

Université Paris Descartes

Ecole doctorale ED 261

Cognition, Comportements & Conduites Humaines

DIFFICULTES MOTRICES, COGNITIVES ET COMPORTEMENTALES
CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS ATTEINTS DE
NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1
(MALADIE DE VON RECKLINGHAUSEN)

Par Virginie Coutinho

Thèse de doctorat de Neuropsychologie

Dirigée par le Dr. Georges Dellatolas

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2015

Devant un jury composé de :

Madame le Professeur Diana Rodriguez, examinateur (Hôpital Trousseau – La Roche-Guyon, Université Paris 6)

Monsieur le Professeur Pierre Wolkenstein, rapporteur (CHU Henri Mondor, Université Paris Est Créteil)

Madame le Docteur Mathilde Chevignard, rapporteur (Hôpitaux de Saint-Maurice, Université Paris 6)

Monsieur le Professeur Thierry Billette de Villemeur, examinateur (Hôpital Trousseau – La Roche-Guyon, Université Paris 6)

Monsieur le Docteur Georges Dellatolas, directeur de thèse (INSERM U1178)

*« Tout obstacle renforce la détermination.
Celui qui s'est fixé un but n'en change pas ».*

Léonard de Vinci

*« La connaissance s'acquiert par l'expérience,
tout le reste n'est que de l'information ».*

Albert Einstein

A mes proches...

Remerciements

Je tiens tout d'abord à adresser mes plus sincères et chaleureux remerciements à mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Georges Dellatolas, sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour ni aboutir. Je le remercie pour sa disponibilité et l'attention qu'il m'a accordée, ainsi qu'à mon travail, tout au long de ces années, et pour sa rigueur scientifique et ses conseils avisés indispensables à l'élaboration de cette thèse. Il a su me guider et me conseiller tout en me permettant de garder mon autonomie. Il m'a appris à être critique vis-à-vis de mon travail et à endosser la « casquette de chercheur ». Je garderai toujours à l'esprit l'une de ses phrases : « Soit précise, Virginie, sois précise ! », qui me servira de moteur dans mes futurs projets de recherche. J'espère avoir été à la hauteur de ses espérances.

J'adresse toute ma gratitude à l'ensemble des membres du jury qui m'ont fait l'honneur, malgré leur emploi du temps extrêmement chargé, d'accepter d'évaluer mon travail de thèse et de leur intérêt manifeste à l'égard de celui-ci. Je remercie donc Madame le Professeur Diana Rodriguez pour sa lecture méticuleuse, sa participation et sa rigueur scientifique, qui ont contribué à améliorer la qualité de ce travail, et pour ses illustrations ayant permis d'enrichir mes propos ; Monsieur le Professeur Pierre Wolkenstein, pour avoir accepté de lire avec attention mon travail et de partager ses compétences concernant la neurofibromatose de type 1 ; Madame le Dr. Mathilde Cheignard, pour sa lecture avisée, ses suggestions et son partage de connaissances, notamment en neuropsychologie ; et Monsieur le Professeur Thierry Billette de Villemeur, pour sa disponibilité, son réel intérêt pour mon travail, sa confiance et de m'avoir accordé du temps pour mener à bien cette recherche.

Je tiens également à remercier chaleureusement Madame le Docteur Isabelle Kemlin pour avoir consacré du temps à la lecture avisée et critique de mon travail de thèse. Je la remercie pour sa disponibilité, ses suggestions et pour sa réflexion, mais également pour ses encouragements et sa gentillesse.

J'exprime également tous mes remerciements aux enfants, ainsi qu'à leur famille, d'avoir accepté de participer à ce travail de recherche et d'avoir porté de l'intérêt à celui-ci.

Ce travail m'a également permis de belles rencontres et de beaux moments d'échanges. Je remercie, tout d'abord, très chaleureusement, Madame Françoise Laroussinie, une « enseignante en or », que j'affectionne tout particulièrement et qui a, tout au long de sa carrière, accompagné les enfants malades. Elle a toujours su les écouter et trouver les mots justes pour les valoriser et les

encourager dans leur scolarité. Je la remercie pour sa gentillesse et son aide inconditionnelle, notamment pour les témoins de mon étude, et je profite pour lui témoigner toute mon admiration. J'exprime également mes sincères remerciements à la directrice de l'école Les Sources à Montigny-le-Bretonneux, Madame Marie-Hélène Bacchini, à Madame Isabelle Laroussinie, chargée de la classe d'adaptation, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe enseignante et à tous les élèves des classes de la Grande Section de Maternelle au CM₂ pour leur chaleureux accueil et leur enthousiasme. Cela a été pour moi un très agréable moment de partage avec les enfants, qui m'a confortée dans l'idée de poursuivre mon travail auprès d'eux et de les aider du mieux possible.

Mes remerciements s'adressent également à toute l'équipe du Service de Neuropédiatrie de l'hôpital Trousseau, en particulier à mes « Collègues-ami(e)s », comme je les appelle, et qui, grâce à leur fameuse (et fatidique) question : « Alors cette thèse, elle en est où ? », m'ont encouragée et aidée à ne pas perdre de vue mon objectif. Je les remercie pour leur gentillesse, leur soutien, leur amitié et les « moments de vie » que nous partageons depuis dix ans.

Je remercie l'équipe INSERM U1178 de l'hôpital Paul Brousse pour son chaleureux accueil et ses déjeuners si instructifs et pleins de bonne humeur, ainsi que mes « co-doctorants », comme je les surnomme, et qui, comme moi, ont décidé de se lancer dans « la fabuleuse aventure de la thèse ». Je les remercie pour leur soutien et leurs encouragements, avec un clin d'œil particulier à Chantal pour ses nombreux messages d'encouragements (et ses fleurs !), qui m'ont été d'un réel soutien, en particulier au cours des derniers mois. Nous pouvons être fiers de nous en nous disant : « On l'a fait ! ».

Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements à mes amis, et plus particulièrement à Virginie (et oui, encore une !), qui m'a encouragée à entreprendre ce projet « fou » et qui a su m'encourager, me soutenir et me permettre de garder ma motivation jusqu'au bout. Nos échanges, son amitié et son affection m'ont permis de mener à bien ce travail.

J'adresse mes très chaleureux remerciements à ma famille et en tout premier lieu, à mes parents, qui m'ont offert la possibilité de faire de longues études et qui m'ont encouragée à les reprendre quelques années plus tard afin de conduire ce travail de thèse. Ils ont toujours cru en moi et j'espère qu'aujourd'hui, ils sont fiers de moi et de la personne que je suis devenue grâce à eux. Je profite également pour leur dire combien je les aime (même si ce n'est pas dans nos habitudes) et pour les remercier d'être des parents si exceptionnels. Je remercie également mes grands-parents pour leur tendresse et leur amour inconditionnel : *Obrigada meus avós pelo vosso amor e carinho,*

para tudo o que fizeram e o que fazem por mim, ainsi que ma belle-famille pour leur soutien et leur affection.

Je remercie également de tout mon cœur, mon époux, Victor, pour son amour, son soutien indéfectible, sa grande patience, et pour être à mes côtés depuis maintenant dix-huit ans. Ce projet n'aurait jamais pu aboutir sans lui. Je le remercie d'avoir accepté de faire des sacrifices, de m'avoir encouragée, voire « supportée », en particulier au cours des derniers mois, et d'avoir su trouver les mots qui m'ont permis de ne pas baisser les bras et d'aller au bout de ce passionnant travail.

Enfin, je souhaite adresser quelques mots du fond du cœur à ma fille Gabrielle, ma « petite princesse », qui a vu le jour au cours de ce travail de thèse et qui m'a portée dans ce projet, grâce à ses sourires, sa bonne humeur, et ses remarques inoubliables telles que : « Tu vas travailler avec Georges aujourd'hui maman ? » ou « Moi aussi, quand je serai grande, je travaillerai avec Georges ! ».

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	13
I. LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1	13
1. DEFINITION	13
2. CRITERES DIAGNOSTIQUES	14
2.1. LES TACHES CAFE AU LAIT	15
2.2. LES LENTIGINES	15
2.3. LES NEUROFIBROMES	16
2.4. LES NODULES DE LISCH	17
2.5. LE GLIOME DES VOIES OPTIQUES.....	18
2.6. ATTEINTES OSSEUSES DANS LA NF1	19
3. COMPLICATIONS	20
3.1. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES	20
3.2. AUTRES COMPLICATIONS MEDICALES	21
4. IMAGERIE CEREbraLE.....	24
4.1. ANOMALIES MORPHOLOGIQUES.....	24
4.2. LES « OBJETS BRILLANTS NON IDENTIFIES ».....	24
5. GENETIQUE.....	27
6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	28
6.1. LA NEUROFIBROMATOSE SEGMENTAIRE.....	28
6.2. LA MALADIE DES TACHES CAFE AU LAIT ISOLEES.....	28
6.3. LE SYNDROME DE LEGIUS.....	28
6.4. LES AUTRES RASOPATHIES	29
6.5. LE SYNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT.....	30
6.6. LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 2	30
II. ASPECTS NEUROPSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX DANS LA NF1.....	32
1. PROFIL NEUROPSYCHOLOGIQUE.....	32
1.1. EFFICIENCE INTELLECTUELLE GLOBALE	32
1.2. TROUBLES NEUROPSYCHOLOGIQUES SPECIFIQUES	33
1.3. DIFFICULTES D'APPRENTISSAGE	37
1.4. DIFFICULTES MOTRICES.....	39
2. DIFFICULTES DE COMPORTEMENT	45
2.1. LE TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITE	45
2.2. L'AUTISME DANS LA NF1	48
2.3. AUTRES ASPECTS PSYCHOLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX	48
3. QUALITE DE VIE ET IMPACT DE LA MALADIE	51
4. FORME SPORADIQUE VERSUS FORME FAMILIALE	53
III. OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE NOTRE TRAVAIL DE THESE.....	55

CHAPITRE 2 : METHODE58

I. POPULATION58

II. DONNEES RECUEILLIES ET MATERIEL58

1. DONNEES CLINIQUES ET MEDICALES.....	58
2. QUESTIONNAIRES ET COMPORTEMENT.....	59
2.1. QUESTIONNAIRE GENERAL	59
2.2. QUALITE DE VIE.....	59
2.3. IMPACT DE LA MALADIE	60
2.4. DIFFICULTES RENCONTREES PAR LES PARENTS EUX-MEMES	60
2.5. CONNERS – VERSION PARENTS	60
2.6. BRIEF – VERSION PARENTS.....	61
2.7. INVENTAIRE DE COMPORTEMENT D’ACHENBACH – VERSION PARENTS (CBCL).....	61
2.8. ECHELLE D’EVALUATION DE L’AUTISME INFANTILE (CARS-T).....	62
3. DISCOURS DES PARENTS	62
4. EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE	63
4.1. EFFICIENCE INTELLECTUELLE GLOBALE	63
4.2. EPREUVES NEUROPSYCHOLOGIQUES SPECIFIQUES.....	65
5. PROTOCOLE D’ETUDE DES SYNCINESIES	71
6. DONNEES D’IMAGERIE	72
7. SYNTHESE DES DONNEES RECUEILLIES.....	73

III. PROCEDURE74

IV. ANALYSE STATISTIQUE75

CHAPITRE 3 : RESULTATS76

I. DESCRIPTION DES DONNEES RECUEILLIES.....76

1. POPULATION, DONNEES CLINIQUES ET MEDICALES	76
2. QUESTIONNAIRES AUX PARENTS	78
2.1. QUESTIONNAIRE GENERAL	78
2.2. QUALITE DE VIE.....	81
2.3. IMPACT DE LA MALADIE	83
2.4. DIFFICULTES RENCONTREES PAR LES PARENTS EUX-MEMES	84
2.5. CONNERS – VERSION PARENTS	85
2.6. BRIEF – VERSION PARENTS.....	86
2.7. INVENTAIRE DE COMPORTEMENT D’ACHENBACH – VERSION PARENTS (CBCL).....	87
2.8. ECHELLE D’EVALUATION DE L’AUTISME INFANTILE (CARS-T).....	89
3. DISCOURS DES PARENTS	89
4. EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE	91
4.1. EFFICIENCE INTELLECTUELLE GLOBALE	91
4.2. EPREUVES NEUROPSYCHOLOGIQUES SPECIFIQUES.....	92
5. ETUDE DES SYNCINESIES : COMPARAISONS PATIENTS/TEMOINS	94
6. IMAGERIE	97
6.1. DONNEES GENERALES D’IMAGERIE	97
6.2. LES « OBNI »	98

7. GENETIQUE	100
II. ASSOCIATIONS	101
1. FACTEURS ASSOCIES AU DISCOURS DES PARENTS	101
2. FACTEURS ASSOCIES AUX QUESTIONNAIRES	101
3. CORRELATIONS ENTRE LES QUESTIONNAIRES	103
4. ASSOCIATIONS AVEC LES INDICES DE QI	105
5. ASSOCIATIONS AVEC L’EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE	107
6. ASSOCIATIONS AVEC LA FORME DE LA NF1 : SPORADIQUE VERSUS FAMILIALE	108
7. ASSOCIATIONS AVEC L’IMAGERIE	112
7.1. DONNEES GENERALES D’IMAGERIE	112
7.2. LES « OBNI »	112
III. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS	119
CHAPITRE 4 : DISCUSSION	121
CONCLUSION	139
BIBLIOGRAPHIE	141
ANNEXES	163
ANNEXE 1 : FICHE DE RECUEIL DES DONNEES MEDICALES	163
ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRES	165
1. QUESTIONNAIRE GENERAL	165
2. ECHELLE GLOBALE DE QUALITE DE VIE	167
3. IMPACT DE LA MALADIE	169
4. DIFFICULTES RENCONTREES PAR LES PARENTS EUX-MEMES	170
5. CONNERS – VERSION PARENTS	171
6. BRIEF – VERSION PARENTS	173
7. INVENTAIRE DE COMPORTEMENT D’ACHENBACH (CBCL)	176
ANNEXE 3 : PROTOCOLE D’ETUDE DES SYNCINESIES	180

Liste des tableaux et des figures

TABLEAU 1 : Critères diagnostiques de la NF1 selon le NIH (Bethesda, 1988).....	14
TABLEAU 2 : Critères diagnostiques de la NF2 selon le NIH (Bethesda, 1988).....	31
TABLEAU 3 : Indices et subtests des échelles de Wechsler.....	64
TABLEAU 4 : Epreuves neuropsychologiques spécifiques administrées.....	65
TABLEAU 5 : Synthèse des données recueillies et des outils utilisés	73
TABLEAU 6 : Caractéristiques cliniques de notre échantillon de patients NF1	77
TABLEAU 7 : Répartition du niveau d'études des parents d'enfants NF1.....	78
TABLEAU 8 : Répartition du type de scolarité des patients NF1.....	79
TABLEAU 9 : Répartition du type de prises en charge chez les enfants NF1.....	80
TABLEAU 10 : Répartition du type de difficultés rapportées par les parents d'enfants NF1.....	81
TABLEAU 11 : Réponses des parents d'enfants NF1 à l' <i>Echelle Globale de Qualité de vie</i>	82
TABLEAU 12 : Corrélations de Pearson entre les différents domaines de l' <i>Echelle Globale de Qualité de vie</i>	83
TABLEAU 13 : Répartition des pourcentages de réponses par item des parents d'enfants NF1 au questionnaire mesurant l'impact de la maladie, ordonnés selon la fréquence de la réponse « Très concerné »	84
TABLEAU 14 : Résultats et proportion des scores significatifs pour chaque facteur du <i>Conners – Version Parents</i>	86
TABLEAU 15 : Corrélations de Pearson entre les différents facteurs du <i>Conners – Version Parents</i>	86
TABLEAU 16 : Résultats et proportion des scores significatifs pour chaque facteur de la <i>BRIEF – Version Parents</i>	87
TABLEAU 17 : Moyenne (écart-type) des différents facteurs du <i>CBCL</i>	88
TABLEAU 18 : Moyenne (écart-type) des différents facteurs du <i>CBCL</i> selon les critères du DSM	88

TABLEAU 19 : Indices de QI et scores aux subtests des échelles de Wechsler.....	92
TABLEAU 20 : Scores moyens aux épreuves neuropsychologiques spécifiques et corrélation avec le QI	93
TABLEAU 21 : Pourcentages de présence des syncinésies en fonction de l'âge pour les Témoins et les Patients NF1	95
TABLEAU 22 : Répartition des anomalies à l'IRM.....	97
TABLEAU 23 : Type d'anomalies mises en évidence à l'imagerie par patients NF1.....	98
TABLEAU 24 : Répartition des différentes localisations des OBNI	99
TABLEAU 25 : Localisations des OBNI par patients NF1.....	100
TABLEAU 26 : Scores moyens aux différents questionnaires selon le discours des parents	103
TABLEAU 27 : Corrélations de Pearson entre les différents questionnaires	104
TABLEAU 28 : Analyse en composante principale : Composition du premier facteur	104
TABLEAU 29 : Corrélations de Pearson entre les indices de QI et la catégorie socioprofessionnelle des parents	105
TABLEAU 30 : Corrélations de Pearson entre les questionnaires et les indices de QI	107
TABLEAU 31 : Corrélations de Pearson significatives entre les épreuves neuropsychologiques spécifiques et la catégorie socioprofessionnelle des parents	107
TABLEAU 32 : Pourcentages de présence des signes cliniques, scores aux questionnaires et indices de QI selon la forme de la NF1	109
TABLEAU 33 : Scores moyens aux subtests des échelles de Wechsler selon la forme de la NF1.....	110
TABLEAU 34 : Scores aux épreuves neuropsychologiques selon la forme de la NF1.....	111
TABLEAU 35 : Ensemble des données et scores obtenus selon la présence ou non d'OBNI à l'IRM..	114
TABLEAU 36 : Associations entre les données cliniques, comportementales, neuropsychologiques et d'imagerie chez les patients NF1.....	118

FIGURE 1 : Répartition de l'âge pour notre échantillon de patients NF1	76
FIGURE 2 : Difficultés rapportées par les parents à l' <i>Echelle Globale de Qualité de vie</i>	82
FIGURE 3 : Répartition des réponses sur les difficultés rencontrées par les parents eux-mêmes, ordonnées selon leurs fréquences	85
FIGURE 4 : Pourcentages de difficultés (scores cliniquement significatifs) aux différents items de la <i>BRIEF – Version Parents</i> selon leurs fréquences	87
FIGURE 5 : Répartition des QIT	91
FIGURE 6 : Distribution de la présence des syncinésies en fonction de l'âge	95
FIGURE 7 : Evolution de l'intensité des syncinésies en fonction de l'âge	95
FIGURE 8 : Distribution du QIT selon le type de scolarité (ordinaire versus spécialisée) et le redoublement des patients NF1.....	106
FIGURE 9 : Distribution du QIT selon la forme de la NF1	108
FIGURE 10 : Distribution du pourcentage d'OBNI selon l'âge toutes localisations confondues	113

Chapitre 1 : Introduction

I. La Neurofibromatose de type 1 (NF1)

1. Définition

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen, du nom du médecin allemand l'ayant décrite en 1882, est une maladie génétique autosomique dominante multisystémique avec une incidence d'environ 1 cas sur 2700 naissances selon Evans et al. (2010). Elle touche de 1/3000 à 1/4000 individus avec une répartition mondiale homogène selon Pinson & Wolkenstein (2005). La pénétrance de la NF1 est complète (proche de 100% à partir de 8 ans), mais son expression phénotypique est très variable même en intrafamilial. Sa symptomatologie va s'enrichir progressivement avec l'âge et de nombreuses complications peuvent survenir tout au long de la vie des sujets atteints. L'espérance de vie moyenne de ces patients est inférieure à celle de la population générale, du fait des complications possibles de cette maladie. L'étude de Rasmussen, Yang & Friedman (2001) montre, dans la population américaine, un âge moyen de décès chez les patients NF1 de 54.4 ans, soit environ 15 ans inférieur à celui de la population générale. Dans l'étude de Duong et al. (2011), incluant une large cohorte de 1895 patients NF1 en France, les complications entraînant le décès chez les patients NF1 étaient les tumeurs malignes des gaines nerveuses, les tumeurs du système nerveux central et les compressions par des neurofibromes de la moelle épinière ou d'un autre organe. De plus, un taux de mortalité significativement plus élevé que dans la population générale était retrouvé pour les classes d'âge 10-20 ans et 20-40 ans.

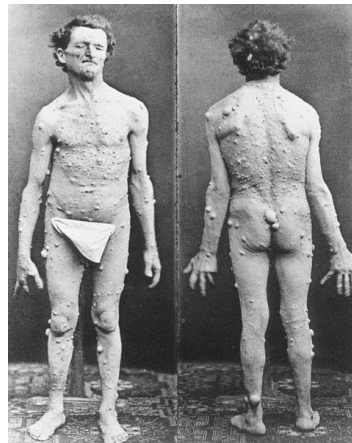
2. Critères diagnostiques

Le diagnostic de la NF1 est avant tout clinique et repose sur les manifestations cliniques de la maladie. Les critères diagnostiques ont été établis lors de la Conférence de Consensus du National Institute of Health (NIH) de Bethesda aux USA en 1988 (tableau 1). Les signes étant progressifs, le diagnostic clinique est difficile à poser chez les tout-petits. Cependant, ils permettent de poser le diagnostic chez 90% des enfants âgés de 6 ans et chez la quasi-totalité des patients après la puberté. On retrouve, dans l'ordre d'apparition, les taches café au lait, puis les lentigines, les nodules de Lisch et les neurofibromes cutanés et sous-cutanés.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la NF1 selon le NIH (Bethesda, 1988)

Le diagnostic de la NF1 est posé si deux ou plus des critères suivants sont présents :

- Au moins six taches café au lait de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus pré-pubertaires et de plus de 15 mm chez des individus pubères
 - Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou au moins un neurofibrome plexiforme
 - Des lentigines axillaires ou inguinales
 - Un gliome des voies optiques
 - Deux nodules de Lisch ou plus
 - Une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie du sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose
 - Un parent du premier degré atteint de NF1 selon les critères précédents
-



Michel Bur était le cas #2 de Friedrich Daniel von Recklinghausen lors de sa description de la neurofibromatose en 1882.

Source : *Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen (p.271), de Friedrich Daniel von Recklinghausen, 1882 (photographe : H. Winter)*

2.1. Les tâches café au lait

Les manifestations cutanées de la maladie sont les plus précoces mais elles ne sont pas spécifiques de la NF1 et peuvent être retrouvées assez fréquemment dans la population générale. Les tâches café au lait ont une valeur diagnostique si elles sont supérieures à 0.5 cm dans l'enfance ou supérieures à 1.5 cm après la puberté, et si elles sont au moins au nombre de six. Elles sont souvent congénitales, apparaissent rarement après l'âge de 2 ans et sont presque toujours présentes à l'âge de 5 ans. Leur taille est variable, leur répartition est aléatoire, leur contour est nettement marqué et leur teinte varie du marron clair au marron foncé. Avec l'âge, elles deviennent plus pâles, peu visibles et certaines disparaissent (Korf, 2002 ; Pinson & Wolkenstein, 2005). Selon Korf (2002), il n'y a pas de corrélation entre le nombre de tâches café au lait et la sévérité de la maladie ou entre la localisation de ces tâches et la localisation future d'autres lésions de la NF1.

2.2. Les lentigines

Les lentigines, ou encore appelées « éphélides », ont l'aspect de tâches café au lait de petite taille (1 à 3 mm de diamètre). On les retrouve principalement dans les plis axillaires et inguinaux, mais elles peuvent également être retrouvées de manière plus diffuse. Elles sont rarement présentes avant l'âge de 2 ans et on les retrouve dans 80% des cas après la puberté (Pinson & Wolkenstein, 2005).

2.3. Les neurofibromes

Il s'agit de tumeurs molles, bénignes, de couleur chair, rosée ou violacée. On distingue les neurofibromes cutanés, sous-cutanés et plexiformes.

Les neurofibromes cutanés n'apparaissent qu'à la puberté et sont présents chez environ 95% des adultes NF1. Leur consistance est élastique et dépressible. Ils peuvent représenter la manifestation la plus visible de la maladie mais ils ne se transforment pas en tumeurs malignes (Pinson, 2001 ; Pinson & Wolkenstein, 2005).

Les neurofibromes sous-cutanés sont présents chez environ 20% des adultes NF1. Ils sont plus palpables que visibles, sphériques ou ovoïdes, sensibles ou douloureux à la pression. Ils peuvent parfois provoquer des paresthésies, comme des picotements ou des fourmillements.

Les neurofibromes plexiformes diffus, désignés autrefois par les termes de « névrome plexiforme » ou « tumeur royale », sont des tuméfactions cutanées et sous-cutanées de taille très variable. Ils sont le plus souvent mous, de texture irrégulière. Ils sont souvent congénitaux et retrouvés chez environ un quart des patients NF1 (Nguyen et al., 2011). Ils tendent à se développer à partir de l'adolescence et peuvent se transformer en tumeurs malignes des gaines nerveuses (Pinson, 2001 ; Korf, 2002).

Les neurofibromes plexiformes nodulaires, moins fréquents, ont l'aspect de multiples neurofibromes sous-cutanés, regroupés en grappe. Ils sont fermes, sensibles ou douloureux à la pression comme les neurofibromes sous-cutanés isolés. Ils peuvent être superficiels ou profonds, avec un risque de compression sévère, notamment médullaire, selon leur localisation. Ils peuvent également entraîner des anomalies de la croissance osseuse lorsqu'ils sont localisés près des structures osseuses.

2.4. Les nodules de Lisch

Il s'agit de petits hamartomes mélanocytaires iriens. Ils n'entraînent aucun trouble de la fonction visuelle (Richetta et al., 2004). Ils se développent à partir de l'âge de deux ans et demi, leur taille et leur nombre augmentant avec l'âge. Ils sont retrouvés chez 50% des enfants en bas âge et dans plus de 90% des cas à l'âge adulte (Cassiman et al., 2013). Leur recherche nécessite un examen minutieux à la lampe à fente par un ophtalmologiste averti. Ils sont très spécifiques car rarement présents en dehors de la NF1. Aucune corrélation n'a été trouvée avec une évolution tumorale.

Plus récemment, Yasunari et al. (2000) ont observé des anomalies choroïdiennes au niveau de l'œil très fréquentes et corrélées à la présence des nodules de Lisch chez les patients NF1. Elles augmentent avec l'âge et sont souvent situées en dedans des arcades vasculaires. Ces anomalies n'ont pas été retrouvées chez les sujets témoins et pourraient donc constituer une nouvelle manifestation fréquente de la NF1.

2.5. Le gliome des voies optiques

Le gliome des voies optiques (GVO) est la tumeur intracrânienne la plus fréquente dans la NF1 sans être spécifique de la maladie : 25% des GVO sont associés à une NF1. Dans la NF1, il s'agit, le plus souvent, d'astrocytomes pilocytiques bénins de bas grade (Cassiman et al., 2013). Le GVO peut s'exprimer cliniquement par un strabisme chez le tout-petit, une baisse de l'acuité visuelle, un nystagmus voire une cécité chez le jeune enfant. Une altération du champ visuel peut être retrouvée, ainsi qu'une exophtalmie. Le GVO est souvent non évolutif et son évolutivité est rare après la puberté. L'IRM cérébrale est le meilleur examen pour diagnostiquer le GVO et, dans la plupart des cas, le diagnostic est fait avant l'âge de 6 ans (Thiagalingam et al., 2004). Chez les patients NF1, les GVO sont habituellement localisés sur le nerf optique, incluant ou non le chiasma optique, alors que les GVO sporadiques (non associés à une NF1) sont retrouvés préférentiellement sur le chiasma et s'étendent plus souvent le long des voies optiques (Cassiman et al., 2013). L'incidence estimée des GVO chez les patients NF1, asymptomatiques et symptomatiques, est d'environ 15% (Silva, 2000). L'incidence réelle du GVO symptomatique dans la NF1 est probablement d'environ 5% (Bonnemaison et al., 2006). Cette différence pourrait correspondre à la mise en évidence à l'IRM d'un épaississement des nerfs optiques sans réel caractère pathologique. Moins de la moitié des GVO des patients NF1 deviennent symptomatiques et jusqu'à 40% d'entre eux peuvent nécessiter la mise en place d'un traitement (Fisher et al., 2012). Les GVO associés à une NF1 ont tendance à être moins agressifs et à répondre de manière différente au traitement.



Un gliome des voies optiques au niveau du chiasma chez un patient NF1

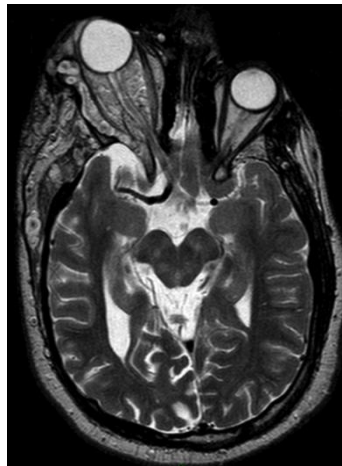
2.6. Atteintes osseuses dans la NF1

La dysplasie (malformation ou déformation résultant d'une anomalie du développement) des os longs est congénitale et touche principalement le tibia. Elle se détecte par l'apparition d'une déformation de l'os au cours de la croissance (Korf, 2002 ; Pinson, 2001). Ses manifestations cliniques peuvent être précoces, chez le tout-petit, ou n'apparaître qu'à la marche. Elles sont souvent révélées par des fractures avec pseudarthroses secondaires.



Une fracture osseuse chez un patient NF1

La dysplasie du sphénoïde (os à la base du crâne) est également congénitale, en général unilatérale et non évolutive. Elle est souvent accompagnée d'un neurofibrome plexiforme orbitaire. Elle est rarement présente (moins d'1% des cas) mais très évocatrice de la NF1.



Un neurofibrome plexiforme de la face chez un patient NF1

Les scolioses ou cypho-scolioses sont fréquentes chez les enfants atteints de NF1, elles peuvent être dysplasiques ou non dysplasiques. Elles apparaissent plus tardivement que les autres complications osseuses au cours de la croissance.

3. Complications

Les complications pouvant survenir au cours de la NF1 sont nombreuses et variées. Elles peuvent toucher différentes parties du corps, comme la peau, l'œil, les os, le système nerveux, cardio-vasculaire, respiratoire ou gastro-intestinal (Ferner, 2010).

La fréquence de survenue de certaines complications dépend de l'âge. Chez l'enfant, les complications les plus fréquentes sont les troubles cognitifs, le gliome des voies optiques, les neurofibromes plexiformes et les complications d'ordre orthopédique. Chez l'adulte, les principales préoccupations concernent les conséquences esthétiques, le risque tumoral et les complications d'ordre vasculaire. La diminution de l'espérance de vie de ces patients par rapport à la population générale est principalement liée au risque de survenue de tumeurs du système nerveux central, de tumeurs malignes des gaines nerveuses et d'accidents vasculaires cérébraux.

3.1. Complications neurologiques

Des complications neurologiques peuvent apparaître au cours de la NF1. Outre les GVO et les compressions médullaires par un ou des neurofibromes, peuvent survenir :

- d'autres tumeurs du système nerveux central, les plus fréquentes étant des astrocytomes, le plus souvent pilocytiques, qui peuvent se développer au niveau de la fosse postérieure, des hémisphères cérébraux ou de la moelle ;
- une hydrocéphalie (2% des cas), le plus souvent secondaire à une sténose de l'Aqueduc de Sylvius, sans tumeur identifiable (Pinson & Wolkenstein, 2005) ;
- une épilepsie, dont la fréquence est estimée entre 3 et 13% des patients NF1 (Drouet, 2011 ; Ferner, 2010 ; Ostendorf, Gutmann & Weisenberg, 2013). L'absence fréquente de lésion épileptogène à l'IRM pose la question d'une épilepsie cryptogénique dont le pronostic est habituellement bon (Drouet, 2011) ;
- des céphalées, souvent migraineuses, qui constituent une plainte fréquente des enfants NF1 (20 à 40% des cas) avec un impact sur la vie quotidienne, nécessitant le plus souvent une prise en charge médicale (Pinho et al., 2014). Toutefois, le lien entre céphalées et NF1 n'est pas clairement établi.

Les troubles neuropsychologiques, qui constituent la principale complication de la NF1 et qui font l'objet de ce travail de recherche, seront détaillés ultérieurement.

3.2. Autres complications médicales

▪ Complications ophtalmologiques

Les complications ophtalmologiques de la NF1 sont essentiellement liées aux GVO, tumeurs du système nerveux central.

Le gliome des voies optiques (GVO), déjà présenté, constitue la principale complication ophtalmologique dans la NF1. Son diagnostic est délicat chez le jeune enfant, du fait de la difficulté d'évaluer l'acuité visuelle des tout-petits, et chez les enfants présentant un déficit cognitif ou des troubles du comportement. Un consensus international d'évaluation visuelle des enfants atteints de NF1 a été proposé récemment (Fisher et al., 2013). Le GVO situé dans la région chiasmatique peut parfois être associé à des anomalies endocriniennes, notamment une puberté précoce. Un traitement n'est envisagé qu'en cas d'un GVO évolutif (atteinte visuelle sévère d'emblée ou évolutive, progression tumorale), et discuté en équipe pluridisciplinaire en évaluant le rapport bénéfice/risque. Le traitement repose le plus souvent sur la chimiothérapie, la radiothérapie ayant été abandonnée compte tenu des risques de complications, notamment vasculaires (Grill, Dhermain & Habrand, 2009 ; Cassiman et al., 2013). Il est important de préciser que le décès lié au GVO est très rare chez les patients NF1 et la survie sans progression après traitement par chimiothérapie est plus élevée que chez les patients présentant un GVO sans NF1. Les GVO asymptomatiques peuvent rester muets voire régresser spontanément dans certains cas (Listernick et al., 1997 ; Pinson, 2001 ; Blanchard et al., 2009). Les filles atteintes de NF1 avec un GVO présenteraient un plus grand risque évolutif que les garçons (Fisher et al., 2014).

Cassiman et al. (2013) a montré, dans sa revue de la littérature, l'importance de réaliser un examen ophtalmologique approfondi chez tous les patients NF1 compte tenu du risque d'apparition d'un GVO.

Dans les recommandations établies par le Réseau NF-France, une consultation ophtalmologique doit être réalisée tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, puis tous les ans jusqu'à l'âge adulte (Pinson et al., 2002).

- Complications cutanées

Les neurofibromes plexiformes peuvent être responsables de conséquences esthétiques lourdes. Selon leur taille et leur localisation, leur prise en charge chirurgicale peut être difficile. Les conséquences psychologiques et sociales peuvent également être importantes (Pinson & Wolkenstein, 2005).

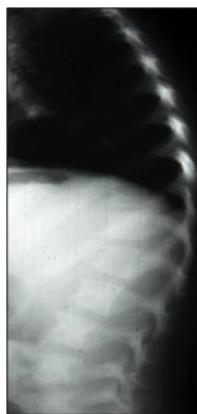
Le traitement des neurofibromes cutanés varie selon leur taille. Pour les lésions de moins d'un centimètre, l'utilisation du laser CO₂ est privilégiée et permet l'ablation de plusieurs neurofibromes en même temps, avec un temps de cicatrisation d'environ trois à quatre semaines. Lorsque les neurofibromes font plus d'un centimètre, la chirurgie est envisagée (Pinson & Wolkenstein, 2005).

Les xanthogranulomes (nodules) juvéniles, très rares, apparaissent avant l'âge de deux ans et régressent lentement.

- Complications orthopédiques

La scoliose est l'atteinte orthopédique la plus fréquente. Elle est le plus souvent peu évolutive, non spécifique et sans dystrophie osseuse associée. Elle est parfois sévère (5% des cas) et peut avoir des conséquences cardio-respiratoires. Une chirurgie doit alors être envisagée (Pinson & Wolkenstein, 2005).

Les pseudarthroses, qui sont des absences définitives de consolidation de la fracture d'un os, sont présentes dans 1 à 3% des cas. Leur traitement est complexe et peut faire appel notamment à des techniques de microchirurgie (Pinson & Wolkenstein, 2005).



Une déformation du rachis chez un patient NF1

- Complications cardiovasculaires

L'hypertension artérielle est un symptôme retrouvé chez environ 6% des patients NF1. Les dysplasies artérielles sont fréquentes (sténoses, anévrismes, etc.) et peuvent toucher l'aorte, les artères mésentériques, pulmonaires, cérébrales et rénales. Cette dernière localisation est souvent révélée par une hypertension (Pinson & Wolkenstein, 2005). Parmi les malformations cardiaques retrouvées chez les patients NF1, la sténose pulmonaire est la plus fréquente (Ferner, 2007).

- Complications viscérales

Certains neurofibromes peuvent être responsables d'un tableau de compression viscérale, pouvant toucher notamment le système urinaire, digestif et pulmonaire (Pinson, 2001 ; Pinson & Wolkenstein, 2005).

- Complications tumorales

Le gène *NF1* étant un gène suppresseur de tumeurs, une anomalie sur ce gène s'accompagne d'un risque tumoral plus élevé. La plupart sont des tumeurs bénignes, comme les neurofibromes ou les astrocytomes de bas grade.

La moitié des tumeurs malignes dans la NF1 touchent le système nerveux central, notamment les médulloblastomes, les épendymomes ou les gliomes malins ; le tiers de ces tumeurs malignes dans la NF1 sont des gliomes des voies optiques (Pinson & Wolkenstein, 2005).

Parmi les tumeurs malignes dans la NF1, les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques constituent la principale complication à l'âge adulte alors qu'elles sont très rares avant l'âge de 10 ans. Elles se développent à partir de neurofibromes isolés ou plexiformes, cutanés ou viscéraux. Les signes évocateurs sont une augmentation rapide de la taille d'un neurofibrome, associée à des douleurs et parfois accompagnée de signes neurologiques. Selon Evans et al. (2002), les patients atteints de NF1 présenteraient un risque de 8 à 13% de développer ce type de tumeurs. Le diagnostic peut parfois être difficile car les symptômes peuvent se superposer à ceux d'une tumeur bénigne (Ferner, 2010). Il s'agit de la première cause de mortalité des patients atteints de NF1.

4. Imagerie cérébrale

4.1. Anomalies morphologiques

Une macrocéphalie est retrouvée chez environ 50% des enfants NF1 (North et al., 1994 ; Levine et al., 2006 ; Payne et al., 2010). Elle résulte dans la majorité des cas d'une mégalencéphalie (Steen et al., 2001 ; Cutting et al., 2002 ; Levine et al., 2006). Celle-ci serait en lien avec un accroissement du volume de la substance blanche chez les patients NF1 (Said et al., 1996 ; Steen et al., 2001 ; Cutting et al., 2002). Toutefois, Moore et al. (2000) et Duarte et al. (2012) ont noté une augmentation du volume de la substance grise chez les patients NF1 par rapport aux sujets témoins. Greenwood et al. (2005) ont signalé une augmentation de la substance grise chez les patients NF1 au niveau du cortex pariétal et occipital, et une augmentation de la substance blanche dans des régions cérébrales plus antérieures (lobes frontaux, cortex orbito-frontal et aires temporales antérieures).

Plusieurs auteurs ont retrouvé chez les patients NF1 un corps calleux plus épais (Cutting et al., 2002 ; Dubrovsky et al., 2001 ; Kayl et al., 2000 ; Moore et al., 2000 ; Steen et al., 2001). Moore et al. (2000) ont par ailleurs rapporté une corrélation entre l'épaisseur du corps calleux et la sévérité des troubles des apprentissages, et Kayl et al. (2000) un lien entre un corps calleux plus fin et des difficultés attentionnelles plus importantes chez des enfants atteints de NF1 avec un Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH).

Les liens potentiels entre performances cognitives et anomalies de structure ne sont pas clairement établis et diffèrent selon les études, avec parfois des résultats contradictoires.

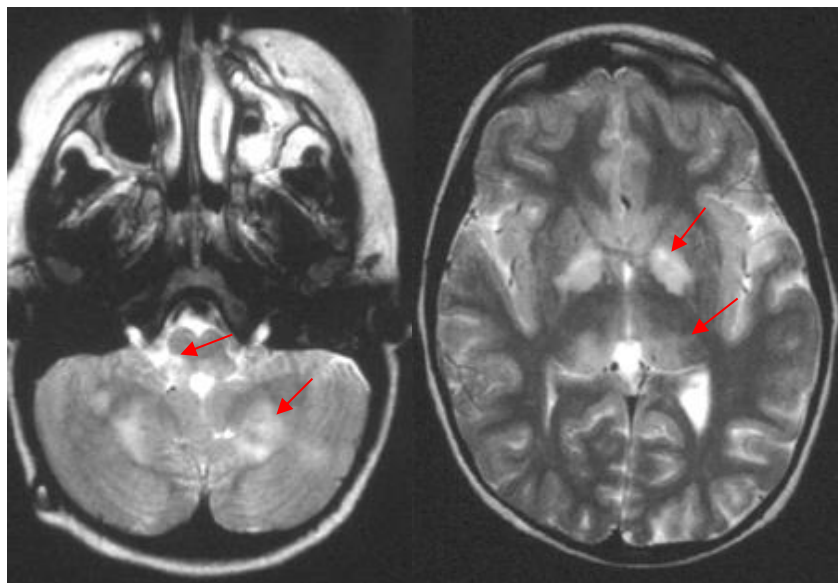
4.2. Les « Objets Brillants Non Identifiés »

Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sur l'IRM des patients NF1 sont les hypersignaux en T2 ou « OBNI » (« Objets Brillants Non Identifiés », « Unidentified Bright Objects », UBO), sans effet de masse ni prise de contraste au Gadolinium. Ces OBNI sont le plus souvent présents dans les ganglions de la base, les thalami, le tronc cérébral et la substance blanche cérébelleuse (Kraut et al., 2004 ; Hyman et al., 2007). Ces hyperintensités ne sont pas associées à des déficits neurologiques spécifiques (North, Hyman & Barton, 2002 ; Lopez Ferraz Filho et al., 2008) et sont présentes dans 40 à 90% des cas (Billingsley et al., 2002 ; Gill et al., 2006 ; Lopez Ferraz Filho et al., 2008 ; Moore et al., 2000 ; North et al., 1994 ; North, Hyman & Barton, 2002 ; Payne et al., 2010). Hyman et al. (2007) ont signalé que les OBNI différaient en termes de fréquence et d'intensité selon leur localisation. Selon ces auteurs, des lésions « diffuses » (aux contours mal définis) seraient plutôt

présentes dans le thalamus, le cervelet et le tronc cérébral, et des lésions « discrètes » (aux contours bien définis) dans les ganglions de la base et les hémisphères cérébraux.

Les OBNI ne font pas partie des critères diagnostiques de la NF1 établis par le NIH. Toutefois, Lopes Ferraz Filho et al. (2008) ont proposé de les inclure comme critère diagnostique de la NF1 (sensibilité 70%, spécificité 100%).

Pour certains auteurs, les OBNI s'accompagneraient d'un hypométabolisme dans le thalamus chez les patients NF1 (Hyman et al., 2007 ; Wang et al., 2000) qui contribuerait à des délais plus longs dans la transmission du signal dans le thalamus et participerait ainsi à des déficits neuropsychologiques. Pour d'autres auteurs (Barbier et al., 2011 ; North et al., 1994 ; Joy et al., 1995), les OBNI reflèteraient une anomalie de la myéline et/ou des cellules gliales (prolifération gliale avec hyperplasie ou dysplasie), principalement localisés dans les ganglions de la base et plus particulièrement dans la région capsulo-lenticulaire (Feldmann et al., 2010). Ces localisations étant en lien avec le cortex par l'intermédiaire des boucles thalamo-corticales, les OBNI seraient donc impliqués dans les fonctions cognitives, notamment attentionnelles, spatiales et visuelles.



OBNI visibles sur l'IRM d'un enfant atteint de NF1

Plusieurs études ont signalé une diminution de leur nombre, de leur taille et/ou de leur intensité avec l'âge (Gill et al., 2006 ; Hyman et al., 2003 ; Hyman et al., 2007 ; Payne et al., 2014), en particulier au niveau des ganglions de la base et du thalamus (Feldmann et al., 2010). En revanche, les OBNI situés dans le cervelet et la capsule interne seraient plus stables avec le temps (Feldmann et al., 2010). Dans l'étude longitudinale de Kraut et al. (2004) portant sur 12 enfants NF1, le nombre d'OBNI était élevé chez les plus jeunes, il diminuait entre 5 et 13 ans, puis il augmentait à nouveau

entre 12 et 14 ans pour atteindre le même niveau qu'au début. Enfin, selon certains auteurs, ces OBNI ne seraient pas retrouvés chez l'adulte NF1 (Hyman et al., 2003 ; North, Hyman & Barton, 2002). Toutefois, à notre connaissance, il existe peu d'études sur les OBNI chez l'adulte atteint de NF1.

- OBNI et neuropsychologie

Des différences dans les performances aux épreuves neuropsychologiques entre les patients NF1 sans OBNI (NF1/OBNI-) et les patients NF1 avec OBNI (NF1/OBNI+) ont été rapportées par plusieurs auteurs. Toutefois, d'autres auteurs n'ont pas trouvé d'association entre présence des OBNI et difficultés cognitives. Certains ont trouvé des indices de QI plus faibles dans le groupe NF1/OBNI+ que dans le groupe NF1/OBNI- (Feldmann et al., 2003 ; Hyman et al., 2003 ; Joy et al., 1995 ; North et al., 1994). Des scores plus faibles dans le groupe NF1/OBNI+ que dans le groupe NF1/OBNI- ont également été signalés lors de certaines épreuves évaluant notamment le langage, la motricité fine, l'attention, la mémoire, les compétences visuo-spatiales et exécutives (Feldmann et al., 2003 ; Joy et al., 1995 ; Moore et al., 2000 ; North et al., 1994). D'autres auteurs ont rapporté des différences entre les deux groupes uniquement en fonction de la localisation des OBNI (Chabernaud et al., 2009 ; Goh et al., 2004 ; Hachon, Iannuzzi & Chaix, 2011 ; Levine et al., 2006 ; Piscitelli et al., 2012), notamment un QI Total (QIT) et un QI Performance (QIP) plus bas chez les patients NF1/OBNI+ lorsque les OBNI étaient localisés dans le thalamus, des performances plus faibles en tapping chez les patients NF1/OBNI+ lorsqu'ils étaient situés dans le cervelet, des compétences visuo-motrices inférieures dans le groupe NF1/OBNI+ lorsqu'ils étaient localisés dans les noyaux gris centraux, des capacités visuo-constructives plus faibles dans le groupe NF1/OBNI+ lorsqu'ils étaient situés dans la région thalamo-striée, par rapport au groupe NF1/OBNI-, ainsi qu'une forte corrélation entre les performances visuo-spatiales et les OBNI chez les patients NF1. North et al. (1994) n'ont pas trouvé de scores significativement différents entre le groupe NF1/OBNI- et la population générale. Denckla et al. (1996) et Moore et al. (2000) ont rapporté une corrélation entre la présence ou le nombre d'hypersignaux, en particulier dans le thalamus, et les capacités cognitives des patients NF1. En revanche, Hyman et al. (2003) n'ont pas trouvé de corrélation entre la présence de ces hypersignaux au niveau des ganglions de la base et les performances cognitives. Malgré la diminution des hypersignaux à l'IRM, en particulier au niveau des ganglions de la base, Hyman et al. (2003) n'ont pas retrouvé une amélioration des performances cognitives chez les patients NF1 avec l'âge, contrairement à Feldmann et al. (2010) qui ont signalé une amélioration significative des indices de QI chez les patients NF1 dont les OBNI, situés dans les ganglions de la base et le thalamus, avaient diminué dans un délai de 3 ans.

D'autres auteurs n'ont pas trouvé de lien entre les OBNI (nombre, taille et/ou localisation) et les capacités cognitives (Bawden et al., 1996 ; Hyman et al., 2007 ; Legius et al., 1995 ; Moore et al., 1996 ; Roy et al., 2015).

Le lien entre les OBNI et les troubles neuropsychologiques n'est donc pas encore clairement établi, les résultats obtenus par les différentes études restent controversés. Notre travail de recherche va donc s'intéresser à ces OBNI et aux éventuelles corrélations entre ces hyperintensités et les résultats obtenus aux différentes épreuves neuropsychologiques.

5. Génétique

La NF1 est une maladie de transmission autosomique dominante et sa pénétrance est quasi complète vers 8 ans. Le gène *NF1*, identifié en 1989, localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2 et qui s'étend sur 350 kb, est un gène suppresseur de tumeurs, de grande taille, qui code pour une protéine cytoplasmique, la neurofibromine (Korf, 2002). La fréquence des néomutations est particulièrement élevée et près de la moitié des patients NF1 sont des cas sporadiques (Friedman, 1999 ; Pinson & Wolkenstein, 2005).

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'association phénotype/génotype clairement établie, y compris dans les formes familiales de la NF1. Sabbagh et al. (2009), dans leur étude des corrélations phénotypiques au sein de 275 familles atteintes de NF1, ont signalé l'absence d'influence du type de mutation sur la variabilité phénotypique chez les patients présentant des mutations restreintes au gène *NF1*. La sévérité de la maladie ne peut pas être prédite par la nature ou la localisation de la mutation dans le gène *NF1* (Luscan et al., 2014). Toutefois, Pasmant et al. (2010) ont rapporté, chez les patients porteurs de délétions de l'ensemble du locus *NF1*, l'existence d'un phénotype plus sévère que celui causé par des mutations intragéniques, avec une augmentation de la présence de difficultés d'apprentissages et d'une dysmorphie faciale. Ces auteurs ont également suggéré chez ces patients une susceptibilité accrue aux tumeurs malignes des gaines nerveuses.

Dans notre étude, une recherche génétique n'a été réalisée que chez 13 patients NF1. Compte tenu de la taille restreinte de cet échantillon, nous n'avons pas réalisé d'analyses approfondies. Les anomalies retrouvées étaient soit des mutations ponctuelles, soit des duplications, soit une grande délétion du gène *NF1*.

6. Diagnostic différentiel

6.1. La neurofibromatose segmentaire

La neurofibromatose segmentaire (ou NF5) se caractérise par les mêmes manifestations que la NF1 mais limitée à une région du corps (Jett & Friedman, 2010). Elle est secondaire à une mutation du gène *NF1* à l'origine d'une mosaïque somatique, c'est-à-dire à la présence chez un même individu de deux ou de plusieurs populations cellulaires différentes à la suite d'une anomalie génétique survenue après la fécondation (Pinson & Wolkenstein, 2005).

6.2. La maladie des tâches café au lait isolées

La maladie des tâches café au lait isolées (ou NF6) est une maladie génétique autosomique dominante qui ne comporte aucun autre signe clinique (au moins 6 tâches café au lait). Celles-ci peuvent apparaître dans la petite enfance, mais sont en général détectées après l'âge de 2 ans ; certaines peuvent disparaître avec l'âge. Cette pathologie est bénigne. Sa prévalence est inconnue et son étiologie incertaine. Certaines formes seraient dues à des mutations particulières du gène *NF1* (Wolkenstein, 2009).

6.3. Le syndrome de Legius

Ce syndrome est également appelé « syndrome NF1-like », puisque le gène responsable de cette entité a été découvert chez des patients ayant un diagnostic clinique de NF1 (Brems et al., 2007). Les patients atteints de cette maladie autosomique dominante, liée au gène *SPRED1*, ont des tâches café au lait multiples et des lentigines axillaires ou inguinales, mais n'ont pas d'OBNI, de nodules de Lisch, de neurofibromes ou de tumeurs du système nerveux central. Environ 50% des patients porteurs d'une mutation dominante de *SPRED1* présentent les critères diagnostiques cliniques de la NF1.

