrainment in children and adults. *Developmental Science*, 21(1), e12511. <https://doi.org/10.1111/desc.12511>

Annexes

1 Stop Signal

1.1 Stop Signal RT

Tableau 1-1. Stop Signal (RT): Interaction Temps x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison										
Temps	Groupe		Temps	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	P _{tuke} y
T0	CTRL	-	T0	PREMA	8.62	28.6	89.5	0.302	0.764	0.990
		-	T1	CTRL	33.35	19.8	54.0	1.680	0.099	0.344
	-	T1	PREMA	-43.32	28.6	89.5	- 1.516	0.133	0.433	
	PREMA	-	T1	CTRL	24.73	28.6	89.5	0.865	0.389	0.823
	-	T1	PREMA	-51.94	22.3	54.0	- 2.329	0.024	0.104	
T1	CTRL	-	T1	PREMA	-76.67	28.6	89.5	- 2.683	0.009	0.042

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	664	19.7	624	703
	T1	630	19.7	591	670
PREMA	T0	655	20.4	615	696
	T1	707	20.4	667	748

Tableau 1-2. Stop Signal(RT) : Interaction Temps x Asymétrie

Estimated Marginal Means - Temps * Asym

Asym	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Asym	T0	679	20.3	639	719
	T1	658	20.3	618	698
Sym	T0	640	19.9	601	680
	T1	679	19.9	640	719

Post Hoc Comparisons - Temps * Asym

Comparison										
Temps	Asym		Temps	Asym	Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}
T0	Asym	-	T0	Sym	38.690	28.6	89.5	1.3537	0.179	0.532
		-	T1	Asym	20.632	21.8	54.0	0.9443	0.349	0.781
		-	T1	Sym	-0.530	28.6	89.5	-0.0185	0.985	1.000
	Sym	-	T1	Asym	-18.058	28.6	89.5	-0.6318	0.529	0.922
		-	T1	Sym	-39.220	20.3	54.0	-1.9282	0.059	0.229
T1	Asym	-	T1	Sym	-21.162	28.6	89.5	-0.7404	0.461	0.880

Tableau 1-3. Stop Signal (RT): Interaction Temps x Groupe x Asymétrie sulcale

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe * Asym

Comparison												
Temps	Groupe	Asym		Temps	Groupe	Asym	Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}
T0	CTRL	Asym	-	T0	CTRL	Sym	71.82	38.0	89.5	1.890	0.062	0.561
			-	T0	PREMA	Asym	41.75	41.8	89.5	0.998	0.321	0.974

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe * Asym

Comparison												
Temps	Groupe	Asym	Temps	Groupe	Asym	Mean Difference	SE	df	t	p	Ptukey	
		-	T0	PREMA	Sym	47.31	42.7	89.5	1.108	0.271	0.953	
		-	T1	CTRL	Asym	58.19	30.9	54.0	1.883	0.065	0.568	
		-	T1	CTRL	Sym	80.32	38.0	89.5	2.114	0.037	0.414	
		-	T1	PREMA	Asym	24.82	41.8	89.5	0.593	0.555	0.999	
		-	T1	PREMA	Sym	-39.64	42.7	89.5	-0.928	0.356	0.982	
		Sym	-	T0	PREMA	Asym	-30.07	38.0	89.5	-0.791	0.431	0.993
		-	T0	PREMA	Sym	-24.51	38.9	89.5	-0.629	0.531	0.998	
		-	T1	CTRL	Asym	-13.62	38.0	89.5	-0.359	0.721	1.000	
		-	T1	CTRL	Sym	8.51	24.9	54.0	0.342	0.734	1.000	
		-	T1	PREMA	Asym	-47.00	38.0	89.5	-1.237	0.219	0.919	
		-	T1	PREMA	Sym	-111.45	38.9	89.5	-2.862	0.005	0.093	
	PREMA	Asym	-	T0	PREMA	Sym	5.56	42.7	89.5	0.130	0.897	1.000
		-	T1	CTRL	Asym	16.45	41.8	89.5	0.393	0.695	1.000	
		-	T1	CTRL	Sym	38.58	38.0	89.5	1.015	0.313	0.971	
		-	T1	PREMA	Asym	-16.93	30.9	54.0	-0.548	0.586	0.999	
		-	T1	PREMA	Sym	-81.38	42.7	89.5	-1.906	0.060	0.551	
		Sym	-	T1	CTRL	Asym	10.88	42.7	89.5	0.255	0.799	1.000
		-	T1	CTRL	Sym	33.02	38.9	89.5	0.848	0.399	0.990	
		-	T1	PREMA	Asym	-22.49	42.7	89.5	-0.527	0.600	0.999	
		-	T1	PREMA	Sym	-86.95	32.2	54.0	-2.704	0.009	0.144	
T1	CTRL	Asym	-	T1	CTRL	Sym	22.13	38.0	89.5	0.582	0.562	0.999
		-	T1	PREMA	Asym	-33.37	41.8	89.5	-0.798	0.427	0.993	
		-	T1	PREMA	Sym	-97.83	42.7	89.5	-2.291	0.024	0.310	
		Sym	-	T1	PREMA	Asym	-55.51	38.0	89.5	-1.461	0.148	0.826
		-	T1	PREMA	Sym	-119.96	38.9	89.5	-3.080	0.003	0.053	
	PREMA	Asym	-	T1	PREMA	Sym	-64.46	42.7	89.5	-1.509	0.135	0.800

Estimated Marginal Means - Temps * Asym * Groupe

Groupe	Asym	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
CTRL	Asym	T0	700	29.1	642	757
		T1	641	29.1	584	699
	Sym	T0	628	25.6	577	679
		T1	619	25.6	568	670

Estimated Marginal Means - Temps * Asym * Groupe

Groupe	Asym	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
PREMA	Asym	T0	658	29.1	600	716
		T1	675	29.1	617	733
	Sym	T0	652	29.9	593	712
		T1	739	29.9	680	799

1.2 Stop Signal SSRT

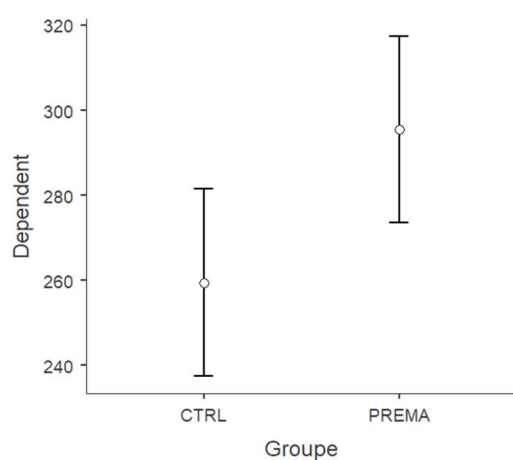


Figure 1-1. Stop Signal (SSRT) : Effet principal du facteur Groupe

Tableau 1-4. Stop Signal (SSRT) : Effet principal du facteur Groupe

Estimated Marginal Means – Groupe

Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
CTRL	259	11.0	237	281
PREMA	295	11.0	273	318

Tableau 1-5. Stop Signal (SSRT): Interaction Temps x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison										
Temps	Groupe		Temps	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	p _{tukey}
T0	CTRL	-	T0	PREMA	-16.0	18.8	93.8	-0.847	0.399	0.832
		-	T1	CTRL	21.8	13.8	54.0	1.573	0.122	0.403
	PREMA	-	T1	PREMA	-34.3	18.8	93.8	-1.823	0.071	0.269
		-	T1	CTRL	37.7	18.8	93.8	2.003	0.048	0.194
		-	T1	PREMA	-18.4	15.5	54.0	-1.181	0.243	0.641
T1	CTRL	-	T1	PREMA	-56.1	18.8	93.8	-2.979	0.004	0.019

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	270	13.0	245	296
	T1	249	13.0	223	274
PREMA	T0	286	13.5	260	313
	T1	305	13.5	278	331

2 Stroop Couleur

2.1 Stroop couleur (RT)

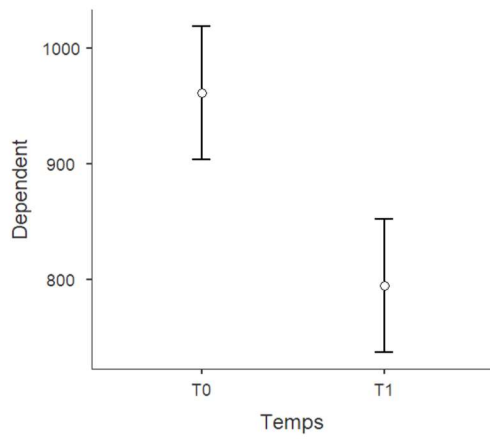


Figure 2-1. Stroop Couleur (RT): Effet principal du facteur Temps

Tableau 2-1. Stroop Couleur (RT) : Effet principal du facteur Temps

Estimated Marginal Means – Temps

Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
T0	961	28.9	904	1019
T1	794	28.9	737	852

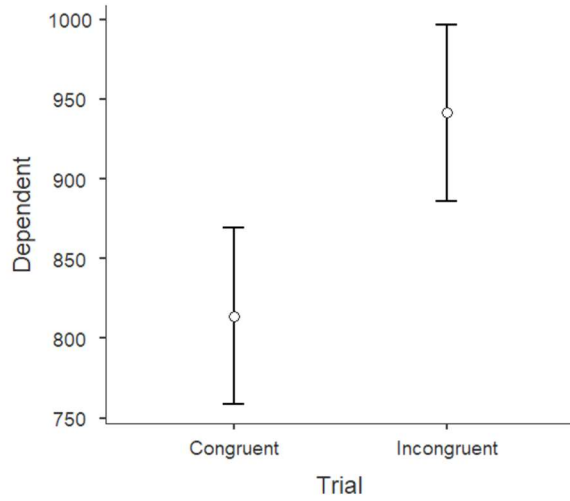


Figure 2-2. Stroop Couleur (RT) : Effet principal du facteur « Trial »

Tableau 2-2. Stroop Couleur (RT) : Effet principal du facteur "Trial"

Estimated Marginal Means – Trial

Trial	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Congruent	814	27.7	759	869
Incongruent	942	27.7	886	997

Tableau 2-3. Stroop Couleur (RT) : Interaction Temps x Trial x Groupe

Comparison													
Temps	Trial	Groupe		Temps	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	P _{Tukey}	
T0	Congruent	CTRL	-	T0	Congruent	PREM A	51.9	66.3	90.6	0.783	0.436	0.994	
			-	T0	Incongruent	CTRL	-142.7	32.2	85.9	4.437	< .001	< .001	
			-	T0	Incongruent	PREM A	-83.9	66.3	90.6	1.265	0.209	0.909	
		-	T1	Congruent	CTRL	169.2	37.8	75.8	4.482	< .001	< .001		
		-	T1	Congruent	PREM A	193.5	66.3	90.6	2.919	0.004	0.081		
		-	T1	Incongruent	CTRL	105.6	40.6	85.2	2.598	0.011	0.171		
		-	T1	Incongruent	PREM A	25.4	66.3	90.6	0.383	0.703	1.000		
		-	T0	Incongruent	CTRL	-194.6	66.3	90.6	2.936	0.004	0.077		
		-	T0	Incongruent	PREM A	-135.8	42.8	85.9	3.173	0.002	0.042		
	-	T1	Congruent	CTRL	117.3	66.3	90.6	1.770	0.080	0.642			
	-	T1	Congruent	PREM A	141.6	50.2	75.8	2.818	0.006	0.106			
	-	T1	Incongruent	CTRL	53.7	66.3	90.6	0.809	0.420	0.992			
	-	T1	Incongruent	PREM A	-26.5	54.1	85.2	0.491	0.625	1.000			
	-	Incongruent	CTRL	-	T0	Incongruent	PREM A	58.8	66.3	90.6	0.887	0.377	0.987
	-	T1		Congruent	CTRL	312.0	40.6	85.2	7.675	< .001	< .001		

Comparison											
Temps	Trial	Groupes	Temps	Trial	Groupes	Mean Difference	SE	df	t	p	Ptukey
			- T1	Congruent	PREM A	336.2	66.3	90.6	5.072	<.001	<.001
			- T1	Incongruent	CTRL	248.3	37.8	75.8	6.575	<.001	<.001
			- T1	Incongruent	PREM A	168.1	66.3	90.6	2.535	0.013	0.194
		PREM A	- T1	Congruent	CTRL	253.1	66.3	90.6	3.818	<.001	0.006
			- T1	Congruent	PREM A	277.4	54.1	85.2	5.129	<.001	<.001
			- T1	Incongruent	CTRL	189.4	66.3	90.6	2.857	0.005	0.094
			- T1	Incongruent	PREM A	109.3	50.2	75.8	2.174	0.033	0.379
T1	Congruent	CTRL	- T1	Congruent	PREM A	24.3	66.3	90.6	0.366	0.715	1.000
			- T1	Incongruent	CTRL	-63.7	32.2	85.9	1.980	0.051	0.502
			- T1	Incongruent	PREM A	-143.9	66.3	90.6	2.170	0.033	0.380
		PREM A	- T1	Incongruent	CTRL	-88.0	66.3	90.6	1.327	0.188	0.886
			- T1	Incongruent	PREM A	-168.1	42.8	85.9	3.929	<.001	0.004
	Incongruent	CTRL	- T1	Incongruent	PREM A	-80.2	66.3	90.6	1.209	0.230	0.927

Tableau 2-4. Stroop Couleur (RT) : Interaction Temps x Groupe x Trial

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe * Trial

Trial	Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Congruent	CTRL	T0	918	43.7	831	1005
		T1	748	43.7	661	836
	PREMA	T0	866	48.1	771	961
		T1	724	48.1	629	819
Incongruent	CTRL	T0	1060	43.7	973	1147
		T1	812	43.7	725	899
	PREMA	T0	1002	48.1	906	1097
		T1	892	48.1	797	988

2.2 Stroop couleur : score d'interférence (RT Incongruent-RT Congruent)

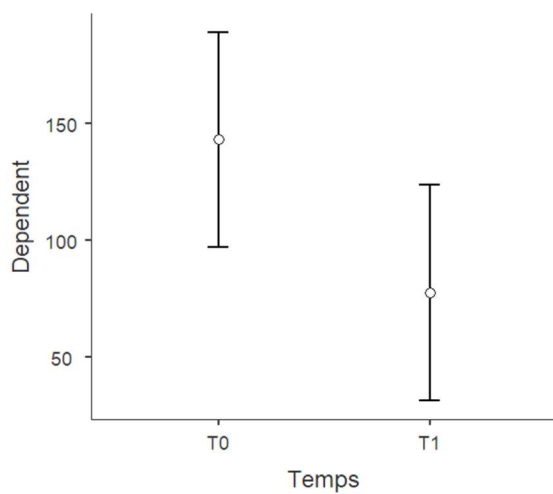


Figure 2-3. Stroop Couleur (score d'interférence) : Effet principal du facteur Temps

Tableau 2-5. Stroop Couleur (SSRT) : Effet principal du facteur Temps

Estimated Marginal Means – Temps

Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
T0	143.2	23.2	97.1	189
T1	77.6	23.2	31.4	124

Tableau 2-6. Stroop Couleur (Score d'interference): Interaction Temps x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison										
Temps	Groupe		Temps	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}
T0	CTRL	-	T0	PREMA	78.05	47.5	84.1	1.6432	0.104	0.360
		-	T1	CTRL	129.41	41.7	45.0	3.1048	0.003	0.017
		-	T1	PREMA	79.99	47.5	84.1	1.6839	0.096	0.339
	PREMA	-	T1	CTRL	51.36	47.5	84.1	1.0812	0.283	0.702
		-	T1	PREMA	1.93	39.7	45.0	0.0487	0.961	1.000
T1	CTRL	-	T1	PREMA	-49.43	47.5	84.1	-1.0405	0.301	0.726

Tableau 2-7. Stroop Couleur (SSRT) : Interaction Temps x Groupe

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	182.3	33.5	115.6	249

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
	T1	52.9	33.5	-13.8	120
PREMA	T0	104.2	32.9	38.8	170
	T1	102.3	32.9	36.8	168

3 Traitement du Global-Local

3.1 Traitement Global-local (RT)

Tableau 3-1. Traitement Global/Local (RT) : Interaction Temps x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison										
Temps	Groupe		Temps	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}
T0	CTRL	-	T0	PREMA	-130.6	64.9	65.9	-2.013	0.048	0.194
		-	T1	CTRL	-29.3	63.0	34.0	-0.465	0.645	0.966
		-	T1	PREMA	-205.4	64.9	65.9	-3.167	0.002	0.012
	PREMA	-	T1	CTRL	101.3	64.9	65.9	1.562	0.123	0.407
		-	T1	PREMA	-74.8	54.2	34.0	-1.380	0.176	0.520
T1	CTRL	-	T1	PREMA	-176.1	64.9	65.9	-2.715	0.008	0.041

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	789	46.9	695	883
	T1	818	46.9	724	912
PREMA	T0	919	44.1	831	1008
	T1	994	44.1	906	1082

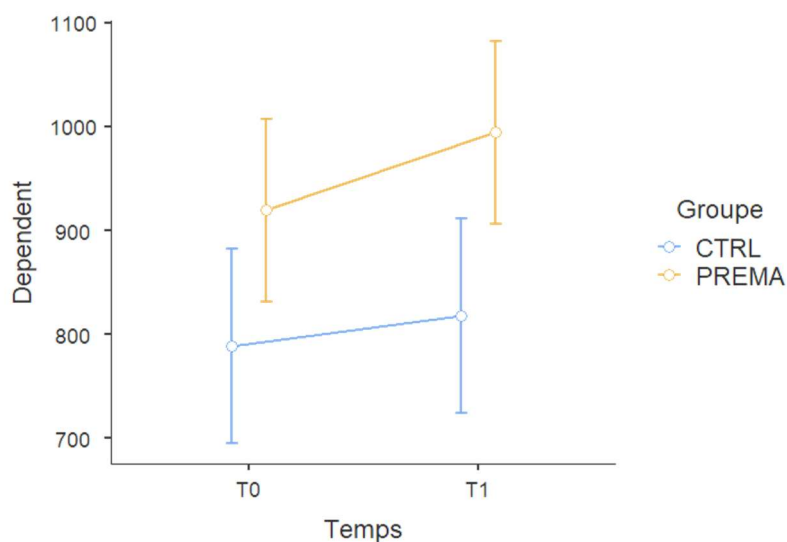


Figure 3-1 Traitement Global/Local (RT): Interaction Temps x Groupe .

Tableau 3-2. Traitement Global/Local (RT) : Interaction Niveau x Groupe

Post Hoc Comparisons - Niveau * Groupe

Comparison				Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}	
Niveau	Groupe	Niveau	Groupe							
Globla	CTRL	-	Globla	PREMA	-149.1	57.2	53.6	-2.61	0.012	0.055

Post Hoc Comparisons - Niveau * Groupe

Comparison									
Niveau	Groupe	Niveau	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}
	-	Local	CTRL	-69.4	42.6	34.0	-1.63	0.112	0.375
	-	Local	PREMA	-227.0	57.2	53.6	-3.97	< .001	0.001
	PREMA	-	Local	CTRL	79.7	57.2	1.39	0.169	0.509
	-	Local	PREMA	-77.9	36.6	34.0	-2.13	0.041	0.165
Local	CTRL	-	Local	PREMA	-157.5	57.2	-2.76	0.008	0.039

Estimated Marginal Means - Groupe * Niveau

Niveau	Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Global	CTRL	769	40.8	687	850
	PREMA	918	39.3	839	997
Local	CTRL	838	40.8	757	920
	PREMA	996	39.3	917	1075

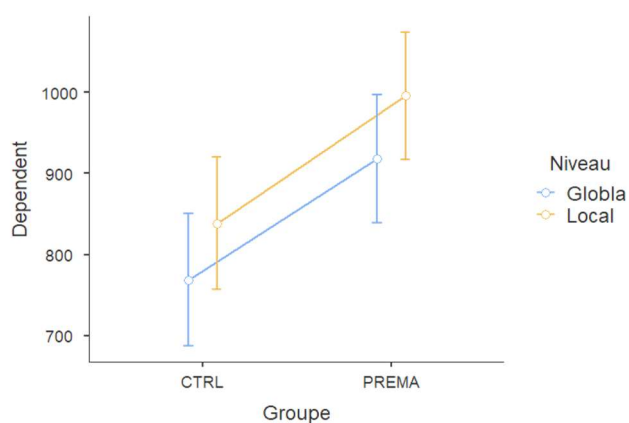


Figure 3-2. Traitement Global/Local (RT) : Interaction Niveau x Groupe

Tableau 3-3.Traitement Global/Local (RT): Interactio Trial x Groupe

Post Hoc Comparisons - Trial * Groupe

			Comparison		Mean Differ ence	SE	df	t	p	Ptuk ey	
Trial	Groupe	Trial	Groupe								
Congruent	CTRL	-	Congruent	PRE	-146.2	53.3	43.7	-2.7	0.009	0.042	
			Incongruent	CTRL	-122.6	28.9	40.0	4.2	<.001	<.001	
		Incongruent	PRE	MA	-283.1	53.3	37.7	5.3	<.001	<.001	
	PRE	-	-	Incongruent	CTRL	23.5	53.3	37.7	0.4	0.661	0.971
				Incongruent	PRE	MA	-136.9	24.8	40.0	5.5	<.001
			Incongruent	PRE	MA	-160.5	53.3	37.7	3.0	0.004	0.022

Estimated Marginal Means - Groupe * Trial

Trial	Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Congruent	CTRL	742	37.7	666	818

Post Hoc Comparisons - Trial * Groupe

		Comparison		Mean	SE	df	t	p	ptuk
Trial	Groupe	Trial	Groupe	Difference					ey
Incongruent	PRE	888	36.	963					
	MA		9						
	CTR	865	37.	941					
	L		7						
	PRE	1025	36.	1100					
	MA		9						

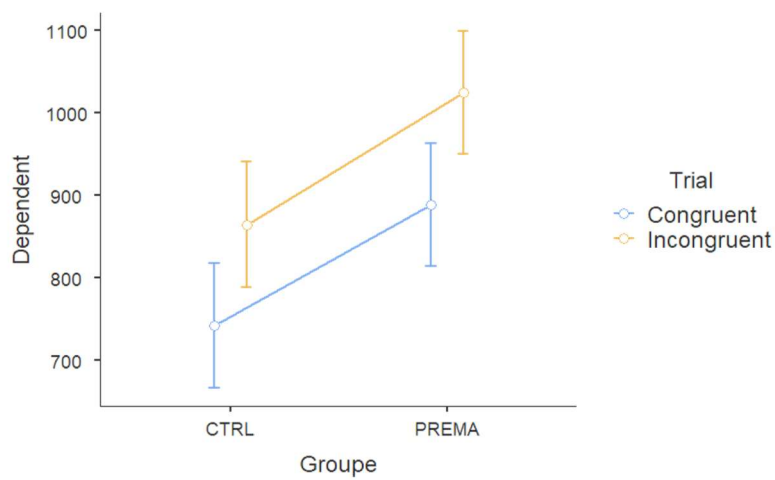


Figure 3-3. Traitement Global/Local (RT): Interaction Trial x Groupe

Tableau 3-4. Traitement Global/Local (RT): Interaction Niveau x Trial x Temps

Comparison						Mean Differe nce	SE	Df	t	p	p _{tuke} y	
Tem ps	Nive au	Trial	Tem ps	Nive au	Trial							
T0	Glo bal	Congr uent	-	T0	Interfe rent	-119.2	40. 6	131 .7	- 2.9 37	0.00 4	0.07 3	
					Congr uent	-38.4	48. 0	122 .7	- 0.8 00	0.42 5	0.99 3	
					Interfe rent	-239.6	48. 6	125 .4	- 4.9 26	<.0 01	<.0 01	
			-	T1	Glo bal	Congr uent	-58.6	57. 1	93. 9	- 1.0 26	0.30 8	0.96 9
					Glo bal	Interfe rent	-176.2	57. 3	95. 2	- 3.0 73	0.00 3	0.05 4
					Loca l	Congr uent	-144.8	59. 0	101 .3	- 2.4 54	0.01 6	0.22 8
					Loca l	Interfe rent	-225.8	56. 5	90. 5	- 3.9 96	<.0 01	0.00 3
		Interfe rent	-	T0	Loca l	Congr uent	80.8	48. 6	125 .4	1.6 61	0.09 9	0.71 2
					Loca l	Interfe rent	-120.4	48. 0	122 .7	- 2.5 07	0.01 3	0.20 2
					Glo bal	Congr uent	60.7	57. 3	95. 2	1.0 58	0.29 3	0.96 4

Comparison

Tem ps	Nive au	Trial	Tem ps	Nive au	Trial	Mean Differe nce	SE	Df	t	p	P _{tuke} y	
		-	T1	Glo bal	Interfe rent	-57.0	57. 1	93. 9	- 0.9 99	0.32 1	0.97 4	
		-	T1	Loca l	Congr uent	-25.6	56. 5	90. 5	- 0.4 52	0.65 2	1.00 0	
		-	T1	Loca l	Interfe rent	-106.6	59. 0	101 .3	- 1.8 07	0.07 4	0.61 7	
	Loca l	Congr uent	-	T0	Loca l	Interfe rent	-201.2	40. 6	131 .7	- 4.9 57	<.0 01	<.0 01
		-	T1	Glo bal	Congr uent	-20.2	59. 0	101 .3	- 0.3 41	0.73 3	1.00 0	
		-	T1	Glo bal	Interfe rent	-137.8	56. 5	90. 5	- 2.4 39	0.01 7	0.23 6	
		-	T1	Loca l	Congr uent	-106.4	57. 1	93. 9	- 1.8 63	0.06 6	0.57 9	
		-	T1	Loca l	Interfe rent	-187.4	57. 3	95. 2	- 3.2 68	0.00 2	0.03 1	
		Interfe rent	-	T1	Glo bal	Congr uent	181.0	56. 5	90. 5	3.2 03	0.00 2	0.03 8
		-	T1	Glo bal	Interfe rent	63.4	59. 0	101 .3	1.0 74	0.28 5	0.96 1	
		-	T1	Loca l	Congr uent	94.8	57. 3	95. 2	1.6 53	0.10 2	0.71 7	

Comparison

Temps	Niveau	Trial	Comparison		Mean Difference	SE	Df	t	p	Ptuke y	
			Temps	Niveau							
T1	Global	Congruent	-	T1	Local Interferent	13.8	57.1	93.9	0.241	0.810	1.000
			-	T1	Global Interferent	-117.7	40.6	131.7	2.899	0.004	0.081
		-	T1	Local Congruent	-86.2	48.0	122.7	1.796	0.075	0.624	
		-	T1	Local Interferent	-167.3	48.6	125.4	3.438	<.001	0.018	
	Local	Congruent	-	T1	Local Congruent	31.4	48.6	125.4	0.646	0.519	0.998
			-	T1	Local Interferent	-49.6	48.0	122.7	1.033	0.304	0.968
		Interferent	-	T1	Local Interferent	-81.0	40.6	131.7	1.997	0.048	0.488
			-	T1	Local Interferent	-81.0	40.6	131.7	1.997	0.048	0.488

Estimated Marginal Means - Temps * Niveau * Trial

Trial	Niveau	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Congruent	Global	T0	755	42.6	671	839
		T1	813	42.6	729	897
	Local	T0	793	42.6	709	877

Estimated Marginal Means - Temps * Niveau * Trial

Trial	Niveau	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Interferent	Global	T1	900	42.6	816	984
		T0	874	42.6	790	958
	Local	T1	931	42.6	847	1015
		T0	994	42.6	910	1078
		T1	981	42.6	897	1065

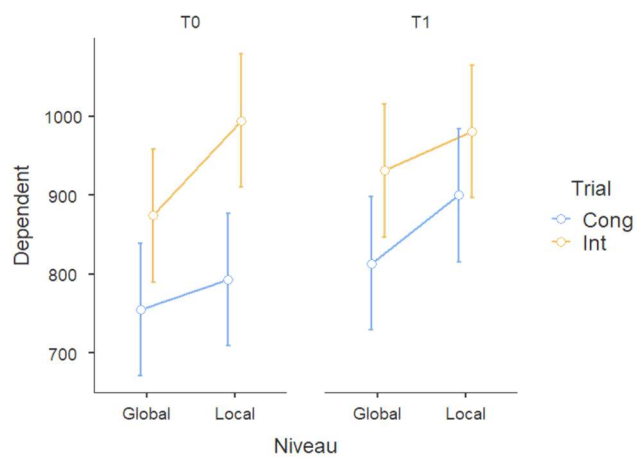


Figure 3-4. Traitement Global/Local (RT): Interaction Niveau x Trial x Temps

Tableau 3-5. traitement Global/local (RT): Interaction Temps x Niveau x Trial x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison															
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey		
T0	Global	Congruent	CT RL	-	T0	Global	PR	-	85	16	-	0.1	0.9		
				EM A			121.14	.8			8.1			11.5	60
					-	T0	Global	Interfere nt	CT RL	-	61	13	1.7	0.0	0.9
					-	T0	Global	Interfere nt	PR EM A	-	85	16	2.9	0.0	0.2
				-	T0	Local	Con gruent	CT RL	-	72	12	0.6	0.5	1.0	
				-	T0	Local	Con gruent	PR EM A	-	85	16	1.7	0.0	0.9	
				-	T0	Local	Interfere nt	CT RL	-	73	12	3.0	0.0	0.1	

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
-	T0	Local	Interfere	PR	-	85	16	4.3	<.001	0.002			
-	T0	Local	Interfere	EM	375.71	.8	8.1	77	7	1	0.002		
-	T1	Global	Congruent	CT	-	86	93.	0.4	0.6	1.0			
-	T1	Global	Congruent	RL	35.48	.6	9	09	83	00			
-	T1	Global	Congruent	PR	-	85	16	2.3	0.0	0.5			
-	T1	Global	Congruent	EM	202.81	.8	8.1	63	19	78			
-	T1	Global	Interfere	CT	-	86	95.	1.7	0.0	0.9			
-	T1	Global	Interfere	RL	152.88	.9	2	58	82	24			
-	T1	Global	Interfere	PR	-	85	16	3.7	<.001	0.022			
-	T1	Global	Interfere	EM	320.75	.8	8.1	37	4	1			
-	T1	Local	Congruent	CT	-	89	10	1.2	0.2	0.9			
-	T1	Local	Congruent	RL	112.22	.5	1.3	54	13	97			
-	T1	Local	Congruent	PR	-	85	16	3.4	<.001	0.050			
-	T1	Local	Congruent	EM	298.52	.8	8.1	78	3	1			

