

ÉCOLE DOCTORALE SST

UMRS INSERM 930

« Imagerie et cerveau »

THÈSE présentée par :

Camille CHABERNAUD

soutenue le : **24 février 2010**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université François - Rabelais**

Discipline/ Spécialité : Sciences de la vie

**Caractérisation des troubles cognitifs dans
la Neurofibromatose de type 1 :
Etude des relations avec les hamartomes
cérébraux**

THÈSE dirigée par :

Monsieur CASTELNAU Pierre

Professeur, université François -Rabelais, Tours

RAPPORTEURS :

Monsieur RAMUS Franck

Chargé de Recherche, CNRS

Monsieur CHAIX Yves

Professeur, université Paul Sabatier, Toulouse 3

JURY:

Madame GOMOT Marie

Chargé de Recherche, INSERM

Madame TULLER Laurie

Professeur, université François-Rabelais, Tours

Madame BILLARD Catherine

PH, HDR, CHU Bicêtre

Monsieur RAMUS Franck

Chargé de Recherche, CNRS

Monsieur CHAIX Yves

Professeur, université Paul Sabatier Toulouse 3

Monsieur CASTELNAU Pierre

Professeur, université François – Rabelais, Tours

Remerciements

Ce travail de thèse n'aurait pu aboutir sans le concours, les conseils et le soutien de nombreuses personnes auxquelles s'adressent mes remerciements.

Je remercie en premier lieu mon directeur de thèse, le Pr Castelnau, pour sa grande disponibilité et le soutien sans faille qu'il m'a témoigné tout au long de ces années et grâce à qui de nombreux projets ont pu voir le jour.

Merci à Mr Dubois et Mme Henrion, de l'association Neurofibromatoses et Recklinghausen, pour avoir soutenu financièrement ce projet et m'avoir permis de le mener à bien. Merci également à toutes les familles et les enfants qui ont accepté de participer à ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à l'équipe de neuroradiologues sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour : Jean-Philippe Cottier, Dominique Sirinelli, M Boscq, Catherine Sembely, Laurent Barantin et Charlotte Barbier. Merci également au concours des neuropsychologues Géraldine Deseille-Turlotte et Florence Brault.

Je remercie Sylvie Chalon et Denis Guilloteau de m'avoir accueillie et permis de réaliser ce travail au sein de l'équipe « Neurotransmission » de l'unité INSERM 930.

Je tiens également à remercier Bruno Giraudeau (CIC) pour avoir guidé notre projet de PHRC et Philippe Bertrand pour ses conseils statistiques avisés.

Merci à Florence Paillard pour ses conseils et ses corrections minutieuses des manuscrits. Merci également à Yves Chaix et Catherine Billard pour leurs relectures contributives.

Je remercie toute l'équipe du centre de référence des Troubles du langage et des Apprentissages du CHU Clocheville, en particulier Marie-Anne Barthez qui m'y a chaleureusement accueillie ainsi que Marie-Thérèse Vasseur, Patricia Vernay et Joëlle Quinqueneau pour leur aide précieuse. Merci également aux infirmières et aide-soignantes de l'hôpital de jour.

Merci à Mesdames et Messieurs les membres du jury, pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

J'adresse enfin mes remerciements à mes proches, en particulier Emilie et Jérôme ainsi qu'à ma famille pour leur soutien, leur présence et leurs encouragements.

Résumé en français

La Neurofibromatose de type 1 (NF1) est une des maladies génétiques les plus fréquentes. Elle peut s'accompagner de complications variées, parmi lesquelles les déficits cognitifs et les troubles d'apprentissage qui concerne 1 enfant atteint sur 2. Les enfants porteurs de NF1 présentent également dans 43 à 79% des cas des hyperintensités cérébrales en IRM que l'on nomme Objets brillants non Identifiés (OBNI) du fait de leur caractère et de leur nature encore méconnus. La forte prévalence des OBNI et des troubles d'apprentissage chez l'enfant atteint de NF1 a conduit à supposer l'existence d'une liaison statistique, voire causale, entre les OBNI et les déficits cognitifs. Une telle relation a été mise en évidence à plusieurs reprises mais, plus récemment, c'est la localisation des OBNI qui a fait l'objet de travaux significatifs. Les OBNI peuvent en effet être localisés dans le cervelet, le tronc cérébral ou encore les hémisphères cérébraux, mais ils se situent majoritairement dans les ganglions de la base (GB). Or, la localisation des OBNI dans ces structures semble pouvoir être mise en relation avec les difficultés cognitives. Dans ce travail, nous avons étudié les OBNI situés dans les GB à travers différents axes d'études : un axe cognitif avec deux objectifs : la comparaison des profils cognitifs d'enfants atteints de NF1 et porteurs ou non d'OBNI et l'étude plus spécifique du profil cognitif des enfants porteurs d'OBNI dans la région des GB. Le second axe d'étude concernait l'analyse de la composition métabolique des différentes structures des GB chez les enfants atteints de NF1 et porteurs ou non d'OBNI. Enfin, le troisième objectif reposait sur l'étude des corrélations entre les performances cognitives et les variations métaboliques identifiées dans les GB.

Nos résultats apportent des arguments nouveaux quant à l'implication des GB dans les déficits cognitifs dans la NF1, particulièrement chez les patients présentant des OBNI dans ces structures. Nos données, couplées aux données de la littérature, permettent de formuler des hypothèses originales sur la physiopathologie des troubles cognitifs dans la NF1. Nos résultats suggèrent également la mise en évidence de marqueurs de dépistage précoce des difficultés cognitives dans cette pathologie y compris chez l'enfant.

Mots clés : Neurofibromatose de type 1, enfant, ganglions de la base, cognition, objets brillants non identifiés, spectroscopie par résonance magnétique

Résumé en anglais

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most frequent genetic disease. Several complications may occur but cognitive deficits and learning disabilities represent the main complication during childhood. Furthermore, 43 to 79% of children exhibit T2-weighted hyperintensities on brain magnetic resonance imaging. These signals are usually called Unidentified Brights Objects (UBO) because their nature remains unclear. The high prevalence of UBO and learning disabilities in children with NF1 suggests a relationship between UBO presence and the cognitive disorders. Such relationship was shown several times but more recently, the location of UBO was shown to be a significant parameter associated with the cognitive troubles. UBO are located in brainstem, cerebellum or cerebral hemispheres but they are mostly located in the basal ganglia (BG), which are structures highly associated with cognitive functions.

In this study, we analyzed a population of NF1 children and we focussed on their cognitive capacities. We compared the cognitive profiles of NF1 children with or without UBO, and more specifically, the cognitive profile of those carrying BG UBO. The second aspect concerned the metabolic analysis of different areas in the BG in our population through Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). Finally, we studied the correlations between the cognitive performances and the metabolic variations identified in the BG of these children with NF1.

Our results brought new arguments about the BG involvement in the cognitive deficits in NF1, mostly in patients carrying UBO in this cerebral area. Our data, combined with the literature, lead to propose original hypothesis about the physiopathology of the cognitive disorders in NF1. This study also suggests that markers of early detection for cognitive impairment are available in this disease since childhood through MRS.

Key words : Neurofibromatosis type 1, children, basal ganglia, cognition, unidentified bright objects, spectroscopic resonance imaging

Abréviations

Général

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AS	Apparentés Sains
Cho	Choline
CIM-10	Classification Internationale des Maladies
Cre	Créatine
CTV	Contrôles Tout Venant
DSM-IV	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FE	Fonctions executives
GAP	GTPase-activating protein
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IS	Imagerie Spectroscopique
MP	Maladie de Parkinson
mI	Myoinositol
NAA	N-Acetyl-Aspartate
NF1	Neurofibromatose de type 1
NIH	National Institute of health
OBNI	Objet Brillant Non Identifié
QIP	Quotient Intellectuel de Performance
QIT	Quotient Intellectuel Total
QIV	Quotient Intellectuel Verbal
SRM	Spectroscopie par Résonance Magnétique
TA	Trouble d'Apprentissage
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TEP	Tomographie par Emission de positrons
TSA	Trouble Spécifique des Apprentissages

Anatomie

AMS	Aire Motrice Supplémentaire
CA	Cortex Cingulaire Antérieur
Caud DL	Noyau Caudé Dorsolatéral
Caud VM	Noyau Caudé Ventromédian
Caud	Noyau Caudé
GB	Ganglions de la Base
GODM	Globus Pallidus Dorsomédian
GP	Globus Pallidus
GPe	Globus Pallidus externe
GPi	Globus Pallidus interne
GPM	Globus Pallidus Médian
GPRL	Globus Pallidus Rostrolatéral
M	Cortex Moteur primaire
NA	Noyau Acumbens
NDM	Noyau Dorsomédian
NLD	Noyau Latéral Postérieur
NLP	Noyau Latéral Dorsal
NVA	Noyau Ventral Antérieur
NVL	Noyau Ventral Latéral
NVM	Noyau Ventromédian
NVPL	Noyau Ventral Postérieur Latéral
OL	Cortex Orbitofrontal
OM	Cortex Oculomoteur
PFDL	Cortex préfrontal dorsolatéral
PM	Cortex prémoteur
PP	Cortex pariétal postérieur
Put	Putamen
SNr	Substance Noire reticulata
STN	Noyau Subthalamique
VPM	noyau Ventral Postérieur Médial

Tests et questionnaires

AP	Applied problems
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BNT	Boston Naming Test
CBCL	Child Behavior Check List
CCT	Children's Category Test
CELF-R	Clinical Evaluation of Language Fundamentals-Revised
CPT	Continuous Performance Test
CVLT	California Verbal Learning Test
DICA	Diagnostic Interview for Children and Adolescents
DTVP	Developmental Test of Visual Perception
FRT	Facial Recognition Test
FT	Finger Tapping
GJT	Grammatically Judgement Test
GORT	Gray Oral Reading Test
GP	Grooved Pegboard
JLO	Judgment Line Orientation
K-SADS	Kiddies-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children
LWID	Letter Word Identification
MC	Math Calculation
NARA	Neale Analysis of Reading Ability
NART	National Adult Reading Test
NVSRT	Non Verbal Selective Reminding Test
PANESS	Physical and Neurological Examination of Subtle Signs
PC	Passage Comprehension
RAN	Rapid Automatized Naming
RD	Recognition Discrimination
ROF	Rey Osterrieth Figure
SB-IV QR	Stanford Binet Intelligence Scale-Fourth
SGWRT	Schonell Graded Word Reading Test
SMT	Sternberg Memory Task

SRI	Standard Reading Inventory
TEAch	Test of Everyday Attention for Children
TEMA	Test of Early Math Ability
TMT	Trail Making Test
TOL	Tour Of London
TOVA	Test of Variables of Attention
TOWL	Test of Written Language
TT	Token Test
TVPS	Test of Visual Perceptual Skills
VMI	Test of visual Motor Integration
VSRT	Verbal Selective Reminding Test
WA	Word Attack
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WIAT	Wechsler Individual Achievement Test
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale-Revised
WRAM	Wide Range Assessment of Memory and Learning
WRAT	Wide range Achievement Test

Table des matières

Remerciements	3
Résumé en français	4
RÉSUMÉ EN ANGLAIS	5
Liste des tableaux	14
Liste des figures	15
Liste des communications affichées et orales	16
INTRODUCTION	18
PREMIERE PARTIE: ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	20
I. LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 (NF1)	21
1.1 Critères diagnostiques	21
1.2 Aspects génétiques	23
1.3 Complications de la NF1	23
1.3.1 Complications neurologiques	23
1.3.2 Complications ophtalmologiques	24
1.3.3 Complications cutanées	24
1.3.4 Complications orthopédiques	25
1.3.5 Autres complications	25
1.4 Prise en charge des patients	26
II. TROUBLES D'APPRENTISSAGE ET DIFFICULTES COGNITIVES DANS LA NF1	27
2.1 Efficience intellectuelle globale	28
2.1.1 Retard mental dans la NF1	28
2.1.2 Efficience globale	29
2.2 Compétences visuo-spatiales et visuo-constructives	30

2.2.1	Capacités visuo-spatiales	30
2.2.2	Compétences visuo-motrices, motrices et visuo-constructives	32
2.3	Fonctionnement exécutif	34
2.4	Capacités attentionnelles	38
2.5	Fonctionnement mnésique	42
2.5.1	Mémoire à long terme	42
2.5.2	Mémoire à court terme/ mémoire de travail	42
2.6	Langage oral	43
2.7	NF1 et troubles d'apprentissage	44
2.7.1	Troubles du langage écrit	45
2.7.1.1	Lecture	45
2.7.1.2	Compréhension	47
2.7.1.3	Orthographe	47
2.7.2	Troubles du calcul	48
2.8	Prévalence estimée des troubles d'apprentissage dans la NF1	50
2.9	Profil neuropsychologique des enfants atteints de NF1 vs ceux avec troubles d'apprentissage	51

III. LES OBJETS BRILLANTS NON IDENTIFIES (OBNI): VERS UN MARQUEUR DE DEPISTAGE PRECOCE ?

3.1	Considérations générales sur les OBNI	54
3.2	Histoire naturelle des OBNI	54
3.3	Nature et composition des OBNI	55
3.3.1	Corrélat neuropathologiques	55
3.3.2	Etudes métaboliques	56
3.3.2.1	Tomographie par émission de positrons	56
3.3.2.2	Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire	57
3.3.3	Architecture microstructurale	60
3.4	Relations entre OBNI et fonctionnement cognitif	62
3.4.1	Relations entre nombre d'OBNI et les performances cognitives	62
3.4.2	Relations entre volume des OBNI et performances cognitives	63
3.4.3	La présence des OBNI : un facteur explicatif des difficultés cognitives ?	63
3.4.4	La localisation des OBNI : vers une hypothèse explicative plus sensible ?	64
3.4.4.1	Nombre de régions affectées par les OBNI	64

IV. GANGLIONS DE LA BASE, OBNI ET NF1 : QUELLES IMPLICATIONS ? 71

4.1 Introduction 71

4.2 Le système des ganglions de la base 71

4.2.1 Organisation anatomique des ganglions de la base 71

4.2.1.1 Connexions afférentes des ganglions de la base 72

4.2.1.2 Connexions efférentes des ganglions de la base 73

4.2.2 Anatomie fonctionnelle des ganglions de la base 74

4.2.2.1 Le modèle à double circuit 74

4.2.2.2 Le modèle à cinq circuits parallèles 75

4.2.2.3 Le modèle des trois territoires fonctionnels distincts 77

4.2.3 Place et rôle du thalamus dans les réseaux cortico-striataux 78

4.2.4 Complexe thalamo-strié et cognition 81

4.3 Le dysfonctionnement thalamo-strié contribue-t-il aux troubles cognitifs dans la NF1 ? 82

DEUXIEME PARTIE : ETUDES EXPERIMENTALES 84

I. PRESENTATION ET PROBLEMATIQUE 85

II. ARTICLE 1 87

Relations entre les objets brillants non identifiés thalamo-striés et les déficits cognitifs chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 87

III. ARTICLE 2 103

Imagerie spectroscopique des ganglions de la base dans la Neurofibromatose de type 1: corrélations avec les objets brillants non identifiés 103

IV. ARTICLE 3 132

Etude en spectroscopie par résonance magnétique des corrélations métaboliques et cognitives chez l'enfant atteint de Neurofibromatose de type 1 132

V. DISCUSSION 154

5.1 Analyses cognitives et par IRM morphologique 154

5.1.1	Analyse du fonctionnement cognitif d'une population d'enfants atteints de NF1	154
5.1.2	Les OBNI comme facteur de risque de dysfonctionnement cognitif	155
5.1.3	Limites de la méthodologie expérimentale	158
5.2	Analyse par imagerie spectroscopique	159
5.2.1	Spectroscopie mono ou multivoxel	159
5.2.2	Caractéristiques métaboliques des ganglions de la base dans la NF1 : reflet d'un dysfonctionnement myélinique ?	159
5.2.3	Limites de la méthodologie expérimentale	161
5.3	Recherche de corrélations entre les données métaboliques et cognitives	162
5.3.1	Profil des patients avec et sans OBNI	162
5.3.2	Répercussions en pratique clinique : méthode de dépistage non invasif	164
5.3.3	Limites de la méthodologie expérimentale	165
5.4	Limites générales de l'étude	165
5.5	Physiopathologie des troubles cognitifs dans la NF1 : hypothèses	165
5.4.1	Hypothèse des boucles cortico-sous-corticales	166
5.4.2	Hypothèse démyélinisante	169
VI.	Conclusions et perspectives	170
BIBLIOGRAPHIE		173
ANNEXE 1		189
ANNEXE 2		196
ANNEXE 3		207

Liste des tableaux

Tableau 1: Critères diagnostiques de la NF1	21
Tableau 2 : Revue de la littérature des études ayant examiné les troubles d'apprentissage dans la NF1.	50
Tableau 3 : Revue de la littérature des études en SRM monovoxel et multivoxel.	59
Tableau 4 : Revue des travaux ayant étudié les associations entre la présence, le nombre et/ou la localisation des OBNI et les performances cognitives dans la NF1.....	68

Liste des figures

Figure 1: Tâches café au lait	22
Figure 2: Neurofibromes	22
Figure 3: Gliomes des voies optiques	24
Figure 4: Neurofibromes cutanés	25
Figure 5: Pseudarthrose du tibia.....	25
Figure 6: Judgment of Line Orientation (JLO)	31
Figure 7: Rey Osterrieth Figure (ROF)	33
Figure 8: Tour Of London (TOL)	36
Figure 9: Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	37
Figure 10: Visualisation des OBNI par IRM cérébrale.....	53
Figure 11: Spectroscopie : spectre résultant de l'analyse d'une région anatomique	58
Figure 12: Exemple d'application de la DTI : Accident Vasculaire Cérébral de moins de 3 heures	61
Figure 13 : Représentation anatomique des ganglions de la base	72
Figure 14 : Organisation des afférences reçues par les ganglions de la base.....	73
Figure 15 : Organisation anatomique des efférences des ganglions de la base.....	74
Figure 16 : Modèle à deux voies	75
Figure 17 : Modèle d'organisation parallèle des ganglions de la base à 5 voies	76
Figure 18 : Représentation anatomique du thalamus et des ganglions de la base.....	78
Figure 19 : Schéma illustrant les principaux noyaux thalamiques et leurs efférences.....	80
Figure 20: Représentation schématique d'un OBNI au sein des ganglions de la base.....	167
Figure 21: Schéma illustrant les subdivisions du lobe frontal	167
Figure 22 : Représentation schématique des hypothèses à l'origine des troubles cognitifs dans la NF1.....	172

Liste des communications affichées et orales

Communications orales

1. C. Chabernaud, D. Sirinelli, L. Barantin, J. Cottier, G. Deseille-Turlotte, C. Sembely, B. Giraudeau, C. Barbier, P. Castelnau - Basal ganglia T2-Hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1: relationship to cognitive functioning – 13th European Neurofibromatosis Meeting. **Killarney**, Ireland – November 2008.

2. C. Chabernaud, D. Sirinelli, C. Barbier, J-P. Cottier, L. Barantin, B. Giraudeau, G. Deseille-Turlotte, P. Castelnau. UBO influence on learning disorders in Neurofibromatosis (NF1). Congrès annuel de la Société Pédiatrique de langue française, **Nantes**, France – 4-6 Juin 2008.

Communications affichées

1. C. Chabernaud, D. Sirinelli, L. Barantin, J. Cottier, G. Deseille-Turlotte, C. Sembely, B. Giraudeau, C. Barbier, P. Castelnau – Influence des OBNI sur les troubles cognitifs dans la NF1. Congrès annuel de la Société française de Neurologie Pédiatrique, **Rouen**, France – Janvier 2009.

2. C. Barbier, J-P Cottier, L. Barantin, C. Chabernaud, D. Sirinelli, P. Castelnau, D. Herbreteau – Imagerie spectroscopique des ganglions de la base dans la Neurofibromatose de type 1: correlations avec les Objets Brillants Non Identifiés. Congrès annuel de la société française de Neuroradiologie, **Paris**, France – Avril 2008.

3. C. Chabernaud, D. Sirinelli, L. Barantin, J. Cottier, G. Deseille-Turlotte, C. Sembely, B. Giraudeau, C. Barbier, P. Castelnau - Influence des OBNI sur les troubles cognitifs dans la NF1. Journée de Recherche Annuelle, Universités **Tours-Poitiers**, France – Juin 2008.

4. C. Chabernaud, D. Sirinelli, L. Barantin, J. Cottier, G. Deseille-Turlotte, C. Sembely, B. Giraudeau, C. Barbier, P. Castelnau - Basal ganglia T2-Hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1: relationship to cognitive functioning – 36th Annual Meeting of the International Neuropsychology Society. **Hawaii**, USA – February 2008.

P. Castelnau, C. Chabernaude, C. Barbier, L. Barantin, D. Sirinelli, J.P. Cottier. Influence des obni sur les troubles d'apprentissages dans la NF1: étude par IRM spectroscopique cérébrale chez l'enfant. 38ème Réunion de la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique. **Genève**, Suisse — Mars 2010.

Introduction

Ce travail de thèse, d'une durée de trois ans, trouve sa source dans la rencontre quotidienne, au sein de consultations neuropédiatriques, d'une des pathologies génétiques les plus fréquentes, la Neurofibromatose de type 1 (NF1).

Au sein du service de Neuropédiatrie de l'hôpital Clocheville du CHU de Tours, le Centre de Compétence Neurofibromatoses Tours-Poitiers-Limoges prend en charge et assure le suivi d'enfants souffrant de cette pathologie depuis de nombreuses années.

De cette confrontation régulière à la pathologie et à l'ensemble des complications qu'elle entraîne, en particulier les difficultés d'apprentissage, est née l'émergence d'une thématique de recherche destinée à mieux comprendre la pathogenèse des troubles cognitifs dans la NF1 afin de développer les prises en charge les mieux adaptées le plus précocement possible.

De par ma formation initiale de neuropsychologue et l'expérience acquise progressivement auprès d'enfants souffrant de troubles développementaux, c'est donc naturellement que j'ai porté grand intérêt à cette thématique, à l'origine de mon travail de thèse.

Les recherches menées sur la NF1 et dirigées par le Pr Castelnau sont développées au sein de l'équipe « Neurotransmission » et s'inscrivent dans le cadre de l'unité INSERM 930-CNRS ERL 3106 « Imagerie et Cerveau » de l'université de Tours.

Ce travail s'est déroulé dans le cadre d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) sous l'égide de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Tours et avec le soutien du Centre d'Investigation Clinique (CIC-INSERM 202). Il a également bénéficié de l'appui de l'Association Neurofibromatoses et Recklinghausen (ANR).

Première partie:
Analyse bibliographique

I. La Neurofibromatose de type 1 (NF1)

La Neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante que l'on appelle également maladie de Von Recklinghausen du nom du médecin Allemand Friedrich Daniel Von Recklinghausen qui en fit la première description en 1882 (Von Recklinghausen, 1882). Avec un cas pour 3500 naissances, elle représente l'une des affections génétiques les plus fréquentes. Les manifestations cliniques de la maladie sont aujourd'hui bien connues, bien que leur évolution à l'échelle individuelle reste, de par leur diversité, imprévisible.

1.1 Critères diagnostiques

Le diagnostic de la NF1 repose sur sept critères cardinaux définis lors de la conférence de consensus du National Institute of Health en 1987 (Table 1). La présence de deux de ces signes chez un même individu permet de confirmer le diagnostic. Les signes cliniques les plus fréquents concernent les taches café au lait, les lentigines et les neurofibromes qui apparaissent généralement avant 6 ans et permettent donc de poser un diagnostic précoce.

1. Un apparenté du premier degré atteint	Parent, fratrie ou enfant
2. Au moins 6 taches café au lait - >0,5 cm avant la puberté - >1,5cm après la puberté	Critère presque toujours présent de façon précoce (voir figure 1)
3. Au moins deux neurofibromes ou un neurofibrome plexiforme	Tumeurs bénignes sous-cutanées apparaissant généralement pendant l'adolescence (voir figure 2). Les neurofibromes plexiformes, présents à la naissance, peuvent se développer à l'adolescence et se transformer en tumeur maligne dans certains cas.
4. Lentigines axillaires ou inguinales	Tâches café au lait de petite taille souvent localisées dans les plis axillaires
5. Gliome du nerf optique	Tumeur intracrânienne localisée sur les nerfs et/ou le chiasma optique
6. Au moins deux nodules de Lisch	Hamartomes iriens asymptomatiques
7. Une lésion osseuse caractéristique	Dysplasie des os longs, généralement le tibia ; dysplasie vertébrale ; dysplasie des ailes sphénoïdes

Tableau 1: Critères diagnostiques de la NF1

D'après la conférence de consensus du NIH, 1987



Figure 1: Tâches café au lait

(Source: <http://maladiesrares.oldiblog.com/?page=lastarticle&id=1462295>)

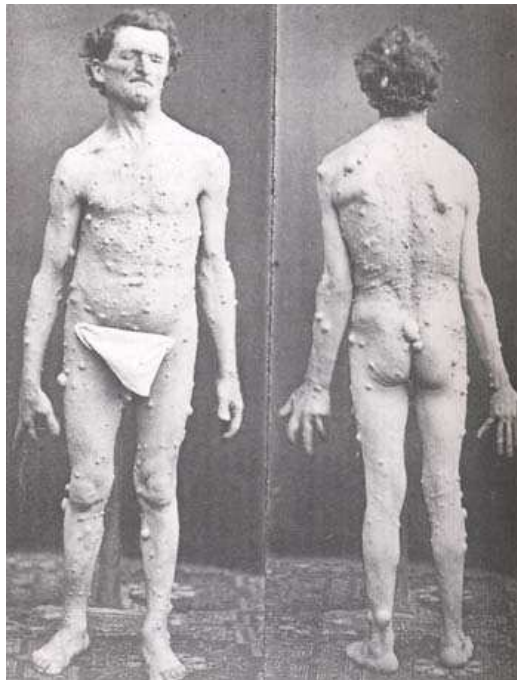


Figure 2: Neurofibromes

(Illustration originale de Von Recklinghausen, 1882)

1.2 Aspects génétiques

La NF1, maladie au caractère autosomique dominante, se traduit par un risque de transmission de 50% du parent malade à ses enfants. Si les formes familiales sont fréquentes, les mutations de novo représentent 30 à 50% des cas.

Le gène NF1 a été localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2. Le produit de ce gène, la neurofibromine, appartient à la famille des protéines GAP (GTPase-activating protein), qui interagissent avec les protéines Ras pour réguler la croissance et la différenciation cellulaire. L'identification de mutations des allèles du gène NF1 dans les tumeurs malignes et les neurofibromes a conduit à considérer le gène NF1 comme un gène suppresseur de tumeur (Legius et al., 1993 ; Shannon et al., 1994). Il reste néanmoins à déterminer si la perte des allèles du gène NF1 est associée aux différentes manifestations de la maladie. La compréhension de cette problématique représente probablement un des enjeux majeurs des recherches génétiques dans la NF1.

1.3 Complications de la NF1

En marge des signes cliniques précédemment décrits, de nombreuses complications peuvent apparaître au décours de la maladie. Bien que la pénétrance de la maladie soit pratiquement complète à l'âge de 8 ans, des symptômes associés peuvent se manifester tout au long de la vie et rendent la variabilité clinique très importante.

1.3.1 Complications neurologiques

La complication la plus fréquente concerne les troubles d'apprentissage, qui apparaissent dans 30 à 65% des cas selon les études (Cutting et Denckla, 2003). Cet aspect ne sera pas développé ici et fera l'objet du prochain chapitre (p 27). L'IRM cérébrale des enfants atteints de NF1 montre des hypersignaux en séquence T2 appelés Objets Brillants Non identifiés (OBNI) car leur nature et leur fonction restent aujourd'hui incertaines. Une analyse approfondie des caractéristiques associées aux OBNI est décrite dans le chapitre 3 (p 53). Parmi les autres complications neurologiques associées à la NF1, l'hydrocéphalie (2% des cas) et l'épilepsie (2,4% des cas) ont été parfois retrouvées mais restent rares (Friedman & Birch, 1997).

1.3.2 Complications ophtalmologiques

Le gliome des voies optiques (figure 3) représente la principale complication ophtalmologique associée à la NF1. Cette tumeur généralement bénigne est la plupart du temps située sur le chiasma optique. Seuls 1,3 à 5% des gliomes sont symptomatiques selon les études (Friedman & Birch, 1997 ; Bonnemaïson et al., 2006). Toutefois, dans la majorité des cas, ils sont peu évolutifs et peuvent même parfois régresser de façon spontanée.

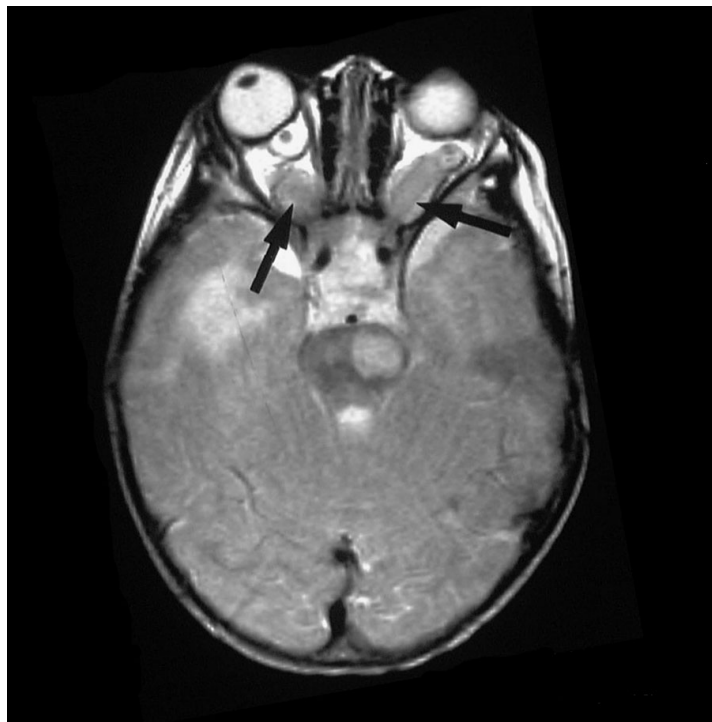


Figure 3: Gliomes des voies optiques

D'après <http://emedicine.medscape.com/article/342500-media>

1.3.3 Complications cutanées

Les neurofibromes peuvent apparaître sous forme cutanée, sous-cutanée ou plexiforme. Ils sont habituellement asymptomatiques mais peuvent être source de complications esthétiques importantes caractérisées par des déformations parfois spectaculaires dont la localisation est variable (Figure 4).



Figure 4: Neurofibromes cutanés

D'après Pinson & Wolkenstein (2005)

1.3.4 Complications orthopédiques

Les manifestations orthopédiques sont le plus souvent représentées par la présence d'une scoliose dont le caractère est en général peu évolutif. Les scolioses majeures restent rares (moins de 5% des cas, Pinson & Wolkenstein, 2005) et nécessitent dans ce cas un traitement chirurgical. Les pseudarthroses sont également décrites dans 1 à 3% des cas et sont essentiellement représentées par une pseudarthrose du tibia, dont le traitement est souvent long et difficile (Figure 5).