6.4. Les autres RASopathies

Le terme de « RASopathies » désigne des affections génétiques, également appelées syndromes neuro-cardio-facio-cutanés, liées à des anomalies de la voie RAS-MAPKinase et comportant des caractéristiques phénotypiques communes, notamment une dysmorphie faciale, des anomalies squelettiques, neurologiques, cardiaques et une prédisposition inconstante aux tumeurs (Pernet et al., 2014). Aux côtés de la NF1, on retrouve dans ce groupe : le syndrome LEOPARD, le syndrome de Noonan et le syndrome de Costello.

▪ Le syndrome LEOPARD

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante rare (environ 200 cas rapportés) dont le tableau clinique associe une dysmorphie, de nombreuses lentigines, des anomalies cardiaques et un retard mental. Une mutation du gène *PTPN11* est retrouvée dans environ 85 % des cas. La pénétrance est complète et l'expressivité est très variable. Le pronostic à long terme est bon. LEOPARD est un acronyme désignant les principaux signes de la maladie :

- des Lentigines multiples ;
- des anomalies de conduction Electrocardiographiques ;
- un hypertélorisme Oculaire ;
- une sténose Pulmonaire ;
- des Anomalies génitales ;
- un Retard de croissance ;
- et un Déficit auditif neurosensoriel.

Les autres signes fréquents sont des taches café au lait, des anomalies pulmonaires, une cryptorchidie (arrêt complet de la migration du testicule), un retard de puberté, une hypotonie, un léger retard du développement, une surdité neurosensorielle et des difficultés d'apprentissage (Sarkozy, Digilio & Dallapiccola, 2008). Ce syndrome présente de grandes ressemblances avec le syndrome de Noonan.

▪ Le syndrome de Noonan

Il s'agit d'une maladie génétique autosomique dominante décrite pour la première fois par la cardiopédiatre Jacqueline Noonan en 1963. Sa prévalence est de 1/2000 à 2500 individus. Son tableau clinique associe souvent une petite taille, un retard mental, une déformation sternale, des anomalies cardiaques congénitales, une faiblesse musculaire et une dysmorphie faciale. Des tâches

café au lait et des lentigines sont également retrouvées. Comme pour la NF1, il existe des formes sporadiques et des formes familiales, et l'expression de la maladie est très variable d'un individu à un autre, d'une famille à une autre. Dans 50% des cas, la maladie est due à une mutation du gène *PTPN11*, localisé sur le chromosome 12 et qui permet la fabrication de la tyrosine phosphatase, protéine impliquée dans la régulation des échanges d'informations entre les cellules et intervenant dans de nombreuses fonctions de l'organisme. D'autres mutations ont récemment été rapportées, notamment du gène *K-RAS* chez environ 5% des patients. Le diagnostic de la maladie est souvent tardif (entre 5 et 10 ans), en l'absence de conséquences pulmonaires ou cardiaques (Kissil et al., 2009 ; Verloes, Lyonnet & Keren, 2006).

- Le syndrome de Costello

Egalement appelé « syndrome facio-cutané-squelettique », le syndrome de Costello se manifeste dans les premiers mois de la vie par un retard de croissance, une dysmorphie faciale, des anomalies cutanées et cardiaques, ainsi qu'une déficience intellectuelle légère à modérée. La prévalence est inconnue et la littérature rapporte environ 150 cas. Cette maladie est due à une mutation *de novo* dans le gène *HRAS* (Kissil et al., 2009 ; Lacombe & Delrue, 2008).

6.5. Le syndrome de McCune-Albright

Cette maladie est caractérisée par des tâches café au lait, différentes de celles dans la NF1, par une dysplasie osseuse et une puberté précoce. La prévalence est estimée entre 1/100 000 à 1/1000 000 individus. La scoliose est fréquente et peut être évolutive dans ce syndrome, et dans 50% des cas, les patients présentent une atteinte rénale. Au niveau endocrinien, une hyperthyroïdie ou un excès d'hormone de croissance peuvent également être retrouvés. Ce syndrome est lié à une mutation du gène *GNAS* et son diagnostic est généralement clinique (Chapurlat, 2009).

6.6. La neurofibromatose de type 2

Il s'agit d'une maladie génétique autosomique dominante, nettement moins fréquente que la NF1 avec une incidence de 1/50 000. Le diagnostic est, comme pour la NF1, un diagnostic clinique. Les critères diagnostiques (tableau 2) ont été établis lors de la Conférence de Consensus du National Institute of Health (NIH) de Bethesda en 1988 (Pinson & Wolkenstein, 2005).

Tableau 2 : Critères diagnostiques de la NF2 (Bethesda, 1988)

-
- Présence de neurinomes de l'acoustique (nerf VIII) bilatéraux ;
 - Ou un parent du 1^{er} degré présentant une NF2 et la présence d'un neurinome de l'acoustique unilatéral ;
 - Ou un parent du 1^{er} degré présentant une NF2 et la présence de deux lésions parmi les suivantes : neurofibrome, méningiome, gliome, neurinome, opacités postérieures du cristallin
-

Les complications éventuelles sont une paralysie faciale, des tumeurs cérébrales, une surdité bilatérale, des tumeurs sous-cutanées, une cataracte, etc. Le traitement essentiellement proposé à l'heure actuelle est la chirurgie.

L'anomalie génétique responsable de cette maladie est située sur le gène *NF2* localisé en 22q12, qui code pour une protéine cytoplasmique sous-membranaire, la schwannomine, qui joue vraisemblablement un rôle dans l'adhésion cellulaire (Olschwang, 2002).

II. Aspects neuropsychologiques et comportementaux dans la NF1

Nous allons à présent nous intéresser aux aspects neuropsychologiques et comportementaux chez les patients atteints de NF1. Dans un premier temps, nous examinerons le profil neuropsychologique des enfants et adolescents NF1, rapporté par les différentes études, en commençant par l'efficacité intellectuelle et en poursuivant par les différentes fonctions cognitives, comme les fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptives, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. Nous analyserons également les difficultés d'apprentissages, touchant le langage oral, le langage écrit et les mathématiques, ainsi que les difficultés motrices fréquemment rencontrées chez les patients NF1. Dans un second temps, nous nous intéresserons au profil comportemental de ces patients, en abordant notamment le Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) et l'autisme dans cette population. Nous examinerons ensuite les données de la littérature concernant la qualité de vie et l'impact de la maladie chez les enfants et adolescents NF1. Enfin, nous ferons le point sur le profil neuropsychologique et comportemental des patients NF1 selon la forme de la maladie (sporadique versus familiale).

1. Profil neuropsychologique

1.1. Efficacité intellectuelle globale

De manière générale, les patients atteints de NF1 ont une efficacité intellectuelle située dans la zone moyenne à normale faible (Billingsley et al., 2004 ; Descheemaeker et al., 2005 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman et al., 2003 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Krab et al., 2008 ; Legius et al., 1995 ; North et al., 1994 ; Payne et al., 2011 ; Roy et al., 2010 ; Sangster et al., 2010). Toutefois, les enfants NF1 obtiennent un QI significativement inférieur à celui des sujets témoins tout-venant ou issus de leur fratrie (Billingsley et al., 2003 ; Cutting et al., 2000 ; Dilts et al., 1996 ; Feldmann et al., 2003 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman, Shores & North, 2005). Une déficience intellectuelle, de sévérité variable, est retrouvée dans environ 6% des cas, ce qui est plus élevé que dans la population générale (Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Ozonoff, 1999).

Plusieurs études ont trouvé une dissociation entre les performances verbales et non verbales des patients NF1. Certains auteurs ont signalé un QI Verbal (QIV) supérieur au QI Performance (QIP) chez les enfants NF1 en faveur des compétences verbales (Eliason, 1986 ; Legius et al., 1994 ; Lidzba et al., 2012). D'autres ont rapporté, au contraire, un QIP supérieur au QIV (Moore et al., 1994 ; Moore et al., 1996). La plupart des études n'ont, quant à elles, pas retrouvé de dissociation entre le QIV et le QIP des enfants NF1, quelle que soit la taille de leur échantillon ou l'âge des patients NF1 (Descheemaeker et al., 2005 ; Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman et al., 2003 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Krab et al., 2008 ; Roy et al., 2010 ; Sangster et al., 2010).

L'efficacité intellectuelle moyenne des patients NF1 est relativement préservée, mais les résultats des différentes études diffèrent quant à la présence ou non d'une dissociation entre leurs aptitudes verbales et non verbales, et au profit de quel domaine.

1.2. Troubles neuropsychologiques spécifiques

Des troubles cognitifs spécifiques, touchant différents domaines, ont été rapportés chez les enfants et adolescents atteints de NF1 (Lehtonen et al., 2013 ; Levine et al., 2006).

▪ Fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptives

Les troubles visuo-spatiaux sont les plus fréquemment rapportés par les études. L'épreuve de *Jugement de l'orientation de lignes de Benton* (*Judgment of Line Orientation test, JLO*, Benton, Varney & Hamsher, 1976) apparaît comme le test le plus sensible aux troubles visuo-spatiaux des patients NF1 (Schrimsher et al., 2003), avec un déficit retrouvé lors de cette épreuve dans environ 80% des cas (Levine et al., 2006). Plusieurs études ont mis en évidence des scores significativement plus bas au *JLO* chez les enfants NF1 comparativement à des sujets témoins tout-venant ou à leurs frères et sœurs non atteints (Billingsley et al., 2003 ; Clements-Stephens et al., 2008 ; Dilts et al., 1996 ; Duarte et al., 2012 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Mazzocco et al., 1995 ; Moore et al., 2000 ; Payne et al., 2012). Dans l'étude de De Winter et al. (1999) incluant 113 enfants NF1 âgés de 6 à 15 ans, un déficit dans le domaine visuo-perceptif, évalué notamment par le *JLO*, était retrouvé dans 37.5% des cas. Il s'agissait du pourcentage le plus élevé de difficultés rencontrées par les enfants NF1 après les difficultés d'apprentissage. Le test de *Reconnaissance-Discrimination* de figures (*Recognition – Discrimination Test*, Satz & Fletcher, 1982) est une autre épreuve visuo-spatiale fréquemment utilisée dans les études. Plusieurs auteurs ont trouvé des scores obtenus par les enfants NF1 lors de cette épreuve significativement inférieurs à ceux des sujets témoins (Billingsley et al., 2003 ; De Winter et al., 1999 ; Schrimsher et al., 2003). En revanche, pour

Moore et al. (2000), les scores obtenus à ce test ne différaient pas significativement entre les 52 patients NF1 et les 19 sujets témoins de leur étude. Selon Brewer, Moore & Hiscock (1997), cette épreuve paraît toutefois moins pertinente que le *JLO* pour mettre en évidence les difficultés visuo-spatiales des enfants NF1.

Les résultats varient selon les études et en fonction des épreuves visuo-perceptives utilisées. Diltz et al. (1996) ont trouvé des scores significativement plus faibles à un ensemble d'épreuves visuo-perceptives (*Test of Visual Perceptual Skills*) chez 20 patients NF1 âgés de 6 à 16 ans comparativement à 20 sujets témoins issus de leurs fratries. Pour Hyman, Shores & North (2005), les scores des enfants NF1 étaient significativement inférieurs à ceux des sujets témoins pour toutes les tâches visuo-perceptives, notamment aux subtests *Line Orientation* et *Gap Match* du *BORB* (*Birmingham Object Recognition Battery*, Riddoch & Humphreys, 1993). De même, Clements-Stephens et al. (2008) ont trouvé chez 13 enfants NF1 des scores significativement plus faibles aux subtests *Position dans l'espace* et *Complétion de figures* du *DTVP-2* (*Developmental Test of Visual Perception – Second Edition*, Hammill, Pearson & Voress, 1993), ce qui n'avait pas été le cas de Mazzocco (2001) pour 11 enfants NF1 âgés de 5 à 7 ans comparativement à 66 sujets témoins inclus dans leur étude. De même, Clements-Stephens et al. (2008) n'ont pas rapporté de différence significative entre les patients NF1 et les sujets témoins au *Hooper Visual Organization Test* (VOT, Hooper, 1958).

▪ Mémoire

Certaines études ont signalé des difficultés mnésiques chez les enfants NF1 (Bawden et al., 1996 ; Billingsley et al., 2003, Bonnemaïson et al., 2006 ; Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Krab et al., 2008). Il semblerait toutefois que les performances mnésiques de ces enfants soient corrélées à leur niveau d'efficacité intellectuelle (Levine et al., 2006).

Ferner, Hughes & Weinman (1996) ont rapporté des difficultés en mémoire verbale à court terme et à long terme chez 103 enfants NF1 comparés à 105 sujets témoins.

Afin d'évaluer les capacités mnésiques de 81 enfants NF1, Hyman, Shores & North (2005) ont utilisé une épreuve de mémoire épisodique permettant d'analyser les capacités d'encodage et de stockage à court et long terme d'informations verbales (*California Verbal Learning Test for Children*, Delis et al., 1994). Ils n'ont pas trouvé de différence significative entre les patients NF1 et les sujets témoins au niveau de leurs performances mnésiques. Une tendance était toutefois signalée en ce qui concernait les capacités en mémoire verbale à long terme : les sujets témoins obtenaient de

meilleures performances que les enfants NF1. De plus, les performances mnésiques en modalité visuelle ne différaient pas entre les patients NF1 et les sujets témoins.

En ce qui concerne la mémoire de travail auditivo-verbale, majoritairement évaluée par les épreuves d'empans (en particulier, le subtest *Mémoire des chiffres* des échelles de Wechsler), Hyman, Shores & North (2005) n'ont pas trouvé de différence significative entre les patients NF1 et les sujets témoins. De même, Martin et al. (2011) ont rapporté des performances en mémoire de travail situées globalement dans les normes pour les 53 enfants NF1 inclus dans leur étude.

Selon Hofman et al. (1994), les performances des enfants NF1 étaient significativement inférieures à celles de leurs frères et sœurs au *Rappel de la Figure complexe de Rey*. Ses résultats ont également été rapportés par Descheemaeker et al. (2005) : les 17 enfants NF1 de leur échantillon, âgés de 7 à 11 ans, obtenaient des scores inférieurs à la moyenne lors cette épreuve.

▪ Attention et fonctions exécutives

Des difficultés attentionnelles sont fréquemment rapportées chez les enfants NF1 par de nombreuses études (Gilboa et al., 2011 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; North, Hyman & Barton, 2002 ; Payne et al., 2011 ; Watt, Shores & North, 2008).

Plusieurs études ont signalé des capacités d'attention soutenue plus faibles chez les enfants NF1 (Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Isenberg et al., 2013). Ferner, Hughes & Weinman (1996) ont rapporté chez 59 enfants NF1, des performances d'attention soutenue significativement inférieures à celles des 82 sujets témoins, avec un nombre d'erreurs (omissions et fausses alarmes) plus important dans le groupe NF1. Dans l'étude de Hyman, Shores & North (2005), les enfants NF1 obtenaient également des performances plus faibles que les sujets témoins lors des épreuves de contrôle attentionnel et d'attention soutenue de la *TEA-Ch (Test of Everyday Attention for Children)*, Manly et al., 1998). De plus, leurs performances lors de ces épreuves n'étaient pas corrélées au QI. En revanche, leurs scores aux épreuves d'attention sélective et d'attention divisée n'étaient pas significativement différents de ceux obtenus par le groupe contrôle. Isenberg et al. (2013) ont signalé que les enfants NF1 présentaient des déficits spécifiques dans certains domaines de l'attention, notamment l'attention auditive soutenue et divisée, l'attention visuelle soutenue et l'inhibition de réponses.

Une altération des fonctions exécutives chez les enfants NF1 a été rapportée par plusieurs auteurs. Hofman et al. (1994) ont signalé des difficultés de catégorisation et de flexibilité mentale chez les enfants NF1 comparés à leur fratrie en utilisant le *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*,

Heaton, 1981). Ferner, Hughes & Weinman (1996) et Descheemaeker et al. (2005) ont rapporté un défaut d'inhibition chez les enfants NF1 en utilisant le *Test de Stroop (Stroop-Colour-Word Test, Hammes, 1978)*, tout comme Rowbotham et al. (2009) qui ont également trouvé un déficit du contrôle cognitif chez les 16 adolescents NF1 inclus dans leur étude. Pour Hyman, Shores & North (2005), les enfants NF1 obtenaient des scores significativement inférieurs à ceux des sujets témoins lors de l'épreuve de planification *Tour de Londres* (Krikorian, Bartok & Gay, 1994) et de l'épreuve de catégorisation *Children's Category Test* (Boll, 1997). En revanche, dans cette même étude, les capacités de fluence verbale des enfants NF1 ne différaient pas significativement de celles des sujets témoins. De plus, ces auteurs ont signalé que les troubles exécutifs présents chez les patients NF1 étaient très corrélés au QI et qu'une fois le QI contrôlé, les performances de ces patients ne différaient pas de celles des sujets témoins. Roy et al. (2010) ont également trouvé des performances chez 36 enfants NF1 significativement inférieures à celles des 36 sujets témoins lors de différentes épreuves de planification (*Labyrinthes du WISC-III*, Wechsler, 1996 ; *Tour de la NEPSY*, Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003). De plus, pour ces auteurs, les capacités exécutives de leurs patients, en particulier de planification, n'étaient pas liées au QI ni à leurs compétences visuo-spatiales. Les récents résultats rapportés par Roy et al. (2014) étaient en faveur de l'existence d'un déficit exécutif spécifique dans la NF1, avec une dissociation entre des capacités de flexibilité altérées et un contrôle attentionnel (ou shifting) préservé chez 30 patients NF1 comparés à 60 sujets témoins.

Les enfants NF1 obtiennent des scores cliniquement significatifs à la *BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function, Gioia et al., 2000) Versions Parents et Enseignants* (Gilboa et al., 2011 ; Gilboa et al., 2014 ; Payne et al., 2011 ; Pride, Payne & North, 2012), qui est un questionnaire permettant d'évaluer les capacités attentionnelles et exécutives dans la vie quotidienne. Toutefois, les corrélations entre les scores obtenus aux épreuves neuropsychologiques spécifiques évaluant les capacités attentionnelles ou les fonctions exécutives et les difficultés rapportées par les parents grâce aux questionnaires sont faibles (Payne et al., 2011 ; Isenberg et al., 2013).

En résumé, les différentes études ont clairement mis en évidence la présence d'un trouble visuo-spatial (par exemple, lors du jugement de l'orientation de lignes) chez les patients NF1. En revanche, les résultats des différentes études sont plus controversés en ce qui concerne les autres domaines cognitifs, notamment les fonctions visuo-perceptives (par exemple, reconnaissance/discrimination de formes), les fonctions exécutives, la mémoire et l'attention. Certains auteurs ont rapporté des performances plus faibles chez les patients NF1 que chez les sujets témoins lors d'épreuves visuo-perceptives, attentionnelles (en particulier d'attention soutenue) et

exécutives, et que ces résultats n'étaient pas corrélés au QI. En revanche, d'autres auteurs ont trouvé des corrélations entre le QI et les capacités exécutives et mnésiques des patients NF1.

1.3. Difficultés d'apprentissage

Les difficultés d'apprentissage sont rapportées dans plus de 50% des cas chez les enfants atteints de NF1 et constituent la complication majeure de cette maladie avec un retentissement tout au long de la vie, notamment sur la scolarité, la qualité de vie et l'insertion professionnelle de ces patients (Bonnemaison et al., 2006 ; Brewer, Moore & Hiscock, 1997 ; Descheemaeker et al., 2005 ; Feldmann et al., 2003 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; North et al., 1997). Elles nécessitent des prises en charge adaptées, des aménagements de la scolarité voire des orientations plus spécifiques au sein de classes ou d'établissements spécialisés. Elles doivent donc être dépistées précocement afin de mettre en place les aides et soutiens nécessaires à l'enfant, à la fois sur le plan éducatif, scolaire, psychologique et rééducatif.

Selon Hyman, Shores & North (2005), plus de 50% des 81 enfants NF1, âgés de 8 à 16 ans, inclus dans leur étude, présentaient des difficultés d'apprentissage touchant au moins un domaine (lecture, orthographe, mathématiques) comparé à seulement 17% des 49 sujets témoins.

▪ Langage oral

Les enfants NF1 peuvent présenter un retard d'acquisition du langage (Haynes, Kirwan & McCrohan, 2011). Le langage oral peut être perturbé chez certains enfants NF1, qui présentent notamment une voix nasonnée, des difficultés de régulation de la hauteur de leur voix, une mauvaise intonation ou des difficultés phonologiques (Alivuotila et al., 2010). Mazzocco et al. (1995) ont rapporté des difficultés phonologiques chez les enfants NF1 comparés à leur fratrie. Cosyns et al. (2012) ont quant à eux signalé des difficultés d'articulation chez les enfants NF1.

Selon Hyman, Shores & North (2005), les deux versants, expressif et réceptif, du langage oral sont touchés chez les enfants NF1 comme le montre leurs performances aux subtests *Expression orale* et *Compréhension orale* du *Wechsler Individual Achievement Test (WIAT, Wechsler, 1992)*. Le subtest le plus échoué aux échelles d'intelligence de Wechsler est le subtest *Vocabulaire* qui consiste à définir des mots (Hofman et al., 1994 ; Hyman, Shores & North, 2005). Clements-Stephens et al. (2008) ont signalé des performances plus faibles chez les enfants NF1 comparés à des sujets témoins en compréhension orale.

Billingsley et al. (2003) ont montré que le stock lexical passif des enfants NF1, évalué notamment par *l'Echelle de vocabulaire en images Peabody (EVIP, Dunn, Theriault-Whalen & Dunn, 1993)*, était significativement plus faible que chez les sujets témoins tout-venant. En revanche, Hyman et al. (2003) n'ont pas retrouvé cette différence lorsqu'ils ont comparé les performances des enfants NF1 à celles de leurs frères et sœurs.

- Langage écrit

Des troubles du langage écrit sont rapportés dans la littérature chez les enfants NF1 (Dilts et al., 1996 ; Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; North et al., 1994 ; Watt, Shores & North, 2008). Pour North et al. (1994), 45% des enfants NF1 de leur échantillon présentaient un retard de deux ans en lecture et près d'un tiers présentait un retard de deux ans en orthographe. Hofman et al. (1994) ont également trouvé des difficultés en lecture et en orthographe dans leur échantillon de 12 enfants NF1 âgés de 6 à 16 ans.

Cutting et al. (2000) ont comparé trois groupes d'enfants : des enfants NF1, des enfants présentant des difficultés d'apprentissage et des sujets témoins. Dans leur étude, les enfants NF1 et ceux présentant des difficultés d'apprentissage obtenaient des performances similaires en lecture, mais inférieures à celles du groupe contrôle. En revanche, les enfants NF1 avaient des compétences non verbales inférieures à celles des enfants présentant des difficultés d'apprentissage.

Les résultats des études concernant les compétences en déchiffrement, en compréhension de lecture, en transcription et en orthographe des enfants NF1 sont controversés. Plusieurs études ont signalé des performances en déchiffrement plus faibles chez les enfants NF1 que chez les sujets témoins tout-venant ou issus de leur fratrie (Billingsley et al., 2003 ; Clements-Stephens et al., 2008 ; Cutting et al., 2000 ; Dilts et al., 1996 ; Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Mazzocco et al., 1995 ; Moore et al., 2000). D'autres n'ont pas trouvé de différence (Billingsley, Jackson & Slopis, 2004 ; Hyman et al., 2003 ; Mazzocco, 2001). Plusieurs auteurs ont rapporté que les enfants NF1 avaient des performances plus faibles en compréhension de lecture que des sujets témoins tout-venant ou issus de leur fratrie (Billingsley, Jackson & Slopis, 2004 ; Clements-Stephens et al., 2008 ; Cutting et al., 2000 ; Mazzocco et al., 1995 ; North et al., 1994). En revanche, Billingsley et al. (2002) n'ont pas retrouvé de différence. En ce qui concerne l'orthographe et la transcription, Moore et al. (2000), Hyman et al. (2003) et Barton & North (2004) ont trouvé des scores significativement plus faibles en orthographe chez les enfants NF1 comparés aux sujets témoins. D'autres études ont rapporté que les enfants NF1 n'obtenaient pas de performances

significativement différentes de celles des sujets témoins lors des épreuves évaluant l'orthographe (Billingsley et al., 2002 ; Mazzocco et al., 1995).

- Mathématiques

Certaines études ont trouvé que les compétences mathématiques pouvaient être altérées chez les enfants NF1 (De Winter et al., 1999 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Mazzocco, 2001 ; Moore et al., 2000 ; Moore, 2009). En revanche, selon Hofman et al. (1994), lorsque le QI était contrôlé, les enfants NF1 n'obtenaient pas de performances en mathématiques significativement inférieures à celles de leur fratrie.

Plusieurs auteurs ont rapporté que les enfants NF1 obtenaient des scores aux épreuves de calcul significativement inférieurs à ceux des sujets témoins tout-venant ou issus de leur fratrie (Billingsley et al. 2003 ; Cutting et al., 2000 ; Dilts et al., 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Mazzocco et al., 1995 ; Mazzocco, 2001). Pour North et al. (1994), plus d'un quart des patients NF1 présentaient des performances déficitaires en calcul. En revanche, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette différence (Billingsley et al., 2002 ; Billingsley, Jackson & Slopis, 2004 ; Hyman et al., 2003).

Les résultats des études semblent moins controversés en ce qui concerne la résolution de problèmes : les enfants NF1 obtiennent des performances dans ce type de tâche significativement inférieures à celles des sujets témoins tout-venant ou issus de leur fratrie (Billingsley et al., 2002 ; Billingsley, Jackson & Slopis, 2004 ; Cutting et al., 2000 ; Mazzocco et al., 1995).

En résumé, les études ont montré que plus de la moitié des enfants NF1 présentaient des difficultés d'apprentissage, pouvant toucher le langage oral (notamment l'articulation, la phonologie, le lexique), le langage écrit (lecture, compréhension et transcription) et les mathématiques (calcul et résolution de problèmes). Toutefois, les résultats des différentes études varient selon les auteurs et selon la méthode utilisée pour définir et évaluer les difficultés d'apprentissage.

1.4. Difficultés motrices

- Motricité globale

Une maladresse est fréquemment rapportée chez les enfants et adolescents NF1 (Cnossen et al., 1998 ; Korf, 2002 ; Levine et al., 2006), ainsi que des problèmes d'équilibre et des difficultés de coordination (Champion et al., 2014 ; Haynes, Kirwan & McCrohan, 2011 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Johnson et al., 2010 ; Kayl & Moore, 2000 ; North et al., 1995). Selon North et al. (1995), des troubles sévères de la coordination étaient présents chez un tiers des enfants NF1. Johnson et al.

(2010) ont signalé des compétences motrices altérées chez les enfants NF1, en particulier au niveau de l'équilibre, de la coordination des membres supérieurs, de l'agilité et de la vitesse à la course. Ces résultats ont été retrouvés par Champion et al. (2014), qui ont également rapporté des corrélations significatives entre ces compétences motrices et l'Indice de Raisonnement Perceptif (IRP) des échelles de Wechsler. Selon Haynes, Kirwan & McCrohan (2011), les enfants NF1 pouvaient présenter une mauvaise coordination globale et des difficultés à la marche associées à des problèmes d'équilibre.

- Motricité fine

Les compétences en dextérité manuelle chez les enfants NF1 diffèrent selon les études. Moore et al. (2000) et Billingsley et al. (2003) n'ont pas trouvé de différence significative au niveau des scores obtenus au *Grooved Pegboard* (Trites, 1989), permettant d'évaluer la dextérité manuelle, entre les enfants NF1 et les sujets témoins. En revanche, North et al. (1995) ont signalé des difficultés en dextérité manuelle chez les enfants NF1. De même, Hyman, Shores & North (2005) ont rapporté des scores significativement plus bas chez 81 patients NF1, âgés de 8 à 16 ans, comparativement aux 49 sujets témoins de leur étude, mais uniquement lorsque l'exercice était réalisé avec la main dominante. Selon ces auteurs, les difficultés rencontrées par les enfants NF1 en motricité fine se manifestaient à la fois au niveau de la coordination et de la vitesse de réalisation. Ils ont également trouvé une corrélation entre les capacités de coordination motrice et le QI Performance (QIP), ainsi qu'entre la vitesse et le Quotient de Vitesse de Traitement (QVT) chez les enfants NF1. Krab et al. (2011) ont rapporté qu'il existait un retard des acquisitions en motricité fine chez les enfants NF1.

Moore et al. (2000) n'ont pas trouvé de scores significativement différents chez les enfants NF1 comparés à des sujets témoins lors d'une épreuve de tapping digital (*Finger Tapping*), utilisée pour évaluer les habiletés en motricité fine. En revanche, pour Billingsley et al. (2003), les enfants NF1 obtenaient des scores significativement plus faibles que les sujets témoins dans cette même épreuve.

- Compétences visuo-motrices et écriture

Descheemaeker et al. (2005) ont rapporté des difficultés d'intégration visuo-motrice chez 17 enfants NF1 âgés de 7 à 11 ans. Krab et al. (2011), dans leur étude portant sur 70 enfants NF1, ont trouvé que les enfants NF1 obtenaient des scores significativement inférieurs à ceux des 19 sujets témoins à l'épreuve de copie de formes géométriques de la *Beery VMI* (*Beery Developmental Test of Visual Motor Integration*, Beery & Beery, 2004) permettant d'évaluer la coordination en motricité fine et l'intégration visuo-motrice. Les enfants NF1 commettaient davantage d'erreurs de copie que

les sujets témoins. L'analyse de ces erreurs de copie montrait qu'environ la moitié de celles-ci était liée à des difficultés de coordination en motricité fine plutôt qu'à des difficultés visuo-spatiales, et ceci concernait à la fois le groupe de patients NF1 et le groupe des témoins. Les auteurs n'ont pas trouvé d'effet de l'âge ou du QI sur les compétences visuo-motrices des enfants NF1. Cependant, d'autres études n'ont pas rapporté de différence significative entre les scores obtenus à ce test par les enfants NF1 et ceux obtenus par des sujets témoins tout-venant ou issus de leurs fratries (Mazzocco, 2001 ; Moore et al., 2000).

Les capacités visuo-motrices des enfants NF1 sont fréquemment évaluées dans les études par *la Copie de la Figure complexe de Rey* (Osterreith, 1944). Plusieurs auteurs ont rapporté que les enfants NF1 obtenaient des scores lors de cette épreuve significativement inférieurs à la moyenne de leur classe d'âge ou à ceux de leurs frères et sœurs (Descheemaeker et al., 2005 ; Hofman et al., 1994 ; Mazzocco et al., 1995). Pour Hyman, Shores & North (2005), 59% des enfants NF1 échouaient à cette tâche contre 17% des sujets témoins.

De plus, Lasker, Denckla & Zee (2003) ont signalé des difficultés dans la survenue et la latence des saccades oculaires chez les enfants NF1 par rapport à des sujets témoins, ce qui pouvait affecter leurs capacités d'intégration visuo-motrice.

Enfin, des problèmes d'écriture sont rapportés chez les enfants NF1. Gilboa et al. (2010) ont analysé l'écriture de 30 enfants NF1 âgés de 8 à 16 ans au moyen de la *Beery VMI* (Beery & Beery, 2004), de la copie d'un paragraphe et de la production d'un texte libre. Les enfants NF1 obtenaient des scores significativement inférieurs à ceux des sujets témoins à la *Beery VMI* (Beery & Beery, 2004). De plus, l'écriture des enfants NF1 était moins lisible, moins bien organisée, et elle comprenait davantage d'erreurs de copie et de lettres illisibles que celle des témoins. Gilboa et al. (2014) se sont appuyés sur les résultats de Volman, van Schendel & Jongmans (2006) qui avaient montré que l'écriture nécessitait la mise en jeu de deux types de processus qui interagissaient continuellement : les processus perceptifs et moteurs de bas niveau (perception visuelle, coordination motrice, intégration visuo-motrice) et les processus cognitifs de haut niveau (organisation visuo-spatiale, mémoire visuelle, compétences verbales). Gilboa et al. (2014) ont montré que les enfants NF1 obtenaient des scores significativement plus faibles que les témoins à la fois lors des épreuves mettant en jeu des processus de bas niveau et celles nécessitant des processus de haut niveau, notamment la planification et le langage.

En résumé, plusieurs études ont rapporté la présence de difficultés en motricité globale chez les patients NF1, en particulier au niveau de la coordination et de l'équilibre. Cependant, les résultats des différentes études évaluant la motricité fine varient en ce qui concerne la dextérité manuelle, le tapping digital et l'intégration visuo-motrice. Seules les faibles performances lors de la *Copie de la Figure de Rey* chez les patients NF1 ont été confirmées par plusieurs auteurs. Enfin, les difficultés rencontrées par les enfants et adolescents NF1 au niveau du graphisme et de l'écriture, et rapportées par certaines études, restent à confirmer.

▪ Les syncinésies

Dans notre travail de recherche, nous avons choisi d'analyser spécifiquement les syncinésies chez les patients NF1, compte tenu du lien établi par certaines études entre ces mouvements et les difficultés d'apprentissage. De plus, d'un point de vue clinique, il nous est apparu que les patients NF1 présentaient davantage de syncinésies et que celles-ci semblaient persister plus tardivement par rapport à des enfants du même âge. Il nous paraît donc indispensable de pouvoir confirmer cette impression clinique et de confronter nos résultats à ceux rapportés dans la littérature.

Les syncinésies sont définies comme « des contractions ou des mouvements intéressant un ou plusieurs groupes musculaires alors qu'un mouvement actif ou réflexe a lieu dans une autre partie du corps ». Ces mouvements sont habituellement présents dans l'enfance et ont tendance à diminuer avec l'âge (Barral, Albaret & Hauert, 2009). Elles peuvent avoir une signification neurologique après une lésion cérébrale ou chez l'enfant à faible poids de naissance. Les syncinésies d'imitation sont fréquentes chez l'enfant présentant une hémiplégie et elles peuvent également être retrouvées chez les enfants présentant des troubles spécifiques des apprentissages, tels qu'un TDAH, un trouble de l'acquisition de la coordination (TAC), une dyslexie, ou encore chez les enfants à haut potentiel. Shaywitz et al. (1984) ont rapporté que les enfants normaux présentaient significativement moins de syncinésies que les enfants à haut potentiel ou que ceux présentant des difficultés d'apprentissage.

Les syncinésies sont, en général mais pas de manière systématique, plus fréquentes lorsque la main non dominante réalise le mouvement : chez les sujets droitiers, elles sont plus fréquentes au niveau de la main droite qu'au niveau de la main gauche (De Ajuriaguerra, 2002).

La classification adoptée par De Ajuriaguerra et Stambak (1955) permet de différencier *les syncinésies d'imitation*, qui sont des mouvements ou des ébauches de mouvements, identiques ou différents, du membre opposé passif, et *les syncinésies toniques*, consistant en un raidissement du membre passif avec augmentation du tonus musculaire.

L'évolution des syncinésies chez l'enfant tend vers une diminution voire une disparition de celles-ci avec l'âge. Toutefois, ce processus n'est ni homogène ni linéaire. De même, l'intensité des syncinésies a tendance à diminuer avec l'âge mais également de façon non homogène. Il existe une grande variabilité entre les individus, ainsi qu'un effet du sexe : les syncinésies ont tendance à diminuer plus précocement chez les filles que chez les garçons (Largo et al., 2001). Pour Stambak (1960), les syncinésies d'imitation sont importantes vers 6-8 ans, elles s'atténuent fortement vers 9-10 ans pour disparaître normalement vers 12 ans. Connolly et Stratton (1968) ont quant à eux rapporté que des syncinésies d'imitation étaient présentes chez plus de 95 % des enfants de 5 ans, et chez seulement 4 % des adolescents de 15 ans. Pour Denckla (1985), ces syncinésies d'imitation, retrouvées notamment lors d'une épreuve de tapping des doigts, pouvaient persister jusqu'à l'âge de 13 ans, avec toutefois une grande variabilité interindividuelle pour les mouvements séquentiels.

De Ajuriaguerra (2002) a examiné 25 enfants témoins âgés de 6 à 14 ans et 55 enfants dyslexiques afin d'apprécier l'évolution des syncinésies en fonction de l'âge. Il a montré que, chez les enfants normaux, ceux âgés de 6, 7 et 8 ans présentaient d'importantes syncinésies, avec toutefois des différences interindividuelles pour les enfants du même âge. Les enfants de 9 et 10 ans présentaient des syncinésies beaucoup moins nombreuses et les différences entre enfants du même âge s'étaient estompées. Les enfants de 12 ans et plus ne présentaient quant à eux pratiquement plus de syncinésies. Il a également signalé une différence dans l'évolution des syncinésies d'imitation, qui disparaissaient peu à peu au cours de l'évolution, et celle des syncinésies toniques qui existaient à tout âge chez un certain nombre d'individus. En ce qui concerne le groupe des enfants dyslexiques, 80% obtenaient des résultats comparables à ceux du groupe contrôle. Les autres (20%) présentaient quant à eux des syncinésies très importantes et échouaient à un certain nombre d'épreuves motrices, notamment d'habiletés manuelles. Nous pouvons donc nous poser la question de l'existence d'un lien entre la présence de syncinésies et les performances motrices chez les enfants dyslexiques.

L'explication de la présence de ces syncinésies repose à la fois sur la décussation ou non des fibres motrices en provenance du cortex moteur primaire au niveau du tronc cérébral (voie cortico-spinale), et sur le rôle du corps calleux dans la communication inter-hémisphérique. La décussation des fibres assure le contrôle par l'hémisphère controlatéral de tous les mouvements volontaires d'un côté du corps. La maturation des faisceaux cortico-spinaux se déroule pendant l'embryogénèse jusqu'à la première année de vie extra-utérine, et coïncide avec l'apparition des premiers mouvements volontaires et la disparition des réflexes dits archaïques. L'apparition du corps calleux, qui constitue le plus important faisceau de fibres commissurales reliant les régions homotopiques

des deux hémisphères, est liée à l'évolution du néocortex responsable des fonctions supérieures chez l'homme (Mayer, 2002). Les fibres calleuses se forment pendant l'embryogenèse. Après la naissance, un phénomène de perte sélective progressive va se produire, suivie de la myélinisation du corps calleux qui entraîne une augmentation du volume de celui-ci.

Les syncinésies considérées au départ par certains auteurs comme l'expression d'un déficit ou d'une malformation neurologique ou comme un indice de retard dans la maturation neurologique, sont aujourd'hui expliquées par un dysfonctionnement (dans le cas de pathologies) ou une immaturité (dans le cas de troubles développementaux) des systèmes neuromoteurs et résulteraient d'un mauvais équilibre entre processus d'activation (du côté du mouvement volontaire) et d'inhibition (du côté où apparaissent les syncinésies).

Shaywitz et al. (1984) ont signalé la présence de syncinésies lors d'épreuves de tapping de doigts à la fois chez des enfants présentant des difficultés d'apprentissages (lecture, mathématiques) et chez des enfants précoces. Toutefois, selon les auteurs, il s'agit de mécanismes différents qui interviendraient en termes de sur ou sous-stimulations neuronales.

Mostofsky et al. (2006) ont utilisé l'IRM fonctionnelle chez 14 enfants TDAH ($QI \geq 85$) et 13 sujets témoins appariés selon l'âge et le sexe, lors d'une tâche de tapping séquentiel de doigts. Les deux groupes ne différaient pas quant aux temps mis pour réaliser cinq séquences complètes ni dans le pourcentage de présence de syncinésies d'imitation quelle que soit la main utilisée. En revanche, les auteurs ont rapporté une plus faible activation chez les enfants TDAH dans le cortex moteur primaire que chez les témoins, ainsi qu'une légère activation dans le cortex moteur primaire controlatéral au cours de la tâche quelle que soit la main utilisée chez les enfants TDAH. Une des explications données par les auteurs serait que l'activation du cortex moteur primaire serait insuffisante pour permettre le recrutement neuronal engendrant l'inhibition interhémisphérique transcallosale, conduisant ainsi à l'apparition de syncinésies d'imitation.

La présence de syncinésies chez l'enfant, qui a souvent été associée aux difficultés d'apprentissage, n'a pas été étudiée chez l'enfant atteint de NF1. Dans notre travail de recherche, nous souhaitons donc étudier les syncinésies d'imitation chez les patients NF1, au moyen d'une épreuve de tapping digital, utilisée dans plusieurs études. Nous nous intéresserons donc à la présence et à l'évolution de ces mouvements avec l'âge chez les enfants NF1, que nous comparerons à une population témoin.

2. Difficultés de comportement

2.1. Le Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH)

Le Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) représente la comorbidité psychiatrique la plus fréquente dans la NF1 (Garg et al., 2013 ; Haynes, Kirwan & McCrohan, 2011) et il est considéré comme une des caractéristiques typiques du phénotype clinique de la NF1 (Koth, Cutting & Denckla, 2000 ; Gilboa et al., 2011). La comorbidité fréquente entre NF1 et TDAH est considérée comme un facteur de risque majeur de compétences sociales pauvres et de problèmes de comportement dans cette population (Barton & North, 2006).

De nombreux auteurs ont étudié le TDAH dans la population NF1 et, selon eux, environ 30 à 50% des enfants atteints de NF1 remplissent les critères diagnostiques du TDAH (Clements-Stephens et al., 2008 ; Cutting & Levine, 2010 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Garg et al., 2013 ; Gilboa et al., 2010 ; Johnson et al., 1999 ; Kayl et al., 2000 ; Koth, Cutting & Denckla, 2000 ; Levine et al., 2006 ; Mautner et al., 2002 ; North, Hyman & Barton, 2002 ; Pride, Payne & North, 2012 ; Roy et al., 2010). Les enfants NF1 présenteraient majoritairement la forme inattentive ou mixte du TDAH (Isenberg et al., 2013 ; Lidzba et al., 2012 ; Noll et al., 2007 ; Payne et al., 2012 ; Pride, Payne & North, 2012). Plusieurs études n'ont pas retrouvé de différence filles/garçons chez les enfants NF1 présentant un TDAH (Hyman, Shores & North, 2005 ; Koth, Cutting & Denckla, 2000), contrairement à ce qui est rapporté dans la population générale où la prévalence du TDAH est plus élevée chez les garçons que chez les filles, avec un sex-ratio d'environ 4:1 (Ramtekkar et al., 2010). Koth, Cutting & Denckla (2000) ont rapporté des pourcentages de TDAH chez les enfants NF1 significativement plus élevés que chez leurs frères et sœurs non atteints de NF1. Ces auteurs signalaient également que l'inattention et la distractibilité, rapportées par les parents chez leurs enfants NF1, avaient des conséquences sur la vie familiale et sur leur scolarité. Sangster et al. (2010) soulignaient que les signes d'inattention étaient particulièrement présents chez les enfants NF1, même chez les plus jeunes.

▪ TDAH et questionnaires

Le diagnostic de TDAH repose principalement sur des entretiens cliniques et des questionnaires complétés par les parents ou les enseignants. Les questionnaires les plus fréquemment utilisés sont le *Conners* (Conners et al., 1998) et l'*Inventaire de comportement d'Achenbach (CBCL)* (Achenbach & Rescorla, 2001).

Certains enfants et adolescents atteints de NF1 obtiennent des scores cliniquement significatifs aux différents facteurs du *Conners*, évaluant notamment l'attention, l'hyperactivité ou le TDAH (Gilboa et al., 2011 ; Isenberg et al., 2013).

Plusieurs études ont rapporté des résultats identiques en utilisant le *CBCL* (Barton & North, 2004 ; Dilts et al., 1996 ; Johnson et al., 1999 ; Noll et al., 2007), avec des scores significativement plus élevés à l'échelle des Comportements internalisés (par exemple, le repli sur soi) qu'à l'échelle des Comportements externalisés (par exemple, l'agressivité). Johnson et al. (1999) ont comparé les scores obtenus au *CBCL* complété par les parents et les enseignants d'enfants atteints de NF1 à ceux obtenus pour des sujets témoins. Dans cette étude, les scores à toutes les échelles sauf celle concernant les plaintes somatiques étaient significativement plus élevés pour les parents d'enfants NF1 que pour les parents des témoins. En ce qui concerne les questionnaires complétés par les enseignants, les scores étaient significativement plus élevés pour les problèmes sociaux et d'attention, ainsi que le score total.

- Aspects neuropsychologiques de la NF1 avec TDAH

Selon Koth, Cutting & Denckla (2000), les enfants NF1 avec TDAH obtenaient un QIT significativement inférieur à celui des enfants NF1 sans TDAH. Hyman, Shores & North (2005) n'ont pas trouvé de corrélation entre les capacités exécutives et la présence ou non d'un TDAH chez les patients NF1. Selon Lidzba et al. (2012), les enfants NF1 présentaient surtout un TDA sans hyperactivité. Ils n'ont pas trouvé d'effet de l'âge ni du sexe dans le groupe d'enfants NF1 avec TDA(H). Le groupe d'enfants NF1 sans TDA(H) obtenait un QIT significativement plus élevé que le groupe d'enfants NF1 avec TDA(H). En revanche, les deux groupes d'enfants NF1 avec TDA et NF1 avec TDAH ne différaient pas significativement. Les auteurs ont également rapporté que les enfants NF1 avec TDA(H) différaient principalement des enfants NF1 sans TDA(H) au niveau de leurs compétences verbales. Ils concluaient donc que les difficultés cognitives spécifiques que rencontraient les enfants NF1 étaient indépendantes du diagnostic de TDA(H). De plus, selon les auteurs, les symptômes du TDA(H) étaient plus fréquents chez les enfants présentant un faible niveau intellectuel que chez ceux présentant une efficience intellectuelle dans les normes.

Pride, Payne & North (2012) ont comparé 132 enfants NF1 âgés de 6 à 16 ans, dont 60 enfants NF1 avec TDAH, et 50 sujets témoins issus de leurs fratries. Leurs capacités attentionnelles (*TEA-Ch*), exécutives et leurs compétences académiques (lecture, orthographe, calcul et raisonnement mathématique) ont été évaluées. Les enfants NF1 avec TDAH obtenaient de moins bonnes performances en lecture, orthographe, raisonnement mathématique, attention soutenue et

langage réceptif que les enfants NF1 sans TDAH. En revanche, il n’y avait pas de différence significative entre les groupes NF1 avec TDAH et NF1 sans TDAH au niveau du QIT, de la mémoire verbale, de l’attention sélective, divisée ou du contrôle attentionnel, des compétences visuo-spatiales (*JLO*) et des fonctions exécutives (planification, mémoire de travail, flexibilité, formation de concepts abstraits, fluences verbales). Cette étude confirmait que l’inattention et le dysfonctionnement exécutif étaient une caractéristique générale du phénotype cognitif de la NF1, qu’il ne s’agissait pas d’une conséquence du TDAH et que cela affectait la réussite scolaire des enfants NF1. Dans cette étude, la *BRIEF* complétée par les parents et par les enseignants montrait des scores plus élevés pour les enfants NF1 avec TDAH que pour les enfants NF1 sans TDAH.

Dans l’étude d’Isenberg et al. (2013), les enfants NF1 avec ou sans TDAH, établis selon les critères du DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) et du questionnaire de *Conners – Version Parents*, n’obtenaient pas de scores significativement différents aux différentes épreuves spécifiques d’attention de la *TEA-Ch*.

- Traitement médicamenteux du TDAH dans la NF1

Mautner et al. (2002) ont comparé les performances cognitives de 20 enfants NF1 avec TDAH avec 26 enfants NF1 sans TDAH et 14 enfants TDAH. Les auteurs ont suggéré que, chez les enfants présentant un TDAH associé au non à la NF1, des faibles doses de méthylphénidate pouvaient avoir un effet sur les compétences attentionnelles, notamment d’attention soutenue, évaluées par le test informatisé *TOVA (Test Of Variables of Attention, Greenberg & Waldman, 1993)* et sur les scores au *CBCL* après un an de traitement.

Selon Isenberg et al. (2013), seul le facteur d’inattention du *Conners – Version Parents* était significativement différent chez les enfants NF1 sous médication et chez ceux qui n’étaient pas traités. Le traitement par méthylphénidate ne serait pas efficace notamment pour les aspects exécutifs présents chez les enfants NF1 avec TDAH. Les parents continuaient d’évoquer des problèmes attentionnels dans la vie quotidienne chez leurs enfants NF1 malgré le traitement.

Lion-François et al. (2014) ont signalé que les scores au *Conners – Version Parents* diminuaient chez les enfants NF1 qui bénéficiaient d’un traitement par méthylphénidate. En revanche, ce traitement n’avait pas d’effet sur l’anxiété ou la dépression que pouvaient présenter chez ces enfants.

2.2. L'autisme dans la NF1

La prévalence de l'autisme dans la population générale est d'au moins 1% et semble plus élevée chez les garçons. Certaines études ont mis en évidence une prévalence élevée de traits autistiques dans la population NF1 d'environ 20 à 30% (Garg et al., 2013 ; Huijbregts & De Sonnevile, 2011 ; Plasschaert et al., 2015 ; Walsh et al., 2013). Garg et al. (2013) ont utilisé des échelles d'évaluation de l'autisme (*ADOS-G : Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic*, Lord et al., 2000 ; *ADI-R : Autism Diagnostic Interview – Revised*, Lord, Rutter & Le Couteur, 1994) et la *VABS-II (Vineland Adaptive Behavior Scale – Second Edition*, Sparrow, Cicchetti & Balla, 2005) chez des enfants NF1 âgés de 4 à 16 ans. Ils ont trouvé une prévalence d'environ 25% de troubles du spectre autistique dans la population NF1, identique à celle retrouvée par Plasschaert et al. (2015).

Dans l'étude de Walsh et al. (2013), 40% de leur échantillon de 66 enfants NF1 présentaient des symptômes autistiques, dont les plus fréquents étaient un « maniérisme autistique », incluant des problèmes de flexibilité, de transition et des persévérations. Ces symptômes n'étaient pas liés aux comportements externalisés (comme des comportements déviants ou d'opposition) ni aux comportements internalisés (comme une anxiété ou des troubles de l'humeur). Les auteurs ont également trouvé une corrélation positive entre les symptômes du TDAH et les troubles du spectre autistique, en particulier entre les troubles attentionnelles et l'hyperactivité, ainsi qu'un déficit au niveau de la conscience et de la motivation sociales chez les enfants NF1.

Selon Huijbregts, Swaab & de Sonnevile (2010), les enfants NF1 présentaient des difficultés dans le traitement de l'information sociale et obtenaient de faibles scores lors des tâches de reconnaissance des visages, d'expressions faciales ou d'identification d'émotions faciales.

2.3. Autres aspects psychologiques et comportementaux

▪ La confiance en soi

Benjamin et al. (1993) ont réalisé une étude auprès de 81 adultes âgés de 18 à 66 ans, porteurs de NF1 ou parents d'enfants atteints de NF1. Selon les auteurs, les difficultés scolaires rencontrées pendant l'enfance des patients NF1 sembleraient avoir un effet sur la confiance et l'accomplissement dans leur vie future. Dans cette étude, un tiers d'entre eux rapportaient que leur maladie avait réduit leurs choix de carrière. D'autres auteurs n'ont, quant à eux, pas retrouvé d'altération de la confiance en soi chez les enfants NF1, si ce n'est concernant leurs habiletés

physiques et leurs capacités d'apprentissage, en particulier en mathématiques (Barton & North, 2006 ; Dilts et al., 1996).