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
								-			-		
			-	T1	Local	Interfere nt	CT RL	194. 95	85 .7	90. 5	2.2 75	0.0 25	0.6 42
			-	T1	Local	Interfere nt	PR EM A	- 377. 87	85 .8	16 8.1	4.4 02 9	<. 00 1	0.0 02
		PR EM A	-	T0	Global	Interfere nt	CT RL	11.4 1	85 .8	16 8.1	0.1 32 9	0.8 94	1.0 00
			-	T0	Global	Interfere nt	PR EM A	- 128. 73	52 .9	13 1.7	2.4 31 2	0.0 16	0.5 28
			-	T0	Local	Con grue nt	CT RL	77.1 1	85 .8	16 8.1	0.8 98 5	0.3 70	1.0 00
			-	T0	Local	Con grue nt	PR EM A	- 32.8 1	62 .6	12 2.7	0.5 23 8	0.6 01	1.0 00
			-	T0	Local	Interfere nt	CT RL	- 103. 52	85 .8	16 8.1	1.2 06 2	0.2 29	0.9 98

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
-	T0	Local	Interfere	PR	-	63	12	4.0	<.001	0.010			
-	T0	Local	Interfere	EM	254.57	.5	5.4	11.6					
-	T0	Local	Interfere	A									
-	T1	Glob	Congruent	CT	85.6	85	16	0.998	0.320	1.000			
-	T1	Glob	Congruent	RL	6	.8	8.1	1					
-	T1	Glob	Congruent	PR	-	74	93.	1.0	0.2	0.999			
-	T1	Glob	Congruent	EM	81.67	.5	9	96.5					
-	T1	Glob	Congruent	A									
-	T1	Glob	Interfere	CT	-	85	16	0.3	0.7	1.000			
-	T1	Glob	Interfere	RL	31.74	.8	8.1	69.9					
-	T1	Glob	Interfere	PR	-	74	95.	2.6	0.0	0.366			
-	T1	Glob	Interfere	EM	199.61	.8	2	68.4					
-	T1	Glob	Interfere	A									
-	T1	Local	Congruent	CT	8.92	85	16	0.103	0.917	1.000			
-	T1	Local	Congruent	RL		.8	8.1	9					
-	T1	Local	Congruent	PR	-	77	10	2.3	0.0	0.622			
-	T1	Local	Congruent	EM	177.38	.0	1.3	04.1					
-	T1	Local	Congruent	A									

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison														
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey	
				-	T1	Local	Interfere nt	CT RL	- 73.8 1	85 .8	16 8.1	0.8 60 1	0.3 91	1.0 00
				-	T1	Local	Interfere nt	PR EM A	- 256. 73	73 .7	90. 5	3.4 82 2	<. 00 1	0.0 56
		Interfere nt	CT RL	-	T0	Global	Interfere nt	PR EM A	- 140. 14	85 .8	16 8.1	1.6 32 9	0.1 04	0.9 60
				-	T0	Local	Con grue nt	CT RL	65.7 0	73 .7	12 5.4	0.8 90 8	0.3 75	1.0 00
				-	T0	Local	Con grue nt	PR EM A	- 44.2 1	85 .8	16 8.1	0.5 15 2	0.6 07	1.0 00
				-	T0	Local	Interfere nt	CT RL	- 114. 93	72 .8	12 2.7	1.5 78 9	0.1 17	0.9 69
				-	T0	Local	Interfere nt	PR EM A	- 265. 98	85 .8	16 8.1	3.0 99 2	0.0 02	0.1 42

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean	SE	df	t	p	ptukey
								Difference					
			-	T1	Glob	Con	CT	74.2	86	95.	0.8	0.3	1.0
					bal	grue	RL	5	.9	2	54	95	00
						nt					1		
			-	T1	Glob	Con	PR	-	85	16	-	1.0	0.2
					bal	grue	EM	93.0	.8	8.1	84	80	99
						nt	A	8			5		
			-	T1	Glob	Inter	CT	-	86	93.	-	0.4	0.6
					bal	fere	RL	43.1	.6	9	98	19	00
						nt		5			5		
			-	T1	Glob	Inter	PR	-	85	16	-	2.4	0.0
					bal	fere	EM	211.	.8	8.1	58	15	07
						nt	A	02			8		
			-	T1	Loc	Con	CT	-	85	90.	-	0.0	0.9
					al	grue	RL	2.49	.7	5	29	77	00
						nt					1		
			-	T1	Loc	Con	PR	-	85	16	-	2.1	0.0
					al	grue	EM	188.	.8	8.1	99	29	96
						nt	A	79			7		
			-	T1	Loc	Inter	CT	-	89	10	-	0.9	0.3
					al	fere	RL	85.2	.5	1.3	52	43	00
						nt		2			6		

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
			-	T1	Local	Interferent	PR EM A	- 268. 14	.85	16	3.1	0.0	0.1
			-	T0	Local	Congruent	CT RL	205. 84	.85	16	2.3	0.0	0.5
			-	T0	Local	Congruent	PR EM A	95.9 3	.63	12	1.5	0.1	0.9
			-	T0	Local	Interferent	CT RL	25.2 1	.85	16	0.2	0.7	1.0
			-	T0	Local	Interferent	PR EM A	- 125. 84	.62	12	2.0	0.0	0.8
			-	T1	Global	Congruent	CT RL	214. 39	.85	16	2.4	0.0	0.4
			-	T1	Global	Congruent	PR EM A	47.0 6	.74	95.	0.6	0.5	1.0
			-	T1	Global	Interferent	CT RL	96.9 9	.85	16	1.1	0.2	0.9

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
			-	T1	Global	Interferent	PR EM A	- 70.8 8	74 .5	93. 9	- 0.9 51	0.3 44	1.0 00
			-	T1	Local	Congruent	CT RL	137. 65	85 .8	16 8.1	1.6 03 9	0.1 11	0.9 66
			-	T1	Local	Congruent	PR EM A	- 48.6 5	73 .7	90. 5	0.6 59 8	0.5 11	1.0 00
			-	T1	Local	Interferent	CT RL	54.9 2	85 .8	16 8.1	0.6 39 9	0.5 23	1.0 00
			-	T1	Local	Interferent	PR EM A	- 128. 00	77 .0	10 1.3	1.6 62 7	0.0 99	0.9 52
	Local	Congruent	-	T0	Local	Congruent	PR EM A	- 109. 91	85 .8	16 8.1	1.2 80 7	0.2 02	0.9 96
			-	T0	Local	Interferent	CT RL	- 180. 63	61 .5	13 1.7	2.9 35 3	0.0 04	0.2 12

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
-	T0	Local	Interfere	PR	-	85	16	3.8	<.001	0.014			
-	T0	Local	Interfere	EM	331.68	.8	8.1	64.7	0.924	1.000			
-	T1	Glob	Con	CT	-	89	10	0.0	0.924	1.000			
-	T1	Glob	Con	RL	8.56	.5	1.3	95.6	0.000	0.894			
-	T1	Glob	Interfere	PR	-	85	16	1.8	0.066	0.894			
-	T1	Glob	Interfere	EM	158.77	.8	8.1	50.0	0.000	0.894			
-	T1	Glob	Interfere	CT	-	85	90.	1.2	0.207	0.996			
-	T1	Glob	Interfere	RL	108.85	.7	5	70.4	0.000	0.103			
-	T1	Glob	Con	PR	-	85	16	3.2	0.002	0.103			
-	T1	Glob	Con	EM	276.72	.8	8.1	24.4	0.000	0.103			
-	T1	Local	Con	CT	-	86	93.	0.7	0.433	1.000			
-	T1	Local	Con	RL	68.19	.6	9	87.8	0.000	0.103			
-	T1	Local	Interfere	PR	-	85	16	2.9	0.003	0.196			
-	T1	Local	Interfere	EM	254.48	.8	8.1	65.2	0.000	0.196			

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
			-	T1	Local	Interfere nt	CT RL	- 150. 92	86 .9	95. 2	- 1.7 36	0.0 86	0.9 32
			-	T1	Local	Interfere nt	PR EM A	- 333. 84	85 .8	16 8.1	- 3.8 89 9	<. 00 1	0.0 13
		PR EM A	-	T0	Local	Interfere nt	CT RL	- 70.7 1	85 .8	16 8.1	- 0.8 24 0	0.4 11	1.0 00
			-	T0	Local	Interfere nt	PR EM A	- 221. 76	52 .9	13 1.7	- 4.1 88 2	<. 00 1	0.0 05
			-	T1	Globa l	Con grue nt	CT RL	118. 47	85 .8	16 8.1	1.3 80 4	0.1 69	0.9 92
			-	T1	Globa l	Con grue nt	PR EM A	- 48.8 6	77 .0	10 1.3	- 0.6 34 7	0.5 27	1.0 00
			-	T1	Globa l	Interfere nt	CT RL	1.06	85 .8	16 8.1	0.0 12 4	0.9 90	1.0 00

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison														
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey	
								-			-			
			-	T1	Global	Interferent	PR EM A	166.81	73.7	90.5	2.2625	0.026	0.651	
			-	T1	Local	Congruent	CT RL	41.72	85.8	16.8.1	0.4862	0.627	1.000	
			-	T1	Local	Congruent	PR EM A	144.57	74.5	93.9	1.941	0.055	0.850	
			-	T1	Local	Interferent	CT RL	41.01	85.8	16.8.1	0.4778	0.633	1.000	
			-	T1	Local	Interferent	PR EM A	223.92	74.8	95.2	2.9934	0.004	0.192	
		Interferent	CT RL	-	T0	Local	Interferent	PR EM A	151.05	85.8	16.8.1	1.760	0.080	0.927
			-	T1	Global	Congruent	CT RL	189.18	85.7	90.5	2.2079	0.030	0.689	

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
			-	T1	Glob	Con	PR	21.8	85	16	0.2	0.7	1.0
					bal	grue	EM	5	.8	8.1	54	0.99	0.00
						nt	A				6		
			-	T1	Glob	Inter	CT	71.7	89	10	0.8	0.4	1.0
					bal	ferent	RL	8	.5	1.3	02	0.24	0.00
						nt					3		
			-	T1	Glob	Inter	PR	-	85	16	-	0.2	0.9
					bal	ferent	EM	96.0	.8	8.1	1.1	0.64	0.99
						nt	A	9			19		
											7		
			-	T1	Local	Con	CT	112.	86	95.	1.2	0.1	0.9
					al	grue	RL	44	.9	2	93	0.99	0.95
						nt					3		
			-	T1	Local	Con	PR	-	85	16	-	0.3	1.0
					al	grue	EM	73.8	.8	8.1	0.8	0.91	0.00
						nt	A	6			60		
											6		
			-	T1	Local	Inter	CT	29.7	86	93.	0.3	0.7	1.0
					al	ferent	RL	1	.6	9	43	0.32	0.00
						nt					2		
			-	T1	Local	Inter	PR	-	85	16	-	0.0	0.9
					al	ferent	EM	153.	.8	8.1	1.7	0.76	0.18
						nt	A	21			85		
											2		
			PR										
			EM	-	T1	Glob	Con	340.	85	16	3.9	<.00	0.0
			A			bal	grue	23	.8	8.1	64	0.01	0.10
						nt	RL				4		

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison														
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey	
				-	T1	Globale	Congruent	PR EM A	172. 90	73 .7	90. 5	2.3 45 2	0.0 21	0.5 92
				-	T1	Globale	Interferent	CT RL	222. 83	85 .8	16 8.1	2.5 96 4	0.0 10	0.4 08
				-	T1	Globale	Interferent	PR EM A	54.9 6	77 .0	10 1.3	0.7 13 9	0.4 77	1.0 00
				-	T1	Locale	Congruent	CT RL	263. 49	85 .8	16 8.1	3.0 70 1	0.0 02	0.1 53
				-	T1	Locale	Congruent	PR EM A	77.1 9	74 .8	95. 2	1.0 31 9	0.3 05	1.0 00
				-	T1	Locale	Interferent	CT RL	180. 76	85 .8	16 8.1	2.1 06 2	0.0 37	0.7 59
				-	T1	Locale	Interferent	PR EM A	- 2.16	74 .5	93. 9	- 0.0 29 0	0.9 77	1.0 00
T1	Globale	Congruent	CT RL	-	T1	Globale	Congruent	PR EM A	- 167. 33	85 .8	16 8.1	1.9 49 7	0.0 53	0.8 48

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
			-	T1	Glob	Interfere	CT	-117.40	61.5	13	1.907	0.059	0.868
			-	T1	Glob	Interfere	PR	-285.28	85.8	16	3.324	0.001	0.078
			-	T1	Local	Congruent	CT	-76.75	72.8	12	1.054	0.294	1.000
			-	T1	Local	Congruent	PR	-263.04	85.8	16	3.064	0.003	0.155
			-	T1	Local	Interfere	CT	-159.48	73.7	12	2.162	0.032	0.721
			-	T1	Local	Interfere	PR	-342.39	85.8	16	3.989	<.001	0.009
		PR	-	T1	Glob	Interfere	CT	49.93	85.8	16	0.581	0.562	1.000

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison														
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey	
								-			-			
			-	T1	Global	Interfere nt	PR EM A	117. 95	52 .9	13 1.7	2.2 27	0.0 28	0.6 76	
			-	T1	Local	Con grue nt	CT RL	90.5 8	85 .8	16 8.1	1.0 55	0.2 93	1.0 00	
			-	T1	Local	Con grue nt	PR EM A	95.7 1	62 .6	12 2.7	1.5 28	0.1 29	0.9 77	
			-	T1	Local	Inter fere nt	CT RL	7.85	85 .8	16 8.1	0.0 91	0.9 27	1.0 00	
			-	T1	Local	Inter fere nt	PR EM A	175. 06	63 .5	12 5.4	2.7 58	0.0 07	0.3 07	
		Inter fere nt	CT RL	-	T1	Global	Inter fere nt	PR EM A	167. 87	85 .8	16 8.1	1.9 56	0.0 52	0.8 45
			-	T1	Local	Con grue nt	CT RL	40.6 6	73 .7	12 5.4	0.5 51	0.5 82	1.0 00	

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison													
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
								-			-		
			-	T1	Local	Congruent	PR EM A	145.63	.8	16 8.1	1.6 96	0.0 92	0.9 45
			-	T1	Local	Interferent	CT RL	42.07	.8	12 2.7	0.5 78	0.5 64	1.0 00
			-	T1	Local	Interferent	PR EM A	224.99	.8	16 8.1	2.6 21	0.0 10	0.3 91
			PR EM A	-	T1	Local	Congruent	208.53	.8	16 8.1	2.4 29	0.0 16	0.5 28
			-	T1	Local	Congruent	PR EM A	22.24	.5	12 5.4	0.3 50	0.7 27	1.0 00
			-	T1	Local	Interferent	CT RL	125.80	.8	16 8.1	1.4 65	0.1 45	0.9 85
			-	T1	Local	Interferent	PR EM A	57.12	.6	12 2.7	0.9 11	0.3 64	1.0 00

Post Hoc Comparisons - Temps * Niveau * Trial * Groupe

Comparison														
Temps	Niveau	Trial	Groupe	Temps	Niveau	Trial	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey	
	Local	Congruent	CT RL	-	T1	Local	Congruent	PR EM A	- 186. 29	85 .8	16 8.1	2.1 70 7	0.0 31	0.7 16
				-	T1	Local	Interferent	CT RL	- 82.7 3	61 .5	13 1.7	1.3 44 4	0.1 81	0.9 93
				-	T1	Local	Interferent	PR EM A	- 265. 65	85 .8	16 8.1	3.0 95 3	0.0 02	0.1 43
			PR EM A	-	T1	Local	Interferent	CT RL	103. 56	85 .8	16 8.1	1.2 06 7	0.2 29	0.9 98
				-	T1	Local	Interferent	PR EM A	- 79.3 5	52 .9	13 1.7	1.4 98 7	0.1 36	0.9 81
		Interferent	CT RL	-	T1	Local	Interferent	PR EM A	- 182. 92	85 .8	16 8.1	2.1 31 3	0.0 35	0.7 42

3.2 Traitement Global-local (scores d'interferences : RT incongruent-Rt congruent)

Tableau 3-6. traitement Local/Global (Score d'interférence): Interaction Temps x Groupe

Comparison				Mean Difference	SE	df	t	P	P _{Tukey}		
Temps	Groupe	Temps	Groupe								
T0	CTRL	-	T0	PREMA	-30.07	58.5	66.5	-	0.609	0.955	
		-	T1	CTRL	45.11	67.3	34.0	0.5143	0.6706	0.507	0.907
		-	T1	PREMA	46.53	58.5	66.5	0.7959	0.429	0.856	
	PREMA	-	T1	CTRL	75.18	58.5	66.5	1.2860	0.203	0.575	
		-	T1	PREMA	76.60	57.9	34.0	1.3234	0.195	0.555	
T1	CTRL	-	T1	PREMA	1.42	58.5	66.5	0.0242	0.981	1.000	

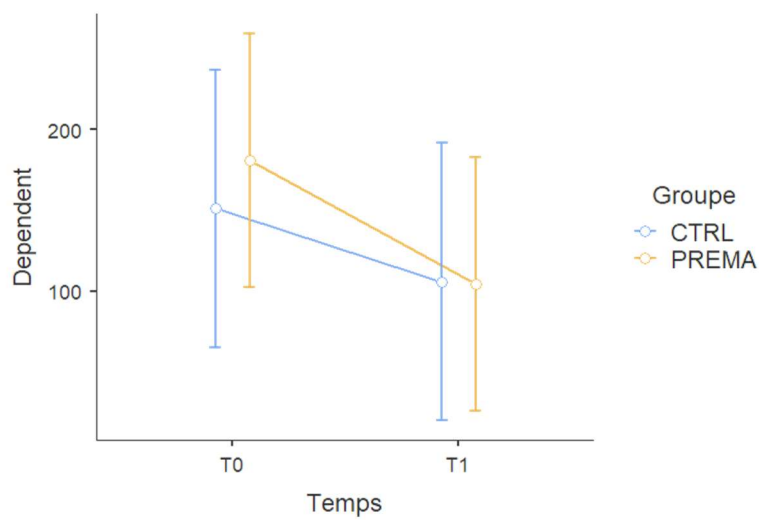


Figure 3-5. Traitement Global/Local (Score d'interférence): Interaction Temps x Groupe

Tableau 3-7. traitement Global/Local (Score d'interference): Interaction Temps x Groupe

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	151	42.9	65.3	237
	T1	106	42.9	20.2	192
PREMA	T0	181	39.3	102.6	259
	T1	104	39.3	26.0	183

Tableau 3-8. Traitement Global/Local (Score d'interference): Interaction Temps x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Temps		Groupe		Mean Difference	SE	df	t	p	p _{tukey}	
Temps	Groupe	Temps	Groupe							
T0	CTRL	-	T0	PREMA	-19.001	63.3	65.4	- 0.30035	0.765	0.990
		-	T1	CTRL	-7.675	60.7	34.0	- 0.12650	0.900	0.999
		-	T1	PREMA	-8.216	63.3	65.4	- 0.12988	0.897	0.999
	PREMA	-	T1	CTRL	11.326	63.3	65.4	0.17904	0.858	0.998
		-	T1	PREMA	10.784	52.2	34.0	0.20659	0.838	0.997
T1	CTRL	-	T1	PREMA	-0.542	63.3	65.4	- 0.00856	0.993	1.000

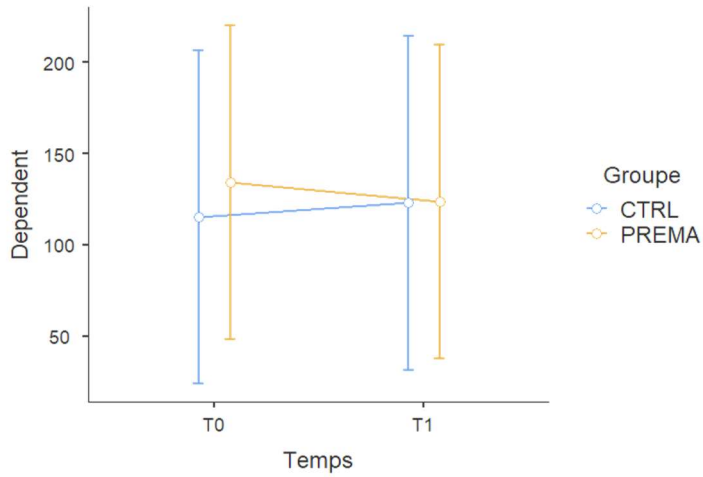


Figure 3-6. Traitement global/local (score d'interference) : Interaction Temps x Groupe

Tableau 3-9. Traitement global/local (score d'interference) : Interaction Temps x Groupe

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	115	45.7	24.1	207
	T1	123	45.7	31.8	214
PREMA	T0	134	43.0	48.4	220
	T1	124	43.0	37.6	210

Tableau 3-10: Traitement Global/Local (Score d'interference): Interaction Temps x Groupe x Asymetrie

Comparison						Mean Difference	SE	df	t	p	p _{tuke} y	
Temps	Groupe	Asym	Temps	Groupe	Asym							
T0	CTRL	Asym	-	T0	CTRL	Sym	98.32	95.9	65.4	1.02	0.30	0.96

Comparison												
Tem ps	Grou pe	Asy m	Tem ps	Grou pe	Asy m	Mean Differe nce	SE	df	t	p	p _{tuke} y	
		-	T0	PRE MA	Asy m	69.05	82. 5	65. 4	0.83 68	0.40 6	0.99 0	
		-	T0	PRE MA	Sym	-8.74	89. 7	65. 4	- 0.09 74	0.92 3	1.00 0	
		-	T1	CTRL	Asy m	78.22	80. 3	34. 0	0.97 46	0.33 7	0.97 5	
		-	T1	CTRL	Sym	4.75	95. 9	65. 4	0.04 95	0.96 1	1.00 0	
		-	T1	PRE MA	Asy m	-84.27	82. 5	65. 4	- 1.02 12	0.31 1	0.97 0	
		-	T1	PRE MA	Sym	166.16	89. 7	65. 4	1.85 21	0.06 9	0.58 8	
		Sym	-	T0	PRE MA	Asy m	-29.26	89. 2	65. 4	- 0.32 80	0.74 4	1.00 0
		-	T0	PRE MA	Sym	-107.06	95. 9	65. 4	- 1.11 62	0.26 8	0.95 1	
		-	T1	CTRL	Asy m	-20.10	95. 9	65. 4	- 0.20 95	0.83 5	1.00 0	
		-	T1	CTRL	Sym	-93.57	91. 0	34. 0	- 1.02 82	0.31 1	0.96 7	
		-	T1	PRE MA	Asy m	-182.59	89. 2	65. 4	- 2.04 65	0.04 5	0.46 0	

Comparison												
Tem ps	Grou pe	Asy m	Tem ps	Grou pe	Asy m	Mean Differ ence	SE	df	t	p	p _{tuke} y	
			-	T1	PRE MA	Sym	67.84	95. 9	65. 4	0.70 73	0.48 2	0.99 6
	PRE MA	Asy m	-	T0	PRE MA	Sym	-77.79	82. 5	65. 4	- 0.94 26	0.34 9	0.98 1
			-	T1	CTRL	Asy m	9.17	82. 5	65. 4	0.11 11	0.91 2	1.00 0
			-	T1	CTRL	Sym	-64.31	89. 2	65. 4	- 0.72 08	0.47 4	0.99 6
			-	T1	PRE MA	Asy m	-153.33	66. 8	34. 0	- 2.29 61	0.02 8	0.32 5
			-	T1	PRE MA	Sym	97.10	82. 5	65. 4	1.17 67	0.24 4	0.93 6
		Sym	-	T1	CTRL	Asy m	86.96	89. 7	65. 4	0.96 93	0.33 6	0.97 7
			-	T1	CTRL	Sym	13.48	95. 9	65. 4	0.14 06	0.88 9	1.00 0
			-	T1	PRE MA	Asy m	-75.53	82. 5	65. 4	- 0.91 53	0.36 3	0.98 4
			-	T1	PRE MA	Sym	174.90	80. 3	34. 0	2.17 92	0.03 6	0.38 9
T1	CTRL	Asy m	-	T1	CTRL	Sym	-73.48	95. 9	65. 4	- 0.76 61	0.44 6	0.99 4
			-	T1	PRE MA	Asy m	-162.49	82. 5	65. 4	- 1.96 90	0.05 3	0.51 0

Comparison												
Temps	Groupe	Asym	Temps	Groupe	Asym	Mean Difference	SE	df	t	p	p _{tuke}	
		-	T1	PRE MA	Sym	87.93	89. 7	65. 4	0.98 02	0.33 1	0.97 6	
		Sym	-	T1	PRE MA	Asym	-89.02	89. 2	65. 4	- 0.99 77	0.32 2	0.97 3
		-	T1	PRE MA	Sym	161.41	95. 9	65. 4	1.68 30	0.09 7	0.69 8	
	PRE MA	Asym	-	T1	PRE MA	Sym	250.43	82. 5	65. 4	3.03 46	0.00 3	0.06 4

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe * Asym

Asym	Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Asym	CTRL	T0	164.53	63.2	38.4	291
		T1	86.31	63.2	-39.8	212
	PREMA	T0	95.48	55.9	-16.2	207
		T1	248.80	55.9	137.1	360
Sym	CTRL	T0	66.21	69.2	-72.0	204
		T1	159.78	69.2	21.6	298
	PREMA	T0	173.27	63.2	47.1	299
		T1	-1.63	63.2	-127.7	124

3.3 Traitement Global-Local : Score d'interférence globale (Lincongruent – Lcongruent)

Tableau 0-1. traitement global/local (score d'interférence globale: Interaction Temps x Groupe)

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison				Mean Difference	SE	df	t	p	p _{tukey}	
Temps	Groupe	Temps	Groupe							
T0	CTRL	-	T0	PREMA	-41.14	95.8	67.7	-	0.669	0.973
		-	T1	CTRL	97.90	105.8	34.0	0.4294	0.362	0.792
	-	T1	PREMA	101.27	95.8	67.7	1.0571	0.294	0.717	
	PREMA	-	T1	CTRL	139.03	95.8	67.7	1.4512	0.151	0.472
	-	T1	PREMA	142.41	91.1	34.0	1.5637	0.127	0.412	
T1	CTRL	-	T1	PREMA	3.38	95.8	67.7	0.0352	0.972	1.000

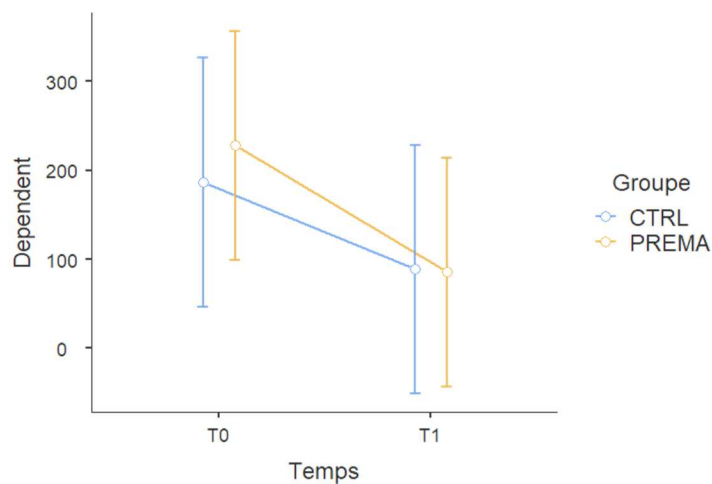


Figure 0-1/Traitement Global/local (score d'interférence globale): Interaction Temps x Groupe

Tableau 0-2.Traitement global/local (Scor d'interference globale): Interaction Temps x Groupe

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	186.6	70.0	46.8	326
	T1	88.7	70.0	-51.1	228
PREMA	T0	227.7	64.6	98.8	357
	T1	85.3	64.6	-43.6	214

Tableau 0-3.Traitement Global/Local(score d'interference globale): Interaction Temps x Groupe x Asymetrie

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe * Asym

Comparison													
Temps	Groupe	Asym		Temps	Groupe	Asym	Mean Difference	SE	df	t	p	P _{tuke} y	
T0	CTRL	Asym	-	T0	CTRL	Sym	-65.0	14	67.	-	0.65	1.00	
								5	7	0.44	6	0	
										77			
		PREMA	Asym	-	T0	PREMA	Asym	-137.1	12	67.	-	0.27	0.95
								5	7	1.09	6	5	
										72			
	PREMA	Sym	-	T0	PREMA	Sym	-10.2	13	67.	-	0.94	1.00	
							6	7	0.07	0	0		
									50				
	CTRL	Asym	-	T1	CTRL	Asym	90.2	14	34.	0.64	0.52	0.99	
									0	0	44	4	8
	CTRL	Sym	-	T1	CTRL	Sym	40.5	14	67.	0.27	0.78	1.00	
								5	7	91	1	0	

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe * Asym

Comparison						Mean Differen ce	SE	df	t	p	P _{tuke} y	
Tem ps	Grou pe	Asy m	Tem ps	Grou pe	Asy m							
		-	T1	PRE MA	Asy m	18.8	12 5	67. 7	0.15 02	0.88 1	1.00 0	
		-	T1	PRE MA	Sym	118.7	13 6	67. 7	0.87 40	0.38 5	0.98 7	
		Sym	-	T0	PRE MA	Asy m	-72.1	13 5	67. 7	- 0.53 35	0.59 5	0.99 9
		-	T0	PRE MA	Sym	54.8	14 5	67. 7	0.37 76	0.70 7	1.00 0	
		-	T1	CTRL	Asy m	155.3	14 5	67. 7	1.06 89	0.28 9	0.96 1	
		-	T1	CTRL	Sym	105.6	15 9	34. 0	0.66 50	0.51 1	0.99 7	
		-	T1	PRE MA	Asy m	83.8	13 5	67. 7	0.62 02	0.53 7	0.99 8	
		-	T1	PRE MA	Sym	183.8	14 5	67. 7	1.26 53	0.21 0	0.90 8	
	PRE MA	Asy m	-	T0	PRE MA	Sym	126.9	12 5	67. 7	1.01 57	0.31 3	0.97 0
		-	T1	CTRL	Asy m	227.3	12 5	67. 7	1.81 91	0.07 3	0.61 0	
		-	T1	CTRL	Sym	177.7	13 5	67. 7	1.31 49	0.19 3	0.89 0	
		-	T1	PRE MA	Asy m	155.9	11 7	34. 0	1.33 81	0.19 0	0.87 8	
		-	T1	PRE MA	Sym	255.9	12 5	67. 7	2.04 73	0.04 5	0.45 9	

