

DYSFONCTIONNEMENT EXÉCUTIF CHEZ LES ENFANTS D'ÂGE PRÉSCOLAIRE ATTEINTS D'UNE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1  
Marie-Laure Beaussart, Sébastien Barbarot, Aurélie Bucaille et Arnaud Roy

John Libbey Eurotext | « [Revue de neuropsychologie](#) »

2018/3 Volume 10 | pages 195 à 204

ISSN 2101-6739

Article disponible en ligne à l'adresse :

-----  
<https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2018-3-page-195.htm>  
-----

Distribution électronique Cairn.info pour John Libbey Eurotext.

© John Libbey Eurotext. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

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

## *Executive dysfunction in preschool children with neurofibromatosis type 1*

Marie-Laure Beaussart<sup>1,2</sup>, Sébastien Barbot<sup>3</sup>, Aurélie Bucaille<sup>2,4</sup>, Arnaud Roy<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Centre référent des troubles d'apprentissage, Immeuble Jean-Monnet, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex 1, France

<sup>2</sup> Laboratoire de psychologie des Pays-de-la-Loire, université d'Angers, UBL, EA4638, 11, boulevard Lavoisier, 49045 Angers cedex 1, France <marilaure.beaussart@chu-nantes.fr>

<sup>3</sup> Centre de compétence nantais de neurofibromatose, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex 1, France

<sup>4</sup> Centre référent des troubles d'apprentissage, CHU de Brest, 29200 Brest, France

Pour citer cet article : Beaussart ML, Barbot S, Bucaille A, Roy A. Dysfonctionnement exécutif chez les enfants d'âge préscolaire atteints d'une neurofibromatose de type 1. *Rev Neuropsychol* 2018 ; 10 (3) : 195-204 doi:10.1684/nrp.2018.0464

### Résumé

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

**Mots clés :** fonctions exécutives • neurofibromatose de type 1 • préscolaire • enfant

### Abstract

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

**Key words:** executive function • neurofibromatosis type 1 • preschool • child

## Introduction

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Recklinghausen est une maladie génétique rare, dont la prévalence est estimée à 1/4560 individus [1]. Pour la moitié, elle est transmise par l'un des ascendants (forme familiale) tandis que pour l'autre, il s'agit d'une mutation dite *de novo* (forme sporadique) du gène *NF1* (17q11.2). Parmi les critères diagnostiques (« National Institutes of Health », 1988), au minimum deux des éléments suivants doivent

être repérés : un apparenté du premier degré atteint, au moins 6 tâches café au lait, des lentigines, 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme, un gliome du nerf optique, 2 nodules de Lisch ou plus, et/ou une lésion osseuse caractéristique. D'autres signes sont régulièrement associés, comme une macrocéphalie, une petite taille, une hypertension artérielle, ou des anomalies squelettiques. Au niveau cérébral, l'imagerie par résonance magnétique met en évidence chez 43 à 79 % des individus des zones d'hyperintensité plus ou moins focales [2], dont l'origine et la nature restent méconnues. L'hypothèse d'un lien avec le profil cognitif des patients a souvent été avancée, sans consensus évident [3].

### Correspondance :

Marie-Laure. Beaussart

Les troubles d'apprentissage constituent l'une des complications les plus fréquentes associées à la NF1 et plusieurs études ont été consacrées aux enfants depuis une trentaine d'années, essentiellement à l'âge scolaire (pour une revue [2, 4, 5]). Il n'apparaît pas de tableau neuropsychologique typique, mais une symptomatologie très variable, à l'instar des caractéristiques physiques de la maladie. Un léger fléchissement de l'efficacité intellectuelle est retrouvé, cependant sans profil de dissociation inter- ou intra-scalaires systématique. Des troubles du langage (oral, écrit) ont été décrits, mais de manière inconsistante, ainsi que des troubles visuo-spatiaux (régulièrement considérés comme caractéristiques du phénotype cognitif), ou encore praxiques et/ou moteurs. Une perturbation de l'attention est par ailleurs activement discutée, en particulier du fait de la comorbidité élevée du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H), retrouvé chez 30 à 50 % des enfants NF1 [2, 4]. La fréquence du TDA/H est à rapprocher de l'hypothèse d'une perturbation des fonctions exécutives (FE), mise en avant dans cette pathologie.