- Les interactions sociales

Les enfants NF1 ont significativement plus de difficultés d'ordre social et plus de difficultés d'interactions avec leurs pairs (Barton & North, 2004 ; Dilts et al., 1996 ; Graf et al., 2006 ; Johnson et al., 1999). Johnson et al. (1999) ont rapporté que les enfants NF1 obtenaient des scores significativement plus faibles que leurs frères et sœurs concernant le nombre d'amis proches, le temps passé par semaine avec leurs amis, leurs activités et leurs compétences sociales.

Selon Dilts et al. (1996), les parents décrivaient leurs enfants NF1 comme solitaires, timides ou maladroits avec leurs camarades. De plus, les enfants NF1 semblaient souvent victimes de moqueries, non du fait des signes visibles de la maladie, mais plutôt à cause de leurs faibles compétences interpersonnelles et de leur comportement (TDAH notamment) qui entravent leur réussite sociale et scolaire.

Dans l'étude de Graf et al. (2006), les enfants et adolescents NF1 présentaient une altération du fonctionnement social.

Selon Huijbregts & De Sonnevile (2011) et Johnson et al. (1999), les compétences sociales des patients NF1 ne différaient pas selon la sévérité des symptômes physiques de la maladie. De plus, ces auteurs signalaient que les difficultés sociales et comportementales des patients NF1 ne s'expliquaient pas simplement par leur déficit cognitif.

- Les émotions

Les enfants NF1 peuvent présenter des problèmes d'ordre émotionnel. Selon Graf et al. (2006), les enfants NF1 présentaient une réduction de leurs émotions positives et négatives. Ils ont également rapporté que de bonnes relations familiales affectaient positivement l'adaptation psychologique des patients NF1.

Selon Prinzie et al. (2003), les jeunes atteints de NF1 étaient perçus par leurs parents tout aussi agréables que pour les parents du groupe témoin, mais moins consciencieux dans des tâches effectives, moins stables émotionnellement, moins ouverts aux idées ou expériences nouvelles, moins actifs physiquement, plus extravertis, plus irritables, ayant des réactions exacerbées face à la frustration et plus dépendants des autres personnes.

Dans l'enquête transversale de Johnson et al. (2005) réalisée sur 64 enfants NF1, des scores élevés ont été rapportés concernant les symptômes émotionnels, les problèmes avec leurs pairs, l'hyperactivité, les problèmes de conduite et les troubles du sommeil. Les auteurs suggéraient également que les troubles du sommeil des enfants NF1, principalement à l'endormissement, seraient corrélés à leurs difficultés de comportement.

Les enfants NF1 obtiennent des scores plus élevés aux échelles mesurant notamment les problèmes d'ordre psychique, l'anxiété ou la dépression, le repli sur soi et les plaintes somatiques (Dilts et al., 1996 ; Johnson et al., 1999 ; Kayl & Moore, 2000 ; Noll et al., 2007). Barton & North (2004) ont confirmé ses données et ont également trouvé que les problèmes sociaux étaient associés à des troubles attentionnels chez les enfants NF1.

Belzeaux & Lançon (2006) ont relevé une prévalence totale de la pathologie psychiatrique dans la population NF1 de 33%. Les troubles les plus fréquents étaient les troubles de l'humeur (dysthymie : 21% ; dépression : 7%). Les troubles anxieux étaient présents dans 1.5 à 6% des cas et les troubles de la personnalité dans 3% des cas. Zoller et Rembeck (1999) n'ont pas trouvé de corrélation entre les troubles psychiatriques et les signes cliniques de la maladie, en particulier le nombre de neurofibromes cutanés. Toutefois, la présence de signes visibles de la maladie et l'altération de la qualité de vie de ces patients joueraient un rôle dans la survenue de troubles psychiatriques dans la NF1, en particulier la dysthymie (Belzeaux & Lançon, 2006).

En résumé, plusieurs études ont confirmé une comorbidité fréquente (30 à 50%) entre TDAH et NF1, avec des conséquences sur la vie familiale, sociale et la scolarité de ces enfants. En revanche, les résultats de ces études sont plus controversés concernant le lien entre TDAH et capacités intellectuelles ou cognitives chez les patients NF1. De plus, des études récentes ont signalé la présence de troubles du spectre autistique dans la population NF1 avec une prévalence d'environ 25%. Enfin, d'autres aspects psychologiques ont également été étudiés chez les patients NF1 et plusieurs auteurs ont rapporté, plus particulièrement, une altération des interactions sociales et dans la gestion des émotions dans cette population.

3. Qualité de vie et impact de la maladie

Différents questionnaires, non spécifiques à la NF1, ont été utilisés pour évaluer la qualité de vie de ces patients et ont montré un impact important de la maladie (Graf et al., 2006 ; Kodra et al., 2009 ; Oostenbrink et al., 2007 ; Page et al., 2006 ; Wolkenstein et al., 2001).

Hyman, Shores & North (2005) ont rapporté que les dysfonctionnements cognitifs de la NF1 affectaient la qualité de vie de ces patients. Graf et al. (2006) ont trouvé que les enfants et adolescents NF1 obtenaient des scores significativement différents des sujets témoins pour la plupart des dimensions mesurant la qualité de vie. De plus, selon eux, de bonnes relations familiales avaient un impact positif sur la qualité de vie des patients NF1.

Page et al. (2006) ont rapporté que les enfants NF1 présentant des neurofibromes plexiformes se plaignaient de douleurs intenses et fréquentes, ce qui pouvait avoir un impact négatif sur leur qualité de vie. D'autres auteurs ont également trouvé un lien entre la sévérité de la maladie et la qualité de vie de ses patients, notamment la présence d'une scoliose (Reichel & Schanz, 2003), d'un gliome des voies optiques (Wolkenstein et al., 2009) ou de manifestations visibles de la maladie (Page et al., 2006). Martin et al. (2011) ont rapporté qu'un fonctionnement cognitif insuffisant, des manifestations sévères de la maladie et des facteurs environnementaux stressants contribueraient à un dysfonctionnement socio-émotionnel des enfants et adolescents NF1, ce qui aurait un impact sur leur qualité de vie.

Selon Oostenbrink et al. (2007), les variables relatives à la famille et à la maladie semblaient avoir un impact négatif sur la qualité de vie des enfants atteints de NF1. Les auteurs ont rapporté un impact significatif sur la plupart des aspects de la qualité de vie, en particulier sur la croissance et le développement, sur la perception de la santé générale et sur l'impact parental. Cet effet était lié notamment au niveau d'éducation parentale et à la forme familiale de la NF1.

Reiter-Purtill et al. (2008) ont cherché à mesurer l'impact de la sévérité de la maladie dans les familles. Un quart des enfants de leur étude présentait une forme familiale de la NF1, majoritairement d'origine maternelle. Pour les mères, seules les complications neurologiques avaient des conséquences sur le fonctionnement familial et étaient sources d'angoisse. La présence pour la mère d'un soutien accru de son entourage lui permettait de diminuer cette angoisse. Pour les pères, seul le score global de sévérité de la maladie entraînait de manière significative une angoisse familiale.

Krab et al. (2009) ont étudié l'impact de la NF1 sur la qualité de vie en comparant des données recueillies à partir de questionnaires complétés par les parents et des informations fournies par les enfants NF1 eux-mêmes. Dans cette étude, la NF1 avait un impact important sur les parents eux-mêmes et sur leur vie de famille. Les enfants NF1 quant à eux obtenaient des scores très faibles uniquement en ce qui concernait la douleur physique, mais des scores supérieurs à la moyenne pour le comportement général. Le niveau socio-économique, le sexe, la forme familiale et la sévérité de la NF1, en particulier la présence de problèmes de comportement, avaient une influence sur la qualité de vie relative à la santé de ces enfants atteints de NF1.

Selon Wolkenstein et al. (2009), la qualité de vie dans la NF1 était plus faible que dans d'autres maladies chroniques, telles que l'asthme, et elle était liée aux complications de la NF1, en particulier les manifestations orthopédiques, les troubles des apprentissages et la présence de neurofibromes plexiformes. Toutefois, les proches de l'enfant NF1 (parents, enseignants, pairs) semblaient plus « pessimistes » que les enfants eux-mêmes (Oostenbrink et al., 2007 ; Wolkenstein et al., 2009) et ce « pessimisme » était moins présent dans les formes familiales que dans les formes sporadiques de la NF1 (Wolkenstein et al., 2009).

Garwood et al. (2012) ont cherché à analyser les effets de différents facteurs (physiques, cognitifs et émotionnels) sur la qualité de vie de 27 adolescents NF1 âgés de 12 à 18 ans, afin de mieux comprendre l'impact de la maladie chez les jeunes. Selon les auteurs, le fonctionnement émotionnel semblait être un prédicteur important de la qualité de vie relative à la santé à la fois pour les adolescents NF1 et leurs parents. La douleur était quant à elle un indicateur important du fonctionnement pour les adolescents NF1 eux-mêmes uniquement. En revanche, dans leur étude, le fonctionnement cognitif n'était pas un prédicteur de la qualité de vie relative à la santé ou de l'incapacité fonctionnelle de ces adolescents.

De manière générale, les études ont montré que l'impact de la maladie altère la qualité de vie des patients atteints de NF1. Les facteurs associés à la qualité de vie chez ces patients diffèrent quant à eux selon les auteurs.

4. Forme sporadique versus forme familiale

Les comparaisons entre les formes sporadiques et familiales de la NF1 ne sont pas systématiques dans les études et les résultats restent controversés.

Selon Ferner, Hughes & Weinman (1996), les patients NF1 présentant une forme familiale de la NF1 semblaient mieux faire face à la maladie puisqu'ils étaient diagnostiqués plus tôt et que les manifestations de la maladie étaient identifiées plus précocement que chez les patients atteints d'une forme sporadique de la NF1. Selon North et al. (1995), les patients NF1 atteints d'une forme familiale rencontraient plus de difficultés pour terminer leurs études et avaient donc un risque plus élevé d'avoir un niveau socio-économique plus faible que les patients atteints d'une forme sporadique de la maladie.

Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé de différences sur le plan cognitif entre les formes familiales et sporadiques de la NF1, au niveau du QI ou des épreuves spécifiques (Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman, Shores & North, 2005), sauf pour l'épreuve visuo-spatiale du *JLO* dans laquelle les formes familiales obtenaient des scores significativement plus faibles que les formes sporadiques de NF1 (Hofman et al., 1994).

Plusieurs études n'ont pas trouvé de liens entre les manifestations cliniques de la maladie, les questionnaires de comportement ou de qualité de vie et la forme de la NF1 (Barton & North, 2004 ; Garg et al., 2013 ; Johnson et al., 1999). En revanche, Wolkenstein et al. (2009) ont montré que l'impact de la maladie sur la qualité de vie des enfants NF1, évaluée par leurs parents, était plus important dans les formes sporadiques que dans les formes familiales de la NF1. De plus, les parents se montraient moins « pessimistes » dans les formes familiales que dans les formes sporadiques.

Garg et al. (2013) n'ont pas rapporté de différence au questionnaire de *Conners* entre les formes sporadiques et familiales dans leur échantillon d'enfants atteints de NF1.

En résumé, les données concernant les aspects neuropsychologiques et comportementaux des patients NF1 selon la forme de la maladie diffèrent selon les études et les résultats restent donc à confirmer.

Au total, les différentes données issues de la littérature ont mis en évidence des difficultés cognitives spécifiques chez les enfants et adolescents atteints de NF1, présentant par ailleurs une efficience intellectuelle moyenne préservée. Toutefois, le profil neuropsychologique de ces patients reste à préciser, en tenant compte de la grande variabilité dans l'expression de la maladie. Les difficultés concernant la motricité fine et l'écriture doivent également être spécifiées. Les syncinésies n'ont pas encore été étudiées dans cette population malgré le lien rapporté entre celles-ci et les difficultés d'apprentissage. La présence de difficultés d'apprentissage, qui a été confirmée chez les patients NF1 par plusieurs études, doit être mise en relation avec le bilan neuropsychologique. En ce qui concerne les aspects comportementaux, l'association NF1-TDAH et la présence d'éléments autistiques dans cette population ont été établies par plusieurs études, ainsi que l'impact de la maladie et les répercussions sur la qualité de vie chez les patients NF1. Toutefois, les facteurs associés aux difficultés comportementales et à la qualité de vie, varient selon les auteurs. Enfin, les liens entre les différents aspects médicaux, neuropsychologiques, comportementaux et d'imagerie restent à préciser dans cette population.

III. Objectifs et hypothèses de notre travail de thèse

Ce travail de recherche comporte une évaluation qui se veut aussi complète que possible des enfants et adolescents atteints de NF1 permettant d'étudier non seulement la présence et la spécificité des difficultés comportementales, cognitives et motrices, mais également les relations entre les aspects cliniques, comportementaux, neuropsychologiques et l'imagerie. En revanche, compte tenu du faible pourcentage de patients NF1 de notre échantillon ayant bénéficié de tests génétiques, cet aspect n'a pu être étudié au cours de ce travail.

L'objectif principal est d'évaluer les difficultés comportementales et cognitives des enfants et adolescents atteints de NF1 et d'analyser les facteurs associés à ces difficultés.

Nos objectifs spécifiques sont donc :

- de décrire les difficultés comportementales rapportées par les parents d'enfants et adolescents NF1, au moyen de questionnaires et d'analyser leurs répercussions dans la vie quotidienne, notamment en termes de qualité de vie, d'impact de la maladie et de difficultés rencontrées par les parents eux-mêmes ;
- d'établir le profil neuropsychologique des enfants atteints de NF1, grâce à des épreuves neuropsychologiques permettant d'évaluer différents domaines cognitifs, et plus particulièrement les fonctions visuo-spatiales, visuo-perceptives et la motricité fine ;
- de mettre en évidence les facteurs pathologiques (clinique, imagerie, forme sporadique/familiale) ou démographiques et environnementaux (âge, sexe, scolarité, niveau d'étude des parents), associés aux difficultés comportementales et aux troubles cognitifs des patients atteints de NF1 ;
- et d'examiner les corrélations entre les différents questionnaires évaluant le comportement, ainsi que les relations entre ces questionnaires et les résultats obtenus lors de l'évaluation neuropsychologique.

- Résultats attendus (d'après la littérature)

La NF1 reposant avant tout sur un diagnostic clinique, nous devrions retrouver les pourcentages de présence des différents signes cliniques de la NF1 décrits dans la littérature. Nous avons choisi de ne pas établir de critères d'exclusion afin d'obtenir un échantillon de patients le plus représentatif possible de la population NF1. Toutefois, nous attendons des pourcentages différents de présence des signes cliniques selon l'âge des patients et compatibles avec une population pédiatrique, puisque les signes de la maladie apparaissent progressivement au cours du temps.

Les questionnaires complétés par les parents des enfants et adolescents NF1 devraient mettre en évidence des difficultés comportementales dans cette population, en particulier nous devrions retrouver un pourcentage élevé de difficultés d'apprentissage, ainsi que de difficultés attentionnelles, rapportées par les parents et qui devraient avoir un impact sur la scolarité et la vie quotidienne de ces patients. Certains enfants et adolescents NF1 de notre échantillon devraient obtenir des scores cliniquement significatifs aux questionnaires de *Conners* et au *CBCL*, attestant de difficultés comportementales dans cette population. La *BRIEF* devrait également mettre en évidence une altération des fonctions exécutives chez certains de ces enfants, conformément aux données récentes de la littérature.

En ce qui concerne la possible présence de troubles du spectre autistique dans cette population, nous nous attendons à retrouver des traits autistiques chez certains enfants. Toutefois, le pourcentage d'enfants présentant un trouble du spectre autistique pourrait être inférieur à celui signalé dans la littérature en rapport avec la difficulté de réaliser une évaluation neuropsychologique complète chez ces enfants.

De plus, en accord avec les données de la littérature, l'efficacité intellectuelle des patients NF1 de notre échantillon devrait se situer dans la zone moyenne à normale faible. En revanche, la présence d'une éventuelle dissociation entre les aptitudes verbales et non verbales de ces patients, qui reste discutée dans la littérature, est incertaine.

L'évaluation neuropsychologique devrait confirmer la présence de troubles spécifiques chez les patients atteints de NF1. En particulier, nous devrions retrouver des difficultés principalement dans le domaine visuo-spatial, mais également en motricité fine. De manière plus spécifique, nous souhaitons étudier la présence et l'évolution des syncinésies au cours du temps chez les patients NF1 et les comparer avec une population témoin. En effet, malgré le lien rapporté par la littérature entre la présence de syncinésies et les difficultés d'apprentissage, aucune donnée n'est actuellement disponible pour la population NF1.

Des difficultés d'apprentissage devraient également être objectivées dans notre étude, en particulier au niveau du langage écrit (lecture et compréhension) et de l'écriture.

Compte tenu de la présence de difficultés comportementales et d'apprentissage dans cette population de patients, nous nous attendons à ce que celles-ci aient un impact sur la scolarité et la vie quotidienne. Les enfants NF1 rencontrant ce type de difficultés devraient bénéficier d'aménagements de leur scolarité et de prises en charge spécifiques.

- Possibles corrélations

Les relations entre les troubles cognitifs, les difficultés comportementales et la qualité de vie des patients atteints de NF1 ne sont pas clairement établies dans la littérature. Les liens existant entre les difficultés cognitives, comportementales et les manifestations cliniques de la maladie ou la forme de la NF1 (sporadique versus familiale) restent également controversés.

La qualité de vie de ces enfants devrait être altérée et nous nous attendons à trouver des corrélations entre la qualité de vie, certains signes cliniques de la maladie (notamment les complications osseuses et les neurofibromes plexiformes) et la présence de troubles des apprentissages.

Le lien entre les capacités cognitives des patients NF1 et les données d'imagerie cérébrale, et plus particulièrement les OBNI, reste également, à l'heure actuelle, discuté compte tenu de résultats obtenus par les différentes études. Nous souhaitons donc apporter un éclairage quant aux relations possiblement existantes entre les résultats obtenus aux épreuves neuropsychologiques et la présence d'OBNI. De plus, nous attendons un pourcentage élevé d'OBNI chez les patients NF1, ainsi que des localisations préférentielles, mais également un effet de l'âge avec une diminution progressive de ces OBNI au cours du temps.

Enfin, les études ayant cherché à comparer les différentes formes de la NF1 (sporadiques versus familiales), ont obtenu des résultats contradictoires, en s'intéressant essentiellement à un domaine (clinique, cognition, comportement ou imagerie). Nous souhaitons mener une comparaison précise entre ces deux formes sur l'ensemble des données cliniques, comportementales, neuropsychologiques et d'imagerie.

Chapitre 2 : Méthode

I. Population

Les enfants et adolescents atteints de NF1 inclus dans notre étude ont été reçus entre décembre 2012 et juin 2014 sur le site de l'Hôpital Trousseau du Centre de Référence des Neurofibromatoses. Ce Centre de Référence labellisé en 2004 est dédié à la neurofibromatose de type 1 et permet la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces patients. Il comprend trois sites : le site Henri Mondor, prenant en charge les adultes et les sites Necker et Trousseau, assurant la prise en charge des enfants.

Notre étude a porté sur des enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans. Le diagnostic de neurofibromatose de type 1 avait été confirmé selon les critères établis par le NIH (1988). Nous n'avons pas considéré de critères d'exclusion afin de recueillir le maximum d'informations sur les patients reçus dans notre service. Toutefois, certains enfants n'ont pas pu bénéficier d'un bilan complet compte tenu de troubles sévères du comportement et de la relation.

II. Données recueillies et matériel

1. Données cliniques et médicales

Au cours de l'examen clinique et neurologique, le neuropédiatre a complété une fiche de recueil de données cliniques et médicales pour chaque enfant (Annexe 1). Cette fiche a permis de recueillir plusieurs informations :

- Forme de la NF1 (sporadique/familiale) ;
- Présence de taches café au lait, de lentigines, de neurofibromes cutanés et/ou sous-cutanés, de neurofibromes plexiformes, de déformations osseuses (rachis, membre, sphénoïde), d'une hypertension artérielle, d'une épilepsie ;
- Traitement médicamenteux ;

- Résultats de l'examen ophtalmologique (troubles de la réfraction, glaucome, amblyopie, nodules de Lisch), de l'examen ORL et de l'IRM cérébrale (date, absence d'anomalies, présence et localisation d'OBNI, d'un gliome des voies optiques ou d'une autre tumeur).

Après avoir fait préciser, les différentes étapes du développement psychomoteur de l'enfant, l'âge d'acquisition de la marche autonome, l'entrée dans le langage, le neuropédiatre a procédé à un examen neurologique complet à la recherche, en particulier, de difficultés de coordination en motricité globale et en motricité fine, et de signes de localisation qui seraient témoins d'un processus expansif intracrânien ou médullaire (hypertension intracrânienne, anomalies sur les paires crâniennes ou sur les voies longues) ou d'une atteinte périphérique (asymétrie des réflexes ou du tonus, déficit sensitif, etc.) secondaire à un neurofibrome des racines. Les résultats de l'examen clinique et neurologique ont été inscrits dans le dossier médical du patient, ainsi que tous les signes particuliers de la maladie et ses complications. Dans la majorité des cas, l'examen neurologique des patients NF1 était normal : les médecins n'ont pas signalé de déficit neurologique dont nous ayons dû tenir compte pour l'analyse des résultats. Au cours de cette consultation médicale, le neuropédiatre a administré et complété le protocole d'étude des syncinésies pour chaque patient. Ce protocole sera décrit en détails par la suite. Enfin, les patients NF1 ont également pu bénéficier d'un examen ORL standard et d'un examen ophtalmologique spécifique, incluant notamment la recherche de nodules de Lisch.

2. Questionnaires et comportement (Annexe 2)

2.1. Questionnaire général

Un questionnaire général a été donné aux parents afin de recueillir des informations sur la famille, la fratrie, le niveau socio-culturel, la scolarité, les rééducations et les difficultés scolaires rencontrées par l'enfant.

2.2. Qualité de vie

Une version courte de l'*Echelle Globale de Qualité de Vie* d'Herranz & Casas (1996), adaptée en français par Soria et al. (2007), a également été complétée. Celle-ci comprend cinq items évaluant l'autonomie, le comportement, les apprentissages, les relations sociales et l'opinion globale des parents sur la qualité de vie de leur enfant. Pour chaque item, les parents choisissent parmi cinq modalités (du moins bon au meilleur) celle qui correspond le mieux à leur enfant. Une place a été laissée à la fin de cette échelle pour un commentaire libre. Pour les analyses, les scores à chaque item ont été pris en compte et un score total de *Qualité de vie* a été généré en les additionnant.

Exemple :

« Comment jugez-vous l'autonomie de votre enfant ? »

L'autonomie fait référence à la capacité ou à l'indépendance pour la réalisation des activités de la vie quotidienne de l'enfant par rapport aux enfants du même âge.

- ☐ Autonomie nulle, dépendance totale des adultes pour toutes les activités
 - ☐ Beaucoup moins autonome que la plupart des enfants du même âge
 - ☐ Moins autonome que la plupart des enfants du même âge
 - ☐ Aussi autonome que la plupart des enfants du même âge
 - ☐ Plus autonome que la plupart des enfants du même âge
-

2.3. Impact de la maladie

Les parents ont également complété un questionnaire sur l'*Impact de la Maladie* basé sur celui de Hoare & Russell (1995) et adapté en français par Soria et al. (2007). Les questions renvoient à l'effet que la maladie ou le problème de santé a sur l'enfant, sur les parents et sur la famille. Les parents devaient répondre en faisant référence à la dernière année écoulée. Ce questionnaire, qui n'est pas spécifique à la neurofibromatose de type 1, comprend 23 questions. Par exemple : « A cause de sa maladie, mon enfant risque de se blesser ». Pour chacune des questions, les parents choisissent la réponse la plus adaptée à leur situation parmi trois : « Très concerné », « Un peu concerné » ou « Pas concerné ».

2.4. Difficultés rencontrées par les parents eux-mêmes

Ce questionnaire comprend 13 propositions concernant le ressenti des parents par rapport à la maladie de leur enfant (Soria et al., 2007). Les parents ont été invités à répondre à chaque item par oui ou par non. Par exemple : « A cause de sa maladie, je me sens très fatigué(e) », « A cause de sa maladie, j'ai des troubles du sommeil », « A cause de sa maladie, la vie de famille est perturbée », etc.

2.5. Conners – Version Parents

Les parents ont ensuite complété le *Questionnaire de Conners – Version Parents, 48 items* (Goyette, Conners & Ulrich, 1978, traduction française par Dugas et al., 1987), permettant d'évaluer le comportement de l'enfant. Par exemple, « il/elle se tortille, ne tient pas en place ». Pour chaque item, les parents choisissent parmi quatre modalités de réponses (« Pas du tout », « Un petit peu », « Beaucoup », « Enormément »), celle qui correspond le mieux au comportement de leur enfant au

cours des six derniers mois. Chaque item est coté de 0 (Pas du tout) à 3 (Enormément) selon la modalité choisie. Il y a cinq facteurs (Problèmes de conduite, Problèmes d'apprentissage, Somatisation, Impulsivité/hyperactivité, Anxiété) et l'Index d'Hyperactivité qui comprend 10 items issus des autres facteurs. Les scores des items sont additionnés au sein de chaque facteur et ceux supérieurs à 70 sont considérés comme pathologiques. Seul l'Index d'Hyperactivité a été considéré pour l'étude des associations.

2.6. BRIEF – Version Parents

L'Inventaire pour l'évaluation du comportement de la fonction exécutive, *BRIEF – Version Parents* (Adaptation française de Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000) a également été complété. Il s'agit d'un inventaire permettant d'évaluer différents types de comportements exécutifs dans la vie quotidienne chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans. Les parents sont interrogés sur d'éventuels problèmes rencontrés par leur enfant au cours des six derniers mois. Pour chaque question, les parents ont le choix parmi trois modalités (« Jamais », « Parfois », « Souvent »). Par exemple : « Quand on lui donne trois choses à faire, il/elle se souvient seulement de la première ou de la dernière ». L'inventaire comprend 86 questions regroupées en huit échelles : Inhibition, Flexibilité, Contrôle émotionnel, Initiation, Organisation du matériel, Mémoire de travail, Planification/Organisation, Autocontrôle. Les trois premières échelles permettent de calculer un Facteur de Régulation du Comportement. Les cinq échelles restantes constituent le Facteur de Métacognition. Enfin, un Score Global de la Fonction Exécutive vient compléter ces indices comportementaux. Seuls ces trois facteurs ont été considérés dans l'analyse des résultats.

2.7. Inventaire de comportement d'Achenbach – Version Parents (CBCL)

L'inventaire de Comportement d'Achenbach ou *Child Behavior Checklist (CBCL)* pour les 6-18 ans (Achenbach & Rescorla, 2001) comprend 113 items, répartis en huit sous-échelles permettant d'évaluer les problèmes de comportement et les compétences sociales des enfants et adolescents au cours des six derniers mois : Anxiété/Dépression, Retrait, Plaintes somatiques, Problèmes sociaux, Problèmes de pensée, Problèmes d'attention, Comportements délinquants, Comportements agressifs. Pour chaque item, les parents ont le choix parmi trois modalités (« Pas vrai », « Parfois ou un peu vrai » ou « Très ou souvent vrai »). Par exemple : « il/elle pleure souvent ». Un Score Total pour les Comportements internalisés (incluant les domaines Anxiété/dépression, Repli sur soi, Plaintes somatiques), un Score Total pour les Comportements externalisés (incluant les facteurs Comportements délinquants et Comportements agressifs) et un Score Total rassemblant l'ensemble des facteurs ont été considérés pour l'analyse des résultats.

2.8. Echelle d'évaluation de l'autisme infantile (CARS-T)

L'Echelle d'évaluation de l'autisme infantile *CARS-T* (*Childhood Autism Rating Scale*, Schopler, Reichler & Renner, 1988 ; traduction et adaptation française par Roger, 1989), permettant de poser le diagnostic d'autisme et d'en évaluer le degré, a été administrée en tout début de bilan avant la passation des tests. Cette échelle est complétée par la neuropsychologue grâce à une observation en situation de jeux pour les plus jeunes ou au moyen d'un entretien semi-structuré pour les plus âgés. Il s'agit d'évaluer le comportement de l'enfant et d'identifier la présence et l'intensité de troubles autistiques. Différents domaines sont considérés : les relations sociales, l'imitation, les réponses émotionnelles, l'utilisation du corps, l'utilisation des objets, l'adaptation au changement, les réponses visuelles et auditives, le goût/odorat/toucher, la peur/anxiété, la communication verbale et non verbale, le niveau d'activité, le niveau intellectuel et l'homogénéité du fonctionnement, ainsi qu'une impression clinique générale. Chaque domaine est noté grâce à une échelle de Likert en 4 points (1 = pas de symptôme – 4 = symptômes sévères). Le diagnostic d'autisme est suggéré par un score supérieur ou égal à 30. Un score compris entre 30 et 37 est en faveur d'un autisme léger à moyen, et un score supérieur à 37 d'un autisme sévère.

3. Discours des parents

A la fin de l'entretien avec les parents, la neuropsychologue a catégorisé, en se basant sur son impression clinique, le discours des parents selon qu'il était « globalement positif », lorsque les parents insistaient sur les compétences ou les progrès de leur enfant, ou au contraire, « globalement négatif », si l'accent était mis sur ses difficultés. Il est important de préciser qu'au cours de l'entretien, la neuropsychologue n'a pas porté de jugement sur les propos tenus par les parents.

4. Evaluation neuropsychologique

4.1. Efficience intellectuelle globale

Une échelle d'intelligence de Wechsler a été administrée à l'enfant afin d'évaluer l'efficience intellectuelle. La version différait selon l'âge : pour les enfants âgés de 5 à 6 ans 11 mois, la *WPPSI-III* (*Echelle d'intelligence de Wechsler pour la période préscolaire et primaire – 3^{ème} édition, 2004*) a été réalisée ; pour les enfants de 7 ans à 16 ans 11 mois, la *WISC-IV* (*Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents – 4^{ème} édition, 2005*) a été administrée ; enfin, pour les adolescents à partir de 17 ans, la *WAIS-III* a été complétée (*Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes – 3^{ème} édition, 2000*).

Les subtests principaux de chaque échelle ont été administrés, ainsi que certains subtests complémentaires (tableau 3).

Les notes standard par subtest (moyenne = 10 ; écart-type = 3 ; étendue = 1-19) ont été considérées et différents indices ont été calculés selon la version de l'échelle de Wechsler administrée : le QI Total (QIT), l'Indice de Compréhension Verbale (ICV) ou le QI Verbal (QIV), l'Indice de Raisonnement Verbal (IRP) ou le QI Performance (QIP), l'Indice de Mémoire de Travail (IMT) et l'Indice de Vitesse de Traitement (IVT) ou le Quotient Vitesse de Traitement (QVT). Ces indices ont une moyenne de 100 et un écart-type de 15.

Tableau 3 : Indices et subtests des échelles de Wechsler

	WPPSI-III 5-6 ans	WISC-IV 7-16 ans	WAIS-III 17-18 ans
Subtests Principaux	Information Vocabulaire Raisonnement verbal QIV	Similitudes Vocabulaire Compréhension ICV	Vocabulaire Similitudes Information Compréhension QIV
	Cubes Matrices Identification de concepts QIP	Cubes Identification de concepts Matrices IRP	Complètement d'images Cubes Arrangement d'images Matrices QIP
	Code Symboles QVT	Code Symboles IVT	Code Symboles IVT
		Mémoire des chiffres Séquences lettres-chiffres IMT	Mémoire des chiffres Arithmétique IMT
Subtests Complémentaires administrés		Complètement d'images Information Arithmétique	Séquences lettres-chiffres

QIV = QI Verbal ; QIP = QI Performance ; QVT = Quotient Vitesse de Traitement ; ICV = Indice de Compréhension Verbale ; IRP = Indice de Raisonnement Perceptif ; IVT = Indice de Vitesse de Traitement ; IMT = Indice de Mémoire de Travail

4.2. Épreuves neuropsychologiques spécifiques

Des épreuves neuropsychologiques spécifiques ont ensuite été administrées, permettant d'évaluer différents domaines et capacités cognitives des enfants et adolescents (tableau 4).

Tableau 4 : Épreuves neuropsychologiques spécifiques administrées

Domaines étudiés	Tests utilisés
Praxies	<i>Epreuve de préférence manuelle</i> <i>Purdue Pegboard</i> <i>PMT-5</i> <i>Tapping (NEPSY)</i> <i>Imitation de positions de mains (NEPSY)</i> <i>Séquences motrices manuelles (NEPSY)</i> <i>Cubes (NEPSY)</i>
Gnosies	<i>Distinction de doigts (NEPSY)</i>
Graphisme	<i>Précision visuomotrice (NEPSY)</i> <i>Copie de figures (NEPSY)</i> <i>BHK</i>
Fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptives	<i>Jugement d'orientation de lignes de Benton (JLO)</i> <i>Flèches (NEPSY)</i> <i>Orientation (NEPSY)</i> <i>Position dans l'espace (DTVP-2)</i> <i>Figure/fond (DTVP-2)</i> <i>Complétion de figures (DTVP-2)</i> <i>Constance de formes (DTVP-2)</i> <i>Figure complexe de Rey (copie et planification)</i>
Mémoire	<i>Empan endroit (WISC-IV, WAIS-III)</i> <i>Empan envers (WISC-IV, WAIS-III)</i> <i>Blocs de Corsi</i> <i>Mémoire spatiale (K-ABC)</i> <i>Rappel de la Figure complexe de Rey</i>
Attention	<i>Attention visuelle (NEPSY)</i>
Langage écrit	<i>Alouette-R</i> <i>Lecture et compréhension (K-ABC)</i>
Mathématiques	<i>Arithmétique (WISC-IV, WAIS-III)</i> <i>Calcul mental oral (ZAREKI-R)</i> <i>Dénombrement de points (ZAREKI-R)</i>

▪ Praxies

Elles ont été évaluées par :

- l'épreuve de préférence manuelle chez l'enfant ;
- le *Purdue Pegboard* ;
- le *PMT-5* ;
- et les subtests *Tapping*, *Imitation de positions de mains*, *Séquences motrices manuelles* et *Cubes* de la *NEPSY*.

L'*Epreuve de préférence manuelle chez l'enfant* (de Agostini & Dellatolas, 1988) a été administrée afin de déterminer la latéralité de l'enfant en lui demandant de manipuler des objets tels que le crayon, la gomme, les ciseaux, la cuillère, le couteau, la brosse à dents, le peigne et le marteau. Chaque item est coté 1 (utilisation de la main droite), 2 (utilisation des deux mains) ou 3 (utilisation de la main gauche). La main dominante et la main non dominante ont été déterminées grâce à cette épreuve, la main dominante étant celle utilisée préférentiellement pour l'ensemble des items.

Des épreuves évaluant la motricité fine et plus particulièrement la dextérité manuelle ont été proposées : le *Purdue Pegboard* (Tiffin, 1968) qui consiste à placer le plus grand nombre de tiges sur une planche à trous en 30 secondes, en situations uni-manuelles et bi-manuelle ; et le *PMT-5* (*Peg Moving Task 5-hole version*, Nunes et al., 2007) adapté du *Peg Moving Task* de Annett (1985) qui consiste à déplacer des tiges en alternant la main dominante et la main non dominante pour chaque condition.

Le subtest *Tapping* de la *NEPSY* (*Bilan neuropsychologique de l'enfant*, Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française, 2003) comprend une épreuve d'opposition pouce-index (*Répétitions*) et une épreuve d'opposition du pouce avec les autres doigts dans l'ordre index-majeur-annulaire-auriculaire (*Séquences*). Le temps de réalisation (exprimé en secondes) est considéré pour chaque main et dans chaque condition.

Les praxies idéomotrices ont été évaluées grâce au subtest *Imitation de positions de mains* de la *NEPSY* (Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003). L'enfant doit reproduire avec ses doigts des gestes sans signification d'après des modèles réalisés par l'examineur.

Le subtest *Séquences motrices manuelles* de la *NEPSY* (Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003) a été administré pour évaluer la capacité de l'enfant à reproduire cinq fois de suite une séquence de mouvements rythmiques réalisés avec une seule main ou les deux.

L'examineur réalise trois fois de suite une série de mouvements avec ses mains puis demande à l'enfant de les réaliser à son tour.

Enfin, le subtest *Cubes* de la *NEPSY* (Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003) a été complété. On demande à l'enfant de reproduire des constructions en trois dimensions à l'aide de cubes unicolores à partir d'un modèle à deux dimensions. Le résultat obtenu tient compte de la réussite ou non à chaque item (coté de 0 à 2) et du temps de réalisation (exprimé en secondes).

▪ Gnosies

Les gnosies digitales ont été évaluées grâce au subtest *Distinction de doigts* de la *NEPSY* (Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003), conçu pour apprécier la capacité à identifier les doigts en utilisant uniquement l'information tactile. L'enfant place sa main (dominante puis non dominante) à travers une encoche lui permettant de ne pas voir ses doigts, et l'examineur touche un ou plusieurs de ses doigts. Il demande ensuite à l'enfant de lui montrer le ou les doigts touchés.

▪ Graphisme

Il a été évalué par :

- les subtests *Précision visuomotrice* et *Copie de figures* de la *NEPSY* ;
- et l'*Echelle d'évaluation rapide de l'écriture (BHK)*.

Le subtest *Précision visuomotrice* de la *NEPSY* (Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003) permet d'évaluer les habiletés graphomotrices fines et les capacités de coordination oculo-manuelle. Il est demandé à l'enfant de suivre un tracé plus ou moins sinueux au crayon, aussi vite que possible, sans dépasser les bords et sans bouger sa feuille. Il s'agit d'une épreuve qui nécessite d'allier vitesse et précision. La vitesse de réalisation et le nombre d'erreurs sont pris en compte.

Le subtest *Copie de figures* de la *NEPSY* (Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003) évalue quant à lui le niveau en graphisme de l'enfant lorsqu'il doit reproduire des figures géométriques plus ou moins complexes.

L'écriture a été évaluée grâce à l'*Echelle d'évaluation rapide de l'écriture – BHK*, selon l'âge de l'enfant (*BHK Enfant*, Adaptation française, Charles, Soppelsa & Albaret, 2004 ; *BHK Adolescents*, Soppelsa & Albaret, 2013). L'enfant ou l'adolescent doit copier un texte standardisé pendant une durée de cinq minutes sur une feuille dépourvue de lignes. L'analyse de l'écriture concerne le

premier paragraphe et porte sur 13 critères pour la *Version Enfants* (écriture grande, inclinaison de la marge vers la droite, lignes non planes, mots serrés, écriture chaotique, liens interrompus entre les lettres, télescopages, variation dans la hauteur des lettres troncs, hauteur relative incorrecte, distorsion de lettres, forme de lettres ambiguës, lettres retouchées, hésitations et tremblements). Chaque item est coté de 0 à 5. Le score total, compris entre 0 et 65, permet d’apprécier la qualité de l’écriture. La *Version Adolescents* comprend 9 critères qualitatifs (variation de hauteur des lettres troncs, hauteur relative des lettres troncs et des lettres avec hampe et/ou jambage, télescopage, lettre ambiguë, lettre majuscule à l’intérieur des mots, parallélisme des lignes, stabilité des mots, stabilité des « a », stabilité des « t ») et le score total est compris entre 0 et 45. La vitesse d’écriture est quant à elle mesurée dans les deux versions en tenant compte du nombre total de caractères copiés dans le temps imparti.

▪ Fonctions visuo-spatiales et visuo-perceptives

Elles ont été évaluées par :

- l’épreuve de *Jugement d’orientation de lignes de Benton (JLO)* ;
- les épreuves *Flèches* et *Orientation* de la *NEPSY* ;
- les subtests *Position dans l’espace*, *Figure/fond*, *Complétion de figures* et *Constance de formes* du *DTVP-2* ;
- et la *Figure complexe de Rey*.

L’épreuve de *Jugement d’orientation de lignes de Benton (JLO)* (Benton, Varney & Hamsher, 1976) permet d’évaluer les capacités visuo-spatiales des enfants en leur demandant de comparer des lignes obliques. Le subtest *Flèches* de la *NEPSY* (Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003), qui est une adaptation de cette tâche, a également été utilisé. Cette fois, l’enfant doit trouver les deux flèches parmi huit qui atteignent exactement le centre d’une cible.

Le subtest *Orientation* de la *NEPSY* (Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003) permet quant à lui d’évaluer les connaissances des relations visuo-spatiales et de la direction. L’enfant doit reporter un itinéraire d’une carte simplifiée à une carte plus complexe.

Certains subtests du *DTVP-2 (Developmental Test of Visual Perception – Second Edition)*, Hammill, Pearson & Voress, 1993) ont été administrés afin de mesurer les capacités visuo-perceptives des enfants. Lors de l’épreuve *Position dans l’espace*, il s’agit de retrouver les deux figures strictement identiques. Dans le subtest *Figure/fond*, des figures géométriques sont présentées à l’enfant et il lui est demandé de retrouver autant de figures possibles présentées sur une feuille où elles ont été cachées avec un arrière-plan complexe et confus. L’épreuve *Complétion*

de figures consiste à présenter à l'enfant des figures et il doit retrouver la figure strictement identique parmi plusieurs incomplètes. Enfin, lors de l'épreuve *Constance de formes*, une figure est présentée à l'enfant qui doit retrouver toutes les figures ayant la même forme, mais qui peuvent être de taille, de couleur ou d'orientation différente.

La *Figure de Rey* (Rey, 1960) est une figure géométrique complexe que l'enfant doit copier le plus fidèlement possible. Celle-ci est composée de 18 éléments associés les uns aux autres. Elle permet donc d'évaluer les compétences d'analyse visuo-spatiale mais également les capacités de planification. En effet, dans un second temps, il est proposé à l'enfant de copier cette même figure mais en l'étayant et en lui proposant des étapes successives (*Programmation*). Il doit d'abord reproduire le rectangle, puis les diagonales ainsi que les lignes verticales et horizontales, etc. Les scores obtenus à la copie et à la programmation sont ensuite comparés afin de différencier des difficultés qui seraient dues à un trouble visuo-spatial et celles en lien avec un défaut de planification.

▪ Mémoire

Elle a été évaluée par :

- les épreuves d'empan endroit et envers des échelles de Wechsler ;
- les *Blocs de Corsi* ;
- le subtest *Mémoire spatiale* du *K-ABC* ;
- et le *Rappel de la Figure de Rey*.

Les capacités en mémoire à court terme auditivo-verbale et en mémoire de travail verbale ont été évaluées grâce aux épreuves d'empans de chiffres endroit et envers des échelles d'intelligence de Wechsler. L'empan correspond alors au nombre maximum de chiffres qui ont pu être répétés dans l'ordre (empan endroit) et dans le sens inverse de l'ordre de présentation (empan envers).

Les capacités de stockage des informations visuo-spatiales ont été évaluées grâce aux *Blocs de Corsi* et au subtest *Mémoire spatiale* du *K-ABC* (*Kaufman Assessment Battery for Children*, Kaufman & Kaufman, 1993). Les *Blocs de Corsi* (De Agostini, Kremin, Curt & Dellatolas, 1996) permettent d'évaluer la mémoire de travail visuo-spatiale en mesurant un empan visuo-spatial séquentiel : l'enfant doit retenir et reproduire des séquences visuo-spatiales sur une planche comportant neuf blocs disposés de manière irrégulière et non symétrique. Il s'agit d'un rappel immédiat de la séquence produite. L'empan visuo-spatial correspond alors à la série la plus longue

correctement reproduite. Le subtest *Mémoire spatiale* du *K-ABC*, qui est une épreuve de mémoire visuelle immédiate, consiste à rappeler l'emplacement d'images présentées brièvement.

Le *Rappel de la Figure de Rey* (Rey, 1960) est également administré. Il est demandé à l'enfant de reproduire de mémoire, après un délai de 3 minutes, la figure géométrique complexe qu'il avait précédemment copiée.

- Attention

Les capacités d'attention visuelle sélective ont été évaluées grâce au subtest *Attention visuelle* de la *NEPSY* (Korkman, Kirk & Kemp, 1997, Adaptation française de 2003). Il s'agit d'une épreuve de barrage où l'enfant doit trouver sur une feuille de format A3 une ou plusieurs cibles parmi des distracteurs en un temps limité (3 minutes). En condition simple, l'enfant doit trouver une cible (Chat) parmi des distracteurs différenciés et placés de manière désorganisée. En condition complexe, il s'agit de retrouver deux cibles (Visages) parmi d'autres ressemblantes et organisées sur la feuille. Le score total tient compte du temps de réalisation, du nombre d'omissions et du nombre de fausses alarmes. Cette épreuve permet également de voir les stratégies d'exploration visuelle mises en place par l'enfant.

- Langage écrit

Le test de l'*Alouette-R* (Lefavrais, 2005) a été administré afin d'évaluer les capacités en lecture. L'enfant doit lire un texte à voix haute durant trois minutes. Les erreurs sont notées, ainsi que le nombre de mots lus. Le score retenu pour l'analyse tient compte du nombre de mots lus correctement dans le temps imparti.

Le subtest *Lecture et compréhension du K-ABC* (Kaufman Assessment Battery for Children, Kaufman et al., 1993) a été choisi pour évaluer la compréhension en lecture. L'enfant doit lire à voix haute des phrases et mimer ce qui lui est demandé.

- Mathématiques

Le subtest *Arithmétique* des échelles de Wechsler (*WISC-IV*, 2004 ; *WAIS-III*, 2005) permet d'apprécier les capacités en raisonnement logico-mathématique de l'enfant. Dans cette épreuve, l'examineur lit des énoncés de problèmes mathématiques impliquant différentes opérations et demande à l'enfant d'effectuer les calculs de tête.

Les compétences en calcul mental ont été évaluées au moyen du subtest *Calcul mental oral* du ZAREKI-R (*Neuropsychologische Testbatterie für Zahlenarbeit und Rechnen bei Kindern*, Von Aster, 2001, Adaptation française par Von Aster & Dellatolas, 2006). Il comprend huit additions, huit soustractions et six multiplications.

Le subtest *Dénombrement de points* du ZAREKI-R (Adaptation française, Von Aster & Dellatolas, 2006) a également été administré. L'examineur demande à l'enfant de compter des points noirs placés sur une feuille. La première partie permet de voir si l'enfant utilise spontanément le pointage avec le doigt ou le comptage à voix haute. Dans la seconde partie, il est demandé explicitement à l'enfant d'utiliser ces procédures.

5. Protocole d'étude des syncinésies (Annexe 3)

Un protocole a été créé afin d'étudier la présence et l'intensité des syncinésies. L'épreuve choisie dans notre étude est une épreuve de tapping séquentiel réalisée avec les doigts de chaque main. Celle-ci a été utilisée dans différentes études et retrouvée notamment dans la batterie d'évaluation neuromotrice de Zurich (*Zürich neuromotor Assessment - ZnA*, Largo et al., 2001) pour mettre en évidence la présence de syncinésies d'imitation.

Ce protocole est administré et complété par le neuropédiatre au cours de la consultation médicale. Le médecin donne la consigne à l'enfant ou à l'adolescent, tout en faisant une démonstration. Il demande au patient de se mettre debout, de choisir par quel bras il souhaite commencer, de laisser tomber l'autre bras le long du corps puis de fléchir le bras choisi et d'opposer successivement au pouce chacun des quatre doigts de la main (dans l'ordre index – majeur – annulaire – auriculaire). L'opposition est répétée deux ou trois fois. Le médecin observe les mouvements des doigts de la main non mobilisée et cote selon la présence ou non de mouvements des doigts (Oui/Non), et selon l'intensité (0 = pas de mouvement ; 1 = petits mouvements des doigts ; 2 = mouvements importants des doigts). L'enfant doit ensuite réaliser le même exercice avec l'autre main. Le neuropédiatre peut également noter des observations telles que la verbalisation par l'enfant, le fait de s'aider ou non de son autre main, de regarder sa main, la présence de syncinésies faciales, buccales, ou des crispations, etc.

Afin de pouvoir interpréter ces données chez les enfants atteints de NF1, nous avons également recueilli des données chez un groupe d'enfants témoins âgés de 5 à 10 ans, recrutés dans une école.

6. Données d'imagerie

L'IRM cérébrale n'est pas réalisée de manière systématique chez les enfants NF1 selon un consensus (Listernick et al., 1997 ; Pinson, 2001) puisqu'elle ne modifie pas la prise en charge des patients asymptomatiques (Blanchard et al., 2009). Elle peut toutefois être proposée pour les enfants âgés de moins de 6 ans pour lesquels l'examen ophtalmologique est parfois difficile, compte tenu du risque de gliome des voies optiques.

Cinquante-six de nos patients (72%) ont bénéficié d'une IRM cérébrale soit en milieu hospitalier, soit dans un centre d'imagerie médicale. Cet examen a été réalisé avec ou sans prémédication. La technique utilisée a permis, avec ou sans injection de gadolinium, la réalisation de séquences sagittales, coronales et axiales en T1 (3D ou non), T2 et/ou FLAIR.

Dans notre travail de recherche, l'IRM a été considérée comme normale en l'absence de toute anomalie, y compris les OBNI.

Les données d'imagerie recueillies étaient : la présence et la localisation d'OBNI, d'une anomalie du corps calleux, d'un gliome des voies optiques, d'une tumeur cérébrale, d'une hydrocéphalie, ou d'une autre anomalie.

7. Synthèse des données recueillies

Tableau 5 : Synthèse des données recueillies et des outils utilisés

<i>Données démographiques recueillies par la neuropsychologue</i>	<i>Données médicales et cliniques recueillies par le médecin</i>	<i>Echelle d'évaluation de l'autisme complétée par la neuropsychologue</i>	<i>Questionnaires complétés par les parents</i>	<i>Epreuves neuropsychologiques administrées par la neuropsychologue</i>
Age Sexe Scolarité Prises en charge et rééducations Discours des parents (positif/négatif)	Signes cliniques IRM (OBNI, GVO, tumeurs cérébrales, autres anomalies) Protocole d'étude des syncinésies	CARS-T	Questionnaire général Qualité de vie Impact de la maladie Difficultés des parents eux- mêmes Conners - Version Parents BRIEF - Version Parents CBCL	Echelles de Wechsler (WPPSI-III, WISC-IV, WAIS-III) Epreuve de préférence manuelle chez l'enfant Purdue Pegboard PMT-5 NEPSY (Tapping, Imitation de positions de mains, Séquences motrices manuelles, Cubes, Distinction de doigts, Précision visuomotrice, Copie de figures, Flèches, Orientation, Attention visuelle) BHK JLO DTVP-2 (Position dans l'espace, Figure/fond, Complétion de figures, Constance de forme) Figure de Rey (copie, rappel, planification) Empans endroit et envers Blocs de Corsi K-ABC (Mémoire spatiale, Lecture et compréhension) Alouette-R ZAREKI-R (Calcul mental oral, Dénombrement de points)

III. Procédure

Dans un premier temps, les enfants ont été reçus, avec leur famille, par un neuropédiatre du service. Celui-ci a procédé à un examen neurologique et a fait le point sur les aspects cliniques de la maladie et ses éventuels symptômes. Il a répondu à l'ensemble des questions posées par l'enfant et ses parents. Pendant l'entretien, des éléments concernant la maladie et son évolution ont pu être repris et expliqués. Le médecin a ensuite pu demander des examens complémentaires si nécessaire. Une évaluation neuropsychologique a été proposée et le neuropédiatre a abordé la possibilité de participer à notre étude de manière systématique afin de limiter au maximum les biais de recrutement. Une lettre d'information était transmise aux parents à cette occasion ou donnée directement par la neuropsychologue le jour de l'évaluation. Pendant la consultation, le médecin a complété la fiche de recueil de données médicales concernant l'enfant.