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe * Asym

Comparison						Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}	
Temps	Groupe	Asym	Temps	Groupe	Asym							
T1	CTRL	Sym	-	T1	CTRL	Asym	100.4	13.6	67.7	0.7391	0.4625	0.995
			-	T1	CTRL	Sym	50.7	14.5	67.7	0.3493	0.7208	1.000
			-	T1	PRE MA	Asym	29.0	12.5	67.7	0.2317	0.8107	1.000
		-	T1	PRE MA	Sym	128.9	14.0	34.0	0.9208	0.3604	0.982	
		-	T1	CTRL	Sym	-49.7	14.5	67.7	0.3421	0.7303	1.000	
		-	T1	PRE MA	Asym	-71.5	12.5	67.7	0.5717	0.5609	0.999	
	PRE MA	Sym	-	T1	PRE MA	Asym	-21.8	13.5	67.7	0.1611	0.8702	1.000
			-	T1	PRE MA	Sym	78.2	14.5	67.7	0.5384	0.5902	0.999
			-	T1	PRE MA	Sym	100.0	12.5	67.7	0.8000	0.4207	0.993

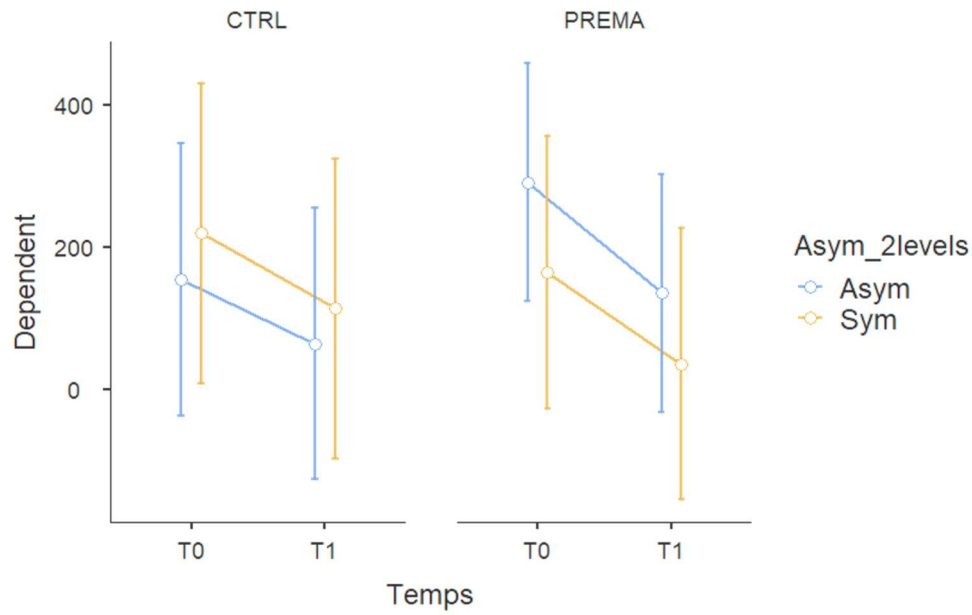


Figure 0-2. Traitement globla/local (score d'interference globale): Interaction Temps x Groupe x Asym

Tableau 0-4. Traitement Global/local (score d'interference globale): Interaction Temps x Groupe x Asymetrie

Estimated Marginal Means - Temps * Asym * Groupe

Groupe	Asym	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
CTRL	Asym	T0	154.1	95.7	-37.00	345
		T1	63.8	95.7	-127.22	255
	Sym	T0	219.1	105.8	8.00	430
		T1	113.5	105.8	-97.58	325
PREMA	Asym	T0	291.2	83.6	124.32	458
		T1	135.3	83.6	-31.57	302
	Sym	T0	164.2	95.7	-26.81	355
		T1	35.3	95.7	-155.74	226

4 Trail Making Test (TMT)

4.1 TMTA et TMTB (vitesse)

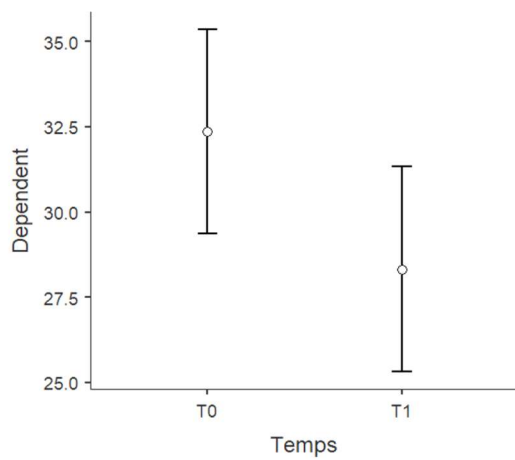


Figure 4-1. TMT (vitesse) : Effet principal du facteur Temps

Tableau 4-1. TMT (vitesse): Effet principal du facteur Temps

Estimated Marginal Means – Temps

Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
T0	32.4	1.51	29.4	35.4
T1	28.3	1.51	25.3	31.3

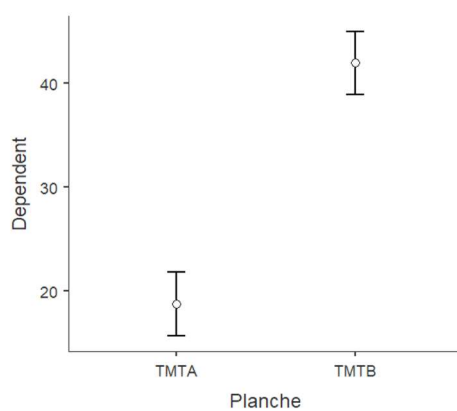


Figure 4-2: TMT (vitesse): Effet principal du facteur Planche A ou B

Tableau 4-2.TMT (vitesse): Effet principal du facteur Planche

Estimated Marginal Means – Planche

Planche	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
TMTA	18.8	1.54	15.7	21.8
TMTB	41.9	1.54	38.9	45.0

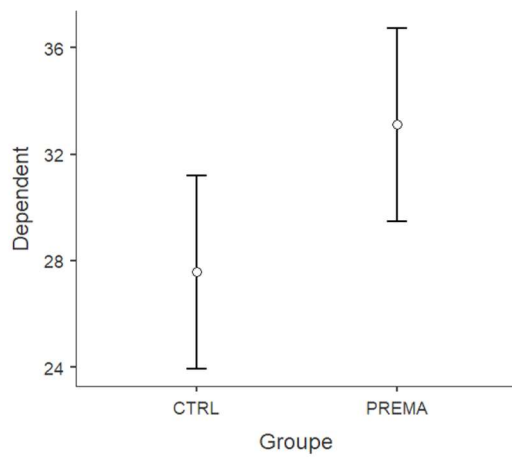


Figure 4-3.TMT (vitesse): Effet principal du facteur Groupe

Tableau 4-3. TMT (vitesse) : Effet principal du facteur Groupe

Estimated Marginal Means – Groupe

Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
CTRL	27.6	1.81	23.9	31.2
PREMA	33.1	1.81	29.5	36.8

Tableau 4-4: TMT (vitesse) : Interaction Temps x Groupe

Comparison										
Temps	Groupe		Temps	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	p _{tukey}
T0	CTRL	-	T0	PREMA	-3.77	3.08	93.2	- 1.225	0.224	0.613
		-	T1	CTRL	5.81	2.19	55.0	2.661	0.010	0.049
	PREMA	-	T1	PREMA	-1.49	3.08	93.2	- 0.485	0.629	0.962
		-	T1	CTRL	9.59	3.08	93.2	3.114	0.002	0.013
		-	T1	PREMA	2.28	2.48	55.0	0.919	0.362	0.795
T1	CTRL	-	T1	PREMA	-7.31	3.08	93.2	- 2.374	0.020	0.089

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	30.5	2.12	26.3	34.7
	T1	24.7	2.12	20.5	28.9
PREMA	T0	34.3	2.20	29.9	38.6
	T1	32.0	2.20	27.6	36.3

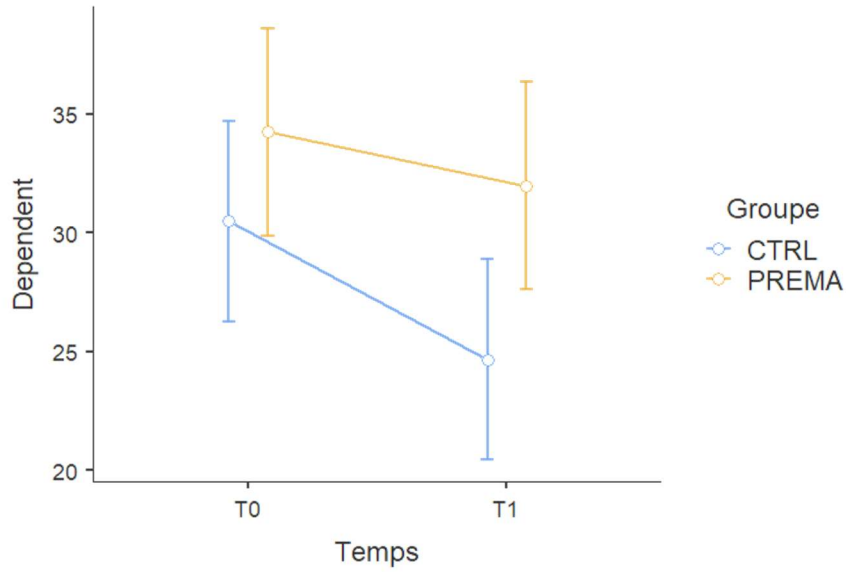


Figure 0-1: TMT (vitesse): Interaction Temps x Groupe

Tableau 0-1: TMT (vitesse): Interaction Temps x Planche x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Planche * Groupe

Comparison						Mean	SE	df	t	p	p _{tukey}	
Temps	Planche	Groupe	Temps	Planche	Groupe	Différence						
T0	TMT A	CTRL	-	T0	TMT A	PRE MA	-4.612	3.74	166.6	-1.233	0.219	0.921
			-	T0	TMT B	CTRL	23.690	2.81	96.3	8.436	<.001	<.001
			-	T0	TMT B	PRE MA	26.622	3.74	166.6	7.118	<.001	<.001
			-	T1	TMT A	CTRL	4.611	2.69	99.7	1.715	0.089	0.678

Post Hoc Comparisons - Temps * Planche * Groupe

Comparison						Mean Differe nce	SE	df	t	p	ptukey
Tem ps	Planc he	Grou pe	Tem ps	Planc he	Grou pe						
			- T1	TMT A	PRE MA	-0.480	3.7 4	166 .6	- 0.1 28	0.89 8	1.00 0
			- T1	TMT B	CTRL	- 16.671	3.1 9	109 .5	- 5.2 19	<.0 01	<.0 01
			- T1	TMT B	PRE MA	- 26.196	3.7 4	166 .6	- 7.0 05	<.0 01	<.0 01
		PRE MA	- T0	TMT B	CTRL	- 19.078	3.7 4	166 .6	- 5.1 01	<.0 01	<.0 01
			- T0	TMT B	PRE MA	- 22.010	3.1 9	96. 3	- 6.9 09	<.0 01	<.0 01
			- T1	TMT A	CTRL	9.223	3.7 4	166 .6	2.4 66	0.01 5	0.21 7
			- T1	TMT A	PRE MA	4.132	3.0 5	99. 7	1.3 55	0.17 9	0.87 5
			- T1	TMT B	CTRL	- 12.059	3.7 4	166 .6	- 3.2 25	0.00 2	0.03 2
			- T1	TMT B	PRE MA	- 21.584	3.6 2	109 .5	- 5.9 56	<.0 01	<.0 01
	TMT B	CTRL	- T0	TMT B	PRE MA	-2.932	3.7 4	166 .6	- 0.7 84	0.43 4	0.99 4

Post Hoc Comparisons - Temps * Planche * Groupe

Comparison						Mean Differe nce	SE	df	t	p	ptukey
Tem ps	Planc he	Grou pe	Tem ps	Planc he	Grou pe						
			-	T1	TMT A	28.301	3.1 9	109 .5	8.8 59	<.0 01	<.0 01
			-	T1	TMT A	23.210	3.7 4	166 .6	6.2 06	<.0 01	<.0 01
			-	T1	TMT B	7.018	2.6 9	99. 7	2.6 10	0.01 0	0.16 5
			-	T1	TMT B	-2.506	3.7 4	166 .6	- 0.6 70	0.50 4	0.99 8
		PRE MA	-	T1	TMT A	31.233	3.7 4	166 .6	8.3 51	<.0 01	<.0 01
			-	T1	TMT A	26.142	3.6 2	109 .5	7.2 14	<.0 01	<.0 01
			-	T1	TMT B	9.950	3.7 4	166 .6	2.6 61	0.00 9	0.14 2
			-	T1	TMT B	0.426	3.0 5	99. 7	0.1 40	0.88 9	1.00 0
T1	TMT A	CTRL	-	T1	TMT A	-5.091	3.7 4	166 .6	- 1.3 61	0.17 5	0.87 3
			-	T1	TMT B	- 21.283	2.8 1	96. 3	- 7.5 79	<.0 01	<.0 01
			-	T1	TMT B	- 30.807	3.7 4	166 .6	- 8.2 38	<.0 01	<.0 01
		PRE MA	-	T1	TMT B	- 16.191	3.7 4	166 .6	- 4.3 29	<.0 01	<.0 01

Post Hoc Comparisons - Temps * Planche * Groupe

Comparison											
Temps	Planche	Groupe	Temps	Planche	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}
		-	T1	TMTB	PREMA	-25.716	3.19	96.3	-8.073	<.001	<.001
	TMTB	CTRL	-	T1	TMTB	-9.525	3.74	166.6	-2.547	0.012	0.184

Estimated Marginal Means - Temps * Planche * Groupe

Groupe	Planche	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
CTRL	TMTA	T0	18.6	2.54	13.62	23.7
		T1	14.0	2.54	9.01	19.0
	TMTB	T0	42.3	2.54	37.31	47.3
		T1	35.3	2.54	30.29	40.3
PREMA	TMTA	T0	23.2	2.71	17.89	28.6
		T1	19.1	2.71	13.76	24.5
	TMTB	T0	45.3	2.71	39.90	50.6
		T1	44.8	2.71	39.48	50.2

Tableau 0-2. TMT (vitesse): Interaction Planche x Groupe x Asym

Comparison												
Planc he	Grou pe	Asy m		Planc he	Grou pe	Asy m	Mean Differe nce	SE	df	t	p	p _{Tukey}
TMT A	CTRL	Asy m	-	TMT A	CTRL	Sym	-1.84	4.1 5	96. 8	- 0.44 3	0.65 9	1.00 0
			-	TMT A	PRE MA	Asy m	-5.04	4.6 1	96. 8	- 1.09 2	0.27 8	0.95 7
			-	TMT A	PRE MA	Sym	-6.50	4.7 1	96. 8	- 1.38 1	0.17 0	0.86 4
	-	TMT B	CTRL	Asy m	-29.89	3.6 6	55. 0	- 8.16 0	<.0 01	<.0 01		
	-	TMT B	CTRL	Sym	-16.92	4.1 5	96. 8	- 4.07 7	<.0 01	0.00 2		
	-	TMT B	PRE MA	Asy m	-27.12	4.6 1	96. 8	- 5.87 9	<.0 01	<.0 01		
	-	TMT B	PRE MA	Sym	-32.14	4.7 1	96. 8	- 6.82 6	<.0 01	<.0 01		
	-	TMT A	PRE MA	Asy m	-3.20	4.1 5	96. 8	- 0.77 1	0.44 3	0.99 4		
	-	TMT A	PRE MA	Sym	-4.67	4.2 6	96. 8	- 1.09 6	0.27 6	0.95 6		

Comparison						Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey	
Planc he	Grou pe	Asy m	Planc he	Grou pe	Asy m							
		-	TMT B	CTRL	Asy m	-28.05	4.1 5	96. 8	- 6.75 6	<.0 01	<.0 01	
		-	TMT B	CTRL	Sym	-15.08	2.8 8	55. 0	- 5.23 5	<.0 01	<.0 01	
		-	TMT B	PRE MA	Asy m	-25.28	4.1 5	96. 8	- 6.09 1	<.0 01	<.0 01	
		-	TMT B	PRE MA	Sym	-30.31	4.2 6	96. 8	- 7.11 9	<.0 01	<.0 01	
	PRE MA	Asy m	-	TMT A	PRE MA	Sym	-1.47	4.7 1	96. 8	- 0.31 1	0.75 6	1.00 0
		-	TMT B	CTRL	Asy m	-24.85	4.6 1	96. 8	- 5.38 6	<.0 01	<.0 01	
		-	TMT B	CTRL	Sym	-11.89	4.1 5	96. 8	- 2.86 3	0.00 5	0.09 2	
		-	TMT B	PRE MA	Asy m	-22.09	3.6 6	55. 0	- 6.03 0	<.0 01	<.0 01	
		-	TMT B	PRE MA	Sym	-27.11	4.7 1	96. 8	- 5.75 6	<.0 01	<.0 01	
		Sym	-	TMT B	CTRL	Asy m	-23.38	4.7 1	96. 8	- 4.96 6	<.0 01	<.0 01

Comparison						Mean Difference	SE	df	t	p	ptukey
Planc he	Grou pe	Asy m	Planc he	Grou pe	Asy m						
		-	TMT B	CTRL	Sym	-10.42	4.2 6	96. 8	- 2.44 8	0.01 6	0.23 1
		-	TMT B	PRE MA	Asy m	-20.62	4.7 1	96. 8	- 4.37 9	<.0 01	<.0 01
		-	TMT B	PRE MA	Sym	-25.64	3.8 1	55. 0	- 6.72 6	<.0 01	<.0 01
TMT B	CTRL	Asy m	TMT B	CTRL	Sym	12.96	4.1 5	96. 8	3.12 3	0.00 2	0.04 7
		-	TMT B	PRE MA	Asy m	2.76	4.6 1	96. 8	0.59 9	0.55 1	0.99 9
		-	TMT B	PRE MA	Sym	-2.26	4.7 1	96. 8	- 0.47 9	0.63 3	1.00 0
		Sym	TMT B	PRE MA	Asy m	-10.20	4.1 5	96. 8	- 2.45 7	0.01 6	0.22 7
		-	TMT B	PRE MA	Sym	-15.22	4.2 6	96. 8	- 3.57 6	<.0 01	0.01 2
	PRE MA	Asy m	TMT B	PRE MA	Sym	-5.02	4.7 1	96. 8	- 1.06 6	0.28 9	0.96 2

Estimated Marginal Means - Planche * Asym* Groupe

Groupe	Asym	Planche	Mean	SE	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
CTRL	Asym	TMTA	15.4	3.21	9.05	21.8
		TMTB	45.3	3.21	38.93	51.7
	Sym	TMTA	17.3	2.76	11.77	22.7
		TMTB	32.3	2.76	26.85	37.8
PREMA	Asym	TMTA	20.4	3.21	14.08	26.8
		TMTB	42.5	3.21	36.17	48.9
	Sym	TMTA	21.9	3.30	15.37	28.5
		TMTB	47.6	3.30	41.01	54.1

4.2 TMT : Score d'interférence (TMT B-TMTA)

Tableau 0-1:TMT (Score d'interférence): Interaction Temps x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison				Mean Difference	SE	df	t	p	p _{tukey}
Temps	Groupe	Temps	Groupe						
T0	CTRL	- T0	PREMA	-0.707	3.05	96.3	-0.232	0.817	0.996
		- T1	CTRL	1.848	2.62	50.0	0.706	0.483	0.894
	PREMA	- T1	PREMA	-5.530	3.05	96.3	-1.814	0.073	0.273
		- T1	CTRL	2.555	3.05	96.3	0.838	0.404	0.836

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison						SE	df	t	p	p _{Tukey}
Temps	Groupe	Temps	Groupe	Mean Difference						
		- T1	PREMA	-4.823	2.84	50.0	- 1.697	0.096	0.336	
T1	CTRL	- T1	PREMA	-7.378	3.05	96.3	- 2.421	0.017	0.080	

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	17.7	2.09	13.5	21.9
	T1	15.9	2.09	11.7	20.0
PREMA	T0	18.4	2.17	14.1	22.7
	T1	23.2	2.17	18.9	27.5

Tableau 0-2. TMT (Score d'interférence) : Interaction Groupe x Asymetrie sulcale de l'ACC

Post Hoc Comparisons - Groupe * Asym

Comparison						SE	df	t	p	p _{Tukey}
Groupe	Asym	Groupe	Asym	Mean Difference						
CTRL	Asym	- CTRL	Sym	5.060	3.19	50.0	1.584	0.119	0.397	
		- PREMA	Asym	-0.469	3.56	50.0	- 0.132	0.896	0.999	

Post Hoc Comparisons - Groupe * Asym

Comparison				Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}	
Groupe	Asym	Groupe	Asym							
	-	PREMA	Sym	-2.556	3.63	50.0	0.704	0.485	0.895	
	Sym	-	PREMA	Asym	-5.529	3.01	50.0	1.838	0.072	0.268
	-	PREMA	Sym	-7.616	3.09	50.0	2.462	0.017	0.079	
PREMA	Asym	-	PREMA	Sym	-2.088	3.47	50.0	0.602	0.550	0.931

Estimated Marginal Means - Groupe * Asym

Asym	Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Asym	CTRL	19.3	2.47	14.3	24.3
	PREMA	19.8	2.36	15.0	24.5
Sym	CTRL	14.3	2.08	10.1	18.4
	PREMA	21.9	2.41	17.0	26.7

5 Simon Test

5.1 Simon Test (RT)

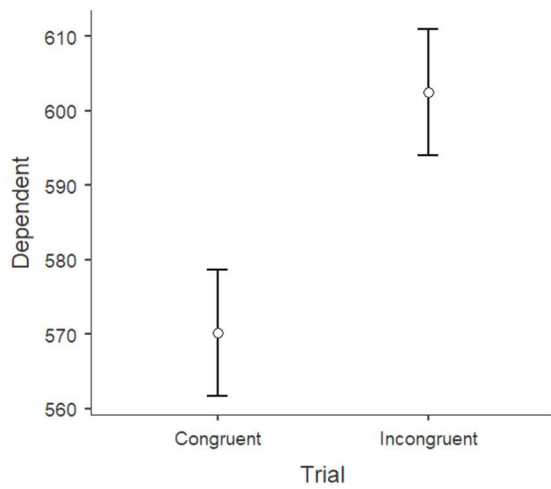


Figure 5-1. Simon test (RT) : Effet principal du facteur Trial

Tableau 5-1. Simon Test (RT) : Effet principal du facteur Trial

Estimated Marginal Means - Trial

Trial	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Congruent	570	4.23	562	579
Incongruent	603	4.23	594	611

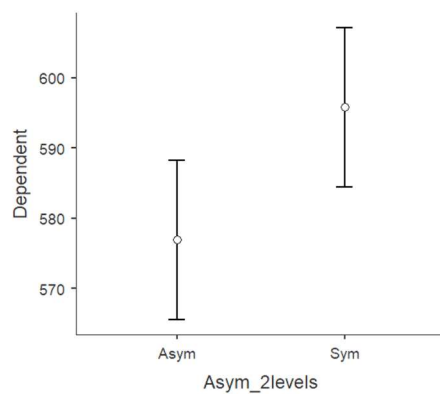


Figure 5-2. Simon Test (RT) : Effet principal du facteur Asymétrie sulcale de l'ACC

Tableau 5-2. Simon Test (RT) : Effet principal du facteur Asymetrie sulcale de l'ACC

Estimated Marginal Means - Asym

Asym	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Asym	577	5.61	566	588
Sym	596	5.61	584	607

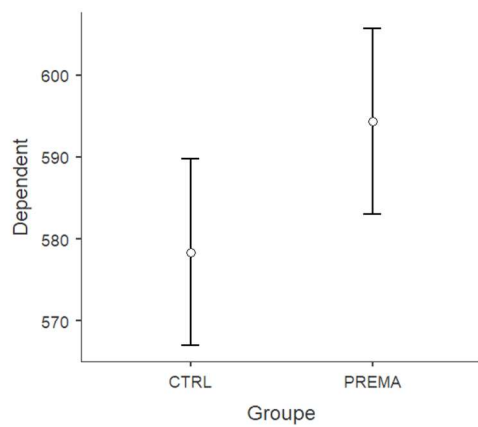


Figure 5-3. Simon Test (RT) : Effet principal du facteur Groupe

Tableau 5-3. Simon Test (RT) : Effet principal du facteur Groupe

Estimated Marginal Means - Groupe

Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
CTRL	578	5.61	567	590
PREMA	594	5.61	583	606

Tableau 5-4. Simon Test (RT) : Interaction Temps x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison				Mean Difference	SE	df	t	p	p _{tukey}	
Temps	Groupe	Temps	Groupe							
T0	CTRL	-	T0	PREMA	-20.86	9.66	65.3	- 2.159	0.035	0.146
		-	T1	CTRL	1.02	7.11	38.0	0.143	0.887	0.999
	-	T1	PREMA	-10.07	9.66	65.3	- 1.042	0.301	0.725	
	PREMA	-	T1	CTRL	21.88	9.66	65.3	2.264	0.027	0.117
	-	T1	PREMA	10.79	7.79	38.0	1.386	0.174	0.516	
T1	CTRL	-	T1	PREMA	-11.08	9.66	65.3	- 1.147	0.255	0.662

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	579	6.64	566	592
	T1	578	6.64	565	591
PREMA	T0	600	6.83	586	613
	T1	589	6.83	575	603

Tableau 5-5. Simon Test (RT): Interaction Groupe x Asymetrie sulcale de l'ACC

Comparison					Mean Difference	SE	df	t	p	p _{tukey}
Groupe	Asym	Groupe	Asym							
CTRL	Asym	-	CTRL	Sym	- 17.64	10.9	38.0	- 1.616	0.114	0.382
		-	PREMA	Asym	- 14.66	12.0	38.0	- 1.226	0.228	0.614
		-	PREMA	Sym	- 34.92	12.6	38.0	- 2.770	0.009	0.041
	Sym	-	PREMA	Asym	2.97	10.2	38.0	0.293	0.771	0.991
		-	PREMA	Sym	- 17.28	10.9	38.0	- 1.583	0.122	0.400
		-	PREMA	Sym	- 20.25	12.0	38.0	- 1.694	0.099	0.341

Estimated Marginal Means - Groupe * Asym

Asym	Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Asym	CTRL	570	8.4 4	552	587
	PREMA	584	7.9 5	568	600
Sym	CTRL	587	7.1 7	573	602
	PREMA	604	8.4 4	587	622

5.2 Simon Test (score d'interférence : RT incongruent – RT congruent)

Tableau 5-6. Simon Test (score d'interférence) : Interaction Temps x Groupe

Comparison				Mean Difference	SE	df	t	p	P _{tukey}
Temps	Groupe	Temps	Groupe						
T0	CTRL	-	T0	7.95	9.97	81.8	0.797	0.428	0.856
		-	T1	13.81	9.96	41.0	1.387	0.173	0.515
		-	T1	11.46	9.97	81.8	1.149	0.254	0.660
	PREMA	-	T1	5.87	9.97	81.8	0.588	0.558	0.935
		-	T1	3.51	10.44	41.0	0.336	0.738	0.987
T1	CTRL	-	T1	-2.35	9.97	81.8	-0.236	0.814	0.995

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	39.1	6.90	25.4	52.8
	T1	25.3	6.90	11.6	39.0
PREMA	T0	31.1	7.07	17.1	45.2
	T1	27.6	7.07	13.6	41.7

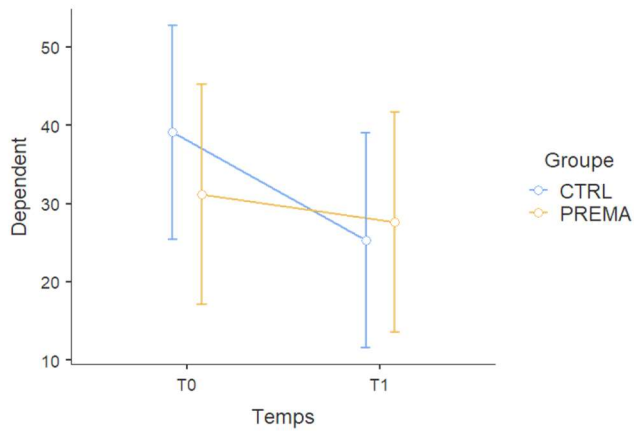


Figure 5-4. Simon Test (Score d'interference): interaction Temps x Groupe

6 Lecture (Alouette)

6.1 Alouette : vitesse

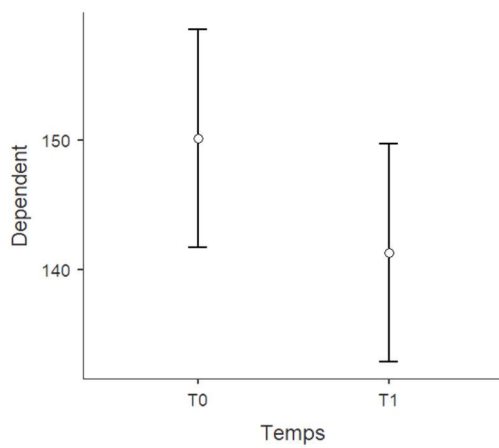


Figure 6-1. Alouette (vitesse): Effet principal du facteur Temps

Tableau 6-1. Alouette (Vitesse): Effet principal du facteur Temps

Estimated Marginal Means - Temps

Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
T0	150	4.21	142	159
T1	141	4.21	133	150