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

Si les travaux sur les FE sont peu nombreux dans le champ de la NF1, les enjeux cliniques et théoriques que représente l'évaluation des FE à l'âge préscolaire sont pourtant activement discutés depuis environ une décennie [11-13]. À cette période de la vie, les FE et les réseaux fronto-sous-corticaux qui les sous-tendent sont au cœur d'un développement particulièrement actif, qui se prolonge au moins jusqu'à l'adolescence et de manière asynchrone, alimentant ainsi l'hypothèse d'un fractionnement des FE [14, 15]. Les travaux menés sur le développement des FE montrent une différenciation progressive des différentes facettes exécutives au cours de la période préscolaire et au début de l'âge scolaire. Dans un modèle intégratif et hiérarchisé, Diamond [12] indique que l'inhibition et la mémoire de travail formeraient dans un premier temps un socle commun pour ensuite se différencier. L'émergence de la flexibilité mentale reposerait sur ces deux processus et ne serait pas réellement individualisée avant l'âge de 15 ans [16]. L'ensemble permettant par la suite la mise en place de processus de plus hauts niveaux telle que la planification rendant ainsi compte de calendriers développementaux dif-

férents. Pour les mêmes raisons que celles évoquées à l'âge scolaire [17], l'évaluation des FE chez les préscolaires reste difficile, alors même que le développement actif de ces processus les rend particulièrement vulnérables aux atteintes cérébrales développementales et acquises. De nombreux outils expérimentaux ont été élaborés [11, 13], mais la standardisation et la normalisation de ces outils font défaut, de même que leur validité clinique, en particulier en France. L'immaturation cognitive générale des jeunes enfants complique l'élaboration même de ce type de tâche, d'autant plus tributaire des processus de « bas niveau » qu'il importe de considérer en parallèle.

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

Par contraste avec les travaux réalisés à l'âge scolaire, l'hypothèse dysexécutive chez les jeunes enfants NF1 n'a quasiment pas été explorée (tableau 1). Les travaux abordant la question des FE chez les enfants d'âge préscolaire atteints d'une NF1 restent particulièrement rares (4 publications au total) et seuls deux d'entre-eux explorent les FE à l'aide de tâches basées sur la performance. Ces études suggèrent un dysfonctionnement exécutif chez les jeunes enfants NF1 malgré qu'elles n'apparaissent pas consensuelles. Plusieurs limites sont néanmoins à signaler dans ces travaux. Tout d'abord, les caractéristiques d'appariement des groupes patients et témoins sont discutables : les groupes ne sont parfois pas appariés selon l'âge ni selon le niveau socioéconomique alors même que la variable sociodémographique est susceptible d'avoir une influence sur le développement des FE [26]. De façon similaire, les données intellectuelles ne s'avèrent pas systématiquement contrôlées bien qu'elles puissent avoir une incidence sur les FE [27].

En prenant appui sur les travaux réalisés à l'âge scolaire, l'objectif de cette étude exploratoire était donc d'examiner de manière plus précise l'hypothèse d'une perturbation des FE au sein d'une population d'enfants NF1 d'âge préscolaire. Dans cette perspective, plusieurs tâches exécutives ont été utilisées afin de proposer une approche globale des FE dans la mesure où celles-ci apparaissent relativement indifférenciées à l'âge préscolaire selon le modèle théorique des FE de Diamond [12]. Sur la base des rares

**Tableau 1.** Étude sur les FE chez les enfants NF1 d'âge préscolaire.

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

BRIEF-P : *behavior rating inventory of executive function-preschool* ; C : contrôles ; DA : *delayed alternation* ; DCCS : *dimensional change card sort* ; DF : *digits forward* ; FV : fluences verbales ; GEC : score composite exécutif global ; IME : indice de métacognition émergente ; MDT : mémoire de travail ; N : normes ; NSE : niveau socioéconomique.

données empiriques préliminaires disponibles dans la littérature, nous nous attendions à ce que :