Les familles ont été convoquées par la suite directement par la neuropsychologue du Centre de Référence par téléphone et une convocation a été envoyée par courrier. Lors de l'entretien téléphonique, des explications ont été données sur le déroulement de la consultation.

L'enfant a été reçu avec ses parents dans le bureau de la neuropsychologue. Pendant l'entretien, des éléments d'anamnèse ont été repris et les objectifs de l'évaluation ont été précisés. La neuropsychologue a fait le point sur la scolarité, les éventuelles prises en charge dont bénéficiait l'enfant, son comportement en classe et à la maison, ses activités et loisirs, l'alimentation et le sommeil. Notre étude a été présentée aux parents et à l'enfant, une lettre d'information leur a été remise, accompagnée d'explications orales. Si la famille acceptait de participer à notre étude, un consentement était signé par les parents et par l'enfant ou l'adolescent. Ensuite, l'enfant restait seul avec la neuropsychologue afin de réaliser le bilan, qui se déroulait en deux temps séparés par une pause-déjeuner.

Lors de l'entretien, des questionnaires ont été remis aux parents. Ceux-ci ont été complétés soit dans la salle d'attente pendant que l'enfant réalisait l'évaluation neuropsychologique, soit dans un second temps, à la maison, puis renvoyés par courrier. Certains parents ont reçu l'aide de la neuropsychologue en cas de difficultés dans la compréhension des questions.

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel *SAS Version 9.0* (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). Nous avons utilisé, outre les statistiques descriptives (pourcentages, moyennes, écarts-types, etc.), le *test du χ^2* pour comparer des pourcentages, le *test t de Student* et l'*ANOVA* pour comparer deux ou plusieurs moyennes, le *coefficient de corrélation de Pearson* pour étudier le lien entre deux variables continues ; des tests non paramétriques (*test de Wilcoxon*) ont également été réalisés lorsque cela était nécessaire, notamment dans le cas de petits échantillons ou de distributions non gaussiennes. Par ailleurs, nous avons utilisé : la *régression linéaire* (procédure *GLM* de *SAS*) pour vérifier si des associations persistaient lorsque l'on tenait compte de certains facteurs de confusion potentiels ; l'*analyse en composante principale* pour explorer les matrices de corrélations, notamment entre les questionnaires ; et l'*alpha de Cronbach* pour vérifier la consistance interne de certains scores. Le seuil théorique de significativité à 0.05 a été utilisé, tout en tenant compte du nombre de comparaisons, qui a fait que certaines comparaisons « significatives » à ce seuil pouvaient être dues au hasard.

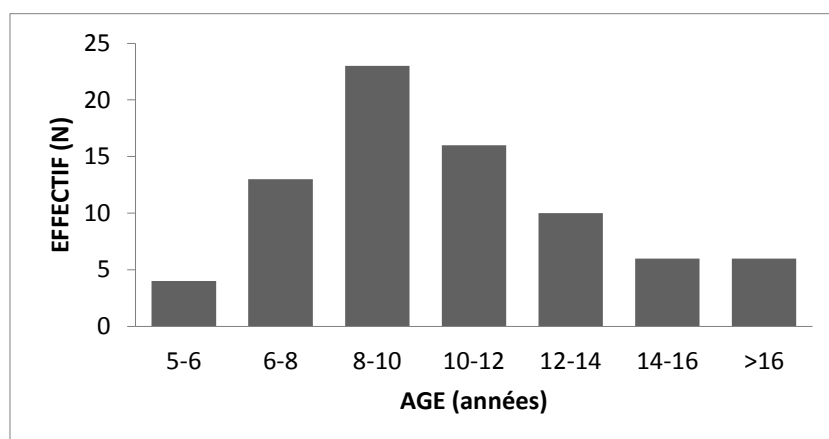
Chapitre 3 : Résultats

I. Description des données recueillies

1. Population, données cliniques et médicales

Soixante-dix-huit enfants et adolescents âgés de 5 ans 3 mois à 18 ans 9 mois (âge moyen = 10.42 ans ; écart-type = 3.16) atteints de NF1 ont été inclus. La répartition des âges de notre échantillon est présentée dans la figure 1.

Figure 1 : Répartition de l'âge pour notre échantillon de patients NF1



Les données cliniques concernant notre population sont résumées dans le tableau 6. Parmi les enfants et adolescents NF1 inclus dans notre étude, 45 sont des garçons (58%). Quarante-huit enfants (63%) présentent une forme sporadique (de novo) et 28 enfants (37%) sont suivis pour une forme familiale. Parmi les formes familiales, 80% sont d'origine maternelle et 20% d'origine paternelle. Parmi nos 78 patients, deux enfants ont été adoptés et nous ne disposons pas d'éléments médicaux concernant leurs antécédents familiaux. La forme de la NF1 n'a donc pu être déterminée pour ces deux enfants.

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques de notre échantillon de patients NF1

	N (%)
Sexe : Garçons	45 (58)
Forme : (N = 76)	
Sporadique	48 (63)
Familiale	28 (37)
Signes cliniques :	
Tâches café au lait	76 (97)
Lentigines	75 (96)
Neurofibromes cutanés et/ou sous-cutanés	32 (41)
Neurofibromes plexiformes	14 (18)
Gliome des voies optiques (N = 56)	4 (7)
Tumeur (N = 57)	5 (9)
Nodules de Lisch (N = 67)	36 (54)
Déformation du rachis	11 (14)
Déformation d'un membre	7 (9)
Déformation du sphénoïde	4 (5)
Epilepsie	2 (3)
Ophtalmologie : (N = 72)	
Aucun trouble	36 (50)
Troubles de la réfraction	27 (35)
Amblyopie	2 (3)
Glaucome	1 (1)
Anomalies ORL	4 (5)

Certains signes cliniques de la NF1 sont majoritairement présents chez nos patients : les tâches café au lait sont retrouvées chez 76 de nos patients NF1 (97%) et les lentigines chez 75 patients (96%). Dans 73% des cas, les lentigines sont localisées essentiellement dans les plis. Pour les autres, elles sont diffuses. Les neurofibromes cutanés et/ou sous-cutanés sont présents chez 32 de nos patients (41%). Les neurofibromes cutanés sont retrouvés dans 24% des cas et les neurofibromes sous-cutanés dans 19% des cas. Quatorze patients NF1 (18%) présentent des neurofibromes plexiformes. Dans 18% des cas, le patient ne présente qu'un seul neurofibrome plexiforme et dans 3% des cas, deux neurofibromes plexiformes ou plus. Quatre patients NF1 (7%) présentent un gliome des voies optiques et cinq patients (9%) ont une tumeur. Pour deux de nos patients (4%), il s'agit d'une tumeur cérébrale, pour deux autres patients (4%), la tumeur est extra-cérébrale et pour un patient (1%), il s'agit d'une tumeur maligne des gaines nerveuses.

Sur le plan ophtalmologique, des nodules de Lisch sont retrouvés chez 36 patients (54%). L'examen ophtalmologique, entrant dans le cadre du suivi des patients NF1, retrouve la présence d'un trouble de la réfraction (astigmatisme, myopie et/ou hypermétropie) chez 27 des patients (35%). Deux enfants (3%) présentent une amblyopie et un glaucome a été diagnostiqué chez un enfant porteur d'une NF1 familiale (1%).

Une atteinte ORL est retrouvée chez quatre patients (5%). L'un des patients présente un neurofibrome de la caisse tympanique provoquant une surdité de transmission des graves à droite. Une surdité de transmission bilatérale moyenne à droite et légère à gauche a été diagnostiquée chez un autre patient. Deux patients ont présenté une perforation tympanique uni ou bilatérale avec une hypoacousie de transmission.

Environ 30% des patients NF1 ont des complications orthopédiques. Onze patients (14%) présentent une déformation du rachis, sept (9%) ont une déformation d'un membre et quatre (5%) une déformation du sphénoïde.

Deux enfants ont présenté des crises d'épilepsie (3%) et bénéficient au moment de l'évaluation neuropsychologique d'un traitement pharmacologique.

2. Questionnaires aux parents

Les questionnaires ont tous été complétés par au moins un parent ou un proche de l'enfant NF1. Dans plus de 70% des cas, ils ont été complétés par la mère, qui est la personne qui accompagne majoritairement l'enfant aux consultations dans notre service. Dans 6% des cas, l'aide de la neuropsychologue, notamment par des reformulations, a été nécessaire pour des difficultés de maîtrise et de compréhension de la langue française à l'écrit.

2.1. Questionnaire général

▪ Catégorie socioprofessionnelle des parents

Le niveau socioprofessionnel des parents a été réparti en quatre catégories : niveau Brevet des collèges, niveau lycée ou obtention d'un CAP (Certificat d'Aptitudes Professionnelles) ou d'un BEP (Brevet d'Etudes Professionnelles), obtention d'un Baccalauréat de la filière générale ou professionnelle, ou accès à des études supérieures. De manière globale, la répartition du niveau d'études est identique pour le père et la mère (tableau 7). Dans environ 50% des cas, les parents d'enfants NF1 ont fait des études supérieures.

Tableau 7 : Répartition du niveau d'études des parents d'enfants NF1

	<i>PERE</i>	<i>MERE</i>
Niveau Brevet des Collèges	12%	13%
Niveau Lycée ou CAP/BEP	25%	22%
BAC (général ou professionnel)	15%	16%
Etudes supérieures	48%	49%

- Scolarité

La majorité des enfants et adolescents NF1 est scolarisée en classe ordinaire (90%). Huit patients NF1 (10%) sont scolarisés en classes adaptées ou au sein d'un établissement spécialisé. Parmi les patients NF1 scolarisés en classes ordinaires, certains bénéficient d'un aménagement de leur scolarité compte tenu de difficultés d'apprentissage ou de comportement (tableau 8).

Tableau 8 : Répartition du type de scolarité des patients NF1

	N (%)
Scolarisation en milieu ordinaire	70 (90)
Redoublement	16 (23)
Scolarisation en milieu spécialisé	8 (10)
Redoublement	3 (38)
Auxiliaire de Vie Scolaire	15 (19)
PPS/PAI	26 (33)

Dans notre échantillon, 19 enfants (24%) ont effectué un redoublement au cours de leur scolarité, les classes les plus fréquemment redoublées étant le CP et la Grande Section de Maternelle. Parmi ceux qui sont scolarisés dans le cursus scolaire ordinaire, 16 enfants (23%) ont redoublé une classe. Nous n'avons pas retrouvé d'effet de la catégorie socioprofessionnelle des parents sur le redoublement.

Quinze enfants (19%) bénéficient de la présence d'un Auxiliaire de Vie Scolaire (AVS), le plus souvent, à temps partiel. Les AVS sont des assistants d'éducation permettant l'accompagnement à l'intégration scolaire des élèves en situation de handicap, quel qu'il soit. Selon la *Circulaire n° 2003-093 du 11 juin 2003* qui définit leurs modalités d'intervention, l'AVS peut être amené à effectuer différents types d'activités, comme l'aide à l'installation matérielle de l'élève au sein de la classe ou à la manipulation d'outils lors des tâches scolaires, la participation aux sorties de classes, et la collaboration aux projets d'intégration de l'élève.

Un projet de scolarisation est mis en place pour 26 patients NF1 (33%). Il peut s'agir d'un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) ou d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI). Ce projet, élaboré par la Maison Départementale du Handicap (MDPH), permet d'aménager la scolarité des élèves en situation de handicap en tenant compte de leurs difficultés. La mise en place de ce projet est confiée à un « Enseignant Référent », désigné par la MDPH, qui articule le travail des équipes éducatives et enseignantes et qui représente l'interlocuteur privilégié avec la famille. Un suivi de ce projet se fait régulièrement tout au long de la scolarité de l'enfant et est adapté, en fonction de ses

besoins et de son évolution, au cours des réunions d'équipe de suivi de scolarisation (*Circulaire n° 2006-126 du 17 août 2006*).

Huit enfants et adolescents NF1 (10%) ont été orientés au sein d'une classe adaptée ou d'un établissement spécialisé compte tenu de difficultés majeures. Quatre d'entre eux sont scolarisés en primaire dans des classes à petit effectif de type CLIS (Classes pour l'Inclusion Scolaire) et deux sont au collège dans une classe de type ULIS (Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire). Les CLIS sont des classes à part entière au sein d'une école élémentaire, limitées à 12 élèves et proposant une pédagogie adaptée aux besoins spécifiques des enfants qui y sont admis. Leur fonctionnement est régi par la *Circulaire n° 2009-087 du 17 juillet 2009*. Les ULIS sont des classes similaires aux CLIS mais au sein des collèges. Elles relèvent de la *Circulaire n° 2010-088 du 18 juin 2010*. Il existe quatre types de CLIS/ULIS selon les difficultés présentées par les enfants. Les patients NF1 de notre échantillon sont scolarisés en CLIS/ULIS 1, destinées aux élèves présentant des troubles des fonctions cognitives. Les autres CLIS sont destinées aux élèves porteurs d'un handicap sensoriel (auditif ou visuel) ou moteur.

Deux patients sont intégrés dans des établissements spécialisés de type EMP (Externat Médico-Pédagogique) ou école de plein air. Les EMP accueillent des enfants et adolescents présentant d'importantes difficultés notamment comportementales. L'école de plein air régie par la *Circulaire n° 75-123 du 17 mars 1975* permet également d'accueillir des enfants en grandes difficultés mais qui peuvent suivre une scolarité normale en fonction de leurs capacités.

- Prises en charge

Certains enfants atteints de NF1 bénéficient d'aides ou de soutiens compte tenu des difficultés qu'ils rencontrent (tableau 9).

Tableau 9 : Répartition du type de prises en charge chez les enfants NF1

	<i>N (%)</i>
Orthophonie	45 (58)
Soutien scolaire	30 (38)
Suivi psychologique	29 (37)
Psychomotricité	23 (29)
Ergothérapie	14 (18)
Kinésithérapie	7 (9)
Orthoptie	5 (6)
Graphomotricité	4 (5)

Trente patients NF1 (38%) bénéficient d'un soutien scolaire, à domicile ou en milieu scolaire. En ce qui concerne les prises en charge, la rééducation la plus fréquente chez les enfants NF1 est l'orthophonie (58%). Un suivi psychologique est en place dans 37% des cas, une rééducation psychomotrice dans 29% des cas et une prise en charge en ergothérapie dans 18% des cas. Les patients NF1 bénéficient également, dans une moindre mesure, de séances de kinésithérapie (9%), d'orthoptie (6%) ou de graphomotricité (5%).

▪ Difficultés scolaires et d'apprentissages des enfants NF1 rapportées par les parents

Lorsque l'on questionne les parents sur les difficultés rencontrées par leurs enfants et adolescents atteints de NF1, les difficultés d'apprentissage sont évoquées en premier et dans une très large majorité (73%). Viennent ensuite les difficultés en graphisme (61%), les troubles de l'attention (58%), les difficultés en mathématiques (46%) et en français (38%). La plainte concernant la lenteur est évoquée dans 36% des cas et les problèmes de comportement dans 26% des cas. Enfin, les troubles du langage sont rapportés par 23% des parents interrogés et les troubles de mémoire par 19% (tableau 10).

Tableau 10 : Répartition du type de difficultés rapportées par les parents d'enfants NF1

	N (%)
Difficultés d'apprentissages	57 (73)
Difficultés en graphisme	48 (61)
Troubles d'attention	45 (58)
Difficultés en mathématiques	36 (46)
Difficultés en français	30 (38)
Lenteur	28 (36)
Problèmes de comportement	20 (26)
Troubles du langage	18 (23)
Troubles de mémoire	15 (19)

2.2. Qualité de vie

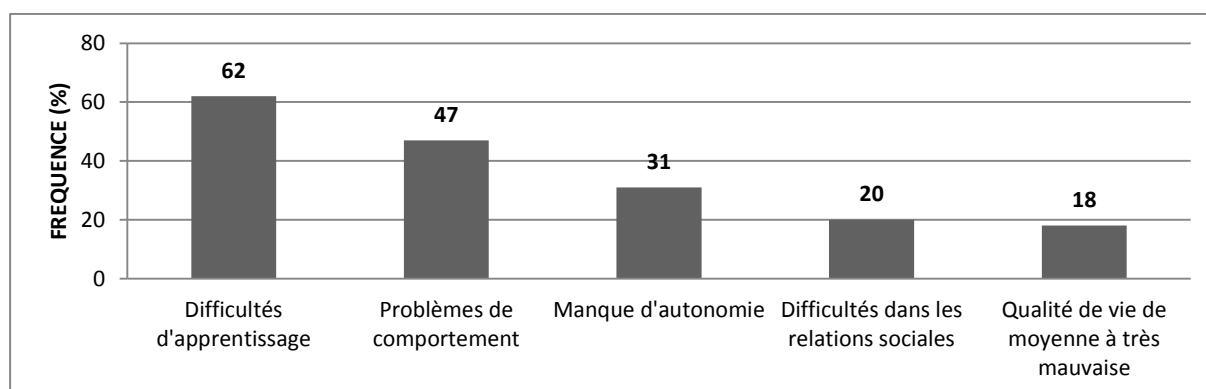
La qualité de vie des enfants et adolescents NF1 jugée par leurs parents a été évaluée au moyen de l'*Echelle Globale de Qualité de Vie* d'Herranz & Casas (1996), adaptée en français par Soria et al. (2007). Les résultats obtenus à cette échelle sont représentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Réponses des parents d'enfants NF1 à l'Echelle Globale de Qualité de vie

Apprentissage :	
1. Très insuffisant, avec ou sans perte des acquis	3 (4)
2. Insuffisant, sans perte des acquis	11 (14)
3. Modeste et lenteur pour les nouvelles acquisitions	34 (44)
4. Ne posant pas de problème	25 (32)
5. Excellent, même supérieur à la moyenne	5 (6)
⇒ Difficultés d'apprentissage (1+2+3)	48 (62)
Conduite :	
1. Troubles du comportement permanents	2 (2)
2. Troubles du comportement ayant une influence significative sur la vie familiale mais qui peuvent s'améliorer	15 (19)
3. Altérations modérées du comportement	20 (26)
4. Conduite sans commentaire particulier	38 (49)
5. « Enfant modèle »	3 (4)
⇒ Problèmes de comportement (1+2+3)	37 (47)
Autonomie :	
1. Autonomie nulle	0 (0)
2. Beaucoup moins autonome	5 (7)
3. Moins autonome	19 (24)
4. Aussi autonome	43 (55)
5. Plus autonome	11 (14)
⇒ Manque d'autonomie (1+2+3)	24 (31)
Relations sociales :	
1. Nulles, isolement total	1 (1)
2. Tendance fréquente à l'isolement, mais avec relations occasionnelles dans le milieu familial	1 (1)
3. Isolement occasionnel, aussi bien à l'intérieur qu'en dehors de l'entourage familial	14 (18)
4. Relations sociales sans commentaire particulier	32 (41)
5. Excellentes relations sociales	30 (39)
⇒ Difficultés dans les relations sociales (1+2+3)	16 (20)
Opinion des parents sur la Qualité de Vie de l'Enfant :	
1. Très mauvaise	1 (1)
2. Mauvaise	1 (1)
3. Moyenne	12 (16)
4. Bonne	42 (54)
5. Très bonne	22 (28)
⇒ Qualité de vie jugée moyenne à très mauvaise (1+2+3)	14 (18)

La figure 2 indique les difficultés rapportées par les parents à cette échelle en regroupant les scores aux trois premiers items de chaque domaine.

Figure 2 : Difficultés rapportées par les parents à l'Echelle Globale de Qualité de vie



De manière générale, la qualité de vie des patients NF1 de notre échantillon est jugée bonne par leurs parents : 82% d'entre eux la jugent « bonne » ou « très bonne ». Ils signalent toutefois certaines difficultés, les plus fréquentes étant les difficultés d'apprentissage rapportées par 62% des parents. Parmi eux, 14% jugent leurs apprentissages « insuffisants » et 4 % les qualifient de « très insuffisants avec ou sans perte des acquis ». Viennent ensuite les problèmes de comportement pour 47% d'entre eux, dont 19% parlent de « troubles du comportement ayant une influence significative sur la vie familiale mais qui peuvent s'améliorer pendant un certain temps » et 2% évoquent des « troubles du comportement permanents ». Un manque d'autonomie est rapporté par 31% des parents interrogés, et 7% d'entre eux jugent leurs enfants « beaucoup moins autonomes » que la plupart des enfants du même âge. Enfin, des difficultés dans les relations sociales sont signalées par 20% des parents, dont 18% rapportent un « isolement occasionnel » dans et hors contexte familial.

Les corrélations de Pearson entre les différents domaines évalués par l'*Echelle de Qualité de Vie* sont globalement significatives, allant de 0.27 à 0.48, sauf entre les domaines « Apprentissages » et « Relations sociales » ($r = 0.06$; $p = 0.61$). L'alpha de Cronbach est de 0.71 permettant de générer un score total de *Qualité de vie* (compris entre 0 et 25) basé sur la somme des scores aux différents items (tableau 12). La moyenne du score total de *Qualité de vie* est de 18.53 (écart-type = 2.87 ; étendue = 7-24).

Tableau 12 : Corrélations de Pearson entre les différents domaines de l'*Echelle Globale de Qualité de Vie*

	<i>Autonomie</i>	<i>Conduite</i>	<i>Apprentissage</i>	<i>Relations sociales</i>	<i>Opinion générale</i>
Autonomie	1	0.27*	0.28*	0.29*	0.48***
Conduite		1	0.33**	0.37***	0.44***
Apprentissage			1	0.06	0.35**
Relations sociales				1	0.42***

* $p < 0.05$; ** $p < 0.005$; *** $p < 0.001$

2.3. Impact de la maladie

L'impact de la maladie, mesuré à partir d'une adaptation française du questionnaire de Hoare & Russell (1995) par Soria et al. (2007), est jugé globalement faible par les parents d'enfants et d'adolescents atteints de NF1. Cependant, environ un tiers des parents interrogés se disent très concernés par le fait que leurs enfants nécessitent une surveillance plus importante que d'autres enfants non porteurs d'une maladie (33%), et qu'ils présentent des difficultés d'apprentissage (30%), notamment en lecture et en mathématiques. Environ un quart des parents d'enfants NF1 se sentent également très concernés par des difficultés pour expliquer la maladie à leur enfant ou aux autres. De plus, 17% des parents notent une humeur changeante chez leurs enfants atteints de NF1. En

revanche, la maladie semble avoir peu d'impact sur leur intérêt ou l'organisation des sorties, vacances ou loisirs (tableau 13).

Les corrélations de Pearson entre les différents items du questionnaire sur l'*Impact de la maladie* sont globalement positives et significatives. L'alpha de Cronbach étant de 0.89, un score total d'*Impact de la maladie* est généré (compris entre 0 et 46), basé sur la somme des scores aux différents items. La moyenne du score total de l'*Impact de la maladie* est de 8.6 (écart-type = 7.4 ; étendue = 0-31).

Tableau 13 : Répartition des pourcentages de réponses par item des parents d'enfants NF1 au questionnaire mesurant l'impact de la maladie, ordonnés selon la fréquence de la réponse « Très concerné »

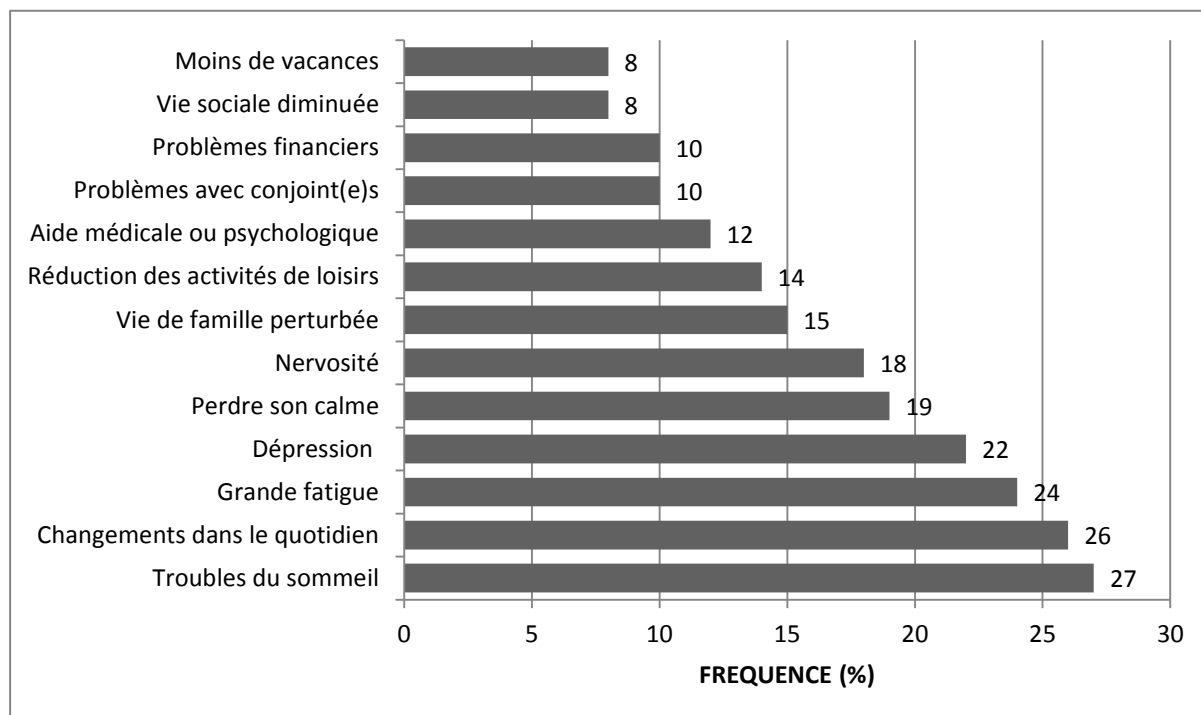
	<i>Très concerné</i>	<i>Un peu concerné</i>	<i>Pas concerné</i>
Surveillance plus importante	33	39	28
Problèmes en lecture et mathématiques	30	32	38
Difficultés pour lui expliquer sa maladie	23	32	45
Difficultés pour expliquer la maladie aux autres	22	37	41
Humeur changeante	17	23	60
Intimidé/embarassé par maladie	9	29	62
Peu d'amis	8	13	79
Pas marié, pas de famille	8	20	72
Risque de blessure	8	15	77
Pas de travail à la fin des études	7	24	69
Moins de chances de réussite professionnelle	7	10	83
Risque de lésions au cerveau ou de mourir	7	19	74
Moins capable de s'occuper de lui-même	6	18	76
Difficultés pour utiliser les transports en commun	6	9	85
Moins intelligent	5	19	76
Diminution des relations amicales des parents	5	4	91
Difficultés de contrôle	5	19	76
Difficultés pour prêter autant d'importance à tous mes enfants	5	18	77
Limitation des activités des frères et sœurs	3	11	86
Limitation des vacances	3	6	91
Diminution des sorties en couple le soir	3	6	91
Limitation des sorties en famille	2	8	90
Intérêt pour peu de choses	0	8	92

2.4. Difficultés rencontrées par les parents eux-mêmes

La figure 3 montre la répartition de ces difficultés parentales. Les principales difficultés rapportées par les parents d'enfants atteints de NF1 sont les troubles du sommeil (27%) et les changements dans le quotidien du fait de la maladie (26%). Viennent ensuite une importante fatigue (24%), des troubles de l'humeur, comme la dépression (22%), la nervosité (18%), ou une tendance à perdre son calme (19%), puis l'impact sur la vie de famille (15%) et les activités de loisirs (14%). Une aide médicale ou psychologique est nécessaire pour 12% des parents interrogés. De plus, 10% des

parents d'enfants NF1 évoquent des problèmes avec leurs conjoints ou d'ordre financier. Enfin, 8% rapportent une vie sociale diminuée ou des périodes de vacances réduites.

Figure 3 : Répartition des réponses sur les difficultés rencontrées par les parents eux-mêmes, ordonnées selon leurs fréquences



Les corrélations de Pearson entre les différents items du questionnaire sur les *Difficultés rencontrées par les parents* sont toutes positives, allant de 0.06 à 0.68. L'alpha de Cronbach est de 0.88 permettant de générer un score total de *Difficultés des parents* (compris entre 0 et 13), basé sur la somme des scores aux différents items. La moyenne du score total de *Difficultés des parents* est de 2.13 (écart-type = 3 ; étendue = 0-12).

2.5. Conners – Version Parents

Le seuil de significativité du *Conners – Version parents* est établi pour un score T strictement supérieur ou égale à 65. Les facteurs pour lesquels les pourcentages de scores cliniquement significatifs sont les plus élevés sont les facteurs « Problèmes d'apprentissage » (50%) et « Somatisation » (31%). Viennent ensuite les scores aux facteurs « Impulsivité/hyperactivité » (17%), « Anxiété » (15%) et « Problèmes de conduite » (14%). L'Index d'Hyperactivité est quant à lui significatif dans 28% des cas (tableau 14).

Tableau 14 : Résultats et proportion des scores significatifs pour chaque facteur du *Conners – Version Parents*

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Etendue</i>	<i>% score cliniquement significatif*</i>
Problèmes d'apprentissage	64.1	16.3	35-107	50
Somatisation	59.3	19.1	42-145	31
Impulsivité/hyperactivité	52.7	12.6	34-85	17
Anxiété	52.4	10.5	40-79	15
Problèmes de conduite	48.4	14.9	35-105	14
Index d'Hyperactivité	57	14.4	32-99	28

* *Score T ≥ 65*

L'ensemble des facteurs du *Conners – Version Parents* sont significativement corrélés entre eux, sauf le facteur « Problèmes de conduite » avec le facteur « Somatisation » ($r = 0.19$; $p = 0.09$). L'alpha de Cronbach est de 0.86. Seul l'Index d'Hyperactivité, qui regroupe différents items de chaque facteur, sera utilisé par la suite comme score total du *Conners – Version Parents* (tableau 15).

Tableau 15 : Corrélations de Pearson entre les différents facteurs du *Conners – Version Parents*

	<i>Problèmes de conduite</i>	<i>Problèmes d'apprentissage</i>	<i>Somatisation</i>	<i>Impulsivité/hyperactivité</i>	<i>Anxiété</i>	<i>Index Hyperactivité</i>
Problèmes de conduite	1	0.54**	0.19	0.63**	0.33*	0.77**
Problèmes d'apprentissage		1	0.46**	0.63**	0.37*	0.83**
Somatisation			1	0.33*	0.37*	0.38*
Impulsivité/hyperactivité				1	0.37*	0.85**
Anxiété					1	0.38*

* $p < 0.005$; ** $p < 0.0001$

2.6. BRIEF – Version Parents

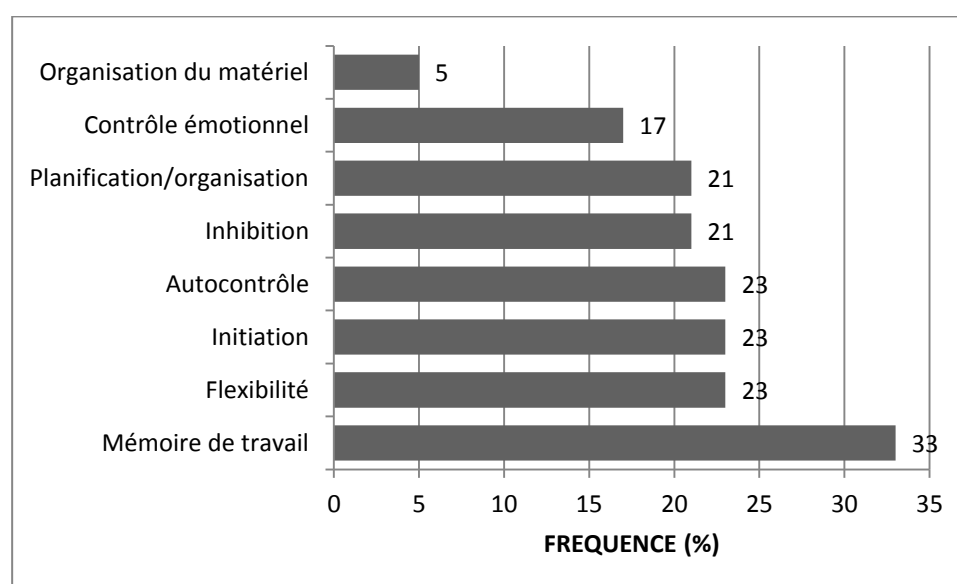
Le seuil de significativité de la *BRIEF – Version Parents* est établi pour une déviation standard (DS) supérieure ou égale à 1.5. Les facteurs pour lesquels les pourcentages de scores cliniquement significatifs sont les plus élevés sont les facteurs « Mémoire de Travail » (33%), « Initiation » (23%), « Flexibilité » (23%), « Autocontrôle » (23%), « Inhibition » (21%), « Planification/organisation » (21%) et « Contrôle émotionnel » (17%). En revanche, un score significatif pour le facteur « Organisation du matériel » n'est retrouvé que dans 5% des cas. Le Score Métacognition est quant à lui significatif dans 28% des cas, le Score Global de la Fonction Exécutive dans 27% des cas et le Score Régulation du comportement dans 19% des cas (tableau 16).

Tableau 16 : Résultats et proportion des scores significatifs pour chaque facteur de la *BRIEF – Version Parents*

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Etendue</i>	<i>% score cliniquement significatif*</i>
Mémoire de travail	0.85	1.30	-1.46 ; 3.43	33
Initiation	0.46	1.20	-1.52 ; 3.22	23
Flexibilité	0.54	1.32	-1.37 ; 4.54	23
Autocontrôle	0.54	1.23	-1.91 ; 3.42	23
Inhibition	0.48	1.20	-1.41 ; 4.08	21
Planification/organisation	0.61	1.25	-1.47 ; 3.44	21
Contrôle émotionnel	0.37	1.21	-1.49 ; 3.79	17
Organisation du matériel	0.11	0.89	-1.72 ; 1.92	5
Score Métacognition	0.63	1.24	-1.86 ; 3.69	28
Score Global de la Fonction Exécutive	0.63	1.26	-1.86 ; 4.09	27
Score Régulation du Comportement	0.53	1.28	-1.66 ; 4.71	19

* *déviation standard (DS) ≥ 1.5*

La répartition des scores aux différents facteurs de la *BRIEF – Version Parents* est représentée sur la figure 4.

Figure 4 : Pourcentage de difficultés (scores cliniquement significatifs) aux différents items de la *BRIEF – Version Parents* selon leurs fréquences

2.7. Inventaire de comportement d'Achenbach (CBCL)

Le seuil de significativité du *CBCL* est établi pour un score T supérieur ou égal à 65. L'ensemble des résultats est représenté dans le tableau 17.

Tableau 17 : Moyenne (écart-type) des différents facteurs du *CBCL*

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Range</i>	<i>% score cliniquement significatif*</i>
Problèmes d'attention	61.33	9.50	50 - 90	31
Problèmes sociaux	59.41	9.20	50 - 91	28
Plaintes somatiques	59.45	9.34	50 - 96	28
Anxiété/dépression	58.81	8.66	50 - 84	27
Problèmes de pensée	57.53	7.80	50 - 80	18
Comportements agressifs	57.44	9.29	50 - 98	17
Retrait	57.65	7.67	50 - 81	17
Comportements coupables/délinquance	55.51	6.16	50 - 74	10
Total	57.23	11.54	24 - 83	29
Total Comportements internalisés	58.12	11.13	34 - 85	36
Total Comportements externalisés	54.64	10.50	33 - 82	14

*score $T \geq 65$

Les facteurs pour lesquels les pourcentages de scores cliniquement significatifs sont les plus élevés sont les facteurs « Problèmes d'attention » (31%), « Problèmes sociaux » (28%), « Plaintes somatiques » (28%) et « Anxiété/dépression » (27%). Les pourcentages de significativité les plus faibles sont pour les facteurs « Comportements agressifs » (17%), « Retrait » (17%) et « Comportement coupables/délinquance » (10%). Le Score Total est significatif dans 29% des cas, avec toutefois une très nette dissociation entre le Score Total pour les Comportements Internalisés (36%) et le Score Total pour les Comportements Externalisés (14%). Les parents des enfants et adolescents atteints de NF1 rapportent plutôt une tendance à l'isolement ou au repli sur soi (comportements internalisés) qu'une agressivité (comportements externalisés).

Selon les critères du DSM du *CBCL* (tableau 18), les facteurs dont les pourcentages des scores cliniquement significatifs sont les plus élevés sont les facteurs « Problèmes anxieux » (42%), « Problèmes affectifs » (37%), « Problèmes somatiques » (27%) et « TDAH » (24%). Les pourcentages les plus faibles concernent les facteurs « Problèmes de conduite » (12%) et « Problèmes d'opposition » (12%).

Tableau 18 : Moyenne (écart-type) des différents facteurs du *CBCL* selon les critères du DSM

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Range</i>	<i>% score cliniquement significatif*</i>
Problèmes anxieux	60.40	8.14	50 - 74	42
Problèmes affectifs	61.45	8.78	50 - 86	37
Problèmes somatiques	59.55	9.72	50 - 97	27
TDAH	58.92	7.90	50 - 80	24
Problèmes de conduite	56.13	7.58	50 - 81	12
Problèmes d'opposition	55.38	6.80	50 - 80	12

*score $T \geq 65$

2.8. Echelle d'évaluation de l'autisme infantile (CARS-T)

Deux patients NF1 (2.6%) obtiennent un score significatif à la *CARS-T* (supérieur à 30), révélant des troubles du spectre autistique légers à modérés chez ces enfants. Le score total moyen à la *CARS-T* est de 16.99 (écart-type = 3.15).

Les corrélations de Pearson entre les différents domaines de la *CARS-T* sont toutes positives et globalement significatives. L'alpha de Cronbach est de 0.86, permettant d'utiliser le Score Total (compris entre 15 et 35) correspondant à la somme des points pour chaque domaine.

L'analyse des résultats n'a pas trouvé de différence significative entre les enfants diagnostiqués autistes au moyen de la *CARS-T* et les autres enfants, car le test a manqué de puissance. En effet, il s'agit de comparer uniquement deux enfants présentant des troubles autistiques aux 76 autres patients NF1.

De manière descriptive, l'un de nos patients NF1 ayant un trouble du spectre autistique présente principalement des réponses émotionnelles inadaptées, un niveau d'activité élevé et une exacerbation des sens liés au goût, au toucher et à l'odorat. Le second patient diagnostiqué comme autiste présente également des réponses émotionnelles inadaptées et un niveau d'activité élevé, ainsi que des difficultés dans l'utilisation de son corps.

3. Le discours des parents

Au cours de l'entretien d'anamnèse avec les parents, le discours a pu être qualifié cliniquement de « globalement positif » ou de « globalement négatif » par la neuropsychologue en fonction des difficultés rapportées. En effet, certains parents ont un discours très positif sur leur enfant, en indiquant notamment des progrès constants, une volonté de bien faire ; d'autres parents, au contraire, mettent l'accent uniquement sur les difficultés persistantes chez leur enfant et l'impact de celles-ci sur la vie quotidienne, en particulier les troubles du comportement.

De manière générale, les parents ont plutôt un discours positif concernant leur enfant ou adolescent atteint de NF1. En effet, 59% des parents mettent en avant les progrès ou les bons résultats scolaires de leurs enfants et 41% rapportent principalement des difficultés affectant le quotidien.

En résumé, la majorité des enfants et adolescents de notre échantillon est scolarisée en milieu ordinaire, mais certains bénéficient d'aménagements pédagogiques ou de prises en charges adaptées. Les difficultés d'apprentissage constituent les difficultés les plus fréquemment rapportées

par les parents d'enfants atteints de NF1. De manière générale, la qualité de vie des patients NF1 est jugée bonne par leurs parents et l'impact de la maladie est globalement faible, toutefois, les difficultés d'apprentissage apparaissent à nouveau au premier plan. Concernant les difficultés rapportées par les parents eux-mêmes, les troubles du sommeil et les changements dans la vie quotidienne liés à la maladie sont le plus souvent évoqués. Le *Conners – Version Parents* et le *CBCL* montrent qu'environ un quart des patients NF1 de notre échantillon répondent aux critères du TDAH. De plus, les difficultés d'attention, d'apprentissage, ainsi qu'une anxiété et une tendance à la somatisation, sont majoritairement rapportées. La *BRIEF – Version Parents* atteste d'une altération des fonctions exécutives dans la vie quotidienne chez les patients NF1, avec principalement des difficultés en mémoire de travail. D'autre part, moins de 3% des enfants NF1 de notre échantillon présentent des troubles du spectre autistique légers à modérés. Enfin, le discours des parents est globalement positif en ce qui concerne leur enfant ou adolescent atteint de NF1.

Au total, les variables sélectionnées pour l'étude des associations sont les suivantes :

- Le discours des parents ;
- Le score total de *Qualité de Vie* ;
- Le score total d'*Impact de la maladie* ;
- Le score total des *Difficultés des parents* ;
- L'Index d'Hyperactivité du *Conners – Version Parents* ;
- Les scores Régulation du comportement, Métacognition et le Score Global de la Fonction Exécutive de la *BRIEF – Version Parents* ;
- Le score Total des Comportements Internalisés, le score Total des Comportements Externalisés et le score Total du *CBCL*.

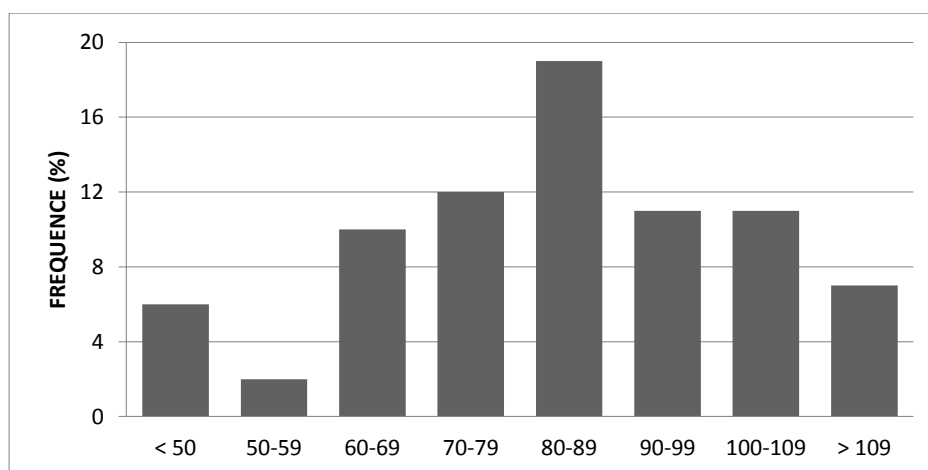
4. Evaluation neuropsychologique

4.1. Efficience intellectuelle globale

Dans notre échantillon, 10 patients NF1 (13%) ont été évalués au moyen de la *WPPSI-III*, 65 (83%) au moyen de la *WISC-IV* et 3 (4%) au moyen de la *WAIS-III*.

La figure 5 montre la répartition des QI Totaux (QIT). Le QIT moyen est de 84.01 (écart-type = 19.03), compris entre 43 et 118. Sur l'ensemble de notre échantillon, 18 patients NF1 (23%) obtiennent un QIT inférieur à 70.

Figure 5 : Répartition des QIT



Le tableau 19 montre les indices de QI moyens et les scores moyens aux différents subtests des échelles de Wechsler. De manière générale, les patients NF1 obtiennent un QIT moyen situé dans la zone normale faible. Toutefois, l'ICV est significativement supérieur à l'IRP ($t = 5.72$; $p < 0.0001$), à l'IMT ($t = 6.45$; $p < 0.0001$) et à l'IVT ($t = 3.43$; $p = 0.001$). Les subtests les plus échoués par les enfants et adolescents atteints de NF1 sont *Séquences lettres-chiffres* (55%), *Cubes* (49%), *Matrices* (47%), *Arithmétique* (44%) et *Mémoire des chiffres* (40%). Ces résultats témoignent donc de difficultés de flexibilité mentale, visuo-constructives, d'abstraction, en raisonnement logico-mathématique et en mémoire de travail. En ce qui concerne les compétences verbales, nous constatons que seulement 15% des patients NF1 présentent un ICV déficitaire et que les subtests des échelles de Wechsler les mieux réussis sont *Vocabulaire* (23%), *Similitudes* (19%) et *Compréhension* (19%). Ces résultats nous permettent donc de conclure que le langage est, de manière générale, préservé chez les enfants et adolescents atteints de NF1. Toutefois, d'un point de vue clinique, nous

avons constaté que les enfants et adolescents atteints de NF1 présentent fréquemment des troubles articulatoires et des difficultés pour exprimer leurs idées.

Tableau 19 : Indices de QI et scores aux subtests des échelles de Wechsler

	<i>N</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Etendue</i>	<i>% score cliniquement significatif*</i>
QIT	78	84.01	19.03	43 - 118	23
ICV/QIV	78	94.36	20.42	45 - 126	15
IRP/QIP	78	82.38	17.78	45 - 121	23
IMT	67	81.82	16.80	50 - 118	27
IVT/QVT	78	87.18	18.93	43 - 131	15
Séquences lettres-chiffres	66	6.27	3.59	1 - 13	55
Cubes	78	6.68	3.34	1 - 15	49
Matrices	78	6.86	3.64	1 - 15	47
Arithmétique	66	6.85	3.41	1 - 14	44
Mémoire des chiffres	68	7.38	3.17	1 - 13	40
Symboles	78	7.73	3.60	1 - 14	37
Information	76	8.07	3.52	1 - 16	33
Code	78	7.65	3.61	1 - 16	32
Complètement d'images	66	8.12	3.23	1 - 14	30
Identification de concepts	76	7.86	3.24	1 - 15	29
Vocabulaire	78	8.86	3.68	1 - 15	23
Similitudes	67	9.96	3.62	1 - 18	19
Compréhension	67	8.99	3.94	1 - 19	19

QIT = QI Total ; ICV = Indice de Compréhension Verbale ; QIV = QI Verbal ; IRP = Indice de Raisonnement Perceptif ; QIP = QI Performance ; IMT = Indice de Mémoire de Travail ; IVT = Indice de Vitesse de Traitement ; QVT = Quotient Vitesse de Traitement.

* score < 70 pour les indices de QI, note standard < 7 pour les subtests.

4.2. Épreuves neuropsychologiques spécifiques

Les scores moyens pour chaque épreuve spécifique sont présentés dans le tableau 20. Le seuil de significativité est établi pour un score supérieur ou égal à deux déviations standard.

Les épreuves dont les pourcentages de scores cliniquement significatifs sont les plus élevés sont le *Purdue Pegboard*, le *PMT-5*, l'*Imitation de positions de mains*, les *Cubes*, les subtests *Copie de figures* et *Flèches* de la *NEPSY*, le *BHK*, le *JLO*, la *Complétion de figures* du *DTVP-2*, la *Figure de Rey* (Copie et Rappel) et la *Mémoire spatiale* du *K-ABC*. Ces épreuves révèlent donc des difficultés praxiques, visuo-constructives, visuo-spatiales, en dextérité manuelle, en graphisme et en mémoire spatiale chez les patients NF1. En revanche, les épreuves de *Tapping*, *Séquences motrices manuelles*, *Précision visuomotrice*, *Orientation*, *Dénombrement de points*, *Calcul mental oral*, la vitesse d'écriture du *BHK*, les empan (auditivo-verbal et spatial), l'*Attention visuelle* de la *NEPSY* et *Lecture et compréhension* du *K-ABC* sont globalement réussies.

Tableau 20 : Scores moyens aux épreuves neuropsychologiques spécifiques et corrélation avec le QI

	<i>N</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Etendue</i>	<i>% score cliniquement significatif¹</i>	<i>Corrélation avec le QIT</i>
Purdue Pegboard :						
Main dominante	78	-1.79	1.01	-4.25 – 0.80	37	0.41**
Main non dominante	78	-1.61	1.14	-4.19 – 1.01	35	0.41**
Coordination bimanuelle	78	-0.42	1.10	-4.96 – 1.03	32	0.43**
PMT-5 :						
Main dominante	78	1.47	1.55	-0.94 – 7.08	33	-0.42**
Main non dominante	78	1.36	2.12	-4.25 – 9.08	23	-0.41**
Tapping (NEPSY) :						
Répétition	77	9.57	2.49	2 – 14	13	0.46**
Séquences	77	0.15	0.74	-0.90 – 2.88	3	-0.08
Main dominante	77	-0.24	1.01	-7.71 – 2.14	3	-0.45**
Main non dominante	77	-0.04	0.59	-0.93 – 1.72	0	-0.44**
	77	0.14	0.73	-1.10 – 3.29	3	-0.41**
Imitation de positions de mains (NEPSY) :						
Main dominante	78	7.19	2.96	1 – 13	44	0.61**
Main non dominante	78	-1.30	1.93	-12.4 – 0.90	29	0.50**
	78	-1.29	1.94	-9.96 – 4.71	31	0.51**
Séquences motrices manuelles (NEPSY) :	77	-	-	-	6	-
Cubes (NEPSY) :	77	7.73	3.41	1 – 14	34	0.61**
Distinction de doigts (NEPSY) :						
Main dominante	77	-	-	-	26	-
Main non dominante	77	-	-	-	23	-
Précision visuomotrice (NEPSY) :	78	9.82	2.94	1 – 16	13	-
Copie de figures (NEPSY) :	78	5.81	2.96	1 – 14	55	0.58**
BHK :						
Vitesse d'écriture	68	-0.31	1.53	-4.37 – 4.16	10	0.32*
Score total	41	1.47	1.98	-1.91 – 6.94	32	-0.40*
JLO :	65	-1.63	1.66	-6.04 – 1.63	35	0.56**
Flèches (NEPSY) :	76	8.28	3.36	1 – 19	29	0.50**
Orientation (NEPSY) :	77	-	-	-	3	-
DTVP-2 :						
Positions dans l'espace	77	8.66	2.48	2 – 12	18	0.53**
Figure/fond	77	9.12	2.71	1 – 15	13	0.52**
Complétion de figures	77	8.10	3.24	1 – 15	35	0.52**
Constance de forme	77	8.25	2.42	3 – 14	22	0.61**
Figure de Rey :						
Copie	76	-1.50	2.01	-8.03 – 1.67	29	0.69**
Rappel	76	-1.62	1.22	-5.14 – 1.63	34	0.47**
Planification	76	-0.42	1.77	-7.82 – 1.69	14	0.64**
Empans endroit (WISC-IV, WAIS-III) :	64	-0.36	1.41	-2.82 – 2.70	6	0.39**
Empans envers (WISC-IV, WAIS-III) :	62	-0.67	0.88	-3.4 – 1.6	8	0.56**
Blocs de Corsi :	70	-0.86	1.11	-3.29 – 1.44	14	0.58**
Mémoire spatiale (K-ABC) :	77	7.36	3.25	1 – 15	36	0.66**
Attention visuelle (NEPSY) :	78	9.33	2.85	1 – 16	13	0.50**
Alouette-R :	67	-2.21	7.36	-45.75 – 2.96	19	0.35**
Lecture et compréhension (K-ABC) :	63	88.30	18.59	50 – 117	14	0.74**
ZAREKI-R :						
Dénombrement de points (/6) :	77	4.96	1.28	0 – 6	11	0.26*
Calcul mental oral (/44) :	74	23.08	14.05	0 – 44	15	0.41**
Additions (/16) :	74	9.68	5.11	0 – 16	14	0.30*
Soustractions (/16) :	74	6.55	5.24	0 – 16	11	0.47**
Multiplications (/12) :	74	6.86	5.11	0 – 12	14	0.36**

* $p < 0.05$; ** $p < 0.005$; ¹ score $\leq 2DS$ ou note standard ≤ 7 ou score ≤ 70 ; QIT = QI Total

La *Figure de Rey* est une épreuve particulièrement échouée chez les enfants atteints de NF1. La copie de type « juxtaposition de détails » (type 4) est la plus fréquente (58% des cas), témoignant de difficultés dans l'organisation spatiale et la non-perception de la forme globale de la figure.