Figure 5: Pseudarthrose du tibia

D'après Sakamoto et al. (2008)

1.3.5 Autres complications

Les autres manifestations cliniques associées à la NF1 concernent les troubles cardiovasculaires dont l'hypertension artérielle représente la principale complication. Enfin, les neurofibromes peuvent être à l'origine de mécanismes compressifs qui entraînent une série de complications internes des systèmes digestifs, pulmonaires ou urinaires.

1.4 Prise en charge des patients

Nous voyons que la NF1 entraîne des complications nombreuses et variées, dont les manifestations et l'évolution sont imprévisibles. Le caractère imprédictible de la maladie nécessite donc un suivi régulier multidisciplinaire à vie adapté à l'âge du patient. Il n'existe pas de traitement de la NF1, seuls les traitements des complications les plus graves et invalidantes sont proposés et leur détection précoce représente donc un enjeu majeur pour proposer la prise en charge la mieux adaptée. De par le caractère variable des manifestations associées à la NF1, la surveillance régulière et le traitement éventuel des complications constituent donc actuellement les recommandations de prise en charge de la maladie.

II. Troubles d'apprentissage et difficultés cognitives dans la NF1

Les difficultés d'apprentissage représentent la complication la plus fréquente de la NF1 avec une prévalence de 30 à 65% selon les études (Cutting & Denckla, 2003), soit 3 à 4 fois plus que dans la population normale. Les troubles d'apprentissage (TA) font référence aux difficultés que peut rencontrer un enfant dans les acquisitions académiques, c'est à dire ayant trait à la lecture, l'orthographe ou les mathématiques. Il n'existe pas de définition consensuelle du trouble d'apprentissage, même si les critères diagnostiques issus de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) et du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-IV) présentent deux caractéristiques communes à l'origine de leur identification:

- Un critère de « discrepancy » ou discordance qui se traduit par des performances nettement inférieures¹ à des tests standardisés (de lecture, d'orthographe ou d'arithmétique) compte-tenu de l'âge chronologique et du niveau intellectuel.
- Un critère d'exclusion qui implique que les TA ne peuvent être identifiés en présence d'un retard mental (CIM-10 et DSM-IV), d'un déficit sensoriel ou d'une carence éducative (CIM-10).

En outre, selon les deux classifications, les troubles doivent interférer de façon significative avec la réussite scolaire ou les activités courantes de la vie quotidiennes. Notons enfin que les troubles spécifiques des apprentissages sont dissociés des troubles mixtes ou non spécifiés : un trouble spécifique concerne le dysfonctionnement d'un apprentissage en particulier (*ie*

¹ Les termes « Nettement inférieures » renvoient à une performance qui se situe à au moins 2 écart-types en dessous du niveau attendu (*ie* compte-tenu de l'âge chronologique et du niveau intellectuel) selon la CIM-10 et à au moins 2 écart-types ou dans certains cas 1 à 1,5 écart-types selon le DSM-IV.

lecture, calcul ou orthographe) tandis que les troubles non spécifiés regroupent les dysfonctionnements dans au moins deux catégories d'apprentissage.

A travers ces critères diagnostiques, il est donc implicitement spécifié que si un enfant présente des performances significativement inférieures à une épreuve de lecture par exemple, il n'en reste pas moins compétent dans tous les autres secteurs académiques. C'est donc que des déficits cognitifs sous-jacents expliquent l'échec spécifique de l'apprentissage du langage écrit. Les recherches actuelles tendent de plus en plus à identifier ces mécanismes cognitifs perturbés à l'origine des TA. Cette approche est par ailleurs également favorisée dans la compréhension des phénotypes cognitifs associés aux pathologies génétiques, notamment dans la NF1.

Le constat d'une forte occurrence des TA dans la NF1 a donc naturellement amené les auteurs à s'intéresser au profil des troubles associés à la maladie : s'agit-il de troubles spécifiques des apprentissages? Sont-ils comparables à ceux habituellement identifiés dans la population générale ? Quels sont les processus cognitifs perturbés associés à ces TA ? Nous proposons dans ce chapitre de faire l'état des lieux des études sur ce sujet et de présenter les données actuelles concernant le profil cognitif et les TA associés à la NF1.

2.1 Efficience intellectuelle globale

2.1.1 Retard mental dans la NF1

Le retard mental se définit comme une efficience intellectuelle globale inférieure à au moins deux écart-types de la moyenne (*ie* Quotient Intellectuel Total (QIT) <70), bien que les classifications internationales des troubles mentaux (CIM10 et DSM-IV) en distinguent des degrés de sévérité. Les premières études concernant le retard mental dans la NF1 en objectivaient une prévalence très sur-estimée. Par exemple, Crowe et al. (1956) rapportaient un QIT moyen de 45 dans une population de 20 patients atteints de NF1, mais présentaient des données biaisées du fait d'un défaut de sélection des patients, qui étaient tous institutionnalisés. Les études plus récentes qui ont d'une part recruté des patients de la population NF1 tout venant et d'autre part utilisé des outils standardisés rapportent une prévalence du retard mental légèrement supérieure à celle de la population générale (3%) qui se situe entre 4 et 8% selon les études (Ferner et al., 1996 ; Moore et al., 1994 ; North et al.,

1994 ; Riccardi et al., 86). La NF1 ne semble donc pas représenter un facteur de risque associé au retard mental.

2.1.2 Efficience globale

En général, le QIT moyen ne diffère que peu de celui des sujets contrôles appariés en âge (Billingsley et al., 2003; Cutting et al., 2000 ; Eldridge et al., 1989 ; Mazzocco et al., 1995 ; Varnhagen et al., 1988) mais sa courbe présente un léger fléchissement. Ferner et al. (1996) ont examiné une cohorte de 103 patients et ont comparé leurs performances intellectuelles à 105 contrôles sains appariés en âge. Ils rapportaient un fléchissement significatif du QIT des NF1 (88.6) par rapport à celui des contrôles (101.6). Billingsley et al. (2003) ont obtenu des résultats similaires en utilisant le même type de comparaison. L'étude de Hyman et al. (2005), portant sur un large échantillon (N=81) confirme les résultats précédents. Lorsque les patients NF1 sont comparés à leurs apparentés non affectés, les données de la littérature semblent également converger vers un affaiblissement du QIT (Dilts et al., 1996 ; Hyman et al., 2005 ; Hyman et al., 2006 ; Mazzocco et al., 1995). Toutes les études ne rapportent cependant pas de différence significative entre NF1 et contrôles ou normes standard. Si Dilts et al. (1996) montrent bien un affaiblissement significatif lorsqu'ils comparent leurs patients NF1 à leurs apparentés sains, ils n'obtiennent pas de tels résultats lorsque leurs scores sont comparés aux normes standard. De la même façon, Billingsley et al. (2002 ; 2004) n'ont pas reproduit les résultats précédemment cités. On observait néanmoins dans leur étude de 2004 un profil intellectuel semblable à celui communément admis (*ie* ; QIT=100 dans le groupe NF1 et QIT=109 dans le groupe contrôle) bien que la différence ne soit pas significative.

En terme de profil intellectuel, les premières études rapportaient une différence significative entre le QI Verbal (QIV) et le QI de Performance (QIP) en faveur du premier (Eliason et al. 1986 ; Varnhagen et al., 1988). Cette divergence n'a cependant pas été retrouvée par la suite (Bawden et al., 1996; Dilts et al., 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Joy et al., 1995 ; Legius et al., 1995; Moore et al., 1994, 1996 ; North et al., 1994 ; Stine & Adams, 1989). La supériorité du QIP sur le QIV a même été observée dans quelques études (Cutting et al., 2000 ; Eldridge et al., 1989 ; North et al., 1994 ; 1995), rendant vaine toute tentative d'émergence d'un profil intellectuel spécifique à la NF1.

Il semble donc apparaître dans la littérature un consensus quant au léger fléchissement du QIT dans la NF1, que ce soit en comparaison de contrôles tout venant ou d'apparentés sains. Si les premières études rapportaient une dissociation entre QIV et QIP en faveur des aptitudes verbales, contribuant à émettre l'hypothèse d'un dysfonctionnement non verbal comme profil cognitif spécifique de la NF1, cette idée a été remise en cause par les travaux ultérieurs, qui ne permettaient pas de confirmer les premiers résultats. Outre les dissociations observées dans le profil intellectuel, l'hypothèse du dysfonctionnement non verbal a par ailleurs été largement nourrie par la forte prévalence des déficits visuo-spatiaux associés à la NF1.

2.2 Compétences visuo-spatiales et visuo-constructives

2.2.1 Capacités visuo-spatiales

Les capacités visuo-spatiales recouvrent un ensemble de processus cognitifs variés qui interviennent à divers degrés en fonction de la nature de la tâche. Parmi la variété d'épreuves sollicitant les compétences visuo-spatiales, le test de Judgment of Line Orientation de Benton (JLO) représente l'épreuve la plus sensible aux déficits visuo-spatiaux des enfants atteints de NF1 (Figure 6). Il semble en effet que quelque soit la méthode de comparaison employée (contrôles sains, apparentés sains ou normes standard), 80% des études ont observé des déficits à cette épreuve (Levine et al., 2006), amenant les auteurs à faire l'hypothèse d'un déficit visuo-spatial spécifique dans la NF1. Cette hypothèse a d'ailleurs conduit Schrimsher et al. (2003) à réaliser une étude discriminante dans laquelle 101 enfants NF1 étaient comparés à 37 contrôles sains sur la base d'un ensemble de 4 épreuves visuo-spatiales (*ie* JLO, test de reconnaissance-discrimination, subtest des Cubes de la WISC-III et test d'intégration visuo-motrice de Beery). L'analyse a révélé que ces épreuves constituaient un prédicteur très robuste de la NF1 et permettaient de discriminer les 2 groupes. De plus, la valeur prédictive du JLO était à elle seule suffisante pour obtenir une telle discrimination, confirmant ainsi la sensibilité particulière de cette épreuve dans la NF1. Le JLO est une tâche de jugement d'orientation de lignes, dans laquelle on demande au sujet de choisir parmi un ensemble de 11 lignes celle qui est orientée de la même façon que la ligne cible. De par la nature visuelle et visuo-spatiale de cette tâche, on considère habituellement que le JLO recrute en priorité les régions cérébrales dévolues à ces traitements cognitifs (*ie* aires pariétales et occipitales). Or, de récentes données suggèrent une implication cérébrale plus diffuse, sollicitant notamment les régions frontales. Cutting et al. (2005) ont réalisé une étude en IRM

fonctionnelle qui visait à comparer l'activation cérébrale d'enfants NF1, d'enfants avec troubles de la lecture et de contrôles sains lors d'une tâche similaire au JLO. Les résultats préliminaires mettaient en évidence l'implication du cortex préfrontal droit et des structures sous-corticales conjointement à l'activation pariétale et occipitale attendue, suggérant que les compétences visuo-spatiales sont nécessaires mais non suffisantes à la réalisation de la tâche.

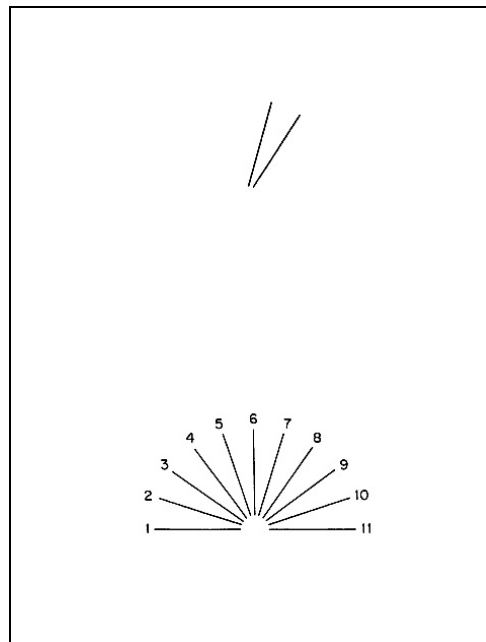


Figure 6: Judgment of Line Orientation (JLO)

Le but de l'épreuve consiste à sélectionner les deux lignes du demi-cercle dont l'orientation est identique aux deux lignes cibles du haut de page.

Ces données apportent un éclairage nouveau sur les processus cognitifs mis en jeu dans le JLO et contribuent à émettre l'hypothèse d'une éventuelle contribution exécutive à sa réalisation. De ce point de vue, un déficit exécutif plus qu'un déficit visuo-spatial pourrait expliquer l'échec quasi constant à cette épreuve.

Si, comme nous venons de le voir, le JLO semble donc effectivement constituer un indice robuste de déficit spécifique dans la NF1, les autres épreuves visuo-spatiales généralement administrées ne permettent pas d'obtenir un tel consensus. Le test de reconnaissance-discrimination, par exemple, ne permet pas de différencier les NF1 des contrôles dans l'étude

de Moore et al. (2000) alors que Billingsley et al., (2003) ou encore Schrimsher et al. (2003) rapportent des résultats significativement inférieurs dans leur groupe NF1. Le Facial Recognition Test (FRT) ne semble pas discriminer les enfants atteints de NF1 de leurs apparentés sains (Eldridge et al. (1989 ; Hofman et al., 1994) alors que le test de relations spatiales issu du Woodcock Johnson Test of Cognitive Abilities est échoué dans les deux études d'Hyman et al. (2005 ; 2006). Enfin, si Dilts et al. (1996) ont relevé un déficit au Test of Visual Perceptual Skills (TVPS), Mazzocco et al. (2001) ne retrouvaient pas de différence entre NF1 et contrôles au Developmental Test of Visual Perception (DTVP).

Ces différents résultats suggèrent donc que les déficits des performances visuo-spatiales observés chez les enfants atteints de NF1 ne semblent pas constants ni sensibles à toutes les épreuves. Il semble en effet que seul le JLO se révèle déficitaire au travers des études et qu'il constitue en cela une épreuve spécifiquement sensible aux perturbations visuo-spatiales dans la NF1. Il reste cependant à déterminer précisément les substrats cognitifs sollicités par le JLO afin de mieux comprendre les difficultés occasionnées par cette épreuve dans la NF1.

2.2.2 Compétences visuo-motrices, motrices et visuo-constructives

Si l'échec au JLO est quasiment constant dans la NF1, ce n'est pas le cas des déficits de coordination motrice et visuo-motrice. Au Beery Developmental Test of Visual Motor Integration (VMI), seuls Dilts et al. (1996) relevaient des performances significativement inférieures dans leur groupe de patients NF1, contrairement à l'ensemble des autres travaux (Eldridge et al. 1989 ; Eliason et al., 1988; Mazzocco et al., 2001; Moore et al., 2000). Les performances sont plus nuancées au Grooved Pegboard (GP), puisque Billingsley et al., (2003) rapportaient un déficit, tout comme Hyman et al. (2005, 2006) alors que ce n'était pas le cas dans l'étude de Moore et al. (2000). Il faut néanmoins noter que dans cette dernière étude, les performances au GP étaient incluses dans un facteur regroupant également le Finger Tapping (FT), et que l'absence d'échec relevé par Moore et al. (2000) ne concernait donc pas spécifiquement le GP mais un facteur « moteur/visuo-moteur ».

Du point de vue strictement moteur, Billingsley et al. (2003) ont rapporté un déficit des enfants NF1 au FT par rapport aux contrôles tout venant, tandis que Moore et al. (2000) mettaient en évidence des résultats inverses (rappelons que Moore et al. ont utilisé un facteur incluant une épreuve motrice et une épreuve visuo-motrice comme mesure des performances). La vitesse motrice, mesurée à travers le de temps de réaction au Test Of Variables of

Attention (TOVA), s'est révélée perturbée dans les études d'Hyman et al. (2005, 2006) tandis que l'évaluation des signes neurologiques discrets par le Physical and Neurological Examination of Subtle Signs (PANESS) objectivait également des performances significativement inférieures dans les populations NF1 par rapport à leurs apparentés sains dans les travaux d'Eldridge et al. (1989) et d'Hofman et al. (1994).

La Rey Osterrieth Figure (ROF) (Figure 7) représente la tâche la plus couramment employée pour évaluer les compétences visuo-constructives. L'ensemble des équipes ayant inclus la ROF dans leur protocole ont relevé un déficit à cette épreuve (Chapman et al., 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Mazzocco et al., 1995) à l'exception de Hyman et al. (2003), dont le groupe de sujets étaient cependant plus âgé (*ie*, 15-25 ans). Une autre tâche considérée comme sensible aux déficits visuo-constructifs est issue de la WISC. Il s'agit du subtest des Cubes, dont les résultats ne sont pas toujours rapportés mais qui est couramment administré puisque faisant partie de l'évaluation intellectuelle. A cette épreuve, Billingsley et al. (2003), Ferner et al. (1996), et Schrimsher et al. (2003) ont tous mis en évidence un déficit dans leur population d'enfants NF1 par rapport à des contrôles tout venant. Il est cependant à noter que dans les travaux de Billingsley et al. et de Schrimsher et al, les Cubes étaient inclus dans un facteur regroupant trois autres épreuves (*ie* JLO, VMI et RD), ne permettant pas d'apprécier spécifiquement l'échec à cette tâche. Les travaux de Hofman et al. (1994), Hyman et al. (2005, 2006) et Mazzocco et al. (1995) ont en revanche rapporté un déficit spécifique aux Cubes par rapport aux apparentés sains. Les perturbations visuo-constructives, qu'elles soient évaluées par la ROF ou par les Cubes de la WISC semblent donc fréquemment au premier plan à travers les différentes études.

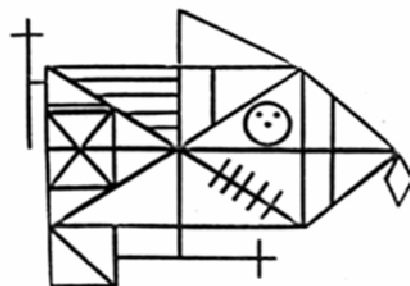


Figure 7: Rey Osterrieth Figure (ROF)

Si, selon Levine et al., (2006), les déficits visuo-moteurs ou visuo-constructifs ne sont pas surprenant compte-tenu de la forte implication des processus visuo-spatiaux dans ces tâches, il n'en reste pas moins que l'ensemble de ces processus ne semblent pas perturbé dans la NF1, comme en témoignent les résultats contradictoires rapportés, excepté pour le JLO (voir paragraphe 2.1.3.1). Autrement dit, soit ce sont les processus visuo-spatiaux spécifiquement impliqués dans le JLO qui perturbent les tâches visuo-constructives ou visuo-motrices, soit d'autres composants cognitifs contribuent à cet échec. Si l'on prend l'exemple de la figure de Rey, constamment perturbée dans les différentes études, la question des processus cognitifs qui sous-tendent sa réussite est intéressante. En effet, outre les évidents traitements visuo-spatiaux nécessaires à son exécution, des capacités d'organisation et de planification nous semblent tout aussi importants. La composante exécutive n'est donc pas à exclure comme possible facteur d'échec, d'autant plus qu'elle semble également intervenir dans l'exécution du JLO.

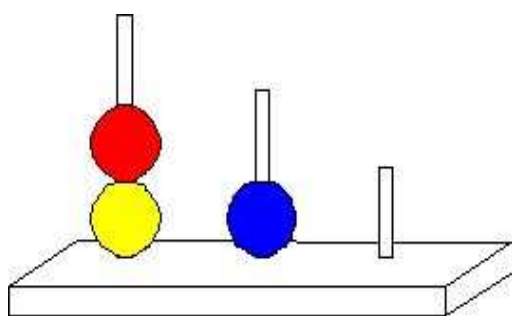
2.3 Fonctionnement exécutif

L'évaluation des fonctions exécutives (FE) fait l'objet d'une attention plus récente que les autres domaines cognitifs. Pourtant, les appréciations qualitatives des premières études pouvaient suggérer des perturbations dans ce domaine, à l'instar de celles de North et al. (1995) qui décrivaient des difficultés dans la capacité à organiser, structurer les tâches et générer des stratégies de résolution de problèmes appropriées. S'il est difficile de donner une définition précise du concept de fonctions exécutives compte-tenu d'une part de leur diversité et d'autre part de l'absence de consensus actuel, il est néanmoins possible d'en décrire le rôle dans la cognition ainsi que trois de leurs principales composantes qui ont fait l'objet de travaux plus aboutis. Les FE correspondent à un ensemble de processus cognitifs qui interviennent dans tous les comportements dirigés vers un but (Luria, 1966 ; Stuss et Benson, 1984). Elles sont notamment sollicitées lors de situations nouvelles et contribuent à l'adaptation du comportement à travers trois fonctions principales : les fonctions d'inhibition d'une réponse prépondérante inadaptée à la situation, de planification de l'action et de flexibilité mentale. Les FE recouvrent et sont en outre associées à d'autres processus cognitifs tels que la mémoire de travail ou les capacités attentionnelles, que nous traiterons séparément.

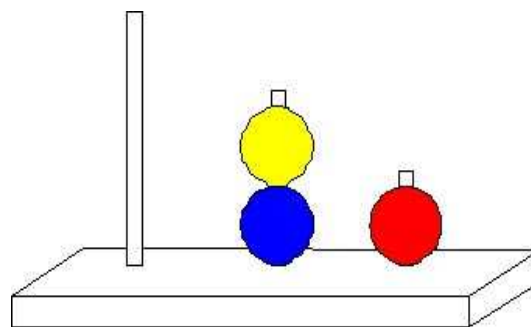
L'inhibition d'une réponse verbale automatique a été étudiée en regard d'apparentés sains à l'aide d'une tâche de Go-No-Go par Mazzocco et al. (1995). Ces derniers objectivaient un

déficit en terme d'erreurs d'omission, alors que les fausses alarmes ou le temps de réaction ne permettaient pas de discriminer les deux groupes. Ferner et al. (1996) ont quant à eux étudié l'inhibition à travers l'épreuve du Stroop et relevaient un déficit significatif du pourcentage d'erreurs et du temps de réaction moyen dans leur groupe NF1 par rapport aux contrôles sains. Par ailleurs, le déficit relevé persistait après contrôle du QI. Plus récemment, Descheemaeker et al. (2005) ont mis en évidence un score *z* moyen légèrement inférieur à la moyenne au même test (ie, -0,53), en précisant que 9 patients sur 17 obtenaient un score *z* inférieur à -1DS. L'absence de précision quant au score retenu rend toutefois son interprétation difficile.

La planification semble être une composante exécutive particulièrement déficitaire dans la NF1. Bien que potentiellement multidéterminée, la ROF a été couramment utilisée comme mesure des capacités de planification. Comme nous l'avons vu précédemment, presque toutes les équipes ayant inclus cette épreuve dans leur protocole ont objectivé un déficit de performances que ce soit en comparaison d'apparentés sains (Hofman et al., 1994 ; Mazzocco et al., 1995) ou d'enfants avec troubles d'apprentissage (Chapman et al., 1996). Il reste cependant à déterminer l'implication potentielle des processus visuo-spatiaux et/ou exécutifs dans cet échec. Un début de réponse est apporté par Hyman et al. (2005) qui, en effectuant une analyse de régression linéaire multiple, ont calculé les contributions du JLO, du GP et de la Tour Of London (TOL) (Figure 8) à la variance des scores de la figure de Rey. Le JLO permettait à lui seul de prédire 26,3% de la variance et 30,1% lorsqu'il était combiné au GP alors que la TOL n'apportait pas de contribution significative. Si l'importance de la contribution visuo-spatiale à la réalisation de la ROF n'est pas étonnante, l'absence de contribution de la TOL peut en revanche l'être au premier abord. Toutefois, cette épreuve, comme la ROF, est potentiellement multidéterminée et sa réelle sensibilité aux processus de planification peut en partie expliquer un tel résultat.



Position de départ



Problème à réaliser

Figure 8: Tour Of London (TOL)

Cette épreuve, composée de 12 items de complexité croissante, est destinée à évaluer la capacité à planifier des séquences d'action. Le sujet dispose d'un socle constitué de 3 tiges de hauteur variable sur lesquelles sont enfilées de une à trois boules de couleurs différentes. Le but de l'épreuve est de reproduire un arrangement à partir d'une position de départ en effectuant le moins de déplacements possibles avec les boules.

La TOL a d'ailleurs été utilisée par Hyman et al. (2005), qui rapportaient des performances significativement inférieures chez les patients NF1 par rapport aux apparentés sains. Toutefois, ces résultats nous paraissent sujets à caution pour deux raisons : d'une part, la mesure utilisée pour la TOL n'était pas précisée (*ie* temps de réaction, nombre d'erreurs...) et d'autre part, il existe une incohérence quant aux résultats obtenus après contrôle du QI : les auteurs indiquent la persistance des déficits à la TOL dans les résultats, alors qu'ils contredisent cette version dans la discussion, ne permettant pas de trancher clairement.

La flexibilité mentale a été explorée à travers le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Figure 9) dans les études d'Hofman et al. (1994) et Mazzocco et al. (1995) qui ont tous deux rapporté un déficit en terme de nombre de catégories alors que le nombre de persévérations n'était pas plus élevé chez les NF1 dans l'étude de Mazzocco et al. (1995). Hyman et al. (2005 ; 2006) ont utilisé une autre épreuve, le Children's Category Test (CCT) qui s'est également révélée significativement inférieure dans le groupe NF1 par rapport aux apparentés sains dans leurs deux études. La mesure utilisée n'était cependant pas précisée.

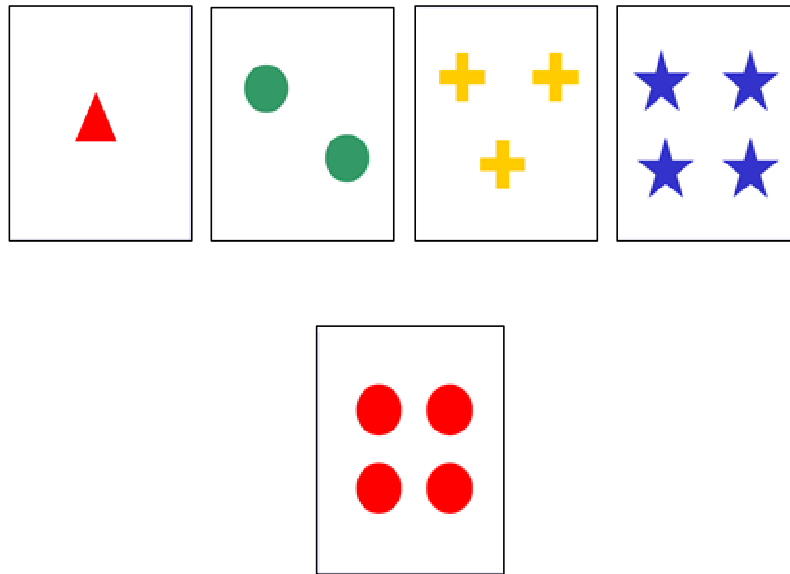


Figure 9: Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Le WCST est généralement considéré comme une mesure de la flexibilité mentale. Quatre cartes représentant des symboles de nombre et de couleurs différents sont disposées devant le sujet. Dans la version courte (WCST-64), 64 cartes sont ensuite présentées une à une au sujet, qui doit les associer à une des 4 cartes de référence selon le critère qu'il choisit (sur la base de la forme, de la couleur ou du nombre). Toutes les 6 cartes, l'examineur demande au sujet de changer de critère. La mesure de la flexibilité s'établit en terme de nombre de persévérations (incapacité pour le sujet de s'extraire du critère actuel).

Les données relatives au Trail Making Test (TMT) sont nuancées. Varnhagen et al. (1988) mettaient en évidence un échec à la partie B, censée mesurer la flexibilité mentale, alors que Hyman et al. (2003) ne relevaient pas de déficit, sans que la partie utilisée ne soit cependant précisée. Descheemaeker et al. (2005) ne présentaient quant à eux pas de données quantitatives mais observaient que 14 de leurs 17 patients obtenaient des scores inférieurs à -1DS, sans que la mesure ne soit là encore précisée.

L'ensemble des données relatives au fonctionnement exécutif dans la NF1 soulève un certain nombre d'interrogations : le caractère souvent multidéterminé des épreuves utilisées ne permet pas d'apprécier spécifiquement les éventuelles composantes exécutives déficitaires ; dans le même ordre d'idée, la fréquente contribution du facteur visuo-spatial aux tâches exécutives rend peu lisible la nature des déficits associés à la chute des performances. De

futures investigations, plus exhaustives et prenant en compte ces deux facteurs seront donc nécessaires pour évaluer les réels déficits de ces fonctions.

2.4 Capacités attentionnelles

Les troubles attentionnels dans la NF1 font l'objet d'un intérêt croissant, bien qu'en regard des autres processus cognitifs, ils n'ont été le propos que d'études objectives limitées.

L'attention soutenue, évaluée par le Continuous Performance Test (CPT) par Mazzocco et al. (1995), s'est révélée déficitaire dans la NF1 en comparaison d'apparentés sains. Dans l'étude de Ferner et al., (1996), le temps de réaction évalué avec le Continuous Attention Task était équivalent entre NF1 et contrôles sains, alors que les performances étaient significativement inférieures pour ce qui concerne le pourcentage de cibles oubliées et le nombre de mauvaises réponses. En outre, Ferner et al. (1996) rapporte que la différence entre les deux groupes s'estompe après contrôle du QI. Hyman et al. (2005 ; 2007) ont observé un déficit au test d'attention soutenue du Test of Everyday Attention for Children (TEAch). Contrairement à Ferner et al. (1996), ils objectivaient la persistance du trouble après contrôle du QI. Descheemaeker et al. (2005) ont rapporté les mêmes résultats au test d'attention soutenue de Bourdon-Wiersma. Seuls Dilts et al. (1996) n'ont pas observé de différence entre NF1 et apparentés sains au CPT.

L'attention sélective, évaluée généralement par le biais d'épreuves d'inhibition d'une réponse automatique (*ie* Stroop, GoNoGo), est également altérée, même après contrôle du QI (voir paragraphe 2.3).

L'attention divisée a quant à elle été peu étudiée. Ferner et al. (1996) ont rapporté un déficit à la Salford Tracker Task et plus récemment, Hyman et al. (2005 ; 2007) ont montré un écart significatif des performances à la tâche d'attention divisée du TEAch dans le groupe NF1, sans qu'ils précisent le type d'épreuve utilisée (*ie* Faire deux choses à la fois ou Ecouter deux choses la fois).

La littérature apporte donc peu d'informations objectives au sujet des capacités attentionnelles dans la NF1. Pourtant, dès les premières d'études, un certain nombre de données comportementales faisaient état de distractibilité, d'impulsivité (Denckla et al., 1994 ; Dilts et al., 1996 ; Eliason et al., 1988 ; North et al., 1999 ; Riccardi et al., 1982). Ces constatations

ont amené les auteurs à évaluer la prévalence du Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) dans la NF1. C'est ainsi que, généralement à partir de questionnaires subjectifs, celui-ci a été estimé à 30% à travers les études (Rosser & Packer, 2003).

Dans l'étude de Hofman et al. (1994), le TDAH était évalué à l'aide de trois questionnaires subjectifs remplis par les parents : le Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA), le Child Behavior Check List (CBCL) et le questionnaire de CONNERS. Le diagnostic était positif si deux des trois mesures étaient supérieures à un score de 65. Sur les 12 enfants NF1 inclus dans l'étude, 4 remplissaient les critères définis par les auteurs, soit 30%. Par ailleurs, il n'existait pas de relation entre la présence de TA et la présence du TDAH. Schrimsher et al. (2003) ont quant à eux proposé aux parents de chaque enfant inclus dans leur étude de coter un questionnaire comportant les 18 symptômes du TDAH issus du DMS-IV de 0 (« not true at all ») à 6 (« very true ») selon la présence et la sévérité du comportement de leur enfant. La comparaison du score total obtenu entre les enfants NF1 et un groupe d'enfants contrôles tout venant. Les auteurs ont objectivé une plus forte proportion de symptômes de TDAH dans le groupe d'enfants NF1.