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

## Méthode

### Participants

Dix-huit enfants présentant une NF1, âgés de 3 ans à 6 ans 11 mois, ont participé à cette étude. Les patients ont été recrutés au sein d'un centre maladies rares et d'un

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

Les enfants sains ont aussi été recrutés sur la base du volontariat, au sein de 6 écoles maternelles et primaires. Les critères d'exclusion étaient les mêmes que ceux prévus pour les patients, en plus de l'absence de diagnostic de NF1 connu ou suspecté. Sur les 180 familles sollicitées, 66 ont répondu favorablement et 6 ont exprimé un refus. Parmi les 66 enfants ayant accepté de participer, 3 ont été exclus au moment de l'évaluation : un a refusé les épreuves, un autre ne remplissait plus les critères d'âge et le dernier disposait d'une maîtrise limitée du français. Seuls 37 des 63 enfants inclus constituaient l'échantillon contrôle final,

afin que le groupe d'enfants contrôles soit apparié aux patients en fonction de l'âge, du genre et du niveau d'études des parents (nombre d'années à partir du CP).

### Matériel

#### Intelligence

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

#### Stroop soleil/lune

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

#### Blocs de Corsi

L'épreuve classique des blocs de Corsi a été utilisée, à partir d'une adaptation proposée dans la batterie Fonctions exécutives chez l'enfant (FEE) destinée aux enfants d'âge scolaire (Roy, Fournet, Le Gall, Roulin, en cours ; voir [30] pour une description). Le dispositif comprend un support en bois constitué de 10 cubes spatialement répar-

tis de manière aléatoire et numérotés (pour l'examineur) de 0 à 9. Il est demandé à l'enfant de reproduire, en suivant le même ordre, une séquence de cubes pointés par l'examineur. La mémoire à court terme visuo-spatiale de l'enfant est ainsi sollicitée. Dans cette adaptation proposée aux jeunes enfants, chaque niveau d'empan comprend trois séries de séquences dont la difficulté initiale (2 cubes) augmente progressivement. Le niveau de difficulté suivant (comprenant un bloc de plus) est proposé si l'enfant réussit au moins une des 3 séquences d'un niveau donné. Un score d'empan (plus grande séquence réalisée par l'enfant) ainsi que le nombre total de séries correctes sont calculés.

#### Brixton préscolaire

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

#### Procédure

Les patients étaient rencontrés dans le cadre d'une consultation en neuropsychologie en CHU, pour une évaluation d'une durée moyenne de 1 h 30 / 2 h 00 (comprenant au moins une pause de 15 minutes). Les tests étaient administrés systématiquement dans le même ordre : efficacité intellectuelle (WPPSI-III), puis tâches exécutives (Stroop soleil/lune, blocs de Corsi, puis Brixton préscolaire). Les passations pour les enfants tout-venant avaient lieu au sein de leur école, avec l'accord du chef d'établissement et des parents. Une notice d'information était au préalable transmise aux parents, par l'intermédiaire des personnels éducatifs, avec une feuille d'informations relatives aux



**Tableau 2.** Données démographiques et performances à la WPPSI-III du groupe NF1 et du groupe contrôle.

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

ET : écart-type ; M : moyenne ; NA : échelle non administrée en entier ; NSC : niveau socio-culturel.

antécédents médicaux concernant les contrôles. La notice d'information était transmise aux parents des patients lors de la consultation. Toutes les familles acceptant de participer signaient un formulaire de consentement libre et éclairé.