Parmi les épreuves visuo-perceptives administrées, l'épreuve de *Complétion de figures* du *DTVP-2* est la plus échouée et semble donc constituer l'épreuve la plus pertinente pour mettre en évidence les difficultés rencontrées par les enfants et adolescents NF1 dans le domaine visuo-perceptif.

D'autre part, le *BHK* met en évidence une vitesse d'écriture globalement préservée chez les patients NF1. Cependant, il existe un effet du sexe pour la vitesse d'écriture au *BHK* : les filles NF1 (moyenne = 0.14 ; écart-type = 1.53) obtiennent une vitesse d'écriture plus élevée que les garçons NF1 (moyenne = -0.65 ; écart-type = 1.50 ; $p = 0.03$). De plus, la copie de texte révèle un score total, basé sur les critères qualitatifs, inférieur à la moyenne chez les patients NF1. Parmi les difficultés les plus fréquentes, nous retrouvons une écriture avec des caractères de grande taille et irréguliers, des lettres déformées ou ambiguës, des hésitations et tremblements, ainsi qu'un mauvais alignement du début de ligne qui a tendance à aller vers la droite en descendant sur la page.

En résumé, sur le plan neuropsychologique, les patients NF1 de notre échantillon présentent une efficience intellectuelle moyenne située dans la zone normale faible, avec toutefois un profil hétérogène aux échelles de Wechsler : une dissociation est mise en évidence avec un ICV significativement supérieur aux autres indices de QI. Le langage semble donc globalement préservé chez ces patients. En revanche, les épreuves spécifiques ont permis de mettre en évidence chez les patients NF1 des difficultés visuo-spatiales, visuo-perceptives, praxiques, en dextérité manuelle, en mémoire spatiale, en graphisme et au niveau de l'écriture.

5. Etude des syncinésies : Comparaisons Patients/Témoins

De manière générale, pour l'ensemble des témoins ($N = 89$) et des patients NF1 ($N = 78$), 82% des enfants présentent des syncinésies uni ou bilatérales. Celles-ci sont qualifiées de « fortes » pour 37% des enfants tout âge confondu. En ce qui concerne la latéralité, 92% des enfants sont droitiers.

L'analyse statistique concerne les trois premières classes d'âge (< 7 ans, 7-8 ans, 9-10 ans) afin de pouvoir comparer les deux groupes (patients NF1/témoins). La régression logistique avec l'âge et le groupe, comme variables susceptibles d'expliquer la présence de syncinésies, montre un effet significatif de l'âge ($p = 0.02$) mais pas d'effet de groupe ($p = 0.57$). Par ailleurs, l'interaction âge

x groupe n'est pas significative ($p = 0.59$). En ce qui concerne l'intensité des syncinésies, on observe un effet significatif de l'âge ($p < 0.001$), une absence de l'effet de groupe ($p = 0.22$) et une absence d'interaction âge x groupe ($p = 0.57$).

Pour le groupe des patients NF1 et le groupe des témoins, le pourcentage de présence de syncinésies a tendance à diminuer avec l'âge (tableau 21). Ce pourcentage reste globalement élevé pour les deux groupes à 9-10 ans et au-delà pour les patients NF1 (figure 6). Il existe donc un effet de l'âge mais qui ne diffère pas entre les deux groupes. L'intensité des syncinésies (score allant de 0 à 4) diminue avec l'âge dans les deux groupes (figure 7).

Tableau 21 : Pourcentage de présence des syncinésies en fonction de l'âge pour les Témoins et les Patients NF1

	<i>Témoins</i> <i>N = 89</i>				<i>Patients NF1</i> <i>N = 78</i>			
	N	Main dominante	Main non dominante	Total	N	Main dominante	Main non dominante	Total
< 7 ans	33	79	91	91	11	91	100	100
7-8 ans	26	77	69	85	18	71	78	83
9-10 ans	30	70	53	77	21	71	76	76
> 10 ans	0	-	-	-	28	56	63	71

Figure 6 : Distribution de la présence des syncinésies en fonction de l'âge

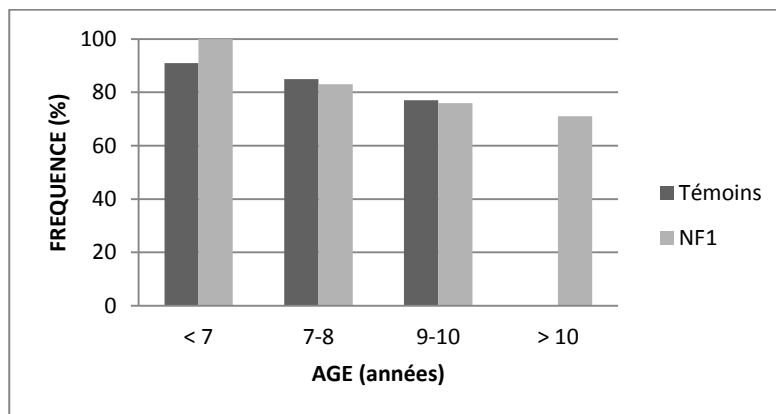
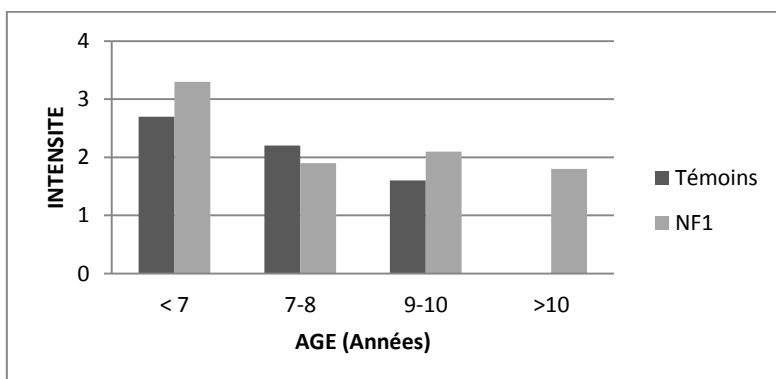


Figure 7 : Evolution de l'intensité des syncinésies en fonction de l'âge



Lorsque l'on considère chacune des mains, l'effet de l'âge reste très significatif ($p < 0.001$) et l'effet de groupe n'est pas significatif ($p = 0.22$). En revanche, pour la main non dominante, un effet de groupe apparaît (NF1 : moyenne = 1.30, écart-type = 0.76 ; Témoins : moyenne = 1.07, écart-type = 0.79 ; $F = 5.48$; $p = 0.02$).

Sur l'ensemble de la population de notre étude, les garçons sont plus nombreux (54%) à présenter des syncinésies que les filles (46%), mais les pourcentages ne diffèrent pas de manière significative ($p = 0.11$). De plus, l'intensité des syncinésies ne diffère pas selon le sexe (Filles : moyenne = 2, écart-type = 1.4 ; Garçons : moyenne = 2.3, écart-type = 1.4 ; $p = 0.16$) ni selon la forme de la NF1 (Sporadique : moyenne = 2.11, écart-type = 1.4 ; Familiale : moyenne = 2.07, écart-type = 1.4 ; $p = 0.93$).

Parmi les enfants NF1 qui présentent des syncinésies, 27% sont atteints d'une forme sporadique et 17% d'une forme familiale de NF1. Ces pourcentages ne diffèrent pas significativement ($p = 0.58$). De même, l'intensité des syncinésies ne diffère pas entre les formes sporadiques (moyenne = 2.1 ; écart-type = 1.4) et les formes familiales de la NF1 (moyenne = 2.1 ; écart-type = 1.4 ; $p = 0.93$).

Dans le groupe des patients NF1, 76% des filles et 82% des garçons présentent des syncinésies. Ces pourcentages ne diffèrent pas significativement ($p = 0.57$). De plus, l'intensité des syncinésies ne diffère pas chez les filles (moyenne = 2.2 ; écart-type = 1.5) et les garçons (moyenne = 2.1 ; écart-type = 1.4 ; $p = 0.88$).

Chez les témoins, les garçons ont tendance à présenter plus de syncinésies (93%) que les filles (78% ; $p = 0.08$). L'intensité des syncinésies est significativement plus importante chez les garçons (moyenne = 2.5 ; écart-type = 1.3) que chez les filles (moyenne = 1.9 ; écart-type = 1.4 ; $t = -2.13$; $p = 0.04$).

En résumé, les résultats montrent que les syncinésies ont tendance à diminuer avec l'âge dans les deux groupes. Il existe donc un effet significatif de l'âge, mais pas d'effet de groupe au niveau de la présence des syncinésies ou de leur intensité. De plus, les résultats ne diffèrent pas selon le sexe ni la forme de la maladie chez les patients NF1. En revanche, une différence significative est retrouvée entre les filles et les garçons du groupe Témoins au niveau du pourcentage de présence et de l'intensité des syncinésies.

6. Imagerie

6.1. Données générales d'imagerie

Une IRM cérébrale a été réalisée chez 56 des patients NF1 (72%). Nous disposons d'un résultat d'IRM (images ou compte rendu) pour 53 patients (68%). L'IRM est normale chez 11 patients (21%). Pour 42 patients NF1, une anomalie est mise en évidence à l'imagerie : des OBNI sont retrouvés dans 76% des cas, une anomalie au niveau du corps calleux dans 13% des cas, un gliome des voies optiques dans 3% des cas, une tumeur cérébrale autre que le gliome des voies optiques dans 3% des cas, ou une autre anomalie dans 19% des cas. Parmi ces anomalies, on retrouve : une fente corticale frontale droite d'allure développementale, une dysplasie corticale focale au niveau du lobe frontal droit, un élargissement du chiasma et de la portion extra-cônique des nerfs optiques (sans caractère pathologique), un kyste arachnoïdien de la fosse temporale gauche, un trouble de la myélinisation chez un enfant très jeune au moment de l'IRM et qui n'avait pas encore bénéficié d'une imagerie de contrôle, un kyste inter-hémisphérique postérieur du 3^{ème} ventricule, un kyste épiphysaire, un kyste au niveau de la partie postérieure du corps calleux, et deux malformations de Chiari de type 1. Aucun de nos patients ne présente d'hydrocéphalie (tableau 22).

Tableau 22 : Répartition des anomalies à l'IRM (N = 53)

	N (%)
IRM normale :	11 (21)
Anomalies à l'imagerie :	
OBNI (N = 51)	39 (76)
Anomalie du corps calleux	7 (13)
Gliome des voies optiques (GVO)	2 (3)
Tumeur cérébrale (hors GVO)	2 (3)
Autres anomalies	10 (19)
Hydrocéphalie	0 (0)

Parmi les 42 patients NF1 pour lesquels des anomalies sont mises en évidence à l'IRM, 14 présentent deux anomalies ou plus (tableau 23). Parmi les anomalies du corps calleux, six patients présentent un corps calleux épais et un kyste de la partie postérieure du corps calleux est mis en évidence chez un patient (n° 77).

Le pourcentage d'IRM réalisées ne diffère pas selon le sexe ($p = 0.72$), l'âge ($p = 0.80$), la forme de la maladie ($p = 0.89$) ni selon les signes cliniques ou les complications.

Tableau 23 : Type d'anomalies mises en évidence à l'imagerie par patient NF1

<i>n° sujet</i>	<i>OBNI</i>	<i>GVO</i>	<i>Tumeur cérébrale (hors GVO)</i>	<i>Anomalie du corps calleux</i>	<i>Autre anomalie</i>
2	x			x	Fente corticale frontale droite développementale
3	x				
4	x				
5	x				
8	x				
9	x				
13	x				
16	x				
17	x			x	
19	x			x	
20	x				
21	x				Dyplasie corticale lobe frontal droit
22	x		x		
25	?				Elargissement chiasma et portion extra-cônique des nerfs optiques
27	x				Kyste arachnoïdien fosse temporale gauche
28	x				
31	x				
33	x				
34	x				
35	x				
36	x				
38	x			x	
39	x				
43	x			x	
45	x				
46	x		x		
47	x				
50	?				Malformation Chiari type 1
51	x				
54	?				Trouble myélinisation
56	x	x			Malformation Chiari type 1
60	x	x			Kyste inter hémisphérique postérieur du 3 ^{ème} ventricule
63	x			x	
65	x				
67	x				
69	x				
73	x				
74	x				Kyste épiphysaire
75	x				
76	x				
77	x			x	Kyste corps calleux
78	x				

? = présence d'OBNI non renseignée

6.2. Les « OBNI »

Des OBNI sont retrouvés chez 76% des patients NF1 ayant bénéficié d'une IRM cérébrale.

La répartition des OBNI selon leur localisation figure dans le tableau 24. Les OBNI sont localisés pour 55% d'entre eux dans les noyaux gris centraux (principalement, pallidum uni ou

bilatéral, putamen), pour 53% dans le cervelet (notamment, les hémisphères cérébelleux, la substance blanche, les pédoncules cérébelleux, ou encore le vermis) et pour 35% dans le tronc cérébral (en particulier, les pédoncules cérébraux). Les localisations des OBNI les moins fréquentes sont les hémisphères cérébraux (22%), le thalamus (18%) et le corps calleux (4%).

Tableau 24 : Répartition des différentes localisations des OBNI (N = 51)

	<i>N (%)</i>
Noyaux gris centraux	28 (55)
Cervelet	27 (53)
Tronc cérébral	18 (35)
Hémisphères cérébraux	11 (22)
Thalamus	9 (18)
Corps calleux	2 (4)

Chez les patients NF1 dont l'IRM a mis en évidence des OBNI, 77% ont des OBNI situés dans au moins deux localisations différentes (tableau 25).

En résumé, les trois-quarts des patients NF1 ayant bénéficié d'une IRM cérébrale présentent des OBNI, majoritairement localisés dans les noyaux gris centraux et le cervelet. L'IRM a également permis de mettre en évidence des tumeurs cérébrales dont des GVO, ainsi que des anomalies de structure, notamment un épaississement du corps calleux.

Tableau 25 : Localisations des OBNI par patients NF1

<i>n° sujet</i>	<i>NGC</i>	<i>Thalamus</i>	<i>Cervelet</i>	<i>Tronc cérébral</i>	<i>Hémisphères cérébraux</i>	<i>Corps calleux</i>
2					x	
3	x		x			
4	x		x		x	
5	x					
8			x			
9	x	x	x	x		
13	x		x	x		
16	x					
17	x		x		x	
19	x				x	
20	x		x	x		
21	x		x	x		x
22			x	x	x	
27	x	x	x	x	x	
28		x	x			
31	x	x				
33	x		x			
34	x		x	x		
35	x			x		
36		x	x		x	
38	x		x			
39	x		x			
43	x	x	x	x	x	x
45			x			
46	x		x	x		
51	x			x		
56			x	x		
60			x	x	x	
63		x		x		
65	x	x	x	x		
67	x			x		
69			x			
73	x		x		x	
74	x					
75	x		x		x	
76	x	x	x	x		
77	x		x	x		
78	x					

NGC = noyaux gris centraux

7. Génétique

Dans la population de patients NF1 de notre étude, 13 d'entre eux ont bénéficié d'un test génétique. Celui-ci concerne les formes sporadiques et familiales de la NF1. Parmi les patients ayant bénéficié de cette analyse moléculaire, un enfant est porteur d'une grande délétion du gène *NF1* et présente un tableau clinique plus sévère associé à une déficience intellectuelle. Ce résultat va dans le sens des données de la littérature quant à la corrélation phénotype/génotype pour ce type de délétion.

II. Associations

Après avoir décrit les différentes données issues de la clinique, de la neuropsychologie et de l'imagerie, nous allons à présent analyser les relations entre ces domaines. Nous commencerons par examiner les facteurs associés au discours des parents, ceux associés aux questionnaires ainsi que les corrélations entre les différents questionnaires. Dans un second temps, nous analyserons les associations avec les indices de QI et celles avec les différentes épreuves neuropsychologiques. Puis, nous nous intéresserons de manière plus spécifique aux profils des patients NF1 selon la forme de la maladie (sporadique versus familiale). Enfin, nous analyserons les corrélations entre les données cliniques, comportementales et neuropsychologiques, ainsi que les données issues de l'imagerie, et plus particulièrement avec les OBNI.

1. Facteurs associés au discours des parents

Le discours des parents n'est pas lié à l'âge, au niveau socioprofessionnel des parents, au type de scolarité de l'enfant, ni aux signes cliniques de la maladie. En revanche, il diffère significativement selon le sexe : le discours des parents est plus souvent négatif chez les garçons (51%) que chez les filles (27% ; $\chi^2 = 4.5$; $p = 0.03$).

D'autre part, le discours des parents n'est pas lié aux indices de QI ni aux différentes épreuves neuropsychologiques. En revanche, il est très corrélé à l'ensemble des questionnaires remplis par les parents, comme nous le verrons par la suite.

2. Facteurs associés aux questionnaires

Les scores de *Qualité de vie*, *Impact de la maladie*, *Difficultés des parents*, *l'Index d'Hyperactivité*, les scores totaux de la *BRIEF – Version Parents* et ceux du *CBCL*, ne diffèrent pas selon l'âge, le sexe et la catégorie socioprofessionnelle.

Les scores aux questionnaires *Qualité de vie* et *Difficultés des parents*, *l'Index d'Hyperactivité*, les scores totaux de la *BRIEF – Version Parents* et ceux du *CBCL* ne diffèrent pas selon le type de scolarité de l'enfant. En revanche, les scores au questionnaire *Impact de la maladie* diffèrent significativement selon le type de scolarité de l'enfant NF1 : l'impact est plus élevé pour les parents dont leur enfant est scolarisé au sein d'un établissement spécialisé (moyenne = 15.5 ; écart-type = 12.01) que lorsqu'il suit une scolarité en milieu ordinaire (moyenne = 7.81 ; écart-type = 6.35 ; $t = -2.92$; $p = 0.005$).

Les scores de *Qualité de vie*, *Impact de la maladie*, *Difficultés des parents*, *l'Index d'Hyperactivité*, les scores totaux de la *BRIEF – Version Parents* et ceux du *CBCL* ne diffèrent pas selon les signes cliniques de la maladie, ni en cas de présence d'une tumeur ou d'un gliome des voies optiques.

Le discours des parents est très corrélé à l'ensemble des questionnaires remplis par les parents. Il est lié de manière significative aux scores de *Qualité de Vie* et *d'Impact de la maladie*. La qualité de vie des patients NF1 est jugée meilleure par les parents ayant un discours « positif » sur leur enfant (moyenne = 19.83 ; écart-type = 2.05) que par ceux ayant un discours « négatif » (moyenne = 16.66 ; écart-type = 2.87 ; $t = -5.70$; $p < 0.0001$). De plus, l'impact de la maladie est jugé plus faible par les parents ayant un discours « positif » (moyenne = 6.70 ; écart-type = 6.92) que par ceux ayant un discours « négatif » (moyenne = 11.34 ; écart-type = 7.29 ; $t = 2.85$; $p = 0.006$). En revanche, le discours des parents n'est pas corrélé aux difficultés qu'ils rencontrent ($p = 0.08$). En effet, leur discours porte sur leur enfant atteint de NF1 et non sur eux-mêmes.

Le discours des parents est corrélé de manière significative à l'ensemble des facteurs du *Conners – Version Parents*, sauf au facteur « Somatisation » ($p = 0.07$), ainsi qu'à *l'Index d'Hyperactivité* ($p < 0.0001$). Les scores aux différents facteurs du *Conners – Version Parents* sont globalement plus élevés chez les parents ayant un discours « négatif » sur leur enfant atteint de NF1 que chez ceux ayant un discours « positif ».

Le discours des parents est corrélé de manière très significative aux scores totaux de la *BRIEF – Version Parents* et du *CBCL*. Les scores *Régulation du comportement*, *Métacognition* et le *Score Global de la Fonction Exécutive* de la *BRIEF – Version Parents* sont significativement plus élevés chez les parents ayant un discours « négatif » que chez ceux ayant un discours « positif » ($p < 0.0001$). De même, le *Score Total* du *CBCL* et ceux concernant les *Comportements Internalisés* et les *Comportements Externalisés* sont significativement plus élevés chez les parents ayant un discours « négatif » que chez ceux ayant un discours « positif » sur leur enfant ($p < 0.001$).

Le tableau 26 résume les liens entre le discours des parents et les scores aux différents questionnaires complétés par les parents.

Tableau 26 : Scores moyens aux différents questionnaires selon le discours des parents

	<i>Discours Positif</i>	<i>Discours Négatif</i>	<i>p</i>
Qualité de vie	19.83 (2.05)**	16.66 (2.87)**	0.0001
Impact de la maladie	6.70 (6.92)*	11.34 (7.29)*	0.006
Difficultés des parents	1.63 (2.82)	2.84 (3.17)	0.08
Index Hyperactivité Conners	49.98 (11.24)**	67.09 (12.4)**	< 0.0001
BRIEF :			
Régulation du comportement	-0.04 (0.86)**	1.34 (1.35)**	< 0.0001
Métacognition	0.06 (1.03)**	1.44 (1.05)**	< 0.0001
Score Global de la fonction Exécutive	0.03 (0.96)**	1.5 (1.14)**	< 0.0001
CBCL :			
Total Comportements internalisés	54.67 (10.47)*	63.06 (10.28)*	0.001
Total Comportements externalisés	50.74 (9.24)**	60.25 (9.73)**	< 0.0001
Total	52.24 (10.65)**	64.41 (8.71)**	< 0.0001

* $p < 0.01$; ** $p < 0.0001$

3. Corrélations entre les questionnaires aux parents

Les scores aux différents questionnaires complétés par les parents (*Qualité de vie*, *Impact de la maladie*, *Difficultés des parents*, *Index d'Hyperactivité du Conners – Version Parents*, *Score Régulation du comportement* et *Score Métacognition* de la *BRIEF – Version Parents*, *Total Comportements Internalisés* et *Total Comportements Externalisés* du *CBCL*) sont significativement corrélés entre eux (tableau 27). L'alpha de Cronbach est de 0.93, avec des corrélations comprises entre 0.29 et 0.84.

L'analyse en composante principale de la matrice des corrélations des questionnaires entre eux et entre ces questionnaires et le QIT montre un premier facteur qui explique 59% de la variance. Ce premier facteur est généré par les questionnaires, mais pas par le QIT (tableau 28). Les corrélations entre les différents questionnaires peuvent en partie s'expliquer par le fait que tous les scores aux questionnaires sont liés au discours des parents.

Tableau 27 : Corrélations de Pearson entre les différents questionnaires complétés par les parents

	<i>Impact de la maladie</i>	<i>Difficultés des parents</i>	<i>Index Hyperactivité Conners</i>	<i>Score Régulation du comportement BRIEF</i>	<i>Score Métacognition BRIEF</i>	<i>Total Comportements Internes CBCL</i>	<i>Total Comportements Externes CBCL</i>
Qualité de vie	0.63**	0.58**	0.75**	0.71**	0.70**	0.55**	0.63**
Impact de la maladie	1	0.84**	0.55**	0.51**	0.44**	0.52**	0.45**
Difficultés des parents		1	0.46**	0.40*	0.29*	0.43**	0.45**
Index Hyperactivité Conners			1	0.81**	0.84**	0.54**	0.75**
Score Régulation du comportement BRIEF				1	0.78**	0.66**	0.81**
Score Métacognition BRIEF					1	0.57**	0.72**
Total Comportements internalisés CBCL						1	0.61**
Total Comportements externalisés CBCL							1

* $p < 0.01$; ** $p < 0.0001$

Tableau 28 : Analyse en composante principale : Composition du premier facteur

	<i>Facteur 1</i>
Qualité de vie	0.86
Impact de la maladie	0.75
Difficultés des parents	0.66
Index Hyperactivité Conners	0.89
Score Régulation du comportement BRIEF	0.88
Score Métacognition BRIEF	0.84
Score Total Comportements internalisés CBCL	0.74
Score Total Comportements externalisés CBCL	0.84
QIT	-0.27

4. Associations avec les indices de QI

Les indices de QI ne sont pas corrélés à l'âge, sauf l'IMT ($r = -0.30$; $p = 0.01$). Le QIT, l'ICV, l'IRP et l'IMT ne diffèrent pas selon le sexe. Il existe une tendance pour l'IVT : les filles atteintes de NF1 (moyenne = 91.88 ; écart-type = 21.58) ont tendance à avoir un IVT plus élevé que les garçons atteints de NF1 (moyenne = 83.73 ; écart-type = 16.12 ; $p = 0.06$).

Le QIT, l'ICV et l'IMT sont corrélés à la catégorie socioprofessionnelle (CSP) de la mère. En revanche, aucun des indices de QI n'est corrélé à la catégorie socioprofessionnelle du père (tableau 29).

Tableau 29 : Corrélations de Pearson entre les indices de QI et la catégorie socioprofessionnelle des parents

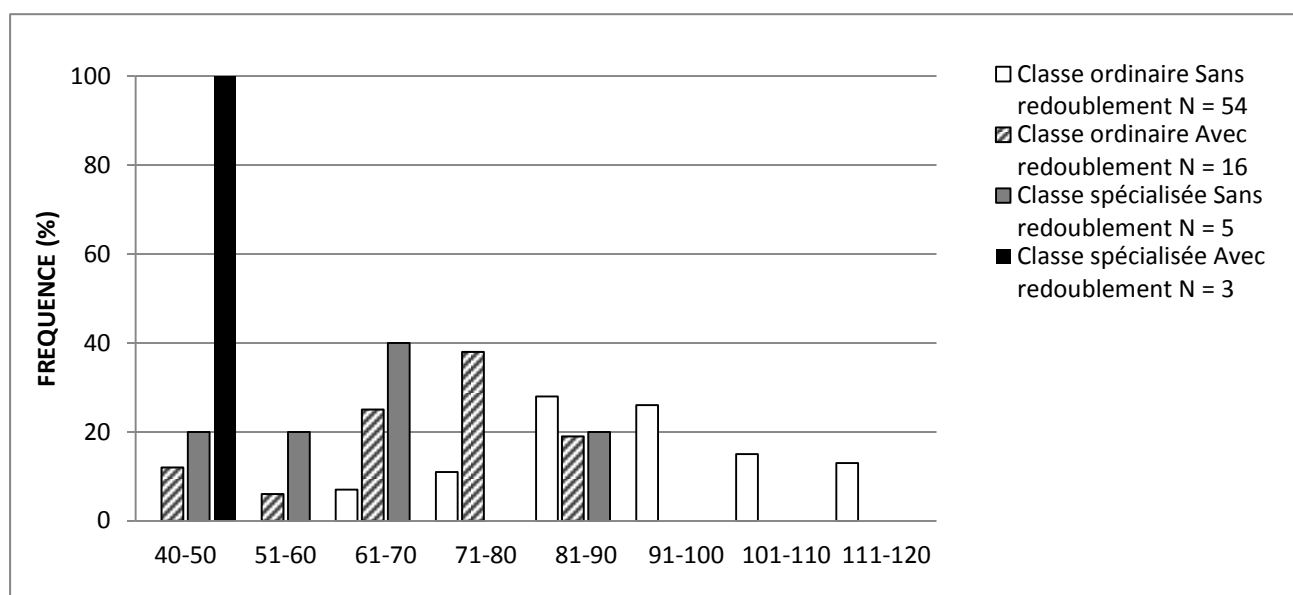
	<i>CSP Père</i>	<i>CSP Mère</i>
QIT	0.15	0.27*
ICV	0.21	0.41**
IRP	0.07	0.19
IMT	0.24	0.27*
IVT	0.03	0.09

* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

Le type de scolarité (classe ordinaire versus classe/établissement spécialisé(e)) et le redoublement sont associés au QIT des enfants atteints de NF1 ($p < 0.0001$ et $p < 0.0001$). Les patients NF1 ayant redoublé obtiennent des indices de QIT inférieurs à ceux des patients NF1 qui n'ont pas redoublé au cours de leur scolarité ($p < 0.0001$). Parmi les enfants NF1 scolarisés dans une classe ordinaire, ceux qui n'ont pas redoublé au cours de leur cursus obtiennent un QIT moyen de 92.67 (écart-type = 13.79 ; étendue = 63-118) et ceux qui ont redoublé obtiennent un QIT moyen de 68.75 (écart-type = 12.55 ; étendue = 44-88). Parmi les enfants NF1 scolarisés au sein d'une classe ou d'un établissement spécialisé, ceux qui n'ont pas redoublé ont un QIT moyen de 62.4 (écart-type = 15.03 ; étendue = 43-85) et ceux qui ont redoublé obtiennent un QIT moyen de 45.67 (écart-type = 3.06 ; étendue = 43-49).

La figure 8 montre la distribution du QIT selon le type de scolarité et le redoublement. Compte tenu de l'association établie entre le QIT et la scolarité, seul le QIT des patients NF1 sera considéré par la suite dans les analyses.

Figure 8 : Distribution du QIT selon le type de scolarité (ordinaire versus spécialisée) et le redoublement des patients NF1



Le QIT diffère selon le type de scolarité des enfants NF1 : les enfants scolarisés au sein d'une classe ou d'un établissement spécialisé ont un QIT significativement plus faible (moyenne = 56.13 ; écart-type = 14.38) que ceux scolarisés dans une classe ordinaire (moyenne = 87.2 ; écart-type = 16.81 ; $t = 5.01$; $p < 0.0001$).

En revanche, le QIT ne diffère pas selon les signes cliniques et les complications de la maladie, en particulier selon la présence d'une tumeur ou d'un gliome des voies optiques ($p = 0.83$).

Le discours des parents n'est pas corrélé au QIT ni aux indices de QI. En revanche, la *Qualité de vie* est faiblement corrélée de manière significative au QIT et aux indices de QI, sauf l'ICV. L'*Impact de la maladie* est, quant à lui, corrélé négativement et de manière significative, mais faiblement, au QIT et à tous les indices de QI. Les *Difficultés des parents* ne sont pas liées aux indices de QI. En ce qui concerne le *Conners – Version Parents*, l'Index d'Hyperactivité est faiblement corrélé de manière significative et négativement uniquement avec le QIT : plus l'Index est élevé, plus le QIT est faible chez les patients NF1. Les scores totaux de la *BRIEF – Version Parents* et du *CBCL* ne sont pas corrélés aux différents indices de QI (tableau 30). A noter que les corrélations des questionnaires avec les indices de QI sont dans l'ensemble nettement plus faibles que les corrélations entre les questionnaires (cf. tableau 27).

Tableau 30 : Corrélations de Pearson entre les questionnaires et les indices de QI

	<i>QIT</i>	<i>ICV</i>	<i>IRP</i>	<i>IMT</i>	<i>IVT</i>
Qualité de Vie	0.31*	0.20	0.24*	0.29*	0.26*
Impact de la maladie	-0.29*	-0.27*	-0.25*	-0.26*	-0.24*
Difficultés des parents	-0.18	-0.14	-0.16	-0.19	-0.17
Index Hyperactivité	-0.22*	-0.19	-0.20	-0.20	-0.12
Score de Régulation du comportement	-0.11	-0.06	-0.17	-0.12	0.01
Score de Métacognition	-0.20	-0.15	-0.15	-0.19	-0.11
Score Global de la Fonction Exécutive	-0.17	-0.11	-0.16	-0.16	-0.06
Total Comportements internalisés	-0.06	-0.06	-0.02	-0.10	0.01
Total Comportements externalisés	-0.10	-0.12	-0.09	-0.06	0.05
Total	-0.08	-0.05	-0.06	-0.08	0.03

* $p < 0.05$

5. Associations avec l'évaluation neuropsychologique

L'ensemble des corrélations entre les épreuves neuropsychologiques et le QIT figure dans le tableau 20. Toutes les épreuves neuropsychologiques spécifiques sont liées au QIT sauf la condition *Répétition* de l'épreuve de *Tapping*. En effet, cette épreuve est globalement bien réussie par tous les patients NF1 quel que soit leur niveau intellectuel. Les corrélations significatives entre le QIT et les épreuves spécifiques varient entre 0.26 et 0.74.

L'épreuve de lecture (*Alouette-R*) et la *Copie de la Figure de Rey* sont corrélées positivement et de manière significative avec la catégorie socioprofessionnelle des parents. Le *Purdue Pegboard* (condition main non dominante), la *Lecture et compréhension* du *K-ABC*, l'épreuve *Figure/fond* du *DTVP-2* sont corrélés significativement à la catégorie socioprofessionnelle de la mère. L'épreuve du *JLO*, la vitesse d'écriture du *BHK* et l'épreuve de *Dénombrement de points* du *ZAREKI-R* sont corrélées de manière significative à la catégorie socioprofessionnelle du père (tableau 31).

Tableau 31 : Corrélations de Pearson significatives entre les épreuves neuropsychologiques spécifiques et la catégorie socioprofessionnelle (CSP) des parents

	<i>CSP Père</i>	<i>CSP Mère</i>
Alouette-R	0.35**	0.34**
Copie Figure de Rey	0.30*	0.35**
Main non dominante Purdue Pegboard	-0.001	0.23*
Lecture et compréhension K-ABC	0.19	0.27*
Figure/fond DTVP-2	0.14	0.25*
JLO	0.26*	0.25
Vitesse d'écriture BHK	0.26*	0.08
Dénombrement de points ZAREKI-R	-0.35**	-0.16

* $p \leq 0.05$. ** $p < 0.01$

6. Associations avec la forme de la NF1 : sporadique versus familiale

L'âge et le sexe ne diffèrent pas selon la forme de la NF1.

La catégorie socioprofessionnelle des parents diffère significativement selon la forme de la NF1 : le niveau socioprofessionnel des parents porteurs d'une forme familiale est inférieur à celui des parents dont l'enfant est atteint d'une forme sporadique de NF1. Ceci est vrai pour les pères ($Chi^2 = 9.45$; $p = 0.02$) et pour les mères ($Chi^2 = 8.62$; $p = 0.03$).

Le tableau 32 résume les comparaisons entre les formes sporadiques et familiales en ce qui concerne les pourcentages de présence des signes cliniques, les scores aux différents questionnaires et les indices de QI.

Les signes cliniques ne varient pas selon la forme de la NF1. A noter que le nombre de neurofibromes cutanés/sous-cutanés et de neurofibromes plexiformes, ainsi que le type de tumeurs, ne varient pas selon la forme de la maladie. Le discours des parents ($p = 0.84$) et l'ensemble des scores aux questionnaires ne diffèrent pas selon la forme de la NF1.

Le QIT, l'ICV et l'IMT diffèrent significativement selon la forme de la NF1 : les patients atteints d'une forme sporadique obtiennent de meilleurs indices de QI que les patients atteints d'une forme familiale. En revanche, l'IRP et l'IVT ne sont pas différents selon la forme de la maladie. La figure 9 montre la distribution du QIT selon la forme de la NF1.

Figure 9 : Distribution du QIT selon la forme de la NF1

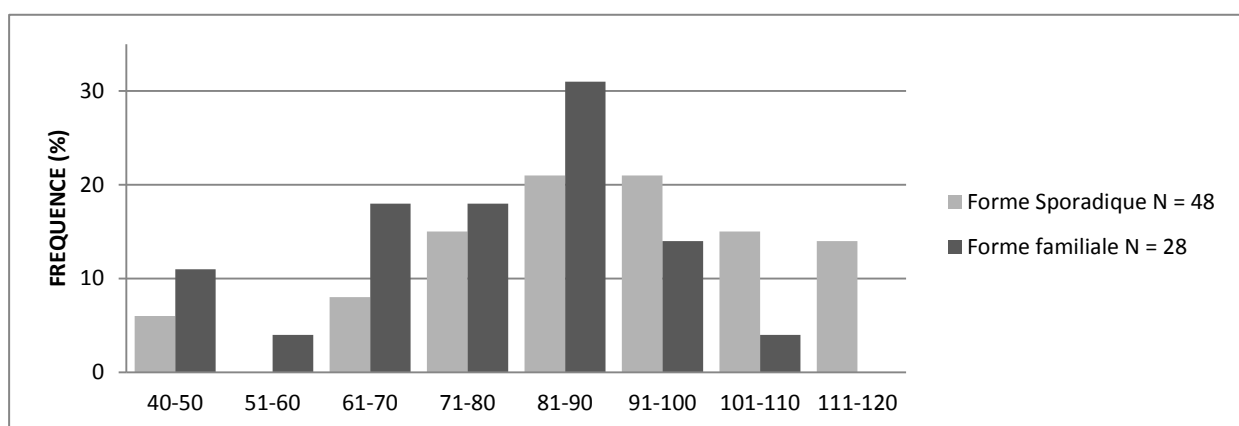


Tableau 32 : Pourcentages de présence des signes cliniques, scores aux questionnaires et indices de QI selon la forme de la NF1

	<i>Forme sporadique N = 48</i>	<i>Forme familiale N = 28</i>	<i>p</i>
<u>Signes cliniques et complications :</u>			
Tâches Café au lait	96	100	0.27
Lentigines :	94	100	0.18
Inguinales	67	82	0.15
Diffuses	48	32	0.18
Neurofibromes :	42	39	0.84
Cutanés	23	25	0.84
Sous-cutanés	19	18	0.92
Neurofibromes plexiformes	19	14	0.62
Gliome des voies optiques	9	5	0.57
Tumeurs	11	5	0.40
Nodules de Lisch	43	60	0.18
Déformation du rachis	13	18	0.52
Déformation du membre	8	7	0.85
Déformation du sphénoïde	2	7	0.27
Hypertension artérielle	2	7	0.27
Epilepsie	2	4	0.70
Troubles ophtalmologiques :	47	52	0.68
Anomalies de la réfraction	25	21	0.70
Glaucome	0	4	0.19
Amblyopie	2	4	0.70
Troubles ORL	8	0	0.12
IRM cérébrale	71	71	0.95
<u>Questionnaires :</u>			
Qualité de vie	18.48 (2.74)	18.71 (3.09)	0.73
Impact de la maladie	9.21 (7.34)	7.75 (7.59)	0.42
Difficultés des parents	2.46 (2.93)	1.57 (3.17)	0.23
Index Hyperactivité Conners	58.29 (14.08)	54.79 (15.04)	0.32
BRIEF :			
Régulation du comportement	0.68 (1.24)	0.29 (1.33)	0.21
Métacongnition	0.69 (1.19)	0.51 (1.35)	0.57
Score Global de la Fonction Exécutive	0.73 (1.20)	0.46 (1.38)	0.39
CBCL :			
Total Comportements internalisés	58.83 (11.15)	56.89 (11.26)	0.47
Total Comportements externalisés	55.86 (9.94)	52.46 (11.54)	0.20
Total	58.81 (10.16)	54.36 (13.22)	0.10
<u>Efficience intellectuelle :</u>			
QIT	88.98 (18.84)**	77.11 (16.80)**	0.007
ICV	99.52 (18.84)**	86.21 (21.16)**	0.006
IRP	85.44 (18.10)	78.86 (16.01)	0.11
IMT	85.75 (17.92)*	76.84 (13.42)*	0.04
IVT	90.04 (19.13)	83.25 (18.34)	0.13

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; QIT = QI Total ; ICV = Indice de Compréhension Verbale ; IRP = Indice de Raisonnement Perceptif ; IMT = Indice de Mémoire de Travail ; IVT = Indice de Vitesse de Traitement

Les scores à certains subtests des échelles de Wechsler diffèrent selon la forme de la NF1 (tableau 33) : les patients atteints d'une forme familiale obtiennent des scores significativement plus faibles aux subtests *Similitudes*, *Vocabulaire*, *Compréhension*, *Cubes*, *Complètement d'images*, *Séquences lettres-chiffres* et *Arithmétique* que les patients atteints d'une forme sporadique.

Tableau 33 : Scores moyens aux différents subtests des échelles de Wechsler selon la forme de la NF1

	Forme sporadique N = 48	Forme familiale N = 28	p
Similitudes	10.93 (3.47)**	8.52 (3.48)**	0.009
Vocabulaire	9.83 (3.29)**	7.43 (3.86)**	0.005
Compréhension	9.93 (3.46)*	7.56 (4.41)*	0.02
Information	8.57 (3.39)	7.33 (3.73)	0.15
Cubes	7.38 (5.79)*	5.79 (3.08)*	0.04
Identification de concepts	8.19 (3.18)	7.41 (3.38)	0.32
Matrices	7.46 (3.74)	6.25 (3.16)	0.15
Complètement d'images	9.05 (3.05)**	6.88 (2.97)**	0.007
Mémoire des chiffres	7.61 (3.41)	7 (2.92)	0.46
Séquences lettres-chiffres	7.21 (3.80)*	5.24 (2.70)*	0.03
Arithmétique	7.68 (3.59)*	5.58 (2.83)*	0.02
Code	8.17 (3.68)	7 (3.37)	0.17
Symboles	8.23 (3.47)	7.04 (3.83)	0.17

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Les scores obtenus lors de certaines épreuves neuropsychologiques diffèrent selon la forme de la NF1 (tableau 34) : les patients atteints d'une forme familiale obtiennent des performances inférieures à celles des patients atteints d'une forme sporadique lors du *PMT-5* (Condition Main non dominante), *Imitation de positions de mains*, *Cubes* de la *NEPSY*, *JLO*, *Constance de forme* du *DTVP-2*, *Copie* et *Planification* de la *Figure de Rey*, *Mémoire spatiale* et *Lecture et compréhension* du *K-ABC*.

Lorsque l'on procède à l'ajustement sur la catégorie socioprofessionnelle des parents, les variables qui restent significativement différentes selon la forme de la NF1 sont le QIT et les épreuves impliquant une composante visuo-spatiale (Condition Main dominante de l'*Imitation de positions de mains* de la *NEPSY*, *Planification* de la *Figure de Rey*, *JLO*, *Cubes* de la *NEPSY*, *Constance de formes* du *DTVP-2* et *Mémoire spatiale* du *K-ABC*) : les scores à l'ensemble de ses épreuves sont plus faibles chez les patients atteints d'une forme familiale que chez ceux présentant une forme sporadique.

Enfin, lorsque l'on procède à l'ajustement sur le QIT, seul le score à l'épreuve du *JLO* reste significativement différent entre les deux formes de la NF1 ($p < 0.0001$) : les patients atteints d'une forme familiale obtiennent des scores significativement plus faibles lors de cette épreuve que les patients atteints d'une forme sporadique.

Tableau 34 : Scores aux épreuves neuropsychologiques selon la forme de la NF1

	<i>Forme sporadique N = 48</i>	<i>Forme familiale N = 28</i>	<i>p</i>
Purdue Pegboard :			
Main dominante	-1.65 (1.03)	-1.94 (0.88)	0.22
Main non dominante	-1.44 (1.19)	-1.78 (0.95)	0.20
Coordination bimanuelle	-1.46 (1.07)	-1.66 (1.18)	0.44
PMT-5 :			
Main dominante	1.29 (1.51)	1.65 (1.48)	0.31
Main non dominante	0.85 (1.93)**	1.98 (1.81)**	0.01
Tapping (NEPSY) :			
Répétition	-0.31 (1.25)	-0.15 (0.42)	0.52
Séquences	0.13 (0.82)	0.19 (0.61)	0.30
Main dominante	-0.10 (0.64)	0.05 (0.51)	0.74
Main non dominante	0.14 (0.86)	0.13 (0.45)	0.95
Imitation de positions de mains (NEPSY) :			
Main dominante	8 (3.08)**	6.07 (2.23)**	0.005
Main non dominante	-0.99 (1.53)	-1.77 (2.49)	0.10
	-0.71 (1.58)**	-2.19 (2.17)**	0.001
Cubes (NEPSY) :	8.57 (3.28)**	6.46 (3.29)**	0.009
Distinction de doigts (NEPSY) :	0.02 (0.72)	0.09 (0.43)	0.65
Précision visuomotrice (NEPSY) :	10.13 (3.06)	9.29 (2.79)	0.24
Copie de figures (NEPSY) :	6.29 (2.90)	5.11 (2.92)	0.09
BHK :			
Vitesse d'écriture	-0.004 (1.53)	-0.72 (1.46)	0.06
Score total	1.44 (1.82)	1.33 (2.22)	0.86
JLO :	-1.04 (1.35)**	-2.53 (1.65)**	0.0003
Flèches (NEPSY) :	8.57 (3.08)	7.89 (3.80)	0.41
DTVP-2 :			
Positions dans l'espace	8.98 (2.56)	8.22 (2.28)	0.21
Figure/fond	9.31 (2.80)	8.85 (2.64)	0.49
Complétion de figures	8.25 (3.22)	8 (3.37)	0.75
Constance de forme	8.77 (2.47)*	7.48 (2.14)*	0.03
Figure de Rey :			
Copie	-1.02 (1.66)*	-2.07 (2.28)*	0.03
Mémoire	-1.45 (1.25)	-1.86 (1.05)	0.15
Planification	0.05 (1.31)**	-1.10 (2.18)**	0.006
Empans (WISC-IV, WAIS-III) :			
Empan endroit	-0.28 (1.21)	-0.52 (1.07)	0.44
Empan envers	-0.61 (0.96)	-0.77 (0.70)	0.50
Blocs de Corsi :	-0.64 (1.02)	-1.05 (1.21)	0.14
Mémoire spatiale (K-ABC) :	8.13 (2.85)*	6.43 (3.48)*	0.02
Attention visuelle (NEPSY) :	9.38 (2.94)	9.43 (2.73)	0.94
Alouette-R :	-2.40 (9)	-1.99 (4.4)	0.83
Lecture et compréhension (K-ABC) :	94.08 (17.60)**	80.79 (16.43)**	0.005
ZAREKI-R :			
Dénombrement de points	4.87 (1.42)	5.11 (1.03)	0.45
Calcul mental oral	23.07 (15)	22.85 (12.72)	0.95
Additions	9.6 (5.53)	9.52 (4.47)	0.95
Soustractions	6.76 (5.43)	6.33 (5)	0.74
Multiplications	6.73 (5.21)	7 (5.11)	0.83

* $p < 0.05$; ** $p \leq 0.01$

7. Association avec l'imagerie

7.1. Données générales d'imagerie

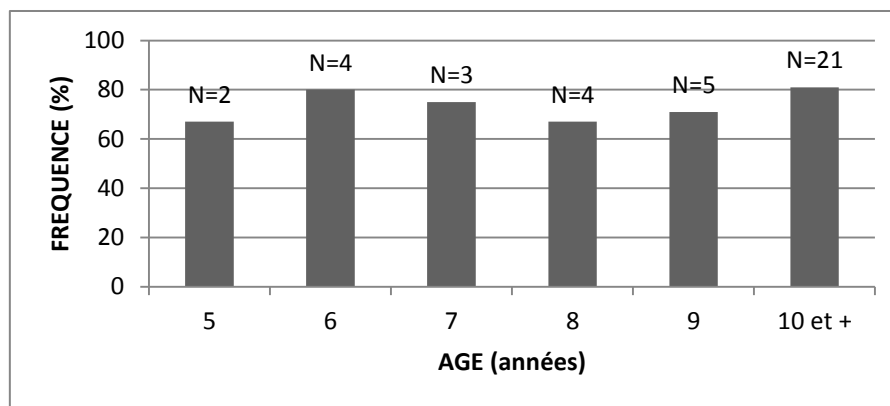
L'âge, le QIT et les indices de QI ne diffèrent pas entre les patients NF1 ayant bénéficié d'une IRM et ceux qui n'en ont pas eu. Globalement, les résultats aux questionnaires ne sont pas différents pour ces deux groupes de patients NF1, sauf pour *l'Impact de la maladie* : l'impact de la maladie est jugé plus élevé par les parents d'enfants atteints de NF1 qui ont eu une IRM (moyenne = 9.91 ; écart-type = 7.93) par rapport à ceux chez qui cet examen n'a pas été réalisé (moyenne = 5.27 ; écart-type = 4.43 ; $t = -2.58$; $p = 0.01$). Une tendance est également retrouvée pour les *Difficultés des parents* : celles-ci sont plus importantes dans le groupe de patients ayant eu une IRM (moyenne = 2.55 ; écart-type = 3.18) que dans le groupe n'ayant pas eu d'IRM (moyenne = 1.05 ; écart-type = 2.24 ; $t = -2.03$; $p = 0.05$). Les scores à la *CARS-T* ne diffèrent pas entre ces deux groupes de patients NF1.

D'autre part, l'IRM signale un épaississement du corps calleux chez six patients atteints de NF1. Aucune différence significative n'est mise en évidence entre ce groupe de patients NF1 et le reste de la population pour l'ensemble des données analysées. Toutefois, les patients présentant un corps calleux épaissi à l'imagerie ont tendance à être plus jeunes que les autres patients NF1 ne présentant pas de corps calleux plus épais. De plus, l'analyse de la présence des syncinésies chez les patients NF1 révèle une tendance chez les patients ayant un épaississement du corps calleux à présenter davantage de syncinésies que chez les autres patients NF1.

7.2. Les « OBNI »

L'âge ne diffère pas entre le groupe de patients NF1 avec OBNI (NF1/OBNI+) et le groupe de patients NF1 sans OBNI (NF1/OBNI-), ni selon la localisation des OBNI. Nous n'avons pas trouvé de lien entre la présence des OBNI et l'âge. De plus, il n'y a pas de diminution significative des OBNI avec l'âge dans notre échantillon de patients NF1, quelle que soit leur localisation (figure 10). Il existe uniquement une tendance à la diminution pour les OBNI situés dans le thalamus.

Figure 10 : Distribution du pourcentage d'OBNI selon l'âge toutes localisations confondues



La présence des OBNI à l'IRM ne diffère pas selon l'âge, le sexe, la scolarité et la forme de la NF1. Le pourcentage de signes cliniques ou de complications de la NF1 n'est pas différent selon la présence ou non d'OBNI, sauf pour les nodules de Lisch : 57% des patients NF1 qui ont des OBNI présentent des nodules de Lisch contre 18% chez ceux qui n'ont pas d'OBNI ($\chi^2 = 5.06$; $p = 0.02$).

Le tableau 35 montre l'ensemble des résultats obtenus pour les deux groupes de patients (NF1/OBNI+ et NF1/OBNI-). Les deux groupes ne diffèrent pas sur les scores aux questionnaires, sur les indices de QI et sur les scores aux épreuves spécifiques, sauf en ce qui concerne le pourcentage de nodules de Lisch présents ($p = 0.02$). Il existe également une tendance pour les pourcentages de tâches café au lait ($p = 0.07$), les scores à l'épreuve *Précision visuomotrice* de la NEPSY ($p = 0.07$) et les scores à *Position dans l'espace* du DTVP-2 ($p = 0.05$). Ces tendances ne sont toutefois pas confirmées par le test non paramétrique de Wilcoxon.