Tableau 6-2. Alouette (vitesse) : Interaction Temps x Groupe

Comparison				Mean Difference	SE	df	t	p	P _{tukey}	
Temps	Groupe	Temps	Groupe							
T0	CTRL	-	T0	PREMA	-11.30	8.65	63.6	- 1.305	0.196	0.563
		-	T1	CTRL	10.26	3.48	53.0	2.951	0.005	0.024
		-	T1	PREMA	-3.92	8.65	63.6	- 0.453	0.652	0.969
	PREMA	-	T1	CTRL	21.56	8.65	63.6	2.492	0.015	0.071
		-	T1	PREMA	7.37	3.92	53.0	1.879	0.066	0.249
T1	CTRL	-	T1	PREMA	-14.19	8.65	63.6	- 1.639	0.106	0.364

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	144	6.01	132	156
	T1	134	6.01	122	146
PREMA	T0	156	6.07	144	168
	T1	148	6.07	136	161

6.2 Alouette : Nbre de mots lus en 3 min

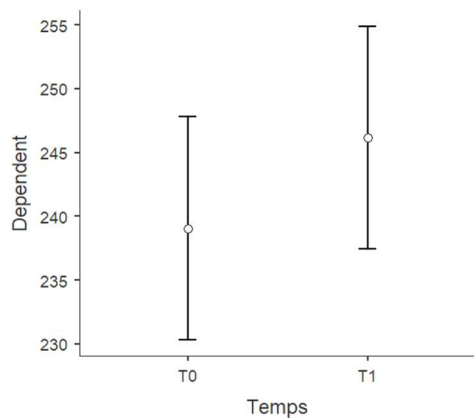


Figure 6-2. Alouette (nombre de mots lus en 3 min) : Effet principal du facteur Temps

Estimated Marginal Means - Temps

Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
T0	239	4.38	230	248
T1	246	4.38	237	255

Figure 6-3. Alouette (nombre de mots lus en 3 min) : Effet principal du facteur Temps

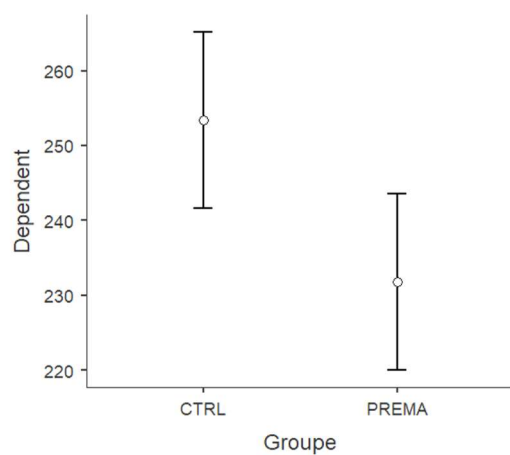


Figure 6-4. Alouette (nombre de mots lus en 3 min) : Effet principal du facteur Groupe

Tableau 6-3. Alouette (nombre de mots lus en 3 min): Effet principal du facteur Groupe

Estimated Marginal Means - Groupe

Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
CTRL	253	5.88	242	265
PREMA	232	5.88	220	244

Tableau 6-4. Alouette (nombre de mots lus en 3 min): Interaction Temps x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison					Mean Difference	SE	df	t	p	P _{Tukey}
Temps	Groupe	Temps	Groupe							
T0	CTRL	-	T0	PREMA	23.88	9.00	67.3	2.65	0.010	0.048
		-	T1	CTRL	-4.84	4.04	53.0	1.20	0.236	0.630
		-	T1	PREMA	14.51	9.00	67.3	1.61	0.112	0.379
	PREMA	-	T1	CTRL	-28.72	9.00	67.3	3.19	0.002	0.011
		-	T1	PREMA	-9.37	4.78	53.0	1.96	0.055	0.216
T1	CTRL	-	T1	PREMA	19.36	9.00	67.3	2.15	0.035	0.148

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	251	6.22	239	263
	T1	256	6.22	243	268
PREMA	T0	227	6.35	214	240
	T1	236	6.35	224	249

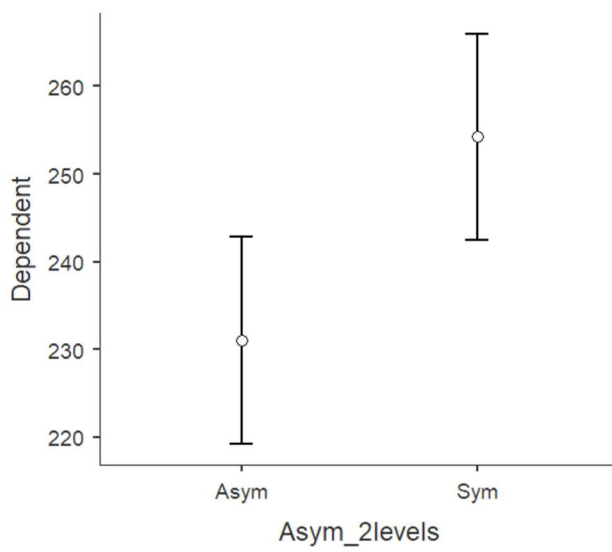


Figure 6-5. Alouette (nombre d'emot slus en 3 min) : effet principal du facteur Asymetrie sulcale de l'ACC

Tableau 6-5. Alouette (nombre de mots lus en 3 min): Effet principal du facteur Asymétrie sulcale de l'ACC

Estimated Marginal Means - Asym

Asym	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Asym	231	5.88	219	243
Sym	254	5.88	242	266

Tableau 6-6. Alouette (nombre de mots lus): Interaction Groupe x Asymétrie sulcale de l'ACC

Comparison										
Groupe	Asym		Groupe	Asym	Mean Difference	SE	df	t	p	p_{Tuke}
CTRL	Asym	-	CTRL	Sym	-	10.	53.	-	0.71	0.9
					3.94	9	0	0.3	9	84
									62	
		-	PREM	Asym	40.9	12.	53.	3.3	0.00	0.0
		A	2		4	0	0.09	2	0.09	
		-	PREM	Sym	-	12.	53.	-	0.89	0.9
		A	1.63		7	0	0.1	8	0.99	
PRE MA	Sym	-	PREM	Asym	44.8	11.	53.	4.0	<.0	0.0
					A	6	2	0	0.14	0.01
			-	PREM	Sym	2.31	11.	53.	0.2	0.84
			A	5		0	0.01	1	0.97	
	Asym	-	PREM	Sym	-	12.	53.	-	0.00	0.0
					A	42.5	9	0	3.3	2
				5			0.00			

Estimated Marginal Means - Groupe * Asym

Asym	Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Asym	CTRL	251	8.44	235	268
	PREMA	211	8.62	193	228
Sym	CTRL	255	7.57	240	271
	PREMA	253	8.83	235	271

6.3 Alouette : Nbre de mots lus exacts en 3 min

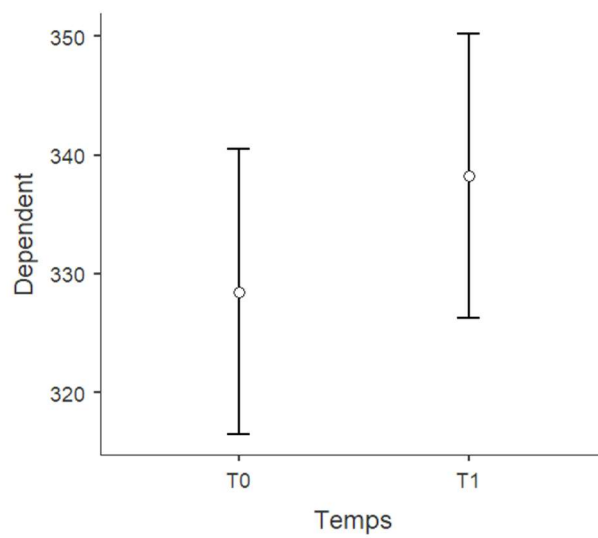


Figure 6-6. Alouette (nombre d'émots lus exacts en 3 min) : Effet principal du facteur Temps

Tableau 6-7. Alouette (nombre de mots lus en 3 min) : Efet principal du Temps

Estimated Marginal Means - Temps

Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
T0	328	6.02	316	340
T1	338	6.02	326	350

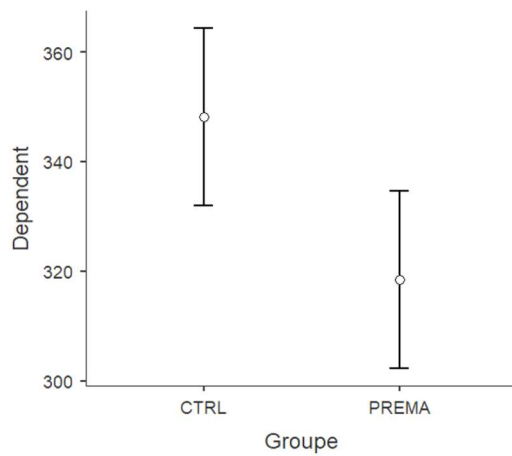


Figure 6-7. Alouette (nombre de mots lus corrects en 3 min) : Effet principal du facteur Groupe

Tableau 6-8. Alouette (nombre de mots lus exacts en 3 min): effet principal du facteur Groupe

Estimated Marginal Means - Groupe

Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
CTRL	348	8.08	332	364
PREMA	319	8.08	302	335

Tableau 6-9. Alouette (nombre de mots lus exacts en 3 min): Interaction Temps x Groupe

Post Hoc Comparisons - Temps * Groupe

Comparison										
Temps	Groupe		Temps	Groupe	Mean Difference	SE	df	t	p	p_{Tukey}
T0	CTRL	-	T0	PREMA	32.81	12.37	67.3	2.65	0.010	0.048
		-	T1	CTRL	-6.66	5.55	53.0	1.20	0.236	0.630
		-	T1	PREMA	19.94	12.37	67.3	1.61	0.112	0.379
	PREMA	-	T1	CTRL	-39.47	12.37	67.3	3.19	0.002	0.011
		-	T1	PREMA	-12.87	6.57	53.0	1.96	0.055	0.216
T1	CTRL	-	T1	PREMA	26.60	12.37	67.3	2.15	0.035	0.148

Estimated Marginal Means - Temps * Groupe

Groupe	Temps	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
CTRL	T0	345	8.54	328	362
	T1	352	8.54	334	369
PREMA	T0	312	8.72	295	329
	T1	325	8.72	308	342

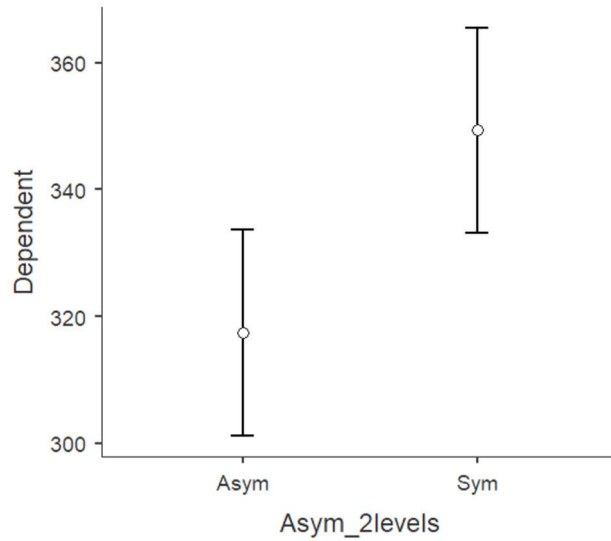


Figure 6-8. Alouette (nombre de mots lus corrects en 3 min) : Effet principal du facteur Asymetrie sulcale de l'ACC

Tableau 6-10. Alouette (nombre de mots lus exacts en 3 min): effet principal du facteur Asymetrie sulcale de l'ACC

Estimated Marginal Means - Asym

Asym	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
Asym	317	8.08	301	334
Sym	349	8.08	333	366

Tableau 6-11. Alouette (nombre de mots lus exacts en 3 min): Interaction Groupe x Asymetrie sulcale de l'ACC

Post Hoc Comparisons - Groupe * Asym

Comparison				Mean Difference	SE	df	t	p	p _{Tukey}
Groupe	Asym	Groupe	Asym						
CTRL	Asym	- CTRL	Sym	-5.42	15.0	53.0	-0.362	0.719	0.984
		- PREMA	Asym	56.23	17.0	53.0	3.309	0.002	0.009
	Sym	- PREMA	Sym	-2.24	17.4	53.0	-0.129	0.898	0.999
		- PREMA	Asym	61.64	15.4	53.0	4.014	< .001	0.001
		- PREMA	Sym	3.18	15.8	53.0	0.201	0.841	0.997
PREMA	Asym	- PREMA	Sym	-58.46	17.7	53.0	-3.300	0.002	0.009

Estimated Marginal Means - Groupe * Asym

Asym	Groupe	Mean	SE	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Asym	CTRL	346	11.6	322	369
	PREMA	289	11.8	266	313
Sym	CTRL	351	10.4	330	372
	PREMA	348	12.1	323	372

Production scientifique



The forest, the trees, and the leaves in preterm children: the impact of prematurity on a visual search task containing three-level hierarchical stimuli

Valérie Datin-Dorrière^{1,2,4} · Grégoire Borst^{1,3} · Bernard Guillois² · Arnaud Cachia^{1,3} · Nicolas Poiriel^{1,3,4}

Received: 31 July 2019 / Accepted: 10 March 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Very preterm (VPT; <33 gestational weeks) children are at risk of developing visuospatial deficits, including local/global attention deficits. They are also more likely to develop poorer inhibitory control. Here, we investigated, using the same stimuli, the potential local/global attention and inhibitory control deficits of VPT children using three levels compound stimuli (global, intermediate, and local levels), more ecological than the ones used in a classic global/local task (Navon task). We compared the results from 22 VPT children to those of a control group of 21 children to investigate (1) how VPT children processed compound stimuli with three-level information and (2) how inhibitory control in a visual task differs between VPT and control children. The results revealed that VPT children had no difficulty processing information presented at the local level. By contrast, VPT children were impaired when considering the intermediate and global levels of processing in comparison to control children. Finally, a reduced efficiency in VPT children in inhibiting visual distractors was evidenced for the conditions with a larger number of distractors. These results are discussed in terms of neurodevelopmental disorders of both dorsal stream (global visual processing) and prefrontal regions (inhibitory control) in VPT children. Given the central role of visuospatial and inhibitory control in day-to-day situations, the present results provide important clues for pedagogical implications regarding the organization of visual information presented to VPT children.

Keywords Preterm children · Global/local processing · Intermediate processing · Visual search task · Inhibition

Preterm birth (<37 weeks of gestation) is a worldwide public health problem since it occurs in more than 10% of births [1, 2], which means that fifteen million preterm infants are born annually. Mortality has decreased with the improvement in perinatal intensive care, but morbidity remains of concern. Many very preterm (VPT) infants (<33 weeks of gestation) have neurodevelopmental impairments and difficulties in school [3–5] that lead to higher unemployment, lower incomes, and social difficulties in the adult stage [6, 7].

Among their disadvantages, VPT infants are at risk of visual attention difficulties. In the EPICURE study, six-year-old VPT (<26 weeks) children had lower visuospatial scores than term infants, even after adjustments for IQ [8]. Similar findings were recently published by Van Veen et al. [9]: 5-year-old preterm infants presented worse performance in visual perceptual skills than term controls, without differences regarding other cognitive abilities. In the same vein, Geldof et al. [10] showed visual sensory and perceptual dysfunctions in 5-year-old VPT children. In their meta-analysis, Geldof et al. also reported visuomotor integration problems that persisted during childhood and adolescence [11]. Lower gestational age and cognitive deficits were significantly associated with lower visuomotor performance in preterm infants, regardless of birth weight, age of testing and year of birth. Atkinson and Braddick [12] further reported significant deficits in visuo-control attention from the TEA-Ch battery and on many visuo-cognitive tasks in 6- to 7-year-old VPT children, despite relatively normal development on language tests and WPPSI scores. It has also been shown that

✉ Nicolas Poiriel
nicolas.poiriel@parisdescartes.fr

¹ Université de Paris, LaPsyDÉ, CNRS, 75005 Paris, France

² Service de Néonatalogie, CHU Caen, Caen, France

³ Institut Universitaire de France (IUF), Paris, France

⁴ GIP Cyceron, Caen, France

visuospatial impairments in preterm infants also concern global motion integration [13–15].

An essential daily-life visuospatial ability that seems impaired in VPT children concerns global/local visual attention [16]. Indeed, all the local information in our visual world can be individuated or integrated into a more global structure. A visual scene thus has different hierarchical levels of information, from the most local elements to the largest global level of organization [17]. To study global/local processes, Navon [17] used compound stimuli consisting of large global forms composed of a suitable arrangement of small local elements. In healthy children, global/local studies revealed different age-related strategies concerning global and local visual processing: children present an evolution from a local precedence phenomenon (local visual bias) to an adult-like preference for global visual information, with a transition in visual preference occurring at approximately 6 years of age [18–21]. From 6 years of age to adulthood, individuals present a global precedence effect characterized by (1) faster and more efficient global processing than local processing and (2) an interference effect from global information during local processing [19, 20]. The global precedence effect rests upon the fact that attentional resources are primarily allocated to the global structure, which is processed more easily and efficiently than local features (see [22, 23]). During a visual search task that allows the investigation of how a visual target is processed in a competitive visual environment, it has been shown that global processing was detected efficiently: the detection time of a predefined target at the global level did not vary with the number of distractors. By contrast, a predefined target at the local level was processed less efficiently. When presented at the local level, the detection time of a predefined target increased with the number of distractors [24–26]. Because the real visual environment is more complex than 2 embedded levels (i.e., global and local information), Krakowski et al. [25] included multiple three-level compound stimuli

(a global form composed of intermediate forms, which was also composed of local elements, see Fig. 1) and used these stimuli during a visual search task. The results revealed that less efficient processing concerned only the most local level, whereas the global and intermediate levels were processed efficiently. Moreover, executive functions (EFs), defined as a set of high-level cognitive processes that guide goal-directed behaviors (see [27]), play a crucial role in overcoming efficient and automatic global processing to focus attention on local information. Indeed, it has been shown that when global and local information are in conflict, global information must be inhibited to process local information [22, 23] as early as the childhood period [28]. In fact, previous global/local studies proposed to VPT children used two levels of compound stimuli tasks and revealed atypical performance in 6- to 9-year VPT children in comparison to term controls [16, 29]. VPT children between 6 and 9 years of age seem to use a local visual strategy, leading to significantly lower scores than controls during general configuration stimuli processing, particularly during visuo-constructive tasks [16]. In the same vein, the Helsinki study of very low birth weight (< 1500 g) in young 25 years old adults explored visual processing on the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and Block Design task of the adult WISC-III: a slower global visual processing speed was observed among the preterm very low birth weight children, but their local visual processing was not affected [30]. Taken together, these studies suggest in VPT children (1) a preservation of local processing abilities but (2) a general global processing impairment. Moreover, as mentioned above, EF, such as inhibitory control ability, plays a crucial role during global/local processing. It has been shown that VPT birth is also associated with EF impairments, from preschool age [31] and early school age [32] to adulthood [30, 33, 34]. For example, 6-year-old VPT children demonstrated poorer inhibitory control than their term pairs on the Go/No-Go and Day–Night tasks [32].

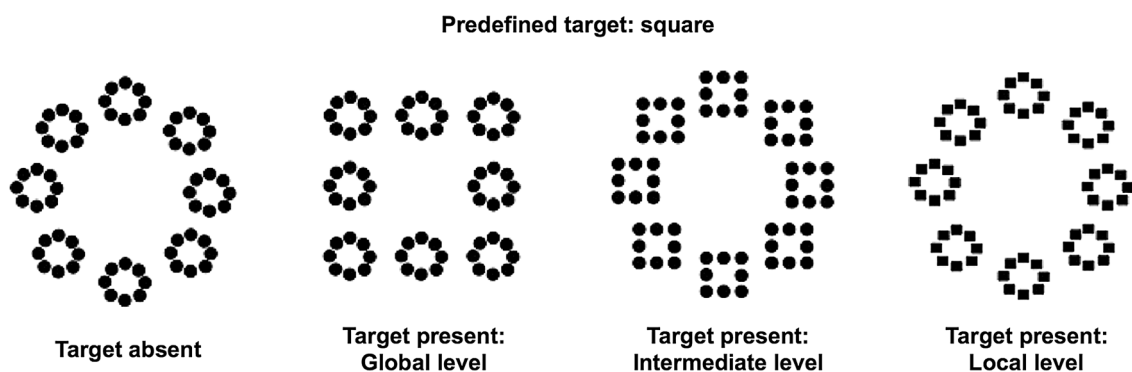


Fig. 1 Hierarchical stimuli with three compound levels. In the task, a square is the predefined target and could be absent (left) or present at global, intermediate or local levels

In the present work, we investigated (1) how VPT children processed compound stimuli with three levels of information (global, intermediate, and local) and (2) how inhibitory control in a visual task differs between VPT and control children. We used a three-level search task (see Fig. 1, global, intermediate and local levels), similar to the one used by Krakowski et al. [25, 26], and we varied the number of distractors that must be inhibited to answer the aforementioned questions (see Fig. 2). Children were presented with a visual search task in which a predefined target (i.e., a square) was either present or not at one of the three levels of hierarchical stimuli. To investigate the ability to inhibit visual distractors, the number of distractors to the target stimuli simultaneously presented on the screen was varied between 0 and 5. These distractors were also three-level hierarchical stimuli, but with no target (i.e., all levels represent a circle, see Figs. 1 and 2).

Consistent with the global precedence phenomenon, we hypothesized that born-at-term control children might process global targets faster than local targets. Moreover, in agreement with previous results in children and adults, we also assumed that the intermediate level might be processed (1) as a global level and (2) faster than the local level [25, 26]. Regarding preterm children, we hypothesized that they

might process global information slower than born-at-term control children. Because the intermediate level was processed as the global level in previous works (see [25]), we assumed that preterm children might process intermediate levels slower than those in the born-at-term control group, in agreement with global impairment processing in preterm children. Finally, we hypothesized that preterm children should present significantly slower RTs than born-at-term children when the number of distractors was increased, whichever the level that has to be processed (global, intermediate or local level), in agreement with an inhibitory EF impairment.

Method

Participants

Twenty-two VPT (< 33 gestational weeks) (age = 10 ± 0.61 years, mean \pm SD, 11 girls, gestational age at birth = 30.36 ± 1.79 months) participated in the experiment. Twenty-one control children (≥ 37 gestational weeks and without perinatal complications, age = 10 ± 0.64 years, mean \pm SD, 11 girls) were also included. Parents' informed

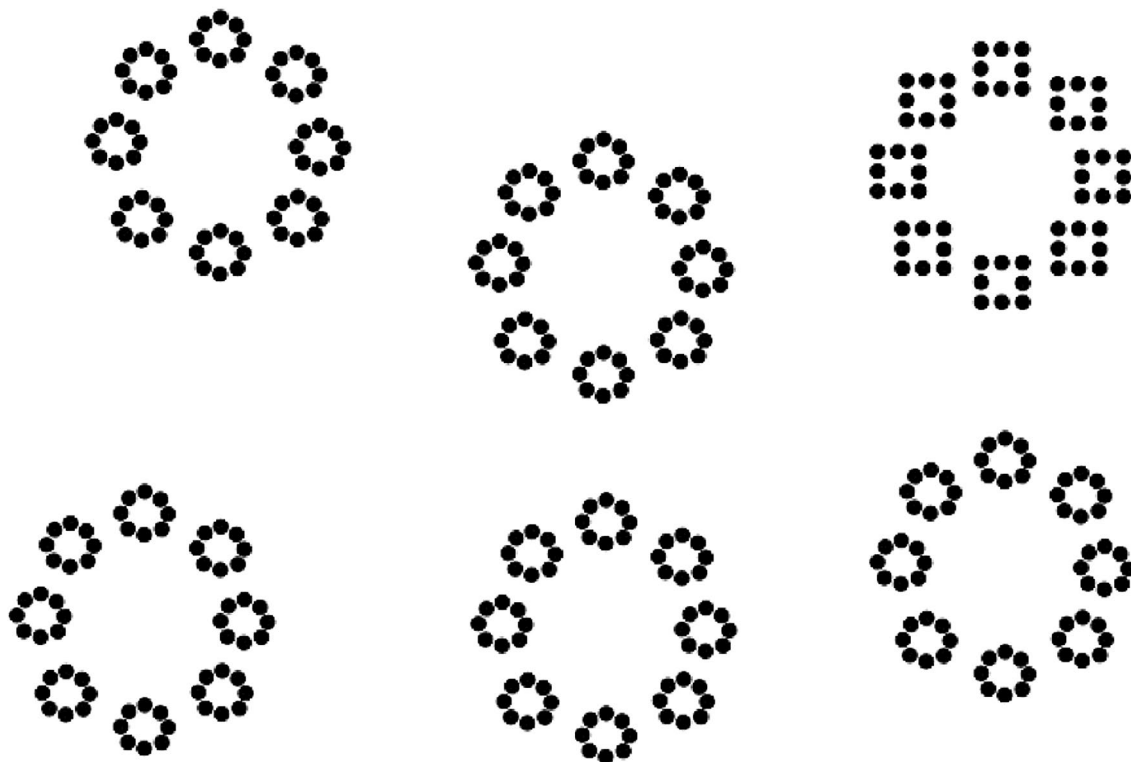


Fig. 2 Example of present-target trials. Here, an example of a target present at the intermediate level with five distractors is presented. Note that targets could appear equally often at the global level, the

intermediate level or the local level, and there could be zero, one, three or five distractors in the display

consent was obtained for all participants. All children reported being right-handed and having normal or corrected-to-normal vision. They attended normal classes at a level corresponding to their age, and the two groups of children (preterm group and control group) were equivalent in age ($p=0.72$).

Stimuli

Three-level hierarchical stimuli composed of geometrical forms at each level (i.e., global, intermediate, and local (Fig. 1)) were used (see [26]). Children had to decide whether a square was present at any level of the hierarchical figure and responded by pressing the left button of the mouse to respond “square present” and the right button to respond “square absent”. The target was actually present in half of the trials. One, two, four or six three-level hierarchical stimuli were presented at the same time on the screen. In the present-target trials, only one hierarchical stimulus contained the target, which appeared at only one level (global, intermediate or local, Fig. 2). Thus, in present-target trials, there could be zero, one, three or five distractors. Note that the ratio between the number of targets and the number of distractors was kept constant regardless of the level at which the target was presented. In the absent-target trials, there was no square target: circles were presented at all three levels.

Procedure

The visual search task was presented using a laptop computer with a 15-inch screen (refresh rate: 60 Hz) running the E-Prime 2 software application (Psychology Software Tools). The participants viewed the stimuli at a distance of approximately 60 cm. Each of the local elements fits within the confines of virtual rectangles of 0.27° in height and 0.20° in width. Intermediate geometric figures were 1.08° in height and 0.81° in width, and global figures were 4.84° in height and 3.62° in width. Present-target items and absent-target items appeared equally often in each virtual quadrant of the screen.

Children started with a training session consisting of 16 trials and were instructed to respond as accurately and as quickly as possible. Children then performed two blocks of 48 trials with 24 present-target trials (6 trials without any distractors, 6 trials with 1 distractor, 6 trials with 3 distractors and 6 trials with 5 distractors; see Fig. 2) and 24 absent-target trials in each block (6 trials per number of hierarchical figures appearing on the screen: 1, 2, 4 or 6 hierarchical figures). The trials were randomized within blocks. In the present-target trials, the target appeared equally often at the global, intermediate and local levels. Each trial started with the presentation of a blank screen (500 ± 250 ms), and then a stimulus was displayed. The stimulus remained on the

screen until the child provided an answer. Response times (RTs) were recorded from the onset of the stimulus to the button-press.

Statistical analyses

The present-target trials and the absent-target trials were analyzed separately. Because participant responses were highly accurate and presented a ceiling effect (mean accuracy: $97.6\% \pm 2.8$ and $92.1\% \pm 5.3$ for controls and preterm children, respectively), only RTs were analyzed using JASP and Jamovi software applications.

For the present-target trials, RTs for correct responses were included in a three-factor repeated-measures analysis of variance (ANOVA) that included a between-subject factor of group (controls or preterm children) and 2 within-subject factors (the level of target occurrence (global, intermediate or local) and the number of distractors (0, 1, 3 or 5)). For the absent-target trials, RTs for correct responses were included in a two-factor repeated-measures analysis of variance (ANOVA) that included a between-subject factor of group (controls or preterm children) and a within-subject factor of number of stimuli present on the display (1, 2, 4 or 6). When we compared two means, we computed *t* tests.

Results

Present-target trials

The repeated-measures ANOVA revealed main effects of group, $F(1,41)=7.71$, $p=0.008$, $\eta_p^2=0.16$, level of target occurrence, $F(2,82)=6.66$, $p=0.002$, $\eta_p^2=0.14$, and number of distractors, $F(3,123)=49.45$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.55$. This analysis also revealed a significant group \times level of target occurrence interaction, $F(2,82)=9.70$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.19$, and a significant group \times number of distractors interaction, $F(3,123)=22.75$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.36$.

As shown in Fig. 3, control children presented a global precedence effect, with similar RTs between global (1018 ± 281 ms) and intermediate levels (1009 ± 256 ms), $p=0.85$, and slower RTs for the local level (1228 ± 254 ms) than for the global and intermediate levels, $p<0.001$ for all comparisons. Regarding preterm children, RTs were similar between global (1323 ± 311 ms), intermediate (1315 ± 372 ms) and local (1299 ± 253 ms) levels (global level vs. intermediate level $p=0.87$ and intermediate vs. local $p=0.70$). The group \times level of target occurrence interaction also showed that controls had faster RTs for global and intermediate levels than preterm children (global: $p=0.001$; intermediate: $p=0.001$). By contrast, similar RTs were found between controls and preterm children for the local level condition ($p=0.43$).