### ■ Analyses statistiques

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

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

## ■ Résultats

### ■ Données générales

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

### ■ Fonctions exécutives

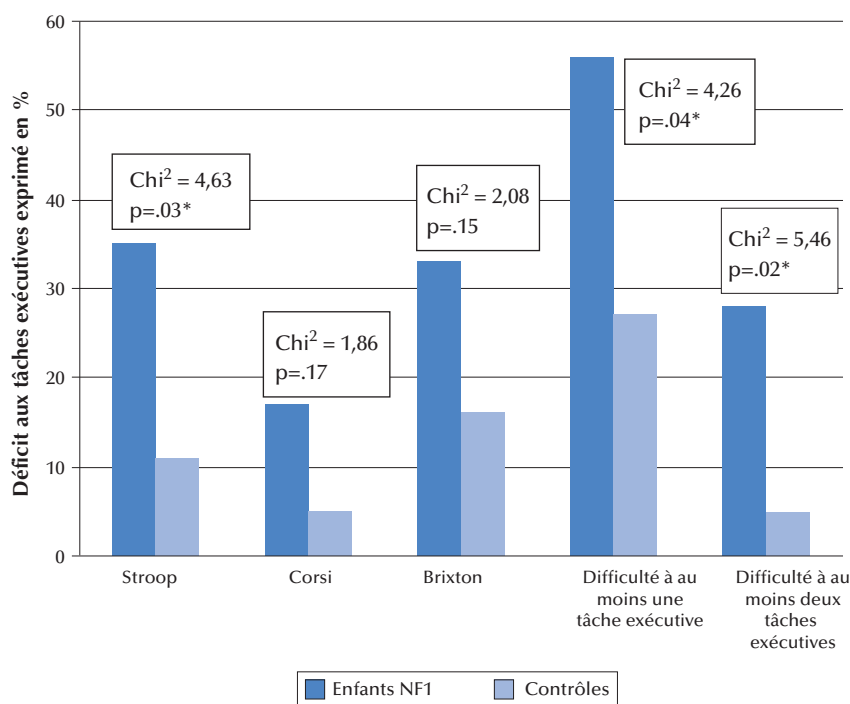
Au Stroop soleil/lune, le score d'interférence en termes de réussites des deux groupes est comparable (*tableau 3*). En revanche, le score d'interférence en termes d'erreurs est significativement élevé chez les enfants NF1 en regard des contrôles. Il existe également une différence significative pour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

L'analyse des profils (*figure 1*) indique que les enfants NF1 présentent une altération au Stroop de façon significativement plus fréquente que les contrôles (35 % versus 11 %), ce qui n'est pas le cas pour les tâches de Corsi (17 % versus 5 %) et du Brixton (33 % versus 16 %). Globa-

**Tableau 3.** Comparaison des performances des groupes NF1 et contrôles aux épreuves exécutives.

	Enfants NF1		Contrôles		Analyses statistiques		
	M	ET	M	ET	U	Z	p
<i>Stroop soleil-lune</i>							
Score d'interférence R	-0,4	0,25	-0,34	0,19	276	0,71	0,48
Score d'interférence E	2,88	5,86	0,38	3,19	208	-2,02	0,04*
<i>Blocs de Corsi</i>							
Score séries correctes	5,28	2,85	5,95	2,38	277	1,01	0,31
Empan	3,28	1,13	3,89	0,88	232,5	1,94	0,05*
<i>Brixton</i>							
Règle +1	6,33	1,94	6,65	1,83	305,5	0,51	0,61
Règle -2	5,33	2,99	5,27	2,39	291	-0,76	0,45
Règle +3	3,11	2,95	4,3	2,34	244,5	1,59	0,11
Score total	14,78	6,76	16,22	4,77	297	0,64	0,52

Score d'interférence E = score d'interférence erreurs : plus le score est élevé moins bonnes sont les performances ; score d'interférence R = score d'interférence réussite : plus le score est faible moins bonnes sont les performances ; \* $p < 0,05$ .



**Figure 1.** Atteinte des scores exécutifs exprimée en % chez les patients NF1 et témoins. Une atteinte à une tâche exécutive est définie par la présence d'un z-score inférieur à -1,5 ET à l'une des variables composant cette tâche. \* $p < 0,05$ .

**Tableau 4.** Corrélations entre les scores exécutifs et les performances intellectuelles chez les enfants NF1 et chez les contrôles.

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

B : Brixton ; C-score : nombre total de séries correctes aux blocs de Corsi ; score d'interférence E : score d'interférence erreurs ; score d'interférence R : score d'interférence réussite.

lement, les enfants NF1 ont plus fréquemment une difficulté à au moins une tâche exécutive que les sujets témoins (56 % versus 27 %). De façon complémentaire, les enfants NF1 présentent six fois plus de difficulté (en termes de fréquence) que les contrôles à au moins deux tâches exécutives (28 % versus 5 %).