Tableau 35 : Ensemble des données et scores obtenus selon la présence ou non d'OBNI à l'IRM

	NF1/OBNI + N = 39	NF1/OBNI – N = 12	p
<u>Données démographiques : m (ds)</u>			
Age	10.33 (2.94)	10.26 (3.50)	0.94
<u>Données cliniques et médicales : (%)</u>			
Forme NF1 sporadique	60	67	}
Forme NF1 familiale	39	33	
Tâches Café au Lait	100	92	0.07
Lentigines	95	100	0.42
Neurofibromes cutanés/sous-cutanés	46	33	0.43
Neurofibromes plexiformes	15	8	0.53
Gliomes des voies optiques	8	0	0.34
Tumeurs cérébrales	5	8	0.68
Nodules de Lisch	57*	18*	0.02
Déformation du rachis	13	0	0.19
Déformation d'un membre	15	8	0.53
Déformation du sphénoïde	8	8	0.94
Hypertension artérielle	8	0	0.32
Epilepsie	3	0	0.58
<u>Questionnaires : m (ds)</u>			
Qualité de vie	18.03 (2.9)	18.42 (3.58)	0.70
Impact de la maladie	9.85 (8.12)	11.67 (7.75)	0.50
Difficultés des parents	2.67 (3.41)	2.83 (2.95)	0.88
Index Hyperactivité Conners	59.08 (14.81)	55.83 (16)	0.52
Régulation du comportement BRIEF	0.79 (1.44)	0.45 (1.15)	0.46
Métacognition BRIEF	0.78 (1.25)	0.56 (1.28)	0.60
Score Global de la Fonction Exécutive BRIEF	0.84 (1.35)	0.56 (1.21)	0.52
Total Comportements internalisés CBCL	59.36 (11.9)	63 (8.89)	0.33
Total Comportements externalisés CBCL	57.15 (11.21)	54.92 (8.99)	0.53
Total CBCL	59.28 (12.81)	59.33 (9.03)	0.99
<u>CARS-T : m (ds)</u>	0.18 (0.39)	0.08 (0.29)	0.43
<u>Epreuves neuropsychologiques : m (ds)</u>			
QIT	82.05 (19.65)	86.25 (17.55)	0.51
ICV	93.10 (21)	95 (19.72)	0.78
IRP	80.74 (19.42)	86.17 (13.32)	0.37
IMT	80.76 (17.3)	81.8 (13.65)	0.86
IVT	83.67 (17.51)	88.08 (20.07)	0.46
Purdue Pegboard :			
Main dominante	-1.79 (0.98)	-1.77 (1.07)	0.97
Main non dominante	-1.52 (1.07)	-1.93 (1.36)	0.28
Bimanuel	-1.68 (1.21)	-1.69 (1.13)	0.97
PMT-5 :			
Main dominante	1.55 (1.45)	1.78 (1.22)	0.62
Main non dominante	1.51 (2.15)	1.44 (1.97)	0.92
Tapping (NEPSY) :	9.16 (2.14)	9.83 (2.55)	0.37
Répétitions	0.01 (0.56)	-0.18 (0.44)	0.29
Séquences	0.18 (0.66)	0.03 (0.64)	0.47
Main dominante	0.05 (0.52)	-0.08 (0.61)	0.49
Main non dominante	0.18 (0.66)	0.01 (0.54)	0.41
Imitation de positions de mains (NEPSY) :	6.95 (3.17)	7.33 (2.96)	0.71
Main dominante	-1.54 (2.42)	-0.94 (0.95)	0.41
Main non dominante	-1.54 (2.43)	-1.21 (1.47)	0.65
Cubes (NEPSY) :	7.42 (3.5)	8.42 (2.68)	0.37
Distinction de doigts (NEPSY) :	2.82 (2.22)	3.92 (2.15)	0.14

	NF1/OBNI + N = 39	NF1/OBNI – N = 12	p
<i>Épreuves neuropsychologiques : m (ds)</i>			
Précision visuomotrice (NEPSY) :	9.62 (3.01)	7.75 (3.17)	0.07
Copie de figures (NEPSY) :	5.49 (3.09)	6.83 (2.76)	0.18
BHK :			
Vitesse d'écriture	-0.42 (1.63)	-0.65 (0.78)	0.68
Score total	1.35 (2.14)	1.13 (1.67)	0.81
JLO :	-1.84 (1.61)	-1.29 (1.67)	0.35
Flèches (NEPSY) :	8.03 (3.69)	8.83 (2.86)	0.49
DTVP-2 :			
Position dans l'espace	8.16 (2.73)	9.83 (1.85)	0.05
Figure/fond	8.68 (2.70)	9.5 (2.84)	0.37
Complétion de figures	7.45 (3.25)	7.83 (3.43)	0.73
Constance de forme	8.16 (2.38)	8.83 (2.17)	0.39
Figure de Rey :			
Copie	-2.01 (2.22)	-0.79 (1.63)	0.09
Rappel	-1.60 (1.29)	-1.59 (0.85)	0.98
Planification	-0.75 (2.09)	-0.16 (1.28)	0.36
Empans (WISC-IV, WAIS-III) :			
Empan endroit	-0.41 (1.25)	-0.03 (1.05)	0.39
Empan envers	-0.82 (0.89)	-0.57 (0.58)	0.41
Blocs de Corsi :	-0.87 (1.25)	-0.86 (1.15)	0.98
Mémoire spatiale (K-ABC) :	7.26 (3.30)	7.17 (3.30)	0.93
Attention visuelle (NEPSY) :	8.51 (2.7)	9.33 (3.26)	0.39
Alouette-R :	-1.59 (4.15)	-5.10 (14.34)	0.22
Lecture et compréhension (K-ABC) :	86.47 (19.42)	91.56 (12.67)	0.47
ZAREKI-R :			
Dénombrement de points	5.05 (1.18)	4.5 (1.45)	0.19
Calcul mental oral	22.30 (14.86)	21.73 (15.11)	0.91
Additions	9.30 (5.64)	9 (5.18)	0.88
Soustractions	6.11 (5.30)	6 (5.37)	0.95
Multiplications	6.92 (5.19)	6.73 (5.46)	0.92

* $p < 0.05$; m = moyenne ; ds = écart-type ; QIT = QI Total ; ICV = Indice de Compréhension Verbale ; IRP = Indice de Raisonnement Perceptif ; IMT = Indice de Mémoire de Travail ; IVT = Indice de Vitesse de Traitement

En comparant les scores obtenus aux questionnaires et aux différents tests neuropsychologiques spécifiques selon la présence ou non d'OBNI à l'IRM, nous retrouvons des tendances allant dans les deux sens. En effet, les enfants NF1 qui ne présentent pas d'OBNI (NF1/OBNI-) ont tendance à obtenir des scores plus élevés que les enfants présentant des OBNI, notamment lors des épreuves *Copie de figures* de la *NEPSY*, *Position dans l'espace* du *DTVP-2* et à la *Copie* de la *Figure de Rey* ; à l'inverse, les enfants NF1 présentant des OBNI (NF1/OBNI+) ont tendance à obtenir de meilleures performances que les enfants qui ne présentent pas d'OBNI, notamment aux épreuves de *Précision visuomotrice* de la *NEPSY*, à l'*Alouette-R* et au *Dénombrement de points* du *ZAREKI-R*. Ces résultats nous amènent à conclure à une absence de lien entre la présence d'OBNI et les résultats aux épreuves neuropsychologiques.

Soixante comparaisons ont été testées pour les six localisations, soit 360 comparaisons au total. Parmi celles-ci, seul un faible nombre se sont révélées significatives :

- Lorsque les OBNI sont localisés dans les noyaux gris centraux, les scores obtenus à l'épreuve *Précision visuomotrice* de la NEPSY sont plus élevés pour le groupe NF1/OBNI+ (moyenne = 10 ; écart-type = 2.87) que pour le groupe NF1/OBNI- (moyenne = 8.05 ; écart-type = 3.20 ; $t = -2.27$; $p = 0.03$) ;

- Lorsque les OBNI sont localisés dans le thalamus, aucune comparaison ne s'est révélée significative ;

- Lorsque les OBNI sont localisés dans le cervelet : l'*Impact de la maladie* est jugé plus élevé pour les parents dans le groupe NF1/OBNI- (moyenne = 12.87 ; écart-type = 8.65) que dans le groupe NF1/OBNI+ (moyenne = 8.33 ; écart-type = 6.92 ; $t = 2.06$; $p = 0.04$) ; les scores d'empan endroit sont plus faibles dans le groupe NF1/OBNI+ (moyenne = -0.72 ; écart-type = 1.06) que dans le groupe NF1/OBNI- (moyenne = 0.26 ; écart-type = 1.22 ; $t = 2.75$; $p = 0.009$) ; le score total à l'épreuve de *Calcul mental oral* du ZAREKI-R est plus faible dans le groupe NF1/OBNI- (moyenne = 17.09 ; écart-type = 16.37) que dans le groupe NF1/OBNI+ (moyenne = 26.12 ; écart-type = 12.05 ; $t = -2.17$; $p = 0.04$), en particulier pour les additions ($t = -2.61$; $p = 0.01$) et les multiplications ($t = -2.19$; $p = 0.03$) ;

- Lorsque les OBNI sont localisés dans le tronc cérébral : le score total des *Comportements internalisés* du CBCL est plus faible dans le groupe NF1/OBNI+ (moyenne = 55.44 ; écart-type = 12.01) que dans le groupe NF1/OBNI- (moyenne = 63.09 ; écart-type = 10.17 ; $t = 2.39$; $p = 0.02$) ; le score obtenu à *Copie de la figures* de la NEPSY est plus faible dans le groupe NF1/OBNI+ (moyenne = 4.56 ; écart-type = 3.43) que dans le groupe NF1/OBNI- (moyenne = 6.44 ; écart-type = 2.65 ; $t = 2.16$; $p = 0.04$) ; les scores obtenus à l'épreuve *Constance de formes* du DTVP-2 sont plus faibles dans le groupe NF1/OBNI+ (moyenne = 7.11 ; écart-type = 1.75) que dans le groupe NF1/OBNI- (moyenne = 8.9 ; écart-type = 2.33 ; $t = 2.83$; $p = 0.007$) ;

- Lorsque les OBNI sont localisés au niveau du corps calleux, mais cela ne concerne que deux patients : le QIT ($p = 0.02$), l'ICV ($p = 0.03$) et l'IVT ($p = 0.04$) sont plus faibles dans le groupe NF1/OBNI+ que dans le groupe NF1/OBNI- ; le score total *Comportements internalisés* du CBCL ($p = 0.04$) est plus faible dans le groupe NF1/OBNI+ que dans le groupe NF1/OBNI- ; le score total à la CARS-T ($p = 0.0006$) est plus élevé dans le groupe NF1/OBNI+ que dans le groupe NF1/OBNI- ; les scores aux épreuves *Rappel Figure de Rey* ($p = 0.01$), à la condition *bimanuelle* du *Purdue Pegboard* ($p = 0.003$), à la *Copie de Figures* ($p = 0.02$), aux *Cubes* ($p = 0.02$), au *Tapping* ($p = 0.01$) et à *Attention visuelle* de la NEPSY ($p = 0.03$), aux subtests *Position dans l'espace* ($p = 0.01$), *Complétion de figures* ($p = 0.03$) et *Constance de formes* du DTVP-2 ($p = 0.02$), à l'empan endroit ($p = 0.03$), à l'empan envers

($p = 0.02$) et au *Dénombrement de points* du ZAREKI-R ($p = 0.005$) sont plus faibles dans le groupe NF1/OBNI+ que dans le groupe NF1/OBNI- ; le groupe NF1/OBNI+ se montre plus lent que le groupe NF1/OBNI- au PMT-5 en conditions *Main dominante* ($p = 0.03$) et *Main non dominante* ($p = 0.004$) et au *Tapping* en conditions *Répétitions* ($p = 0.0005$), *Séquences* ($p = 0.01$), *Main dominante* ($p = 0.04$) et *Main non dominante* ($p = 0.0002$).

Au total, au seuil de significativité de 0.05, si on ne tient pas compte des deux patients présentant des OBNI au niveau du corps calleux et qui obtiennent des scores aux épreuves cognitives systématiquement moins bons que les autres, neuf comparaisons sont « significatives » (sur 300 réalisées), deux montrant des résultats meilleurs dans le groupe NF1/OBNI+ et sept montrant des résultats meilleurs dans le groupe NF1/OBNI-. Au seuil de significativité de 0.01, trois comparaisons sont « significatives », allant dans le sens de meilleurs résultats dans le groupe NF1/OBNI- (Empan droit, *Constance de formes* du DTVP-2 et *Dénombrement de points* du ZAREKI-R).

Compte tenu du nombre de comparaisons effectuées et des résultats obtenus qui ne vont pas tous dans le même sens, à savoir que les scores du groupe NF1/OBNI+ sont plus faibles que ceux du groupe NF1/OBNI-, nous pouvons donc conclure qu'il n'existe pas de lien entre la présence d'OBNI et les performances aux épreuves neuropsychologiques chez les patients NF1 de notre échantillon. Toutefois, les performances systématiquement plus faibles chez les deux patients présentant des OBNI au niveau du corps calleux mériteraient des études supplémentaires.

En résumé, l'analyse des différentes associations montre certaines corrélations significatives entre les aspects cliniques, comportementaux, neuropsychologiques et d'imagerie. Le tableau 36 résume l'ensemble de ces associations. Les corrélations les plus fortes sont établies entre le discours des parents et les questionnaires, et entre le QIT et la scolarité des enfants NF1. Les questionnaires sont également fortement corrélés entre eux. De plus, un lien important est mis en évidence entre la scolarité et l'impact de la maladie, et entre la forme de la NF1 et le QIT. Le QIT est également corrélé aux scores de certains questionnaires et à l'ensemble des épreuves neuropsychologiques spécifiques. Une relation est retrouvée entre la forme de la maladie et la catégorie socioprofessionnelle des parents. Enfin, aucune corrélation n'a pu être établie entre la présence d'OBNI à l'IRM et les aspects comportementaux ou neuropsychologiques.

Tableau 36 : Associations entre les données cliniques, comportementales, neuropsychologiques et d'imagerie chez les patients NF1

	<i>Discours des parents</i>	<i>Qualité de vie</i>	<i>Impact de la maladie</i>	<i>Difficultés des parents</i>	<i>Conners</i>	<i>BRIEF</i>	<i>CBCL</i>	<i>QIT</i>	<i>Epreuves neuropsychologiques</i>	<i>Forme de la NF1</i>	<i>OBNI</i>
Age	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexe	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Scolarité	-	-	+++	-	-	-	-	+++	-	-	-
Signes/complications cliniques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CSP des parents	-	-	-	-	-	-	-	+ (mère)	+ (certaines)	+	-
Discours des parents		+++	++	-	+++	+++	+++	-	-	-	-
Qualité de vie			+++	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-
Impact de la maladie				+++	+++	+++	+++	+	-	-	-
Difficultés des parents					+++	++	+++	-	-	-	-
Conners						+++	+++	+	-	-	-
BRIEF							+++	-	-	-	-
CBCL								-	-	-	-
QIT									+	++	-
Epreuves neuropsychologiques										++	-
Forme de la NF1											-

+ $p \leq 0.05$; ++ $p \leq 0.01$; +++ $p \leq 0.005$; CSP = catégorie socioprofessionnelle ; QIT = QI Total

III. Résumé des principaux résultats

Les questionnaires aux parents révèlent une qualité de vie jugée plutôt bonne et un faible impact de la maladie. Les principales difficultés signalées par les parents sont les difficultés d'apprentissage (dans plus de 50% des cas), d'attention (30%), d'ordre social et affectif, ainsi qu'une anxiété et une tendance à la somatisation. Environ un quart des patients remplissent les critères d'un trouble déficitaire de l'attention. Les fonctions exécutives sont altérées dans la vie quotidienne chez environ 25% des enfants atteints de NF1. Notre échantillon comporte un très faible pourcentage de patients présentant un trouble du spectre autistique. Le discours des parents est plutôt positif concernant leur enfant ou adolescent atteint de NF1. En ce qui concerne les difficultés des parents eux-mêmes, ils rapportent essentiellement des problèmes de sommeil, des changements dans leur quotidien à cause de la maladie de leur enfant, une importante fatigue voire parfois une dépression. Selon eux, une surveillance plus importante de leur enfant atteint de NF1 est nécessaire par rapport à un enfant qui n'est pas porteur d'une maladie. L'ensemble des questionnaires complétés par les parents sont corrélés entre eux et corrélés à l'impression clinique générale, positive ou négative, du discours des parents.

Les enfants et adolescents NF1 de notre échantillon obtiennent une efficacité intellectuelle moyenne située dans la zone normale faible. Toutefois, 23% de nos patients présentent un QIT inférieur à 70. De plus, le QIT est fortement corrélé à la scolarité, mais également, dans une moindre mesure, à la catégorie socioprofessionnelle de la mère et à certains questionnaires, notamment ceux concernant la qualité de vie et l'impact de la maladie. Une dissociation est mise en évidence entre les aptitudes verbales et non verbales des patients NF1, au profit des premières. En effet, les compétences langagières des enfants et adolescents atteints de NF1 sont, de manière générale, préservées. En revanche, ils peuvent présenter des troubles neuropsychologiques spécifiques, en particulier au niveau visuo-spatial, en motricité fine (praxies, dextérité manuelle, gnosies digitales, graphisme, qualité de l'écriture), en flexibilité mentale, en mémoire spatiale, en raisonnement logico-mathématique et au niveau de l'abstraction. Toutes les épreuves neuropsychologiques spécifiques sont corrélées au QIT et certaines sont liées à la catégorie socioprofessionnelle des parents. Enfin, l'analyse des syncinésies chez les patients NF1 comparés à des témoins montre un effet de l'âge mais pas d'effet de groupe. En effet, les syncinésies ont tendance à diminuer avec l'âge, mais cette diminution ne diffère pas entre les patients NF1 et les témoins.

Les données d'imagerie mettent en évidence la présence d'OBNI chez 76% des patients NF1, préférentiellement localisés au niveau des noyaux gris centraux et du cervelet. L'IRM montre également la présence d'un GVO chez deux enfants (un GVO chiasmatique et un GVO touchant à la fois le chiasma et la région antechiasmatique), d'une tumeur gliale de bas grade temporale droite chez un enfant et d'un astrocytome pilocytique pariétal gauche chez un autre. Une anomalie du corps calleux est retrouvée chez 13% des patients NF1 et il s'agit d'un épaississement de celui-ci dans 86% des cas. D'autre part, aucune relation n'a pu être établie entre la présence d'OBNI et les données comportementales et neuropsychologiques.

Enfin, l'analyse comparative des formes sporadiques et familiales de la NF1 met en évidence un QIT et des scores lors de certaines épreuves plus faibles chez les patients NF1 présentant une forme familiale que chez ceux atteints d'une forme sporadique de la NF1. De plus, la catégorie socioprofessionnelle diffère selon la forme de la maladie : les parents des enfants atteints d'une forme familiale de la NF1 ont un niveau socioprofessionnel inférieur à ceux des enfants présentant une forme sporadique de la maladie. En revanche, les manifestations cliniques ou les complications, le comportement des patients NF1 et le discours des parents ne sont pas liés à la forme de la NF1.

Chapitre 4 : Discussion

Notre travail de recherche avait pour objectif d'analyser les **difficultés comportementales, cognitives et motrices** des enfants et adolescents NF1, mais également les **relations entre les aspects cliniques, comportementaux, neuropsychologiques et l'imagerie**.

Nous discuterons chacun des résultats au regard des données de la littérature en commençant par les aspects cliniques et démographiques, puis comportementaux et neuropsychologiques, et enfin ceux issus de l'imagerie. Nous nous intéresserons ensuite aux associations entre ces différents aspects (clinique, comportement, neuropsychologie et imagerie).

Les résultats de notre étude confirment que les difficultés d'apprentissage constituent la principale source d'inquiétude des parents d'enfants et d'adolescents atteints de NF1. D'autre part, les questionnaires complétés par les parents mettent en évidence des difficultés comportementales chez les enfants atteints de NF1, notamment attentionnelles, mais également d'ordre émotionnel et affectif, ayant un impact sur leurs relations sociales avec leurs pairs. L'évaluation neuropsychologique met en évidence des difficultés d'apprentissage et cognitives chez les enfants et adolescents atteints de NF1, en particulier dans le domaine visuo-spatial et en motricité fine, malgré une efficience intellectuelle moyenne relativement préservée.

Dans notre étude, tous les **signes cliniques** de la maladie sont présents dans des proportions comparables à celles rapportées par la littérature dans la population pédiatrique (Bonnemaison et al., 2006 ; Cassiman et al., 2013 ; Castle et al., 2003 ; Cnossen et al., 1998 ; Ferner, 2010 ; Pinson & Wolkenstein, 2005). Certains signes apparaissent avec l'âge, notamment les neurofibromes cutanés, sous-cutanés et plexiformes. Les proportions des complications médicales, neurologiques (épilepsie), orthopédiques, tumorales (gliome des voies optiques, tumeurs cérébrales ou non, tumeurs malignes des gaines nerveuses) des patients NF1 sont également équivalentes à celles de la littérature.

La majorité des enfants et adolescents atteints de NF1 (90%) suit une **scolarité** dans un cursus normal, ce qui est comparable aux résultats de Feldmann et al. (2003) en Allemagne. En revanche, le pourcentage de patients NF1 scolarisés au sein d'une classe adaptée ou d'un établissement spécialisé (10%) est nettement inférieur à celui rapporté par Krab et al. (2008) chez 114 enfants et adolescents allemands atteints de NF1 âgés de 7 à 17 ans (37%) : il s'agissait d'enfants

orientés pour des difficultés d'apprentissage (lecture, compréhension de lecture, orthographe et mathématiques). Toutefois, les patients NF1 de notre étude, qui ont été orientés au sein d'une structure spécialisée, présentent un QI faible, ce qui rejoint le pourcentage d'enfants orientés présentant une déficience intellectuelle (5%), rapporté dans l'étude de Krab et al. (2008). Ces observations suggèrent que les critères pour orienter un enfant présentant des difficultés d'apprentissage vers une structure spécialisée peuvent varier en fonction des pays.

Par ailleurs, environ un tiers des patients NF1 bénéficie d'un aménagement de leur scolarité (Projet Personnalisé de Scolarisation, Auxiliaire de Vie Scolaire) et près d'un quart ont redoublé au cours de leur scolarité. Ce pourcentage est toutefois inférieur à celui rapporté par Krab et al. (2008) (40%) en Allemagne et par Coudé et al. (2006) (60%) en France. Cependant, il est important de rappeler que le taux de redoublement varie d'un pays à l'autre et qu'il est lié à la période : en France, il a fortement régressé au cours de la dernière décennie, ce qui peut expliquer la différence entre l'étude de Coudé et al. (2006) et la nôtre. D'autre part, en accord avec Krab et al. (2008) et Coudé et al. (2006), le redoublement concerne principalement les classes du début de la scolarité (fin de maternelle et début du primaire) chez les patients NF1, ce qui serait en faveur de retards dans les pré-requis aux apprentissages fondamentaux (par exemple, qualité du graphisme, repérage dans l'espace). Nous avons également montré qu'il existe un lien fort entre le redoublement et le QIT. En effet, les enfants atteints de NF1 ayant redoublé présentent un QIT inférieur à celui des enfants qui n'ont pas redoublé.

Certains patients NF1 bénéficient de **prises en charge et de soutiens adaptés** compte tenu des difficultés qu'ils rencontrent. Les rééducations les plus fréquentes sont la prise en charge orthophonique, qui concerne plus de la moitié des enfants NF1, le soutien scolaire et le suivi psychologique. Ces résultats sont compatibles avec ceux de Krab et al. (2008) qui ont signalé que 85% de leurs patients NF1 bénéficiaient d'une prise en charge ou d'un soutien. Ceci témoigne à la fois de la présence aussi bien de difficultés d'apprentissage (touchant le langage oral, le langage écrit et les mathématiques), que de difficultés comportementales ou psychiques, reflétant l'impact de la maladie. En revanche, malgré les difficultés fréquemment rapportées chez ces patients sur le plan moteur et plus particulièrement en motricité fine et graphisme, mais également dans le domaine visuo-spatial, seul un tiers des enfants de notre échantillon bénéficie d'une rééducation psychomotrice, en accord avec Hyman, Shores & North (2005), et moins de 20% sont pris en charge par un ergothérapeute. Ceci amène plusieurs réflexions. Les difficultés « visibles », saillantes, comme les difficultés de langage ou les difficultés motrices, auraient plus de chances d'être prises en charge et rééduquées, que les difficultés moins évidentes d'emblée, comme les difficultés visuo-spatiales,

qui nécessitent des observations et des évaluations précises ; d'où l'importance des évaluations neuropsychologiques, qui peuvent mettre en évidence des troubles ayant des répercussions dans la vie quotidienne et permettant d'expliquer les difficultés scolaires que ces patients rencontrent. Ces évaluations permettent ainsi d'adapter les prises en charge et soutiens mais également la scolarité en fonction des difficultés objectivées grâce aux différents outils (tests, questionnaires). Cependant, au vu des constatations sur les pratiques actuelles, il semble que le lien entre les résultats des évaluations neuropsychologiques et les propositions qui en découlent (prises en charge, rééducations ou aménagements de la scolarité) n'est pas suffisamment généralisé et devrait être amélioré.

Les différents **questionnaires** complétés par les parents mettent en avant les difficultés d'apprentissage, évoquées dans plus de 50% des cas. Ce pourcentage est compatible avec les données de la littérature (Bonnemaison et al., 2006 ; Brewer, Moore & Hiscock, 1997 ; Descheemaeker et al., 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Krab et al., 2008 ; North et al., 1995). Les difficultés d'apprentissage constituent donc la principale source d'inquiétude des parents d'enfants atteints de NF1 (Levine et al., 2006) et le motif de consultation le plus fréquent.

De manière générale, la **qualité de vie** des enfants et des adolescents NF1 est jugée bonne par leurs parents. Les difficultés d'apprentissage et les problèmes de comportement sont fortement corrélés à la qualité de vie. Wolkenstein et al. (2009) ont déjà signalé que la qualité de vie des enfants atteints de NF1 était liée aux difficultés d'apprentissage rapportées. En revanche, ces auteurs mettaient également en évidence un lien entre les complications de la NF1, en particulier orthopédiques, ainsi que la présence de neurofibromes plexiformes, et la qualité de vie des patients NF1. Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la clinique (en particulier les complications) et la qualité de vie des enfants et adolescents atteints de NF1. Toutefois, les outils pour évaluer la qualité de vie sont différents dans les deux études.

L'**impact de la maladie** est jugé faible, de manière générale, par les parents des patients NF1. Toutefois, les difficultés d'apprentissage sont celles qui ont l'impact le plus important selon les parents. Nous n'avons pas retrouvé de lien entre les signes cliniques ou les complications médicales et l'impact de la maladie, contrairement à d'autres auteurs (Page et al., 2006 ; Reichel & Schanz, 2003 ; Wolkenstein et al., 2009). De plus, la qualité de vie et l'impact de la maladie ne sont pas corrélés au niveau socioprofessionnel des parents, à la forme de la NF1 ni à la sévérité de la maladie, en accord avec Krab et al. (2009).

Lorsque nous avons interrogé **les parents sur les difficultés qu'ils rencontrent eux-mêmes**, environ un quart d'entre eux évoquent des troubles du sommeil et des changements dans leur quotidien du fait de la maladie de leur enfant ; viennent ensuite une grande fatigue, des affects dépressifs et une anxiété. Il semble donc important de pouvoir proposer aux parents d'enfants atteints de NF1 la possibilité d'un suivi psychologique, comme l'ont suggéré Esposito et al. (2014). Dans leur étude, ces auteurs ont signalé un niveau de stress plus élevé chez les mères d'enfants atteints de NF1 que dans le groupe témoin. De plus, dans notre étude, les parents rapportent des difficultés pour expliquer la maladie à l'enfant lui-même mais également aux autres. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne l'école. Compte tenu des difficultés d'apprentissages que peuvent présenter les enfants et adolescents atteints de NF1, des aménagements de la scolarité sont parfois nécessaires, comme nous l'avons vu précédemment. Il est alors important de pouvoir expliquer aux enseignants, qui ne sont pas familiers de la maladie, les difficultés que peuvent présenter ces élèves afin d'adapter au mieux leur scolarité, si besoin. Il s'agit de valoriser l'enfant en s'appuyant sur ses domaines de compétences et de lui fournir des stratégies lui permettant de contourner ses difficultés afin qu'il puisse poursuivre ses apprentissages dans les meilleures conditions possibles. Il est donc important, si les parents le souhaitent, de pouvoir échanger avec les enseignants mais également avec l'ensemble des intervenants extérieurs, dans le but de proposer à l'enfant un projet rééducatif et scolaire personnalisé et coordonné entre les différents professionnels. L'autre élément essentiel est que les parents aient suffisamment d'informations concernant la maladie. Le médecin joue un rôle important : il peut reprendre certains éléments médicaux lors des consultations, si cela est nécessaire, mais également répondre à l'ensemble des questions que se posent les parents et l'enfant, et donner des explications complémentaires. Le discours du médecin lors des consultations évolue avec le temps, en fonction non seulement de l'évolution de la maladie, mais aussi de l'âge du patient, car un jeune enfant ne se posera pas les mêmes questions qu'un adolescent et ne sera pas concerné par les mêmes problématiques.

A nouveau, les difficultés mises en avant par les parents au questionnaire de **Connors – Version Parents** sont les difficultés d'apprentissage, évoquées dans 50% des cas, ce qui confirme les données de la littérature (Bonnemaison et al., 2006 ; Brewer, Moore & Hiscock, 1997 ; Descheemaeker et al., 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Krab et al., 2008 ; North et al., 1995). De plus, 31% des parents interrogés rapportent des plaintes somatiques chez leurs enfants atteints de NF1, telles que maux de ventre, nausées, vomissements, céphalées, etc. Ce résultat est également confirmé par le *CBCL* qui révèle des scores cliniquement significatifs pour le facteur « Problèmes somatiques » chez plus d'un quart des enfants atteints de NF1. Il est important de préciser que ces plaintes somatiques ne sont pas en lien direct évident avec la maladie, mais qu'elles semblent tout

de même être l'expression d'un malaise ou d'un mal-être chez l'enfant atteint de NF1. Ceci peut être interprété de différentes manières. Ces plaintes pourraient être l'expression d'une anxiété ou d'une angoisse chez ces enfants. En effet, des parents signalent chez certains enfants une anxiété constatée dans la vie quotidienne, qui peut être en lien avec un manque de confiance en soi ou une faible estime de soi, fréquents chez les enfants atteints de NF1 (Krab et al., 2009), mais également chez des enfants atteints d'autres pathologies neurologiques. D'autre part, ces plaintes somatiques peuvent être en lien avec le « besoin » de l'enfant NF1 d'attirer l'attention sur lui. En effet, l'enfant présentant une pathologie, prend l'habitude que l'on s'occupe de lui, en particulier lorsque la maladie a été diagnostiquée et prise en charge tôt, et peut « exiger » plus d'attention au cours de certaines périodes de sa vie, notamment lors d'étapes importantes de son parcours scolaire ou lors de changements de son quotidien (familiaux, environnementaux). D'autre part, l'Index d'Hyperactivité du *Conners – Version Parents* (qui est un score incluant notamment les difficultés d'attention) et le facteur « TDAH » du *CBCL* se sont révélés cliniquement significatifs dans environ 25% des cas, ce qui est comparable au taux de comorbidité du TDAH dans la NF1 rapporté dans la littérature, notamment par Hyman, Shores & North (2005). Ce résultat confirme notre impression clinique, à savoir qu'une proportion non négligeable d'enfants atteints de NF1 peut présenter une agitation psychomotrice, une impulsivité et des difficultés attentionnelles ayant un impact sur la vie quotidienne, familiale et scolaire. Toutefois, il est important de signaler que les questionnaires ne sont pas suffisants pour poser le diagnostic de TDAH. Celui-ci doit reposer à la fois sur des entretiens cliniques, sur l'observation des comportements de l'enfant dans différents environnements, ainsi que l'impact de ces derniers dans la vie quotidienne. Par ailleurs, il serait important de distinguer, les difficultés attentionnelles, fortement liées aux difficultés d'apprentissage, de l'hyperactivité proprement dite. Notre travail de recherche n'a pas porté spécifiquement sur la mise en évidence d'un TDAH ni sur l'analyse du profil de ce groupe particulier de patients NF1.

D'autre part, les scores obtenus au **CBCL** sont globalement comparables à ceux obtenus par Johnson et al. (1999) et Barton & North (2004). Ils attestent principalement de difficultés attentionnelles, d'ordre social et de signes d'anxiété/dépression chez les enfants atteints de NF1 selon leurs parents. Le pourcentage de comportements internalisés (repli sur soi, anxiété, dépression) cliniquement significatifs chez les enfants atteints de NF1 est supérieur à celui des comportements externalisés (agressivité, délinquance, etc.), ce qui confirme les résultats obtenus par d'autres auteurs (Barton et North, 2004 ; Dilts et al., 1996 ; Johnson et al., 1999 ; Martin et al., 2011). Nous pouvons nous interroger sur les fréquences élevées des difficultés attentionnelles et des troubles anxieux chez les enfants atteints de NF1 et nous demander si l'agitation et les troubles attentionnels présentés par ces enfants ne seraient pas l'expression d'une certaine anxiété. De

nombreuses études se sont intéressées au TDAH dans la NF1, mais beaucoup moins aux troubles anxieux dans cette population. A notre connaissance, la seule publication s'intéressant spécifiquement aux troubles anxieux chez les enfants atteints de NF1 est celle de Pasini et al. (2012), qui ont mis en évidence des scores à une échelle d'anxiété significativement plus élevés chez 15 enfants NF1 âgés de 9 à 18 ans que chez les sujets témoins. Il serait donc souhaitable de s'intéresser davantage à l'évaluation de l'angoisse et de l'anxiété chez les enfants atteints de NF1, en utilisant des échelles spécifiques et en conduisant des entretiens cliniques, ainsi qu'aux moyens d'y remédier.

La **BRIEF – Version Parents** met en évidence une altération des fonctions exécutives dans la vie quotidienne chez les enfants et adolescents atteints de NF1 selon leurs parents. Les résultats obtenus confirment ceux de Gilboa et al. (2014) et de Payne et al. (2011) et attestent de la présence de difficultés en mémoire de travail, initiation, flexibilité, auto-contrôle, inhibition, planification/organisation et contrôle émotionnel chez les patients NF1. Ces résultats vont également dans le sens d'études récentes, notamment celle de Roy et al. (2014), qui a évalué plus spécifiquement les fonctions exécutives dans la NF1 au moyen non seulement de questionnaires mais aussi d'épreuves neuropsychologiques. Toutefois, nous n'avons pas pu établir de lien entre les questionnaires et les épreuves neuropsychologiques, comme nous le verrons par la suite.

Parmi les patients NF1 inclus dans notre étude, deux seulement (2.6%) présentent des **symptômes du spectre autistique**, ce qui est inférieur à la prévalence de 25% suggérée par les récentes études (Garg et al., 2013 ; Huijbregts & De Sonnevile, 2011 ; Plasschaert et al., 2015 ; Walsh et al., 2013). Ce résultat peut s'expliquer en partie par un biais de recrutement en lien avec les difficultés pour réaliser une évaluation neuropsychologique complète chez ces enfants, compte tenu notamment de leurs difficultés relationnelles et comportementales. De plus, notre étude n'a pas porté spécifiquement sur l'autisme dans la NF1. Nous avons simplement choisi une échelle permettant de distinguer les patients NF1 présentant un seuil pathologique de traits autistiques de ceux qui n'en présentent pas.

De manière générale, le **discours des parents** concernant leur enfant ou adolescent NF1 est positif dans environ 60% des cas, les parents mettant en avant les progrès ou l'absence de difficultés chez leur enfant, et négatif dans 40% des cas, où l'accent est mis essentiellement sur les difficultés. Cette classification, basée sur une impression clinique et réalisée immédiatement après l'entretien avec les parents, a pu être facilement établie dans la majorité des cas, avec un faible pourcentage d'hésitation de la part de la neuropsychologue (< 5%). Le discours des parents s'est avéré plus souvent négatif pour les garçons atteints de NF1 que pour les filles. Ceci rappelle les données de la littérature dans la population générale concernant les difficultés d'apprentissage rapportées par les

parents plus fréquemment chez les garçons que chez les filles. Toutefois, cette différence entre les garçons et les filles n'est pas retrouvée dans les résultats aux questionnaires.

L'évaluation neuropsychologique des enfants et adolescents atteints de NF1 montre une **efficience intellectuelle** moyenne située dans la zone normale faible, confirmant ainsi les données de la littérature (Billingsley et al., 2004 ; Descheemaeker et al., 2005 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman et al., 2003 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Krab et al., 2008 ; Legius et al., 1995 ; North et al., 1994 ; Payne et al., 2011 ; Roy et al., 2010 ; Sangster et al., 2010), avec toutefois une très grande variabilité interindividuelle, les QIT allant de 43 à 118. Le pourcentage de patients NF1 obtenant un QIT inférieur à 70 (23%) est nettement supérieur à celui (6%) rapporté par les différentes études (Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Ozonoff, 1999). Ce résultat pourrait être en lien avec un biais de recrutement. On peut, en effet, supposer que les enfants atteints de NF1 adressés vers un Centre de Référence, rattaché à un service de Neuropédiatrie, le sont en partie pour des difficultés qui nécessitent des évaluations précises et éventuellement des orientations adaptées tant sur le plan rééducatif que scolaire, les difficultés scolaires étant, en général, le motif principal de consultations. De plus, nous avons inclus tous les patients NF1 âgés de 5 à 18 ans sans critères d'exclusion, contrairement à Hyman et al. (2005) et (2006) qui avaient exclu les patients NF1 présentant des complications neurologiques, notamment un gliome des voies optiques, une tumeur ou une épilepsie. Toutefois, nous n'avons pas trouvé de lien entre le QIT et la présence de ces complications médicales.

En utilisant les dernières versions disponibles en langue française (au début des inclusions) des échelles d'intelligence de Wechsler (*WPPSI-III*, *WISC-IV*, *WAIS-III*), nous avons mis en évidence chez les patients atteints de NF1 une dissociation entre leurs aptitudes verbales et non verbales au profit des premières, précédemment rapportée par certaines études (Eliason, 1986 ; Legius et al., 1994 ; Lidzba et al., 2012). Les patients NF1 réussissent mieux les tests verbaux que les tests non verbaux. Ils échouent plus particulièrement lors des épreuves faisant appel notamment aux compétences visuo-constructives (*Cubes*), au raisonnement perceptif analogique (*Matrices*), mais aussi à la mémoire de travail (*Séquences lettres-chiffres*, *Arithmétique*). Ce résultat n'est pas sans rappeler le « Syndrome de Dysfonctions Non Verbales » (SDNV) associé à la NF1, notamment par Eliason (1986) et Legius et al. (1994). Selon ces auteurs, la NF1 constitue le prototype du SDNV, avec une différence significative entre le QI verbal et le QI non verbal, ainsi que la présence habituelle des neuf principales caractéristiques du SDNV proposées par Rourke (1995), à savoir des déficits visuo-spatiaux et en psychomotricité, des difficultés en mathématiques et en résolution de problèmes non verbaux (tels que l'épreuve des *Cubes*), de faibles habiletés sociales, des difficultés face aux

situations nouvelles, des troubles de la perception tactile, une verbosité et des habiletés verbales fortes (Lussier & Flessas, 2001). Cependant, le SDNV dans la NF1 a été remis en question à plusieurs reprises, notamment par la mise en évidence de difficultés également dans le domaine verbal chez ces patients. De plus, la plupart des études n'ont pas trouvé cette dissociation entre les compétences verbales et non verbales (Descheemaeker et al., 2005 ; Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman et al., 2003 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Hyman, Shores & North, 2006 ; Krab et al., 2008 ; Roy et al., 2010 ; Sangster et al., 2010), ce qui peut en partie s'expliquer par le petit nombre de patients dans certaines études ainsi que par l'utilisation de versions antérieures des échelles de Wechsler (*WISC-R*, *WISC-III*). En effet, dans les versions plus anciennes, les subtests inclus dans l'échelle de performance (par exemple, *Arrangement d'images*) sont différents de ceux des versions plus récentes.

Les résultats obtenus aux **épreuves neuropsychologiques spécifiques** témoignent de difficultés chez les enfants atteints de NF1, principalement au niveau visuo-spatial et en motricité fine (praxies, dextérité manuelle, gnosies digitales, graphisme, écriture). Ces résultats confirment ceux obtenus par plusieurs études réalisées précédemment (Billingsley et al., 2003 ; Clements-Stephens et al., 2008 ; De Winter et al., 1999 ; Dilts et al., 1996 ; Duarte et al., 2012 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; Mazzocco et al., 1995 ; Moore et al., 2000 ; Payne et al., 2012). Les patients NF1 présentent un trouble visuo-spatial, particulièrement bien mis en évidence par l'épreuve de jugement d'orientation de lignes (*JLO*), avec un pourcentage de scores cliniquement significatifs comparable à celui de De Winter et al. (1999). Des difficultés sont mises en évidence lors des épreuves de dextérité manuelle chez les enfants atteints de NF1 comme l'avaient rapporté Hyman, Shores & North (2005) et North et al. (1995), ainsi que lors de l'épreuve évaluant les gnosies digitales. La copie de la *Figure de Rey* est également particulièrement échouée comme pour Descheemaeker et al. (2005), Hofman et al. (1994), Hyman, Shores & North (2005) et Mazzocco et al. (1995). En revanche, l'épreuve de tapping digital est globalement réussie par les patients NF1, comme pour Moore et al. (2000). Ces observations conduisent à inclure systématiquement l'évaluation des aptitudes visuo-spatiales, des praxies et de la dextérité manuelle chez les enfants atteints de NF1 et à poursuivre la réflexion sur les prises en charge et les rééducations les plus adaptées pour remédier à ces difficultés spécifiques.

Les difficultés dans les **apprentissages scolaires**, notamment au niveau de l'écriture, sont retrouvées chez les enfants atteints de NF1. Le langage écrit est également touché (Dilts et al., 1996 ; Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman, Shores & North, 2005 ; North et al., 1994 ; Watt, Shores & North, 2008), et plus particulièrement le déchiffrement (avec un score moyen à -2DS dans notre étude), comme l'ont rapporté plusieurs études (Billingsley et al., 2003 ; Clements-Stephens et al., 2008 ; Cutting et al., 2000 ; Dilts et al., 1996 ; Ferner, Hughes & Weinman, 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Mazzocco et al., 1995 ; Moore et al., 2000). La compréhension en lecture semble, quant à elle, mieux préservée, contrairement à ce qu'ont pu signaler certains auteurs (Billingsley, Jackson & Slopis, 2004 ; Clements-Stephens et al., 2008 ; Cutting et al., 2000 ; Mazzocco et al., 1995 ; North et al., 1994). Concernant les compétences en mathématiques des enfants atteints de NF1, les performances en calcul mental sont globalement préservées dans notre étude. En revanche, des difficultés en raisonnement logico-mathématique (résolution de problèmes), déjà rapportées dans la littérature (Billingsley et al., 2002 ; Billingsley, Jackson & Slopis, 2004 ; Cutting et al., 2000 ; Mazzocco et al., 1995), sont présentes chez les patients NF1. Un tiers des enfants et adolescents atteints de NF1 présente des difficultés d'écriture, confirmant ainsi les résultats de Gilboa et al. (2010). Bien que la vitesse d'écriture soit globalement préservée chez les patients NF1, cela semble se faire au détriment de la qualité. Nous avons retrouvé chez les patients NF1 une écriture comprenant notamment des caractères de grande taille et des lettres déformées ou ambiguës. L'écriture peut s'avérer être un exercice très coûteux sur le plan cognitif et moteur pour certains enfants et adolescents atteints de NF1. Ceci devrait être pris en compte par les enseignants en proposant des aménagements spécifiques : adapter la quantité de travail écrit, privilégier l'oral, accorder plus de temps pour les devoirs écrits, etc.

Le protocole d'étude des **syncinésies**, que nous avons élaboré et comparé à une population témoin, consiste en une épreuve de tapping digital, également utilisée dans d'autres études (Denckla, 1985 ; Mostofsky et al., 2006 ; Shaywitz et al., 1984). Nos résultats ont mis en évidence une diminution des syncinésies avec l'âge pour les enfants atteints de NF1, comme pour les témoins, en accord avec les données de la littérature (Barral, Albaret & Hauert, 2009 ; Connolly & Stratton, 1968 ; Stambak, 1960). En revanche, les patients NF1 ne présentent pas plus de syncinésies que les témoins. On peut rappeler que, dans l'étude de Shaywitz et al. (1984), le groupe témoin présentait significativement moins de syncinésies que les enfants présentant des difficultés d'apprentissage. L'intensité des syncinésies diminue également avec l'âge dans les deux groupes (Patients NF1/Témoins). De plus, les syncinésies sont plus fréquentes au niveau de la main non dominante (c'est-à-dire lorsque la main dominante effectue le mouvement volontaire), mais uniquement pour le

groupe NF1. De Ajuriaguerra (2002), chez les enfants normaux, avait quant à lui rapporté une fréquence des syncinésies plus élevée au niveau de la main dominante (c'est-à-dire lorsque la main non dominante effectue le mouvement volontaire). Dans les groupes Patients NF1 et Témoins de notre étude, les garçons ont tendance à présenter plus de syncinésies que les filles, mais les pourcentages ne diffèrent pas de manière significative. Largo et al. (2001) avaient retrouvé une diminution des syncinésies avec l'âge plus précoce chez les filles que chez les garçons. Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de corrélations significatives entre la présence de syncinésies et les performances motrices chez les enfants atteints de NF1, contrairement à De Ajuriaguerra (2002) qui avait signalé un lien entre la présence de syncinésies et les performances en motricité fine notamment chez les dyslexiques. De manière générale, le pourcentage de présence de syncinésies au cours de cet exercice, ainsi que leur intensité, ne diffère pas significativement entre les patients NF1 et les témoins. L'évolution de celles-ci est également comparable dans les deux groupes. Toutefois, il serait intéressant de compléter nos données chez des témoins âgés de 11 ans et plus, afin de s'assurer que cette évolution reste comparable dans les deux groupes, même chez les sujets plus âgés. D'autre part, des différences entre les deux groupes pourraient éventuellement apparaître, en termes de sous- ou sur-stimulation de certaines régions cérébrales, si l'on utilisait l'IRM fonctionnelle comme l'ont suggéré Mostofsky et al. (2006). Ces auteurs ont utilisé l'IRM fonctionnelle chez 14 enfants TDAH ($QI \geq 85$) et 13 sujets témoins appariés selon l'âge et le sexe, lors d'une tâche de tapping séquentiel de doigts, identique à celle de notre étude. Selon ces auteurs, les deux groupes ne différaient pas dans le temps d'exécution ni dans le pourcentage de présence de syncinésies d'imitation quelle que soit la main utilisée. En revanche, les résultats ont signalé des activations d'intensités et de localisations différentes entre les deux groupes. Une des explications avancées par les auteurs pour expliquer l'apparition de syncinésies d'imitation reposait sur le fait que l'activation cérébrale permettant l'inhibition interhémisphérique transcallosale chez les patients TDAH serait insuffisante, ce qui engendrerait l'apparition des syncinésies, contrairement au groupe témoin chez qui l'activation serait suffisante. Shaywitz et al. (1984) avaient également suggéré cette interprétation et soulevé l'existence de mécanismes différents intervenant en termes de sur- ou sous-stimulations neuronales, pour expliquer la présence de syncinésies lors d'épreuves de tapping digital chez des enfants présentant des difficultés d'apprentissages (lecture, mathématiques) et chez des enfants précoces.

Notre étude a donc permis de montrer que cet exercice ne semble pas pertinent pour la population NF1 et qu'il ne permet pas de mettre en évidence un profil différent chez les enfants atteints de NF1 comparés aux témoins. De plus, cela soulève la nécessité de confirmer une impression clinique par une analyse systématique et de bien connaître le développement de l'enfant

non atteint d'une pathologie. En effet, le fait d'examiner et d'évaluer quotidiennement des patients atteints de diverses pathologies neurologiques, plus ou moins sévères, en proposant des tests non suffisamment étalonnés dans la population générale du même âge, peut sans doute conduire à des impressions cliniques erronées.

En ce qui concerne les données d'*imagerie cérébrale*, l'IRM a mis évidence un épaississement du corps calleux chez certains de nos patients NF1, notamment chez les plus jeunes. De plus, les patients NF1 présentant un corps calleux épaissi ont tendance à présenter davantage de syncinésies que les autres patients. Toutefois, nous avons également montré un effet de l'âge significatif au niveau de la présence des syncinésies, ce qui suggère que la tendance observée entre l'épaississement du corps calleux et les syncinésies pourrait être liée à l'âge. Ce résultat nécessite d'être confirmé grâce à un échantillon plus important de patients NF1 en incluant des mesures précises du corps calleux afin de recueillir des données permettant une comparaison exhaustive entre les patients présentant un corps calleux plus épais et les patients NF1 ayant un corps calleux sans altération de sa dimension. D'autre part, le pourcentage d'OBNI présents chez les patients NF1 (environ 75%) est conforme à celui rapporté dans la littérature (Billingsley et al., 2002 ; Gill et al., 2006 ; Lopez Ferraz Filho et al., 2008 ; Moore et al., 2000 ; North et al., 1994 ; North, Hyman & Barton, 2002 ; Payne et al., 2010). En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de diminution des OBNI avec l'âge, et ce quelle que soit leur localisation, contrairement aux résultats obtenus par différentes études (Gill et al., 2006 ; Feldmann et al., 2010 ; Hyman et al., 2003 ; Hyman et al., 2007 ; Payne et al., 2014). Hyman et al. (2007) ont rapporté un effet de l'âge sur la présence et le nombre d'OBNI chez des patients NF1 âgés de 8 à 16 ans : dans leur étude, les patients NF1 les plus jeunes avaient davantage d'OBNI que les plus âgés. De plus, dans notre échantillon, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les patients NF1 avec et sans OBNI en ce qui concerne le sexe, la scolarité, la forme de la NF1, les complications et signes cliniques, sauf pour les nodules de Lisch qui sont significativement plus élevés chez les patients présentant des OBNI que chez les patients qui n'en présentent pas ($p = 0.02$, résultat non significatif si on tient compte du nombre élevé de tests statistiques réalisés). D'autre part, notre étude n'a pas pu établir de lien entre la présence d'OBNI à l'imagerie et les aspects comportementaux et cognitifs des patients NF1, et ce quelle que soit la localisation des OBNI sauf pour le corps calleux, dont les données sur deux patients uniquement ne nous permettent pas de conclure. De manière générale, ces résultats confirment ceux obtenus par Bawden et al. (1996), Hyman et al. (2007), Legius et al. (1995), Moore et al. (1996) et Roy et al. (2014), qui ne montrent pas de lien significatif entre OBNI et difficultés cognitives ou comportementales.

Notre travail de recherche avait également pour objectif de préciser les **associations entre les données cliniques, comportementales, neuropsychologiques et d'imagerie**.