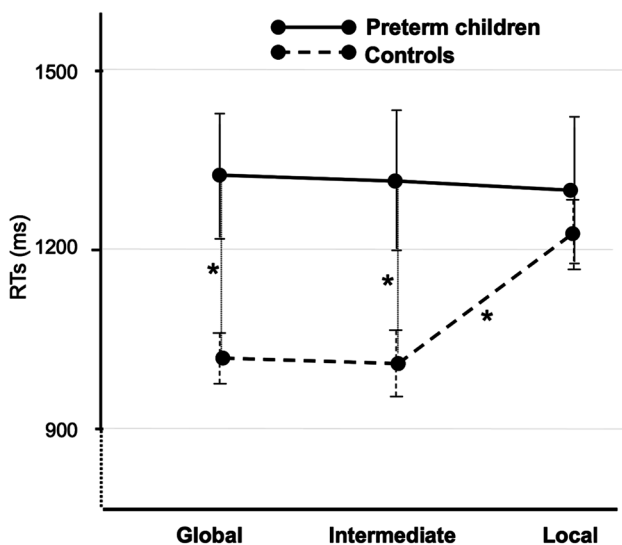


Fig. 3 Interaction between the group of participants and the attentional level of the target occurrence in present-target trials. * $p < .05$, error bars indicate standard errors of the means

Regarding the group \times number of distractors interaction (Fig. 4), even if all children presented an increase in RTs with the number of distractors, this effect was more pronounced for preterm children than for healthy controls for the large number of distractor conditions (healthy controls vs. preterm children comparisons: $p = 0.42$, $p = 0.25$, $p = 0.001$ and $p < 0.001$ for 0, 1, 3 and 5 distractors, respectively).

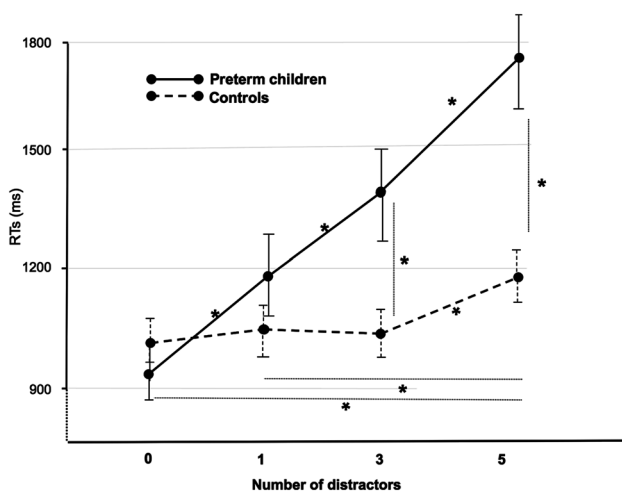


Fig. 4 Interaction between the group of participants and the number of distractors in present-target trials. * $p < .05$, error bars indicate standard errors of the means

Absent-target trials

The repeated-measures ANOVA revealed main effects of number of stimuli present on the display, $F(3,123) = 57.74$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.59$. As shown in Fig. 5, the RTs increased with the number of stimuli present on the display (all p values < 0.01). This result was present for controls and preterm children, as suggested by the lack of a group \times number of stimuli present on the display interaction, $F(3,123) = 0.25$, $p = 0.86$.

Discussion

The current study investigated how very preterm (VPT) children processed compound stimuli with three levels of information (global, intermediate, and local) and how inhibitory control in a visual task differs between VPT and control children.

Three main findings emerged from this study. First, we found that VPT children have no difficulty processing local information. Even if the three-hierarchical-level visual search task proposed in the present work was more complex than the simple forced-choice local/global task with two hierarchical levels used in a previous study [29], VPT children presented similar RTs as control children when the predefined target appeared at the local level. This result is in line with previous work [16] and further suggests preserved local processing in VPT children, even with more complex stimuli including three hierarchical levels of visual information. The second main finding concerns intermediate and global processing, which seem to be impaired in VPT children in comparison to control children. As presented,

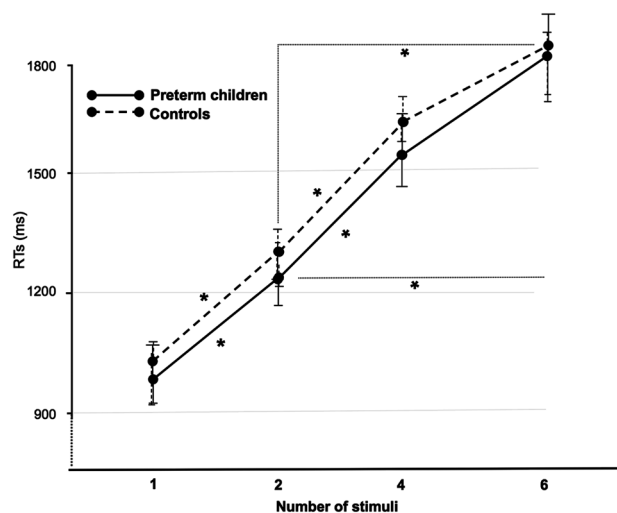


Fig. 5 Effect of the number of stimuli in absent-target trials, according to the group of participants. * $p < .05$, error bars indicate standard errors of the means

9- to-11-year-old term control children showed the classic global precedence effect during visual processing [19–21]. As in Krakowski et al. [25, 26], intermediate and global information were processed (1) equivalently and (2) faster than the local level. By contrast, VPT infants did not show a global precedence effect: in contrast to control children, they presented no difference in detection time between global, intermediate and local levels. This suggests that VPT children did not present the traditional global precedence effect during a global/local task including three hierarchical levels (i.e., global, intermediate, and local levels). Previous works have shown an impairment of global information processing in VPT children only during visuo-constructive tasks [16]. Here, we further demonstrate that global information processing could also be affected in VPT children during a visuo-perceptive task that included more than two hierarchical levels of processing, leading to a general global processing difficulty—evidenced for intermediate and global levels of hierarchical stimuli—in VPT children.

The preservation of local abilities and the impairment in global and intermediate processing may be interpreted in agreement with an atypical development of the dorsal stream cerebral pathway in VPT children. Indeed, in agreement with the dual pathway theory of visual processing (see [35]), local visual information (i.e., high spatial frequencies) is processed by the ventral cortical pathway, whereas a faster dorsal cerebral pathway carries global visual information (i.e., low spatial frequencies) during scene perception. Global visual processing abilities that are responsible for the global precedence phenomenon emerge at approximately 6 years of age in healthy children [19, 20] due to brain maturation of the dorsal occipito-parietal brain network [21]. It has indeed been shown that a “synaptic pruning” [36], characterized by a loss of gray matter, allows the cerebral maturation of this occipito-parietal dorsal network, allowing healthy children to develop an adult-like global perception of the visual world [21–23]. A greater vulnerability of dorsal function relative to ventral function in VPT children has already been suggested [12, 16] and may account for differences in patterns regarding global visual abilities between VPT and control children. The present work further suggests that the vulnerability regarding dorsal pathway function in VPT children leads to an atypical pattern of performance regarding global and intermediate visual information. It seems conceivable that exposure to a visual environment at a time when the visual system is not mature (i.e., an atypical early visual exposure) may lead to a possible atypical construction of the visual brain network underlying global visual abilities. The present results suggest that even with several years of normal visual exposure, the dorsal stream that allows an efficient and predominant processing of global visual information at 6 years of age seems unrefined by later visual experience in VPT children. Interestingly, previous work suggested

that the ventral visual pathway, which underlies local visual processing [35], is not affected in VPT children [13]. This finding is consistent with our results showing preservation and normal processing of local visual information in VPT children. One could argue that VPT children could present a general slowing of visuospatial ability. Nevertheless, the fact that similar RTs were found for local-level processing between VPT and control children rules out this possibility. This finding argues for a preservation of local visuo-perceptive abilities in VPT children, even in a task including more than the traditional two hierarchical levels (i.e., local and global). In addition, it should be noted that similar RTs were found for absent-target trials in VPT and control children, which also rules out the possibility of a general slowing of visuospatial ability in VPT children.

Finally, the third main finding of the present study concerned a reduced efficiency in VPT children to inhibit visual distractors during the visual search task. In particular, even if all children presented an increase in RTs with the number of distractors, in agreement with previous visual search tasks using three-level hierarchical stimuli [25], this effect was more pronounced for VPT children than for control children for the conditions with a larger number of distractors (i.e., 3 and 5 distractors): VPT infants needed more time to inhibit distractors than term controls. Given that only RTs concerning the ability to detect a target among distractors were longer in VPT children than in control children, the view of a difficulty in actively inhibiting distractors to give the correct response is supported. Indeed, by contrast, RTs were similar in control children and VPT children for absent-target trials, in which inhibitory control was not engaged. This finding illustrates the deficit in inhibitory control to correctly process visual information in VPT infants and further supports the hypothesis that this inhibitory impairment is present under overloading visual conditions (i.e., only when there are many distractors that have to be inhibited). This finding is also in line with executive dysfunctions already reported in VPT infants; for instance, less inhibitory efficiency during a visual ANT task was observed in 5-year-old preterm children than in a control group [37]. In the same vein, Atkinson et al. found attentional control deficits during the visuocognitive tasks of the TEA-Ch battery in 6- to 7-year-old preterm children [12]. Here, we further suggest that this inhibitory impairment is still present at 10 years of age in VPT children when difficulties in dealing with an increasing number of visual distractors are present.

Taken together, the present results suggest a neurodevelopmental disorder of both the dorsal stream (global visual processing) and prefrontal regions (inhibitory control) in VPT children. A functional MRI study from Narberhaus et al. [38] is clearly in agreement with this idea: they demonstrated important interactions between the visual dorsal stream and the prefrontal cortex. During

their functional MRI study, they reported specific alterations in the activation of fronto-parieto-occipital networks during the encoding of visual stimuli in young adults born preterm. In the same vein, Chaminade et al. [39] also used fMRI to show a vulnerability of the dorsal stream during action recognition tasks in adults that were born preterm: subjects born preterm had an abnormal pattern of activation in comparison to term controls, with more activities in the lingual gyrus than in the area at the junction of the anterior intraparietal and postcentral sulci involved in dorsal stream processing. Obviously, further research will be needed to examine how the dorsal stream network evolves in VPT children in comparison to control children to confirm the underlying neuroanatomical basis for the current findings.

In conclusion, the present study may have important implications and could provide useful clues in many daily and school activities of VPT children. For instance, it has been shown that performances on visual search tasks are correlated with reading capacities [40]. During reading acquisition, children must focus on letters, syllables and words. In fact, the letters represent the local information, whereas the syllables represent the intermediate level and the whole word represents the global information while learning to read. The present visuoperceptive difficulties in VPT children during intermediate and global visual processing may thus explain in part the reading difficulties, among other academic impairments, reported in VPT children [4, 41]. The present study also revealed a greater cognitive cost for VPT children to inhibit visual distractors present in their environment. Inhibitory control constituted the core of the EFs that represent an essential ability to efficiently achieve academic performance [42]. As remarked by Fisher et al. [43], visual environments in classrooms are often too rich and contain too many distractor sources, which has an adverse influence on children's capacity to focus on relevant tasks. The present results argue that this could be even more important for VPT children. The present findings are thus in agreement with the Montessori method [44], which cautions against an overabundance of decorations in the classroom. Even if further research will be necessary to support these suggestions, the results of the present study provide important clues for pedagogical implications regarding the organization of visual information presented to VPT children.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

References

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R et al (2012) National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* (London, England) 379(9832):2162–2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
2. Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA et al (2019) National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Global Health* 7(7):e849–e860. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30565-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30565-5)
3. Johnson S, Wolke D, Hennessy E, Marlow N (2011) Educational outcomes in extremely preterm children: neuropsychological correlates and predictors of attainment. *Dev Neuropsychol* 36(1):74–95. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.540541>
4. Twilhaar ES, de Kieviet JF, Aarnoudse-Moens CS, van Elburg RM, Oosterlaan J (2018) Academic performance of children born preterm: a meta-analysis and meta-regression. *Arch Dis Child* 103(4):322–330. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312916>
5. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, van Goudoever JB, van Elburg RM, Oosterlaan J (1990s) Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr* 172(4):361–367. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5323>
6. Hille ETM, Dorrepaal C, Perenboom R, Gravenhorst JB, Brand R, Verloove-Vanhorick SP, Dutch POPS-19 Collaborative Study Group (2008) Social lifestyle, risk-taking behavior, and psychopathology in young adults born very preterm or with a very low birthweight. *J Pediatr* 152(6):793–800. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.11.041>
7. Saigal S (2014) Functional outcomes of very premature infants into adulthood. *Semin Fetal Neonatal Med* 19(2):125–130. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.001>
8. Marlow N, Hennessy EM, Bracewell MA, Wolke D, EPICure Study Group (2007) Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics* 120(4):793–804. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0440>
9. van Veen S, van Wassenaer-Leemhuis AG, van Kaam AH, Oosterlaan J, Aarnoudse-Moens CSH (2019) Visual perceptual skills account for very preterm children's mathematical difficulties in preschool. *Early Hum Dev* 129:11–15. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.12.018>
10. Geldof CJ, Oosterlaan J, Vuijk PJ, de Vries MJ, Kok JH, van Wassenaer-Leemhuis AG (2014) Visual sensory and perceptual functioning in 5-year-old very preterm/very-low-birthweight children. *Dev Med Child Neurol* 56(9):862–868. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12404>
11. Geldof CJA, van Wassenaer AG, de Kieviet JF, Kok JH, Oosterlaan J (2012) Visual perception and visual-motor integration in very preterm and/or very low birth weight children: a meta-analysis. *Res Dev Disabil* 33(2):726–736. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.08.025>
12. Atkinson J, Braddick O (2007) Visual and visuocognitive development in children born very prematurely. *Prog Brain Res* 164:123–149. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)64007-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)64007-2)
13. Jakobson LS, Taylor NM (2009) Differential vulnerability of cerebral visual functions in children born very prematurely. *Acta Paediatr* (Oslo, Norway: 1992) 98(2):239–241. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01173.x>
14. MacKay TL, Jakobson LS, Ellemberg D, Lewis TL, Maurer D, Casiro O (2005) Deficits in the processing of local and global

- motion in very low birthweight children. *Neuropsychologia* 43(12):1738–1748. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.02.008>
15. Taylor NM, Jakobson LS, Maurer D, Lewis TL (2009) Differential vulnerability of global motion, global form, and biological motion processing in full-term and preterm children. *Neuropsychologia* 47(13):2766–2778. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.001>
 16. Santos A, Duret M, Mancini J, Gire C, Deruelle C (2009) Preterm birth affects dorsal-stream functioning even after age 6. *Brain Cogn* 69(3):490–494. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.10.005>
 17. Navon D (1977) Forest before trees: the precedence of global features in visual perception. *Cogn Psychol* 9(3):353–383. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(77\)90012-3](https://doi.org/10.1016/0010-0285(77)90012-3)
 18. Poirel N, Cassotti M, Beaucousin V, Pineau A, Houdé O (2012) Pleasant emotional induction broadens the visual world of young children. *Cogn Emot* 26(1):186–191. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.589430>
 19. Poirel N, Mellet E, Houdé O, Pineau A (2008) First came the trees, then the forest: Developmental changes during childhood in the processing of visual local-global patterns according to the meaningfulness of the stimuli. *Dev Psychol* 44(1):245–253. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.1.245>
 20. Poirel N, Pineau A, Mellet E (2008) What does the nature of the stimuli tell us about the Global Precedence Effect? *Acta Physiol (Oxf)* 127(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2006.12.001>
 21. Poirel N, Simon G, Cassotti M, Leroux G, Perchey G, Lanoë C et al (2011) The shift from local to global visual processing in 6-year-old children is associated with grey matter loss. *PLoS ONE* 6(6):e20879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020879>
 22. Poirel N, Krakowski CS, Sayah S, Pineau A, Houdé O, Borst G (2014) Do you want to see the tree? Ignore the forest: inhibitory control during local processing: a negative priming study of local-global processing. *Exp Psychol* 61(3):205–214. <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000240>
 23. Poirel N, Leroux E, Pineau A, Houdé O, Simon G (2014) Changes in cortical thickness in 6-year-old children open their mind to a global vision of the world. *Biomed Res Int* 2014:362349. <https://doi.org/10.1155/2014/362349>
 24. Kimchi R, Hadad B, Behrmann M, Palmer SE (2005) Microgenesis and ontogenesis of perceptual organization: evidence from global and local processing of hierarchical patterns. *Psychol Sci* 16(4):282–290. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.01529.x>
 25. Krakowski C-S, Borst G, Pineau A, Houdé O, Poirel N (2015) You can detect the trees as well as the forest when adding the leaves: evidence from visual search tasks containing three-level hierarchical stimuli. *Acta Physiol (Oxf)* 157:131–143. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2015.03.001>
 26. Krakowski C-S, Poirel N, Vidal J, Roëll M, Pineau A, Borst G, Houdé O (2016) The forest, the trees, and the leaves: differences of processing across development. *Dev Psychol* 52(8):1262–1272. <https://doi.org/10.1037/dev0000138>
 27. Diamond A (2013) Executive functions. *Annu Rev Psychol* 64:135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
 28. Krakowski C-S, Borst G, Vidal J, Houdé O, Poirel N (2018) Children inhibit global information when the forest is dense and local information when the forest is sparse. *J Exp Child Psychol* 173:155–167. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2018.03.020>
 29. Santos A, Duret M, Mancini J, Busuttill M, Deruelle C (2010) Does preterm birth affect global and configural processing differently? *Dev Med Child Neurol* 52(3):293–298. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03398.x>
 30. Wolford E, Pesonen A-K, Heinonen K, Lahti M, Pyhälä R, Lahti J et al (2017) Autism spectrum traits and visual processing in young adults with very low birth weight: the Helsinki Study of Very Low Birth Weight adults. *J Dev Orig Health Dis* 8(2):161–167. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000738>
 31. Matthews A, Ellis AE, Nelson CA (1996) Development of preterm and full-term infant ability on AB, recall memory, transparent barrier detour, and means-end tasks. *Child Dev* 67(6):2658–2676
 32. Aarnoudse-Moens CSH, Smidts DP, Oosterlaan J, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N (2009) Executive function in very preterm children at early school age. *J Abnorm Child Psychol* 37(7):981–993. <https://doi.org/10.1007/s10802-009-9327-z>
 33. Allin M, Walshe M, Fern A, Nosarti C, Cuddy M, Rifkin L et al (2008) Cognitive maturation in preterm and term born adolescents. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(4):381–386. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.110858>
 34. Saavalainen P, Luoma L, Bowler D, Maatta S, Kiviniemi V, Laukkanen E, Herrgard E (2007) Spatial span in very prematurely born adolescents. *Dev Neuropsychol* 32(3):769–785. <https://doi.org/10.1080/87565640701539535>
 35. Kauffmann L, Ramanoël S, Peyrin C (2014) The neural bases of spatial frequency processing during scene perception. *Front Integr Neurosci* 8:37. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00037>
 36. Edelman GM (1993) Neural Darwinism: selection and reentrant signaling in higher brain function. *Neuron* 10(2):115–125
 37. Geldof CJA, de Kieviet JF, Dik M, Kok JH, van Wassenaeer-Leemhuis AG, Oosterlaan J (2013) Visual search and attention in five-year-old very preterm/very low birth weight children. *Early Hum Dev* 89(12):983–988. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.08.021>
 38. Narberhaus A, Lawrence E, Allin MP, Walshe M, McGuire P, Rifkin L et al (2009) Neural substrates of visual paired associates in young adults with a history of very preterm birth: alterations in fronto-parieto-occipital networks and caudate nucleus. *NeuroImage* 47(4):1884–1893. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.036>
 39. Chaminade T, Leutcher RH-V, Millet V, Deruelle C (2013) fMRI evidence for dorsal stream processing abnormality in adults born preterm. *Brain Cogn* 81(1):67–72. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.10.006>
 40. Casco C, Tressoldi PE, Dellantonio A (1998) Visual selective attention and reading efficiency are related in children. *Cortex* 34(4):531–546
 41. Kovachy VN, Adams JN, Tamaresis JS, Feldman HM (2015) Reading abilities in school-aged preterm children: a review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 57(5):410–419. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12652>
 42. Houdé O, Borst G (2014) Measuring inhibitory control in children and adults: brain imaging and mental chronometry. *Front Psychol* 5:616. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00616>
 43. Fisher AV, Godwin KE, Seltman H (2014) Visual environment, attention allocation, and learning in young children: when too much of a good thing may be bad. *Psychol Sci* 25(7):1362–1370. <https://doi.org/10.1177/0956797614533801>
 44. Montessori M (1949) *The absorbent mind*. The Theosophical Publishing House, Adyar

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

SPECIAL ISSUE ARTICLE

Complex and subtle structural changes in prefrontal cortex induced by inhibitory control training from childhood to adolescence

Lisa Delalande¹ | Marine Moyon¹ | Cloélia Tissier^{1,2} | Valérie Dorriere¹ |
 Bernard Guillois³ | Katel Mevell¹ | Sylvain Charron^{1,2} | Emilie Salvia¹ | Nicolas Poirel¹ |
 Julie Vidal¹ | Stéphanie Lion² | Catherine Oppenheim² | Olivier Houdé^{1,4} |
 Arnaud Cachia^{1,2,4} | Grégoire Borst^{1,4}

¹Université de Paris, LaPsyDÉ, CNRS, Paris, France

²Biomarkers of Brain Development and Disorders, Institute of Psychiatry and Neuroscience of Paris, INSERM UMR894, Paris, France

³Hôpital Clemenceau, CHU de Caen, Caen, France

⁴Institut Universitaire de France, Paris, France

Correspondence

Grégoire Borst, Laboratory for the Psychology of Child Development and Education, CNRS UMR 8240, Sorbonne, 46 rue Saint-Jacques, 75005 Paris, France.
 Email: gregoire.borst@parisdescartes

Funding information

French National Research Agency, Grant/Award Number: ANR-14-CE30-0014-01 APEX

Abstract

A number of training interventions have been designed to improve executive functions and inhibitory control (IC) across the lifespan. Surprisingly, no study has investigated the structural neuroplasticity induced by IC training from childhood to late adolescence, a developmental period characterized by IC efficiency improvement and protracted maturation of prefrontal cortex (PFC) subregions involved in IC. The aim of the present study was to investigate the behavioral and structural changes induced by a 5-week computerized and adaptive IC training in school-aged children (10-year-olds) and in adolescents (16-year-olds). Sixty-four children and 59 adolescents were randomly assigned to an IC (i.e. *Color-Word Stroop* and *Stop-Signal* tasks) or an active control (AC) (knowledge- and vocabulary-based tasks) training group. In the pre- and posttraining sessions, participants performed the *Color-Word Stroop* and *Stop-signal* tasks, and an anatomical resonance imaging (MRI) was acquired for each of them. Children's IC efficiency improved from the pre- to the posttraining session in boys but not in girls. In adolescents, IC efficiency did not improve after IC training. Similar to the neuroplastic mechanisms observed during brain maturation, we observed IC training-related changes in cortical thickness and cortical surface area in several PFC subregions (e.g. the pars opercularis, triangularis, and orbitalis of the inferior frontal gyri) that were age- and gender-specific. Because no correction for multiple comparisons was applied, the results of our study provide only preliminary evidence of the complex structural neuroplastic mechanisms at the root of behavioral changes in IC efficiency from pre- to posttraining in school-aged children and adolescents.

KEYWORDS

adolescence, childhood, inhibitory control, neuroplasticity, training

Olivier Houdé, Arnaud Cachia and Grégoire Borst contributed equally.

1 | INTRODUCTION

Inhibitory control (IC, i.e. the ability to resist automatism, temptations, distractions, or interference and to adapt to conflicting situations; see [Diamond, 2013]) is a core process of cognitive and socioemotional development (for a review, see [Borst, Aite, & Houde, 2015]). A growing number of studies have provided evidence that the development of complex skills, such as arithmetic, reasoning, theory of mind, decision-making, and creativity, rely on the increased efficiency of IC (Cassotti, Agogue, Camarda, Houde, & Borst, 2016; Cassotti, Aite, Osmont, Houde, & Borst, 2014; Houde & Borst, 2015). Moreover, IC abilities in childhood predict later academic and professional success and social adjustment (Diamond, 2013; Kim, Nordling, Yoon, Boldt, & Kochanska, 2013; Moffitt et al., 2011).

Given the critical role of executive functions and IC in particular in cognitive and socioemotional development and academic achievement, a number of training interventions have been designed to improve executive functioning across the lifespan (for reviews see Jolles & Crone, 2012; Karbach & Unger, 2014; Spierer, Chavan, & Manuel, 2013). One of the goals of such studies is to determine to what extent executive control training and IC training in particular transfer to untrained tasks within the same domain or executive function (i.e. near transfer) or in other domains or functions. In preschool children, training IC with a playground activity (e.g. 'Wesley says') improved performance in the Go/NoGo task (i.e. response inhibition) but not in the Stroop task (i.e. interference control), suggesting limited near transfer (Zhao, Chen, Fu, & Maes, 2015). Of note, near transfer was observed in preschool children of low-SES families (Dowsett & Livesey, 2000). In addition, computerized IC training in preschool children improved abstract reasoning abilities (i.e. far transfer) (Liu, Zhu, Ziegler, & Shi, 2015). A transfer to abstract reasoning abilities following executive attention training was also reported in another study (Rueda, Rothbart, McCandliss, Saccomanno, & Posner, 2005). In adults, IC training with the Simon task and the emotional Go/NoGo task, for instance, transferred to interference control in an untrained flanker task (Millner, Jaroszewski, Chamarthi, & Pizzagalli, 2012). However, other studies have shown no near or far transfer effects of IC training (Enge et al., 2014; Talanow & Ettinger, 2018; Thorell, Lindqvist, Bergman Nutley, Bohlin, & Klingberg, 2009) or near transfer effects in children but not in adults (Zhao, Chen, & Maes, 2016).

IC training studies have also investigated the neuroplastic mechanisms at the root of the behavioral training effects in children and adults (Jolles & Crone, 2012; Owen et al., 2010) in core cortico-subcortical regions of the IC network, that is, the prefrontal cortex (PFC), including the inferior frontal gyrus (IFG) and the anterior cingulate cortex (ACC), the pre-supplementary motor area, the striatum, the basal ganglia, and the parietal cortex (Aron, Robbins, & Poldrack, 2014; Houde, Rossi, Lubin, & Joliet, 2010; Satterthwaite et al., 2013). In adults, both short-term (e.g. 1 hr) and mid-term (e.g. 5–10 hr over several weeks) response inhibition training using the Go/NoGo task or the Stop-Signal task

Research Highlights

- Inhibitory control (IC, i.e. the ability to resist automatism, temptations, distractions, or interference) is a core process of cognitive and socioemotional development.
- We investigated the behavioral and structural changes induced by a 5-week computerized and adaptive IC training in school-aged children (10-year-olds) and in adolescents (16-year-olds).
- Children's but not adolescents' IC efficiency improved from the pre- to the posttraining session in boys but not in girls.
- Similar to the neuroplastic mechanisms during brain maturation, subtle IC training-related changes in cortical thickness and surface area in the prefrontal cortex were age- and gender-specific.

(SST) led to functional neuroplasticity (Spierer et al., 2013) either in core regions of the IC networks (Berkman, Kahn, & Merchant, 2014; Manuel, Bernasconi, & Spierer, 2013) or within temporoparietal cortices suggesting the development with IC training in certain tasks of stimulus-driven, feed-forward forms of inhibition (Manuel, Grivel, Bernasconi, Murray, & Spierer, 2010). Neuroplastic changes are not limited to neural activity increases or decreases following IC training but also to functional connectivity changes between the IC network and other networks (Hu, Wang, Zhang, Hu, & Chen, 2017). For instance, a 5-week interference control training using the Stroop task led to increased connectivity between the cingulo-opercular network and both the cerebellum and the primary visual network with increased connectivity associated with behavioral training gains (Hu et al., 2017). Finally, one study combined functional and structural magnetic MRI to investigate functional and structural neuroplastic changes after IC training using an SST (Chavan, Mouthon, Draganski, van der Zwaag, & Spierer, 2015). In this study, IC improvements at the behavioral level were associated with a decrease in neural activity in the right pars opercularis and triangularis and in the left pars orbitalis of the inferior frontal gyri (IFG) and an increase in gray matter volume in the right pars orbitalis and modulations of white matter microstructure in the right pars triangularis. In 4- to 6-year-old children, a 5-day executive attention training led to a more adult-like topography of EEG markers in the flanker task with a source of activation in the ACC posttraining (Rueda et al., 2005). A follow-up study revealed 2-month training-induced EEG changes (Rueda, Checa, & Combata, 2012). Finally, a study on children about 4–5 years of age reported an increase of the N2 component in the Go/NoGo task in girls but not in boys following a 12-session computerized IC training with a child-friendly version of the Go/NoGo task (Liu et al., 2015).

Surprisingly, no study has investigated the structural neuroplasticity induced by IC training from childhood to late adolescence, a developmental period characterized by behavioral

improvement of IC (Diamond, 2013) and protracted structural and functional maturation of several regions of the PFC involved in IC (for a review see Crone & Steinbeis, 2017). The aim of the present study was thus to investigate the behavioral and structural changes induced by a computerized IC training in school-aged children (9–10 years of age) and in adolescents (15–17 years of age) compared to the ones observed following a computerized Active Control (AC) training. The AC condition allowed to control for test–retest effects and complied with recommendations of several meta-analyses (see, e.g. Diamond & Ling, 2016; Melby-Lervag & Hulme, 2013; Morrison & Chein, 2011). On each of the 15-min training sessions (5 days a week over a 5-week period), participants in the IC training group performed a Color-Word Stroop task and an SST while participants in the AC training group performed knowledge- and vocabulary-based tasks. The difficulty of all four tasks was individually tailored to the learning curve of the participants. Pre- and posttraining, children and adolescents performed computerized *Color-Word Stroop* and *Stop-Signal* tasks to measure IC efficiency, and anatomical MRI was acquired for each participant to assess the thickness and surface area of the PFC (a key region of the IC network, Aron et al., 2014). We focused on these two anatomical features of the PFC because they reflect different maturation processes and are under different genetic influences (Panizzon et al., 2009; Raznahan et al., 2011) and so might be affected differently by IC training at different ages (see Jolles & Crone, 2012 for a similar rationale). Given that adolescence constitutes a sensitive period of psychological development (Blakemore & Mills, 2014) and of increased sensibility of the brain to the environment in particular in associative cortices such as the PFC supporting IC (Larsen & Luna, 2018), we hypothesized that adolescents might be more receptive to IC training than school-aged children. In addition, we suspected that the IC training effect at the behavioral and brain levels might differ between boys and girls because of the sexual dimorphism observed during brain maturation from childhood to adulthood (Lenroot et al., 2007).