La forte association présumée entre NF1 et TDAH soulève une question importante : est-ce que la présence du TDAH dans la NF1 est due au fait que le TDAH en lui-même représente une prévalence importante dans la population générale ou est-ce que le TDAH peut être considéré comme partie intégrante du phénotype de la NF1. Pour répondre à cette question, Koth et al. (2000) ont évalué 31 familles à travers au moins deux questionnaires et/ou échelles de diagnostic du TDAH. La méthode utilisée consistait à comparer la fréquence du TDAH entre des paires d'enfants (fratrie dont un des enfants est affecté par la NF1 et l'autre non) et entre des paires d'enfants affectés par une NF1 sporadique et leurs parents. Les auteurs ont objectivé une proportion de TDAH significativement plus importante chez les enfants atteints de NF1 à la fois en comparaison de leurs apparentés non atteints et de leurs parents. Ils suggéraient que le TDAH pouvait être considéré comme un facteur du phénotype de la NF1.

Deux études plus formelles ont été conduites récemment. Dans celle de Hyman et al. (2006), le TDAH était mis en évidence sur la base de mesures attentionnelles objectives (*ie* TEAch) et de questionnaires subjectifs (*ie* échelle de Connors et critères diagnostiques du DSM-IV). Parmi les 81 enfants NF1 inclus, 31 remplissaient les critères, soit 38%, alors qu'ils n'étaient que 6 sur 49 dans le groupe contrôle constitué d'apparentés sains. De plus, les auteurs ont

évalué la comorbidité entre la présence de TA et du TDAH, et ont observé que la fréquence du TDAH était équivalente dans les groupes NF1 avec TA spécifique ou TA global, et que le groupe NF1 sans TA présentait également une fréquence de TDAH plus importante que les apparentés sains, bien que dans une moindre mesure. Mautner et al. (2002) ont utilisé un design d'étude différent. Ils ont classé les enfants avec NF1 selon la présence ou l'absence de TDAH et les ont comparé à des enfants contrôles tout venant avec ou sans TDAH. Le but de cette étude était d'une part de comparer directement les symptômes comportementaux et attentionnels des deux populations et d'autre part, de tester l'efficacité des traitements médicamenteux habituellement utilisés dans le TDAH (*ie* Méthylphénidate). Le diagnostic de TDAH était posé sur la base des critères diagnostiques du DSM-IV. La passation de l'échelle Kiddies –Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children (K-SADS) et de la Child Behaviour Checklist (CBCL) permettait d'écarter la présence d'autres troubles psychiatriques. Le TOVA était administré pour évaluer les capacités attentionnelles avant et après traitement. Les auteurs ont objectivé la présence du TDAH selon les critères du DSM-IV chez 46 enfants NF1 sur 93, soit 49%. Les résultats au TOVA montraient que les enfants NF1 avec TDAH commettaient plus d'erreurs de commission que les enfants contrôle avec TDAH et que ces derniers produisaient plus d'erreurs d'omission que le groupe NF1-TDAH. Enfin, l'efficacité du traitement a été évaluée sur la base des scores au TOVA qui se révélaient significativement supérieurs après médication, à la fois dans le groupe d'enfants NF1-TDAH et dans le groupe d'enfants contrôle-TDAH. Seule la variabilité du temps de réponse n'était pas significativement améliorée dans le groupe NF1-TDAH. Les auteurs concluaient que le profil comportemental et attentionnel des enfants NF1-TDAH était similaire à celui d'enfants TDAH tout venant et qu'ils répondaient également de la même façon au traitement médicamenteux.

Plusieurs travaux ont rapporté une diminution du volume cérébral total et de certaines régions cérébrales dans le TDAH. Hynd et al. (1991) et Giedd et al. (1994) ont par exemple montré que le volume moyen du corps calleux était réduit chez les sujets TDAH par rapport à des contrôles sains. Sur cette base, Kayl et al. (2000) ont examiné le volume du corps calleux d'enfants NF1-TDAH et l'ont comparé à celui d'enfants NF1 sans TDAH et d'enfants contrôles sains. Les auteurs ont rapporté que le volume total et régional du corps calleux était plus important dans le groupe d'enfants NF1 (TDAH et sans TDAH) par rapport aux sujets contrôles mais que celui des enfants NF1-TDAH ne différait pas de celui des enfants NF1 sans TDAH. Par ailleurs, il existait une association significative entre les troubles

attentionnels (mesurés à l'aide de questionnaires) et la diminution du volume total et splénial du corps calleux. Toutefois, à l'inverse du TDAH classique, le volume du corps calleux des enfants avec NF1 était plus large, amenant les auteurs à faire l'hypothèse d'une différence dans la présentation et les manifestations du TDAH dans la NF1. Plus spécifiquement, ils ont suggéré que la pathophysiologie des troubles attentionnels dans la NF1 pouvait davantage être influencée par la présence du gène NF1.

L'ensemble de ces travaux a donc amené les auteurs à estimer la prévalence du TDAH dans la NF1 autour de 30%. Il existe néanmoins certaines limites à ces études qui conduisent à considérer ce chiffre avec précaution. Notons que dans la majorité des études, le diagnostic est établi sur la base de questionnaires subjectifs, qui représentent une source d'information intéressante mais qui ne permettent à eux seuls d'asseoir de façon formelle le diagnostic. Si la présence d'au moins 7 des 9 symptômes recensés par le DSM-IV dans chacune des dimensions (*ie* hyperactivité/impulsivité et Attention), il est également spécifié que ces symptômes doivent être présents depuis au moins 6 mois et qu'ils retentissent de façon significative sur les activités quotidiennes à la maison et à l'école. Or, il n'est jamais fait mention de ces caractéristiques dans les différentes études portant sur la NF1. D'autre part, l'administration de tests attentionnels spécifiques et objectifs reste indispensable pour évaluer de façon formelle la présence effective d'un défaut d'attention et de concentration. Cette évaluation n'est malheureusement que trop peu utilisée, et contribue certainement à une sur-estimation du TDAH dans la NF1. En effet, si l'on se base uniquement sur les questionnaires, il est probable que la présence de troubles attentionnels et/ou d'hyperactivité soit objectivée fréquemment. Mais il reste nécessaire d'éliminer les causes possibles de ces symptômes qui peuvent être passagers ou secondaires à d'autres pathologies comme par exemple les troubles d'apprentissage, les troubles psycho-affectifs ou le retard mental. L'harmonisation des critères d'évaluation du TDAH est en réalité au cœur du problème, comme en attestent les chiffres de prévalence très disparates selon les pays. Pour conclure, si des déficits d'attention sont fréquemment dépistés et semblent bien exister dans la NF1, il reste à étudier de manière formelle et spécifique le lien qu'ils entretiennent avec le TDAH.

2.5 Fonctionnement mnésique

La mémoire, notamment dans son versant à long-terme, a été finalement peu explorée dans la NF1 par rapport aux autres fonctions cognitives.

2.5.1 Mémoire à long terme

Des déficits en mémoire épisodique verbale ont été rapportés à la Sternberg Memory Task (SMT) par Ferner et al. (1996) et au Verbal Selective Reminding Test (VSRT) par Billingsley et al. (2003), tous deux en comparaison de contrôles tout venant. En revanche, Moore et al. (2000) ont objectivé des résultats contradictoires, sachant que le VSRT était inclus dans un facteur regroupant un son équivalent non verbal. Hyman et al. (2003) n'ont pas non plus retrouvé de différence par rapport aux apparentés sains au VSRT, au subtest Verbal learning du Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAM) et au California Verbal Learning Test (CVLT) (2005 ; 2006). De la même façon qu'Eliason et al. (1988) au Auditory verbal Learning Test (AVLT) par rapport à des enfants contrôles avec TA.

La mémoire épisodique visuelle a elle aussi été explorée. Hofman et al. (1994) ont mis en évidence un déficit au Rappel de la Figure de Rey par rapport aux apparentés sains tandis que Moore et al. (2000), Billingsley et al. (2003) rapportaient des résultats inverses au Non Verbal Selective Reminding Test (NVSRT) en comparaison de contrôles tout venant et Hyman et al. (2005 ; 2006) objectivaient des résultats similaires au subtest Visual Learning du WRAM.

2.5.2 Mémoire à court terme/ mémoire de travail

Le subtest « Mémoire des chiffres » du WISC reste l'épreuve la plus couramment utilisée pour évaluer les capacités de mémoire à court terme (empan endroit) et de mémoire de travail (empan envers) sur modalité auditivo-verbale. La distinction entre ces deux composantes n'est cependant que très rarement rapportée dans les études, ce qui rend difficile l'identification d'un trouble spécifique de la mémoire à court terme et/ou de travail.

Mazzocco et al. (1995) ont mis en évidence un franc déficit à Mémoire des chiffres ainsi qu'à un test de mémoire phonologique par rapport aux apparentés sains. L'épreuve de mémoire des chiffres était également perturbée dans le travail de Ferner et al. (1996) et d'Hofman et al. (1994) en regard de contrôles tout venant. et dans celui de Hyman et al. (2005) en regard

d'apparentés sains. A notre connaissance, seuls Eliason et al. (1988) ne rapportaient pas de déficit en mémoire à court terme au test de Sentence Repetition par rapport aux enfants contrôles avec TA.

L'ensemble de ces données montre donc qu'il n'existe pas de consensus quant aux troubles de la mémoire à long terme, qu'elle soit verbale ou visuelle, alors que la majorité des études a en revanche objectivé un déficit en mémoire à court terme, bien qu'il soit difficile de savoir quelle composante est spécifiquement atteinte.

2.6 Langage oral

Des déficits du langage oral ont été documentés dans la NF1 mais peu d'études ont spécifiquement évalué les différents composants linguistiques qui le composent (*ie* phonologie, lexique, syntaxe, pragmatique).

Sur le plan expressif, les tâches de dénomination d'images sont généralement employées pour évaluer le stock lexical. Hofman et al. (1994) et Mazzocco et al. (1995) ont tous deux objectivé un déficit au Boston Naming Test (BNT) en comparaison d'un groupe d'apparentés sains alors qu'Eldridge et al. (1989) ont rapporté des résultats équivalents entre NF1 et apparentés sains. Billingsley et al. (2003) confirment les résultats d'Elridge et al. par rapport à des contrôles tout venant, mais le BNT était inclus dans un facteur regroupant d'autres épreuves. Plus récemment, Hyman et al. (2005 ; 2007) ont mis en évidence l'infériorité des performances des patients NF1 par rapport à la fratrie sur la base d'un indice de langage expressif issu du Wechsler Individual Achievement Test (WIAT), mais la moyenne des enfants NF1 restait néanmoins supérieure aux normes (*ie* 104.3). En outre, ces différences disparaissaient après contrôle du QI.

L'évocation lexicale semble quant à elle préservée puisque Billingsley et al. (2003), Cutting et al. (2000), Hofman et al. (1994), Mazzocco et al. (1995 ; 2001) et Moore et al. (2000) n'ont pas relevé de différence entre les groupes d'enfants NF1 et les groupes contrôles composés soit d'apparentés sains, soit de contrôles tout venant au Rapid Automatized Naming (RAN) ou à la fluence verbale.

Sur le versant réceptif, des déficits aux tâches de conscience phonologique ont été mis en évidence. Cutting et al. (2000) ont objectivé un déclin des performances au Phonological Segmentation Test par rapport aux contrôles tout venant et aux enfants avec TA, tout comme Mazzocco et al. (1995) qui rapportaient en plus un déficit au Phonologically Memory Test en

comparaison de la fratrie. A contrario, Billingsley et al. (2003) et Moore et al. (2000) mettaient en évidence l'équivalence des résultats au Test of Auditory Analysis Skills, mais cette épreuve était incluse dans un facteur plus global dans les deux études. Enfin, si Hyman et al. (2005 ; 2007) relevaient une chute des performances à l'indice de langage réceptif de la WIAT, cette différence disparaissait après contrôle du QI.

A notre connaissance, seules deux études ont évalué la syntaxe par le biais d'épreuve de compréhension syntaxique (Token Test : TT) et de morphosyntaxe (Grammatically Judgement Test : GJT). Eldridge et al. (1989) n'ont pas relevé de déficit par rapport à la fratrie au TT contrairement à Mazzocco et al. (1995). Ces derniers rapportaient en revanche des résultats corrects au GJT.

Au total, il semble exister une dissociation des performances sur le versant expressif puisque l'évocation lexicale apparaît préservée à travers l'ensemble des travaux tandis que le stock lexical apparaît quant à lui davantage perturbé. Les données concernant le versant réceptif du langage oral sont également variables, bien qu'un déficit de conscience phonologique ait été mis en lumière dans plusieurs travaux. Des études plus formelles des différents aspects du langage oral restent nécessaires pour évaluer ces composantes cognitives très importantes, notamment en regard des pré-requis indispensables à l'acquisition du langage écrit.

2.7 NF1 et troubles d'apprentissage

Nous l'avons évoqué précédemment, les troubles d'apprentissage représentent la complication la plus importante de la NF1, avec une prévalence estimée entre 30 et 65% (Cutting & Denckla, 2003). Ces chiffres amènent à un premier constat : celui d'une forte disparité de l'estimation de la prévalence selon les études. L'analyse de la littérature nous apporte néanmoins deux causes probables à l'origine de ce problème. En premier lieu, il existe de nombreuses divergences quant à la définition et donc à l'identification d'un trouble spécifique de l'apprentissage (TSA) à travers les différents travaux. Ces divergences peuvent en partie être imputées à l'absence de consensus qui se dégage des critères diagnostiques des classifications internationales. En effet, la CIM-10 apparaît plus stricte dans sa définition, puisque qu'un TSA est objectivé sur la base d'une discordance d'au moins 2 écart-type entre les performances « académiques » et le niveau attendu compte-tenu de l'âge et du niveau

intellectuel. Dans le DSM-IV, ce critère est plus souple puisque s'il est spécifié qu'une discordance de 2 écart-types est nécessaire à l'établissement d'un TSA mais que dans certains cas, une discordance de 1 à 1,5 écart-types est suffisante. L'absence d'unité dans la détermination du seuil « limite » à partir duquel on peut parler de TSA contribue au fait qu'il est très difficile de comparer les études entre elles et qu'un taux de 30% de TSA relevé dans des travaux utilisant les critères de la CIM-10 n'équivaut pas à un taux de 65% rapporté dans une étude utilisant ceux du DSM-IV. La seconde explication à une telle disparité de la prévalence estimée des TA dans la NF1 tient au fait que rares sont les travaux ayant utilisé une méthode de « IQ-discrepancy », c'est-à-dire que le QI n'est pas été pris en compte dans l'établissement du TSA et qu'il est donc difficile de savoir dans quelle mesure le TSA peut être en lien avec un éventuel affaiblissement du QI.

Ces deux problèmes méthodologiques contribuent donc à la difficulté d'estimer la prévalence des TA dans la NF1, bien que comme nous allons le voir, les études les plus récentes aient pris en compte ces deux facteurs. Nous proposons dans ce paragraphe de décrire les données relatives aux TA en présentant les travaux ayant exploré les compétences en langage écrit et en arithmétique dans la NF1. Dans le but de clarifier cette présentation, la table résume l'ensemble des résultats des différentes études.

2.7.1 Troubles du langage écrit

2.7.1.1 Lecture

Un certain nombre de travaux étaye la présence d'un déficit de la lecture dans la NF1. Que ce soit en comparaison de sujets contrôles (Cutting et al., 2000) ou d'apparentés sains (Mazzocco et al., 1995), les enfants avec NF1 présentaient des performances significativement inférieures au Woodcock Johnson Letter Word Identification (LWID). D'autres études (Billingsley et al., 2003 ; Dilts et al., 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Moore et al., 2000) ont rapporté des résultats similaires mais l'identification d'un déficit spécifique de la lecture reste difficile compte-tenu de la procédure utilisée : toutes ces études ont en effet utilisé une analyse de facteur au sein duquel plusieurs épreuves étaient regroupées, dont le LWID. Les travaux de Billingsley et al. (2002 ; 2004), Eldridge et al. (1989) et Mazzocco et al. (2001) n'ont en revanche pas confirmé ces résultats. Un déficit de lecture a néanmoins été observé par le biais d'autres épreuves tels que le Weschler Individual Achievement Test (WIAT) (Hyman et al., 2005), le National Adult Reading Test (NART) (Ferner et al., 1996) ou le Schonell Graded Word Reading Test

(SGWRT) (Ferner et al. 1996). Enfin, 45% des enfants atteints de NF1 présentaient un décalage de plus de deux ans par rapport à leur âge chronologique au Neale Analysis of Reading Ability (NARA) dans l'étude de North et al. (1994). Dans celle de Descheemaeker et al. (2005), seuls 4 enfants sur 17 présentaient un trouble de la lecture, soit 23%. Enfin, plus récemment, Watt et al. (2008) ont objectivé un déficit spécifique de la lecture chez 5 enfants avec NF1 sur les 30 étudiés, soit 16,7%.

Nous observons que l'absence d'unité dans les procédures d'évaluation rend difficile l'identification d'un trouble spécifique de la lecture dans la NF1 et d'en estimer l'occurrence. Si nous portons un intérêt particulier aux seules études ayant contrôlé le QI dans leur évaluation des troubles de la lecture, les données ne sont pas moins divergentes. Eldridge et al. (1989) ne relevaient pas de différence entre enfants NF1 et apparentés sains au WART et au Gray Oral Reading Test (GORT), de la même façon que Mazzocco et al. (1995) qui relevaient que l'incidence des déficits de lecture n'était significativement pas plus élevée chez les NF1 que chez leurs apparentés sains. Le déficit en lecture s'estompait également dans le travail d'Hyman et al. (2005) alors qu'il persistait dans l'étude Hofman et al. (1994) après contrôle du QI, mais le facteur utilisé incluait également une épreuve de compréhension.

La question de la méthode de l'IQ-discrepancy pour identifier les déficits de la lecture dans la NF1 est cependant remise en question par certains auteurs. Mazzocco et al. (1995) suggéraient déjà que les déficits de langage oral des enfants atteints de NF1 contribuaient à l'affaiblissement du QI et que de ce fait, les difficultés de lecture de certains enfants ne pouvaient être identifiées. Cutting et al. (2000) ont fait le même constat et rapportaient que si l'on utilisait uniquement cette méthode pour identifier les déficits de lecture dans leur échantillon d'enfants atteints de NF1, seuls 10% remplissaient les critères. Dans l'étude de Cutting et al. (2000), Le travail de Watt et al. (2008) portait spécifiquement sur l'identification de troubles du langage écrit chez 30 patients atteints de NF1. En utilisant la méthode habituelle de l'IQ-discrepancy, les auteurs rapportaient un déficit spécifique de la lecture chez 5 patients, soit 16,7%. Pour aller plus loin, les auteurs ont évalué les compétences lexicales et sublexicales à l'aide de l'épreuve modifiée de lecture de mots/non mots de Castles. Sur la base de cette épreuve, les auteurs ont identifié un déficit de lecture de mots irréguliers chez 4 patients (13,3%), de mots réguliers chez 8 patients (26,7%) et de non mots chez 16 patients (53,3%).

Enfin, Watt et al. (2008) ont utilisé la méthode de classification des sous-types de dyslexie d'Edwards et Hogben (1999)². En utilisant cette méthode, les auteurs rapportaient que 33% des enfants pouvaient être considérés comme lecteurs normaux alors que 67% présentaient des déficits de lecture. Parmi ces 67%, 75% remplissaient les critères d'une dyslexie phonologique tandis que 20% remplissaient les critères d'une dyslexie mixte. Les auteurs concluent que dans le cadre de cette pathologie, la méthode de l'IQ-discrepancy ne permet pas d'identifier l'ensemble des enfants NF1 présentant des déficits de la lecture.

2.7.1.2 Compréhension

Il semble exister une meilleure homogénéité dans l'évaluation de la compréhension : Billingsley et al. (2004), Cutting et al. (2000) et Mazzocco et al. (1995) ont rapporté un déficit dans leurs échantillons de patients NF1 par rapport aux contrôles sains au Woodcock Johnson Passage Comprehension (PC). Billingsley et al., (2003) ; Dilts et al., (1996); Hofman et al., (1994) et Moore et al., (2000) font état de résultats similaires, mais l'inclusion du PC dans un facteur regroupant d'autres épreuves ne permet pas de statuer sur la spécificité des difficultés de compréhension. Seuls Billingsley et al. (2002) ont montré des résultats contradictoires en utilisant la même tâche.

2.7.1.3 Orthographe

Enfin, l'orthographe reste un domaine peu exploré. Billingsley et al. et Eldridge et al. (1989) (2002) n'ont pas relevé de déficit au WRAT en comparaison aux contrôles sains, de même que Mazzocco et al. (1995) par le biais du Test of Written Language (TOWL). En revanche, North et al. (1994) ont observé un retard de plus de deux ans par rapport à l'âge chronologique chez 32,5% de leurs patients NF1. Moore et al. (2000) et Billingsley et al. (2003) ont également relevé un déficit mais avec la même limite ayant trait à l'analyse factorielle précédemment décrite. Enfin, dans le travail de Hyman et al. (2005), une

² Sur la base du test de lecture de mots/non mots de Castles, le z score obtenu à l'épreuve des non mots est soustrait à celui des mots irréguliers. La méthode utilisée pour classer les déficits de lectures selon Edwards & Hogden est la suivante : « a difference between z scores on the irregular-word and nonword reading lists equalling or exceeding one half standard deviation when performance on at least one list is below average (i.e., $z \leq -1,64$) » (1999, p.43).

perturbation des capacités d'orthographe était également relevée entre NF1 et apparentés sains, et elle persistait après contrôle du QI.

2.7.2 Troubles du calcul

Les déficits des compétences en calcul et en résolution de problèmes sont plus ou moins importants selon les études. Eliason et al. (1988) et Cutting et al. (2000) ne relevaient pas de trouble du calcul lorsque le groupe contrôle était constitué d'enfants avec TA respectivement au WRAT et au test de Woodcock Johnson Math Calculation (MC). Billingsley et al. (2002) rapportaient des résultats similaires entre NF1 et contrôles tout venant à MC. En revanche, un déficit a été retrouvé en regard de contrôles tout venants à MC (Billingsley et al., 2003 ; Cutting et al. 2000; Moore et al. 2000) et au Stanford Binet Intelligence scale (Mazzocco et al. ; 2001) ou en regard d'apparentés sains (Dilts et al., 1996 ; Hofman et al., 1994 et Hyman et al., 2005). Toutefois, les résultats de, et Billingsley al., (2003), Dilts et al. (1996) et Moore et al. (2000) étaient inclus dans un facteur regroupant plusieurs tests. En outre, Hofman et al. (1994) et Eldridge et al. (1989) ne retrouvaient pas ce déficit après contrôle du QI.

En ce qui concerne la résolution de problèmes, les données semblent plus homogènes. Au Woodcock Johnson Applied problems (AP), un déficit a été objectivé par rapport à des contrôles tout venants (Billingsley et al., 2002; 2004 ; Cutting et al., 2000) et des apparentés sains (Mazzocco et al., 2001).

Cependant, si l'on considère uniquement les études ayant pris en compte le QI dans la mise en évidence des troubles du calcul, les déficits semblent s'estomper en comparaison d'apparentés sains (Eldridge et al., 1989 ; Hofman et al., 1994 ; Hyman et al., 2005 ; Mazzocco et al., 1995). Finalement, si des déficits en arithmétique peuvent être objectivés dans la NF1, ils ne représentent qu'une faible proportion des TA généralement associés à cette pathologie. Descheemaeker et al. (2005) ont en effet rapporté que seulement un patient sur les 17 observés présentait un trouble spécifique du calcul, soit 6%. Cette proportion s'élevait à environ 10% dans le travail d'Hyman et al. (2006), effectué sur un plus large échantillon, confirmant la faible prévalence des déficits du calcul dans la NF1 lorsque ceux-ci sont objectivés après contrôle du QI.

Etude	Echantillons	Langage écrit		Mathématiques		Orthographe	Contrôle du QI
		Lecture	Compréhension	Calcul	Problèmes		
Eliason et al. (1988)	NF1 : N=32 TA : N=32	NF1<TA (SRI)		NF1=TA (WRAT)			Non
Eldridge et al. (1989)	NF1=13 AS=13	NF1=AS (WRAT,GORT)		NF1=AS (WRAT)			Oui
Hofman et al. (1994)	NF1 : N=12 8-16 ans AS : N=12	NF1<AS (Analyse factorielle : LWID,PC)		Si contrôle QI : NF1=AS Sinon : NF1<AS (Analyse factorielle : MC et AP)			Oui
Mazzocco et al. (1995)	NF1 : N=19 AS : N=19	NF1<AS (LWID)	NF1<AS (PC)	NF1<AS (MC)	NF1<AS (AP)	NF1=AS (TOWL)	Oui
Dilts et al. (1996)	NF1 : N=20 AS : N=20	NF1<AS (Analyse factorielle : LWID,PC)		NF1<AS Analyse factorielle (MC et AP)			Non
Ferner et al. (1996)	NF1 : N=103 CTV : N=103	NF1<CTV (Analyse factorielle : NART, SGWRT)					Non
Cutting et al. (2000)	NF1 : N=20 TA : N=13 CTV : N=16	NF1 et TA<CTV (LWID)	NF1 et TA<CTV (PC)	NF1 et TA<CTV (MC)	NF1<TA et CTV (AP)		Non
Moore et al. (2000)	NF1 : N=52 CTV : N=19	NF1<CTV (Analyse factorielle : LWID, PC, MC, AP et WRAT orthographe et arithmétique)					Non
Mazzocco et al. (2001)	NF1 : N=11 CTV : N=66	NF1=CTV (LWID)		NF1<CTV (SBIV QR) et NF1=CTV (Keymath, TEMA)			Non
Billingsley et al. (2002)	NF1 : N=24 CTV : N=24	NF1<CTV (LWID)	NF1=CTV (PC)	NF1=CTV (MC)	NF1<CTV (AP)	NF1=CTV (WRAT)	Non
Billingsley et al. (2003)	NF1 : N=38 CTV : N=38	NF1<CTV (Analyse factorielle : LWID, PC, WA, WRAT orthographe)		NF1<CTV (Analyse factorielle : MC, AP, WRAT)		NF1<CTV (voir analyse factorielle)	Non
Billingsley et al. (2004)	NF1 : N=15 CTV : N=15	NF1=CTV (LWID)	NF1<CTV (PC)	NF1=CTV (MC)	NF1<CTV (AP)		Non
Hyman et al. (2005)	NF1 : N=81 AS : N=49	NF1=AS (WIAT)		NF1=AS (WIAT)		NF1<AS (WIAT)	Oui

Descheemaeker et al. (2005)	NF1 : N=17	4 enfants sur 17 présentent un déficit de langage écrit 1 enfant sur 17 présente un déficit en mathématiques 3 enfants présentent un déficit combiné en langage écrit et en mathématiques	Oui
Hyman et al. (2006) **	NF1 : N=81 AS : N=42	7 enfants sur 81 présentent un déficit spécifique en lecture 7 enfants sur 81 présentent un déficit spécifique en orthographe 8 enfants sur 81 présentent un déficit spécifique en mathématiques	Oui
Watt et al. (2008)	NF1=30	Avec contrôle du QI habituel : 5 enfants sur 30 présentent un déficit spécifique en lecture Avec évaluation des compétences lexicales et sublexicales : 20 enfants sur 30 présentent des déficits dans une ou plus des épreuves de lecture	Oui

Tableau 2 : Revue de la littérature des études ayant examiné les troubles d'apprentissage dans la NF1.

Abréviations des groupes contrôles : AS : Apparentés sains ; CTV : Contrôles tout venant ; TA : Troubles d'apprentissage

*Abréviations des épreuves et batteries utilisées : **Lecture** : LWID : Woodcock Johnson Letter Word Identification, GORT: Gray Oral Reading Test, SRI : Standard Reading Inventory, NART : National Adult Reading Test, SGWRT: Schonell Graded Word Reading Test, WA: Woodcock Johnson Word Attack.*

***Compréhension**: PC: Woodcock Johnson Passage Comprehension. **Calcul**: MC: Woodcock Johnson Math Calculations. **Problèmes**: AP: Woodcock Johnson Applied Problems. **Batteries** : Keymath , SBIV QR: Stanford-Binet Intelligence Scale-Fourth, **TEMA**: Test of Early Math Ability, **WIAT**: Wechsler Individual Achievement Test , **WRAT**: Wide Range Achievement Test.*

*** Hyman et al. (2006) ont classé les enfants NF1 en 3 groupes distincts dans leur étude : ceux présentant des troubles spécifiques des apprentissages, ceux présentant des troubles d'apprentissages associés à un affaiblissement du QI et ceux ne présentant pas de troubles d'apprentissage. Les résultats présentés dans le tableau sont ceux qui concernent les enfants NF1 présentant un trouble spécifique des apprentissages.*

2.8 Prévalence estimée des troubles d'apprentissage dans la NF1

Quelques travaux récents ont proposé de caractériser les troubles d'apprentissage dans la NF1 en dissociant les TSA des TA globaux. Dans le travail d'Hyman et al. (2006), les auteurs ont utilisé cette classification et ont apporté des données de prévalence qui nous semblent peut-être les plus appropriées compte-tenu de la méthode employée (*ie* IQ-discrepancy) et du plus large échantillon de sujets (N=81). Au total, les auteurs ont montré qu'au sein de leur groupe de patients NF1, 51,9% présentaient des TA, alors qu'ils n'étaient que 14,3% chez les

apparentés sains. Parmi les patients souffrant de TA, 32% relevaient d'un TA global en lien avec l'affaiblissement de leur QI, tandis que 19,8% seulement présentaient un TSA (8,6% avait un TS de la lecture, 8,6% de l'orthographe et 9,9% des mathématiques). L'étude de Brewer et al. (1997) avait également tenté de caractériser les TA au sein d'un groupe de 105 enfants avec NF1. Le taux d'incidence total des TA dans la NF1 était supérieur à celui d'Hyman et al. (2006) puisqu'il était de 69%, 42% présentaient un profil de TA global alors qu'ils n'étaient que 32% dans l'étude d'Hyman et al.. et 26% avaient un TSA contre 19,8% dans le travail d'Hyman et al.. Dans l'étude de Descheemaeker et al. (2005), 47% des enfants NF1 présentaient des TA, dont 24% dans le domaine du langage écrit, 6% en mathématiques et 17% présentaient un déficit dans ces deux secteurs d'apprentissage. Notons que ce sont les problèmes en orthographe qui étaient les plus fréquents dans les troubles du langage écrit (ils concernaient 86% des enfants). Finalement, à la lumière de ces différents travaux, il semble que les TSA ne représentent qu'une petite proportion des TA rencontrés dans la NF1 et que ce sont les TA globaux qui caractérisent le mieux cette population. En outre, les TSA rencontrés dans la NF1, en particulier en ce qui concerne le langage écrit, ne paraissent pas pouvoir se superposer à ceux rencontrés dans la population générale, comme nous allons le voir dans ce dernier paragraphe.