Dans notre étude, le ***discours des parents***, positif ou négatif, n'est pas lié au niveau socioprofessionnel des parents, à la scolarité de l'enfant atteint de NF1, aux manifestations cliniques ou aux complications de la maladie, à la forme de la NF1 (sporadique ou familiale), aux indices de QI, ni aux épreuves neuropsychologiques spécifiques. En revanche, il est fortement associé aux différents questionnaires complétés par les parents, eux-mêmes fortement corrélés entre eux. Ce résultat questionne sur la spécificité des questionnaires aux parents, qui visent théoriquement à évaluer des aspects particuliers comme la qualité de vie, les fonctions exécutives, les troubles du comportement, etc. Il serait donc nécessaire de tenir compte de ce facteur lors de l'analyse et de l'interprétation de ces questionnaires, comme on peut tenir compte du QIT dans l'interprétation des résultats aux tests neuropsychologiques spécifiques. Les parents des enfants atteints de NF1 ont complété les questionnaires de manière comparable au discours qu'ils ont tenu lors de l'entretien clinique avec la neuropsychologue. Cela souligne l'importance des entretiens cliniques et d'anamnèse, permettant de recueillir le maximum d'informations sur les difficultés rencontrées au quotidien par les enfants eux-mêmes et par leurs parents. La facilité avec laquelle le discours parental a pu être qualifié de « globalement positif » ou de « globalement négatif » dans la très grande majorité des cas, pourrait s'expliquer par une tendance éventuelle des parents à préparer en amont ce qu'ils évoqueront et le discours qu'ils tiendront face au médecin ou au neuropsychologue au cours de la consultation, de manière à mettre l'accent sur les difficultés de leur enfant ou celles qu'ils rencontrent dans la vie quotidienne ou, au contraire, à rapporter surtout les progrès de leur enfant, ses résultats scolaires et son comportement satisfaisants. D'autres facteurs liés à la personnalité ou à l'état affectif (par exemple, plus ou moins anxieux ou dépressif) des parents répondant à ce type de questionnaires (dont tous les items ont une polarité positive/négative : présence ou absence d'une difficulté ou, au contraire, d'un trait souhaitable) pourraient également expliquer les fortes corrélations entre ces questionnaires.

La scolarité est fortement corrélée au QI. En effet, les enfants et adolescents atteints de NF1 scolarisés au sein d'une classe adaptée ou d'un établissement spécialisé ont un QIT significativement plus faible que ceux intégrés dans un cursus classique. Cependant, il est important ici de se poser la question suivante : « Les enfants scolarisés au sein d'une structure spécialisée ont-ils les mêmes chances d'accès aux apprentissages (et donc de réussir au moins certaines épreuves du QIT) que ceux qui poursuivent leur scolarité en milieu ordinaire ? ». Ceci soulève également la pertinence de l'utilisation des tests de QI pour évaluer les enfants non scolarisés dans le cursus classique. Ne les

interrogeons-nous pas sur des compétences et des apprentissages qui sont habituellement acquis en milieu scolaire ordinaire ? Il est donc primordial de se demander si un QI faible ne serait pas en lien avec les différentes possibilités offertes à l'enfant par son entourage, qu'il soit scolaire, familial ou environnemental. Ceci soulève l'intérêt de l'utilisation de tests plus « écologiques » mais également l'importance de temps d'observation répétés de l'enfant dans son environnement. Ceci permettrait d'analyser les difficultés qu'il rencontre au quotidien, de dépister les éventuelles sous-stimulations et d'agir précocement en offrant des prises en charge et soutiens adaptés.

Nos résultats suggèrent, de manière générale, de faibles associations, voire une absence de lien, entre **les différents questionnaires complétés par les parents et le bilan neuropsychologique** des patients NF1. Ceci semble confirmer les données de la littérature. En effet, Descheemaeker et al. (2005) n'ont pas trouvé de corrélation entre les problèmes de comportement, l'échec scolaire, et les faibles scores obtenus aux échelles d'intelligence de Wechsler ou aux tests spécifiques chez les enfants atteints de NF1. Payne et al. (2011) n'ont pas rapporté de lien entre les épreuves évaluant les fonctions exécutives et les scores globaux à la *BRIEF*. De même, Isenberg et al. (2013) n'ont pas mis en évidence de corrélation significative entre les scores aux *Conners – Version Parents* et les résultats aux épreuves neuropsychologiques, notamment attentionnelles et exécutives. D'autres auteurs ont également rapportés des résultats similaires (Cutting & Levine, 2010 ; Schrimsher et al., 2003). Notre hypothèse pour expliquer ces faibles corrélations entre questionnaires et observations plus « objectives » est que les facteurs qui influencent les réponses aux questionnaires évoqués précédemment (liés à la personnalité, à l'état affectif ou à la situation) sont peu ou pas dépendants des difficultés objectivées par les tests.

L'ensemble **des épreuves neuropsychologiques spécifiques utilisées est lié au QIT**. Ceci rappelle une donnée importante à prendre en considération dans l'interprétation des résultats, à savoir tenir compte de l'efficience intellectuelle de l'enfant pour interpréter les résultats obtenus aux différentes épreuves neuropsychologiques. En effet, il est important de savoir si un enfant échoue lors de certaines épreuves car il présente un trouble spécifique, par exemple au niveau praxique, ou s'il échoue car il ne possède pas les compétences cognitives nécessaires à leur réalisation. En revanche, les résultats aux épreuves neuropsychologiques ne sont pas liés au niveau socioprofessionnel des parents. Elles semblent donc dépendre uniquement des compétences de l'individu.

Le QIT des patients NF1 est lié au niveau socioprofessionnel de leurs parents. Hyman, Shores & North (2005) ont déjà suggéré un lien entre le QIT et le niveau socioéconomique de la famille, aussi bien dans le groupe NF1 que dans le groupe témoin. Les effets du statut

socioéconomique de la famille sur le développement cognitif de l'enfant de la population générale sont connus dans la littérature (Tong et al., 2007 ; Ronfani et al., 2015). Ce résultat montre l'importance de tenir compte de l'environnement familial dans lequel évolue l'enfant, et de manière plus générale, des stimulations et occasions d'apprendre proposées à l'enfant par son entourage.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre **le bilan neuropsychologique, le sexe et les manifestations cliniques ou les complications** de la maladie (notamment le GVO et les tumeurs), ce qui semble confirmer les résultats obtenus par Hyman, Shores & North (2005), qui ont rapporté que le QIT n'était pas lié à l'âge, au sexe ou à la sévérité des signes cliniques de la maladie, et de Prinzie et al. (2003) qui n'ont pas retrouvé de corrélation entre le sexe, la sévérité des problèmes médicaux ou esthétiques de la maladie et le QI. En revanche, Krab et al. (2008) ont signalé que les performances en lecture, en orthographe et en mathématiques différaient selon la sévérité de la maladie chez les patients NF1. La fréquence des difficultés d'apprentissage était plus élevée chez les enfants présentant des signes ou des complications plus sévères de la maladie que chez ceux n'ayant que des signes légers (tâches café au lait, lentigines et nodules de Lisch). Pour ces auteurs, le QIT, le QIV et certaines capacités cognitives, notamment dans le domaine visuo-spatial, différaient selon la sévérité de la NF1 : les patients NF1 présentant une NF1 sévère obtenaient des scores significativement plus faibles que ceux ayant une NF1 moins sévère.

Nous avons également comparé **les formes sporadiques et familiales** de la NF1, sur les aspects cliniques, comportementaux, neuropsychologiques et d'imagerie. Le pourcentage de formes familiales de la NF1 (36%) est comparable à celui rapporté par Barton & North (2004), par Hyman, Shores & North (2005) et par Krab et al. (2008). En revanche, il est inférieur aux 50% généralement établis dans la littérature attestant d'une mutation spontanée du gène *NF1* dans la moitié des cas (Descheemaeker et al., 2005 ; Ferner, 2010 ; Friedman, 1999 ; Moore et al., 2000). De plus, l'origine maternelle de la maladie est largement dominante (80%) dans notre échantillon comme dans l'étude de Reiter-Purtill et al. (2008), sans explication retrouvée. Cela nous interroge quant aux pourcentages réels de formes sporadiques et familiales dans la population de patients NF1, et du lien éventuel avec un biais de recrutement. Nos résultats ont également montré que les manifestations cliniques et les complications de la maladie ne diffèrent pas selon la forme de la NF1. En revanche, la catégorie socioprofessionnelle des parents est liée à la forme de la NF1, contrairement à l'étude de Hyman, Shores & North (2005) : dans notre étude, la catégorie socioprofessionnelle est inférieure dans les formes familiales. Toutefois, Hyman et al. (2005) ont considéré, dans leur étude, le niveau économique de la famille et non le niveau scolaire des parents. Le discours des parents ne diffère pas selon la forme de la maladie. D'autre part, nous avons mis en évidence des performances

neuropsychologiques différentes chez les patients NF1 atteints d'une forme sporadique et chez ceux présentant une forme familiale. Le QIT diffère significativement selon la forme de la maladie, contrairement à ce qui avait été observé par Hyman, Shores & North (2005) et Prinzie et al. (2003). Dans notre étude, les enfants atteints d'une forme familiale obtiennent des indices de QI plus faibles que ceux qui présentent une forme sporadique. Selon North et al. (1995), le niveau scolaire des parents dans les formes familiales de la NF1 était inférieur à celui dans les formes sporadiques. Pour les auteurs, ces parents avaient rencontré des difficultés pour terminer de longues études, notamment des études supérieures, et accéder à un niveau socioéconomique élevé. Plusieurs auteurs ont mis en avant un impact des troubles des apprentissages sur le parcours scolaire des patients NF1 (Descheemaeker et al., 2005 ; Feldmann et al., 2003 ; North et al., 1994). North et al. (1994) ont rapporté, dans leur étude, un lien entre les performances scolaires des patients NF1 atteints d'une forme familiale et l'existence de troubles des apprentissages chez leurs parents également porteurs d'une NF1. Ceci pourrait donc expliquer en partie la différence de résultats aux épreuves neuropsychologiques entre les formes sporadiques et familiales, au profit des premières. D'autre part, les épreuves qui pointent le mieux les différences entre les deux formes sont principalement des tests visuo-spatiaux, praxiques et de dextérité manuelle. De plus, ces résultats restent significatifs après ajustement sur le QI et sur le niveau socioprofessionnel des parents. En ce qui concerne les apprentissages, les compétences en compréhension de lecture sont significativement différentes entre les deux formes de la NF1. Krab et al. (2008) n'avaient, quant à eux, pas retrouvé de différence en ce qui concernait les performances scolaires selon la forme de la NF1 (sporadique versus familiale).

Ce travail comporte certaines *limites*. La première est le manque de données concernant la génétique. En effet, le diagnostic de la NF1 étant avant tout un diagnostic clinique, les analyses génétiques n'étaient pas systématiques dans notre centre. Toutefois, une importante base de données génotype-phénotype consacrée à la NF1 a été constituée en France et des études portant sur les corrélations phénotypiques sont réalisées à l'heure actuelle dans cette population (Luscan et al., 2014). Une autre limite concerne le faible pourcentage dans notre échantillon d'enfants atteints de NF1 présentant des symptômes du spectre autistique, comparativement aux données récentes de la littérature. Ce résultat peut, en partie, être la conséquence d'un biais dans le recrutement de notre population NF1. En effet, certains enfants n'ont pas été adressés pour bilan neuropsychologique compte tenu de leurs importantes difficultés relationnelles et comportementales, d'allure autistique, ce qui a conduit à sous-estimer ce groupe spécifique de patients dans la population NF1. Les données d'imagerie peuvent également être considérées comme une limite dans notre travail de recherche.

En effet, une IRM n'a pas été réalisée chez tous les patients, conformément aux recommandations du Réseau NF-France. De plus, ces IRM n'ont pas été analysées de manière systématique et rigoureuse par des radiologues ayant une expérience spécifique de la NF1, ce qui n'a pas permis d'inclure dans notre travail des mesures précises, comme le nombre et la taille des OBNI. D'autre part, ce travail de recherche est une étude transversale de la population pédiatrique NF1 à un instant donné dans le Centre de Référence. Nous ne disposons pas suffisamment de mesures répétées chez les mêmes patients permettant un suivi longitudinal. En effet, certains patients, en particulier ceux qui ne rencontrent pas de difficultés, n'ont été évalués, sur le plan neuropsychologique, qu'une fois dans le Centre de Référence.

Suite à notre travail, certaines *perspectives* peuvent être envisagées. Il serait intéressant de pouvoir compléter nos données au niveau génétique afin d'analyser les corrélations phénotype-génotype au regard de la sphère comportementale, neuropsychologique mais également de l'imagerie. Ceci pourra sans doute apporter de nouveaux éléments aux recherches actuelles dans ce domaine, en particulier par des données neuropsychologiques complètes grâce à l'ensemble des épreuves que nous avons utilisées.

De plus, il serait important de pouvoir préciser les données d'imagerie recueillies par des mesures plus précises et systématiques, notamment au niveau du nombre et de la taille des OBNI, mais aussi sur la morphologie du corps calleux. Nous pourrions également associer aux données d'imagerie des mesures effectuées en IRM fonctionnelle, en particulier pour le protocole d'étude des syncinésies que nous avons créé. Ceci permettrait d'analyser les zones sur- ou sous-stimulées et d'établir d'éventuels liens entre certaines structures cérébrales, en particulier le corps calleux, et des compétences cognitives, notamment en motricité fine, des patients NF1.

Il serait également nécessaire d'augmenter notre groupe de témoins pour l'analyse des syncinésies en incluant des enfants et adolescents âgés de 11 à 18 ans afin de comparer l'évolution des syncinésies chez les plus âgés.

Afin de compléter nos données et de voir l'évolution plus précise des difficultés rencontrées par les enfants et adolescents atteints de NF1, un suivi longitudinal pourrait être envisagé. Ceci permettra de voir quelles difficultés peuvent persister à l'âge adulte, tout en tenant compte de la scolarité et des prises en charge dont ils auraient pu bénéficier pendant l'enfance. Ces données pourraient également permettre d'évaluer, de manière indirecte, l'efficacité des aides, soutiens, suivis et des rééducations qui auront été mis en place. Plusieurs études ont évalué de manière spécifique les difficultés comportementales, psychologiques, neuropsychologiques et la qualité de

vie des adultes atteints de NF1 (Cosyns et al., 2012 ; Descheemaeker et al., 2013 ; Granström et al., 2012 ; Hummelvoll & Antonsen, 2013 ; Kodra et al., 2009 ; Mautner, Granström & Lemark, 2015 ; Nutakki et al., 2013 ; Pavol et al., 2006 ; Pride et al., 2013 ; Vranceanu et al., 2013). En revanche, peu d'études se sont intéressées au devenir des enfants et adolescents NF1 à l'âge adulte. Il serait donc intéressant de voir si certaines de leurs difficultés persistent à l'âge adulte, tout en tenant compte des difficultés cognitives, comportementales et d'apprentissage qui ont pu être mises en évidence, mais également de leur parcours scolaire et des prises en charge dont ils ont pu bénéficier dans leur enfance.

Afin de confirmer les différences signalées entre les formes sporadiques et familiales de la NF1 et d'écartier un éventuel biais de recrutement, nous pourrions augmenter notre échantillon de patients atteints de NF1, en particulier ceux présentant une forme familiale de la maladie, mais également recueillir plus d'informations concernant les parents et la fratrie, notamment sur le plan scolaire, comportemental et cognitif.

Nous pourrions également établir un protocole d'évaluation comportementale et neuropsychologique spécifique et plus adapté à la population des enfants NF1 présentant des troubles du spectre autistique. Des outils d'évaluation de l'autonomie et des capacités adaptatives, par exemple la *Vineland-II* (Sparrow, Cicchetti & Balla, 2015), associées à des échelles de développement, telle que le *PEP-3* (Lansing et al., 2010) ou la *BECS* (Adrien, 2007) pourraient être plus appropriées pour mettre en évidence le profil comportemental et cognitif de ce groupe particulier de patients NF1.

Enfin, nous devrions analyser de manière plus précise les signes d'anxiété que semblent présenter certains enfants atteints de NF1, en associant des auto-questionnaires, comme par exemple l'*Echelle d'anxiété manifeste pour enfants – Révisée, R-CMAS* (Reynolds & Richmond, 1999), à des entretiens cliniques. Nous pourrions également compléter nos données concernant les questionnaires en utilisant des auto-évaluations et les versions destinées aux enseignants du *Conners*, de la *BRIEF* et du *CBCL*. Ceci permettrait d'analyser les différences entre les regards portés par les parents, les enseignants et l'enfant lui-même sur ses difficultés, qui ne semblent pas toujours concordants.

En résumé, ce travail de thèse apporte un nouvel éclairage sur différents points. D'une part, il a permis de mettre en évidence des associations fortes entre les différents questionnaires complétés par les parents et de trouver un lien univoque entre ces questionnaires et le discours des parents. Ce résultat questionne quant à la spécificité des questionnaires, qui ont été créés pour

évaluer des domaines différents, et il est important de tenir compte de ce lien lors de l'analyse et de l'interprétation des résultats aux questionnaires. L'utilisation de questionnaires aux enseignants et d'auto-questionnaires pourrait être intéressante dans la population NF1, d'autant que certains auteurs ont suggéré une faible concordance entre les parents et les enseignants en ce qui concerne les problèmes de comportement des enfants atteints de NF1 (Descheemaeker et al., 2005 ; Pride, Payne & North, 2012). La perception des parents et des enseignants des difficultés de comportement de l'enfant atteint de NF1 ne correspond pas toujours à celle des enfants eux-mêmes (Descheemaeker et al., 2005 ; Wolkenstein et al., 2009). D'autre part, ce travail de recherche a permis de confirmer le profil neuropsychologique des patients NF1, à savoir une efficacité intellectuelle moyenne normale faible, avec des capacités verbales préservées et des difficultés cognitives spécifiques, en particulier au niveau visuo-spatial et en motricité fine. Enfin, nous avons apporté des arguments forts concernant l'absence de lien entre la présence d'OBNI à l'imagerie cérébrale et les difficultés neuropsychologiques des enfants et adolescents atteints de NF1.

Conclusion

Ce travail de recherche a permis d'évaluer de manière précise la présence et la spécificité des difficultés motrices, cognitives et comportementales des enfants et adolescents atteints de NF1, ainsi que les relations entre les aspects cliniques, comportementaux, neuropsychologiques et d'imagerie dans cette population.

Les questionnaires complétés par les parents ont mis en avant les difficultés d'apprentissage, apparaissant comme facteur d'impact de la maladie et pouvant altérer la qualité de vie de ces patients. Cependant, de manière générale, la qualité de vie est jugée plutôt bonne par les parents et l'impact de la maladie est faible. Nous n'avons pas établi de lien entre les manifestations cliniques ou les complications de la maladie et la qualité de vie de ces patients. En revanche, nous avons trouvé une corrélation significative entre l'impact de la maladie et la scolarité. De plus, le QI est lié à la qualité de vie et à l'impact de la maladie. En ce qui concerne les difficultés rencontrées par les parents eux-mêmes, les plus fréquemment rapportées sont les troubles du sommeil et des changements dans la vie quotidienne du fait de la maladie. Nos analyses ont permis de mettre en évidence de fortes corrélations entre l'ensemble des questionnaires aux parents, ce qui interroge quant à leur spécificité. De plus, nous avons montré que les scores obtenus à ces questionnaires semblent sous-tendus par un seul facteur, le discours des parents lors de l'entretien avec la neuropsychologue.

Nous avons également mis en évidence la présence de troubles spécifiques du comportement, en particulier attentionnels et anxieux. Les symptômes du spectre autistique étaient, quant à eux, rares dans notre étude.

D'autre part, l'évaluation neuropsychologique a confirmé les données de la littérature sur la présence de difficultés cognitives spécifiques dans cette population qui présente par ailleurs une efficacité intellectuelle moyenne normale faible. Nous avons également trouvé une dissociation entre les aptitudes verbales et non verbales, au profit des premières. Cependant, le pourcentage de patients NF1 présentant une déficience intellectuelle est nettement supérieur dans notre échantillon, que celui rapporté par la littérature. Ce résultat semble toutefois pouvoir être en partie expliqué par un biais de recrutement. L'évaluation neuropsychologique des enfants NF1 a permis de confirmer la présence de difficultés spécifiques dans le domaine visuo-spatial, mais également en

motricité fine, notamment en graphisme. En revanche, notre étude n'a pas pu établir de différence en ce qui concerne la présence et l'intensité des syncinésies entre patients NF1 et témoins.

Notre étude a également permis d'objectiver des difficultés d'apprentissage chez ces patients, en particulier au niveau de l'écriture et de la compréhension en lecture. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de difficultés spécifiques en calcul.

Nous n'avons pas montré de lien entre les aspects cliniques et comportementaux ou neuropsychologiques, ni de relation entre la présence d'OBNI à l'IRM, le comportement et les difficultés cognitives dans la population NF1. En revanche, nous avons pu montrer des corrélations significatives entre le QI et le niveau socioprofessionnel des parents, mais également entre le QI et la scolarité.

Notre étude a montré un QI plus faible et des troubles visuo-spatiaux plus importants chez les patients atteints d'une forme familiale de la NF1 que chez ceux présentant une forme sporadique. Nous avons également mis en évidence une corrélation significative entre le niveau socioprofessionnel des parents et la forme de la NF1, le niveau socioprofessionnel étant inférieur pour les parents des patients atteints d'une forme familiale.

Enfin, ce travail confirme l'importance de réaliser des évaluations neuropsychologiques complètes des enfants et adolescents atteints de NF1, afin de mettre en évidence de manière précise leurs compétences cognitives mais également d'éventuelles difficultés, ce qui permettra de mettre en place le plus précocement possible les aides et soutiens adaptés. Il est important de pouvoir s'appuyer sur leurs compétences afin de valoriser l'estime de soi et la confiance en soi qui peuvent être altérées chez ces enfants. Dans le Centre de Référence sur le site de l'Hôpital Trousseau, nous réalisons une première évaluation des patients NF1 en fin de maternelle ou au tout début du primaire afin de s'assurer que les bases cognitives nécessaires à la mise en place des futurs apprentissages sont présentes. Une seconde évaluation est généralement réalisée au cours du primaire avec pour objectif de faire le point sur les apprentissages, d'adapter au besoin les aides et les soutiens, et de proposer d'éventuels aménagements de la scolarité. Avant le relais de la prise en charge sur le Centre de Référence Adultes d'Henri Mondor, une dernière évaluation est parfois proposée aux patients NF1 à la fin du collège, pour accompagner la transition vers le monde adulte, faire le point sur les aspects cognitifs et comportementaux, et éventuellement les aider sur l'orientation de leurs études et dans le choix de leur futur projet professionnel.

Bibliographie

- Achenbach, T.M., & Rescorla, L. (2001). The Manual for the ASEBA Scholl-Age Forms and Profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families. Adaptation française : Capron, C. (2005). Université de Montpellier, France.
- Adrien, J.L. (2007). Batterie d'évaluation cognitive et socio-émotionnelle (BECS). Paris : ECPA.
- Alivuotila, L., Hakokari, J., Visnapuu, V., Korpijaakko-Huuhka, A.M., Aaltonen, O., Happonen, R.P., Peltonen, S., & Petonen, J. (2010). Speech characteristics in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 152A(1), 42-51.
- Annett, M. (1985). Left, right, hand, and brain: the right shift theory. London: Lawrence Erlbaum.
- Barral, J., Albaret, J.M., & Hauert, C.A. (2009). Des syncinésies aux mécanismes de d'inhibition motrice chez l'enfant. *Thérapie psychomotrice et Recherche*, n°157, 4-20.
- Barbier, C., Chabernaud, C., Barantin, L., Bertrand, P., Sembely, C., Sirinelli, D., Castelnau, P., & Cottier, J.P. (2011). Proton MR spectroscopic imaging of basal ganglia and thalamus in neurofibromatosis type 1: correlation with T2 hyperintensities. *Neuroradiology*, 53(2), 141-148.
- Barton, B., & North, K. (2004). Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 46(8), 553-563.
- Barton, B., & North, K. (2006). The self-concept of children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Child: Care, Health & Development*, 33(4), 401-408.
- Bawden, H., Dooley, J., Buckley, D., Camfield, P., Gordon, K., Riding, M., & Llewellyn, G. (1996). MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(6), 784-792.
- Beery, K.E., & Beery, N.A. (2004). Beery Developmental Visual Motor Integration VMI. NCS Pearson, Inc.: United States.
- Belzeaux, R., & Lançon, C. (2006). Neurofibromatose de type 1 : Troubles psychiatriques et altération de la qualité de vie. *Presses Médicales*, 35(2), 277-280.

- Benjamin, C.M., Colley, A., Donnai, D., Kingston, H., Harris, R., & Kerzin-Storarr, L. (1993). Neurofibromatosis type 1 (NF1): knowledge, experience, and reproductive decisions of affected patients and families. *Journal of Medical Genetics*, 30(7), 567-574.
- Benton, A., Varney, N., & Hamsher, K. (1976). Judgement of Line Orientation. Iowa City: Department of Neurology, University of Iowa.
- Billingsley, R.L., Schrimsher, G.W., Jackson, E.F., Slopis, J.M., & Moore, B.D. (2002). Significance of planum temporale and planum parietale morphologic features in neurofibromatosis type 1. *Archives of Neurology*, 59(4), 616-622.
- Billingsley, R.L., Slopis, J.M., Swank, P.R., Jackson, E.F., & Moore 3rd, B.D. (2003). Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis type 1. *Brain and Language*, 85(1), 125-139.
- Billingsley, R.L., Jackson, E.F., & Slopis, J.M. (2004). Functional MRI of visuo-spatial processing in neurofibromatosis type 1. *Neuropsychologia*, 42(3), 395-404.
- Blanchard, C., Pinson, S., Rousselle, C., Lorthois, S., Combemale, P., Bernard, M., & Lion-François L. (2009). La réalisation systématique de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale a-t-elle un intérêt chez l'enfant atteint de neurofibromatose de type 1 ? *Archives de pédiatrie*, 16(12), 1527-1532.
- Boll, T. (1997). Children's Category Test. San Antonio: Psychological Corporation.
- Bonnemaison, E., Roze-Abert, B., Lorette, G., Sirinelli, D., Boscq, M., Mazjoub, S., De Courtivron, B., Bonnard, C., Despert, F., Toutain, A., Maheut-Lourmière, J., Barthez, M.A., Castelnau, P., & le réseau NF1 Tours-région centre (2006). Complications de la neurofibromatose de type 1 chez l'enfant : à propos d'une série de 100 cas. *Archives de Pédiatrie*, 13(7), 1009-1014.
- Brewer, V.R., Moore 3rd, B.D., & Hiscock M. (1997). Learning disability subtypes in children with neurofibromatosis. *Journal of Learning Disabilities*, 30(5), 521-533.
- Brems, H., Chmara, M., Sahbatou, M., Denayer, E., Taniguchi, K., Kato, R., Somers, R., Messiaen, L., De Schepper, S., Fryns, J.P., Cools, J., Marynen, P., Thomas, G., Yoshimura, A., Legius, E. (2007). Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nature Genetics*, 39(9), 1120-1126.

- Castle, B., Baser, M.E., Huson, S.M., Cooper, D.N., & Upadhyaya, M. (2003). Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. *Journal of medical genetics*, 40(10), e109.
- Cassiman, C., Legius, E., Spileers, W., & Casteels, I. (2013). Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. *European Journal of Pediatrics*, 172(10), 1327–1333.
- Chabernaude, C., Sirinelli, D., Barbier, C., Cottier, J.P., Sembely, C., Giraudeau, B., Deseille-Turlotte, G., Lorette, G., Barthez, M.A., & Castelnau, P. (2009). Thalamo-Striatal T2-Weighted Hyperintensities (Unidentified Bright Objects) correlate with cognitive impairments in Neurofibromatosis Type 1 during childhood. *Developmental Neuropsychology*, 34(6), 736-748.
- Champion, J.A., Rose, K.J., Payne, J.M., Burns, J., & North, K.N. (2014). Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(5), 468-474.
- Chapurlat, R. (2009). Le syndrome de McCune-Albright. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*.
- Charles, M., Soppelsa, R., & Albaret, J.M. (2004). Echelle d'évaluation rapide de l'écriture chez l'enfant (BHK). Adaptation française. Paris : ECPA.
- Clements-Stephens, A.M., Rimrodt, L., Gaur, P., & Cutting, L.E. (2008). Visuospatial processing in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychologia*, 46(2), 690-697.
- Cnossen, M.H., de Goede-Bolder, A., van den Broek, K.M., Waasdorp, C.M., Oranje, A.P., Stroink, H., Simonsz, H.J., van den Ouweland, A.M., Halley, D.J., & Niermeijer, M.F. (1998). A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Archives of Disease in Childhood*, 78(5), 408-412.
- Conners, K., Sitarenios, G., Parker, J., & Epstein, J. (1998). The Revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26(4), 257–268.
- Connolly, K., & Stratton, P. (1968). Developmental changes in associated movements. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 10(1), 49-56.
- Cosyns, M., Mortier, G., Janssens, S., Bogaert, F., d'Huondt, S., & Van Borsel, J. (2012). Articulation in schoolchildren and adults with neurofibromatosis type 1. *Journal of Communication Disorders*, 45(2), 111-120.

- Coudé, F.X., Mignot, C., Lyonnet, S., & Munnich, A. (2006). Academic Impairment is the Most Frequent Complication of Neurofibromatosis Type-1 (NF1) in Children. *Behavior Genetics*, 36(5), 660-664.
- Cutting, L.E., Koth, C.W., & Denckla, M.B. (2000). How children with neurofibromatosis type 1 differ from “typical” learning disabled clinic attenders: Nonverbal learning disabilities revisited. *Developmental Neuropsychology*, 17(1), 29-47.
- Cutting, L.E., Cooper, K.L., Koth, C.W., Mostofsky, S.H., Kates, W.R., Denckla, M.B., & Kaufmann, W.E. (2002). Megalencephaly in NF1: Predominantly white matter contribution and mitigation by ADHD. *Neurology*, 12, 59(9), 1388-1394.
- Cutting, L.E., & Levine, T.M. (2010). Cognitive profile of children with Neurofibromatosis and reading disabilities. *Child Neuropsychology*, 16(5), 417-432.
- De Agostini, M., & Dellatolas, G. (1988). Une épreuve simple pour évaluer la préférence manuelle chez l'enfant à partir de 3 ans. *Enfances*, 41(3-4), 139-147.
- De Agostini, M., Kremin, H., Curt, E., & Dellatolas, G. (1996). Immediate memory in children aged 3 to 8. Digits, familiar words, unfamiliar words, pictures, and Corsi. *Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant*, 8(36), 4-10.
- De Ajuriaguerra, J. (2002). L'évolution des syncinésies chez l'enfant. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 50, 343-345.
- De Ajuriaguerra, J., & Stambak, M. (1955). L'évolution des syncinésies chez l'enfant : Place des syncinésies dans le cadre de la débilité motrice. *Presse Médicale*, 28, 63(39), 817-819.
- Delis, D.C., Kramer, J., Kaplan, E., & Ober, B.A. (1994). California Verbal Learning Test for Children (CVLT-C). New York: Psychological Corp.
- Denckla, M.B. (1985). Revised neurological examination for subtle signs. *Psychopharmacological Bulletin*, 21(4), 773-800.
- Denckla, M.B., Hofman, K., Mazzocco, M.M., Melhem, E., Reiss, A.L., Bryan, R.N., Harris, E.L., Lee, J., Cox, C.S., & Schuerholz, L.J. (1996). Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *American Journal of Medical Genetics*, 16, 67(1), 98-102.

- Descheemaeker, M.J., Ghesquière, P., Symons, H., Fryns, J.P., & Legius, E. (2005). Behavioral, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. *Journal of Intellectual Disabilities Research*, 49 (1), 33-46.
- Descheemaeker, M.J., Plasschaert, E., Frijns, J.P., & Legius E. (2013). Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. *Journal of Intellectual Disability Research*, 57(9), 874-886.
- De Winter, A.E., Moore 3rd, B.D., Slopis, J.M., Ater, J.L., & Copeland, D.R. (1999). Brain tumors in children with neurofibromatosis: Additional neuropsychological morbidity? *Neuro-Oncology*, 1(4), 275–281.
- Dilts, C.V., Carey, J.C., Kircher, J.C., Hoffman, R.O., Creel, D., Ward, K., Clark, E., & Leonard, C.E. (1996). Children and adolescents with neurofibromatosis 1: A behavioural phenotype. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 17(4), 229-239.
- Drouet, A. (2011). Neurofibromatoses : quel risque épileptique ? *Revue neurologique*, 167(12), 886-896.
- Duarte, J.V., Ribeiro, M.J., Violante, I.R., Cunha, G., Silva, E., & Castelo-Branco M. (2012). Multivariate pattern analysis reveals subtle brain anomalies relevant to the cognitive phenotype in Neurofibromatosis Type 1. *Human Brain Mapping*, 35(1), 89-106.
- Dubovsky, E.C., Booth, T.N., Vezina, G., Samango-Sprouse, C.A., Palmer, K.M., & Brasseux, C.O. (2001). MR Imaging of the Corpus Callosum in Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1. *American Journal of Neuroradiology*, 22(1), 190–195.
- Dugas, M., Albert, E., Halfon, O., & Nedey-Sayag, M.C. (1987). L'hyperactivité chez l'enfant. Paris : Presses Universitaire de France, Collection Nodules.
- Dunn, L.M., Theriault-Whalen, C.M. & Dunn, L.M. (1993). Echelle de vocabulaire en images Peabody. Adaptation française du Peabody Picture Vocabulary Test – Revised. Pearson : Canada.
- Duong, T.A., Sbidian, E., Valeyrie-Allanore, L., Vialette, C., Ferkal, S., Hadj-Rabia, S., Glorion, C., Lyonnet, S., Zerah, M., Kemlin, I., Rodriguez, D., Bastuji-Garin, S., & Wolkenstein, P. (2011). Mortality Associated with Neurofibromatosis1: A Cohort Study of 1895 Patients in 1980-2006 in France. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4, 6-18.

- Eliason, M.J. (1986). Neurofibromatosis: Implications for learning and behaviour. *Journal of Developmental and behavioural Pediatrics*, 7(3), 175-179.
- Esposito, M., Marotta, R., Roccella, M., Gallai, B., Parisi, L., Lavano, S.M., & Carotenuco, M. (2014). Pediatric neurofibromatosis 1 and parental stress: a multicenter study. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 22, 10, 141-146.
- Evans, D.G., Baser, M.E., McGaughan, J., Sharif, S., Howard, E., & Moran, A (2002). Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics*, 39(5), 311–314.
- Evans, D.G., Howard, E., Giblin, C., Clancy, T., Spencer, H., Huson, S.M., & Laloo, F. (2010). Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 152A(2), 327–332.
- Feldmann, R., Denecke, J., Grenzebach, M., Schuierer, G., & Weglage, J. (2003). Neurofibromatosis type 1: Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology*, 61(12), 1725-1728.
- Feldmann, R., Schuierer, G., Wessel, A., Neveling, N., & Weglage, J. (2010). Development of MRI T2 hyperintensities and cognitive functioning in patients with neurofibromatosis type 1. *Acta Paediatrica*, 99(11), 1657-1660.
- Ferner, R.E., Hughes, R.A., & Weinman, J. (1996). Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *Journal of the Neurological Sciences*, 138(1-2), 125-133.
- Ferner, R.E. (2007). Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *The Lancet Neurology*, 6(4), 340-351.
- Ferner, R.E. (2010). The neurofibromatoses. *Practical Neurology*, 10(2), 82–93.
- Fisher, M.J., Loguidice, M., Gutmann, D.H., Listernick, R., Ferner, R.E., Ullrich, N.J., Packer, R.J., Tabori, U., Hoffman, R.O., Arden-Holmes, S.L., Hummel, T.R., Hargrave, D.R., Bouffet, E., Charrow, J., Bilaniuk, L.T., Balcer, L.J., & Liu, G.T.(2012). Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1—associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro-Oncology*, 14(6), 790–797.

- Fisher, M.J., Avery, R.A., Allen, J.C., Ardern-Holmes, S.L., Bilaniuk, L.T., Ferner, R.E., Gutmann, D.H., Listernick, R., Martin, S., Ullrich, N.J., Liu, G.T., & REINS International Collaboration. (2013). Functional outcome measures for NF1-associated optic pathway glioma clinical trials. *Neurology*, 19, 81(21 Suppl 1), S15-24.
- Fisher, M.J., Loguidice, M., Gutmann, D.H., Listernick, R., Ferner, R.E., Ullrich, N.J., Packer, R.J., Tabori, U., Hoffman, R.O., Ardern-Holmes, S.L., Hummel, T.R., Hargrave, D.R., Bouffet, E., Charrow, J., Bilaniuk, L.T., Balcer, L.J., D'agostino McGowan, L., & Liu, GT. (2014). Gender as a disease modifier in neurofibromatosis type 1 optic pathway glioma. *Annals of Neurology*, 75(5), 799-800.
- Friedman, J.M. (1999). Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, 26, 89(1), 1–6.
- Garg, S., Lehtonen, A., Huson, S.M., Emsley, R., Trump, D., Evans, D.G., & Green, J. (2013). Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(2), 139–145.
- Garg, S., Green, J., Leadbitter, K., Emsley, R., Lehtonen, A., Evans, G., & Huson, S.M. (2013). Neurofibromatosis Type 1 and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*, 132(6), e1642-1648.
- Garwood, M.M., Bernacki, J.M., Fine, K.M., Hainsworth, K.R., Davies, W.H., & Klein-Tasman, B.P. (2012). Physical, cognitive, and psychosocial predictors of functional disability and health-related quality of life in adolescents with neurofibromatosis-1. *Pain Research and Treatment*, Epub Sept 26, doi: 10.1155/2012/975364.
- Gilboa, Y., Rosenblum, S., Fattal-Valevski, A., & Josman, N. (2010). Application of the International Classification of Functioning, Disability and Health in children with neurofibromatosis type 1: a review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(7), 612-619.
- Gilboa, Y., Josman, N., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeff, H., & Rosenblum, S. (2010). The handwriting performance of children with NF1. *Research in Developmental Disabilities*, 31(4), 929-935.
- Gilboa, Y., Rosenblum, S., Fattal-Albert, A., Toledano-Alhadeff, H., Rizzo A., & Josman, N. (2011). Using a virtual classroom environment to describe the attention deficits profile of children with Neurofibromatosis type 1. *Research in Developmental Disabilities*, 32(6), 2608-2613.

- Gilboa, Y., Rosenblum, S., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeff, H., & Josman, N. (2014). Is there a relationship between executive functions and academic success in children with neurofibromatosis type 1? *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(6), 918-935.
- Gilboa, Y., Josman, N., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeff, H., & Rosenblum, S. (2014). Underlying mechanisms of writing difficulties among children with neurofibromatosis type 1. *Research in Developmental Disabilities*, 35(6), 1310-1316.
- Gill, D.S., Hyman, S.L., Steinberg, A., & North, K.N. (2006). Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. *Pediatric Radiology*, 36(10), 1048-1056.
- Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy, S.C., & Kenworthy, L.; Reviewed by Baron, I.S. (2000). Test Review: Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF). *Child Neuropsychology*, 6(3), 235-238.
- Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy, S.C., & Kenworthy, L. (2000). Inventaire pour l'évaluation du comportement de la fonction exécutive version Parents. Hogrefe.
- Goh, W.H., Khong, P.L., Leung, C.S., & Wong, V.C. (2004). T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: Their impact on cognitive function. *Journal of Child Neurology*, 19(11), 853-858.
- Goyette, C.H., Conners, C.K., & Ulrich, R.F. (1978). Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6(2), 221-236.
- Graf, A., Landolt, M.A., Capone Mori A., & Boltshauser E. (2006). Quality of life and psychological adjustment in children with neurofibromatosis type 1. *The Journal of Pediatrics*, 149(3), 348-353.
- Granström, S., Langenbruch, A., Augustin, M., & Mautner, V.F. (2012). Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. *Dermatology*, 224(2), 160-167.
- Greenberg, L.M., & Waldman, I. (1993). Developmental normative data on the Test of Variables of Attention (T.O.V.A). *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 34(6), 1019-1030.
- Grill, J., Dhermain, F., & Habrand, J.L. (2009). Risks of radiation therapy in patients with neurofibromatosis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Oct 1, 75(2), 632.

- Hachon, C., Iannuzzi, S., & Chaix, Y. (2011). Behavioural and cognitive phenotypes in children with Neurofibromatosis type 1 (NF1): the link with the neurobiological level. *Brain & Development*, 33(1), 52-61.
- Hammes, J. G. W. (1978). De Stroop Colour and Word Test. Swets & Zeitlinger, Lisse.
- Hammill, D., Pearson, N., & Voress J. (1993). Developmental Test of Visual Perception – Second Edition (DTVP-2). Pearson: United States.
- Haynes, N.M., Kirwan, J.R., & McCrohan, K. (2011). Effects of neurofibromatosis type 1 on children's development. *Social Work in Public Health*, 26(4), 444-453.
- Heaton, R.K. (1981). Wisconsin Card Sorting Test manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Herranz, J.L., & Casas, C. (1996). Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE). *Review of Neurology (Spain)*, 24(125), 28-30.
- Hoare, P., & Russell, M. (1995). The quality of life of children with chronic epilepsy and their families: preliminary findings with a new assessment measure. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 37, 689-696.
- Hofman, K.J., Harris, E.L., Bryan, R.N., & Denckla, M.B. (1994). Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *The Journal of Pediatrics*, 124 (4), S1-8.
- Hooper, H. (1958). Hooper Visual Organization Test. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Huijbregts, S., Swaab, H., & de Sonnevile, L. (2010). Cognitive and motor control in neurofibromatosis type 1: Influence of maturation and hyperactivity-inattention. *Developmental Neuropsychology*, 35(6), 737-751.
- Huijbregts, S., & de Sonnevile, L. (2011). Does cognitive impairment explain behavioral and social problems of children with neurofibromatosis type 1? *Behavioral Genetics*, 41(3), 430-436.
- Hummelvoll, G., & Antonsen, K.M. (2013). Young adults' experience of living with neurofibromatosis type 1. *Journal of Genetic Counseling*, 22(2), 188-199.

- Hyman, S.L., Gill, D.S., Shores, E.A., Steinberg, A., Joy, P., Gibikote, S.V., & North, K.N. (2003). Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology*, 8, 60(7), 1139-1145.
- Hyman, S.L., Shores, E.A., & North, K.N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 11, 65(7), 1037-1044.
- Hyman, S.L., Shores, E.A., & North, K.N. (2006). Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48(12), 973-977.
- Hyman, S.L., Gill, D.S., Shores, E.A., Steinberg, A., & North, K.N. (2007). T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(10), 1088–1091.
- Isenberg, J.C., Templer, A., Gao, F., Titus, J.B., & Gutmann, D.H. (2013). Attention skills in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 28(1), 45-49.
- Jett, K., & Friedman, J.M. (2010). Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genetics in Medicine*, 12(1), 1-11.
- Johnson, N.S., Saal, H.M., Lovell, A.M., & Schorry, E.K. (1999). Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: evidence and proposed interventions. *Journal of Pediatrics*, 134(6), 767–772.
- Johnson, H., Wiggs, L., Stores, G., & Huson S.M. (2005). Psychological disturbance and sleep disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(4), 237–242.
- Johnson, B.A., MacWilliams, B.A., Carey, J.C., Viskochil, D.H., D'Astous, J.L., & Stevenson, D.A. (2010). Motor proficiency in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatric Physical Therapy*, 22(4), 344-348.
- Joy, P., Roberts, C., North, K., & De Silva, M. (1995). Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 37(10), 906-914.
- Kaufman, A., & Kaufman, N.L. (1993). Batterie pour l'examen psychologique de l'enfant. Adaptation française. Paris : ECPA.

- Kayl, A.E., & Moore 3rd, B.D. (2000). Behavioral phenotype of neurofibromatosis type 1. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(2), 117-124.
- Kayl, A.E., Moore 3rd, B.D., Slopis, J.M., Jackson, E.F., & Leeds, N.E. (2000). Quantitative morphology of the corpus callosum in children with neurofibromatosis and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 15(2), 90-96.
- Kissil, J.L., Blakeley, J.O., Ferner, R.E., Huson, S.M., Kalamarides, M., Mautner, V-F., McCormick, F., Morrison, H., Packer, R., Ramesh, V., Ratner, N., Rauen, K.A., Stevenson, D.A., Hunter-Schaedle, K., & North, K. (2009). What's New in Neurofibromatosis? Proceedings from the 2009 NF Conference: New Frontiers. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 152A(2), 269-283.
- Kodra, Y., Giustini, S., Divona, L., Porciello, R., Calvieri, S., Wolkenstein, P., & Taruscio, D. (2009). Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: A survey of 129 Italian patients. *Dermatology*, 218(3), 215-220.
- Korf, B.R. (2002). Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*, 17(8), 573-577.
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (1997). Bilan neuropsychologique de l'enfant : NEPSY. Adaptation française (2003). Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Koth, C.W., Cutting, L.E., & Denckla, M.B. (2000). The association of neurofibromatosis type 1 and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Neuropsychology*, 6(3), 185-194.
- Krab, L.C., Aarsen, F.K., De Goede-Bolder A., Catsman-Berrevoets, C.E., Arts, W.F., Moll, H.A., & Elgersma, Y. (2008). Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *Journal of Child Neurology*, 23(9), 1002-1010.
- Krab, L.C., Oostenbrink, R., Elgersma, Y., & Moll, H.A. (2009). Health-Related Quality of Life in Children with Neurofibromatosis Type 1: Contribution of Demographic Factors, Disease-Related Factors, and Behavior. *The Journal of Pediatrics*, 154(3), 420-425.
- Krab, L.C., Goede-Bolder, A., Aarsen, F.K., Moll, H.A., De Zeeuw, C.I., Elgersma, Y., & Van der Geest, J.N. (2011). Motor Learning in Children with Neurofibromatosis Type I. *Cerebellum*, 10(1), 14-21.
- Kraut, M.A., Gerring, J.P., Cooper, K.L., Thompson, R.E., Denckla, M.B., & Kaufmann, W.E. (2004). Longitudinal Evolution of Unidentified Bright Objects in Children with Neurofibromatosis-1. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 30, 129A(2), 113-119.

- Krikorian, R., Bartok, J., & Gay, N. (1994). Tower of London procedure: a standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(6), 840–850.
- Lacombe, D., & Delrue, M.A. (2008). Le syndrome de Costello. *Encyclopédie Grand Public Orphanet*.
- Lansing, M.D., Marcus, L.M., Reichler, R.J., & Schopler, E. (2010). Profil Psycho-éducatif (PEP-3). Traduction Willaye E. Editions De Boeck Supérieur.
- Largo, R.H., Caflisch, J.A., Hug, F., Muggli, K., Molnar, A.A., & Molinari, L. (2001). Neuromotor development from 5 to 18 years. Part II: associated movements. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43(7), 444-453.
- Lasker, A.G., Denckla, M.B., & Zee, D.S. (2003). Ocular motor behavior of children with neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*, 18(5), 348–355.
- Lefavrais, P. (2005). Test d'analyse de la lecture et de la dyslexie (Alouette-R). Paris : ECPA.
- Legius, E., Descheemaeker, M.J., Spaepen, A., Casaer, P., & Fryns, J.P. (1994). Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Journal of Genetic Counseling*, 5(1), 51-60.
- Legius, E., Descheemaeker, M.J., Steyaert, J., Spaepen, A., Vlietinck, R., Casaer, P., Demaerel, P., & Fryns, J.P. (1995). Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 59(6), 638-640.
- Lehtonen, A., Howie, E., Trump, D., & Huson S.M. (2013). Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(2), 111-125.
- Levine, T.M., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, M., & Cutting, L.E. (2006). Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13(1), 8-20.
- Lidzba, K., Granstrom, S., Lindenau, J., & Mautner, V.F. (2012). The adverse influence of attention-deficit-disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(10), 892-897.

- Lion-François, L., Gueyffier, F., Mercier, F., Gérard, D., Herbillon, V., Kemlin, I., Rodriguez, D., Ginhoux, T., Peyric, E., Coutinho, V., Bréant, V., Des Portes, V., Pinson, S., Combemale, P., Kassai, B., & Réseau NF1 Rhône Alpes Auvergne-France. (2014). The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(9), 142-149.
- Listernick, R., Louis, D.N., Packer, R.J., & Gutmann, D.H. (1997). Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Annals of Neurology*, 41(2), 143–149.
- Lopes Ferraz Filho, J.R., Munis, M.P., Soares Souza, A., Sanches, R.A., Goloni-Bertollo, E.M., & Pavarino-Bertelli, E.C. (2008). Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for Neurofibromatosis type 1. *Pediatric Radiology*, 38(3), 305-310.
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(5), 659–685.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E.H., Leventhal, B.L., Di Lavore, P.C., Pickles, A., & Rutter M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 205-223.
- Luscan, A., Vidaud, D., Ortonne, N., Wolkenstein, P., Vidaud, M., & Pasmant, E. (2014). Altérations du PRC2 au sein des tumeurs malignes associées à la neurofibromatose de type 1 : des cellules de Schwann sans aucun complexe ! *Médecine/Sciences*, 30(8-9), 733-735.
- Lussier, F., & Flessas, J. (2001). Neuropsychologie de l'enfant : Troubles développementaux et des apprentissages. Editions Dunod, Paris.
- Manly, T., Robertson, I.H., Anderson, V., & Nimmo-Smith, I. (1998). The Test of Everyday Attention for Children (TEA-Ch). London: Battley Brothers.
- Martin, S., Wolters, P., Baldwin, A., Gillespie, A., Dombi, E., Walker, K., & Widemann, B. (2011). Social–emotional functioning of children and adolescents with Neurofibromatosis Type 1 and plexiform neurofibromas: Relationships with cognitive, disease, and environmental variables. *Journal of Pediatric Psychology*, 37(7), 713–724.

- Mautner, V.F., Kluwe, L., Thakker, S.D., & Lark, R.A. (2002). Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 44(3), 164-170.
- Mautner, V.F., Granström, S., & Lark, R.A. (2015). Impact of ADHD in adults with neurofibromatosis type 1: associated psychological and social problems. *Journal of Attention Disorders*, 19(1), 35-43.
- Mayer, E. (2002). Rôle du corps calleux dans la spécialisation hémisphérique. *Revue de Neuropsychologie*, 12, 129-163.
- Mazzocco, M., Turner, J., Denckla, M., Hofman, K., Scanlon, D., & Vellutino, F. (1995). Language and reading deficits associated with neurofibromatosis type 1: evidence for a not-so-nonverbal learning disability. *Developmental Neuropsychology*, 11, 503-522.
- Mazzocco, M.M. (2001). Math learning disability and math LD subtypes: evidence from studies of Turner syndrome, Fragile X syndrome, and Neurofibromatosis type 1. *Journal of Learning Disabilities*, 34(6), 520-533.
- Moore 3rd, B.D., Ater, J.L., Needle, M.N., Slopis, J., & Copeland, D.R. (1994). Neuropsychological profile of children with neurofibromatosis, brain tumor, or both. *Journal of Child Neurology*, 9(4), 368-377.
- Moore, B.D., Slopis, J.M., Schomer, D., Jackson, E.F., & Levy, B.M. (1996). Neuropsychological significance areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology*, 46(6), 1660-1668.
- Moore, B.D., Slopis, J.M., Jackson, E.F., De Winter, A.E., & Leeds, N.E. (2000). Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: Relation to neuropsychological status. *Neurology*, 22, 54(4), 914-920.
- Moore, B.D. (2009). Potential influences on mathematical difficulties in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(1), 45-51.
- Mostofsky, S.H., Rimrodt, S.L., Schafer, J.G., Boyce, A., Goldberg, M.C., Pekar, J.J., & Denckla, M.B. (2006). Atypical motor and sensory cortex activation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. *Biological Psychiatry*, 59(1), 48-56.