2 | METHOD

2.1 | Participants

We recruited 123 healthy participants from public schools: 64 children (27 males, $M \pm SD = 9.8 \pm 0.56$ years, range = 9–10 years) and 59 adolescents (20 males, $M = 16.4 \pm 0.52$ years, range = 15–17 years). All participants were right-handed as determined by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), were born full-term, had normal or corrected-to-normal vision, had no history of neurological disease, and had no cerebral abnormalities. Parents or legal guardians gave written consent for the children and the adolescents, and all children and adolescents agreed to participate. All participants were tested in accordance with the national and international norms that govern the use of human research participants. Two ethics committees approved our study (IRB 2015-A00383-46 and IRB 2015-A00811-48).

2.2 | Training sessions

Participants were asked to perform IC tasks (IC group) or knowledge- and vocabulary-based tasks (AC group) 15 min per day, 5 days a week for 5 weeks (25 sessions) on a tactile tablet at home. Participants were randomly assigned to the IC or the AC groups. In both IC and AC training, the difficulty was progressively increased and adapted in real time to the learning curve of each participant to maintain the motivation of the participant and to prevent automaticity (Buschkuhl, Jaeggi, & Jonides, 2012; Green & Bavelier, 2008; Klingberg, 2010). On each session, the level of difficulty was increased or decreased after each block of trials performed in a given level. All tasks were implemented on the tablet using E-prime 2.0.

The IC training included two tasks involving interference control (*Color-Word Stroop task*) and response inhibition (SST) because (a) IC is a multidimensional construct (Diamond, 2013) and (b) transfer effects can be potentially larger when the same cognitive function is trained with different tasks (Buschkuhl et al., 2012; Green & Bavelier, 2008). In particular, each task performed by the participants during the IC training involved different types of IC processes, namely response inhibition for the *Stop-Signal* task and interference control for the *Color-Word Stroop* task. The *Stop-Signal* task typically requires to inhibit a motor response action after it was initiated while the *Color-Word Stroop* task requires to inhibit a task-irrelevant information (i.e. the color denoted by the word) (see Diamond, 2013).

The AC training consisted of knowledge- and vocabulary-based tasks of increasing difficulty (Jaeggi, Buschkuhl, Jonides, & Shah, 2011). On each task, 4-choice trivia-like questions were presented, and participants were asked to answer by pressing on one of the four answers presented on the screen. A maximum of 30 s was allowed to reply to each question. An online pretest performed on more than 1,600 children and adolescents helped us select the questions assigned to each of the eight levels of difficulty in each of the two tasks. Ten questions were presented on each level.

At the end of each level, based on the achieved accuracy, participants earned points that they could redeem at the end of the 25 training sessions for a small gift (books and card or board games). In all four tasks, task difficulty was increased when participants achieved 90% accuracy on a given level, decreased when participants failed to achieve 70% accuracy on a given level, and remained the same when participants reached accuracy between 70% and 90% on a given level. On each task of each training session, participants started the session with the difficulty level one level below the one they achieved on the last level of the previous training session. In the two IC training tasks, the difficulty to inhibit either the motor response initiated or the task-irrelevant information was adapted after each block of training. In the *Stop-Signal* task, by increasing the delay between the presentation of the stimulus and the presentation of the signal to stop, the inhibition of the motor response inhibited became increasingly more difficult (Aron et al., 2014). In the *Color-Word Stroop* task, as the delay between the presentation of the word and the coloring of the word decreased, the inhibition of the task-irrelevant information (i.e. the color denoted by the word)

became increasingly more difficult (Appelbaum, Boehler, Davis, Won, & Woldorff, 2014). In the two AC training tasks, the answers to the questions were increasingly more difficult to determine and were adapted after each block of training. At the end of each training session, parents were instructed to send the data file generated by E-prime 2.0, and participants were asked to complete a short auto-evaluation of their motivation and engagement during the session.

Additional information regarding the training sessions can be found in the Data S1 (M1. Training sessions).

2.3 | Pre- and post-training sessions

Participants performed two IC tasks in the pre- and post-training sessions: A Color-Word Stroop task and a Stop-Signal task. To limit potential difference in the familiarity with the IC tasks used in the pre- and posttraining sessions between participants of the IC and AC group, we introduce a number of differences between these IC tasks and the ones used in the IC training sessions: (a) we used no control trials and we did not vary the difficulty of the task in the Color-Word Stroop task and (b) the stop signal delay was adapted on a trial-by-trial basis and not on a block-of-trial basis in the SST.

Receptivity of cognitive training was assessed from the relative changes, namely, relative percentage changes = $100 \times (\text{post} - \text{pre}) / \text{pre}$, in either the Stroop score (i.e. *color-word Stroop task*) or the SSRT (i.e. *stop-signal task*).

For each task, relative changes in either Stroop score or SSRT were screened and cleaned for possible aberrant values using a non-parametric approach: values lower than median - 3 MAD or greater than median + 3 MAD (MAD: median absolute deviation) were considered outliers. Data imputation, based on the median value over the whole sample in each age group, was applied to replace missing data and outliers. Finally, a composite score, combining the relative changes in each task, was then computed to capture a more general IC construct and reduce task-specific variance. This composite score corresponded to the sum of the relative change of each task that was previously cleaned, imputed, and Z-score transformed.

2.4 | MRI acquisition

High-resolution isotropic 3T sagittal MRI data ($1 \times 1 \times 1$ mm) were acquired for children and adolescents. MRI data of children were acquired at the Cyconer biomedical imaging platform (Archieva, Philips Medical System). Before the scans, children were familiarized with the MRI session noise in a fake MRI and were trained not to move during the acquisition. T1 MRI acquisition in children was performed while they passively watched a mute cartoon on an MRI-compatible screen to reduce motion, provide a positive experience, and decrease wait times (Lemaire, Moran, & Swan, 2009). MRI data of adolescents were acquired at the CIREN biomedical imaging platform (General Electric Healthcare). Sequence parameters were optimized in each site to reach similar acquisition at Cyconer (TE = 3.3; TR = 7.2; flip angle = 9) and at CIREN (TE = 3.2; TR = 8.2; flip angle = 11).

2.5 | MRI analysis

Complementary morphometric features of the cortex anatomy (Panizzon et al., 2009; Raznahan et al., 2011), namely, cortical thickness (CT) and cortical surface area (CSA), were automatically obtained with a fully automated set of tools available in the FreeSurfer software suite (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

T1-weighted structural images were corrected for distortions due to gradient nonlinearities, coregistered, averaged, and rigidly resampled into alignment with an atlas brain. Details regarding surface-based cortical reconstruction and subcortical volumetric segmentation can be found elsewhere (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl & Dale, 2000; Fischl et al., 2004; Fischl, Sereno, & Dale, 1999; Fischl, Sereno, Tootell, & Dale, 1999). Note that these morphometric procedures have been validated for children as young as 4 years old (Ghosh et al., 2010). Based on the MRI scans of each participant, a 3D model of the cortical surface was constructed. This 3D model included the segmentation of the white matter, the tessellation of the gray/white matter boundary, the inflation of the folded, tessellated surface, and the correction of topological defects. CTs were calculated from this cortical surface reconstruction by estimating and then refining the gray/white boundary, deforming the surface out to the pial surface, and measuring the distances from each point on the white matter surface to the pial surface (Fischl & Dale, 2000). CT was calculated as the closest distance from the gray/white boundary to the gray/CSF boundary at each vertex on the tessellated surface (Fischl & Dale, 2000). CSA was calculated at the pial level and represents the area of vertex on the gray matter surface, calculated as the average of the area of the tessellated triangles touching that vertex.

To increase the signal-to-noise ratio, cortical surface features were extracted from the Destrieux atlas (Destrieux, Fischl, Dale, & Halgren, 2010) and averaged over regions of the PFC. The anatomy of PFC regions was previously associated with IC efficiency (Fjell et al., 2012; Kharitonova, Martin, Gabrieli, & Sheridan, 2013; Takeuchi et al., 2012; Westlye, Grydeland, Walhovd, & Fjell, 2011). The following PFC regions of Destrieux atlas were analyzed: 'frontomarginal', 'transverse_frontopolar', 'frontinfOpercular', 'frontinfOrbital', 'frontinfTriangul', 'front_middle', 'front_sup', 'front_inf', 'cingul_Ant', 'cingul_Mid_Ant', 'insular_short', 'orbital', 'circular_insula_ant', 'circular_insula_inf', 'circular_insula_sup', 'orbital_lateral', 'orbital_H_Shaped'. Full names of these anatomical labels and average surface area in cm^2 can be found in Table 1 of the seminal article (Destrieux et al., 2010).

2.6 | Statistical analysis

Relative changes in cognitive performance (i.e. composite IC score) and PFC anatomy (i.e. regional CT and CSA) after training were analyzed using linear models including training group (IC vs. AC), gender (male vs. female) and age group (child vs. adolescent) as categorical factors.

To test whether cognitive changes were paralleled by anatomical changes, regional CT and CSA with group-specific changes were

TABLE 1 Average level of difficulty reached and number of sessions performed by the participants in the IC and AC training groups in the first and last session of the training

	IC training			AC training		
	First session	Last session	Number of sessions	First session	Last session	Number of sessions
Children	2.0 (0.7)	4.5 (2.2)	20.5 (2.2)	2.0 (0.8)	4.9 (1.9)	20.7 (2.7)
Boys	1.9 (0.7)	4.1 (2.4)	20.5 (2.8)	1.9 (0.8)	5.3 (2.0)	20.5 (2.0)
Girls	2.1 (0.8)	4.7 (1.9)	20.6 (2.4)	2.2 (0.8)	5.1 (1.8)	21.0 (3.3)
Adolescents	2.3 (0.8)	5.1 (1.2)	21.6 (5.1)	2.3 (1.2)	6.4 (2.1)	21.3 (4.8)
Boys	2.3 (0.8)	4.9 (1.5)	21.2 (4.7)	1.7 (0.7)	6.1 (2.0)	20.9 (5.3)
Girls	2.4 (0.7)	5.2 (0.9)	21.9 (5.4)	2.6 (1.2)	6.6 (2.2)	21.5 (4.7)

Note: Standard deviations appear in parenthesis.

Abbreviations: AC, active control; IC, inhibitory control.

further analyzed using linear models including relative changes in composite IC score as a quantitative covariate along with Training group (IC vs. AC), Gender (Boy vs. Girl), and Age (child vs. adolescent) as categorical factors. These analyses should be considered as exploratory because no correction for multiple comparisons was applied.

The main effects and interactions were probed with F tests, and post hoc paired comparisons were probed with Tukey's HSD test with Bonferroni correction. A two-tailed p -value of less than .05 was considered statistically significant.

Relative, instead of absolute, changes were used in the analyses to control for baseline variability. All statistical analyses were carried out with R 2.9 software (<http://www.r-project.org/>) and 'car', 'effects', and 'Hmisc' libraries.

3 | RESULTS

3.1 | Cognitive training

All participants performed at least 15 training sessions which was one of the inclusion criteria defined pre-hoc (see Table 1).

To determine whether children and adolescents progressed in the IC and the AC training groups, we ran separate Training Session (first session vs. last session) \times Age (children vs. adolescents) ANOVAs on the average level of difficulty reached by the participants in the two tasks in the AC and the IC groups. For the AC group, we found a main effect of training session, $F(1, 61) = 288.55$, $p < .001$, $\eta_p^2 = 0.83$, with higher level of difficulty reached on the last than the first sessions, age, $F(1, 61) = 7.54$, $p < .01$, $\eta_p^2 = 0.11$, with adolescents reaching a higher level of difficulty than children, and a significant two-way interaction between age and training session, $F(1, 61) = 8.53$, $p < .01$, $\eta_p^2 = 0.12$, with adolescent progressing more from the first to the last session than children. For the IC group, we found a main effect of training session, $F(1, 64) = 182.8$, $p < .001$, $\eta_p^2 = 0.74$, with higher level of difficulty reached on the last than the first sessions, but no main effect of age, $F(1, 64) = 3.39$, $p = .07$ and no two-way interaction, $F(1, 64) = 1.02$, $p = .32$. Importantly,

participants progressed from the first to the last training sessions in both training groups.

3.2 | Changes in IC efficiency

Analysis of the cognitive changes after cognitive training, assessed from the composite score based on the combination of the relative changes of the two tasks performed in the pre- and post-test sessions, revealed a significant three-way interaction among Training group (IC vs. AC), Gender (Boy vs. Girl), and Age (Child vs. Adolescent), $F(1, 115) = 6.19$, $p = .01$, $\eta_p^2 = 0.05$ (see Table 2, Table S1; Figure 1, Figure S1). All other main and interaction effects failed to reach significance, $p > .12$. To characterize the three-way interaction between Training group (IC vs. AC), Gender (Boy vs. Girl), and Age (Child vs. Adolescent), we ran one-sample t tests to determine whether the composite IC scores of children and adolescents improved (or worsen) following IC or AC training in school-aged and adolescent boys and girls. In adolescents, we found no evidence of IC efficiency change following IC or AC training in boys and girls, all $t < 1$. In children, we found no evidence of IC efficiency change following IC or AC training in girls, all $t < 1$. In young boys we found marginal evidence for an improvement of IC efficiency following IC training, $t(13) = 1.61$, $p = .06$, $BF_{10} = 1.53$ (anecdotal evidence for the alternative hypothesis) but not for a decline of IC efficiency following AC training, $t(12) = 1.41$, $p = .18$, $BF_{10} = 0.64$ (anecdotal evidence for the null hypothesis).

In addition, to test and control for a possible effect of baseline level, we added the baseline level of the composite score as a confounding covariate in the statistical models. Main effect of baseline level was not significant, $F(1, 114) = 3.19$, $p = .09$, and the three-way interaction among Training group (IC vs. AC), Gender (Boy vs. Girl), and Age (Child vs. Adolescent) remained similar, $F(1, 114) = 5.55$, $p = .02$. Furthermore, using a more complex model, investigating the main and interactive effect of baseline level of the composite score led to similar results, with a nonsignificant main effect of baseline level, $F(1, 107) = 2.88$, $p = .09$ but a significant three-way interaction among Training group (IC vs. AC), Gender (Boy vs. Girl), and Age

TABLE 2 Relative change (% ± standard error) in IC efficiency after cognitive training (inhibitory control vs. active control) in children and adolescents, stratified by gender. A negative relative change in IC efficiency reveals IC efficiency improvement from pre- to posttraining sessions

	Children		Adolescents	
	IC training	AC training	IC training	AC training
Girls	1.5 ± 34.1	-11.8 ± 35.0	-20.0 ± 32.4	39.8 ± 35.0
Boys	-79.1 ± 39.7	78.3 ± 41.2	21.7 ± 47.0	-24.1 ± 47.0

Abbreviations: AC, active control; IC, inhibitory control.

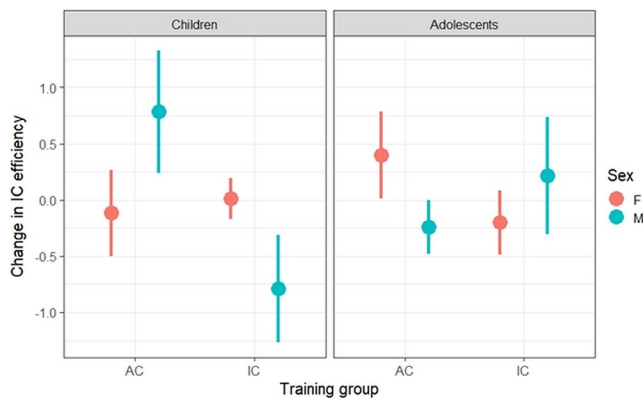


FIGURE 1 Change in IC composite scores (normalized Z-scores) from pre- to posttraining sessions in the IC and the AC training groups in children and adolescents, stratified by gender. Error bars correspond to standard error. A negative relative change in IC composite scores reveals IC efficiency improvement from pre- to posttraining sessions. AC, active control; IC, inhibitory control

(Child vs. Adolescent), $F(1, 107) = 7.05, p = .009$. All other main and interaction effects failed to reach significance, $p > .097$. Taken together, difference in baseline IC efficiency may have an effect on the rate of progression in children and adolescents, but this effect is likely small and similar in the different subgroups of participants.

When we restricted the analysis to children, we observed a significant two-way interaction between the Training group (IC vs. AC) and Gender (Boys vs. Girls), $F(1, 60) = 4.72, p = .03, \eta_p^2 = 0.07$. We found that the IC composite score was smaller and thus IC efficiency was better after training than before in the IC group but not in the AC group in boys $T = 2.63, p = .05$, and not in girls, $T = 1.48, p = .46$. The main effect of Training group, $F(1, 115) = 2.29, p = .13$, and Gender, $F < 1$, failed to reach significance. Analyses restricted to adolescents revealed no main effect of group, $F < 1$, Gender, $F < 1$, or two-way interaction between the Training group and Gender, $F(1, 55) = 1.85, p = .18$.

Details of the composite scores (mean ± standard error) before and after training, stratified by gender, age, and training group can be found in the Data S1 (Table S1 and Figure S1).

Of note, we found no correlation between the Color-Word Stroop and SST scores ($r = -0.05; p = .50$) before training. After training, we found no correlation between the Color-Word Stroop and the SST scores in the AC ($r = -.05; p = .50; df = 120$) and in the IC

groups ($r = -.05; p = .70; df = 120$). A similar lack of correlation was observed in subsamples of children and adolescents. Taken together, this pattern of correlations suggests that the two tasks capture different aspects of inhibition.

3.3 | Changes in PFC anatomy

Exploratory analysis of the cortex anatomy of children and adolescents revealed group-, region- and gender-specific changes after training in the CT of the left short insular gyrus, the right lateral orbital sulcus, the right pars orbitalis, the left pars triangularis, and the right orbital sulcus, and in the CSA of the left pars triangularis, the right inferior segment of the insula circular sulcus, the right superior frontal, the right orbital sulcus, the left inferior frontal, and the right pars opercularis. Some regions were modified after training only for CT (i.e. the left short insular gyrus, the right lateral orbital sulcus), only for CSA (i.e. the right inferior segment of the insula circular sulcus, the right superior frontal, the left inferior frontal) or for both CT and CSA (i.e. the right pars orbitalis, the left pars triangularis, and the right orbital sulcus). Different patterns of changes following training in children and adolescents were observed for the different regions, including regions with both CT and CSA changes. For instance, in school-aged boys of the IC training group for which IC efficiency marginally improved following training (see section 3.1), CT increased from the pre- to the posttraining sessions in the right pars orbitalis and left short insular gyrus, CSA decreased in the right superior frontal, the right inferior segment of the insula circular sulcus, the right pars opercularis and increased in the left inferior frontal and in the right orbital sulcus (See Table 3 and Table S2 and Figure 2 for details).

3.4 | Associations between IC efficiency changes and PFC anatomy changes

Finally, we investigated the possible associations between the changes in IC efficiency and the changes in PFC anatomy induced by training. Exploratory analysis revealed changes in CT of the right pars orbitalis and in CSA of the left pars triangularis, the right orbital sulcus, and the right pars opercularis following training that were associated with IC efficiency changes following training. CT and CSA changes associated with behavioral changes following training were modulated by training group, age, and/or gender (see details in

TABLE 3 Statistical results of the linear models for the comparisons of relative changes in cortical thickness (CT) and cortical surface area (CSA) of PFC regions after training. The results are reported in decreasing order of significance

Morphometric feature	Factor in the linear model	Side	PFC region	F-value	p-value
CSA	Group × Age × Gender	Left	Pars triangularis	9	.003
CT	Group × Age × Gender	Left	Short insular gyrus	7.9	.006
CSA	Group × Age	Right	Inferior segment of the insula circular sulcus	6.9	.009
CT	Group × Gender	Right	Lateral orbital sulcus	6.4	.01
CSA	Group × Age × Gender	Right	Superior frontal	6.2	.01
CSA	Group × Age × Gender	Right	Orbital sulcus	5.2	.02
CSA	Group × Age × Gender	Left	Inferior frontal	4.7	.03
CSA	Group × Age × Gender	Right	Pars opercularis	4.6	.03
CT	Group × Age	Right	Pars orbitalis	4.5	.03
CT	Group × Age × Gender	Left	Pars triangularis	4.3	.04
CT	Group × Gender	Right	Orbital sulcus	3.9	.05

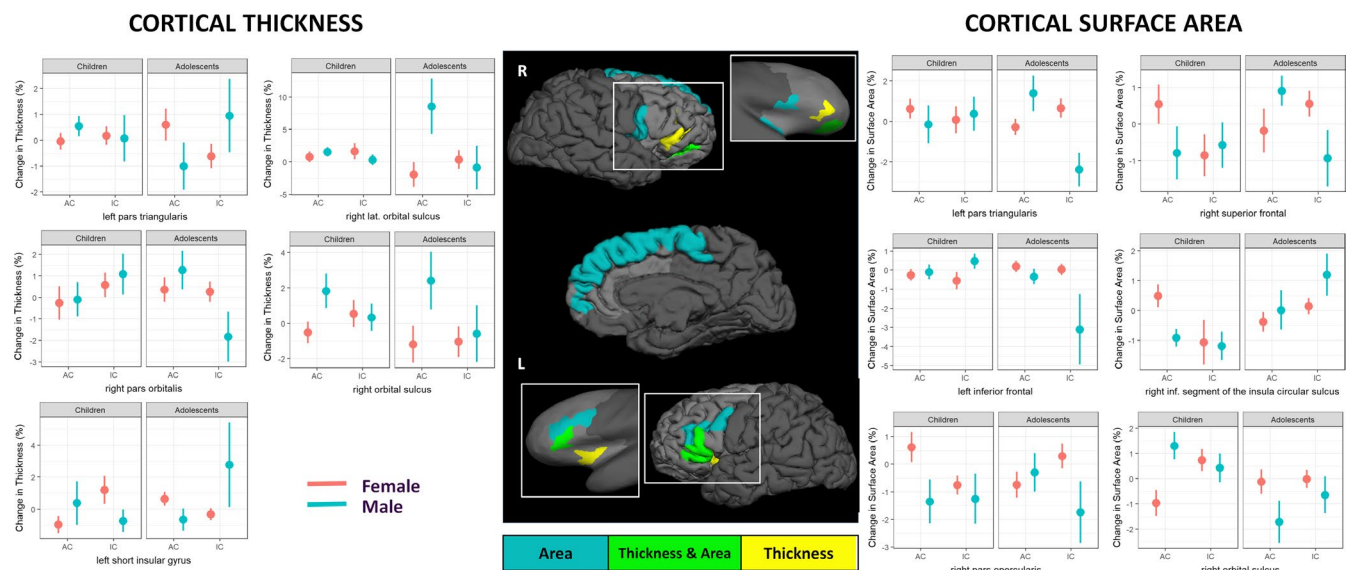


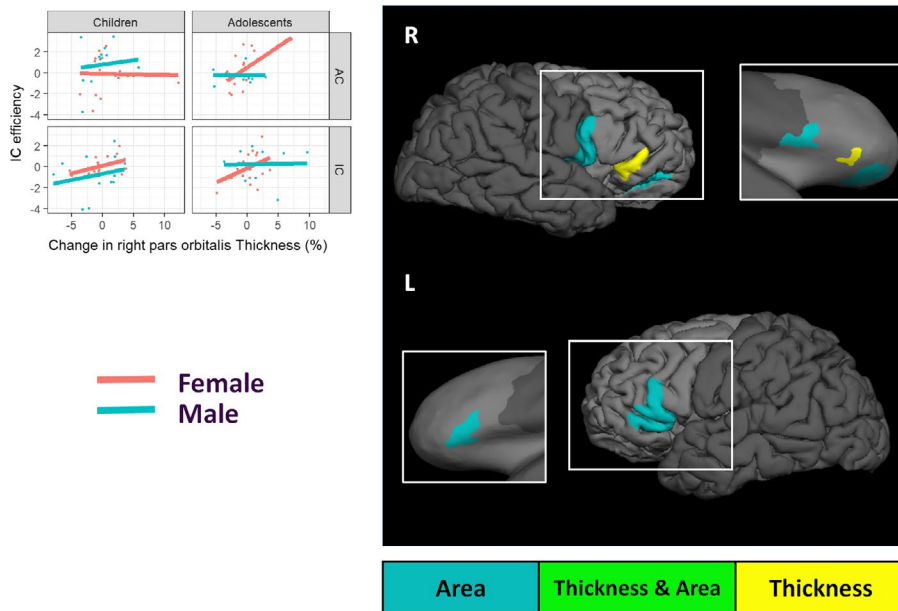
FIGURE 2 Relative change (%) in prefrontal cortical thickness (CT) and cortical surface area (CSA) from pre- to posttraining sessions in the IC and the AC training groups in children and adolescents, stratified by gender. Error bars correspond to standard error of the mean. The names of the cortical regions refer to the anatomical regions of the Destrieux atlas of cortex anatomy (Destrieux et al., 2010). Regions of the Prefrontal Cortex are represented in light gray. Regions with relative changes in CT are represented in yellow. Regions with relative changes in CSA are represented in blue. Regions with relative changes in both CT and CSA are represented in green. Zoomed inflated brain allows to depict regions buried in the sulci. AC, active control; CSA, cortical surface area; CT, cortical thickness; IC, inhibitory control

TABLE 4 Statistical results of the linear models for the association of relative changes in IC efficiency and PFC anatomy change (cortical thickness [CT] and cortical surface area [CSA] of PFC regions) after training. Only PFC regions with group-specific changes after training were analyzed. The results are reported in decreasing order of significance. Cog: Relative change in IC composite scores (continuous variable)

Morphometric feature	Factor in the linear model	Side	PFC regions	F-value	p-value
CSA	Cog × Group × Age × Gender	Left	Pars triangularis	7.4	.007
CSA	Cog × Group × Age	Right	Orbital sulcus	6.2	.01
CT	Cog	Right	Pars orbitalis	5.8	.02
CSA	Cog × Age × Gender	Left	Pars triangularis	4.6	.03
CSA	Cog × Group × Age × Gender	Right	Pars opercularis	4.4	.04

Abbreviations: IC, inhibitory control; PFC, prefrontal cortex.

CORTICAL THICKNESS



CORTICAL SURFACE AREA

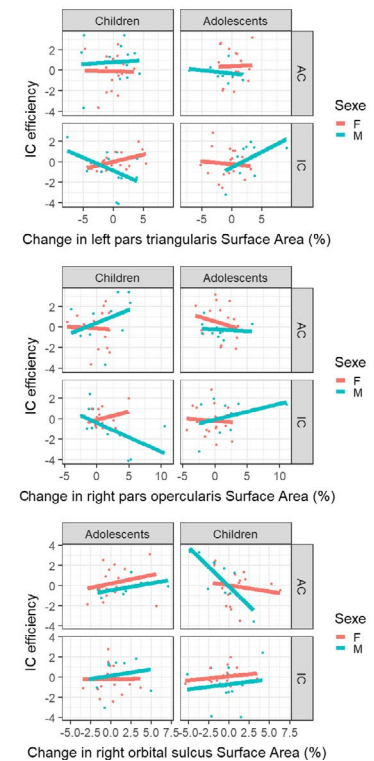


FIGURE 3 Correlation between relative change in Inhibitory Control (IC) efficiency and relative change in prefrontal cortical thickness (CT) and/or cortical surface area (CSA) from pre- to posttraining sessions in the IC and the AC training groups in children and adolescents, stratified by gender. Error bars correspond to standard error. The names of the cortical regions refer to the anatomical regions of the Destrieux atlas of cortex anatomy (Destrieux et al., 2010). Regions of the Prefrontal Cortex are represented in light gray. Regions with relative changes in CT are represented in yellow. Regions with relative changes in CSA are represented in blue. Regions with relative changes in both CT and CSA are represented in green. Zoomed inflated brain allows to depict regions buried in the sulci. AC, active control; CSA, cortical surface area; CT, cortical thickness; IC, inhibitory control

Table 4). In particular, in school-aged boys of the IC training group, IC efficiency improvement from the pre- to the posttraining sessions was positively correlated with CT in the right pars orbitalis and with CSA in the right orbital sulcus and negatively with CSA in the left pars triangularis and in the right pars opercularis (See Figure 3 for details).

4 | DISCUSSION

We used structural MRI and a longitudinal design to determine the effects of an intensive and individualized IC computerized adaptive training in school-aged children and adolescents on PFC anatomy. IC efficiency assessed by the performance in the trained IC tasks (i.e. *Color-Word Stroop task and Stop-Signal task*) changed after training as a function of the type of training received (IC or AC), age and gender. In particular, children's IC efficiency improved marginally from the pre- to the posttraining session in the IC group in boys but not in the AC group. In the AC group, IC efficiency of boys seems descriptively but not statistically even to worsen from the pre- to the posttraining sessions. We found no effect of the IC or AC training on children's

IC efficiency in girls. Note that in our study, the behavioral changes in IC efficiency were limited to boys in the school-aged children group, while at least one study reported IC efficiency training-related improvement in girls but not boys in preschool children (Liu et al., 2015). Taken together, these findings suggest that IC efficiency training-related changes are dependent on an interaction between the developmental period the training is tailored to and the gender of the participants.

At the structural brain level, exploratory analyses revealed subtle IC training-related changes in CT and CSA in several PFC subregions that were age- and gender-specific. In particular, and consistent with a previous MRI study in adults (Chavan et al., 2015), we observed structural changes in the pars opercularis, triangularis, and orbitalis of the IFG, an epicenter of IC in adults (e.g. Aron et al., 2014), adolescents, and children (Houde et al., 2010). Importantly, these structural changes seemed to be training-specific given that changes in CT and CSA of these IFG regions were associated with behavioral IC training-related changes. We speculate that the interaction between age and gender effect reported on CT and CSA changes following training could be related to the effect of sex hormones on the brain in general (Marrocco & McEwen, 2016), and on PFC cognition and

neuroplasticity more specifically (Hao et al., 2007). Indeed, sex hormones modulate many neural and cognitive functions due to their action at the whole-brain level (McEwen & Alves, 1999). Sex differences emerge in many brain regions throughout the life course due to both genetic and epigenetic factors. For instance, stress, a critical mechanism of learning (Vogel & Schwabe, 2016), induces sex-specific effects on brain plasticity (McEwen, Gray, & Nasca, 2015), including remodeling of PFC dendrites and synapses during peripubertal sexual maturation (Eiland, Ramroop, Hill, Manley, & McEwen, 2012).