2.9 Profil neuropsychologique des enfants atteints de NF1 vs ceux avec troubles d'apprentissage

Nous avons observé que la prévalence estimée des troubles spécifiques du langage écrit et/ou de l'arithmétique représentait finalement une part peu importante de l'ensemble des TA dans la NF1. Par ailleurs, quelques études se sont intéressées au profil cognitif associé aux TA des enfants atteints de NF1 en comparaison de ceux associés aux TA d'enfants contrôles tout venant et ont mis à jour des différences, tendant à confirmer la spécificité des TA associés à la NF1 par rapport à ceux classiquement décrits dans la population générale. Cutting et al. (2000) ont étudié les caractéristiques cognitives de 20 enfants NF1, 13 enfants présentant un TDAH et des troubles d'apprentissage et 16 apparentés sains ne présentant ni TDAH, ni TA et considérés comme groupe contrôle. Les auteurs ont montré que les groupes d'enfants NF1 et d'enfants avec TA présentaient tous deux des performances en lecture et en compréhension écrite significativement inférieures au groupe contrôle, confirmant ainsi la présence de déficits en langage écrit dans la NF1. Toutefois, il existait une dissociation de performances entre le groupe NF1 et le groupe avec TA : le premier présentait un déficit de conscience

phonologique au test Phoneme Segmentation alors que le second présentait un déficit au RAN. Par ailleurs, le groupe NF1 avait un QIV significativement inférieur à celui des deux autres groupes. En plus des différences rapportées dans le domaine du langage entre NF1 et enfants avec TA, Cutting et al. (2000) ont également objectivé la présence de déficits visuo-spatiaux spécifiques au groupe NF1 à travers le QIP et le subtest des Cubes. Enfin, le groupe NF1 présentait un déficit en résolution de problèmes supérieur à celui du groupe avec TA. L'ensemble des données rapportées par ces auteurs met en lumière un profil cognitif distinct associé aux TA dans la NF1, qui tend à considérer que ces derniers ne peuvent être directement comparés à ceux observés dans la population générale. Bien que cette étude soit limitée d'une part par la taille des échantillons et d'autre part par la comorbidité du TDAH associé au groupe d'enfants avec TA, elle ouvre de nouvelles perspectives quant à la prise en charge des TA dans la NF1, qui pourrait être différente des prises en charge traditionnelles et mieux adaptée.

III. Les Objets Brillants Non Identifiés (OBNI): vers un marqueur de dépistage précoce ?

Les Objets Brillants Non Identifiés, ou OBNI, correspondent à des lésions intracrâniennes qui apparaissent sous la forme de zones focales brillantes d'intensité de signal élevé en séquence T2 (Figure 10). De par leur fréquence et leur caractère pathognomonique à la NF1, ils ont suscité un grand intérêt dans divers domaines d'investigations scientifiques.

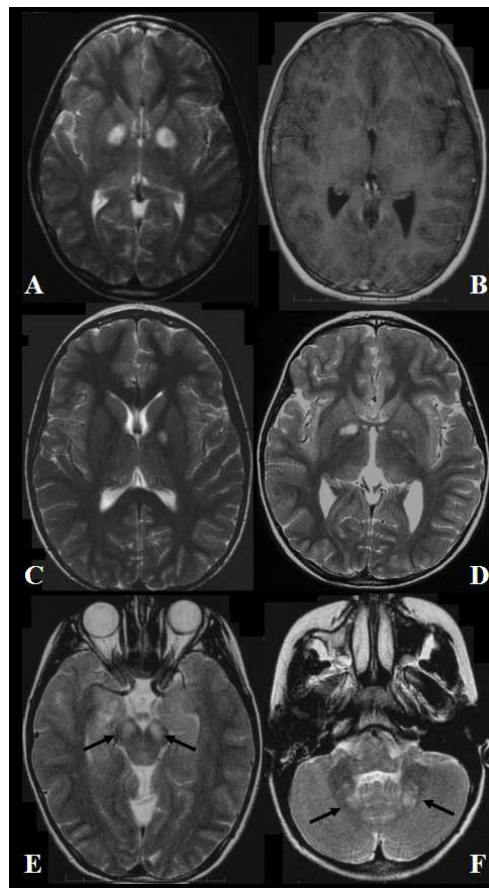


Figure 10: Visualisation des OBNI par IRM cérébrale

A. Siège capsulo-lenticulaire bilatéral en séquences T2; B. Absence de réhaussement après injection de produit de contraste chez le même patient qu' en A en séquences T1 gado; C. Localisation capsulo-lenticulaire unique en séquences T2; D. Localisation capsulo-lenticulaire multiple en séquences T2; E. Localisation bulbaire en séquences T2; F. Localisation cérébelleuse en séquences T2. Noter le caractère hétérogène et mal limité des lésions

C'est ainsi que de nombreux auteurs ont tenté d'en caractériser la nature et la signification clinique à travers l'étude de leur composition biochimique, leur caractère microstructural ou leur relation aux particularités cérébrales relatives à la NF1 (macrocéphalie ou cognition par exemple). Ce chapitre a pour objet de décrire les principales caractéristiques des OBNI et de présenter l'ensemble des travaux ayant tenté d'en spécifier la nature et le rôle.

3.1 Considérations générales sur les OBNI

Les anomalies de signal révélées en séquence pondérée T2 ou FLAIR à l'IRM et couramment appelées OBNI sont caractéristiques de la NF1, ils n'apparaissent en effet qu'au décours de cette pathologie. Les OBNI sont considérés comme asymptomatiques, ils sont généralement bien circonscrits, dépourvus d'effet de masse et ne présentent pas de prise de contraste après injection de gadolinium.

Les OBNI apparaissent très fréquemment dans la NF1, puisque l'incidence relevée varie de 43 à 79% selon les études (North et al., 2000). Leur localisation est variable, affectant les hémisphères cérébraux, le cervelet ou le tronc cérébral mais une grande majorité d'études rapporte la région thalamo-striée comme localisation préférentielle (Feldman et al., 2003; Goh et al. 2004 ; Hyman et al. 2003 ; Hyman et al., 2007 ; Joy et al., 1995 ; Moore et al., 1996 ; North et al., 1994). L'étude de leur profil évolutif à travers le temps a montré leur tendance à disparaître à l'âge adulte (Aoki et al., 1989 ; Ferner et al., 1993 ; Itoh et al., 1994; Sevvick et al., 1992).

3.2 Histoire naturelle des OBNI

L'évolution des OBNI avec le temps a fait l'objet d'un certain nombre d'études transversales et longitudinales. Dans le travail prospectif de Sevvick et al. (1992), l'évolution des OBNI a été étudiée chez 34 patients en terme de volume et de nombre. Les auteurs ont montré que les OBNI présentaient un volume et une taille réduits chez 7 patients, une absence de changement chez 3 patients, une augmentation en taille et en volume chez 4 patients et enfin, un profil mixte d'augmentation et de réduction chez 4 patients. Il est à noter que dans chaque groupe, l'âge constituait un facteur important puisque les sujets présentant une baisse en volume et en taille étaient âgés en moyenne de 13 ans alors que ceux chez lesquels ces variables augmentaient étaient âgés en moyenne de 5 ans. Itoh et al. (1994) ont réalisé la première étude longitudinale dans ce domaine et se sont intéressée à l'évolution du volume des OBNI chez 13

sujets dans 5 régions différentes. Sur l'ensemble de l'échantillon, une régression des OBNI a été mise en évidence chez 7 patients alors qu'une augmentation du volume dans les ganglions de la base a été observée chez 1 patient. Enfin, aucun changement volumétrique n'a pu être rapporté chez les 2 derniers patients. Une deuxième étude dirigée par Dimario & Ramsby (1998) a observé l'évolution de la taille et du volume des OBNI à travers le temps dans 3 régions différentes (*ie* hémisphères cérébraux, cervelet et tronc cérébral) et dans un échantillon de 15 patients âgés de 1 à 53 ans. Ils rapportaient deux profils évolutifs distincts selon la localisation des OBNI : le nombre et la taille de ceux qui étaient localisés dans les hémisphères et le cervelet avaient tendance à disparaître avec l'âge, tandis que ceux présents dans le tronc cérébral avaient tendance à augmenter. Kraut et al. (2004) ont quant à eux examiné l'évolution du nombre, du volume mais également du nombre de localisation des OBNI dans un échantillon de 12 enfants âgés de 7 à 19 ans. Leurs résultats objectivaient un pattern d'évolution plus complexe que les précédentes études : le nombre de régions affectées augmentait durant l'enfance et suivait ensuite un relatif déclin à la pré-adolescence pour connaître à nouveau une augmentation entre 12 et 14 ans. Le même profil évolutif était mis en évidence pour les variables nombre et volume des OBNI, à l'exception du cervelet, dans lequel le volume et le nombre d'OBNI régressaient à mesure que les patients grandissaient. Enfin, Hyman et al. (2003) ont présenté les résultats d'une étude longitudinale couvrant une période de 8 ans. Ils ont montré que la taille, le nombre et l'intensité des OBNI connaissaient une régression avec l'âge dans 88% des cas.

3.3 Nature et composition des OBNI

3.3.1 Corrélats neuropathologiques

Les premières études se sont attachées à décrire les substrats cérébraux pathologiques de patients atteints de NF1, sans toutefois corréler ces descriptions aux OBNI. Rosman et al. (1967) et Rubinstein et al. (1986) ont relevé des dysfonctionnements architecturaux caractérisés par une orientation aberrante des neurones, des aires d'hétérotopies focales ainsi qu'une prolifération des cellules gliales. Ces données ont conduit à supposer un dysfonctionnement ou une interruption du développement cérébral dans la NF1, mais aucune corrélation n'a pu être établie avec les OBNI et les dysfonctionnements décrits apparaissaient dans des aires cérébrales habituellement indemnes d'OBNI. Une seule étude réalisée post mortem s'est attachée à décrire le substrat pathologique des OBNI : DiPaolo et al. (1995) ont

examiné d'un point de vue histologique 5 zones cérébrales correspondant à la localisation des OBNI chez deux jeunes patientes. Ils ont mis en évidence des aires de microcalcification, de démyélinisation et une myélinopathie spongiforme à la périphérie des OBNI. Cette myélinopathie spongiforme associée à la vacuolisation de la myéline entraînerait la formation d'un œdème intra-myélinique et c'est la coalescence et la confluence de l'ensemble des vacuoles remplies de liquide qui produiraient l'hypersignal en séquence T2. Du fait du peu d'études neuropathologiques réalisées dans la NF1, nous ne disposons pas de données quant à l'évolution des dysfonctionnements myéliniques. Bien que les OBNI aient tendance à disparaître avec le temps (voir paragraphe 3.2), la question reste ouverte quant à une possible résorption de l'œdème intra-myélinique ou sa persistance après la disparition des OBNI.

3.3.2 Etudes métaboliques

Si les données concernant les substrats neuropathologiques des OBNI sont limitées, d'autres investigations ont été menées pour en caractériser le métabolisme et la composition biochimique.

3.3.2.1 Tomographie par émission de positrons

A notre connaissance, seules trois études en TEP relatives aux OBNI dans la NF1 ont été réalisées à ce jour, probablement en raison du caractère invasif de cette méthode. Balestri et al. (1994) ont étudié le métabolisme cérébral de 4 patients atteints de NF1. Ils ont relevé un hypométabolisme dans les régions apparemment saines, alors que l'activité métabolique était normale dans les aires cérébrales où siégeaient les OBNI. Kaplan et al. (1997) ont analysé le métabolisme du glucose chez 10 patients atteints de NF1 et ont quant à eux objectivé d'une part un métabolisme réduit dans les OBNI et d'autre part, un hypométabolisme thalamique et des degrés variés d'hétérogénéité corticale. Enfin, London et al. (Communication affichée) ont également relevé un hypométabolisme dans le thalamus en comparaison de sujets contrôles sains dans un échantillon de 11 patients atteints de NF1, alors que le métabolisme était normal dans les autres régions cérébrales étudiées. Ils ne rapportent cependant pas de données relatives aux OBNI. L'ensemble de ces résultats conduit à considérer l'existence de dysfonctionnements métaboliques, notamment dans les structures thalamiques, chez les patients NF1. Toutefois, les données relatives aux OBNI sont peu nombreuses et contradictoires, et ne permettent pas de statuer sur leur éventuel dysfonctionnement.

3.3.2.2 Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM) est une technique de neuroimagerie in vivo qui permet de quantifier la composition biochimique du volume exploré de façon non invasive. Cette méthode permet de quantifier les métabolites contenus dans les cellules (gliales et neuronales) et dans les espaces extracellulaires (synapses).

Les principaux métabolites étudiés en spectroscopie sont les suivants (De Graaf, 1998) :

- Le N-acétyl-aspartate (NAA) est un acide aminé présent uniquement dans les neurones dans le système nerveux central de l'adulte. Il est utilisé comme marqueur de l'activité et de la densité neuronale. Le NAA peut également être impliqué dans la synthèse de la myéline (Chakraborty et al., 2001). La réduction du taux de NAA est visible dans les pathologies où la perte neuronale est classique comme les tumeurs ou l'ischémie.
- La Choline (Cho) reflète la dégradation et la synthèse des phospholipides des membranes cellulaires. Lors de nombreux processus tumoraux, la Choline s'élève en rapport avec la prolifération cellulaire.
- La Créatine (Cre) reflète le métabolisme énergétique et intervient dans le cycle de Krebs au niveau des mitochondries.
- Le Myoinositol (Myo) est un marqueur glial. Son taux est donc élevé chez l'enfant et diminue progressivement pour se stabiliser à l'âge adulte.

La SRM permet donc d'étudier la répartition des concentrations de ces différents métabolites dans des zones ciblées du cerveau (figure 11). Il existe deux méthodes différentes en SRM : celle dite en monovoxel et celle en multivoxel. La première consiste à positionner un volume d'intérêt sur une seule région et le résultat ne produit qu'un seul spectre. La seconde, appelée également imagerie spectroscopique (IS), permet quant à elle de recueillir des données à partir de multiples voxels adjacents qui couvrent une plus large région d'intérêt en une seule mesure.

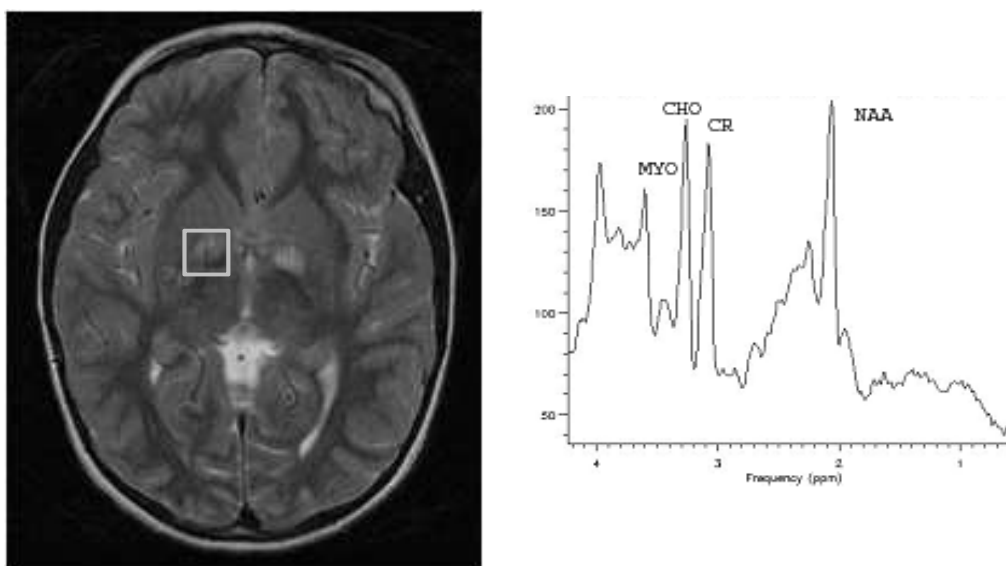


Figure 11: Spectroscopie : spectre résultant de l'analyse d'une région anatomique

Les données issues des études en spectroscopie dans la NF1 révèlent différents profils métaboliques dans les OBNI (Tableau 3). Castillo et al. (1995), en utilisant la technique de spectroscopie monovoxel, n'ont pas montré de différence en terme de concentration de métabolites entre les OBNI et la substance blanche de contrôles tout venant. L'étude de Gonen et al. (1999), réalisée quant à elle en multivoxel, mettait en évidence un taux de Cho/Cr significativement élevé et un taux de Créatine (Cre) significativement plus faible dans les OBNI par rapport aux concentrations de métabolites relevées dans les gliomes et les régions saines. Toutefois, les enfants atteints de NF1 observés dans l'étude de Gonen et al. (1999) présentaient tous à la fois des OBNI et des gliomes, ce qui peut constituer un biais important. Plus récemment, Wang et al. (2000) ont réalisé une exploration spectroscopique par multivoxel chez 9 patients NF1 âgés de 6 à 19 ans. Ils ont rapporté deux profils métaboliques distincts en fonction de l'âge des patients : la Cho était plus élevée et le NAA d'un niveau normal dans les OBNI des sujets les plus jeunes (<10 ans) tandis que chez les sujets plus âgés, le taux de NAA était abaissé et celui de Cho normal dans les OBNI. Enfin, les ratios de NAA étaient significativement inférieurs dans le thalamus des sujets atteints de NF1 lorsque les OBNI étaient présents à proximité (*ie* dans le Globus Pallidus).

Etude	Echantillon	SRM	Méthodologie	Résultats
Castillo et al. (1995)	NF1 : N=10 8-14 ans CTV : N=10 Gliomes : N=10	SRM monovoxel	OBNI vs région saine vs gliomes	NAA/Cr, Cr/Cho et NAA/Cho dans OBNI > gliomes mais = CTV
Gonen et al. (1999)	NF1 : N=5 3-10 ans CTV : N=2 7 mois- 11 ans	SRM multivoxel	OBNI vs tumeur vs région saine	Cho/Cr dans OBNI > Cho/Cr dans tumeurs > Cho/Cr région saine
Wang et al. (2000)	NF1 : N=9 6-19 ans CTV : N=9 6-19 ans	SRM multivoxel	OBNI+ vs OBNI- vs CTV	↗ Cho et NAA normal dans OBNI chez les sujets jeunes et ↘ NAA et Cho normale dans OBNI chez les sujets NF1 plus âgés ↘ ratios de NAA dans thalamus quand OBNI dans GP étaient présents
Wilkinson et al. (2001)	NF1 : N=20 CTV : N=9	SRM monovoxel	OBNI vs tumeur vs région saine	NAA dans OBNI < CTV Myo et Cho dans OBNI < tumeur
Jones et al. (2001)	NF1 : N=6 8-21 ans	SRM monovoxel	OBNI vs région saine controlatérale	NAA/Cr et NAA/Cho dans OBNI < région saine controlatérale Cho/Cr dans OBNI > région saine controlatérale
Alkan et al. (2003)	NF1 avec OBNI (OBNI+) : N=17 NF1 sans OBNI (OBNI-): N=10 4-61 ans CTV : N=20 7-39 ans	SRM monovoxel	OBNI+ vs OBNI- vs région saine	Cho/Cr et Myo/Cr dans OBNI+ et OBNI- > CTV NAA/Cr dans OBNI+ < CTV
Imamura et al. (2005)	NF1 : N=1 9 ans	SRM monovoxel	Suivi d'une étude de cas	NAA/Cr et Cho/Cr < dans les OBNI mais augmentent au fur et à mesure que les OBNI disparaissent

Tableau 3 : Revue de la littérature des études en SRM monovoxel et multivoxel.

Abbreviations : CTV : contrôles tout venant ; GP : Globus Pallidus

Wilkinson et al. (2001) et Alkan et al. (2003) ont tous deux objectivé une baisse du NAA dans les OBNI par rapport aux régions saines de contrôles tout venant. Jones et al. (2001) ont rapporté des résultats similaires lorsque les taux de NAA/Cr et de NAA/Cho dans les OBNI étaient comparés à ceux des régions saines controlatérales. Ils ont également mis en évidence une élévation de la Cho/Cr dans les OBNI par rapport à ces mêmes régions. Notons qu'Alkan et al. (2003) ont montré qu'il existait une élévation de la Cho/Cr et du Myo/Cr dans leur population NF1 incluant les enfants avec et sans OBNI par rapport aux contrôles tout venant. Ils ont suggéré que ces changements métaboliques pouvaient refléter un processus démyélinisant dans la NF1 en général mais que les OBNI pouvaient refléter en plus un dysfonctionnement axonal.

Bien qu'il existe des données contradictoires, la SRM a permis de différencier les OBNI des régions saines dans la majorité des études en mettant en évidence une diminution du NAA dans les premiers. Notons cependant que seules deux études ont utilisé la spectroscopie multivoxel, de surcroît sur des échantillons limités. La comparaison directe des données issues de l'ensemble de ces travaux reste donc difficile et d'autres études sont nécessaires pour aboutir à une caractérisation consensuelle de la composition biochimique des OBNI.

3.3.3 Architecture microstructurale

L'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) est une technique récente qui permet de cartographier l'organisation et la microstructure de la substance blanche dans des zones supposées anormales mais non détectables par imagerie conventionnelle. La DTI repose sur le principe de diffusion des molécules d'eau. Le mouvement aléatoire des molécules d'eau dans le tissu cérébral est restreint par de nombreux obstacles tels que les membranes cellulaires, les axones myélinisés, les macromolécules... La DTI permet de rendre compte de ces mouvements moléculaires au sein d'un voxel, sur la base du calcul d'un coefficient : le coefficient de diffusion apparent (ADC), qui traduit en fait le degré de mobilité des molécules d'eau. La Figure 12 présente un exemple d'application de la DTI dans la détection de processus pathologiques précoces non détectables par imagerie conventionnelle.

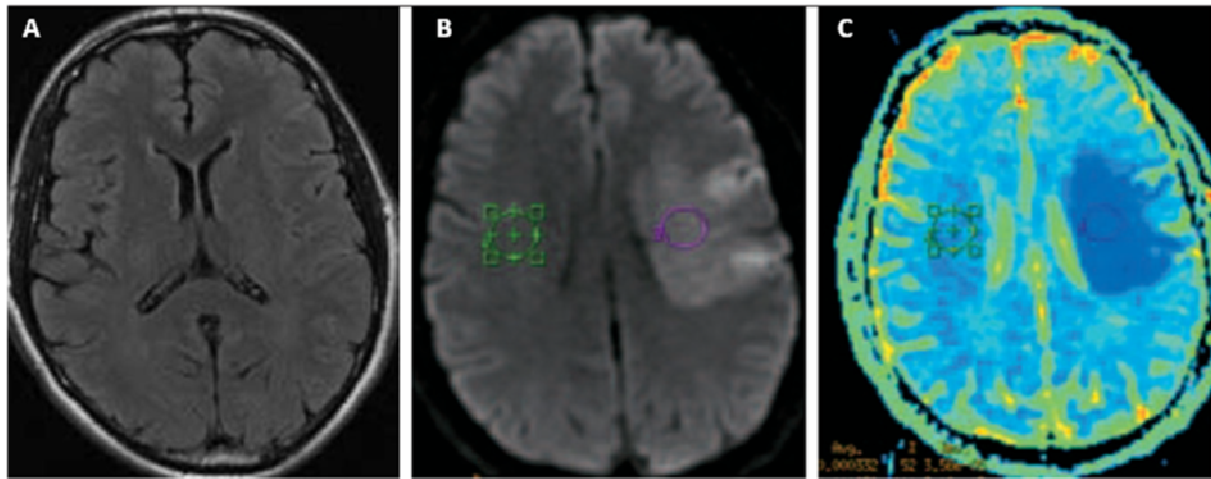


Figure 12: Exemple d'application de la DTI : Accident Vasculaire Cérébral de moins de 3 heures

(d'après Kremer et al., 2007)

A : La séquence, en FLAIR, ne permet pas de détecter d'anomalies parenchymateuses

B : Hypersignal en diffusion dans le territoire de l'artère sylvienne gauche

C : Chute de l'ADC dans le territoire de l'artère sylvienne gauche

La DTI a été utilisée récemment chez des patients atteints de NF1. Eastwood et al. (2001) ont comparé les valeurs ADC de 20 enfants NF1 et 20 apparentés sains dans 5 régions anatomiques différentes : la substance blanche du lobe frontal et du pédoncule cérébelleux ; le thalamus, le globus pallidus et l'hippocampe. Ils ont observé une augmentation significative des valeurs ADC dans toutes les régions étudiées dans le groupe NF1, en particulier dans le globus pallidus et le pédoncule cérébelleux. Lorsque les auteurs ne comparaient que les régions exemptes de lésions, ils obtenaient des résultats similaires, à l'exception du thalamus dont les valeurs ADC étaient comparables entre les groupes. Enfin, l'analyse spécifique des OBNI montraient une augmentation significative des valeurs ADC dans le globus pallidus, que ce soit lorsque cette structure était comparée à son homologue controlatérale apparemment saine, ou lorsqu'elle était comparée au globus pallidus des apparentés sains. Les auteurs concluent que l'augmentation des valeurs ADC dans ces régions traduit un mouvement moléculaire accru. Autrement dit, la mobilité moléculaire serait plus importante et donc moins restreinte par leur environnement. Ils suggèrent deux possibilités pour expliquer l'augmentation de la diffusion : un processus démyélinisant ou un dysfonctionnement relatif au nombre d'axones ou à l'organisation de la substance blanche.

Alkan et al. (2005) ont examiné en DTI 7 régions anatomiques (ie substance blanche du lobe frontal, pariéto-occipital et du cervelet, globus pallidus, thalamus, hippocampe et mésencéphale) dans une cohorte de 30 patients NF1 comparés à 26 sujets contrôles tout venants. Les auteurs rapportaient des résultats similaires à ceux d'Eastwood et al. (2001) : une augmentation significative des valeurs ADC dans les 7 régions explorées dans le groupe NF1 ; les valeurs ADC des OBNI dans la substance blanche cérébelleuse, l'hippocampe, le globus pallidus, le mésencéphale et le thalamus différaient significativement à la fois de celles des régions apparemment saines (régions controlatérales aux OBNI et/ou région exempte d'OBNI) et de celles du groupe contrôle. Par ailleurs, les valeurs ADC étaient plus importantes dans les OBNI supratentoriels que dans les OBNI infratentoriels. Les résultats obtenus par Alkan et al. (2005) confirment donc ceux d'Eastwood et al. (2001). Selon les premiers, dans les pathologies démyélinisantes, la perte de structure de la myéline et la perte axonale conduisent à l'augmentation de l'espace extracellulaire qui se traduit par une augmentation des valeurs ADC. L'hypothèse de ces auteurs est par ailleurs compatible avec les données issues de l'étude de DiPaolo et al. (1995), qui supposaient également l'existence d'un processus démyélinisant relatif aux OBNI.

3.4 Relations entre OBNI et fonctionnement cognitif

La forte occurrence conjointe des troubles cognitifs d'une part et des OBNI d'autre part a contribué à émettre l'hypothèse d'une association entre ces deux manifestations. La présence, le nombre ou encore la localisation des OBNI ont fait l'objet d'un certain nombre d'investigations en lien avec le profil neuropsychologique des enfants atteints de NF1. Nous nous proposons d'en décrire les principaux résultats et leurs implications

3.4.1 Relations entre nombre d'OBNI et les performances cognitives

Certains travaux ont examiné les possibles associations entre le nombre d'OBNI et les performances cognitives dans la NF1. Duffner et al. (1989) sont parvenus à la conclusion que le nombre d'OBNI n'était pas associé aux performances cognitives. Legius et al. (1995) n'ont pas réussi à objectiver une telle association dans un groupe de 20 enfants atteints de NF1. Les études portant sur des échantillons plus conséquents composés de 76 et 84 patients ont par ailleurs confirmé ces résultats (Hyman et al., 2007 ; Moore et al., 1996).

3.4.2 Relations entre volume des OBNI et performances cognitives

3.4.3 La présence des OBNI : un facteur explicatif des difficultés cognitives ?

Les premières études réalisées par Duffner et al. (1989) et Dunn et al. (1989) ne rapportaient aucune association entre la présence d'OBNI et l'existence de difficultés cognitives dans la NF1. Il est à noter que les méthodologies employées comportaient un certain nombre de limites importantes : l'inclusion de nombreux patients présentant des complications neurologiques (*ie* épilepsie, tumeur cérébrale, retard mental) et l'évaluation du QI chez seulement 15 patients sur 47 rend la visibilité de l'étude de Duffner et al. (1989) réduite. Dans celle de Dunn et al. (1989), le QI et les performances scolaires ont été estimés sur la base d'informations verbales et ne permettaient donc pas de se fier à de vraies mesures standardisées comme base d'évaluation. Bawden et al. (1996) et Legius et al. (1995) n'ont pas non plus montré d'association entre OBNI et performances cognitives, mais les échantillons restreints, respectivement de 20 et de 17 patients, peuvent peut-être expliquer le manque de puissance statistique (Tableau 4). Enfin, Ferner et al. (1993) n'ont pas rapporté de lien entre la présence d'OBNI et les performances cognitives, mais comme décrit précédemment, les patients inclus présentaient des pathologies cérébrales associées, l'évaluation intellectuelle n'a été réalisée que pour certains sujets et la classe d'âge de l'échantillon était particulièrement étendue.

Joy et al. (1995) et North et al. (1994) ont réalisé le même type d'étude en restreignant d'une part le groupe d'âge et en excluant d'autre part tous les patients présentant des complications du système nerveux central. North et al. (1994) ont comparé les performances intellectuelles et cognitives de 25 enfants porteurs d'OBNI à celles de 15 enfants indemnes d'OBNI. Ils ont observé que les enfants avec OBNI présentaient des résultats significativement inférieurs à l'ensemble de l'échelle WISC-R (*ie* QIT, QIV et QIP) ainsi qu'au test d'intégration visuomotrice de Beery, au Peabody Picture Vocabulary Test et aux épreuves de langage expressif et réceptif issues de la Clinical Evaluation of Language Fundamentals-Revised (CELF-R). Cette étude princeps a ouvert de nouvelles perspectives quant à la signification des OBNI : non seulement elle établissait une association entre leur présence et les difficultés cognitives, mais elle révélait que le QIT des enfants avec NF1, que l'on considérait généralement comme légèrement abaissé par rapport à la population normale, pouvait

s'expliquer par la grosse différence observée entre le groupe d'enfants avec OBNI (QIT : 86,3) et le groupe d'enfants sans OBNI (QIT : 103). Joy et al. (1995) ont d'ailleurs confirmé les découvertes de North et al. (1994) en mettant en évidence un net effondrement des scores de QI chez les enfants porteurs d'OBNI (QIT = 87,04) par rapport à ceux qui en étaient exempts (QIT=103,70). Dans un plus large échantillon, Feldmann et al. (2003) ont confirmé les résultats précédemment obtenus par Joy et al. (1995) et North et al. (1994). Hyman et al. (2003) ont objectivé une association entre la présence d'OBNI et l'affaiblissement du QIT et du QIV, mais ils n'ont pas pu reproduire ses résultats dans une plus large cohorte (Hyman et al., 2007). Il semble en effet que dans cette dernière étude, la présence se révélait moins sensible que la localisation. Des résultats similaires ont par ailleurs été mis en exergue par Moore et al. (1996) ou plus récemment Goh et al. (2004), qui ne retrouvaient pas d'association entre présence d'OBNI et performances cognitives mais qui pointaient le caractère sensible de la localisation.