### ■ Effet du niveau d'intelligence sur le profil exécutif

Aucune corrélation significative n'existe entre les deux subtests de l'échelle d'intelligence (Cubes et Information) et les scores exécutifs chez les enfants NF1 et chez les contrôles (tableau 4).

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

### ■ Discussion

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

Notre première hypothèse, qui supposait un léger fléchissement du niveau intellectuel chez les patients au

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

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



Comme cela a été montré chez les enfants d'âge scolaire, il n'est donc pas observé de profil spécifique sur le plan intellectuel [32, 33].

Notre deuxième hypothèse concernait les résultats aux tests d'évaluation des FE basés sur la performance obtenus par les enfants NF1, attendus comme inférieurs à ceux des enfants tout-venant. Nos résultats confirment l'idée d'une atteinte des FE chez les patients. En effet, leurs performances apparaissent significativement inférieures à celles des contrôles pour au moins une mesure au Stroop soleil/lune et au bloc de Corsi. Au Stroop soleil/lune, les difficultés se traduisent par un nombre excessivement élevé d'erreurs en condition d'interférence (déduction faite de celles réalisées en condition contrôle), par rapport aux enfants témoins. Il est intéressant de noter que le score d'interférence en termes de réussite ne permet pas de distinguer les deux groupes, ce qui signifie que les patients sont aussi performants que les contrôles sur cet indice alors que dans le même temps, ils commettent plus d'erreurs. Ce résultat suggère une certaine impulsivité cognitive, qui rappelle celle décrite chez les plus grands [34]. Cette observation montre en outre l'intérêt de prendre en compte le nombre d'erreurs à cette tâche (et pas uniquement le score d'interférence en termes de réussite), les enfants NF1 ayant manifestement tendance à privilégier la vitesse à l'exactitude des réponses. La faiblesse que présentent plus d'un tiers des enfants NF1 à inhiber une réponse prépondérante (35 % ont un déficit à au moins un des deux scores du Stroop soleil/lune) rappelle les difficultés relevées à ce niveau à un âge plus avancé [32, 33, 35].

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

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

flexibilité mentale réactive [10, 33] alors que la flexibilité mentale spontanée semble préservée [8, 10, 32].

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

La troisième hypothèse présumant que les difficultés exécutives rencontrées par les patients se révéleraient indépendantes du niveau d'intelligence est confirmée. En effet, il n'existe aucune corrélation significative entre les deux subtests de la WPPSI-III (Cubes et Information) et les scores exécutifs chez les enfants NF1 et chez les contrôles. Par ailleurs, des analyses complémentaires renforcent ce constat en objectivant l'absence de dissociation, à l'échelle du groupe, entre les performances exécutives des patients présentant un QI inférieur à 95 et ceux ayant un QI égal ou supérieur à 95. Le discret fléchissement intellectuel des patients ne suffit donc pas à expliquer l'atteinte exécutive objectivée et démontre que les troubles exécutifs repérés chez les enfants d'âge préscolaire constituent une atteinte spécifique. Ces observations rejoignent celles réalisées chez les enfants d'âge scolaire où l'altération exécutive persiste même après la prise en compte de la variable intellectuelle [9, 10]. Sur un plan clinique, ces données montrent que l'évaluation de l'efficacité intellectuelle est un prérequis indispensable mais non suffisant dans l'examen neuropsychologique chez l'enfant et doit impérativement être complétée d'une investigation des FE, et ce, dès l'âge préscolaire. D'un point de vue théorique, ces résultats témoignent d'une relative indépendance entre les ressources intellectuelles et les FE chez les enfants NF1 malgré les liens étroits supposés entre FE et l'intelligence fluide chez les sujets sains à l'image du modèle de Diamond [12] qui définit l'intelligence fluide comme synonyme des capacités de raisonnement et de résolution de problèmes (composantes du « higher-level executive functions »). Ces observations renvoient plus largement aux discussions actuelles sur la relation entre FE et QI [36].