Of note, despite the large sample size of school-aged and adolescents used in our micro-longitudinal study, the sizes of the effects reported were small, and the statistical power of our analyses precluded corrections of the *p*-values for multiple comparisons, which in turn inflated the risk of Type 1 error. The small effect sizes observed in the MRI data analyses are, however, consistent with the small effect sizes reported on the IC efficiency training-related changes observed at the behavioral level. Due to their exploratory nature, these morphometric analyses should, therefore, be considered with caution that calls for replication.

Taken together, our study supports complex structural neuroplastic mechanisms at the root of behavioral changes in IC efficiency from pre- to posttraining in school-aged children and adolescents. Although we did not directly assess potential near and far transfers in the present study, we speculate that transfer effects at the behavioral level might be observed in tasks that rely on regions in which we observed neuroplastic changes in the present study.

As opposed to what we hypothesized, we found no evidence that adolescents were more receptive to IC training than school-aged children. The lack of receptivity of adolescents to IC training, a sensitive period for IC (Blakemore & Mills, 2014) and PFC (Larsen & Luna, 2018) development, may be related to the definition of the age groups in the present study. Indeed, we defined 'children' and 'adolescents' groups from 'demographical age', which is based on the birth date but does not take into account the 'biological age' reflected in part by pubertal and brain development. The dissociation between demographical and biological age is likely particularly pronounced at adolescence because (a) there is an important effect of puberty on IC (Nguyen, 2018) and (b) there is a robust sexual dimorphism of brain developmental trajectories, with around 2 years of delay in PFC for males (Lenroot et al., 2007). Hence, some older school-aged girls and younger adolescent boy may be more similar than some younger children and older adolescents. Future developmental studies of IC training during adolescence should then select the participants based on their biological age (see for instance Franke, Luders, May, Wilke, & Gaser, 2012) rather than on their demographical age.

Similar to neuroplastic mechanisms observed during brain maturation (Giedd & Rapoport, 2010; Lenroot et al., 2007; Raznahan et al., 2011; Wierenga, Langen, Oranje, & Durston, 2014), IC training induced gender- and age-dependent neuroplastic changes that were specific to the cortical region and the anatomical feature (CSA or CT) considered. Indeed, longitudinal MR studies of typically developing children and adolescents revealed inverted U-shaped trajectories of

gray matter volumes with peak sizes occurring at different times in different regions (Giedd & Rapoport, 2010) with sexual dimorphism (Lenroot et al., 2007). The similarity between the structural changes (and the factors that affect these changes) observed during development and after cognitive training might suggest that the changes in neurons, glial cells, and myelin characterizing the neuroplastic processes observed during development might also underlie neuroplastic processes at the root of cognitive training. If so, then cognitive training and IC training in particular may affect neurodevelopmental mechanisms and improve IC functioning by speeding-up brain development (Denney, 1984; Jolles & Crone, 2012).

Finally, we found IC training-related changes that differed as a function of the anatomical feature considered, that is, CSA or CT, which suggested that IC training changes could be supported by different neuroplastic mechanisms. This is consistent with the 'radial unit hypothesis' (Rakic, 1988, 2000) that assumes that the CSA of a given cortical area essentially reflects the number of cortical columns, while CT essentially reflects the number and size of cells within a column and packing density, as well as the number of connections and the extent of their myelination (Eickhoff et al., 2005; Rakic, 1988). CSA may also reflect folding, which depends on the division of progenitor cells in the periventricular area during embryogenesis (Chenn & Walsh, 2002) and CT dendritic arborization and pruning (Huttenlocher, 1990). Finally, the idea that IC training-related changes might be sustained by different neuroplastic mechanisms is further supported by the fact that CSA and CT have different genetic origins (Panizzon et al., 2009) and distinct developmental trajectories (Raznahan et al., 2011; Wierenga et al., 2014).

In addition to the exploratory nature of the cortex morphometry analysis discussed before, the present study has several limitations that call for caution when interpreting the results. First, we focused on the PFC structure to measure the IC training-related effect because the PFC is a critical region of the functional IC network (Aron et al., 2014; Houde et al., 2010; Satterthwaite et al., 2013). IC, however, relies not only on the PFC but also on posterior cortical regions, such as the inferior parietal lobule (Criaud & Boulinguez, 2013), the superior parietal gyrus (Zhang, Geng, & Lee, 2017), and the fusiform gyrus (Simmonds, Pekar, & Mostofsky, 2008), and subcortical structures, such as the basal ganglia, the thalamus, and the cerebellum (Dosenbach, Fair, Cohen, Schlaggar, & Petersen, 2008; Niendam et al., 2012). Second, while the two IC tasks participants tested on pre- and posttraining differed on some aspects, they were very similar to the ones presented during the training. Thus, the improvement IC efficiency from the pre- to the posttest could be driven in part by the fact that participants from the IC group have more experience with them following training. Third, MRI data of children and adolescents were acquired on scanners with equal strength (3T) but on two different sites. Although acquisition parameters were optimized to yield as similar as possible MR signals, it is difficult to disentangle, in the comparison of children and adolescent data, the site effect from the age effect, except when we investigated the CSA and CT training-related changes associated with the IC efficiency training-related changes, which was the critical analysis. Fifth, the behavioral and neuroanatomical changes

observed from the pre- to the posttraining sessions might not be due only to the training per se but also reflect a 'regression to the mean' effect (Barnett, van der Pols, & Dobson, 2005). This statistical phenomenon arises when a random variable—here behavioral and/or brain morphometry data—is extreme at baseline but closer to the mean on follow-up or vice versa and typically affects longitudinal design such as the one used in the present study. However, it is unlikely that difference in IC efficiency change from the pre- to the posttraining sessions between the IC and AC training groups that only reflect a 'regression to the mean' effect because participants were randomly assigned to the two training groups and thus both groups were potentially equally affected by such effect (Yudkin & Stratton, 1996). In addition, by using composite scores to assess IC efficiency, and combining two cognitive measures derived from two independent tasks, we limited the risk of observing extreme values 'by chance' and thus a potential 'regression to the mean' effect (Barnett et al., 2005). Finally, because CT and surface area are very reliable measures (Han, 2006), within-subject variability is thus reduced and less likely to be affected by measurement errors which makes it less likely for a 'regression to the mean' effect to have biased the reported changes at the brain level following training.

In light of these limitations, further studies should be conducted on larger samples using a whole-brain approach for the analyses and a single site for the acquisition of the structural MRI data.

5 | CONCLUSION

In conclusion, we provide the preliminary evidence of the complex age- and gender-dependent structural neuroplastic mechanisms that might support IC efficiency changes following a 5-week intensive and individualized IC computerized adaptive training in school-aged children and adolescents. The neuroplastic mechanisms observed following IC training in school-aged children and adolescents are affected by similar factors (i.e. age and gender) to those affecting brain maturation; thus, training might be improving cognitive functioning by accelerating development rather than deviating from the typical developmental trajectory (see Jolles & Crone, 2012).

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by a grant from the French National Research Agency (ANR-14-CE30-0014-01 APEX).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have approved the manuscript and agreed with its submission. These authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author Grégoire Borst. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

REFERENCES

- Appelbaum, L.G., Boehler, C.N., Davis, L.A., Won, R.J., & Woldorff, M.G. (2014). The dynamics of proactive and reactive cognitive control processes in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(5), 1021–1038. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00542.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Barnett, A. G., van der Pols, J. C., & Dobson, A. J. (2005). Regression to the mean: What it is and how to deal with it. *International Journal of Epidemiology*, 34, 215–220. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh299>
- Berkman, E. T., Kahn, L. E., & Merchant, J. S. (2014). Training-induced changes in inhibitory control network activity. *Journal of Neuroscience*, 34(1), 149–157. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3564-13.2014>
- Blakemore, S. J., & Mills, K. L. (2014). Is adolescence a sensitive period for sociocultural processing? *Annual Review of Psychology*, 65, 187–207. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115202>
- Borst, G., Aite, A., & Houde, O. (2015). Inhibition of misleading heuristics as a core mechanism for typical cognitive development: Evidence from behavioural and brain-imaging studies. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57(Suppl 2), 21–25. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12688>
- Buschkuhl, M., Jaeggi, S. M., & Jonides, J. (2012). Neuronal effects following working memory training. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2(Suppl 1), S167–179. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.10.001>
- Cassotti, M., Agogue, M., Camarda, A., Houde, O., & Borst, G. (2016). Inhibitory control as a core process of creative problem solving and idea generation from childhood to adulthood. *New Directions for Child and Adolescent Development*, 2016(151), 61–72.
- Cassotti, M., Aite, A., Osmont, A., Houde, O., & Borst, G. (2014). What have we learned about the processes involved in the Iowa Gambling Task from developmental studies? *Frontiers in Psychology*, 5, 915. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00915>
- Chavan, C. F., Mouthon, M., Draganski, B., van der Zwaag, W., & Spierer, L. (2015). Differential patterns of functional and structural plasticity within and between inferior frontal gyri support training-induced improvements in inhibitory control proficiency. *Human Brain Mapping*, 36(7), 2527–2543. <https://doi.org/10.1002/hbm.22789>
- Chenn, A., & Walsh, C. A. (2002). Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science*, 297(5580), 365–369.
- Criaud, M., & Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.003>
- Crone, E. A., & Steinbeis, N. (2017). Neural perspectives on cognitive control development during childhood and adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(3), 205–215. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.01.003>
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 179–194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Denney, N. W. (1984). A model of cognitive development across the life span. *Developmental Review*, 4(2), 171–191. [https://doi.org/10.1016/0273-2297\(84\)90006-6](https://doi.org/10.1016/0273-2297(84)90006-6)
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, 53(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>



- Diamond, A., & Ling, D. S. (2016). Conclusions about interventions, programs, and approaches for improving executive functions that appear justified and those that, despite much hype, do not. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 18, 34–48. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.11.005>
- Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.001>
- Dowsett, S. M., & Livesey, D. J. (2000). The development of inhibitory control in preschool children: Effects of "executive skills" training. *Developmental Psychobiology*, 36(2), 161–174. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2302\(200003\)36:2<161::AID-DEV7>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(200003)36:2<161::AID-DEV7>3.0.CO;2-0)
- Eickhoff, S., Walters, N. B., Schleicher, A., Kril, J., Egan, G. F., Zilles, K., ... Amunts, K. (2005). High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Human Brain Mapping*, 24(3), 206–215. <https://doi.org/10.1002/hbm.20082>
- Eiland, L., Ramroop, J., Hill, M. N., Manley, J., & McEwen, B. S. (2012). Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(1), 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.015>
- Engel, S., Behnke, A., Fleischhauer, M., Kuttler, L., Kliegel, M., & Strobel, A. (2014). No evidence for true training and transfer effects after inhibitory control training in young healthy adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 40(4), 987–1001. <https://doi.org/10.1037/a0036165>
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis: II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, 9(2), 195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, 8(4), 272–284. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4)
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D. H., ... Dale, A. M. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Brown, T. T., Kuperman, J. M., Chung, Y., Hagler, D. J. Jr, ... Gruen, J. (2012). Multimodal imaging of the self-regulating developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(48), 19620–19625. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208243109>
- Franke, K., Luders, E., May, A., Wilke, M., & Gaser, C. (2012). Brain maturation: predicting individual BrainAGE in children and adolescents using structural MRI. *NeuroImage*, 63(3), 1305–1312.
- Ghosh, S. S., Kakunoori, S., Augustinack, J., Nieto-Castanon, A., Kovelman, I., Gaab, N., ... Fischl, B. (2010). Evaluating the validity of volume-based and surface-based brain image registration for developmental cognitive neuroscience studies in children 4 to 11 years of age. *NeuroImage*, 53(1), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.075>
- Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (2010). Structural MRI of pediatric brain development: What have we learned and where are we going? *Neuron*, 67(5), 728–734. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.040>
- Green, C. S., & Bavelier, D. (2008). Exercising your brain: A review of human brain plasticity and training-induced learning. *Psychology and Aging*, 23(4), 692–701. <https://doi.org/10.1037/a0014345>
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., ... Fischl, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage*, 32, 180–194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.051>
- Hao, J., Rapp, P. R., Janssen, W. G., Lou, W., Lasley, B. L., Hof, P. R., & Morrison, J. H. (2007). Interactive effects of age and estrogen on cognition and pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104, 11465–11470. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704757104>
- Houde, O., & Borst, G. (2015). Evidence for an inhibitory-control theory of the reasoning brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 148. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00148>
- Houde, O., Rossi, S., Lubin, A., & Joliot, M. (2010). Mapping numerical processing, reading, and executive functions in the developing brain: An fMRI meta-analysis of 52 studies including 842 children. *Developmental Science*, 13(6), 876–885. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00938.x>
- Hu, M., Wang, X., Zhang, W., Hu, X., & Chen, A. (2017). Neural interactions mediating conflict control and its training-induced plasticity. *NeuroImage*, 163, 390–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.039>
- Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28(6), 517–527. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90031-I](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90031-I)
- Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Shah, P. (2011). Short- and long-term benefits of cognitive training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(25), 10081–10086. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103228108>
- Jolles, D. D., & Crone, E. A. (2012). Training the developing brain: A neurocognitive perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 76. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00076>
- Karbach, J., & Unger, K. (2014). Executive control training from middle childhood to adolescence. *Frontiers in Psychology*, 5, 390. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00390>
- Kharitonova, M., Martin, R. E., Gabrieli, J. D., & Sheridan, M. A. (2013). Cortical gray-matter thinning is associated with age-related improvements on executive function tasks. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 6, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.07.002>
- Kim, S., Nordling, J. K., Yoon, J. E., Boldt, L. J., & Kochanska, G. (2013). Effortful control in "hot" and "cool" tasks differentially predicts children's behavior problems and academic performance. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(1), 43–56. <https://doi.org/10.1007/s10802-012-9661-4>
- Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(7), 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.05.002>
- Larsen, B., & Luna, B. (2018). Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 94, 179–195. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005>
- Lemaire, C., Moran, G. R., & Swan, H. (2009). Impact of audio/visual systems on pediatric sedation in magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 30(3), 649–655. <https://doi.org/10.1002/jmri.21870>
- Lenroot, R. K., Gogtay, N., Greenstein, D. K., Wells, E. M., Wallace, G. L., Clasen, L. S., ... Giedd, J. N. (2007). Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *NeuroImage*, 36(4), 1065–1073. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.053>
- Liu, Q., Zhu, X., Ziegler, A., & Shi, J. (2015). The effects of inhibitory control training for preschoolers on reasoning ability and neural activity. *Scientific Reports*, 5, 14200. <https://doi.org/10.1038/srep14200>
- Manuel, A. L., Bernasconi, F., & Spierer, L. (2013). Plastic modifications within inhibitory control networks induced by practicing a stop-signal task: An electrical neuroimaging study. *Cortex*, 49(4), 1141–1147. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.12.009>

- Manuel, A. L., Grivel, J., Bernasconi, F., Murray, M. M., & Spierer, L. (2010). Brain dynamics underlying training-induced improvement in suppressing inappropriate action. *Journal of Neuroscience*, 30(41), 13670–13678. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2064-10.2010>
- Marrocco, J., & McEwen, B. S. (2016). Sex in the brain: Hormones and sex differences. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18, 373–383.
- McEwen, B. S., & Alves, S. E. (1999). Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine Reviews*, 20(3), 279–307.
- McEwen, B. S., Gray, J. D., & Nasca, C. (2015). 60 years of neuroendocrinology: Redefining neuroendocrinology: Stress, sex and cognitive and emotional regulation. *Journal of Endocrinology*, 226(2), T67–83. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0121>
- Melby-Lervag, M., & Hulme, C. (2013). Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Developmental Psychology*, 49(2), 270–291. <https://doi.org/10.1037/a0028228>
- Millner, A. J., Jaroszewski, A. C., Chamarthi, H., & Pizzagalli, D. A. (2012). Behavioral and electrophysiological correlates of training-induced cognitive control improvements. *NeuroImage*, 63(2), 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.07.032>
- Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., et al. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 2693–2698. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010076108>
- Morrison, A. B., & Chein, J. M. (2011). Does working memory training work? The promise and challenges of enhancing cognition by training working memory. *Psychonomic Bulletin & Review*, 18(1), 46–60. <https://doi.org/10.3758/s13423-010-0034-0>
- Nguyen, T. V. (2018). Developmental effects of androgens in the human brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 30(2). <https://doi.org/10.1111/jne.12486>
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioural Neuroscience*, 12(2), 241–268. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Owen, A. M., Hampshire, A., Grahn, J. A., Stenton, R., Dajani, S., Burns, A. S., ... Ballard, C. G. (2010). Putting brain training to the test. *Nature*, 465(7299), 775–778.
- Panizzon, M. S., Fennema-Notestine, C., Eyler, L. T., Jernigan, T. L., Prom-Wormley, E., Neale, M., ... Kremen, W. S. (2009). Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cerebral Cortex*, 19(11), 2728–2735. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp026>
- Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241(4862), 170–176.
- Rakic, P. (2000). Radial unit hypothesis of neocortical expansion. *Novartis Foundation Symposium*, 228, 30–42, discussion 42–52.
- Raznahan, A., Shaw, P., Lalonde, F., Stockman, M., Wallace, G. L., Greenstein, D., ... Giedd, J. N. (2011). How does your cortex grow? *Journal of Neuroscience*, 31(19), 7174–7177. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0054-11.2011>
- Rueda, M. R., Checa, P., & Combita, L. M. (2012). Enhanced efficiency of the executive attention network after training in preschool children: Immediate changes and effects after two months. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2(Suppl 1), S192–S204. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.09.004>
- Rueda, M. R., Rothbart, M. K., McCandliss, B. D., Saccomanno, L., & Posner, M. I. (2005). Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(41), 14931–14936.
- Satterthwaite, T. D., Wolf, D. H., Erus, G., Ruparel, K., Elliott, M. A., Gennatas, E. D., ... Gur, R. E. (2013). Functional maturation of the executive system during adolescence. *Journal of Neuroscience*, 33(41), 16249–16261. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2345-13.2013>
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015>
- Spierer, L., Chavan, C. F., & Manuel, A. L. (2013). Training-induced behavioral and brain plasticity in inhibitory control. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 427. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00427>
- Takeuchi, H., Taki, Y., Sassa, Y., Hashizume, H., Sekiguchi, A., Nagase, T., ... Kawashima, R. (2012). Regional gray and white matter volume associated with Stroop interference: Evidence from voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 59(3), 2899–2907. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.064>
- Talanow, T., & Ettinger, U. (2018). Effects of task repetition but no transfer of inhibitory control training in healthy adults. *Acta Psychologica*, 187, 37–53. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2018.04.016>
- Thorell, L. B., Lindqvist, S., Bergman Nutley, S., Bohlin, G., & Klingberg, T. (2009). Training and transfer effects of executive functions in preschool children. *Developmental Science*, 12(1), 106–113. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2008.00745.x>
- Vogel, S., & Schwabe, L. (2016). Learning and memory under stress: Implications for the classroom. *NPJ Science of Learning*, 1, 16011. <https://doi.org/10.1038/npscilearn.2016.11>
- Westlye, L. T., Grydeland, H., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2011). Associations between regional cortical thickness and attentional networks as measured by the attention network test. *Cerebral Cortex*, 21(2), 345–356. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq101>
- Wierenga, L. M., Langen, M., Oranje, B., & Durston, S. (2014). Unique developmental trajectories of cortical thickness and surface area. *NeuroImage*, 87, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.010>
- Yudkin, P. L., & Stratton, I. M. (1996). How to deal with regression to the mean in intervention studies. *Lancet*, 347, 241–243. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90410-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90410-9)
- Zhang, R., Geng, X., & Lee, T. M. C. (2017). Large-scale functional neural network correlates of response inhibition: An fMRI meta-analysis. *Brain Structure and Function*, 222(9), 3973–3990. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1443-x>
- Zhao, X., Chen, L., Fu, L., & Maes, J. H. (2015). "Wesley says": A children's response inhibition playground training game yields preliminary evidence of transfer effects. *Frontiers in Psychology*, 6, 207.
- Zhao, X., Chen, L., & Maes, J. H. R. (2016). Training and transfer effects of response inhibition training in children and adults. *Developmental Science*, 1–12.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Delalande L, Moyon M, Tissier C, et al. Complex and subtle structural changes in prefrontal cortex induced by inhibitory control training from childhood to adolescence. *Dev Sci*. 2019;00:e12898. <https://doi.org/10.1111/desc.12898>

General anesthesia during infancy causes behavioral and structural brain changes

Journal:	<i>Brain</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Report
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	<p>Salaün, Jean-Philippe; Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Anesthesiology and Critical Care Medicine Chagnot, Audrey; Physiopathologie et Imagerie des Troubles Neurologique Datin, Valérie; CNRS Dujarrier, Cléo; UMR-S INSERM 1237 Rolland, Marine; CHU Caen Agin, Véronique; UMR-S INSERM 1237, Delalande, Lisa; CNRS Gressens, Pierre; Université Paris Diderot, Faculté de Médecine Bernard, Guillois; CHU Caen Houde, Olivier; CNRS Levard, Damien; Physiopathologie et Imagerie des Troubles Neurologique Mevel, Katell; Université Paris Descartes, Laboratory for the Psychology of Child Development and Education, UMR CNRS Unit 8240 Gakuba, Clément; CHU Caen Moyon, Marine; CNRS Naveau, Mikaël; CNRS 3408 Orliac, François; CNRS Orliaguet, Gilles; Necker-Enfants Malades Hospitals Hanouz, Jean-Luc; CHU Caen Poiriel, Nicolas; CHU Caen Cachia, Arnaud; CNRS, UMR 8240, Laboratoire de Psychologie du développement et de l'Éducation de l'Enfant Borst, Grégoire; CNRS Vivien, Denis; UMRS U1237, GIP Cyceron</p>
Methodology:	DEVELOPMENT & PHYSIOLOGY
Subject area:	OTHER

REPORT

Full title: **General anesthesia during infancy causes behavioral and structural brain changes**

Short title: **Pediatric anesthesia: lasting effects on brain**

Authors : Jean-Philippe Salaün^{1,2}, Audrey Chagnot*¹, Valérie Datin-Dorrière*^{3,4,5}, Cléo Dujarrier¹, Marine Rolland^{1,2}, Véronique Agin¹, Lisa Delalande³, Pierre Gressens⁶, Bernard Guillois⁴, Olivier Houdé^{3,5,8}, Damien Levard¹, Katell Mevel⁵, Clément Gakuba^{1,2}, Marine Moyon³, Mikael Naveau⁹, François Orliac^{3,5}, Gilles Orliaguet¹⁰, Jean-Luc Hanouz^{2,7}, Nicolas Poirel**^{3,5,8}, Arnaud Cachia**^{3,8}, Grégoire Borst**^{3,8}, & Denis Vivien**^{1,11}.

*These two authors share second author position

** These authors share senior authorship

Affiliations:

1. Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, GIP Cyceron, Institut Blood and Brain @Caen-Normandie (BB@C), UMR-S U1237, Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders (PhIND), Caen, France.
2. CHU Caen, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Caen University Hospital, Avenue de la Côte de Nacre, Caen, 14033, France.
3. Université de Paris, LaPsyDé, CNRS, 75005, Paris, France.
4. CHU Caen, Department of Neonatology, Caen University Hospital, Avenue de la Côte de Nacre, Caen, 14033, France.
5. GIP Cyceron, Caen, France.
6. Université de Paris, NeuroDiderot, INSERM, Paris, France.
7. EA 4650, Caen Normandy University, Unicaen, Esplanade de la Paix, CS 14 032, F-14000 Caen, France.
8. Institut Universitaire de France (IUF), Paris, France.
9. CNRS, UMR-S 3408, GIP Cyceron, Normandie Université, Caen, France.
10. Department of Pediatric Anesthesia and Intensive Care, Necker-Enfants Malades University Hospital, AP-HP. Centre - Université de Paris, France; Université de Paris, EA 7323 "Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte", 75006 Paris, France.
11. CHU Caen, Department of Clinical Research, Caen University Hospital, Avenue de la Côte de Nacre, Caen, 14033, France.

Correspondence to Jean-Philippe Salaün:

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Caen University Hospital, Avenue de la Côte de Nacre, Caen, 14033, France.

Phone number: +33644295087

Email ID: salaunjeanphilippe@gmail.com

For Peer Review

ABSTRACT

One out of seven children is subjected to general anesthesia before three years old in western countries. Current preclinical and clinical studies about the neurotoxicity of anesthetics are controversial. The objective of our study is to clarify whether exposure to general anesthesia of the developing brain leads to lasting effects including behavioral and structural brain changes. First, the behaviors and brain anatomy of six to eight weeks old Swiss mice exposed or not to general anesthesia from 4 to 10 days-old were evaluated. Similarly, behaviors and brain anatomy were compared in 102 children 9 to 10 years exposed or not to a unique general anesthesia (surgery) during infancy. Our study reveals a chronic exacerbated fear in adult mice exposed to postnatal general anesthesia correlated with an atrophy of the periaqueductal grey matter. Interestingly, human data reveal an atrophy in the posterior part of the inferior right frontal gyrus in children subjected to a unique general anesthesia and lower emotional control. These translational findings suggest lasting effects of early life exposure to anesthetics on later behaviors and brain structures, thus cautioning the current practices and encouraging practitioners to postpone a possible general anesthesia in early childhood, whenever that is medically acceptable.

Keywords: children; developing brain; general anesthesia; neurotoxicity; pediatric anesthesiology.

INTRODUCTION

Millions of children in the world require surgery each year. General anesthesia (GA) for pediatric surgery is a safe procedure with a low risk of immediate complications (Rabbitts *et al.*, 2010; Habre *et al.*, 2017). Nevertheless, GA was reported to possibly causes permanent behavioral impairments in children (Stargatt *et al.*, 2006) when performed during brain development (Davidson and Sun, 2018). Given that one in seven children in the United States is subjected to GA before age three years and one in four at risk of related neurotoxicity (Shi *et al.*, 2018), the Food And Drug Administration (FDA) issued a warning in 2016 that repeated or prolonged use of GA in children younger than three years old should be avoided whenever that is medically possible (FDA Drug Safety Communication, 2019). These FDA recommendations remain still debated. The potential deleterious effects of anesthesia on the developing brain are mainly based on preclinical in vitro and in vivo studies in rodents and non-human primates. These studies report that early exposures to GABA or NMDA antagonists cause structural (Ikonomidou *et al.*, 1999) and functional brain impairments, possibly associated with behavioral changes (Jevtovic-Todorovic, 2018). The clinical evidence of GA neurotoxicity is less consistent (O'Leary and Warner, 2017) with either epidemiological studies reporting an association between an impaired neurodevelopment and exposure(s) to GA (Backeljauw *et al.*, 2015; Hansen, 2017), and some clinical studies (Sun *et al.*, 2016; Warner *et al.*, 2018; McCann *et al.*, 2019) which report that single or repeated exposures to GA before the age of three years do not alter general intelligence. Even if reassuring, studies measuring intelligence are not sufficient to assess the potential detrimental impact of GA on cognitive abilities in children. This is in agreement with statements from children's parents who reported increasing problems with executive functions, behaviors or reading abilities after anesthesia during infancy (Warner *et al.*, 2018). Thus, a better understanding of the actions of anesthetics on the developing brain would help the clinicians to consider (or not) to postpone elective surgery and to implement, if needed, neuroprotective strategies in children still requiring surgery (Marchesini and Disma, 2019; Weiss *et al.*, 2015; McCann and Soriano, 2019). Up to now, explorations using in vivo brain imaging to link the use of GA with possible neuroanatomic modifications are lacking. In the present translational study in rodents and humans, we analyzed the behavior and the brain anatomy of 6 to 8 weeks old mice exposed or not to postnatal GA along with 102 children of 9 to 10 years old exposed or not to GA during infancy.

MATERIALS AND METHODS

Detailed methods are provided in the Supplementary methods section.

Preclinical data

Animals

Experiments were performed on Swiss male mice (Janvier Labs, France) in accordance with French ethical laws (Decree 2013-118, APAFIS#8962) and European Communities Council guidelines (2010/63/EU). Mice were divided in two groups corresponding to their regimen of exposure or not to general anesthesia occurring on the early postnatal period: anesthesia-exposed mice (90 min per day exposure to isoflurane 1.3%, FiO₂ 100%, from P4 to P10) and control mice (90 min per day exposure to FiO₂ 100%, from P4 to P10). Due to the specific metabolism of rodents, we decided to repeatedly expose mice to general anesthesia to get a greater chance to reveal any effects. Then, imaging and behavioral experiments were performed when the animals were six to eight weeks old.

Imaging

We used a 7T preclinical system (Bruker, Pharmascan, Advance III) to acquire a 3D isotropic T₂ weighted image of the brain of each mouse (TR=13.5s, TE=48ms, RARE acceleration factor=8, matrix=90x90x90, isotropic resolution=0.2mm³).

Behavioral assessment

A range of behavioral tests were used for the assessment of motor, emotional and cognitive functions: actimetry, fear conditioning and Y-maze.

Clinical data

Participants

All participants were tested in accordance with the national and international norms that govern the use of human research participants. Our study was approved by a French national ethic committee (IRB 2015-A00383-46). The study was carried out in line with the declaration of Helsinki (1964). Twenty-four children (nine males, M±SD = 9.9±0.6 years, range = 9.1–11.0 years) who were exposed to a unique general anesthesia for a non-urgent

surgery between the ages of 1 and 10 years old (age of anesthesia: $M \pm SD = 4.0 \pm 2.3$ years; 29% of patients were 3 years old and under, 54% were between 4 and 6 years old and 17% were over 6 years old; Supplementary Fig. 1) constituted the general anesthesia (GA)-exposed group. We did not have information on the nature and dosage of the drugs used to perform general anesthesia. The other 78 children who have not been exposed to general anesthesia in childhood (35 males, $M \pm SD = 9.8 \pm 0.5$ years, range = 9.0–10.9 years) constituted the control group. Age ($t(34.46) = 0.337, p=0.74$, two-tailed Student's T test), sex ratio ($X^2(1)=0.527, p=0.47$, Chi-squared test), monthly parental net income ($t(36.207) = 0.168, p=0.87$, two-tailed Student's T test) and birth weight ($t(48.09) = 0.836, p=0.41$, two-tailed Student's T test) did not differ between anesthesia-exposed and control groups (Table 1).