3.4.4 La localisation des OBNI : vers une hypothèse explicative plus sensible ?

Les OBNI ne sont pas localisés de façon aléatoire, mais apparaissent dans 4 régions spécifiques du cerveau : les ganglions de la base et le thalamus, le cervelet, le tronc cérébral et les hémisphères cérébraux. Dans ce contexte, les auteurs ont naturellement cherché à une association possible entre les structures cérébrales affectées par les OBNI et les performances intellectuelles et neuropsychologiques. Deux types d'explorations sont couramment utilisées dans les études : les premières s'intéressent au nombre de régions affectées tandis que les secondes explorent plus précisément chaque site d'occurrence des OBNI.

3.4.4.1 Nombre de régions affectées par les OBNI

Du fait de la fréquente apparition des OBNI dans diverses structures cérébrales, il a été naturellement suggéré que le nombre de sites d'occurrence de ces derniers pouvait avoir un lien avec les déficits cognitifs. Autrement dit, plus il y a de régions affectées par les OBNI et plus les déficits cognitifs seront importants.

Hofman et al. (1994) ont été les premiers à mettre en évidence une association entre le nombre de régions affectées par les OBNI et le QI, les performances visuo-spaciales et les compétences neuromotrices. Leur étude portait cependant sur un faible échantillon de 12

enfants atteints de NF1. Des résultats similaires ont été rapportés par la même équipe (Denckla et al., 1996) sur un échantillon plus étendu de 19 enfants dans lequel étaient inclus les 12 enfants du travail de Hofman et al. (1994).

North et al. (1994) ont mené le même type d'investigation sur 40 enfants atteints de NF1. Si la présence des OBNI était effectivement associée à la baisse des performances cognitives, ils n'ont cependant pas pu mettre en évidence d'association entre le nombre de régions affectées et les déficits cognitifs. Ils précisent: "*Children with fewer areas of increased T2 signal intensity on MRI did not appear to have better test performance than children with multiple lesions*".

Plus récemment, Feldmann et al. (2003) ont objectivé une corrélation entre le nombre de régions affectées par les OBNI et les performances motrices mais aucune corrélation avec le QIT, le QIV ou le QIP.

Enfin, Goh et al. (2004) ont mis en évidence une corrélation entre le nombre plus élevé d'OBNI situé dans l'hémisphère dominant et un déficit du QIV. Lorsque le même nombre d'OBNI était retrouvé dans les deux hémisphères, il n'existait pas de différence de performances entre QIV et QIP. Les auteurs ont suggéré que l'existence d'une différence entre QIV et QIP était liée à au nombre de sites d'occurrence des OBNI dans l'hémisphère dominant.

Si l'ensemble de ces données apporte des arguments en faveur d'un lien entre le nombre de régions affectées par les OBNI et les déficits cognitifs, il existe cependant des résultats contradictoires qui ne permettent pas de statuer sur l'influence du nombre de sites d'occurrence sur la cognition.

3.4.4.2 Localisation spécifique des OBNI

Legius et al. (1995) ont été à notre connaissance les premiers à examiner le lien possible entre la localisation des OBNI et les performances cognitives. Ils n'ont relevé aucune association entre ces deux variables. Rappelons cependant que dans cette étude, sur les 18 enfants présentant des OBNI, 8 présentaient également des complications cérébrales associées. Moore et al. (1996) ont mené le même type d'étude sur un large échantillon de 84 patients et ont été les premiers à mettre en évidence une association entre les OBNI situés dans le thalamus et la baisse des performances mnésiques, motrices et attentionnelles. Le thalamus est une structure située dans les profondeurs du cerveau et fortement connectée à la fois aux

ganglions de la base et au cortex. L'hypothèse avancée par les auteurs suppose que la présence d'OBNI dans ces structures sous-corticales pourrait interrompre ou entraîner un dysfonctionnement des réseaux reliant ces structures au cortex et être à l'origine d'un déficit de traitement de l'information. A l'appui de cette hypothèse, nous observons que les performances cognitives déficitaires associées à la présence d'OBNI dans le thalamus (*ie* mnésiques, motrices et attentionnelles) sont justement celles fréquemment associées aux pathologies des ganglions de la base et du thalamus (*eg* la maladie de Parkinson ou de Huntington).

Deux études plus récentes sont venues confirmer les résultats de Moore et al. (1996). Celle de Goh et al. (2004) portait sur un échantillon de 32 enfants atteints de NF1 dont 24 étaient porteurs d'OBNI. Les auteurs ont défini plus précisément les régions d'occurrence des OBNI, notamment dans les structures sous-corticales. Alors que dans l'étude de Moore et al. (1996), il n'est fait mention que des ganglions de la base et du thalamus, Goh et al. (2004) ont délimité au sein des ganglions de la base le globus pallidus et le putamen. Les résultats ont mis en évidence une association entre les OBNI situés dans le globus pallidus gauche et les performances attentionnelles et entre ceux situés dans le pédoncule cérébelleux moyen et les performances sensorimotrices. Les auteurs suggèrent que les lésions du globus pallidus peuvent avoir un impact sur les circuits du système fronto-striatal. Par ailleurs, les circuits cérébelleux sont impliqués dans la coordination motrice. Les réseaux de fibres conduisent l'information en provenance et à destination du cervelet pour contrôler la direction, la vitesse ou l'amplitude des mouvements. Goh et al. (2004) suggèrent donc que les OBNI situés dans le pédoncule cérébelleux moyen entraînent un dysfonctionnement de l'intégration sensorimotrice.

Etude	Echantillon	Exploration	Méthodologie/Limites	Résultats
Dunn et Ross (1989)	N=31 6-20 ans	Présence		Pas d'association entre présence d'OBNI et performances cognitives
Duffner et al. (1989)	N=47 9 mois-18 ans	Présence Nombre	- 15 évaluations intellectuelles sur 47 - Pathologies cérébrales associées	Pas d'association entre présence et nombre d'OBNI et performances cognitives
Ferner et al. (1993)	N=38 3-63 ans	Présence	- 28 évaluations intellectuelles sur 38 - Pathologies cérébrales associées - Classe d'âge étendue	Pas d'association entre présence d'OBNI et performances cognitives
North et al. (1994)	N=40 8-16 ans	Présence Nombre de régions affectées	- Pas de pathologie cérébrale associée	Présence d'OBNI associé avec affaiblissement du QI, déficits langagiers, moteurs, visuo-spatiaux et académiques
Hofman et al. (1994)	N=12 8-16 ans	Présence Nombre de régions affectées	- Petit échantillon - Pas de pathologie cérébrale associée	Nombre de régions affectées par les OBNI associé au QI, et aux déficits visuo-spatiaux et neuromotrices
Joy et al. (1995)	N=40 8-16 ans	Présence	- Pas de pathologie cérébrale associée	Présence d'OBNI associé avec affaiblissement du QI, déficits langagiers, moteurs, visuo-spatiaux et académiques
Legius et al. (1995)	N=28 4-16 ans	Présence Nombre Localisation	- Pathologies cérébrales associées	Pas d'association entre présence d'OBNI ou localisation et performances cognitives
Bawden	N=17	Présence	- Petit échantillon	Pas d'association entre

et al. (1996)	7-16 ans		- Pas de pathologie cérébrale associée	présence d'OBNI et performances cognitives
Denckla et al. (1996)	N=19 8-16 ans	Présence Nombre de régions affectées	- Petit échantillon - Pas de pathologie cérébrale associée	Nombre de régions affectées par les OBNI associé au QI, aux performances visuo- spatiales et neuromotrices
Moore et al. (1996)	N=84 8-16 ans	Présence Nombre Localisation	- Large échantillon - Pas de pathologie associée	Association entre les OBNI thalamiques et le QI, les performances mnésiques, motrices et attentionnelles
Feldman et al. (2003)	N=100 6-37 ans	Présence Nombre de régions affectées	- Large échantillon - Pas de pathologie cérébrale associée	Association entre présence et QIT, QIP et tâches motrices Association entre nombre de régions affectées et tâches motrices
Hyman et al. (2003)	N=32 8-16 ans	Présence	- Pas de pathologie cérébrale associée	Association entre présence d'OBNI et QIT/QIV
Goh et al. (2004)	N=32 5-16 ans	Présence Taille Localisation Nombre de régions affectées	- Pas de pathologie cérébrale associée	Association entre OBNI thalamiques et QIT, QIV Association entre nombre de régions affectées dans HG et déficits de QIV
Hyman et al. (2007)	N=76 8-16 ans	Présence Nombre Localisation	- Large échantillon - Pas de pathologie associée	Pas d'association entre présence ou nombre et cognition Association entre OBNI thalamiques et cognition

Tableau 4 : Revue des travaux ayant étudié les associations entre la présence, le nombre et/ou la localisation des OBNI et les performances cognitives dans la NF1.

Plus récemment, Hyman et al. (2007) ont rapporté des résultats corroborant l'implication thalamo-striée dans la NF1. Ils ont étudié la localisation des OBNI de 54 enfants atteints de NF1 et ont classé les lésions selon leur caractère discret ou diffus : les premières faisaient référence à des hyperintensités bien circonscrites, dont les contours pouvaient être distinctement différenciés du tissu sain environnant tandis que les secondes correspondaient à des lésions dont les contours étaient mal définis. Les auteurs ne différenciaient pas les structures au sein des ganglions de la base comme Goh et al. (2004) et rapportaient uniquement les OBNI situés dans les ganglions de la base ou dans le thalamus, en plus des autres régions habituellement associées aux OBNI (*ie* cervelet, tronc cérébral et hémisphères cérébraux). Le groupe de patients présentant des OBNI discrets dans le thalamus était trop restreint (n=6), ne permettant pas d'analyse statistique des résultats. Toutefois, les auteurs ont rapporté que le QIT moyen de ces patients était de 72,8 alors que ceux des enfants NF1 sans lésions thalamiques (QIT=91,4) et des enfants contrôles (QIT=102,6) étaient largement supérieurs. Hyman et al. (2007) ont ensuite regroupé tous les enfants présentant des OBNI thalamiques, à la fois discrets et diffus, et la présence d'OBNI dans cette région était fortement associée aux déficits attentionnels et de coordination motrice fine.

Lorsque les enfants NF1 étaient comparés uniquement à leurs apparentés sains, les OBNI thalamiques étaient fortement associés à la baisse du QIT, du QIP et du Freedom From Distractibility and Processing Speed Index³. Les auteurs concluent que les OBNI thalamiques sont donc particulièrement associés aux dysfonctionnements cognitifs, alors que ce n'est pas le cas des autres localisations. Par ailleurs, ils rappellent que les lésions thalamiques sont plus susceptibles d'évoluer en vraies masses que les autres lésions (voir paragraphe), suggérant qu'elles peuvent présenter un profil pathologique différent de celui des lésions situées ailleurs.

Bien que les études considérant la localisation des OBNI en relation avec les performances cognitives restent encore peu nombreuses, elles ont toutes mises en évidence une forte association entre les OBNI situés dans le thalamus ou les ganglions de la base et les déficits

³ Freedom from distractibility : Indice issu de l'échelle d'intelligence de Weschler qui se compose des scores des subtests Arithmétique et Mémoire de travail et utilisé comme facteur sensible aux déficits attentionnels.

Processing speed Index :

cognitifs concernant les fonctions mnésiques, attentionnelles ou motrices. L'ensemble de ces résultats suggère donc que plus que la présence des OBNI, c'est leur localisation sous-corticale qui semble être le plus associée à l'émergence de dysfonctionnements cognitifs dans la NF1. Les ganglions de la base et le thalamus ont connu un intérêt croissant au cours des dernières décennies, et leur rôle dans la cognition est aujourd'hui clairement identifié. Ces structures, jusque là essentiellement associées au contrôle moteur, ont fait l'objet de nombreuses études anatomiques et fonctionnelles qui ont permis de mettre en évidence leur implication dans les fonctions cognitives complexes. Ces aspects sont traités dans le prochain et dernier chapitre de cette introduction.

IV. Ganglions de la base, OBNI et NF1 : quelles implications ?

4.1 Introduction

A travers les données issues des études neuropsychologiques, pathologiques, neuroradiologiques et leurs corrélations, on observe donc de façon récurrente l'implication éventuelle des structures sous-corticales comme possible substrat des difficultés cognitives dans la NF1. Nous nous proposons dans ce dernier chapitre de faire le point sur les données actuelles concernant les caractéristiques anatomiques et fonctionnelles des ganglions de la base, avant d'en examiner les possibles implications dans la NF1, et particulièrement dans les déficits cognitifs associés à cette pathologie.

4.2 Le système des ganglions de la base

4.2.1 Organisation anatomique des ganglions de la base

Les ganglions de la base (GB) représentent un ensemble de noyaux gris enfouis dans les structures profondes du cerveau. Le concept de noyaux gris, plus précisément de noyaux gris centraux, est une terminologie adoptée au début du siècle qui regroupait à l'origine trois structures : le noyau caudé, le noyau lenticulaire et la couche optique du thalamus (Yelnik, 2002). Cette nomenclature était cependant imprécise voire incomplète, et incluait le thalamus dont les caractéristiques embryologiques et phylogénétiques diffèrent des autres structures. Cette terminologie a progressivement été abandonnée au profit des ganglions de la base (GB), qui représentent un véritable système fonctionnel dont le thalamus ne fait pas partie. Les GB se composent de quatre noyaux principaux : le **striatum**, qui comprend le noyau caudé et le putamen ; le **globus pallidus**, subdivisé en globus pallidus interne et en globus pallidus externe ; le **noyau subthalamique** et la **substance noire** ou *substantia nigra* (Figure 13).

D'autres structures s'ajoutent à ces quatre noyaux principaux, comme la région centrale du thalamus et le noyau pedunculo pontin.

Toutes ces structures sont fortement interconnectées entre elles et entretiennent également de nombreuses connections avec le cortex. Les GB représentent donc un carrefour au sein duquel transitent les informations provenant du cortex et à destination de celui-ci.

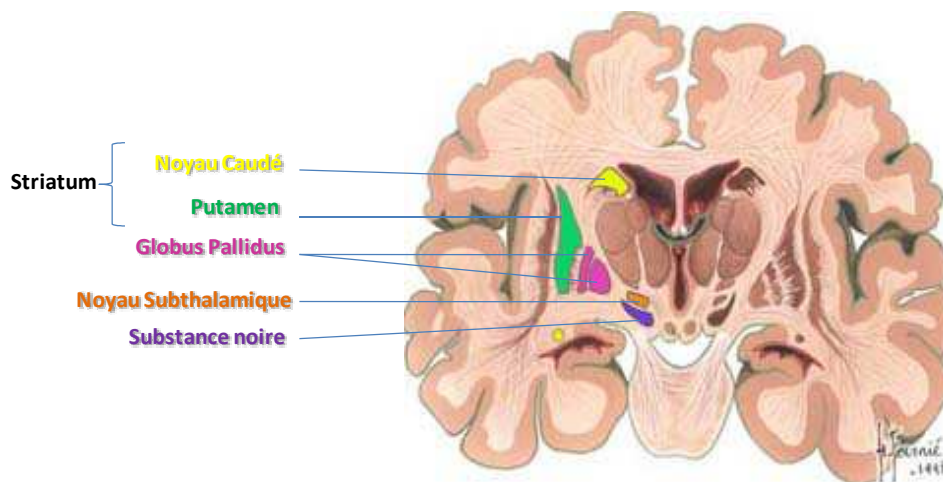


Figure 13 : Représentation anatomique des ganglions de la base

Illustration adaptée d'Hélène Fournier

4.2.1.1 Connexions afférentes des ganglions de la base

La zone de réception des informations au sein des GB est composée de deux structures : le noyau caudé et le putamen qui forment le striatum. Les informations efférentes proviennent de l'ensemble du cortex cérébral, à l'exception des cortex primaires visuels et auditifs (figure 14). Le noyau caudé et le putamen ne reçoivent pas le même type d'informations, ce qui rend ces deux structures fonctionnellement distinctes : le putamen reçoit des informations en provenance des aires somesthésiques primaires et secondaires du lobe pariétal, des aires visuelles secondaires des lobes occipital et temporal, des cortex moteur et prémoteur du lobe frontal et des aires associatives auditives du lobe temporal tandis que le noyau caudé reçoit des afférences en provenance des aires motrices et des aires d'association multimodales du

lobe frontal. Ces informations transitent ensuite par la substance noire pars compacta et le noyau subthalamique avant d'être dirigées vers les structures de sortie des GB, qui envoient elles-mêmes les informations au thalamus, qui fait relai jusqu'au cortex cérébral.

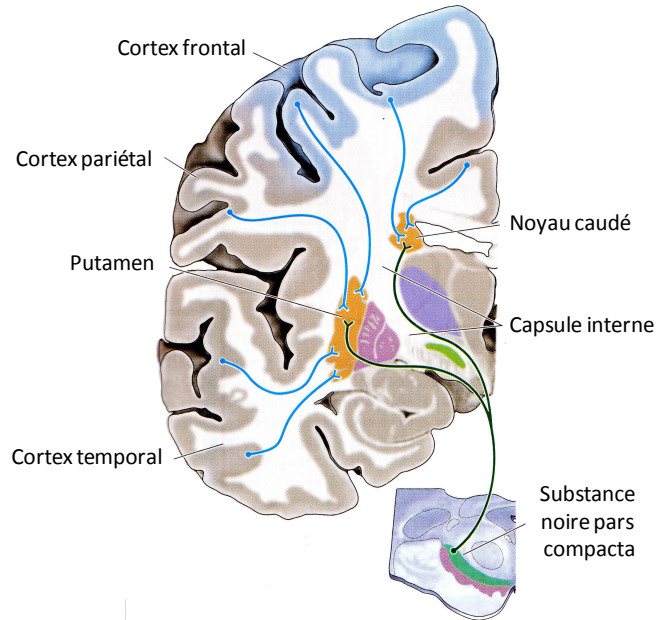


Figure 14 : Organisation des afférences reçues par les ganglions de la base.

Illustration adaptée d'après Neurosciences (DeBoeck, 3^{ème} édition)

4.2.1.2 Connexions efférentes des ganglions de la base

Les voies de sortie de l'information au sein des GB transitent par deux structures : le segment interne du globus pallidus (GPi) et la substance noire pars reticulata (SNr), qui reçoivent les informations directement et indirectement, à travers le globus pallidus externe et le noyau subthalamique. Le GPi et la SNr transfèrent ensuite l'information au thalamus moteur qui relaye vers le cortex frontal. Les informations en provenance du GPi convergent vers l'aire motrice supplémentaire tandis que celles provenant de la SNr convergent vers le cortex préfrontal dorsolatéral. Des projections de moindre importance existent également vers le cortex temporal et le cortex pariétal (Haber, 2003). La figure 15 représente les efférences des GB à travers le cortex.

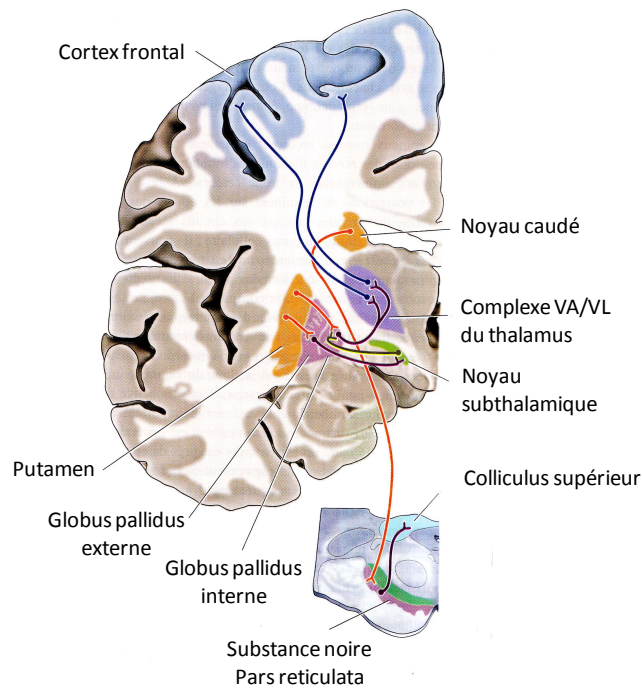


Figure 15 : Organisation anatomique des efférences des ganglions de la base

Illustration adaptée d'après Neurosciences (DeBoeck, 3^{ème} édition)

4.2.2 Anatomie fonctionnelle des ganglions de la base

Nous avons observé que du point de vue anatomique, il existe de nombreux circuits reliant les aires corticales aux structures sous-corticales de façon réciproque. Les projections, différentes selon les structures, suggèrent que ces voies de transit de l'information sont fonctionnellement distinctes. Cette constatation a donné lieu à l'élaboration de modèles permettant de rendre compte du fonctionnement et de la complexité de ces circuits.

4.2.2.1 Le modèle à double circuit

Le modèle proposé par Albin et al. (1990) décrit l'existence de deux voies principales de traitement de l'information au sein des GB : une voie dite directe, par laquelle l'information provenant du cortex transite par les noyaux d'entrée (*ie* striatum) pour se projeter directement sur les noyaux de sortie (*ie* Globus Pallidus et Substance Noire), sans intermédiaire.. L'information transitant par la voie indirecte emprunte quant à elle un circuit plus complexe : en provenance du cortex, elle projette vers les noyaux d'entrée, qui eux-même projettent vers le Globus Pallidus externe, qui envoie ses projections vers le noyau subthalamique, ce dernier

envoyant l'information vers les noyaux de sortie (Figure 16). En outre, chaque voie (directe et indirecte) possède ses propres récepteurs dopaminergiques : les neurones de la voie directe sont porteurs de récepteurs dopaminergiques D1, activateurs, tandis que ceux de la voie indirecte sont porteurs de récepteurs dopaminergiques D2, inhibiteurs.

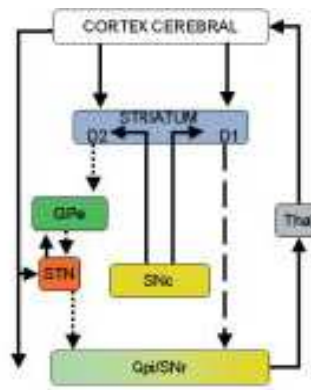


Figure 16 : Modèle à deux voies

d'après Albin et al., (1989). Illustration d'après Yelnik, J. (2002).

La voie directe, sans intermédiaire entre les noyaux d'entrée et les noyaux de sortie, est représentée par la ligne en pointillés longs. La voie indirecte, qui transite par le Globus Pallidus Externe (GPe) et le Noyau Subthalamique (STN), est représentée par la ligne en pointillés courts. GPi : Globus Pallidus interne ; SNr : Substance Noire réticulée ; Thal : Thalamus.

Ce modèle de l'organisation des circuits cortico-striataux-corticaux, bien que simplifié, a néanmoins permis d'émettre des hypothèses quant aux dysfonctionnements moteurs de pathologies telles que la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington. En effet, il postule que la voie directe a un effet excitateur sur le cortex frontal, ce qui entraîne un effet positif sur l'exécution du mouvement tandis que la voie indirecte a un effet inhibiteur sur le cortex frontal et empêche l'exécution du mouvement.

4.2.2.2 Le modèle à cinq circuits parallèles

Le modèle le plus moderne et abouti de l'organisation anatomo-fonctionnelle des circuits cortico-striataux a été élaboré par Alexander et al., (1986). Les auteurs se sont intéressés en particulier aux circuits reliant le cortex frontal aux GB et ont postulé l'existence de cinq circuits indépendants et parallèles par lesquels transitent les informations à partir du cortex frontal via les GB puis projetant en retour vers les différentes aires du cortex frontal (Figure). Les cinq circuits décrits présentent des propriétés anatomiques et fonctionnelles distinctes : le

circuit oculomoteur, le circuit moteur, le circuit préfrontal dorsolatéral, le circuit orbitofrontal latéral et le circuit cingulaire antérieur.

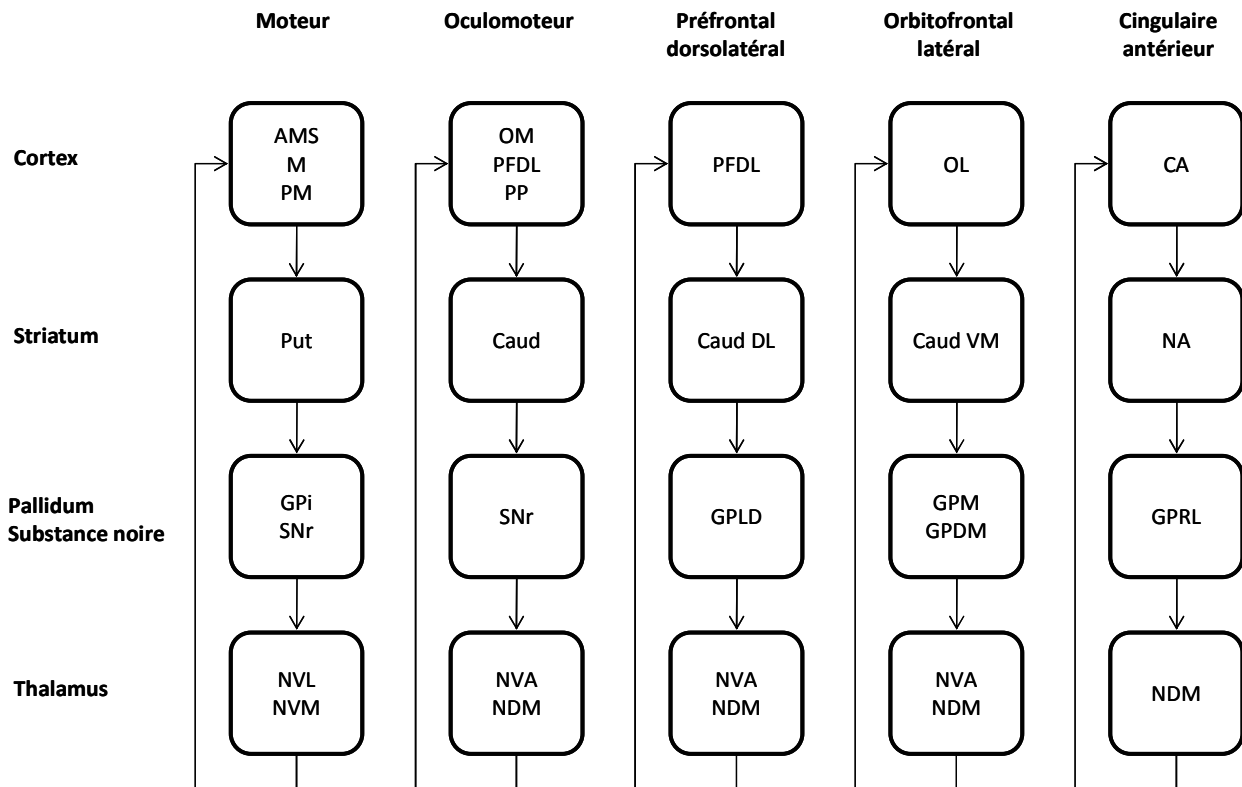


Figure 17 : Modèle d'organisation parallèle des ganglions de la base à 5 voies

d'après Alexander et al. (1986)

AMS : Aire Motrice Supplémentaire ; M : Cortex Moteur primaire ; PM : Cortex prémoteur ; Put : Putamen ; GPi : Globus Pallidus interne ; SNr : Substance Noire réticulée ; NVL : Noyau Ventral Latéral ; NVM : Noyau Ventromédian ; OM : Cortex Oculomoteur ; PFDL : Cortex préfrontal dorsolatéral ; PP : Cortex pariétal postérieur ; Caud : Noyau Caudé ; NVA : Noyau Ventral Antérieur ; NDM : Noyau Dorsomédian ; Caud DL : Noyau Caudé Dorsolatéral ; OL : Cortex Orbitofrontal ; Caud VM : Noyau Caudé Ventromédian ; GPM : Globus Pallidus Médian ; GPDm : Globus Pallidus Dorsomédian ; CA : Cortex Cingulaire Antérieur ; NA : Noyau Acumbens ; GPRL : Globus Pallidus Rostrolatéral.

Le modèle d'Alexander et al. (1986), devenu classique, souffre néanmoins de deux limites importantes. Tout d'abord, les auteurs ne modélisent que les projections cortico-striales provenant du cortex frontal, alors que l'ensemble ou presque des aires cérébrales projettent

des afférences sur les structures d'entrée des ganglions de la base. Cette première limite a donné lieu à l'élaboration d'un modèle plus global subdivisant les projections cortico-striatales selon leur nature fonctionnelle (Parent et al., 1990). Ce modèle fait l'objet du paragraphe suivant. Une seconde limite aux travaux d'Alexander et al. (1986) concerne l'absence de prise en compte des propriétés intégratives des GB. Les auteurs postulent en effet que les circuits sont organisés de façon ségrégée en boucles indépendantes et fermées et négligent de ce fait de nombreuses connections entre ces différents circuits qui s'influencent pourtant mutuellement (Haber et al., 2008).

4.2.2.3 Le modèle des trois territoires fonctionnels distincts

Les travaux de Parent et al. (1990) ont tenté de pallier la principale limite du modèle d'Alexander et al. (1986) qui ne prenait pas en compte les afférences provenant de l'ensemble du cortex mais se limitait à celles du cortex frontal. Plutôt que d'ajouter les circuits supposés manquants à leur modèle, Parent et al. (1990) ont proposé un modèle basé sur les propriétés fonctionnelles des afférences provenant du cortex. Les auteurs définissent trois territoires fonctionnels distincts organisés comme suit :

- Un territoire sensorimoteur comprenant les cortex somesthésiques, moteurs primaire, prémoteurs ainsi que les aires motrices supplémentaires et les aires oculomotrices. Ces afférences sont projetées principalement sur le putamen, qui projette lui-même vers les globus pallidus internes et externes et la substance noire pars reticulata. Le circuit sensorimoteur traite les informations sensorimotrices.
- Un territoire limbique dont les projections proviennent de l'hippocampe et des cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur et dont la structure de réception est la partie ventrale du striatum (*ie* noyau acumbens). Le circuit limbique traite les informations émotionnelles et motivationnelles.
- Un territoire associatif qui inclut les cortex frontal, pariétal, temporal et occipital et dont les afférences projettent sur le noyau caudé. Le circuit associatif traite les informations cognitives.

Les travaux de Parent et al. (1990) ont donc permis d'intégrer l'ensemble des circuits cortico-sous-cortico-corticaux en un seul modèle. Par ailleurs, l'organisation en trois circuits

fonctionnels distincts permet d'expliquer pourquoi la stimulation d'une structure entraîne des symptômes moteurs alors que la stimulation d'une autre entraîne des effets comportementaux. Les études menées chez le primate non-humain et chez l'homme ont d'ailleurs apporté des arguments tendant à valider le modèle de Parent et al. (1990).

4.2.3 Place et rôle du thalamus dans les réseaux cortico-striataux

Le thalamus est une structure complexe située dans les régions profondes du cerveau, à proximité des GB (figure 18). Bien que d'un point de vue terminologique, il soit dissocié des GB, il n'en reste pas moins un composant essentiel des réseaux cortico-sous-cortico-corticaux et entretient lui aussi de nombreuses connexions, avec les GB comme avec le cortex.