Cette étude présente quelques limites qu'il convient de signaler et qui doivent conduire à relativiser nos conclusions. La taille de l'échantillon clinique est relativement faible, bien que non négligeable pour une maladie rare, et des données complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer et affiner nos résultats. Cela est d'autant plus essentiel, compte tenu de l'hétérogénéité des profils neuropsychologiques – et plus globalement du phénotype – relevée chez les enfants présentant une NF1. Par ailleurs, l'exploration des FE s'étant limitée aux aspects « froids », les futures études devront intégrer une exploration de la composante chaude des FE telle que la prise de décision affective. Ceci est d'autant plus important qu'une atteinte de

la cognition sociale est suspectée chez les enfants présentant une NF1 [37]. Il est, par ailleurs, essentiel d'envisager une évaluation plus exhaustive et plus fine des FE chez les enfants NF1 d'âge préscolaire, incluant une évaluation du comportement exécutif au quotidien par l'intermédiaire de questionnaires complétés par les parents et les enseignants afin d'offrir une évaluation complémentaire aux tests papier-crayon et au plus proche de la vie quotidienne de l'enfant.

## Conclusion

Les résultats de ce travail sont en faveur de l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif neurodéveloppemental précoce chez les patients présentant une NF1. Les troubles du contrôle exécutif apparaissent variables mais fréquents (cinq à six fois plus que dans la population générale), et indépendants du fléchissement intellectuel relevé par ailleurs malgré les liens théoriques supposés entre intelligence et FE. Sur le plan clinique, ces résultats sont essentiels puisqu'ils témoignent de l'importance d'identifier précocement d'éventuelles difficultés exécutives et donc de proposer un bilan neuropsychologique dès l'âge pré-

scolaire comme cela est préconisé aux États-Unis depuis plus de 20 ans [35]. Ce repérage apparaît d'autant plus fondamental, compte tenu du rôle essentiel des FE dans les apprentissages scolaires [38]. D'un point de vue prospectif, l'investigation des liens entre dysfonctionnement exécutif précoce et les apprentissages scolaires constitue un futur axe de recherche afin de pouvoir appréhender de façon plus fine les répercussions des FE sur le quotidien des jeunes enfants présentant une NF1 et donc sur leur qualité de vie. De façon complémentaire, la réalisation de travaux longitudinaux s'avérerait particulièrement intéressante pour observer l'évolution des FE non seulement à l'échelle du groupe mais aussi à un niveau individuel. ■

## Remerciements

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

## Liens d'intérêts

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

## Références

1. Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 327-32.
2. Levine TM, Materek A, Abel J, et al. Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 8-20.
3. Roy A, Barbarot S, Charbonnier V, et al. Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology* 2015; 29: 473-84.
4. Cutting LE, Clements AM, Lightman AD, et al. Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: rethinking nonverbal learning disabilities. *Learn Disabil Res Pract* 2004; 19: 155-65.
5. Lehtonen A, Howie E, Trump D, et al. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion and social competence. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 111-25.
6. Luria AR. *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books, 1966.
7. Seron X, Van der Linden M, André P. Le lobe frontal : à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In : Van der Linden M, Seron X, Le Gall D, André P, eds. *Neuropsychologie des lobes frontaux*. Marseille: Solal, 1999, p. 33-88.
8. Payne JM, Hyman SL, Shores EA, et al. Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real-world behaviour. *Child Neuropsychol* 2011; 17: 313-29.
9. Roy A, Roulin J-L, Charbonnier V, et al. Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: a study of action planning. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16: 1-8.
10. Roy A, Barbarot S, Roulin J-L, et al. Is executive function specifically impaired in children with neurofibromatosis type 1? A neuropsychological investigation of cognitive flexibility. *Appl Neuropsychol Child* 2012; 0: 1-9.
11. Carlson SM. Developmentally sensitive measures of executive function in preschool children. *Dev Neuropsychol* 2005; 28: 595-616.
12. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013; 64: 135-68.
13. Monette S, Bigras M. La mesure des fonctions exécutives chez les enfants d'âge préscolaire. *Can Psychol* 2008; 49: 323-41.
14. Garon N, Bryson SE, Smith IM. Executive functions in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychol Bull* 2008; 134: 31-60.
15. Klenberg L, Korkman M, Lahti-Nuutila P. Differential development of attention and executive functions in 3- to 12-year-old Finnish children. *Dev Neuropsychol* 2001; 20: 407-28.
16. Lee K, Bull R, Ho RMH. Developmental changes in executive functioning. *Child Dev* 2013; 84: 1933-53.
17. Roy A. Fonctions exécutives dans la neurofibromatose de type 1. *Approche clinique et critique*. Angers : Thèse de doctorat non publiée soutenue à l'Université d'Angers, 2007.
18. Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A, et al. Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genet Couns* 1994; 5: 51-60.
19. Lorenzo J, Barton B, Arnold S, et al. Cognitive features that distinguish preschool-age children with neurofibromatosis type 1 from their peers: a matched case-control study. *J Pediatr* 2013; 163: 1479-83.
20. Lorenzo J, Barton B, Arnold S, et al. Developmental trajectories of young children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study from 21 to 40 months of age. *J Pediatr* 2015; 166: 1006-12.
21. Sangster J, Shores EA, Watt S, et al. The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychol* 2011; 17: 1-16.
22. Brei NG, Klein-Tasman BP, Schwarz GN, et al. Language in young children with neurofibromatosis-1: relations to functional communication, attention, and social functioning. *Res Dev Disabil* 2014; 35: 2495-504.
23. Lorenzo J, Barton B, Acosta MT, et al. Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2011; 158: 660-5.