Imaging

High-resolution isotropic 3T sagittal structural T1 MRI data (TE = 3.3; TR = 7.2; flip angle = 9; 1 x 1 x 1 mm) were acquired at the Cyceron biomedical imaging platform (Archieva, Philips Medical System, The Netherlands). Local grey matter volumes were automatically assessed on the whole brain based on the standard voxel-based morphometry (VBM) approach (Ashburner, 2009).

Behavioral assessment

All children performed the backward digit span task to assess working memory ability and the Raven's progressive matrices (Raven *et al.*, 1998) to assess non-verbal intelligence. Emotional control and working memory in daily activities were assessed using the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) parent form (Baron, 2000). Gender, age, parental income as a proxy of socio-economic status, and weight at birth as covariables were added as confounding covariates in the statistical analyses.

DATA AVAILABILITY

All data and materials used within this study will be made available, upon reasonable request, to research groups wishing to reproduce/confirm our results.

RESULTS

Preclinical data

MRI Deformation based morphometry highlights a volumetric difference between adult mice exposed to GA during the neonatal period (n=7) and non-exposed mice (n=10) with a 15% reduction in the volume of the periaqueductal grey matter (Fig. 1; peak-level two-tailed two-sample t-test, $t=7.32$, $\text{dof}=15$, $p\text{-}FWE = 0.046$). The spontaneous locomotor activity of the adult mice previously exposed or not to GA was measured using activity chambers. Control (n=22) and GA exposed mice (n=17) showed similar horizontal locomotor activities (Fig. 2A; control mice: number of movements (nms) = 994 ± 340 ; GA-exposed mice: nms= 1006 ± 312 ; $p = 0.91$) and similar vertical activities (Fig. 2B; control mice: nms = 268 ± 145 ; GA-exposed mice: nms= 263 ± 108 ; $p=0.90$). These results indicate that postnatal GA does not influence locomotor activity during adulthood. We then performed fear conditioning assays to estimate learning and reactions to aversive environmental stimuli. The results to fear conditioning assays show that the times of freezing in both control (n=22) and GA-exposed mice (n=23) were similar during the acquisition (training) session (Fig. 2C; control mice: freezing time (ft) = $32.87 \text{ sec}\pm21.98$; GA-exposed mice: ft = $28.67 \text{ sec}\pm10.30$; $p=0.41$, two tailed Student's T test). Twenty-four hours or one month after the training session, contextual emotional memory was re-assessed with a significantly heightened freezing time in GA-exposed mice (n=22) compared to controls (n=22) (Fig. 2D; control mice: ft = $73.14\pm55.65 \text{ sec}$; GA-exposed mice: ft = $115.17\pm73.49 \text{ sec}$; $t = 2.22$, $p = 0.03$, two tailed Student's T test). These results indicate that postnatal GA leads to long-term emotional disorders characterized by the presence of pathological fear. Spatial cognitive abilities were also examined by using a place recognition task in a Y-maze. During the acquisition session, the total number of visits in the two free access arms of the Y-maze were similar for both GA and control mice (control mice: arm 1 vs arm 2, $Z = 0.623$, $p = 0.53$; anesthesia exposed mice: arm 1 vs arm 2, $Z = 1.894$, $p = 0.06$) (Fig. 2E and 2F). During the recall session performed three hours later, GA exposed (n=24) and control mice (n=24) visited significantly more often the new arm with no difference between groups (Fig. 2G and 2H; control mice: arm 1 vs new arm, $Z = 2.256$, $p = 0.02$, arm 2 vs new arm, $Z = 2.398$, $p = 0.01$; GA-exposed mice: arm 1 vs new arm, $Z = 2.398$, $p = 0.02$; anesthesia-exposed mice: arm 2 vs new arm, $Z = 2.572$, $p = 0.01$; two-tailed Student's T test). These results demonstrate that postnatal GA does not influence spatial learning in adulthood. Overall, these preclinical data reveal a chronic exacerbated fear in adult mice exposed to postnatal GA correlated with an atrophy of the periaqueductal grey matter.

Clinical data

Behavioral analyses revealed a difference in the average BRIEF emotional control score between GA exposed children and non-exposed children (Fig. 3A; mean \pm sd: 53 ± 11 vs. 58 ± 12 for control and GA-exposed groups, respectively, $p= 0.05$). We found no difference between the two groups on the BRIEF working memory scores (Fig. 3B; 51 ± 10 vs. 49 ± 7 for the control and GA-exposed groups, respectively, $p= 0.58$), on the performance on the Raven's progressive matrices (Fig. 3C; 31.06 ± 3.60 vs. 31.08 ± 3.46 for the control and GA-exposed groups, respectively, $p= 0.95$) and on the Backward Digit Span performance (Fig. 3D; 3.91 ± 1.02 vs. 3.875 ± 1.12 for the control and GA exposed groups, respectively, $p= 0.82$). Given the difference in grey matter volumes observed in preclinical data between GA-exposed and control mice, we then conducted a whole brain Voxel based morphometry (VBM) analysis of the grey matter volume in our cohort of children. The analysis revealed a lower grey matter volume in a single cluster (MNI coordinates $x,y,z = [51;3;27]$; height threshold: $Z = 4.85$, $p\text{-FWE} = 0.019$, corresponding to the posterior part of the inferior right frontal gyrus, BA9, 'aal' atlas) in the GA-exposed children compared to the control group (Fig. 3E, 3F, 3G and 3H). There was no difference in local white matter volume between the two groups even with uncorrected statistics ($p\text{-uncorrected} < 0.05$). Of note, exploratory analysis revealed that the BRIEF emotional control score - controlled for anesthesia exposure, gender, age, parental income as a proxy of socio-economic status, and weight at birth - was correlated positively with the volume of the grey matter in the posterior part of the inferior right frontal gyrus (height threshold: $Z = 2.65$, $p\text{-FWE} = 0.047$, with small volume correction using a $10 \times 10 \times 10$ mm search volume centered at $[51;3;27]$). The same analysis but with BRIEF working memory score did not yield any significant correlation (height threshold: $Z = 1.70$, $p\text{-FWE} = 0.24$, with the same small volume correction). These clinical data reveal a lower grey matter volume in the posterior part of the inferior right frontal gyrus in children subjected to a unique general anesthesia and lower emotional control.

DISCUSSION

Before a lack of translational research studies about the possible neurotoxicity of anesthesia (Disma *et al.*, 2018; Soriano *et al.*, 2017), we have demonstrated in this original study, both in mice and human, that general anesthesia during infancy causes structural and behavioral brain changes. We have highlighted an atrophy of the periaqueductal grey matter associated with a chronic exacerbated fear in mice exposed to postnatal general anesthesia. In human, our study revealed an atrophy in the posterior part of the inferior right frontal gyrus and lower emotional control in children exposed to general anesthesia for a unique minor surgery during childhood.

Brain imaging signatures of GA when occurring during the early stage of life.

Here, we were able to show emotional deregulations along with changes in grey matter volumes in both mice and human exposed to GA during early stage of brain development. We used in our study stringent statistics in order to control for possible false positives, which allows to provide more robust conclusions regarding a potential neurotoxicity of GA on the developing brain (Backeljauw *et al.*, 2015). Our findings are in agreement with previous studies in which subjects were exposed to several GA (Backeljauw *et al.*, 2015). It is important to note that all human subjects in the present study are term born children free of comorbidities (Filan *et al.*, 2012) undergoing minor surgeries for non-urgent reasons, in contrast to previous studies (Andropoulos *et al.*, 2012). In addition, children involved in the study did not present chronic pathologies, vital distresses (in a vital surgery context) that could also have influenced our analysis.

Structural impacts underpinned by behavioral changes. Because MRI abnormalities in mice were correlated with behavioral changes characterized by altered emotional responses in GA-exposed mice (chronic exacerbated fear), we focused in the clinical part of the study on emotional controls and cognitive abilities mirroring the one assessed in mice. Our data revealed that GA-exposed children presented lower emotional controls (i.e., higher BRIEF score on the emotional control scale) and lower grey matter volumes in the posterior part of the inferior right frontal gyrus but did not present any working memory and general intelligence deficit. By assessing not only general intelligence, but also emotional control and working memory, we were able to uncover deficits induced by GA that were not reported in previous studies focusing only in general intelligence (Sun *et al.*, 2016; Warner *et al.*, 2018; McCann *et al.*, 2019).

A translational study with strengths and limitations. Our study is controlled for possible confounding factors constituted by a familial environment, including monthly parental income as a proxy of socio-economical status as covariate. Moreover, while several studies found a detrimental effects of GA on the developing brain after multiple exposures compared with a single exposure (Warner *et al.*, 2018), our study revealed structural and behavioral changes in human after an unique GA in infancy (Bartels *et al.*, 2018). We provide here a set of human and animal data supporting the FDA's recommendations initially based on preclinical studies (Hansen, 2017), potentially extending the critical age of 3 years old, a postulate which will need to be confirmed by additional and larger studies. Like the majority of previous studies, the present work is limited by a lack of clinical information about the regimen of exposures to anesthetics (e.g. duration or anesthetic agents used during surgery). Future studies should also investigate to what extent detrimental effects of GA could be driven by side effects occurring during GA such as hypotension, hypocapnia, hypoxia, hyperoxia, or hypoglycemia (Weiss *et al.*, 2015).

In conclusion, this study should lead anesthesiologists, surgeons and parents to take into consideration the potential neurodevelopmental effect of GA, even for a single GA for minor surgery in childhood. Such data may contribute to postpone the indication for surgery when possible. These considerations should be included during the training of pediatric anesthesiologists (Ambardekar *et al.*, 2019), in parallel of the development of less neurotoxic anesthetic agents and better monitoring anesthesia parameters in children (Marchesini and Disma, 2019).

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Preclinical imaging

(A) For illustration purpose and ease of visualization, representation of the cluster (*uncorrected statistics*), showing an area covering the left periaqueductal grey matter.

(B) Proportion of grey matter is lower in general anesthetized mice vs. controls in the cluster.

(C,D,E) Orthogonal slices representing the position of the cluster (*FWE-corrected*).

(F,G,H) Orthogonal slices representing the position of the extended cluster (*FWE-uncorrected*).

(I,J,K) 3D views of the extended cluster (*FWE-uncorrected*).

Figure 2: Preclinical behavioral testing

(A,B) No differences in horizontal or vertical movement frequencies were observed between control and general anesthesia-subjected mice (22 control and 17 anesthesia).

(C,D) Freezing time at 30 days after acquisition is higher in general anesthesia-subjected mice (22 control and 22 anesthesia).

(E,F,G,H) Visit frequency in the new arm is higher than in arms 1 and 2 at recall in both control and general anesthesia-subjected mice (24 control and 24 anesthesia).

Figure 3: Clinical imaging and behavioral testing

(A) Scores on the BRIEF emotional control scale is higher in children subjected to a unique general anesthesia (*p-corrected* < 0.05; controlled for gender, age, parental income as a proxy of socio-economic status, and weight at birth) while scores on the BRIEF working memory scale (B), RAVEN36 (C), and backward digit span (D) did not differ between the groups.

(E, F) Lower local grey matter volume in children who were subjected to a unique general anesthesia (*p-FWE* < 0.05; controlled for gender, age, parental income as a proxy of socio-economic status, and weight at birth).

(G) Three-dimensional rendering of the cortical surface and VBM cluster in the posterior part of the inferior right frontal gyrus (BA9) (voxel maximum: Talairach's x, y, z = [51;3;27]). For illustration purpose and ease of visualization, the cluster is represented with uncorrected statistics (*p-uncorrected* < 0.001).

(H) Grey matter volume in the VBM cluster located in the posterior part of the inferior right frontal gyrus is lower in children subjected to a unique general anesthesia (*p-FWE* < 0.05; controlled for gender, age, parental income as a proxy of socio-economic status, and weight at birth).

Supplementary Figure 1: Characteristics of the children exposed to anesthesia

(A) Age of the anesthetized children.

(B) Reason for anesthesia.

Table 1: Human population characteristics

For Peer Review

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the children who participated in the study and their families.

FUNDING

This work was supported by the INSERM (French National Institute for Health and Medical Research), the French Ministry for Research and upper Education, the Caen-Normandy University, The Institute Blood and Brain @ Caen-Normandie (BB@C), European FEDER funds “Fonds Européens de Développement Economique et Régional Normandie” and the French National Research Agency (grant/award number: ANR-14-CE30-0014-01 APEX).

COMPETING INTERESTS

The authors report no competing interests.

For Peer Review

SUPPLEMENTARY MATERIALS AND METHODS

Preclinical data

Imaging

Acquisitions. The acquisitions were realized on mice anesthetized with isoflurane (1-2% in 100% O₂) over 20 minutes.

Template construction. Using Advanced Normalization Tools (Avants *et al.*, 2011) (ANTs), we build an anatomical template of the control mice (N=20). Briefly: a N4 Bias Correction algorithm first compensated for the signal inhomogeneity due to brain MRI surface coil (Tustison *et al.*, 2010); then a rigid registration between images allows a rough guess of the final template on which we finally register the images using an elastic deformation field. We iterate the last process four times to refine the final template.

Deformation based morphometry (DBM). We use the previous template to register all mice brain images into the same space and to compute the corresponding deformation fields. To estimate the volumetric differences between the animals, we used the Jacobian determinant of the deformation field needed to warp the individuals to the template. Jacobian values indicate dilation or shrink of the image needed to match mice brains to the template. Using SPM12, we performed a second level analysis of these Jacobian determinant images to test morphological differences between groups (T-test, $p < 0.05$ FWE corrected). Deformation-Based Morphometry (Chung *et al.*, 2001), and not Voxel-Based Morphometry (VBM), was used to analyze mouse brain anatomy as DBM overcome the VBM brain segmentation step, which is tedious with mouse brain.

Behavioral assessment

Actimetry. Mice were placed in an actimeter (IMETRONIC®, Pessac, France) with eight individual chambers (30 x 20 x 20 cm). Each chamber was equipped with an infrared beams system allowing the automatic detection of horizontal and vertical movements. The spontaneous locomotor activity of the animal was evaluated during a one-hour session.

Contextual fear conditioning. Contextual fear memory was investigated in a conditioning chamber with white walls (67x53x55 cm, BIOSEB®, Chaville, France) described in detail in previous articles (Obiang et al., 2011, 2012). Signal generated by the mice movement was recorded and analyzed through a high sensitivity weight transducer system. The analogical signal was transmitted to the Freezing software module through the load cell unit for recording purposes and posterior analysis in terms of activity/immobility (Freezing). On the training day, animals were first individually placed into the conditioning chamber for an acclimatizing session of 4 minutes. During the subsequent training (acquisition) session, two shocks (0.4mA, 2sec duration, 2min inter-trial interval) were administered in the mice's feet. Thirty seconds after the final shock, the mice were returned in their home cages. Twenty-four hours or 1 month after the training session, contextual fear memory was assessed by returning the mice to the conditioning chamber and measuring freezing behavior during a 4 min recall test. The measurement of fear was performed by considering the freezing time, defined as immobility (i.e. the absence of all movements with the exception of those related to respiration) for at least a period of 500 msec.

Y-maze. Mice were submitted to a two-trial place recognition task in a Y-maze (34 x 8 x 15 cm; BMP Chaudronnerie, Bretteville-sur-Odon, France) based on a novelty free-choice exploration paradigm previously developed to study spatial cognition processes in rodents.

Extra-maze distal cues were suspended on the black curtains of the room walls at a distance of 123 cm from the maze (from the top of the cues to the center of the maze). During the first trial (acquisition session), one of the three arms of the maze was closed with a guillotine door. Each mouse was then placed at the end of the starting arm (Arm 1), and was allowed to visit the accessible portions of the maze (Arm 1 / Arm 2) for five min. The mouse was then returned to its cage for three hours, before being tested for a second trial (recall session), in which they had free access to all three arms (Arm 1 / Arm 2 / New arm) for five min. Spatial performance was assessed through the comparison of the number of visits in each arm. It has been shown that control mice spend more time in the New arm than in the familiar arms (Arm 1 / Arm2) therefore indicating processing of remote spatial cues.

Clinical data

Participants

All participants (N=102) were right-handed as determined by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), were born full-term, had normal or corrected-to-normal vision, had no history of neurological disease and had no cerebral abnormalities. Parents or legal guardians gave written consent and all children agreed to participate.

Imaging

Acquisitions. Before the scans, children were familiarized with the MRI session noise in a fake MRI and were trained not to move during the acquisition. T1 MRI acquisition was performed while they passively watched a mute cartoon on an MRI-compatible screen to reduce motion, provide a positive experience and decrease waiting times.

Voxel-based morphometry. Local grey matter volumes were automatically assessed on the whole brain based on the standard voxel-based morphometry (VBM) approach using the Statistical Parametric Mapping software (SPM12) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and the Computational Anatomy Toolbox (CAT12) (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>), a fully automatic, toolbox for performing robust and accurate VBM analyses. Voxelwise statistical analyses were performed on the whole brain using SPM12 software, within the General Linear Model (GLM) framework. Analyses were performed on the smoothed (8 mm) and modulated grey matter maps with gender, age, parental income as a proxy of socio-economic status, and weight at birth as matching variables. Individual grey matter volume of VBM cluster was obtained using Marsbar toolbox for SPM. All analyses were performed using a voxelwise threshold at $p < 0.05$, corrected for multiple testing using SPM12 Family Wise Error (FWE) method.

REFERENCES

- Ambardekar AP, Black S, Singh D, Lockman JL, Simpao AF, Schwartz AJ, *et al.* The impact of simulation-based medical education on resident management of emergencies in pediatric anesthesiology. *Paediatr Anaesth* 2019; 29: 753–9.
- Andropoulos DB, Easley RB, Brady K, McKenzie ED, Heinle JS, Dickerson HA, *et al.* Changing expectations for neurological outcomes after the neonatal arterial switch operation. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1250–5; discussion 1255-1256.
- Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software. *Magn Reson Imaging* 2009; 27(8): 1163-74.
- Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage* 2011; 54: 2033–44.
- Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, Loepke AW. Cognition and Brain Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia. *Pediatrics* 2015; 136: e1-12.
- Baron IS. Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc* 2000; 6: 235–8.
- Bartels DD, McCann ME, Davidson AJ, Polaner DM, Whitlock EL, Bateman BT. Estimating pediatric general anesthesia exposure: Quantifying duration and risk. *Paediatr Anaesth* 2018; 28: 520–7.
- Chung MK, Worsley KJ, Paus T, Cherif C, Collins DL, Giedd JN, *et al.* A unified statistical approach to deformation-based morphometry. *NeuroImage* 2001; 14: 595–606.
- Davidson AJ, Sun LS. Clinical Evidence for Any Effect of Anesthesia on the Developing Brain. [Review]. *Anesthesiology* 2018; 128: 840–53.
- Disma N, O’Leary JD, Loepke AW, Brambrink AM, Becke K, Clausen NG, *et al.* Anesthesia and the developing brain: A way forward for laboratory and clinical research. *Paediatr Anaesth* 2018; 28: 758–63.
- FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and> . Accessed 3 December 2020.
- Filan PM, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW, Inder TE. Neurologic outcomes in very preterm infants undergoing surgery. *J Pediatr* 2012; 160: 409–14.

Habre W, Disma N, Virag K, Becke K, Hansen TG, Jöhr M, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 412–25.

Hansen TG. Use of anaesthetics in young children: Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology, the European Society for Paediatric Anaesthesiology, the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 327–8.

Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999; 283: 70–4.

Jevtovic-Todorovic V. Exposure of Developing Brain to General Anesthesia: What Is the Animal Evidence? *Anesthesiology* 2018; 128: 832–9.

Marchesini V, Disma N. Anaesthetic neuroprotection in children: does it exist or is it all just bad? [Review]. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32: 363–9.

McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet Lond Engl* 2019; 393: 664–77.

McCann ME, Soriano SG. Does general anesthesia affect neurodevelopment in infants and children? [Review]. *BMJ* 2019; 367: l6459.

O’Leary JD, Warner DO. What do recent human studies tell us about the association between anaesthesia in young children and neurodevelopmental outcomes? *Br J Anaesth* 2017; 119: 458–64.

Rabbitts JA, Groenewald CB, Moriarty JP, Flick R. Epidemiology of ambulatory anesthesia for children in the United States: 2006 and 1996. *Anesth Analg* 2010; 111: 1011–5.

Raven J, Raven JC, Court JH. Manual for Raven’s progressive matrices and vocabulary scales. Oxford, UK: Oxford Psychologists Press; 1998.

Shi Y, Hu D, Rodgers EL, Katusic SK, Gleich SJ, Hanson AC, et al. Epidemiology of general anesthesia prior to age 3 in a population-based birth cohort. *Paediatr Anaesth* 2018; 28: 513–9.

Soriano SG, Vutskits L, Jevtovic-Todorovic V, Hemmings HC, 2016 BJA Neurotoxicology and Neuroplasticity Study Group. Thinking, fast and slow: highlights from the 2016 BJA seminar on anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity. *Br J Anaesth* 2017; 119: 443–7.

Stargatt R, Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, et al. A cohort

study of the incidence and risk factors for negative behavior changes in children after general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 846–59.

Sun LS, Li G, Miller TLK, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA* 2016; 315: 2312–20.

Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging* 2010; 29: 1310–20.

Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ, et al. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology* 2018; 129: 89–105.

Weiss M, Vutskits L, Hansen TG, Engelhardt T. Safe Anesthesia For Every Tot - The SAFETOTS initiative. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 302–7.

Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology* 2009; 110: 796–804.

Figure 1 : Preclinical imaging

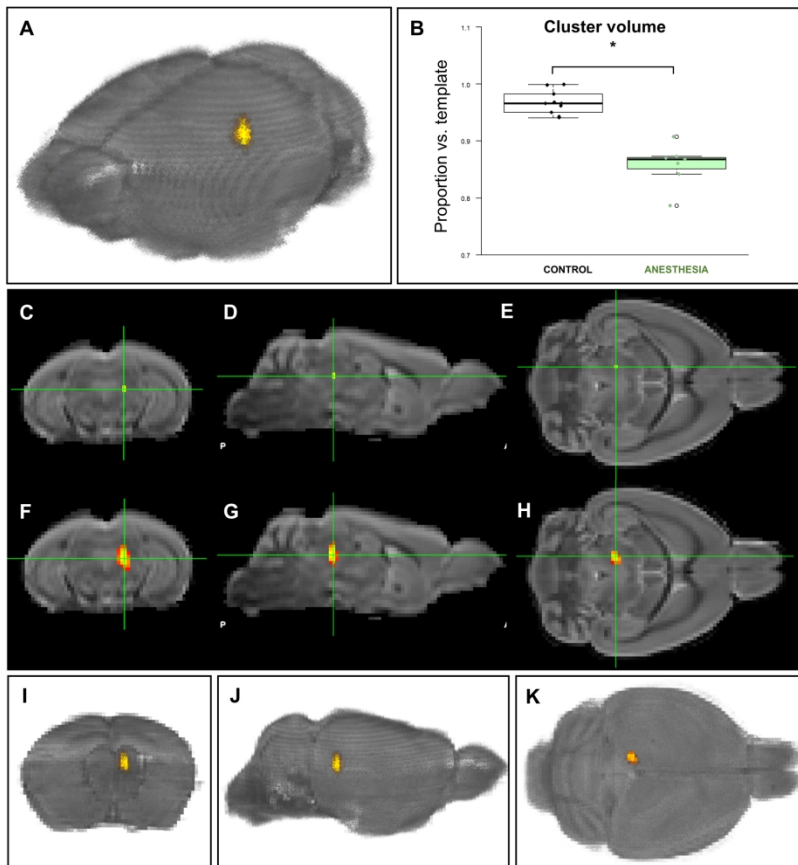


Figure 1: Preclinical imaging

(A) For illustration purpose and ease of visualization, representation of the cluster (uncorrected statistics), showing an area covering the left periaqueductal grey matter.

(B) Proportion of grey matter is lower in general anesthetized mice vs controls in the cluster.

(C,D,E) Orthogonal slices representing the position of the cluster (FWE-corrected).

(F,G,H) Orthogonal slices representing the position of the extended cluster (FWE-uncorrected).

(I,J,K) 3D views of the extended cluster (FWE-uncorrected).

184x249mm (300 x 300 DPI)

Figure 2 : Preclinical behavioral testing

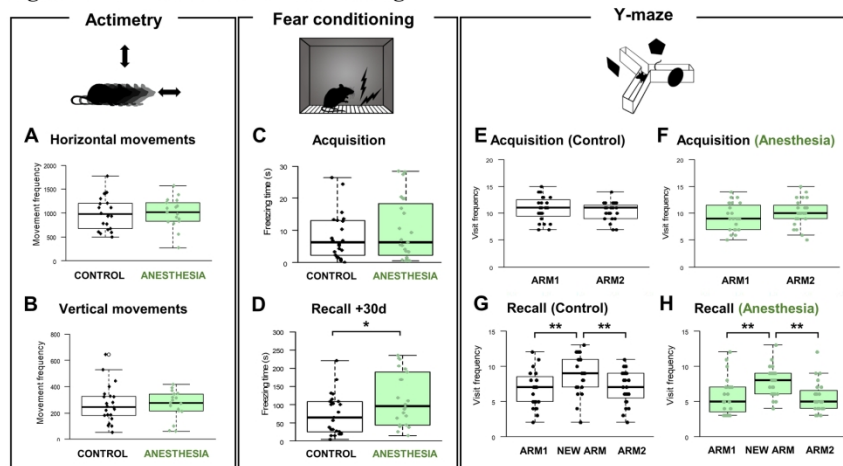


Figure 2: Preclinical behavioral testing

- (A,B) No differences in horizontal or vertical movement frequencies were observed between control and general anesthesia-subjected mice (22 control and 17 anesthesia).
- (C,D) Freezing time at 30 days after acquisition is higher in general anesthesia-subjected mice (22 control and 22 anesthesia).
- (E,F,G,H) Visit frequency in the new arm is higher than in arms 1 and 2 at recall in both control and general anesthesia-subjected mice (24 control and 24 anesthesia).

184x249mm (300 x 300 DPI)

Figure 3 : Clinical imaging and behavioral testing

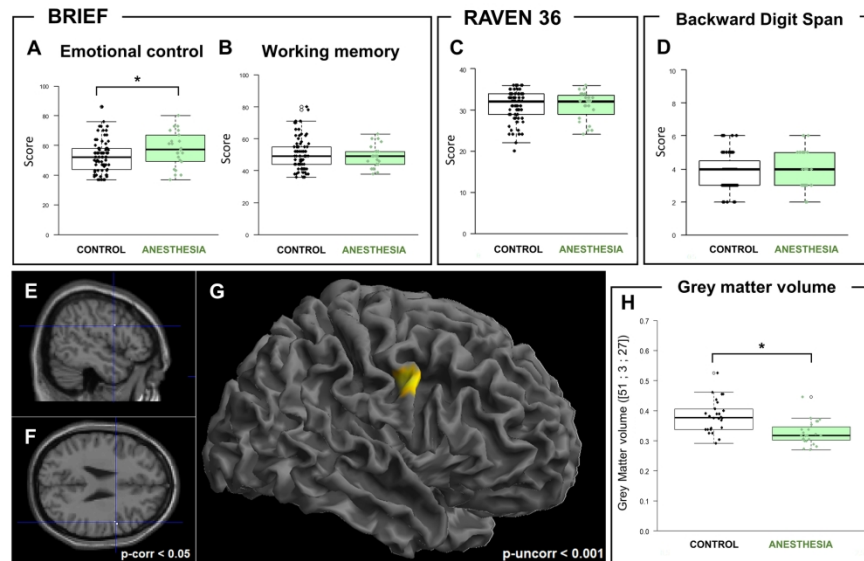


Figure 3: Clinical imaging and behavioral testing

(A) Scores on the BRIEF emotional control scale is higher in children subjected to a unique general anesthesia (p-corrected < 0.05; controlled for gender, age, parental income as a proxy of socio-economic status, and weight at birth) while scores on the BRIEF working memory scale (B), RAVEN36 (C), and backward digit span (D) did not differ between the groups.

(E, F) Lower local grey matter volume in children who were subjected to a unique general anesthesia (p-FWE < 0.05; controlled for gender, age, parental income as a proxy of socio-economic status, and weight at birth).

(G) Three-dimensional rendering of the cortical surface and VBM cluster in the posterior part of the inferior right frontal gyrus (BA9) (voxel maximum: Talairach's x, y, z = [51;3;27]). For illustration purpose and ease of visualization, the cluster is represented with uncorrected statistics (p-uncorrected < 0.001).

(H) Grey matter volume in the VBM cluster located in the posterior part of the inferior right frontal gyrus is lower in children subjected to a unique general anesthesia (p-FWE < 0.05; controlled for gender, age, parental income as a proxy of socio-economic status, and weight at birth).

184x249mm (300 x 300 DPI)

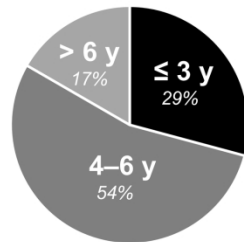
Table 1 : Human population characteristics

		ANESTH N=24	CTRL N=78	P value
Demography	Age (years)	9.9 (0.6)	9.8 (0.5)	0.74
	Male / Female Ratio	9 / 15	35 / 43	0.47
	Birth Weight (g)	3290 (377)	3369 (480)	0.41
	Monthly Parental Income (€)	3375 (647)	3400 (593)	0.87
Behavioral testing	Age of anesthesia (years)	4.0 (2.3)	NA	/
	RAVEN36	31 (3)	31 (4)	0.95
	Backward Digit Span	3.88 (1.12)	3.91 (1.02)	0.82
	BRIEF WM	49 (7)	51 (10)	0.58
	BRIEF EC	58 (12)	53 (11)	0.05

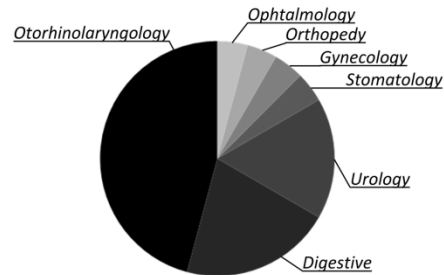
184x249mm (300 x 300 DPI)

Supplementary figure 1 : Characteristics of the children exposed to anesthesia

A Age of the anesthetized children



B Reason for anesthesia



Supplementary Figure 1: Characteristics of the children exposed to anesthesia
(A) Age of the anesthetized children.
(B) Reason for anesthesia.

184x249mm (300 x 300 DPI)