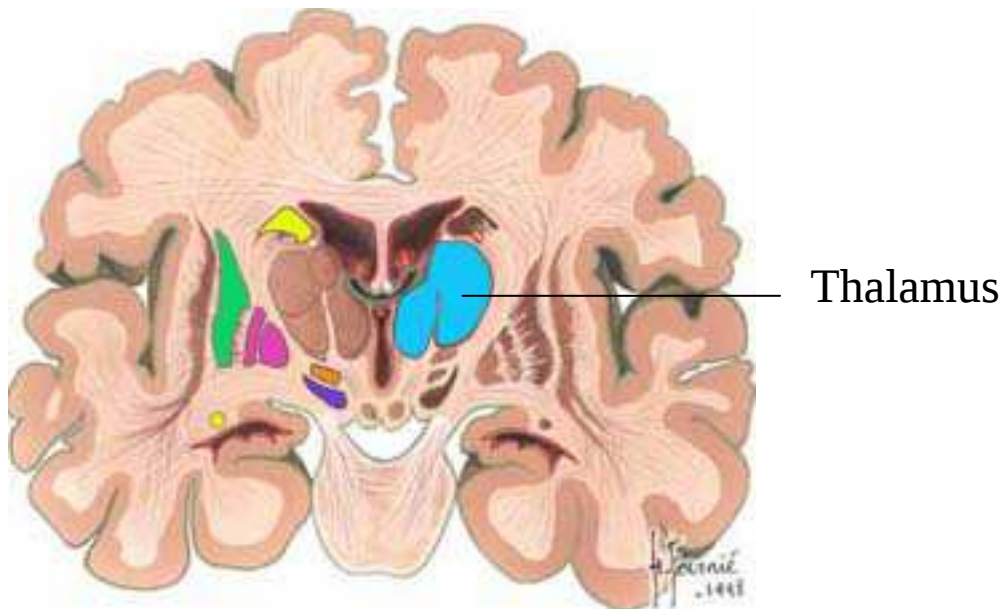


Figure 18 : Représentation anatomique du thalamus et des ganglions de la base.

Illustration adaptée d'après Hélène Fournier

Du point de vue anatomique, il se compose de nombreux noyaux que l'on peut classer en fonction de leurs connexions corticales en noyaux « relais » qui projettent sur des aires corticales précises ou en « noyaux à projection diffuse ». Une lame de substance blanche, que l'on appelle lame médullaire interne, divise les noyaux thalamiques en trois grandes parties (Haber et al., 2003 ; 2008):

- **Le groupe de noyaux antérieurs**

Le noyau antérieur se divise lui-même en 3 régions (ventral, dorsale et médiale). C'est un noyau relai qui reçoit des afférences essentiellement de l'hypothalamus et qui projette sur le gyrus cingulaire.

- **Le groupe de noyaux médian**

Le noyau dorso-médian reçoit des afférences des GB et du cortex temporal. Il possède des connexions réciproques avec le cortex préfrontal.

- **Le groupe de noyaux latéraux**

On distingue au sein de ce groupe les noyaux ventraux des noyaux dorsaux.

o Les noyaux ventraux

Le noyau ventral antérieur est un noyau relai des GB qui reçoit des afférences du GPi et qui projette sur l'aire motrice supplémentaire.

Le noyau ventral latéral reçoit quant à lui des afférences du cervelet et du GPi et projette sur les aires motrices et prémotrices.

Le noyau ventral postérieur se divise lui-même en noyau ventral postérieur médial et postérieur latéral. Il reçoit des afférences spinothalamiques et projette vers les aires somesthésiques.

o Les noyaux dorsaux

Le noyau latéral dorsal reçoit des afférences de l'hippocampe et projette vers le gyrus cingulaire.

Le noyau latéral postérieur reçoit ses afférences du cortex occipital et du colliculus supérieur et projette vers les aires pariétales associatives.

- **Le Pulvinar**

Le Pulvinar est le plus gros des noyaux thalamiques. Il possède des connexions réciproques avec les cortex associatifs pariétal, occipital et temporal.

Enfin, d'autres noyaux tels que les corps genouillés et le noyau réticulaire complètent la description anatomique du thalamus.

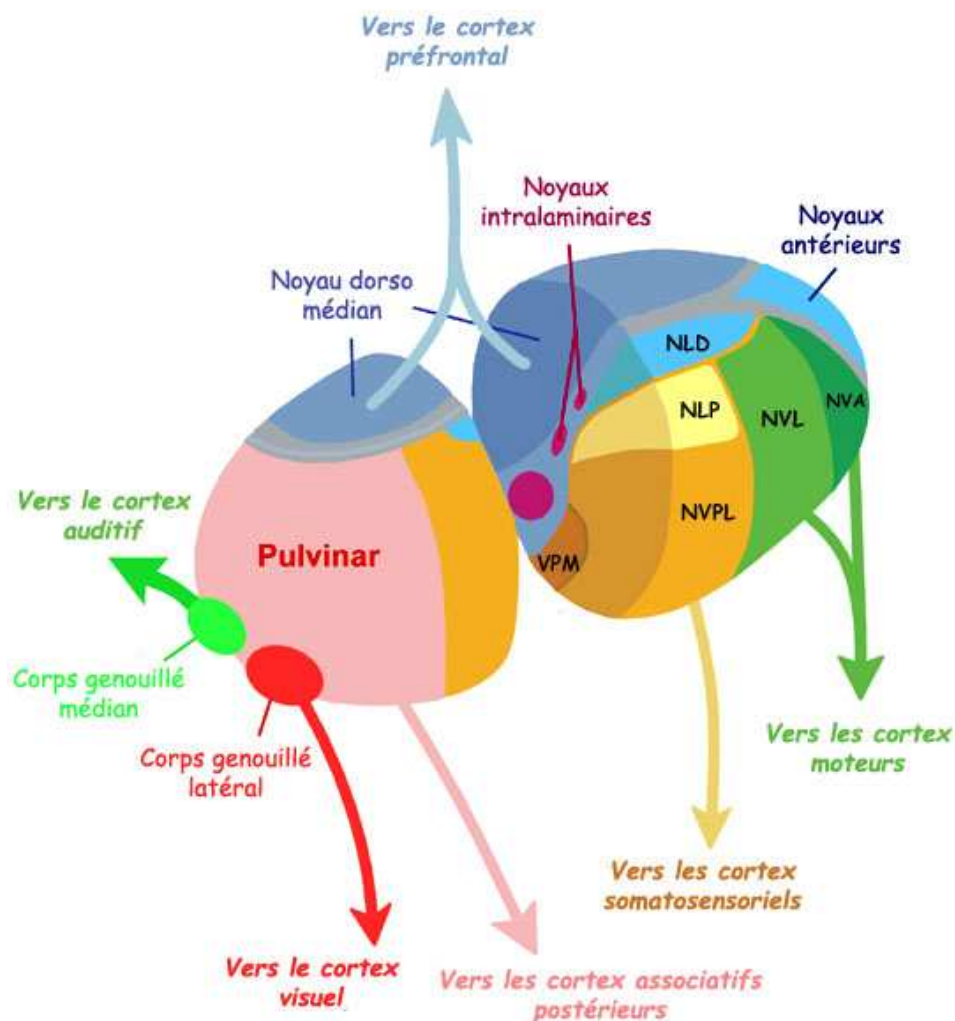


Figure 19 : Schéma illustrant les principaux noyaux thalamiques et leurs efférences.

Illustration adaptée d'après : <http://medinfo.ufl.edu/year2/neuro/review/dienc.html>

Abréviations : NLD : Noyau Latéral Dorsal ; NLP : Noyau Latéral Postérieur ; VPM : noyau Ventral Postérieur Médial; NVPL : Noyau Ventral Postérieur Latéral ; NVL : Noyau Ventral Latéral ; NVA : Noyau Ventral Antérieur

Cette description illustre la complexité du système thalamique et met en évidence la densité de ses projections thalamo-corticales et thalamo-striatales (Figure 19). De par son architecture et ses connexions, le thalamus représente donc une structure sous-corticale fortement associée au GB, même si du point de vue terminologique, il en est dissocié. C'est pourquoi plutôt que

de parler des GB et du thalamus de façon différenciée, nous préférons adopter une terminologie anatomique plus étendue qui regroupe l'ensemble de ces structures sous l'appellation : complexe thalamo-strié.

4.2.4 Complexe thalamo-strié et cognition

L'implication fonctionnelle des GB dans les comportements moteurs a fait l'objet d'un grand nombre de travaux, à tel point que le dysfonctionnement de ces structures a longtemps été associé aux seuls déficits moteurs. La mise en évidence de réseaux anatomo-fonctionnels distincts (Alexander et al., 1986 ; Parent et al., 1990) a contribué à supposer que le rôle des GB ne se limitait pas à l'initiation et au contrôle du mouvement, mais ce n'est que depuis une vingtaine d'années que la contribution des GB aux fonctions non motrices a été explorée plus précisément.

Les pathologies impliquant spécifiquement les GB (*ie* Maladie de Parkinson ou de Huntington) représentent un cadre intéressant pour caractériser le type de déficits cognitifs consécutifs à des lésions de ces structures. La maladie de Parkinson (MP) est sans doute la pathologie dont les troubles cognitifs ont fait l'objet du plus de recherches et constitue en cela une source d'informations très riche concernant le rôle des GB dans les déficits cognitifs. La MP est une pathologie dégénérative progressive caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Bien que la MP soit classiquement associée à des symptômes essentiellement moteurs, les troubles cognitifs et comportementaux sont également rapportés à un stade précoce, non dément. Bien que l'efficacité intellectuelle et les fonctions instrumentales soient généralement préservées (Cooper et al., 1991), il peut apparaître des difficultés langagières touchant le secteur syntaxique (Grossman et al., 2002) ou lexical (Matison et al., 1982). Toutefois, la trilogie des troubles cognitifs les plus associés à la MP concernent les fonctions visuo-spatiales, mnésiques et exécutives. En ce qui concerne les fonctions visuo-spatiales, des déficits ont été décrits à la fois dans les tâches visuo-perceptives mais aussi dans les tâches plus complexes nécessitant flexibilité mentale ou planification. Le fait que les tests utilisés requéraient également les fonctions exécutives a conduit de nombreux auteurs à supposer que c'était un déficit exécutif qui était à l'origine de l'échec aux épreuves visuo-spatiales. Un tel déficit apparaît en effet aux stades précoces de la maladie (Pillon et al., 1991) et concerne aussi bien la formation de concepts, la planification, l'élaboration d'une stratégie, l'inhibition ou la flexibilité mentale (pour revue, voir Pillon et al., 2001). Les troubles mnésiques sont également présents et touchent principalement la

mémoire de travail verbale (Cooper et al., 1991 ; Stebbins et al., 1999), visuo-spatiale (Owen et al., 1993 ; Le Bras et al., 1999) et la mémoire épisodique à long terme (Taylor et al., 1990 ; Helkala et al., 1988 ; Pillon et al., 1993). Il semble néanmoins que l'encodage, le stockage et la récupération soient intacts chez le Parkinsonien, comme le montrent les bonnes performances en rappel indicé ou en reconnaissance dans les épreuves d'apprentissage de liste de mots. C'est le rappel libre, et donc la stratégie de récupération en mémoire qui est déficitaire, incitant là encore les auteurs à émettre l'hypothèse d'un déficit exécutif sous-jacent à ce profil de performances. La MP, pathologie caractéristique des GB, est donc associée à des troubles cognitifs portant sur les fonctions visuo-spatiales, exécutives et mnésiques, apportant ainsi des données quant à la contribution des réseaux sous-corticaux à la cognition. Notons enfin que les études concernant les troubles cognitifs chez les patients présentant des lésions focales des GB relatent le même type de déficit (*eg* Eslinger & Grattan, 1993 ; Mendez et al., 1995).

En ce qui concerne le thalamus, ce sont les études lésionnelles qui apportent le plus de données quant à son rôle dans la cognition (pour revue, voir Van Der Werf et al., 2000). Des troubles mnésiques et exécutifs ont été décrits à la suite d'infarctus thalamique antérieur (Graff-Radford et al., 1990 ; Ghika-Smith & Bogousslavsky, 2000) ou latéral (Annoni et al., 2003).

4.3 Le dysfonctionnement thalamo-strié contribue-t-il aux troubles cognitifs dans la NF1 ?

North (2000), en intégrant l'ensemble des données issues des études génétiques, cérébrales ou cognitives, a proposé un modèle explicatif de la pathogenèse des troubles cognitifs dans la NF1.

Si, comme le montrent plusieurs travaux, les mutations du gène NF1 conduisent à une perturbation de la croissance et de la différenciation cellulaire, ces dysfonctionnements peuvent se traduire par des aires de glioses dysplasiques ou de myélinisation aberrante qui conduisent à l'apparition des OBNI sous forme de tâches brillantes en séquence T2 à l'IRM. Ces lésions, principalement localisées dans la substance blanche sous-corticale, pourraient

interrompre ou perturber la transmission du signal et par là même entraîner des déficits cognitifs.

L'analyse des données de la littérature concernant les OBNI nous amène à plusieurs constats. D'une part, la majorité d'entre eux se situent dans la région thalamo-striée et d'autre part, il semble exister un lien entre la présence des OBNI dans la région thalamo-striée et les déficits cognitifs, lien qui n'apparaît pas avec les autres structures préférentielles de localisation (*ie* cervelet, tronc cérébral, hémisphères cérébraux). Sur le plan neuropathologique, un certain nombre d'arguments favorise l'hypothèse d'un dysfonctionnement associé aux OBNI. En effet, les perturbations supposées de la croissance et de la différenciation cellulaire ont été objectivées en partie dans l'étude de Dipaolo et al. (1995), qui mettaient en évidence des aires de démyélinisation et une myélinopathie à la périphérie de ces derniers. Ensuite, des perturbations métaboliques ont été mises en évidence dans le thalamus des patients atteints de NF1, par le biais d'études en TEP ou en MRS. Enfin, les réseaux de fibres qui assurent la connectivité entre les structures sous-corticales et les aires cérébrales sont possiblement affectés, comme le montrent les études récentes en DTI. L'ensemble de ces travaux soutient l'hypothèse du caractère éventuellement symptomatique des OBNI. Nous avons par ailleurs observé que les GB et le thalamus constituaient un réseau anatomique et fonctionnel complexe entretenant des relations réciproques avec le cortex et que leur dysfonctionnement entraînait des troubles cognitifs aujourd'hui bien documentés, particulièrement mnésiques, visuo-spatiaux et surtout exécutifs. Les OBNI, de par leur situation géographique, pourraient donc causer des dysfonctionnements des structures sous-corticales ou de leurs réseaux de fibres, et entraîner des perturbations cognitives.

Deuxième partie : Etudes expérimentales

I. Présentation et problématique

A l'issue cette analyse de la littérature, un certain nombre de constatations peuvent être mises en lumière.

1/ La NF1 s'accompagne, comme nous l'avons vu, d'un ensemble complexe et variable de difficultés cognitives et de troubles des apprentissages. De nombreux travaux ont mis en lumière le caractère symptomatique des OBNI sur ces dysfonctionnements cognitifs en mettant en évidence d'une part un profil cognitif comparable à la population générale chez les enfants non porteurs d'OBNI et, d'autre part, la chute des performances chez les enfants porteurs d'OBNI. Néanmoins, si la présence des OBNI a fait l'objet d'un certain nombre d'investigations, les études récentes soulignent davantage l'influence de leur localisation comme facteur de dysfonctionnement cognitif dans la NF1. Il semble en outre que parmi les quatre localisations préférentielles des OBNI, seule la localisation thalamo-striée a pu véritablement être associée à la baisse des performances cognitives.

2/ La nature des OBNI a été examinée dans quelques études d'imagerie, que ce soit en TEP, en DTI ou en spectroscopie, et il existe des arguments quant au fait que leur présence entraînerait un hypométabolisme et reflèterait une perturbation myélinique ou axonale. Il subsiste néanmoins des contradictions selon les études qui ne permettent pas de statuer, notamment sur le caractère anormal de leur composition métabolique, et particulièrement dans la région thalamo-striée.

3/ Enfin, aucune donnée n'existe dans la NF1 quant aux possibles relations existant entre d'une part les variations métaboliques et d'autre part les performances cognitives.

Ces constatations nous ont conduit à la réalisation d'un travail centré sur les OBNI situés dans la région thalamo-striée à travers différents axes d'étude :

- Comparer le profil cognitif d'enfants atteints de NF1 et porteurs ou non d'OBNI
- Etudier plus spécifiquement l'impact potentiel des OBNI situés dans la région thalamo-striée sur les performances cognitives

- Caractériser le profil métabolique des ganglions de la base selon la présence ou l'absence d'OBNI
- Etudier les corrélations entre les valeurs métaboliques et le profil cognitif des enfants atteints de NF1 et porteurs ou non d'OBNI

L'ensemble de ce travail a donné lieu à des résultats expérimentaux qui sont présentés ci-après sous la forme de trois articles originaux.

II. Article 1

Relations entre les objets brillants non identifiés thalamo-striés
et les déficits cognitifs chez les enfants atteints de
neurofibromatose de type 1

2009

Developmental Neuropsychology, 34 (6), 736-748

Cette première série d'analyse expérimentale concernait l'étude des performances cognitive d'une population d'enfants avec NF1 et leurs relations avec la présence d'OBNI, particulièrement dans la région thalamo-striée.

Notre intérêt pour cette région cérébrale spécifique relève de constatations récentes selon lesquelles plus que la présence d'OBNI, c'est la localisation qui semble être liée à la baisse des performances cognitives dans cette pathologie (Moore et al. 1996 ; Goh et al., 2004 ; Hyman et al., 2007). Nous avons souhaité dans un premier temps étudier les performances cognitives globales d'une population d'enfants atteints de NF1, à travers la caractérisation des compétences intellectuelles, visuo-spatiales et attentionnelles. Notre second objectif était de scinder cette population en deux groupes d'enfants selon la présence ou l'absence d'OBNI, afin de comparer les performances selon ce critère. Dans un troisième temps, nous avons souhaité comparer plus spécifiquement les performances cognitives des enfants porteurs d'OBNI dans la région thalamo-striée de ceux en étant exempts.

La population étudiée était constituée de 37 enfants âgés de 6 à 13 ans, atteints de NF1 et ne souffrant pas de complications graves (épilepsie, retard mental : $QI < 70$, gliome des voies optiques...). La figure A1, présentée dans l'annexe 1, page 190, décrit l'ensemble de la population étudiée. Le protocole se déroulait en deux temps :

- Une évaluation cognitive : les capacités intellectuelles et raisonnementales étaient évaluées à travers le WISC-III et les Matrices couleur de Raven, les compétences visuo-spatiales à l'aide de Figure de Rey et des subtests Assemblage d'objets et Cubes issus du WISC-III les capacités attentionnelles à travers le test du Stroop et celui du Barrage issu de la NEPSY).
- Un protocole d'imagerie morphologique par IRM. L'acquisition en IRM incluait une séquence de repérage (TE 1 et TR 118ms) puis une séquence T2, et T2 FLAIR. La séquence T2 était une Turbo spin echo axiale de 5 minutes en 5mm d'épaisseur avec des paramètres fixes pour chaque patient : TE = 122 et TR = 4400 ms. La séquence FLAIR était une FLAIR axiale de 5 minutes en 5mm d'épaisseur avec des paramètres de : TE = 147 et TR = 10002 ms. Pour chaque IRM, la présence, le nombre, la localisation, et le diamètre du plus gros des OBNI ont été recueillis. La figure A2, présentée dans l'annexe 1, page 191, fournit une représentation de l'aspect des OBNI.

Une série de traitements statistiques a ensuite été conduite pour analyser ces données : dans un premier temps, des statistiques descriptives ont été réalisées pour caractériser les performances cognitives de la population générale étudiée. Dans un second temps, les performances cognitives des enfants porteurs d'OBNI ont été comparées à celles des enfants en étant exempts. Le même type de comparaison a été effectué entre les enfants porteurs d'OBNI spécifiquement dans la région thalamo-striée et dans la région du cervelet par rapport à ceux en étant exempts. Enfin, une analyse de corrélation a été conduite pour étudier les relations entre le nombre d'OBNI et le diamètre du plus gros d'entre eux et les performances cognitives.

A l'issue de cette étude, nous avons pu mettre en évidence plusieurs constatations :

- Les performances cognitives globales d'une population d'enfants atteints de NF1 sont caractérisées par un léger déclin par rapport aux normes des enfants du même âge mais se situent néanmoins dans la moyenne.
- Le critère de présence des OBNI permet de dissocier de façon significative les performances cognitives d'un groupe d'enfants NF1. Les enfants porteurs d'OBNI présentent en effet des compétences significativement inférieures à celles d'enfants exempts d'OBNI.
- La localisation thalamo-striée des OBNI se révèle être un prédicteur significatif de la baisse des performances cognitives alors que ce n'est pas le cas des autres régions préférentielles des OBNI.

L'intégralité des résultats relatifs aux différentes analyses conduites est présentée dans l'article 1 et dans l'annexe 1 correspondante (Tables A3 et A4, annexe 1, pages 192 à 195).

L'ensemble de ces données confirme donc l'association entre les OBNI et la baisse des performances cognitives, et met en évidence le caractère particulièrement prédictif de ceux qui sont situés dans la région thalamo-striée. Ces aspects seront abordés dans la discussion générale.

Une partie de ces travaux originaux a fait l'objet d'une publication dans la revue *Developmental Neuropsychology*.

Thalamo-Striatal T2-Weighted Hyperintensities (Unidentified Bright Objects) Correlate With Cognitive Impairments in Neurofibromatosis Type 1 During Childhood

Camille Chabernaud

*Pediatric Neurology Unit, Clocheville Hospital, Tours, France
Reference Center for Language and Learning Disorders, Clocheville Hospital, Tours, France
INSERM, U930, Tours, France*

Dominique Sirinelli

*Pediatric Radiology Unit, Clocheville Hospital, Tours, France
François-Rabelais University, Tours, France*

Charlotte Barbier

*Pediatric Radiology Unit, Clocheville Hospital, Tours, France
Neuroradiology Unit, Bretonneau Hospital, Tours, France*

Jean-Philippe Cottier

*Neuroradiology Unit, Bretonneau Hospital, Tours, France
INSERM, U930, Tours, France
François-Rabelais University, Tours, France*

Catherine Sembely

Pediatric Radiology Unit, Clocheville Hospital, Tours, France

Bruno Giraudeau

*CIC INSERM 202, Tours, France
François-Rabelais University, Tours, France*

Géraldine Deseille-Turlotte

*Pediatric Neurology Unit, Clocheville Hospital, Tours, France
Reference Center for Language and Learning Disorders, Clocheville Hospital, Tours, France*

Gérard Lorette

*Pediatric Neurology Unit, Clocheville Hospital, Tours, France
Reference Center for Language and Learning Disorders, Clocheville Hospital, Tours, France
Dermatology Unit, Trousseau Hospital, CHRU Tours, France*

Marie-Anne Barthez

*Pediatric Neurology Unit, Clocheville Hospital, Tours, France
Reference Center for Language and Learning Disorders, Clocheville Hospital, Tours, France*

Pierre Castelnau

*Pediatric Neurology Unit, Clocheville Hospital, Tours, France
Reference Center for Language and Learning Disorders, Clocheville Hospital, Tours, France
INSERM, U930, Tours, France
François-Rabelais University, Tours, France*

Correspondence should be addressed to Pr. Pierre Castelnau, M.D., Ph.D., Neuropédiatrie et INSERM U930, Université de Tours, Hôpital d'Enfants Gatiens de Clocheville, 49 Bd Béranger, 37044 Tours cedex 09, France. E-mail: castelnau@med.univ-tours.fr

This work was supported by the PHRC 2002 grant from the Région Centre and CHU de Tours and a fellowship of the Association Neurofibromatose et Recklinghausen (ANR), France, to C. Chabernaud.

Learning disabilities represent the main childhood complication in neurofibromatosis type 1 (NF1). Patients frequently exhibit T2-weighted hyperintensities called unidentified bright objects (UBOs) on brain magnetic resonance imaging (MRI), with unclear relationship to such cognitive disabilities. This study aimed to determine whether thalamo-striatal UBOs correlate with cognitive disturbances. Thirty-seven NF1 children were studied: 24 with UBOs (18 of which were thalamo-striatal UBOs), and 13 without UBOs. NF1 subjects carrying thalamo-striatal UBOs had significantly lower IQs and visuospatial performances than those without UBOs in this location. These results suggest that UBOs may contribute to NF1 cognitive impairments through thalamo-cortical dysfunction.

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a frequent autosomic dominant genetic disease, with a prevalence of approximately 1 in 3,500. The diagnosis is established from robust clinical criteria defined in 1987 (National Conference of Institute of Health, 1987). Although a broad variety of complications may appear in NF1, the most common complications are learning disabilities, which occur in 30% to 65% of the cases (for review, see North, 2000). The cognitive profile associated with these disabilities remains uncertain but visuospatial functions and attention seem to be the more frequently impaired functions in children affected with NF1 (North, Hyman, & Barton, 2002). Furthermore, 43% to 79% of the NF1 children present with areas of hypersignal on T2-weighted sequences of brain magnetic resonance imaging (MRI), called unidentified bright objects (UBOs) because their origin remains uncertain (for review, see North, 2000). From a histological point of view, UBOs are usually classified as "hamartomas," that is, cerebral tissue that is not ectopic but which architecture is modified. Because UBOs are usually located in white matter, it is assumed that they correspond to immature and/or edematous myelin surrounding the nerve fibers (DiPaolo et al., 1995). These UBOs may be localized in the cerebellum, the brain stem, or the gray matter, but appear predominantly in the basal ganglia (for review, see Levine, Materek, Abel, O'Donnell, & Cutting, 2006).

Many studies have examined the potential link between UBOs and the cognitive disabilities from different perspectives (Moore, Ater, Needle, Slopis, & Copeland, 1994; Bawden et al., 1996; Feldmann, Denecke, Grenzebach, Schuierer, & Weglage, 2003; Goh, Khong, Leung, & Wong, 2004; Hyman, Arthur Shores, & North, 2006). Several studies have attempted to correlate the presence, the number, or the site of UBOs with the cognitive performance of the patients carrying such images: in spite of the absence of association reported by some authors (Legius et al., 1995; Bawden et al., 1996), the literature now suggests that NF1 children who carry UBOs have a lower intelligence quotient (IQ) than children who do not (for review, see Levine et al., 2006). Researchers who studied other cognitive domains such as attention or visuospatial performance reported comparable results (Hyman et al., 2003; Feldmann et al., 2003; Hofman, Harris, Bryan, & Denckla, 1994). Moreover, Hyman et al. (2003) showed, in a natural history study of the cognitive deficits in relation with UBOs, that the presence of UBOs in childhood is the best predictor of cognitive dysfunction despite the disappearance of UBOs in adulthood.

More recently, a few studies have assessed the impact of UBOs topography and suggest that the thalamo-striatal site carries the highest influence on cognitive performances; indeed, Moore, Slopis, Schomer, Jackson, and Levy (1996) showed that NF1 children have lower IQ, motor, attention, and memory scores when UBOs were located in the thalamus. Goh et al. (2004) were able

to provide more precision regarding anatomical correlations, showing that IQ scores were related to the thalamic site, attention deficit was associated with the left globus pallidus, and sensorimotor skills were correlated with the right middle cerebellar peduncle. More recently, Hyman, Gill, Shores, Steinberg, and North (2007) examined the association between diffuse or discrete thalamic UBOs and the cognitive performances of a cohort of NF1 children. They reported that the well-circumscribed thalamic lesions were strongly associated with a generalized cognitive impairment. Taken together, these results suggest that UBOs topography may have an influence on cognitive performances. Nevertheless, the precise location of influence remains unclear: while Moore et al. (1996) consider the thalamus as the region of interest (ROI), Goh et al. (2004) believe that thalamo-striatal nuclei constitute an independent ROI. Because the thalamo-striatal area is a key location for cognitive functions (Van Der Werf et al., 1999; Johnson & Ojemann, 2000), and because most of the UBOs are located in this area (Moore et al., 1996; Goh et al., 2004; Hyman et al., 2007), it is important to better define its real impact and clarify the specificity of ROIs. In this study, we sought to better define the cognitive profile of children with NF1 and to study this profile in relation with UBOs, with a specific focus on the cognitive performances of NF1 children having UBOs in the thalamo-striatal location.

METHODS

Subjects

The study protocol has been approved by an inter-regional clinical research review board (PHRC 2002, France). The subjects were selected from the database of the NF1 Competence Center for Rare Disease, located at the Tours University Hospital. Our center ensures the follow-up of 250 NF1 children with regular evaluations (cognitive, dermatologic, ophthalmologic, neurologic, genetic, etc.). During the selection phase, families were seen by the senior investigator (PC) who explained the study design. Informed consents were obtained from all subjects and their parents, with a 95% response rate. The children were included if they had a NF1 diagnosis according to the international classification (National Conference of Institute of Health, 1987) and were between 6 and 13 years of age. Children were excluded from the study if they had disabling complications due to the disease, including optic glioma, cerebral tumor, and epilepsy. Because we compared UBOs presence and characteristics in NF1 children, UBOs-free NF1 children constituted the control group; thus, healthy children inclusion was not planned in the study design. All cognitive tests were performed according to robust norms, which allowed a reliable comparison to the general population.

Study Protocol

Cognitive assessment. All the cognitive assessments were performed by the same neuropsychologist who remained blinded to the patients' MRI results. Cognitive assessments were administered on the same day as the MRI scan. All the tests were administered in French.

Children's cognitive functions were assessed during half a day using the following tests: the Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd edition (WISC-III), which included the full-scale intellectual quotient (FIQ) (to assess general intellectual functioning); the Verbal IQ (VIQ); the

Performance IQ (PIQ); the Verbal Understanding Index (VUI); and the Perceptual Organization Index (POI). The VUI includes the same tests as the VIQ except the Arithmetic subtest. The POI includes the same tests as the PIQ except the Code subtest.

Fluid reasoning was completed with the Raven's colored progressive matrices Test. Visuo-constructive skills were assessed using the Rey Osterrieth Figure (ROF) reproduction (precision score), the Block design, and the object assembly subtests of the WISC-III. Attention assessment included the visual attention subtest from the NEPSY test (a neuropsychological test battery for young children) and the Stroop test (interference score), which was only assessed in subjects capable of automatic reading, a mandatory skill required for this task.

Cerebral imaging. As part of their regular medical follow-up, each subject underwent a standard cerebral MRI using the GE Sigma 1.5-tesla MRI (General Electrics Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin). Axial spin-echo T2-weighted images (repetition time = 4400 msec, echo time = 122 ms) were reviewed independently by two pediatric neuroradiologists who were blinded to the cognitive assessment results for the presence or absence of UBOs, the number of UBOs, the highest UBO diameter, and UBOs' locations. Four ROIs were individualized: the thalamo-striatal (ts) location, which includes the thalamus, the striatum (putamen and caudate nuclei), the capsule-lenticular area (including the globus pallidum), the cerebellum, the brainstem, and the cerebral hemispheres.