- Nguyen, R., Kluwe, L., Fuensterer, C., Kentsch, M., Friedrich, R.E., & Mautner, V.F. (2011). Plexiform Neurofibromas in children with Neurofibromatosis type 1: Frequency and associated clinical deficits. *Journal of Pediatrics*, 159(4), 652-655.
- National Institutes of Health: Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis (1987), July 13-15, 6(12), 1-19. Bethesda, Md, USA.
- Noll, R.B., Reiter-Purtill, J., Moore, B.D., Schorry, E.K., Lovell, A.M., Vannatta, K., & Gerhardt, C.A. (2007). Social, emotional, and behavioral functioning of children with NF1. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 143A(19), 2261-2273.
- North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., Mobbs, E., Hutchins, P., McHugh, K., & De Silva, M. (1994). Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology*, 44(5), 878-883.
- North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., & Hutchins, P. (1995). Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine of Child Neurology*, 37(5), 427-436.
- North, K.N., Riccardi, V., Samango-Sprouse, C., Ferner, R., Moore, B., Legius, E., Ratner, N., & Denckla, M.B. (1997). Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology*, 48(4), 1121-1127.
- North, K., Hyman, S., & Barton, B. (2002). Cognitive deficits in neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*, 17(8), 605-612; discussion 627-629, 646-651.
- Nunes, G., Braga, L.W., Rossi, L., Lawisch, V.L., Nunes, L.G., & Dellatolas, G. (2008). Hand skill assessment with a reduced version of the Peg Moving Task (PMT-5) in children: normative data and application in children with cerebral palsy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(1), 87-101.
- Nutakki, K., Hingtgen, C.M., Monahan, P., Varni, J.W., & Swigonski, N.L. (2013). Development of the adult PedsQLTM neurofibromatosis type 1 module: initial feasibility, reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11, 21, 1-9.
- Olschwang, S. (2002). La neurofibromatose de type 2. *Encyclopédie Orphanet*.

- Oostenbrink, R., Spong, K., De Goede-Bolder, A., Landgraf, J.M., Raat, H., & Moll, H.A. (2007). Parental reports of health-related quality of life in young children with neurofibromatosis type 1: influence of condition specific determinants. *Journal of Pediatrics*, 151(2), 182-186.
- Ostendorf, A.P., Gutmann, D.H., & Weisenberg, J.L.Z. (2013). Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia*, 54(10), 1810–1814.
- Osterreith, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 286-356.
- Ozonoff, S. (1999). Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, 26, 89(1), 45-52.
- Page, P.Z., Page, G.P., Ecosse, E., Korf, B.R., Leplege, A., & Wolkenstein, P. (2006). Impact of Neurofibromatosis 1 on Quality of Life: A Cross-Sectional Study of 176 American Cases. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 140A(18), 1893–1898.
- Pasini, A., Lo-Castro, A., Di Carlo, L., Mariabernarda, P., Martina, S., Rosa, C., & Galasso, C. (2012). Detecting Anxiety Symptoms in Children and Youths With Neurofibromatosis Type I. *American Journal of Medical Genetics, Part B*, 159B(7), 869–873.
- Pasmant, E., Sabbagh, A., Spurlock, G., Laurendeau, I., Grillo, E., Hamel, M.J., Martin, L., Barbarot, S., Leheup, B., Rodriguez, D., Lacombe, D., Dollfus, H., Pasquier, L., Isidor, B., Ferkal, S., Soulier, J., Sanson, M., Dieux-Coeslier, A., Bièche, I., Parfait, B., Vidaud, M., Wolkenstein, P., Upadhyaya, M., Vidaud, D., & members of the NF France Network. (2010). NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Human Mutation*, 31(6), e1506-1518.
- Pavol, M., Hiscock, M., Massman, P., Moore 3rd, B., Foorman, B., & Meyers, C. (2006). Neuropsychological function in adults with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Developmental Neuropsychology*, 29(3), 509-526.
- Payne, J.M., Hyman, S.L., Shores, E.A., & North, K.N. (2011). Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: Relationships between cognitive measures and real-world behaviour. *Child Neuropsychology*, 17(4), 313-329.
- Payne, J.M., Arnold, S.S., Pride, N.A., & North, K.N. (2012). Does attention-deficit-hyperactivity disorder exacerbate executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(10), 898-904.

- Payne, J.M., Barton, B., Shores, E.A., & North, K.N. (2012). Paired associate learning in children with neurofibromatosis type 1: implications for clinical trials. *Journal of Neurology*, 260(1), 214-220.
- Payne, J.M., Pickering, T., Porter, M., Oates, E.C., Walia, N., Prelog, K., & North, K.N. (2014). Longitudinal assessment of cognition and T2-hyperintensities in NF1: An 18-year study. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 164A(3), 661-665.
- Pernet, C., Bourrat, E., Miquel, J., Abadie, C., Amedro, P., Baumann, C., Blanchet, P., Chiaverini, C., Coubes, C., Geneviève, D., Guillaumont, S., Hadj-Rabia, S., Hesse, S., Jeandel, C., Mallet, S., Mazereeuw-Hautier, J., Morice-Picard, F., Philip, N., Pinson, L., Sarda, P., Sigaudy, S., Willems, M., Cavé, H., & Bessis, D. (2014). Manifestations dermatologiques des RASopathies : étude observationnelle prospective multicentrique de 85 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Décembre, Supplément*, 141(12), S289-S290.
- Pinho, R.S., Fusão, E.F., Paschoal, J.K., Caran, E.M., Minett, T.S., Vilanova, L.C., & Masruha, M.R. (2014). Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics International*, 56(6), 865-867.
- Pinson, S. (2001). La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de Von Recklinghausen. *Encyclopédie Orphanet*.
- Pinson, S., Créange, A., Barbarot, S., Stalder, J.-F., Chaix, Y., Rodriguez, D., Sanson, M., Bernheim, A., d'Incan, M., Doz, F., Stoll, C., Combemale, P., Khalifa, C., Zeller, J., Teillac-Hamel, D., Lyonnet, S., Zerah, M., Lacour, J.-P., Guillot, B., Wolkenstein, P. pour le Réseau NF-France. (2002). Recommandations pour la prise en charge de la neurofibromatose de type 1. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 25(4), 423-433.
- Pinson, S., & Wolkenstein, P. (2005). La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen. *La Revue de Médecine Interne*, 26, 196-215.
- Piscitelli, O., Digilio, M.C., Capolino, R., Longo, D., & Di Ciommo, V. (2012). Neurofibromatosis type 1 and cerebellar T2-Hyperintensities: the relationship to cognitive functioning. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(1), 49-51.
- Plasschaert, E., Descheemaeker, M.-J., Van Eylen, L., Noens, I., Steyaert, J., & Legius, E. (2015). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Symptoms in Children With Neurofibromatosis Type 1. *American Journal of Medical Genetics, Part B*, 168B(1), 72-80.

- Pride, N., Payne, J.M., Webster, R., Shores, E.A., Rae, C., & North, K.N. (2010). Corpus callosum morphology and its relationship to cognitive function in neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 25(7), 834-841.
- Pride, N.A., Payne, J.M., & North K.N. (2012). The impact of ADHD on the cognitive and academic functioning of children with NF1. *Developmental Neuropsychology*, 37(7), 590-600.
- Pride, N.A., Crawford, H., Payne, J.M., & North K.N. (2013). Social functioning in adults with neurofibromatosis type 1. *Research in Developmental Disabilities*, 34(10), 3393-3399.
- Prinzie, P., Descheemaeker, M.J., Vogels, A., Cleymans, T., Haselager, G.J., Curfs, L.M., Hellinckx, W., Onghena, P., Legius, E., van Lieshout, C.F., & Fryns, J.P. (2003). Personality profiles of children and adolescents with Neurofibromatosis Type 1. *American Journal of Medical Genetics*, 118A(1), 1-7.
- Ramtekhar, U.P., Reiersen, A.M., Todorov, A.A., & Todd, R.D. (2010). Sex and age differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms and diagnoses: Implications for DSM-V and ICD-11. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(3), 217–28, e1-3.
- Rasmussen, S.A., Yang, Q., & Friedman, J.M. (2001). Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *American Journal of Human Genetics*, 68(5), 1110-1118.
- Reichel, D., & Schanz, J. (2003). Developmental and psychological aspects of scoliosis treatment. *Pediatric Rehabilitation*, 6(3–4), 221–225.
- Reiter-Purtill, J., Schorry, E.K., Lovell, A.M., Vannatta, K., Gerhardt, C.A., & Noll, R.B. (2008). Parental distress, family functioning, and social support in families with and without a child with neurofibromatosis 1. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(4), 422–434.
- Rey, A. (1960). Test de la Figure complexe de Rey. Etalonnage de Wallon, P., & Mesmin, C. (2009). Paris : ECPA.
- Reynolds, C.R., & Richmond, B.O. (1999). Echelle d'anxiété manifeste pour enfant – Révisée (R-CMAS). Adaptation française. Paris : ECPA.
- Richetta, A., Giustini, S., Recupero, S.M., Pezza, M., Carlomagno, V., Amoroso, G., & Calvieri, S. (2004). Lisch nodules of the iris in neurofibromatosis type 1. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(3), 342–344.

- Riddoch, M.J., & Humphreys, G.W. (1993). Birmingham Object Recognition Battery (BORB). Hove UK: Lawrence Erlbaum Associates.
- Roger, B. (1989). Adaptation française de l'Echelle d'Evaluation de l'Autisme Infantile (CARS) : Issy-les-Moulineaux : Editions d'Applications Psychotechniques.
- Ronfani, L., Vecchi Brumatti, L., Mariuz, M., Tognin, V., Bin, M., Ferluga, V., Knowles, A., Montico, M., & Barbone, F. (2015). The Complex Interaction between Home Environment, Socioeconomic Status, Maternal and Early Child Neurocognitive Development: A Multivariate Analysis of Data Collected in a Newborn Cohort Study. *PloS One*, 21, 10(5), e0127052.
- Rourke, B.P. (1995). Syndrome of Non Verbal Learning Disabilities: Neurodevelopmental manifestations, New York, Londres, Guilford Press. In Lussier, F., & Flessas, J. (2001). Neuropsychologie de l'enfant. Dunod.
- Rowbotham, I., Pit-ten Cate, I.M., Sonuga-Barke, E.J., & Huijbregts, S.C. (2009). Cognitive control in adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychology*, 23(1), 50–60.
- Roy, A., Roulin, J.-L., Charbonnier, V., Allain, P., Fasotti, L., Barbarot, S., Stalder, J.-F., Terrien, A., & Le Gall, D. (2010). Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: A study of action planning. *Journal of International Neuropsychological Society*, 16(6), 1056-1063.
- Roy, A., Barbarot, S., Roulin, J.-L., Charbonnier, V., Fassoti, L., Stalder, J.-F., & Le Gall, D. (2014). Is executive function specifically impaired in children with Neurofibromatosis type 1? A neuropsychological investigation of cognitive flexibility. *Applied Neuropsychology Child*, 3(2), 94-102.
- Roy, A., Barbarot, S., Charbonnier, V., Gayet-Delacroix, M., Stalder, J.-F., Roulin, J.-L., & Le Gall, D. (2015). Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with Neurofibromatosis type 1: Are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology*, 29(3), 473-484.
- Sabbagh, A., Pasmant, E., Laurendeau, I., Parfait, B., Barbarot, S., Guillot, B., Combemale, P., Ferkal, S., Vidaud, M., Aubourg, P., Vidaud, D., Wolkenstein, P., and members of NF France Network. (2009). Unravelling the genetic basis of variable clinical expression in neurofibromatosis 1. *Human Molecular Genetics*, 1, 18(15), 2768-2778.

- Said, S.M., Yeh, T.L., Greenwood, R.S., Whitt, J.K., Tupler, L.A., & Krishnan, K.R. (1996). MRI morphometric analysis and neuropsychological function in patients with neurofibromatosis. *Neuroreport*, 12, 7(12), 1941-1944.
- Sangster, J., Shores, E.A., Watt, S., & North, K.N. (2010). The cognitive profile of preschool-aged children with Neurofibromatosis Type 1. *Child Neuropsychology*, 17(1), 1-16.
- Sarkozy, A., Digilio, M.C., Dallapiccola, B. (2008). Leopard syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3(13), doi: 10.1186/1750-1172-3-13.
- Satz, P, & Fletcher, JM. (1982). The Florida Kindergarten Screening Battery. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Schopler, E., Reichler, E.J., & Renner, B.R. (1988). Childhood Autism Rating Scale (CARS). Los Angeles: Western Psychological Services.
- Schrimsher, G.W., Billingsley, R.L., Slopis, J.M., Moore 3rd, B.D. (2003). Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics A*, 30, 120A(3), 326-330.
- Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., McGraw, K., & Groll, S. (1984). Current status of neuromaturational examination as an index of learning disability. *The Journal of Pediatrics*, 104(6), 819-825.
- Silva, M.M., Goldman, S., Keating, G., Marymont, M.A., Kalapurakal, J., & Tomita, T. (2000). Optic pathway hypothalamic glioma in children under three years of age: the role of chemotherapy. *Pediatric Neurosurgery*, 33(3), 151-158.
- Soppelsa, R., & Albaret, J.M. (2013). Echelle d'évaluation rapide de l'écriture chez l'adolescent. Paris : ECPA.
- Soria, C., El Sabbagh, S., Escolano, S., Bobet, R., Bulteau, C., & Dellatolas, G. (2007). Quality of life in children with epilepsy and cognitive impairment: a review and a pilot study. *Developmental Neurorehabilitation*, 10(3), 213-221.
- Sparrow, S.S., Cicchetti, D.V., & Balla, D.A. (2005). Vineland Adaptive Behavior Scales – Second Edition (Vineland-II). Pearson: United States.
- Sparrow, S.S., Cicchetti, D.V., & Balla, D.A. (2015). Echelle d'évaluation du comportement socio-adaptatif de Vineland (Vineland-II). Adaptation française. Paris : ECPA.

- Stambak, M. (1960). Trois épreuves de syncinésies. In ZAZZO R. (Ed.), *Manuel pour l'examen psychologique de l'enfant (fasc. 2)*. Neuchâtel : Delachaux et Niestlé.
- Steen, R.G., Taylor, J.S., Langston, J.W., Glass, J.O., Brewer, V.R., Reddick, W.E., Mages, R., & Pivnick, E.K. (2001). Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: Relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *American Journal of Neuroradiology*, 22(5), 810-817.
- Thiagalingam, S., Flaherty, M., Billson, F., & North, K. (2004). Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients. *Ophthalmology*, 111(3), 568-577.
- Tiffin, J. (1968). Purdue Pegboard: Examiner Manual. Chicago: Science Research Associates.
- Tong, S., Baghurst, P., Vimpani, G., & McMichael, A. (2007). Socioeconomic position, maternal IQ, home environment, and cognitive development. *The Journal of pediatrics*, 151(3), 284-288.
- Trites, R. (1989). Grooved Pegboard Instruction Manual. Lafayette, IN: Lafayette Instrument.
- Von Aster, M. (2001). Batterie pour l'évaluation du traitement des nombres et du calcul chez l'enfant. Adaptation française par Von Aster, M., & Dellatolas, G. (2006). Paris : ECPA.
- Verloes, A., Lyonnet, S., & Keren, B. (2006). Le syndrome de Noonan. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*.
- Volman, M.J., van Schendel, B.M., & Yongmans, M.J. (2006). Handwriting difficulties in primary school children: a search for underlying mechanisms. *The American Journal of Occupational Therapy*, 60(4), 451-460.
- Vranceanu, A.M., Merker, V.L., Park, E., & Plotkin, S.R. (2013). Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology*, 114(3), 257-262.
- Walsh, K.S., Velez, J., Kardel, P.G., Imas, D.M., Muenke, M., Packer, R.J., Castellanos, F.X., & Acosta, M.T. (2013). Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(2), 131-138.
- Wang, P.Y., Kaufmann, W.E., Koth, C.W., Denckla, M.B., & Barker, P.B. (2000). Thalamic involvement in neurofibromatosis type 1: evaluation with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Annals of Neurology*, 47(4), 477-484.

- Watt, S.E., Shores, A., & North, K.N. (2008). An examination of lexical and sublexical reading skills in children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychology*, 14(5), 401-18.
- Wechsler, D. (1992). Wechsler Individual Achievement Test. New York: Psychological Corp.
- Wechsler, D. (1996). Echelle d'intelligence pour enfants, Troisième Edition : WISC-III. Paris : ECPA.
- Wechsler, D. (2000). Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes – 3^{ème} édition. Paris : ECPA.
- Wechsler, D. (2004). Echelle d'intelligence de Wechsler pour la période pré-scolaire et primaire – 3^{ème} édition. Paris : ECPA.
- Wechsler, D. (2005). Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents – 4^{ème} édition. Paris : ECPA.
- Wolkenstein, P., Zeller, J., Revuz, J., Ecosse, E., & Leplège, A. (2001). Quality-of-Life Impairment in Neurofibromatosis Type 1: A Cross-sectional Study of 128 Cases. *Archives of Dermatology*, 137(11), 1421-1425.
- Wolkenstein, P. (2009). La neurofibromatose de type 6. *Encyclopédie Grand Public Orphanet*.
- Wolkenstein, P., Rodriguez, D., Ferkal, S., Gravier, H., Buret, V., Algans, N., Sineoni, M.C., & Bastuki-Garin, S. (2009). Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. *The British Journal of Dermatology*, 160(4), 844-848.
- Yasunari, T., Shiraki, K., Hattori, H., & Miki, T. (2000). Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *The Lancet*, 356 (16), 988-992.

Annexes

Annexe 1 : Fiche de recueil des données médicales

NOM : _____ PRENOM : _____

DATE DE NAISSANCE : ____/____/____

CLASSE : _____

CLINIQUE

Forme NF1 : ☐ Sporadique ☐ Familiale

TCL > 6 : ☐ Non ☐ Oui

Lentigines : ☐ Non ☐ Oui

Neurofibromes : ☐ Non ☐ Oui

Nombre : _____ Localisation : _____

Neurofibromes plexiformes : ☐ Non ☐ Oui

Nombre : _____ Localisation : _____

Gliome des voies optiques : ☐ Non ☐ Oui

Autres tumeurs : ☐ Non ☐ Oui

Traitement en cours : ☐ Non ☐ Oui

Nodules de Lisch : ☐ Non ☐ Oui

Dystrophie osseuse : ☐ Non ☐ Oui

Déformation du rachis : ☐ Non ☐ Oui

Pseudarthrose : ☐ Non ☐ Oui

Autres complications orthopédiques / osseuses : ☐ Non ☐ Oui

Précisions : _____

Signes fonctionnels : ☐ Non ☐ Oui

Précisions : _____

Hypertension artérielle : ☐ Non ☐ Oui

Cause : _____

Epilepsie : ☐ Non ☐ Oui

Traitement actuel : _____

Pathologies associées : ☐ Non ☐ Oui

Précisions : _____

Anomalies ophtalmologiques : ☐ Non ☐ Oui

Précisions : _____

Anomalies ORL : ☐ Non ☐ Oui

Précisions : _____

Annexe 2 : Questionnaires aux parents

1. Questionnaire général

DATE (jj/mm/aaaa) : ____/____/____

DATE DE NAISSANCE DE VOTRE ENFANT (jj/mm/aaaa) : ____/____/____

Questionnaires complétés ce jour par : ☐ La mère ☐ Le père ☐ Les deux parents
☐ Autre : *Précisez* _____
☐ Avec l'aide de la neuropsychologue

Situation actuelle des parents : ☐ Les deux parents vivent ensemble
☐ Autre situation : *Précisez* _____

Fratrie : Enfants de la famille (y compris l'enfant concerné par l'étude)

	SEXE		DATE DE NAISSANCE	NEUROFIBROMATOSE	
	Garçon	Fille		Non	Oui
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

Niveau d'études des parents (dernier diplôme obtenu) :

Père : _____

Mère : _____

Situation professionnelle des parents :

Père : _____

Mère : _____

SCOLARITE ET REEDUCATIONS

Etablissement scolaire fréquenté par votre enfant actuellement :

Classe actuelle : _____

La scolarité de votre enfant vous paraît-elle adaptée à ses besoins ?

☐ Non ☐ Oui

Si **Non**, pourquoi ? _____

Votre enfant bénéficie actuellement (plusieurs réponses possibles) :

- ☐ D'un soutien psychologique
- ☐ D'un soutien scolaire
- ☐ D'une rééducation orthophonique
- ☐ D'une rééducation en kinésithérapie
- ☐ D'une rééducation en ergothérapie
- ☐ D'une rééducation en psychomotricité
- ☐ Autre : *Précisez* _____

Votre enfant a-t-il bénéficié dans le passé de soutiens ou de rééducations ? ☐ Oui ☐ Non

Si **Oui**, précisez lesquels : _____

DIFFICULTES D'APPRENTISSAGE ET SCOLAIRES

Votre enfant présente-t-il des difficultés d'apprentissage ? ☐ Oui ☐ Non

Si **Oui**, depuis quel âge ? _____

Quel type de difficultés ? (plusieurs réponses possibles)

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Lenteur | ☐ |
| Troubles de l'attention | ☐ |
| Troubles de la mémoire | ☐ |
| Troubles du langage | ☐ |
| Difficultés en français | ☐ |
| Difficultés en mathématiques | ☐ |
| Difficultés en graphisme / écriture | ☐ |
| Problèmes de comportement en classe | ☐ |

Merci de préciser : _____

2. Echelle Globale de Qualité de Vie

Merci de participer à cette étude sur la qualité de vie de l'enfant et l'adolescent atteints de neurofibromatose de type 1. Veuillez répondre au questionnaire suivant en cochant la réponse qui correspond le mieux à la situation de votre enfant. Merci de répondre à toutes les questions.

Autonomie de votre enfant

Comment jugez-vous l'autonomie de votre enfant ?

L'autonomie fait référence à la capacité ou à l'indépendance pour la réalisation des activités de la vie quotidienne de l'enfant par rapport aux enfants du même âge.

- ☐ Autonomie nulle, dépendance totale des adultes pour toutes les activités
- ☐ Beaucoup moins autonome que la plupart des enfants du même âge
- ☐ Moins autonome que la plupart des enfants du même âge
- ☐ Aussi autonome que la plupart des enfants du même âge
- ☐ Plus autonome que la plupart des enfants du même âge

Conduite

Comment jugez-vous la conduite de votre enfant ?

- ☐ Troubles du comportement permanents qui ont une grande influence sur la vie familiale
- ☐ Troubles du comportement qui ont une influence significative sur la vie familiale mais qui peuvent s'améliorer pendant un certain temps
- ☐ Altérations modérées du comportement qui répondent bien aux règles éducatives
- ☐ Conduite sans commentaire particulier
- ☐ « Enfant modèle »

Apprentissage

Comment jugez-vous l'apprentissage de votre enfant ?

- ☐ Apprentissage très insuffisant, avec ou sans perte des acquis
- ☐ Apprentissage insuffisant, sans perte des acquis
- ☐ Apprentissage modeste et lenteur pour les nouvelles acquisitions
- ☐ Apprentissage ne posant pas de problème
- ☐ Apprentissage excellent, même supérieur à la moyenne des enfants de son âge

Relations sociales

Comment jugez-vous les relations sociales de votre enfant ?

- ☐ Relations sociales nulles, isolement total
- ☐ Tendance fréquente à l'isolement, mais avec relations occasionnelles dans le milieu familial
- ☐ Isolement occasionnel, aussi bien à l'intérieur qu'en dehors de l'entourage familial
- ☐ Relations sociales sans commentaire particulier
- ☐ Excellentes relations sociales

Opinion des parents sur la Qualité de Vie de l'Enfant

Comment jugez-vous la qualité de vie de votre enfant ?

- ☐ Très mauvaise
- ☐ Mauvaise
- ☐ Moyenne
- ☐ Bonne
- ☐ Très bonne

Merci d'expliquer pourquoi : _____

3. Impact de la maladie

Ce questionnaire est destiné aux parents d'un enfant ayant une maladie ou un problème de santé quel qu'il soit. Toutes les questions font référence à l'effet que la maladie ou le problème de santé a sur l'enfant, sur les parents et sur la famille. Les parents doivent répondre en faisant référence à la dernière année.

Parfois un problème qui se présente de façon occasionnelle, provoque plus de stress qu'un problème qui apparaît tous les jours. Pour certaines questions, aucune réponse ne vous semblera appropriée. Dans ce cas, vous devez malgré tout **entourer la réponse qui décrit le mieux votre situation**.

Chaque question fait référence à la manière dont vous êtes concerné par le problème :

A = Très concerné

B = Un peu concerné

C = Pas concerné

1. A cause de sa maladie, mon enfant risque de se blesser	A	B	C
2. A cause de sa maladie, mon enfant risque d'avoir des lésions au cerveau ou même de mourir	A	B	C
3. Mon enfant a une humeur changeante à cause de sa maladie	A	B	C
4. Mon enfant est intimidé(e) et plus facilement embarrassé(e) à cause de sa maladie	A	B	C
5. A cause de sa maladie, mon enfant a peu d'amis	A	B	C
6. A cause de sa maladie, mon enfant s'intéresse à peu de choses	A	B	C
7. A cause de sa maladie, mon enfant a des problèmes en lecture et en mathématiques	A	B	C
8. A cause de sa maladie, mon enfant est moins intelligent	A	B	C
9. Mon enfant pourrait ne pas trouver de travail quand il/elle aura fini ses études	A	B	C
10. Mon enfant pourrait ne pas se marier ou avoir une famille	A	B	C
11. A cause de sa maladie, mon enfant a des difficultés pour utiliser les transports en commun	A	B	C
12. A cause de sa maladie, mon enfant est moins capable de s'occuper lui-même	A	B	C
13. Il est difficile d'expliquer la maladie de mon enfant aux autres	A	B	C
14. Il est difficile d'expliquer à mon enfant sa maladie	A	B	C
15. A cause de sa maladie, mon enfant doit être surveillé(e) de plus près que les autres enfants	A	B	C
16. Il est difficile pour moi de prêter assez d'attention à mes autres enfants	A	B	C
17. La maladie de mon enfant limite les activités de ses frères et sœurs	A	B	C
18. Nous avons dû limiter nos vacances	A	B	C
19. Sa maladie fait que nous avons moins d'amis	A	B	C
20. La maladie de mon enfant limite souvent les sorties en famille	A	B	C
21. Nous sortons moins souvent le soir en couple	A	B	C
22. Mon enfant est difficile à contrôler à cause de sa maladie	A	B	C
23. A cause de la maladie de mon enfant, nous avons moins de chances de réussite professionnelle	A	B	C

4. Difficultés rencontrées par les parents eux-mêmes

Merci de répondre aux propositions suivantes concernant votre ressenti par rapport à la maladie de votre enfant. **Cochez la case correspondante à votre réponse.**

	NON	OUI
A cause de la maladie de mon enfant, j'ai besoin d'une aide médicale ou psychologique		
A cause de sa maladie, j'ai des troubles du sommeil		
A cause de sa maladie, je perds mon calme		
A cause de sa maladie, je suis nerveux(se)		
A cause de sa maladie, je suis déprimé(e)		
A cause de sa maladie, je me sens très fatigué(e)		
A cause de sa maladie, mon quotidien a changé		
A cause de sa maladie, j'ai moins d'amis et une vie sociale limitée		
A cause de sa maladie, j'ai des problèmes avec mon/ma conjoint(e)		
A cause de sa maladie, j'ai moins d'activités de loisirs		
A cause de sa maladie, la vie de famille est perturbée		
A cause de sa maladie, je prends moins de vacances		
A cause de sa maladie, j'ai des problèmes financiers		

5. Conners – Version Parents

Il s'agit d'un questionnaire portant sur le comportement de votre enfant. Vous trouverez ci-dessous des indications décrivant des comportements d'enfants ou des problèmes qu'ils rencontrent parfois. Lisez chaque indication attentivement et décidez de l'évaluation de ce problème chez votre enfant au cours des 6 derniers mois. **Cochez la case correspondante à votre réponse.**

	Pas du tout	Un petit peu	Beaucoup	Enormément
1. Tripote ou ronge certaines choses (ongles, doigts, cheveux, vêtements)				
2. Insolent(e) avec les grandes personnes				
3. A du mal à se faire des amis(es) et à les garder				
4. Excitable, impulsif(ve)				
5. Veut tout commander				
6. Suce ou mâchonne (pouce, vêtements, couvertures)				
7. Pleure facilement ou souvent				
8. Se sent attaqué, est sur la défensive				
9. Rêvasse				
10. A des difficultés d'apprentissages				
11. Se « tortille », ne tient pas en place				
12. A peur (de nouvelles situations, endroits et personnes, ou de fréquenter l'école)				
13. Agité(e), a toujours besoin de faire quelque chose				
14. Destructeur(trice)				
15. Ment ou raconte des histoires qui ne sont pas vraies				
16. Timide				
17. S'attire plus d'ennuis (se fait plus attraper) que les autres enfants de son âge				
18. Ne parle pas comme les autres enfants de son âge (parle comme un bébé, bégaye, est difficile à comprendre)				
19. Nie ses erreurs ou accuse les autres				
20. Querelleur(se)				
21. Fait la moue et boude				
22. Prend des choses qui ne lui appartiennent pas				
23. Est désobéissant(e) ou obéit à contrecœur				
24. S'inquiète plus que les autres (de la maladie, de la mort, de la solitude)				
25. Ne termine pas ce qu'il (elle) a commencé				
26. Se sent facilement froissé				

	Pas du tout	Un petit peu	Beaucoup	Enormément
27. Brutalise ou intimide ses camarades				
28. Ne peut s'arrêter lors d'une activité répétitive				
29. Cruel(le)				
30. Comportement « bébé » ou immature [demande qu'on l'aide pour quelque chose qu'il (elle) peut faire seule(e), est « collant(e)», a constamment besoin d'être rassuré(e)]				
31. Problèmes de fixation de l'attention ou distractibilité				
32. Maux de tête				
33. Changements d'humeur rapides et marqués				
34. N'obéit pas ou n'aime pas obéir aux règles ou interdits				
35. Se bagarre constamment				
36. Ne s'entend pas avec ses frères ou sœurs				
37. Se décourage facilement lorsqu'un effort est nécessaire				
38. Dérange les autres enfants				
39. Enfant foncièrement malheureux				
40. Problèmes d'alimentation (mauvais appétit, se lève après chaque bouchée)				
41. Maux d'estomac				
42. Problèmes de sommeil (ne peut s'endormir, se réveille trop tôt, se réveille pendant la nuit)				
43. Autres plaintes physiques et douleurs				
44. Vomissement, nausées				
45. Se sent « lésé(e) » à la maison				
46. Se vante, fanfaronne				
47. Se laisse écraser, manipuler par les autres				
48. Problèmes d'évacuation intestinale (selles molles, va à la selle irrégulièrement, constipation)				

6. BRIEF – Version Parents

Ci-dessous, vous allez trouver une liste d'énoncés qui décrivent les enfants. Nous aimerions savoir si votre enfant présente des problèmes avec ces comportements pendant les 6 derniers mois. Veuillez répondre à toutes les questions de votre mieux. Veuillez NE SAUTER AUCUNE QUESTION.

Pensez à votre enfant en lisant ces énoncés et encerclez votre réponse :

J	si le comportement n'est	Jamais	un problème
P	si le comportement est	Parfois	un problème
S	si le comportement est	Souvent	un problème

Par exemple, si votre enfant n'a **jamais** de difficulté à terminer ses devoirs à temps, vous auriez à encercler **J** pour cet item :

A des difficultés à terminer ses devoirs à temps ☒ J P S

Si vous effectuez une erreur ou si vous désirez changer votre réponse, veuillez NE PAS EFFACER.

Faites un « X » sur la réponse que vous voulez changer, et encercler ensuite la bonne réponse.

A des difficultés à terminer ses devoirs à temps ☒ J ☒ P S

J = JAMAIS

P = PARFOIS

S = SOUVENT

1. Réagit excessivement face aux petits problèmes	J	P	S
2. Quand on lui donne trois choses à faire, il/elle se souvient seulement de la première ou de la dernière	J	P	S
3. Ne commence pas de chose par lui/elle-même	J	P	S
4. Laisse la salle de jeu en désordre	J	P	S
5. Résiste ou a du mal à accepter une manière différente de résoudre un problème relié au travail scolaire, aux amis, aux travaux ménagers, etc.	J	P	S
6. Devient contrarié(e) avec les nouvelles situations	J	P	S
7. A des crises de colère explosives	J	P	S
8. Tente la même approche à un problème de manière répétée, même quand elle ne fonctionne pas	J	P	S
9. A une capacité d'attention courte	J	P	S
10. A besoin qu'on lui dise quand commencer une tâche, même s'il/elle est disposé(e) à la faire	J	P	S
11. Ne rapporte pas à la maison les devoirs, les feuilles d'exercices, son matériel, etc.	J	P	S
12. Se montre contrarié(e) si les plans sont changés	J	P	S
13. Est affecté(e) par un changement de professeur ou de classe	J	P	S
14. Ne vérifie pas son travail pour trouver des erreurs	J	P	S
15. A de bonnes idées mais il/elle n'est pas capable de les mettre par écrit	J	P	S
16. A du mal à avoir des idées sur les activités ou jeux qu'il/elle pourrait faire pendant ses temps libres	J	P	S
17. A du mal à se concentrer sur les travaux ménagers, les devoirs, etc.	J	P	S
18. Ne fait pas le lien entre les devoirs de ce soir et les notes du bulletin	J	P	S
19. Est facilement distrait(e) par les bruits, par ce qui se passe autour de lui/elle	J	P	S
20. Pleure facilement	J	P	S
21. Fait des erreurs d'inattention	J	P	S

J = JAMAIS**P = PARFOIS****S = SOUVENT**

22. Oublie de remettre ses devoirs, même quand il/elle les a faits	J	P	S
23. Résiste aux changements de routine, d'aliments, de lieux	J	P	S
24. A du mal à effectuer les tâches ou les travaux comportant plus d'une étape	J	P	S
25. Fait des crises de colère pour presque rien	J	P	S
26. Son humeur change fréquemment	J	P	S
27. A besoin de l'aide d'un adulte pour continuer à faire une activité	J	P	S
28. Se perd dans les détails et ne voit pas l'ensemble	J	P	S
29. Sa chambre est en désordre	J	P	S
30. A du mal à s'habituer aux nouvelles situations (classe, groupe, amis)	J	P	S
31. A une pauvre calligraphie (écriture)	J	P	S
32. Oublie ce qu'il/elle était en train de faire	J	P	S
33. Quand on l'envoie chercher quelque chose, il/elle oublie ce que c'était	J	P	S
34. N'est pas conscient de la manière dont son comportement affecte ou dérange les autres	J	P	S
35. A de bonnes idées, mais ne fait pas le travail demandé (manque de suite dans les idées)	J	P	S
36. Est vite dépassé(e) lorsque les tâches sont longues	J	P	S
37. A du mal à terminer les tâches (travaux ménagers, devoirs)	J	P	S
38. A un comportement plus bouffon ou perturbateur que les autres en groupe (fête d'anniversaire, récréations)	J	P	S
39. Réfléchit trop au même sujet	J	P	S
40. Sous-estime le temps nécessaire pour finir les tâches	J	P	S
41. Interrompt les autres	J	P	S
42. Ne remarque pas quand son comportement provoque des réactions négatives	J	P	S
43. Quitte l'activité au mauvais moment (repas, devoirs)	J	P	S
44. Perd le contrôle sur ses comportements davantage que ses amis	J	P	S
45. Réagit plus fortement aux situations que les autres enfants	J	P	S
46. Commence les tâches ou les travaux ménagers à la dernière minute	J	P	S
47. A du mal à commencer ses devoirs ou les travaux ménagers	J	P	S
48. A du mal à organiser ses activités avec ses amis	J	P	S
49. Dit des choses de façon impolie, avec rage	J	P	S
50. Son humeur est facilement influencée par la situation	J	P	S
51. Ne planifie pas ses devoirs à l'avance	J	P	S
52. Comprend mal ses propres forces et faiblesses	J	P	S
53. Son travail écrit est mal organisé	J	P	S
54. A un comportement perturbateur ou perd le contrôle	J	P	S
55. A du mal à freiner ses actions	J	P	S
56. Fait des bêtises s'il/elle n'est pas supervisé(e) par un adulte	J	P	S
57. A du mal à se souvenir de quelque chose, oublie au fur et à mesure	J	P	S
58. A du mal à effectuer les actions nécessaires pour atteindre ses objectifs (économiser de l'argent pour acheter quelque chose, étudier pour avoir une bonne note)	J	P	S
59. Fait le clown, le bouffon	J	P	S
60. Son travail est mal fait	J	P	S
61. Ne prend pas d'initiatives	J	P	S
62. Ne réalise pas que certaines de ses actions gênent les autres	J	P	S
63. Des petits incidents déclenchent de grosses réactions	J	P	S
64. Parle au mauvais moment	J	P	S
65. Se plaint de ne rien avoir à faire	J	P	S
66. Ne trouve pas ce qu'il/elle cherche dans sa chambre ou dans son bureau à l'école	J	P	S

J = JAMAIS**P = PARFOIS****S = SOUVENT**

67. A un comportement plus bouffon ou plus perturbateur que les autres enfants en groupe	J	P	S
68. Oublie un peu partout ses objets personnels	J	P	S
69. Laisse un désordre que d'autres personnes doivent nettoyer	J	P	S
70. Devient contrarié(e) trop facilement	J	P	S
71. Reste à la maison à ne rien faire	J	P	S
72. A une garde-robe en désordre	J	P	S
73. A du mal à attendre son tour	J	P	S
74. Perd son sac du déjeuner, l'argent pour le déjeuner, ses lettres d'autorisation de sortie, ses devoirs, etc.	J	P	S
75. Ne trouve pas ses vêtements, ses lunettes, ses souliers, ses jouets, ses livres, ses crayons, etc.	J	P	S
76. Obtient de mauvaises notes aux tests, même quand il/elle connaît les bonnes réponses	J	P	S
77. Ne termine pas ses projets à long terme	J	P	S
78. Doit être supervisé(e) étroitement	J	P	S
79. Ne réfléchit pas avant d'agir	J	P	S
80. A du mal à passer d'une activité à une autre	J	P	S
81. A la bougeotte	J	P	S
82. Est impulsif(ve)	J	P	S
83. N'est pas capable de rester dans le même sujet quand il/elle parle	J	P	S
84. N'arrive pas à sortir d'un sujet ou d'une activité	J	P	S
85. Redit les mêmes choses, de façon répétée	J	P	S
86. A du mal à effectuer sa routine du matin pour être prêt pour l'école	J	P	S

7. Inventaire de comportement d'Achenbach (CBCL)

Vous trouverez, ci-dessous, une liste de comportements qui décrivent les enfants et les jeunes. Répondez en vous fondant sur le comportement **actuel** de votre enfant – **ou observé au cours des 6 derniers mois**.

Merci d'entourer le **(2)**, si le comportement décrit est **très vrai** ou **souvent vrai**.

Entourez le **(1)**, si le comportement est **parfois** ou **un peu vrai**.

Si le comportement n'est **pas vrai** pour votre enfant, entourez le **(0)**.

Merci de donner une réponse pour tous les comportements, du mieux que vous pourrez, même si certains ne semblent pas s'appliquer à votre enfant. **Entourez votre réponse.**

0 = Pas Vrai (à votre connaissance)

1 = Parfois ou un Peu Vrai

2 = Très ou Souvent Vrai

1. A des comportements trop jeunes pour son âge	0	1	2
2. Boit de l'alcool sans autorisation parentale (décrivez) : _____	0	1	2
3. Se dispute souvent	0	1	2
4. N'arrive pas à terminer ce qu'il/elle commence	0	1	2
5. Il/elle prend plaisir à peu de choses	0	1	2
6. Evacue des selles sans aller aux toilettes	0	1	2
7. Se vante, est prétentieux(se)	0	1	2
8. Ne peut pas se concentrer ou maintenir son attention longtemps	0	1	2
9. Ne peut pas enlever certaines pensées de son esprit, est obsédé(e) par certaines idées (décrivez) : _____	0	1	2
10. Ne peut pas rester assis(e) tranquille, est agité(e) ou hyperactif(ve)	0	1	2
11. Se cramponne aux adultes ou est trop dépendant(e)	0	1	2
12. Se plaint de la solitude	0	1	2
13. Ne sait plus où il/elle en est ou est confus(e)	0	1	2
14. Pleure souvent	0	1	2
15. Cruel(le) avec les animaux	0	1	2
16. Cruel(le), tyrannique ou mesquin(ne) avec les autres	0	1	2
17. Rêve ou semble perdu(e) dans ses pensées	0	1	2
18. Se fait délibérément mal ou fait des tentatives de suicide	0	1	2
19. Demande beaucoup d'attention	0	1	2
20. Détruit ses affaires personnelles	0	1	2
21. Détruit des choses appartenant à sa famille ou aux autres	0	1	2
22. Désobéissant(e) à la maison	0	1	2
23. Désobéissant(e) à l'école	0	1	2
24. Ne mange pas bien	0	1	2
25. Ne s'entend pas bien avec les autres enfants	0	1	2
26. Ne semble pas se sentir coupable après s'être mal conduit(e)	0	1	2
27. Facilement jaloux(se)	0	1	2

28. Enfreint des règles à la maison, à l'école ou ailleurs	0	1	2
29. A peur de certains animaux, situations ou lieux autres que l'école (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
30. Redoute d'aller à l'école	0	1	2
31. Craint d'avoir de mauvaises pensées ou de faire du mal	0	1	2
32. Estime qu'il/elle devrait être parfait(e)	0	1	2
33. A l'impression ou se plaint que personne ne l'aime	0	1	2
34. A l'impression que les autres lui veulent du mal	0	1	2
35. S'estime bon(ne) à rien ou inférieur(e)	0	1	2
36. Se fait souvent mal, a tendance à avoir des accidents	0	1	2
37. Se bagarre souvent	0	1	2
38. Se fait souvent taquiner	0	1	2
39. A de mauvaises fréquentations	0	1	2
40. Entend des bruits ou des voix qui n'existent pas (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
41. Impulsif(ve) ou agit sans réfléchir	0	1	2
42. Préférerait être seul(e) plutôt qu'en compagnie des autres	0	1	2
43. Ment ou triche	0	1	2
44. Se ronge les ongles	0	1	2
45. Nerveux(se), très sensible ou tendu(e)	0	1	2
46. A des mouvements nerveux ou des tics (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
47. Fait des cauchemars	0	1	2
48. N'est pas aimé(e) par les autres enfants	0	1	2
49. Constipé(e), ne va pas à la selle	0	1	2
50. Très peureux(se) ou anxieux(se)	0	1	2
51. A des vertiges ou des étourdissements	0	1	2
52. Se sent facilement coupable	0	1	2
53. Mange trop	0	1	2
54. Excessivement fatigué(e) sans bonne raison	0	1	2
55. Trop gros(se)	0	1	2
56. A des problèmes physiques sans cause médicale connue :			
a. Douleurs diverses (sauf maux de ventre ou de tête)	0	1	2
b. Maux de tête	0	1	2
c. Nausées, des envies de vomir	0	1	2
d. Aux yeux (autres que ceux corrigés par des lunettes (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
e. Eruptions ou autres problèmes de peau	0	1	2
f. Maux de ventre	0	1	2
g. Vomissements	0	1	2
h. Autres (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
57. Frappe ou agresse physiquement les autres	0	1	2
58. Se met les doigts dans le nez, s'arrache les peaux ou se gratte d'autres parties du corps (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2

59. Joue avec son sexe en public	0	1	2
60. Joue trop avec ses parties sexuelles	0	1	2
61. A de mauvais résultats scolaires	0	1	2
62. A des mouvements mal coordonnés ou est maladroit(e)	0	1	2
63. Préfère être avec des enfants plus âgés	0	1	2
64. Préfère être avec des enfants plus jeunes	0	1	2
65. Refuse de parler	0	1	2
66. Répète sans cesse certains actes, a des comportements compulsifs (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
67. Fugue de la maison	0	1	2
68. Crie beaucoup	0	1	2
69. Secret(ète), garde les choses pour lui/elle-même	0	1	2
70. Voit des choses qui n'existent pas (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
71. Embarrassé(e) ou facilement mal à l'aise	0	1	2
72. Met le feu	0	1	2
73. A des problèmes sexuels (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
74. Fait son intéressant(e), le pitre	0	1	2
75. Trop timide ou réservé(e)	0	1	2
76. Dort moins que la plupart des autres du même âge	0	1	2
77. Dort plus que la plupart des autres du même âge durant le jour et/ou la nuit	0	1	2
78. Inattentif(ve) ou facilement distrait(e)	0	1	2
79. A des difficultés d'élocution ou de prononciation (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
80. A le regard dans le vague	0	1	2
81. Vole à la maison	0	1	2
82. Vole ailleurs qu'à la maison	0	1	2
83. Accumule beaucoup trop de choses dont il/elle n'a pas besoin (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
84. A un comportement étrange (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
85. A des idées bizarres (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
86. Têtu(e), renfrogné(e) ou irritable	0	1	2
87. Montre des changements soudains d'humeur et d'émotions	0	1	2
88. Boude beaucoup	0	1	2
89. Méfiant(e)	0	1	2
90. Dit des gros mots ou des obscénités	0	1	2
91. Parle de se tuer	0	1	2
92. Parle ou marche durant son sommeil (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2

93. Parle beaucoup trop	0	1	2
94. Taquine beaucoup	0	1	2
95. Fait des crises de colère ou s'empporte facilement	0	1	2
96. Pense beaucoup trop aux questions sexuelles	0	1	2
97. Menace les gens	0	1	2
98. Suce son pouce	0	1	2
99. Fume du tabac ou des cigarettes	0	1	2
100. A des problèmes de sommeil (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
101. Fait l'école buissonnière, manque l'école	0	1	2
102. Peu actif(ve), lent(e) ou manque d'énergie	0	1	2
103. Malheureux(se), triste ou déprimé(e)	0	1	2
104. Anormalement bruyant(e)	0	1	2
105. Prend des drogues pour des raisons non médicales (ne pas inclure l'alcool ou le tabac) (<i>décrivez</i>) : _____	0	1	2
106. Fait des actes de vandalisme	0	1	2
107. Fait pipi dans sa culotte	0	1	2
108. Fait pipi au lit la nuit	0	1	2
109. Pleurnichard(e)	0	1	2
110. Voudrait bien être de l'autre sexe	0	1	2
111. Replié(e) sur lui/elle-même, ne se lie pas aux autres	0	1	2
112. S'inquiète	0	1	2
113. Merci de préciser, ici, toute difficulté présentée par votre enfant et non évoquée dans cette liste : _____ _____ _____	0 0 0	1 1 1	2 2 2

Annexe 3 : Protocole d'étude des syncinésies

NOM : _____

DATE : _____

PRENOM : _____

DATE DE NAISSANCE : _____

LATÉRALITE (*main d'écriture*) : D G

Procédure :

Mettre l'enfant debout.

Lui demander, en lui faisant la démonstration, de :

- *laisser tomber un bras (celui qu'il souhaite) le long du corps ;*
- *fléchir l'autre bras et opposer successivement au pouce chacun des 4 doigts de la main (dans l'ordre index – majeur – annulaire – auriculaire) ;*
- *répéter l'opposition 2-3 fois ;*
- *observer les mouvements des doigts de la main non mobilisée et les coter (0 = pas de mouvements ; 1 = petits mouvements des doigts ; 2 = mouvements importants des doigts) ;*
- *même épreuve avec la main controlatérale.*

MAIN DROITE : __ /2 (ordre de passation)

MAIN GAUCHE : __ /2

Echec (E) / Réussite (R)	
Présence de syncinésies (Oui / Non) au niveau de la main gauche	
Intensité des syncinésies (0 / 1 / 2) au niveau de la main gauche	

Echec (E) / Réussite (R)	
Présence de syncinésies (Oui / Non) au niveau de la main droite	
Intensité des syncinésies (0 / 1 / 2) au niveau de la main droite	

Observations : (*verbalise, s'aide de l'autre main, regarde sa main, syncinésies buccales, etc.*)

Difficultés motrices, cognitives et comportementales chez les enfants et adolescents atteints de Neurofibromatose de type 1 (maladie de von Recklinghausen)

Les données de la littérature concernant les difficultés cognitives et comportementales dans la Neurofibromatose de type 1 (NF1) sont nombreuses avec des résultats parfois contradictoires. Après une revue de la littérature, ce travail de recherche : (i) décrit les difficultés comportementales, cognitives et motrices chez 78 patients atteints de NF1, âgés de 5 à 18 ans, au moyen de questionnaires aux parents (qualité de vie, impact de la maladie, difficultés des parents eux-mêmes, *Conners*, *BRIEF*, *CBCL*), et d'une évaluation de l'efficacité intellectuelle et neuropsychologique détaillée ; (ii) analyse les relations entre les aspects cliniques, comportementaux, neuropsychologiques et l'imagerie (présence ou non d'« Objets Brillants Non Identifiés » caractéristiques de la NF1). Les résultats montrent que, malgré une qualité de vie plutôt bonne et un faible impact de la maladie, les difficultés d'apprentissage, les troubles attentionnels et l'anxiété de l'enfant constituent les principales sources d'inquiétude des parents. Les questionnaires sont corrélés entre eux et ils sont peu liés aux tests neuropsychologiques. La présence de difficultés cognitives spécifiques, en particulier visuo-spatiales et en motricité fine, est confirmée. Aucune relation n'a pu être établie entre la neuropsychologie et l'imagerie. Les difficultés neuropsychologiques sont plus sévères dans les formes familiales que sporadiques.

Mots clés : Neurofibromatose de type 1 – Enfant – Neuropsychologie – Comportement – Questionnaires aux parents

Motor, cognitive, and behavioral difficulties in children and adolescents with Neurofibromatosis type 1 (Von Recklinghausen Disease)

Cognitive and behavioral difficulties are common in children with Neurofibromatosis type 1 (NF1), however findings concerning the specific neuropsychological and behavioral profile as well as the association of these difficulties with clinical manifestations and brain imagery abnormalities are often contradictory. After a literature review, the present study: (i) describes behavioral, cognitive, and motor difficulties in 78 patients with NF1, aged 5 to 18 years, using parental questionnaires (quality of life, impact of illness, parental difficulties, *Conners*, *BRIEF*, *CBCL*), and tests of intellectual efficiency and specific neuropsychological functions; (ii) examines the relationships between clinical, behavioral, neuropsychological and imaging findings (presence or absence of "Unidentified Bright Objects" UBOs, characteristic feature of NF1). Learning disabilities, despite relatively good report of quality of life, attention disorders and child anxiety were the main parental concerns. All parental questionnaires were strongly intercorrelated, and associated with an overall positive or negative parental attitude during the interview with the psychologist. Parental concerns were only weakly related to neuropsychological tests. The presence of specific cognitive difficulties, particularly in visuospatial and fine motor skills, was confirmed. Imaging data were not associated with neuropsychological scores. Cognitive difficulties were more important in familial than sporadic forms.

Keywords: Neurofibromatosis type 1 – Child – Neuropsychology – Behavior – Parental questionnaires