24. Klein-Tasman BP, Colon AM, Brei N, *et al.* Adaptive behavior in young children with neurofibromatosis type 1. *Int J Pediatr* 2013 ; 2013 : 690432.
25. Mazzocco MM. Math learning disability and math LD subtypes: evidence from studies of Turner syndrome, fragile X syndrome, and neurofibromatosis type 1. *J Learn Disabil* 2011 ; 34 : 520-33.
26. Er-rafiqi M, Roukoz C, Le Gall D, *et al.* Les fonctions exécutives chez l'enfant : développement, influences culturelles et perspectives cliniques. *Rev Neuropsychol* 2017 ; 9 : 27-34.
27. Duncan J, Emslie H, Williams P, *et al.* Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cognit Psychol* 1996 ; 30 : 257-303.
28. Casnar CL, Klein-Tasman BP. Parent and teacher perspectives on emerging executive functioning in preschoolers with neurofibromatosis type 1: comparison to unaffected children and lab-based measures. *J Pediatr Psychol* 2017 ; 42 : 198-207.
29. Archibalds SJ, Kerns KA. Identification and description of new tests of executive functioning in children. *Child Neuropsychol* 1999 ; 5 : 115-29.
30. Roy A. Les fonctions exécutives chez l'enfant : des considérations développementales et cliniques à la réalité scolaire. *Dev* 2015 ; 7 : 13-40.
31. Lehto JE, Uusitalo AK. Rule detection in preschool-aged children. *Eur J Dev Psychol* 2006 ; 3 : 209-21.
32. Hyman SL, Shores EA, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005 ; 65 : 1037-44.
33. Descheemaeker MJ, Ghesquière P, Symons H, *et al.* Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted neurofibromatosis type 1 children. *J Intellect Disabil Res* 2005 ; 49 : 33-46.
34. Roy A, Roulin J-L, Charbonnier V, *et al.* Exploration des fonctions exécutives chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 : les troubles du contrôle inhibiteur. *Rev Neuropsychol* 2007 ; 17 : 59-98.
35. Ferner RE, Hughes RAC, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci* 1996 ; 138 : 125-33.
36. Roy A. Approche neuropsychologique des fonctions exécutives de l'enfant : état des lieux et éléments de prospective. *Rev Neuropsychol* 2015 ; 7 : 245-56.
37. Payne JM, Porter M, Pride NA, *et al.* Theory of mind in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology* 2016 ; 30 : 439-48.
38. Monette S, Bigras M, Guay MC. The role of the executive functions in school achievement at the end of grade 1. *J Exp Child Psychol* 2011 ; 109 : 158-73.