Statistical analysis. To present the most representative data for this population, we chose to include patients with an IQ lower than 70 in the statistical analysis regarding intellectual performance and cranial imaging. These subjects were then excluded from the subsequent neuropsychological analysis regarding attentional and visuospatial skills, which interpretation may be influenced by mental retardation. First, descriptive statistics for the intellectual and neuropsychological tests were performed on the entire group. Tests of normality were performed for all variables, and none of them was rejected. Unpaired *t*-tests were performed to compare children by laterality and gender. Paired *t*-tests were used to compare IQ indices (i.e., VIQ, VUI, PIQ, and POI). Then, four analyses were conducted: the mean neuropsychological and intellectual performances were compared in children with and without UBOs using unpaired *t*-tests. The number of UBOs and the diameter of the largest UBO were studied in relation with cognitive performance using the Pearson's correlation. The locations of UBOs were analyzed in relation with cognitive performance using analysis of variance (ANOVA). Finally, cognitive performance was compared in children with and without thalamo-striatal UBOs (tsUBO), and in children with and without cerebellum UBOs using unpaired *t*-tests.

RESULTS

Forty children between 6 and 13 years of age were included in the study. One child withdrew from the study. Two children were excluded from the study due to behavioral impairments (conduct disorders and oppositional defiant disorders). Within the population studied, three subjects had a FIQ lower than 70 and were not included in specific attention and visuospatial analyses.

Analysis of the Entire Group

The average age of the population was 8.10 years ($N = 37$). There were 18 girls and 19 boys, and the average age for each gender was similar. Thirty-one subjects were right-handed and six were left-handed.

The mean scores and standard deviations (*SD*) of intelligence and cognitive assessments for the entire group are presented in Table 1. There were no statistically significant differences in cognitive performance relative to laterality or gender. The mean FIQ of the entire group was within the normal range (for the general population). There was no difference between the VIQ and the PIQ, but there was a significant difference between the VIQ and the VUI ($p = .0005$).

Subjects whose FIQ was lower than 70 were then excluded from subsequent visuospatial and attention performance analyses. The mean scores for Block design and object assembly were comparable, and were similar to that of the general population. The same tendency was observed with the ROF, Raven's Matrices, and attention tests.

Presence or Absence of UBOs

Among the 37 subjects included, 24 (65%) had UBOs (UBO+), whereas 13 (35%) did not (UBO-). The results of intellectual and neuropsychological tests are compared in both groups. The three subjects excluded from the neuropsychological assessment due to $FIQ < 70$ carried UBOs. There was a significant difference between the two groups in FIQ, VIQ, POI, and ROF

TABLE 1
Intellectual, Visuospatial, and Attention Function Scores in the Entire Population and in the UBO+ and UBO- Groups

	Entire group <i>Mean ± SD</i> <i>N = 37</i>	UBO+ <i>Mean ± SD</i> <i>N = 24</i>	UBO- <i>Mean ± SD</i> <i>N = 13</i>	<i>p value</i>
FIQ	94.2 ± 16.5	90.1 ± 15.86	101.8 ± 15.5	0.038
VIQ	94.3 ± 17.1	90.2 ± 16.02	102 ± 16.79	0.042
PIQ	95.2 ± 14.4	92.1 ± 13.94	100.8 ± 13.9	0.076
VUI	96.7 ± 17.3	92.9 ± 16.11	104.1 ± 17.79	0.068
POI	95.4 ± 14.8	91.1 ± 13.7	103.6 ± 13.87	0.016
Arithmetic	7.7 ± 3.6	7 ± 3.24	9 ± 3.87	0.103
Block design	8.9 ± 2.9	8.5 ± 2.55	9.6 ± 3.28	0.259
Object assembly	9.6 ± 3.1	9.1 ± 3.25	10.6 ± 2.61	0.191
	N = 34*			
ROF	-0.7 ± 2.1	0.5 ± 0.88	-1.3 ± 2.29	0.013
Raven's matrices	-0.4 ± 0.8	-0.2 ± 0.7	-0.6 ± 0.84	0.188
Stroop test	0.64 ± 1.3	0.5 ± 1.75	0.8 ± 0.74	0.641
Visual Attention	9.5 ± 2.9	9.5 ± 2.58	9.5 ± 3.04	0.983

Data are given as: standard scores (100 ± 15), scaled scores (10 ± 3) and Z-scores (0 ± 1). UBO: unidentified bright objects; FIQ: full-scale intellectual quotient (IQ); VIQ: Verbal IQ; PIQ: Performance IQ; VUI: Verbal Understanding Index; POI: Perceptual Organization Index; ROF: Rey Osterrieth Figure.

*Specific note: For the last skills, 3 subjects were excluded due to $FIQ < 70$.

Boldface data represent statistically significant results.

scores. Moreover, PIQ and VUI scores were higher in the UBO- group than in the UBO+ group, albeit these differences were not statistically significant (Table 1). Figure 1 provides representative micrographs of cerebral MRIs from subjects in the UBO+ group showing the UBOs aspects.

Number and Highest Diameter of UBOs

There was a mean four UBOs (range: 1 to 11) per subject. There was no statistically significant correlation between total number of UBOs and cognitive performance. Analysis of the relationship between the highest UBO diameter and cognitive performance did not reveal any statistically significant correlation.

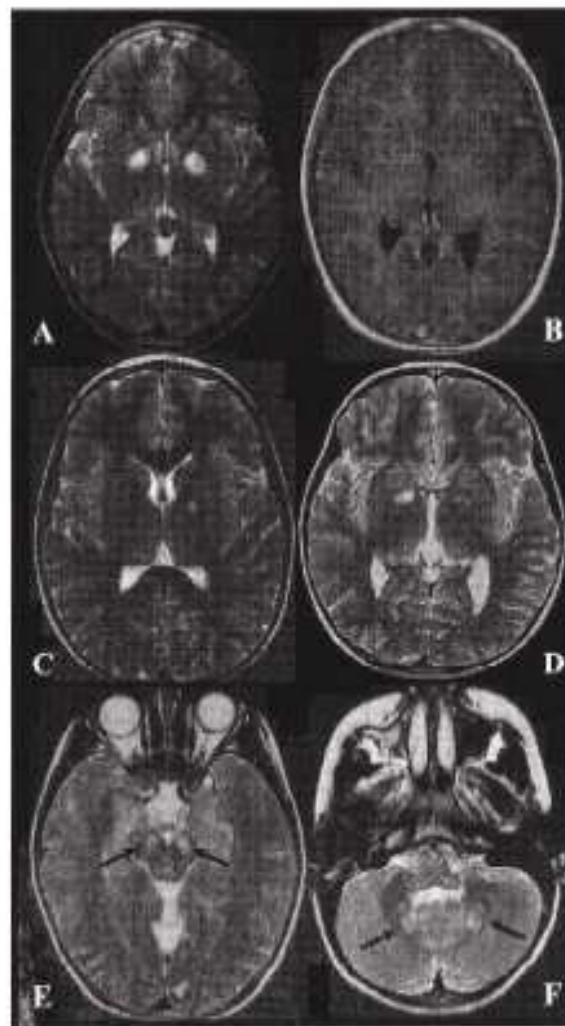


FIGURE 1 Representative T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) sequences of cerebral unidentified bright objects (UBOs) from the NF1 subjects included. A. Bilateral thalamo-striatal location; B. Absence of enhancement after Gadolinium injection in T1-weighted MRI sequence in the same patient as A; C. Unilateral thalamo-striatal location; D. Multiple thalamo-striatal location; E. Brainstem location; F. Bilateral Cerebellar location. Note the heterogeneous aspects of the UBOs, which often partly overlap several nuclei boundaries (including striatum and thalamus) and exceptionally co-localize with any of them

Location of UBOS

Within the UBO+ group and among the four ROIs distinguished, the thalamo-striatal area was the most common UBO location (in 75% of the subjects), followed by the cerebellum (71%), the brainstem (50%), and the cerebral hemispheres (12%).

We first examined the potential impact of the thalamo-striatal location: the whole population was therefore divided into a tsUBO+ group ($N = 18$), and a tsUBO- group ($N = 19$). This last group included all UBO- subjects ($N = 13$) and subjects carrying UBOS except in the thalamo-striatal area (which were UBO+ in other areas; $N = 6$).

Comparison between tsUBO+ and tsUBO- subjects indicated that the former have significantly lower scores in all IQ indices and ROF than the latter. Interestingly, all IQ scores from the tsUBO- ($N = 19$) and UBO- ($N = 13$) groups were comparable. However, in order to exclude an effect from other UBO locations, we compared the scores from tsUBO+ subjects to those from strictly UBO- subjects (having no UBOS; $N = 13$). This comparison showed that tsUBO+ subjects had significantly lower scores in all IQ indices and ROF than UBO- subjects. For ROF, three subjects were excluded due to FIQ < 70. Of note, these mentally retarded subjects carried UBOS in the thalamo-striatal location. Both comparisons are presented in Table 2.

A similar comparison was performed between the cerebellum UBO+ group ($N = 17$) and the remaining population. This comparison did not show any significant difference. No comparison be-

TABLE 2
Intellectual and Neuropsychological Performances in the tsUBO+, tsUBO-,
and UBO- Groups

	tsUBO+	UBO-		tsUBO-	
	Mean $\pm$ SD N = 18	Mean $\pm$ SD N = 13	p value	Mean $\pm$ SD N = 19	p value
FIQ	87.8 $\pm$ 15.2	101.8 $\pm$ 15.5	0.018	100.3 $\pm$ 15.71	0.019
VIQ	88.1 $\pm$ 15.78	102 $\pm$ 16.79	0.025	100.3 $\pm$ 16.42	0.027
PIQ	90.1 $\pm$ 13.46	100.8 $\pm$ 13.9	0.038	100.0 $\pm$ 13.83	0.033
VUI	90.6 $\pm$ 16.48	104.1 $\pm$ 17.79	0.045	102.4 $\pm$ 16.49	0.042
POI	88.9 $\pm$ 12.36	103.6 $\pm$ 13.87	0.006	101.5 $\pm$ 14.64	0.010
Arithmetic	6.7 $\pm$ 2.91	9 $\pm$ 3.87	0.071	8.6 $\pm$ 3.93	0.104
Block design	8.1 $\pm$ 2.05	9.6 $\pm$ 3.28	0.127	9.6 $\pm$ 3.30	0.104
Object assembly	8.7 $\pm$ 3.33	10.6 $\pm$ 2.61	0.115	10.5 $\pm$ 2.64	0.086
	N = 15*			N = 19	
ROF	-1.5 $\pm$ 2.52	-1.3 $\pm$ 2.29	0.013	0.1 $\pm$ 1.20	0.021
Raven's matrices	-0.7 $\pm$ 0.54	-0.6 $\pm$ 0.84	0.048	-0.2 $\pm$ 0.87	0.051
Stroop test	0.9 $\pm$ 0.75	0.8 $\pm$ 0.74	0.53	0.4 $\pm$ 1.59	0.429
Visual Attention	9.1 $\pm$ 2.71	9.5 $\pm$ 3.04	0.657	10.0 $\pm$ 3	0.335

Data are given as: standard scores (100 ± 15), scaled scores (10 ± 3) and Z-scores (0 ± 1). UBO: unidentified bright objects; tsUBO+: areas of increased T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) signal present in the thalamo-striatal site; tsUBO-: no abnormal MRI signal in the thalamo-striatal site; FIQ: full-scale intellectual quotient (IQ); VIQ: Verbal IQ; PIQ: Performance IQ; VUI: Verbal Understanding Index; POI: Perceptual Organization Index; ROF: Rey Osterrieth Figure.

*For the last skills, 3 subjects were excluded due to FIQ < 70.

Boldface data represent statistically significant results.

tween brainstem UBO+ or cerebral hemispheres UBO+ subgroups and the remaining population due to the small size of these subgroups.

DISCUSSION

The aim of this study was to better define the cognitive impairments found in NF1 in childhood and to evaluate their potential relationships with UBOs, also frequently observed in this disease. A few studies have shown that not all UBO locations carry the same association with the neuropsychological capabilities, and that the thalamo-striatal site could represent an area of particular interest. To clarify the discrepancies related to this subcortical ROI, we conducted a clinical research study in which we focused specifically on the cognitive impact of the thalamo-striatal area.

The first part of the study consisted in a description of the subject population regarding the intellectual functioning and both visuospatial and attention skills, three domains in which most of the cognitive impairments are usually found in NF1.

The mean FIQ of the entire group was within the normal range. The majority of children with NF1 has a slightly lower IQ compared to their non-affected siblings, to the age-matched control group, or to the corresponding age norms (Mazzocco et al., 1995; Billingsley et al., 2003). In a study from Feldmann et al. (2003), the mean FIQ score for the WISC-R test was 87.2 in the NF1 group and 102.2 in the control group. Consistent with this, Billingsley et al. (2003) obtained scores of 90.6 and 104.1, respectively. Our findings (a score of 94 in the entire NF1 group) are consistent with these results.

Initially, cognitive studies on NF1 suggested a specific neuropsychological profile in which the nonverbal functions were specifically impaired (Eliason, 1986; Varnhagen et al., 1988). These theories were questioned when some authors identified significant language impairments (Cutting, Koth, & Denckla, 2000; Cutting, Clements, Lightman, Yerby-Hammack, & Denckla, 2004). In this study, the absence of clear differences between VIQ and PIQ scores do not support the existence of a specific cognitive profile as well.

Selective attention was studied in the whole group through the Stroop and the Visual Attention tests and appeared to be within the normal range for the corresponding age category. Attention disorders are frequently studied in NF1 children and were thoroughly studied recently (Hyman et al., 2006). Our battery of test did not allow such level of analyzes, which may explain the discrepancy between our result and the literature on this topic. Since the assimilation of attention disorders in NF1 children to ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) has led to controversial or inconclusive results, additional studies focusing on attention and/or hyperactivity in NF1 children could provide new insights regarding this important issue.

In this study, visuospatial skills were analyzed from a visuo-constructive angle: we used the ROF, which requires a graphic output, and the block design and object assembly tests, which both require a motor output. For the entire group, performances were within the normal range and no visuospatial or visuo-constructive disabilities were identified for any of the patient. In contrast, a majority of authors have stated that visuospatial domain represent the predominant cognitive impairment in NF1 children. Dilts et al. (1996) reported significantly lower visuospatial abilities in NF1 children compared to normal siblings using the Benton's Judgment of Line (JLO) test. Hofman et al. (1994) and Mazzocco et al. (1995) obtained similar results using the JLO and ROF tests. Although the analysis of visuospatial skills for the whole group did not seem to confirm data

from the literature, a secondary analysis of the NF1 patients, based on the UBO characteristics, identified visuospatial impairments.

In a second part of this study, we analyzed the cognitive performances of the subjects and their relationships with UBOs characteristics in order to identify associations with cognitive impairments.

We first analyzed the intellectual and neuropsychological abilities of the children according to the presence or absence of UBOs. The results revealed statistically significant differences in intellectual and neuropsychological abilities between children with and those without UBOs. Although not all test comparisons were significantly different, probably due to the sample size, there is a clear trend showing that children carrying UBOs present lower performances than those who do not.

Regarding intellectual skills, the UBO- group exhibited a mean score 10 points higher than the UBO+ group. Of note, the FIQ score of the UBO- and the UBO+ groups (101.8 and 90.1, respectively) were within the normal range, as defined by the general population. These results are consistent with the literature: Hyman et al. (2003) reported FIQ scores of 89.1 and 104.1 in UBO+ and UBO- subjects, respectively. Goh et al. (2004) and Feldmann et al. (2003) also reported a 10-point difference between both groups. All together, these results suggest that NF1 in itself does not predispose to a lower intellectual functioning, whereas the presence of UBOs has a significant impact on these performances. Of note, the design of the present study did not allow to fully rule out an error type I due to multiple statistic comparisons.

Regarding visuospatial abilities, we found a significant difference between UBO- and UBO+ groups using ROF: UBO- subjects remained within the normal range, whereas UBO+ children had a mean score of $-1.5 SD$ of the normal range. Consistent with the subjects' intellectual profile, the presence of UBOs is associated with lower visuo-constructive skills. However, among the visuospatial skills tested, the ROF was the only test that could differentiate the two groups. This suggests that performances may vary depending on the test used. Similar discrepancies in tests results for visuospatial performance have been reported in NF1 children: tests such as the face recognition test (Hofman et al., 1994) and the recognition-discrimination task (Moore, Slopis, Jackson, De Winter, & Leeds, 2000; Billingsley, Schrimsher, Jackson, Slopis, & Moore, 2002) failed to distinguish NF1 from control subjects. The JLO test, however, consistently showed significant lower performances in NF1 subjects compared to various control groups in several studies (Schrimsher, Billingsley, Slopis, & Moore, 2003; Billingsley et al., 2003; Hyman et al., 2003). Our results, combined with those from the literature, suggest that some abilities within the visuospatial performances are specifically altered in NF1 children. Alternatively, lower visuospatial performances in NF1 children could arise from the alteration of distinct cognitive functions. In our opinion, this latter hypothesis is plausible because a pure cognitive evaluation does not exist and because most of the neuropsychological tasks are multifactorial. For instance, a normal visuospatial organization is necessary but not sufficient on its own to adequately reproduce the ROF. The construction of a complex figure requires indeed planning and organization, which depend on executive processes (Watanabe et al., 2005). Interestingly, there are recent convincing studies demonstrating the contribution of executive functions to perform a visuospatial task (Cutting et al., 2004). Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), these authors have shown that the prefrontal cortex and the basal ganglia were activated during the JLO test. Moreover, the authors showed a lower activation of some frontal areas during the JLO test in NF1 patients compared with control subjects (Clements-

Stephens, Rimrodt, Gaur, & Cutting, 2008). Billingsley, Jackson, and Slopis (2004) consistently found a greater activation of the posterior cortex (parietal and occipital) compared with the anterior cortex in NF1 patients during another visuospatial task. Therefore, a selective impairment of the executive functions in NF1 children could explain the alteration of the visuospatial tasks usually observed. Our results suggest that the presence of UBOs could be an important risk factor associated with the decline of some visuospatial tasks in NF1 children. Further studies are necessary to determine whether there is a link between UBO characteristics and executive dysfunctions. Among the UBOs characteristics we studied, we found that UBO location in the brain had the most impact on cognitive function in NF1 children.

In the third and last part of the study, we focused on various UBO features that could be associated with the cognitive abilities. We first confirmed that the total number of UBOs had no impact on cognitive skills. These results are consistent with the study from Moore et al. (1996), although North et al. (1994) reported different results. Second, we verified that the size of UBOs has no impact on cognitive abilities. In contrast, we found a significant association between UBOs topography and cognitive abilities: whereas NF1 children carrying UBOs in the cerebellum had similar cognitive scores than subjects without UBOs, children carrying UBOs in the thalamo-striatal area had significantly lower scores in all IQ indices and the ROF test. Moore et al. (1996) were the first to suspect the implication of the diencephalic/thalamic area in the cognitive abilities of NF1 patients: they reported significantly lower results for PIQ, attention, and memory tests in patients exhibiting diencephalic/thalamic UBOs compared with children having UBOs in other anatomical locations. Goh et al. (2004) reported comparable results for FIQ and PIQ. However, this group also identified cognitive correlations with other basal ganglia such as the globus pallidus, thereby questioning the specific relevance of the thalamic area. Apparently, all these studies regarding the impact of the thalamo-striatal UBOs did not share a common anatomical nosology and various locations were included: diencephalon, thalamus, basal ganglia, globus pallidus, putamen, and so on. Actually, an exhaustive review of the literature shows that there is a common belief that UBO locations strictly match the different nuclei of the basal ganglia. Such vision naturally leads these groups to search for a key target nucleus. In our NF1 experience and in the present population studied, we found that the majority of the UBOs located in the thalamo-striatal area were also clearly located over the capsulo-lenticular area. Thus, it was impossible to delineate more precisely the UBOs' location because they partly overlapped several nuclei boundaries. This phenomenon is very well known in clinical practice but, strikingly, seems to have been poorly taken into account in cognitive and imaging studies so far. According to our results, we believe that the thalamo-striatal area should be considered as a specific ROI as a whole instead of the previous attempts to identify more specific target nuclei. In fact, this area forms a complex network, with multiple connections from and to several cortical areas. Indeed, studying this location could be of particular interest in view of its close connections with cortical sites (Alexander, DeLong, & Strick, 1986), including the frontal and prefrontal cortex where executive functions are performed (for review, see Godefroy, 2003). Consistent with these findings, a thalamo-striatal area activation has been shown in several studies during executive tasks (Heyder, Suchan, & Daum, 2004; Monchi, Petrides, Strafella, Worsley, & Doyon, 2006; Melrose, Poulin, & Stern, 2007). From our results and an extensive review of the literature, we hypothesize that thalamo-striatal UBOs could cause an alteration of the cortico-sub-cortical loops (which are responsible for executive disorders), thereby leading to the specific cognitive impairments observed in NF1. Thus, further studies based on a larger population should be conducted to better define how the UBOs located in the

thalamo-striatal area lead to the cognitive alterations found in NF1 and, in particular, affect the mental functions managed by the frontal cortex. In this perspective, it would be also important to determine whether UBOs participate in metabolic alterations of the basal ganglia. By using positron emission tomography (PET), Kaplan et al. (1997) reported a thalamic hypometabolism in NF1 patients compared to normal controls. Interestingly, Wang Kaufmann, Koth, Denckla, and Barker (2000) have shown thalamic alterations by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy. Progress in high field NMR (3-tesla MRI) may help contribute to improve UBO characterization in the future.

To better understand whether UBOs are only a predictive factor or a causal lesion would constitute a significant breakthrough in the management and follow-up of NF1 children who are frequently disabled and whose scholar and professional achievements remain frequently compromised.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the CIC INSERM 202, Tours, F-37000 France responsible for the study monitoring. The authors are grateful to L. Barantin for technical assistance on MRI assessments; Dr. C. Billard, Pr. Y. Chaix, and M. Gomot for contributive reading of the text; and F. Paillard (USA) for careful correction of the manuscript.

REFERENCES

- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Bawden, H., Dooley, J., Buckley, D., Cumfield, P., Gordon, K., Riding, M., et al. (1996). MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 784-792.
- Billingsley, R. L., Jackson, E. F., & Slopis, J. M. (2004). Functional MRI of visuo-spatial processing in Neurofibromatosis, type 1. *Neuropsychologia*, 42, 395-404.
- 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, 616-622.
- Billingsley, R. L., Jackson, E. F., Slopis, J. M., Swank, P. R., Mahankali, S., & Moore, B. D. (2003). Functional magnetic resonance imaging of phonologic processing in neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*, 18, 731-740.
- Clements-Stephens, A. M., Rimrod, S. L., Gaur, P., & Cutting, L. E. (2008). Visuospatial processing in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychologia*, 46, 690-697.
- 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, 29-47.
- Cutting, L. E., Clements, A. M., Lightman, A. D., Yerby-Hammack, P. D., & Denckla, M. B. (2004). Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: Rethinking non-verbal learning disabilities. *Learning Disabilities Research & Practice*, 19, 155-165.
- Dilts, C. V., Carey, J. C., Kircher, J. C., Hoffman, R. O., Creel, D., Ward, K., et al. (1996). Children and adolescents with neurofibromatosis 1: A behavioral phenotype. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 17, 229-239.
- DiPaolo, D. P., Zimmerman, R. A., Rotke, L. B., Zackai, E. H., Bilaniuk, L. T., & Yachnis, A. T. (1995). Neurofibromatosis type 1: Pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology*, 195, 721-724.
- Eliason, M. J. (1986). Neurofibromatosis: Implications for learning and behavior. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 7, 175-179.

- Feldmann, R., Denecke, J., Grenzschach, M., Schuierer, G., & Weglage, J. (2003). Neurofibromatosis type 1: Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology*, 61, 1725-1728.
- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250, 1-6.
- Goh, W. H., Khong, P. L., Leung, C. S., & Wong, V. C. (2004). T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: Their impact on cognitive function. *Journal of Child Neurology*, 19, 853-858.
- Heyder, K., Suchan, B., & Daum, I. (2004). Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychologica*, 115, 271-289.
- Hofman, K. J., Harris, E. L., Bryan, R. N., & Denckla, M. B. (1994). Neurofibromatosis type 1: The cognitive phenotype. *Journal of Pediatrics*, 124, S1-S8.
- Hyman, S. L., Arthur Shores, E., & North, K. N. (2006). Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: Subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 973-977.
- Hyman, S. L., Gill, D. S., Shores, E. A., Steinberg, A., & North, K. (2007). T2 hyperintensities in children with Neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 10, 1088-1091.
- Hyman, S. L., Gill, D. S., Shores, E. A., Steinberg, A., Joy, P., Gibskote, S. V., & North, K. N. (2003). Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology*, 60, 1439-1445.
- Johnson, M. D., & Ojemann, G. A. (2000). The role of the human thalamus in language and memory: Evidence from electrophysiological studies. *Experimental Brain Research*, 132, 269-275.
- Kaplan, A. M., Chen, K., Lawson, M. A., Wodrich, D. L., Bonstelle, C. T., & Reiman, E. M. (1997). Positron emission tomography in children with neurofibromatosis 1. *Child Neurology*, 12, 499-506.
- Korkam, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2003). *NEPSY, Bilan neuropsychologique de l'enfant*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Legius, E., Descheemaeker, M. J., Steyaert, J., Spaepen, A., Vlietinck, R., Casaer, P., et al. (1995). Neurofibromatosis type 1 in childhood: Correlation of MRI findings with intelligence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 59, 638-640.
- Levine, T. M., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, M., & Cutting, L. E. (2006). Cognitive profile of Neurofibromatosis Type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13, 8-20.
- Mazzocco, M. M. M., Turner, J. E., Denckla, M. B., Hofman, K. J., Scanlon, D. C., & Vellutino, F. R. (1995). Language and reading deficits associated with NF1: Evidence for not-so-nonverbal learning disability. *Developmental Neurosciences*, 11, 503-522.
- Melrose, R. J., Poulin, R. M., & Stern, C. E. (2007). An fMRI investigation of the role of the basal ganglia in reasoning. *Brain Research*, 1142, 146-158.
- Monchi, O., Petrides, M., Strufella, A. P., Worsley, K. J., & Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology*, 59, 257-264.
- Moore, 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, 368-377.
- Moore, B. D., Slopis, J. M., Schomer, D., Jackson, E. F., & Levy, B. M. (1996). Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology*, 46, 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*, 54, 914-920.
- Neurofibromatosis Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. (1987). *Archives of Neurology*, 45, 575-578.
- North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., Mobbs, E., Hutchins, P., et al. (1994). Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: Significance of MRI abnormalities. *Neurology*, 44, 878-883.
- North, K. (2000). Neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 119-127.
- North, K. N., Hyman, S., & Barton, B. (2002). Cognitive deficits in neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*, 17, 605-612.
- Rey, A. (1959). *Test de copie d'une figure complexe*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Schrimsher, G. W., Billingsley, R. L., Slopis, J. M., & Moore, B. D. (2003). Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type-1. *American Journal of Medical Genetics*, 120A, 326-330.
- Van Der Werf, Y. D., Weerts, J. G., Jolles, J., Witter, M. P., Lindeboom, J., & Scheltens, P. (1999). Neuropsychological correlates of a right unilateral lacunar thalamic infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66, 36-42.

- Varnhagen, C. K., Lewin, S., , Bowen, P., Ma, K., & Klimek, M. (1988). Neurofibromatosis and psychological processes. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 9, 257–265.
- Wang, P. Y., Kaufmann, W. E., Koth, C. W., Denckla, M. B., & Barker, P. B. (2000). Thalamic involvement in Neurofibromatosis Type I: Evaluation with Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *Annals of Neurology*, 47, 477–484.
- Watanabe, K., Ogino, T., Nakano, K., Hattori, J., Kado, Y., Sanada, S., et al. (2005). The Rey-Osterrieth Complex Figure as a measure of executive function in childhood. *Brain and Development*, 27, 564–569.

III. Article 2

Imagerie spectroscopique des ganglions de la base dans la Neurofibromatose de type 1: corrélations avec les objets brillants non identifiés

Soumis à la revue *American Journal of Neuroradiology*

Décembre 2009

Notre seconde étude avait pour objectif d'explorer les variations métaboliques de la région thalamo-striée selon la présence ou l'absence d'OBNI.

Il existe en effet des arguments dans la littérature qui suggèrent un éventuel dysfonctionnement métabolique au sein de cette région, mais les données actuelles ne permettent pas de parvenir à un consensus clair. Certains auteurs ont en effet relevé une baisse du NAA dans les OBNI ou dans les régions proches des OBNI (Wang et al., 2000 ; Jones et al., 2001) ou une augmentation de la Cho et du Myo (Alkan et al., 2003 ; Gonen et al., 1999) alors que d'autres ne rapportaient aucune modification métabolique par rapport aux contrôles tout venant (Castillo et al., 1995). De plus, la majorité des études étaient réalisées en spectroscopie monovoxel, moins sensible que la spectroscopie multivoxel, et les échantillons étaient souvent restreints.

Nous avons donc souhaité mener une étude en spectroscopie multivoxel sur un plus large échantillon de sujets. L'objectif de ce travail consistait à comparer les taux de métabolites des sujets porteurs d'OBNI à ceux en étant exempts dans différentes régions d'intérêt au sein des ganglions de la base.

Vingt-cinq enfants atteints de NF1 et âgés de 6 à 13 ans ont participé à l'étude. Le protocole consistait en une IRM morphologique et une imagerie spectroscopique. Dans un premier temps, des séquences turbo spin écho T2 axiales strictes ont été réalisées sur l'ensemble de l'encéphale (122/4400/1[TE / TR/ excitations], coupes de 5 mm espacées de 0,1mm, utiles au positionnement de la région à explorer en imagerie spectroscopique. Il a été réalisé par la suite l'acquisition de SRM multivoxel ou CSI (Chemical Shift Imaging). Un quadrillage de voxels (taille unitaire 15*15*15 mm³) était localisé sur la région des ganglions de la base du repérage axial strict. Les taux de métabolites neuronaux et gliaux classiques ont été quantifiés dans quatorze régions d'intérêt au sein de la région thalamo-striée et comparés selon la présence ou l'absence d'OBNI.

Ce travail a permis d'objectiver des dysfonctionnements métaboliques chez les sujets porteurs d'OBNI et d'apporter des résultats originaux :

- Les patients porteurs d'OBNI présentaient une baisse significative du NAA/Cho et du NAA/Myo ainsi qu'une hausse significative du Myo/Cho dans le thalamus par rapport aux patients sans OBNI.
- Ces variations étaient significatives dans le thalamus, exempts d'OBNI mais proche de la région capsulo-lentulaire, siège préférentiel de ces derniers. La baisse du rapport de NAA/Cho dans le thalamus était d'autant plus marquée que le nombre d'OBNI était important dans la région capsulo-lentulaire.

L'intégralité des résultats est présentée dans l'article 2 et dans l'annexe 2 correspondante (Tables A5 à A11, pages 197 à 206).

Les anomalies métaboliques observées dans le thalamus à proximité des OBNI peuvent être mises en relation avec un phénomène de gliose ou un dysfonctionnement neuronal, qui sont tous deux des signes de pathologie diffuse du tissu nerveux et qui pourraient refléter les interactions anatomiques et fonctionnelles des régions thalamiques et striatales. Ces aspects seront abordés plus en détail dans la discussion générale.

Ces résultats originaux sont actuellement soumis pour publication dans l'American Journal of Neuroradiology.

Proton MR Spectroscopic Imaging of Basal Ganglia and Thalamus in Neurofibromatosis Type 1: Correlation with T2 Hyperintensities

Charlotte Barbier, Camille Chabernaud, Pierre Castelnau, Laurent Barantin, Philippe Bertrand,

Catherine Sembely, Dominique Sirinelli, Jean-Philippe Cottier

From the departments of neuroradiology (C.B., L.B., JP. C.), pediatric neurology (C.C., P.C.), radiology (P.B.), pediatric radiology (C.S., D.S.), CHRU Tours, F-37000 France and INSERM, U930 (P.C., JP.C.)

Both co-authors (C.B., C.C.) provided an equal contribution to this work

Grant support : PHRC from the Région centre and CHU de Tours

Corresponding author:

Pr Pierre Castelnau, MD, PhD

Neuropédiatrie

Hôpital d'enfants Gatien de Clocheville

49, Bd Beranger

37044 Tours cedex 09,

France

E-mail: castelnau@med.univ-tours.fr

Phone: +33 (0) 2 47 47 82 00

Fax: + 33 (0) 2 47 47 82 50

**Proton MR Spectroscopic imaging of Basal Ganglia and Thalamus in
Neurofibromatosis Type 1: Correlation with T2 Hyperintensities**

Abstract

Background and Purpose: Neurofibromatosis type 1 is frequently associated with hyperintense lesions on T2-weighted images called “unidentified bright objects” (UBO). To better characterize UBO functional significance, we investigate the basal ganglia and thalamus regions using spectroscopic imaging in children with NF1 and compare the results to anomalies observed on T2-weighted images.

Materials and Methods: MR data of 25 children with NF1 were analyzed. On the basis of T2-weighted images analysis, two groups were identified: one with normal MR imaging (UBO-group; n = 10) and one with UBO (UBO+ group; n = 15). Within the UBO+ group, a subpopulation of patients (n = 5) only had lesions of the basal ganglia. We analyzed herein 14 regions of interest (ROIs): caudate nucleus, capsulo-lenticular region, anterior and posterior thalamus, thalamus (anterior and posterior voxels combined), putamen, and striatum. For each ROI a spectrum of the metabolites, as well as their ratio was obtained.

Results: Patients with abnormalities on T2-weighted images had significantly lower NAA/Cr, NAA/Cho, NAA/mI ratios in the anterior right thalamus compared with patients with normal T2. These abnormal spectroscopic findings were not observed in capsulo-lenticular regions that had UBO but in the thalamus region that was devoid of UBO.

Conclusion: Metabolic abnormalities observed in the thalamus at the edge of UBO may be related to neuronal damage and gliosis, reflecting the anatomical and functional interactions of the basal ganglia and thalamus regions.

ABBREVIATION KEY

Cho: Choline

CL: Capsulo-Lenticular

lCL: left Capsulo-Lenticular

rCL: right Capsulo-Lenticular

CN: Caudate nucleus

rCN: right Caudal nucleus

Cr: Creatinine

mI: myoinositol

NAA: N-acetylaspartate

NF1: neurofibromatosis type 1

UBO: unidentified bright objects

Th: Thalamus

rTh: right Thalamus

aTh : anterior Thalamus

r-aTh : right anterior Thalamus

pTh : posterior Thalamus

r-pTh : right posterior Thalamus

l-pTh: left posterior Thalamus

P: Putamen

lP: left Putamen

rP: right Putamen

S: Striatum

lS: left Striatum

Introduction

Neurofibromatosis Type 1 (NF1) is one of the most common genetic diseases, affecting one out of 3500 children (1). NF1 is linked to mutations in the NF1 gene which codes for neurofibrine. Neurological signs and symptoms affect both the central and peripheral nervous system (2-7). In children, the most common disability in NF1 children is difficulty learning, which is a serious burden in 60% of children (7). MR imaging in NF1 children, performed in part for the detection of tumors, shows abnormalities on T2-weighted images in approximately 50% of children (1). These abnormalities are focal areas of high signal intensity called “unidentified bright objects” (UBO), and are considered as hamartoma. These UBO are benign and most often disappear during adolescence (8-14).

Several studies have indicated an association between the presence of hamartomas and difficulty learning in NF1 children (15-18). Denckla et al have suggested that the number of UBOs was associated with a decrease in intellectual quotient (IQ) (17). Moore and colleagues strongly suggested that location of UBO, particularly in the thalamus, as the main factor for neuropsychological dysfunction (14). More recently, Goh et al. noted that the presence and size of UBOs was associated with decreased cognitive functions (18). Even though UBO have been shown to be associated with decreased cognitive functions in NF1 children, the level of UBO involvement is still questioned (8, 13-18).

The most common locations of UBO are the basal ganglia and cerebellum, but some are also found in the brainstem and peripheral white matter (11-13;19-21). The anatomical and pathological characteristics of UBO have not been fully elucidated. In 1995, DiPaolo found vacuolar myelinic changes within the UBOs which could explain T2 hyperintensities (19). The fact that these abnormalities are transient (as they are generally almost completely gone

in adults) could be explained by a decrease in myelin edema. These abnormalities are not limited to UBO regions but extend to the neighboring gray and white matter, as suggested by the fact that neurofibromin is involved in the differentiation of the cells from the neural crest (21). While some researchers attribute T2 hyperintensities to cellular dysfunction, others attribute it to demyelination and gliosis (5,13,21). To date there is no consensus regarding the etiology of these non cancerous abnormalities.

Using MRI methods, some researchers have attempted to determine the metabolic pattern associated with UBOs in order to better understand their characteristics and involvement in the disease. These studies have focused particularly on the basal ganglia, the region most commonly affected by hyperintensities and which is associated with some cognitive functions (5,8,13,20). However, it seems that metabolic abnormalities are more common in regions adjacent to basal ganglia UBO, particularly in the thalamus (14). The few spectroscopic studies available in the literature were performed by using the monovoxel technique targeting UBO, a method that has a limited resolution which requires positioning the voxel on a small area of the basal ganglia. Only one study utilized the multivoxel technique of spectroscopic imaging, a method that allows to cover a greater area of the tissue with a higher resolution; however this study involved only a limited number of NF1 patients (n = 9) (14).

The goal of this study was to analyze the basal ganglia region using multivoxel spectroscopic imaging in a larger population of NF1 children in order to determine the regions involved as well as their metabolic characteristics, and correlate these findings to the hyperintensities observed on the T2-weighted images.

Material and Methods

Patients

A total of 40 consecutive patients (19 females and 22 males, age range: 5-15 years, mean age: 9.4 years) who were diagnosed with NF1 based on standard clinical Criteria (22), and were referred to our radiology department were included in this study. This study was approved by the hospital's Ethics Committee.

MR imaging and MR spectroscopic imaging

All children were evaluated with routine brain MRI scans (T1-weighted and T2-weighted sequences) and proton MR spectroscopic imaging (MRSI). All scans were performed on a 1.5 T General Electric (GE, Milwaukee, Wis) Signa scanner by using the standard GE quadrature head coil. The protocol consisted of sagittal T1, axial T2-weighted spin-echo and axial FLAIR images, followed by MRSI. The technical details of the MRSI were as follows: TR = 1500 ms, TE = 35 ms; 15-mm section thickness; 24 x 24-cm field of view; matrix: 16 x 16; number of excitations = 1; scan acquisition time = 6 mn 30 sec. In all patients, the volume of interest was positioned at the level of the basal ganglia (most frequent location of supratentorial UBO), in a parallel orientation as the strict axial plan.

MR spectroscopic analysis

After raw data transfert, post processing was done with the Sage software (General Electric, Milwaukee, USA), according to the following steps: echoes were apodized with exponential line broadening (1,5Hz) and zero-filling to 16k points to improve signal to noise ratio. We applied 2D Fourier transform to obtain spectra and metabolites images. For each resulting spectra, we corrected for shift frequency based on NAA chemical shift (2,02ppm), and a

lorentzian function was fitted at metabolites of interest chemical shifts: mI (3.56ppm), Cho (3.22ppm), Cr (3.03ppm), NAA (2.02ppm) and lactate (1.33ppm). Results were expressed as the area under each fitted metabolite peak as ratios between the 4 most prominent resonances (NAA, Cho, Cr, mI).

Four semi-quantitative areas under the curve (AUC) values were recorded for the following metabolites: NAA, Cr, Cho, and mI; six ratios were then calculated: NAA/Cho, NAA/mI, Cho/Cr, mI/Cho and mI /Cr. These values and ratios were recorded and calculated for 14 different regions (Fig 1): right and left caudate nucleus, globus pallidus and internal capsule (right and left capsulo-lenticular region), right and left anterior thalamus, right and left posterior thalamus, right and left thalamus (combination of anterior and posterior thalamus voxels), right and left putamen, right and left striatum (combination of caudate nucleus and putamen).

On T2-weighted imaging, regions considered as UBO include those with hyperintensities on T2-weighted spin-echo and T2 flair images, well-defined, larger than 2 mm, without mass effect, and no-cystic. Hyperintensities were coded according to their number and anatomical location. The analysis of UBO led to the characterization of four groups of patients: (1) patients without UBO and normal imaging (UBO-); (2) patients with UBO (UBO+). UBO+ patients were subdivided in two subgroups: patients with UBO only located in the basal ganglia (UBObg) and patients with UBO in the basal ganglia and other locations (UBObg+).

The UBO- group comprised 10 children, all males, with a mean age of 9.4 years (range: 6-13 years). The UBO+ group was composed of 15 children (6 females and 9 males), with a mean age of 9 years (range: 6-15 years). Of the 15 children in the UBO+ group, 5 (2 females and 3 males, mean age: 9 years, range: 6-15 years) and 10 (4 females and 6 males, mean age: 10 years, range: 7-14 years) were UBObg+.

Statistical Analyses

Statistical analyses of quantitative values (metabolite concentrations and metabolite ratios) in the various ROI were performed using the Kruskal-Wallis non-parametrical test with a threshold of significance set at 0.05 (Epi-info version 3, CDC Atlanta, Ga). When a significant difference between groups was observed, a pairwise group comparison was performed with the Scheffe test using the contrast method (SPSS version 13, Chicago, Ill); significance was set at a threshold of 0.05. Univariate analysis of variance (ANOVA; SPSS software) was performed to determine a correlation between 2 variables; significant was established using the Spearman method (ρ factor).

Results

Patients

Of the 40 patients enrolled in the study, one did not come to the radiology department, two did not complete the neuropsychological assessments, one withdrew from the study, and 11 had either uninterpretable images (major artifact due to dental braces or movement) or no spectral images acquired (movement artifacts, interrupted exam due to the child's restlessness). Thus, overall 25 patients were analyzed.

Analysis of UBO on T2-weighted sequence

In UBO+ patients (n = 15), a total of 70 T2 hyperintensities were observed, an average of 4.7 UBO/patient. Location of the UBO showed that 44.3% of the UBO were located in the basal ganglia, and 77% of which were located in CL. Moreover, of the 15 UBO+ patients 14 had at least one UBO in CL.

In UBO+, 30 UBO were observed in the basal ganglia: 14 in rCL, 9 in lCL, 1 in lCN, 4 in r-pTh, and 2 in l-pTh. Eighteen UBO were observed in UBObg+ patients: 10 in rCL, 6 in lCL, and 2 in r-pTh. Twelve UBO were found in UBObg patients: 4 in rCL, 3 in lCL, 1 in rCN, 2 in r-pTh, and 2 in l-pTh. Thus, UBObg+ patients had an average of 2.4 UBO per patient in the basal ganglia region, which were 26% more than that in UBObg patients.

Spectroscopic characteristics of the basal ganglia and thalamus regions

For the rCN and lCN, r-pTh and l-pTh, rP and lP, rS and lS regions, there was no significant difference in mean metabolite concentrations or metabolite ratios between the groups. There was also no significant difference between groups in mean metabolite concentration or metabolite ratios, despite the fact that the CL region harbored 77% of the UBO. However, a lower NAA/mI ratio was observed in the UBO+ group (1.9 ± 0.6), and particularly in the

UBObg+ (1.6 ± 0.3), compared with the UBO- group (2.6 ± 1.4), albeit these differences were not statistically significant.

In the r-aTh region, a lower NAA/Cr ratio was observed in the UBO+ group (1.4 ± 0.6), the UBObg group (1.5 ± 0.6), and in the UBObg+ group (1.2 ± 0.5) compared with the UBO- group (2.3 ± 0.6) ($p < 0.05$) (Fig 2, Fig 3). The NAA/Cho and NAA/mI ratios were lower in the UBO+ group (1.5 ± 0.7 and 1.5 ± 0.9 , respectively) and in the UBObg+ (1.1 ± 0.6 and 1.2 ± 1.4 , respectively) compared with the UBO- group (2.4 ± 0.7 and 2.7 ± 0.8 , respectively) ($p < 0.05$). The mI/Cho ratio was higher in the UBO+ group (1.2 ± 1.4) and in the UBObg+ group (1.0 ± 0.6) compared with the UBO- group (0.4 ± 0.1) ($p < 0.05$).

Considering the rTh region (combination of anterior and posterior thalamus voxels), the UBO+ group had a statistically significantly lower NAA/Cr ratio compared with the UBO- group (1.5 ± 0.5 vs 2.0 ± 0.4) ($p < 0.05$). Patients in the UBO+ and the UBObg+ groups also had statistically significantly lower NAA/Cho and NAA/mI ratios than those in the UBO- group (NAA/Cho ratio: 1.5 ± 0.5 , 1.2 ± 0.3 , and 2.2 ± 0.5 , respectively; NAA/mI ratios: 1.4 ± 0.7 , 1.3 ± 0.5 , and 2.4 ± 0.8 , respectively) ($p < 0.05$).

In the UBO+ group, there was a statistically significant correlation between the NAA/mI ratio in r-aTh and the percentage of UBOs in the right basal ganglia: the NAA/mI ratio was lower when UBOs were located on the right basal ganglia and in the rCL in particular (Fig 4).

Discussion

MR imaging of NF1 patients shows hyperintensities on T2-weighted images in 43 to 63% of the cases that are not glial tumors and which are associated with learning disabilities (6-7,15-16). These abnormalities of various sizes, without a systematic anatomical location and lacking mass effect, are often considered as hamartoma, although their exact composition is unknown. A significant association between the presence of T2-weighted abnormalities located in the basal ganglia and learning disabilities due to attention, spatial, or visual deficits have been identified with neuropsychological tests (15, 18, 23, 24).

Some researchers have attempted to characterize the biochemical nature of these T2 hypersensitivities or UBO using spectroscopic MR (8, 10, 13, 14, 20, 21). Most studies yielded contradicting results and the utilization of monovoxel spectroscopy clearly limited the exploration to the hypersensitivities that was visible in the MRI, while in fact we know that these abnormalities are probably diffuse, encompassing a large functional cognitive network. In the present study, we utilized multivoxel imaging which allows to cover a larger anatomical region with a better resolution (instead of one or two monovoxels) and were therefore capable of obtaining imaging over 14 regions, 7 to the left and 7 to the right of the ROI. The basal ganglia was chosen as the region of interest because it is the main location of UBO and because its involvement in cognition is well known.

We found that 80% of the T2 hypersensitivities that could be defined as UBO were located in the CL region. This is in agreements with other studies and explains that the majority of the studies focus on this particular region (8, 13, 14, 21).

We did not find any significant difference in metabolite levels and ratios between patients with and without UBO in the CL region or in the S, CN, and P regions. However, there was a trend towards a lower NAA/mI ratio in the CL region in UBO+ patients and particularly in UBObg+ patients. Wilkinson et al. (13) also showed that UBOs in the CL region had lower

NAA/MI ratios compared to values measured in the white matter of a control population. However, these differences were not statistically significant, and Castillo et al (8), in another spectroscopic study using monovoxels, did not find significant differences in metabolite levels between T2 hyperintensities in patients with NF1 and the white matter from a control population. In an anatomical and pathological study, DiPaolo showed a vacuolization within the myelin at the UBO site (19), which could explained the high signal observed on T2-weighted images due to the increase of water content.

In spectroscopic techniques it is necessary to suppress the water signal to be able to detect metabolites present at low concentration. Thus, UBO, which reflect transient lesions of the nervous system, seem to exert little effect on the biochemical profile of brain tissues, aside of the water content.

Among the 14 regions studied in the present study, significant metabolic differences between patients with UBOs and those without UBOs were only observed in the anterior right thalamus region. Indeed, patients with UBO had significantly lower NAA/Cr, NAA/mI, and NAA/Cho ratios and a higher mI/Cho ratio than those without UBO. These differences are due to the fact that patients with UBO have lower NAA levels and higher mI levels (but similar Cho levels) compared with patients without UBO. The fact that patients within our UBO group had no hyperintensities in the anterior thalamus (where metabolic differences were found) suggests that the spectroscopic abnormalities observed in the thalamus are associated with the number of hyperintensities (the UBObg+ patients had 26% more UBO than UBObg patients) rather than their location. There was a statistically significant correlation between the lower NAA/mI ratio and the right-side location of UBO, especially in the capsulo-lenticular region. The fact that differences in NAA and mI levels occurred preferentially in the right anterior thalamus may be explained by the proximity of UBO, as 77% of the UBO were located in the capsulo-lenticular region and most (65%) were on the right side. Our results are

in agreement with those from Wang et al. (14): their spectroscopic study centered on the globus pallidum (which included a part of the internal capsule, corresponding to the capsule-lenticular region in our study) and the thalamus in 9 NF1 patients showed a significantly lower NAA/Cho ratio in the thalamus, especially in the 5 patients with UBO. These UBO were all located in the globus pallidus; none were found in the thalamus. However, no lateralization of the abnormalities was observed, as UBO were bilateral in all except one patients whose UBO was located to the left.

We showed that a lower NAA level was involved in the lower NAA/Cho and NAA/mI ratios. NAA is a neuronal marker whose decreased level reflects tissue damage (8, 10-11, 13-14). Wang et al. also showed lower NAA levels in the thalamus of patients with UBO (14). In his histological study, DiPaolo did not show any axonal lesions within UBO (19). However, the right anterior thalamus could be the site of neuronal dysfunction neighboring the UBOs. A lower NAA/Cho and a higher mI/Cho ratio (due to a higher mI level) were observed in patients with UBOs in the anterior right thalamus. Of note, detection of mI necessitates a spectroscopic measurement using a short echo time (35 ms in this study) because mI does not appear on the spectroscopic profile when a long echo time is used. This metabolite is generally considered as a glial marker. Increases mI levels could reflect an increase in glial activity as observed in some pathologies due to inflammation-induced demyelination (25, 26). DiPaolo did not find inflammatory lesions or demyelination at the site of UBOs and in their margins. Higher mI levels were also found in UBO (13) and in the white matter of NF1 patients (21). This suggests that neuronal damage and increase in glial activity occur in the UBO margins in the thalamus, and that these phenomena are more severe when the number of UBOs is high.

The metabolic abnormalities observed in the right thalamus (combination of the right anterior and posterior thalamus voxels) affected the same metabolite ratios. This finding seems to be

only due to the anterior thalamus region, since there was no spectrum abnormality in the posterior thalamus.

In the study by Wang (14), younger patients had increased Cho in the thalamus, while older patients had decreased NAA. In the present study we did not find any correlation between increased mI levels or decreased Cho levels and age.

The involvement of the thalamus region could be explained by the importance of neuro-axonal and functional connections in this region. Interconnections between the cortex and the basal ganglia have been identified and are called functional cortico-thalamo-striated circuits; while the striatum is an entrance point to these loops, the globus pallidum and the thalamus constitute exit points. All functional cortico-thalamo-striated circuits (cognitive, motor, oculomotor, and limbic) use circuits linking the pallidum and the ventro-lateral, ventro-anterior, and dorso-median nuclei of the thalamus. The Crucial role of this thalamic region is supported by recent studies from Hyman et al (24). Neuropsychological tests were performed in a population of 76 NF1 children with and without UBO on MRI. The thalamic location of the UBOs was strongly associated with lower IQ and decrease cognitive functions, suggesting that impairment of cognitive functions could be due to a decreased metabolism in thalamus, worsened by the presence of UBO at this site.

The present study has several limitations. First, we did not include a cohort of normal healthy children as control because the institutional review board did not allow such a group. Including such control would have allowed comparison of metabolite levels in the different NF1 subgroups with that of normal (non-NF1) children. A way to avoid the use of a control healthy population would be to develop a spectroscopic method that captures the absolute (instead of relative) metabolite levels, and compare these absolute values to that of age- and sex-matched reference value in healthy children. Unfortunately, such technique and reference values are not available yet in clinical practice.

Second, our analysis is limited to the basal ganglia and the thalamus. The monovoxel spectroscopic study from Alkan et al. (21) involving 27 NF1 patients with or without UBOs showed a lower NAA/Cr ratio and a higher MI/Cr ratio in the frontal and parietal white matter apparently normal on MRI. The metabolic abnormalities were more severe in subjects harboring UBO. This could be due to neuronal damage and gliosis, occurring within a larger process of dysmyelination that affects neural crest cells following the mutation of the long arms of chromosome 17 (5, 21). Owing to the short duration of the multivoxel sequence (6.5 minutes), it was difficult to perform many spectroscopic studies within the same session; the basal ganglia and thalamus regions were chosen because it seemed the most interesting region to study due to their role in learning and cognitive function.

Conclusion

The present study utilizing spectroscopic imaging by multivoxels has allowed us to obtain a metabolic map of the basal ganglia in 25 NF1 patients and to correlate this map with MRI abnormalities in T2 (UBO). We showed that patients with UBO have decreased NAA/Cr, NAA/mI, and NAA/Cho ratios and an increased MI/Cho ratio in the anterior thalamus when compared with NF1 patients without UBOs. Interestingly, these metabolic abnormalities occur in the thalamus even though this region appeared normal on T2 imaging, as UBO were mostly located in the neighboring capsule-lenticular region. Thalamic abnormalities could be due to vacuole lesions within the myelin found at the site and periphery of UBO, which illustrates the anatomic and functional interactions between the pallidum and the thalamus. This study supports the usefulness of multivoxel imaging which allows to cover a much larger region than monovoxel imaging, and emphasizes the utilization of a short echo time to detect mI. A next important step will be to determine whether these spectroscopic abnormalities are associated with learning disorders often observed in NF1 children.

Acknowledgements

The authors thank the CIC INSERM 202, Tours, F-37000 France responsible for monitoring the study. The authors are grateful to F. Paillard for careful correction of the manuscript.

This work was supported by the *PHRC grant* from the *Région Centre and CHU de Tours*

References

1. Pont MS, Elster AD. Lesions of skin and brain: modern imaging of the neurocutaneous syndromes. *Ajr* 1992;158:1193-1203
2. Caldemeyer KS, Mirowski GW. Neurofibromatosis type 1. Part I. Clinical and central nervous system manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001;44:1025-1026
3. Metheny LJ, Cappione AJ, Skuse GR. Genetic and epigenetic mechanisms in the pathogenesis of neurofibromatosis type I. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 1995;54:753-760
4. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *Journal of medical genetics* 1996;33:2-17
5. Norfray JF, Darling C, Byrd S, et al. Short TE proton MRS and neurofibromatosis type 1 intraCranial lesions. *Journal of computer assisted tomography* 1999;23:994-1003
6. Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E, Poyatos C, Cortina H. Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. *European journal of radiology* 1998;26:121-131
7. Herron J, Darrah R, Quaghebeur G. Intra-Cranial manifestations of the neurocutaneous syndromes. *Clinical radiology* 2000;55:82-98
8. Castillo M, Green C, Kwock L, et al. Proton MR spectroscopy in patients with neurofibromatosis type 1: evaluation of hamartomas and clinical correlation. *Ajnr* 1995;16:141-147
9. Itoh T, Magnaldi S, White RM, et al. Neurofibromatosis type 1: the evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *Ajnr* 1994;15:1513-1519

10. Gonen O, Wang ZJ, Viswanathan AK, Molloy PT, Zimmerman RA. Three-dimensional multivoxel proton MR spectroscopy of the brain in children with neurofibromatosis type 1. *Ajnr* 1999;20:1333-1341
11. Sevick RJ, Barkovich AJ, Edwards MS, Koch T, Berg B, Lempert T. Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MR findings. *Ajr* 1992;159:171-175
12. Kim G, Mehta M, Kucharczyk W, Blaser S. Spontaneous regression of a tectal mass in neurofibromatosis 1. *Ajnr* 1998;19:1137-1139
13. Wilkinson ID, Griffiths PD, Wales JK. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain lesions in children with neurofibromatosis type 1. *Magnetic resonance imaging* 2001;19:1081-1089
14. Wang PY, Kaufmann WE, Koth CW, Denckla MB, Barker PB. Thalamic involvement in neurofibromatosis type 1: evaluation with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Annals of neurology* 2000;47:477-484
15. Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology* 1996;46:1660-1668
16. North K, Joy P, Yuille D, et al. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology* 1994;44:878-883
17. Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MM, et al. Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *American journal of medical genetics* 1996;67:98-102
18. Goh WH, Khong PL, Leung CS, Wong VC. T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: their impact on cognitive function. *Journal of child neurology* 2004;19:853-858

19. DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 1995;195:721-724
20. Jones AP, Gunawardena WJ, Coutinho CM. 1H MR spectroscopy evidence for the varied nature of asymptomatic focal brain lesions in neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology* 2001;43:62-67
21. Alkan A, Sarac K, Kutlu R, et al. Proton MR spectroscopy features of normal appearing white matter in neurofibromatosis type 1. *Magnetic resonance imaging* 2003;21:1049-1053
22. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Archives of neurology* 1988;45:575-578
23. Schrimsher GW, Billingsley RL, Slopis JM, Moore BD, 3rd. Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type-1. *Am J Med Genet A* 2003;120A:326-330
24. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, North KN. T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007;78:1088-1091
25. Wattjes, M.P., et al., Axonal damage but no increased glial cell activity in the normal-appearing white matter of patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007. 28(8): p. 1517-22.
26. Sastre-Garriga, J., et al., Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2005. 62(4): p. 569-73.

Figure Legends

Figure 1. Spectroscopic imaging of basal ganglia and thalamus: ROI location. Caudate nucleus :1; globus pallidus/internal capsule:2 ; anterior thalamus:3 ; posterior thalamus:4 ; putamen:5 ; thalamus:3+4 ; striatum:1+5.

Figure 2. NAA/Cr, NAA/Cho, and NAA/mI ratios in the right anterior thalamus for UBO-patients (1), UBObg patients (2), and UBObg+ patients (3).

Figure 3. Spectroscopic regions of interest (1) and spectra from the rCL(1A) and r-aTh (1B) regions in a 8-year-old child without UBO. Spectroscopic regions of interest (2) and spectra from the rCL(2A) and r-aTh (2B) regions in a 6 -year-old child carrying UBO in both CL regions. The spectrum in the r-aTh obtained from the child within the UBO group (2B) shows a decrease in the NAA/Cr and the NAA/Cho ratios compared to the rCL spectrum (2A) or the spectra obtained from the child without UBO (1A, 1B).

Figure 4. Correlation between NAA/mI ratios in the r-aTh region and the presence of UBO in the rCL region (UBO+ group). UBO rCL/BG : number of UBO in the rCL region divided by the total number of UBO in the basal ganglia.

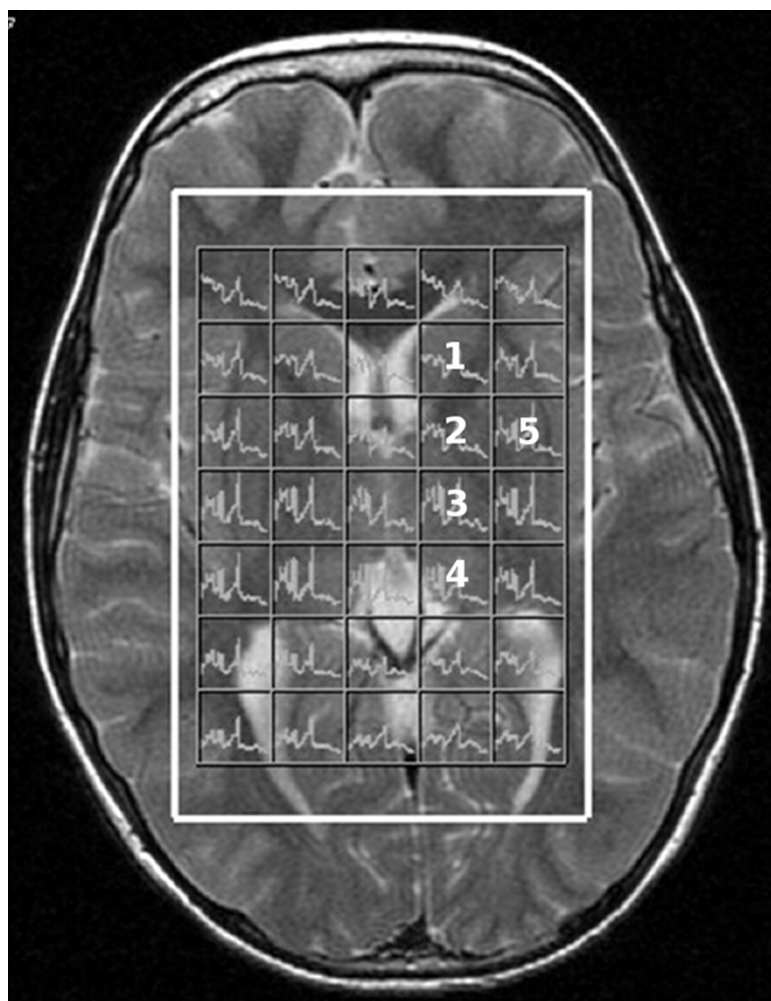


Figure 1

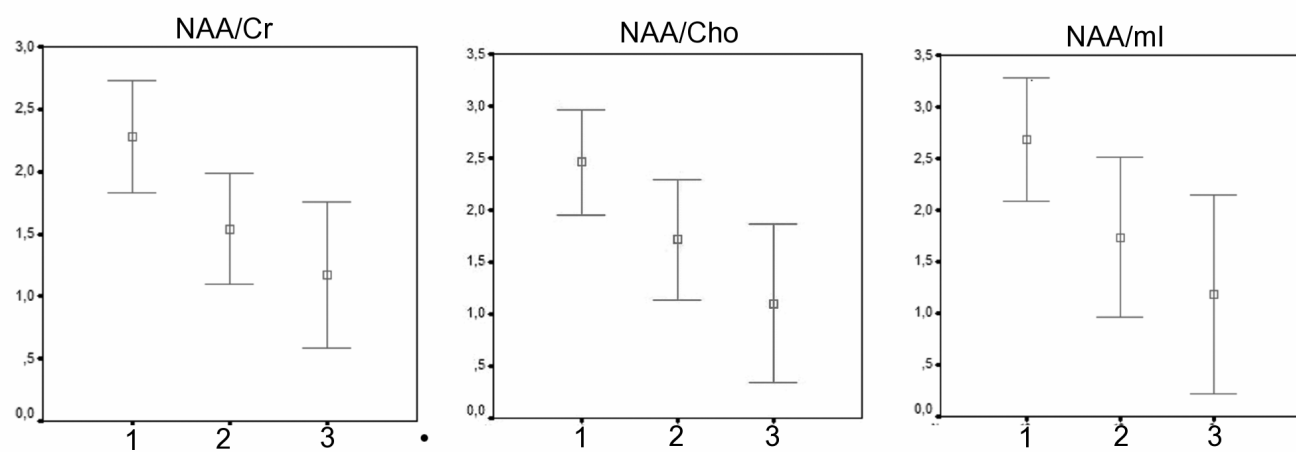


Figure 2

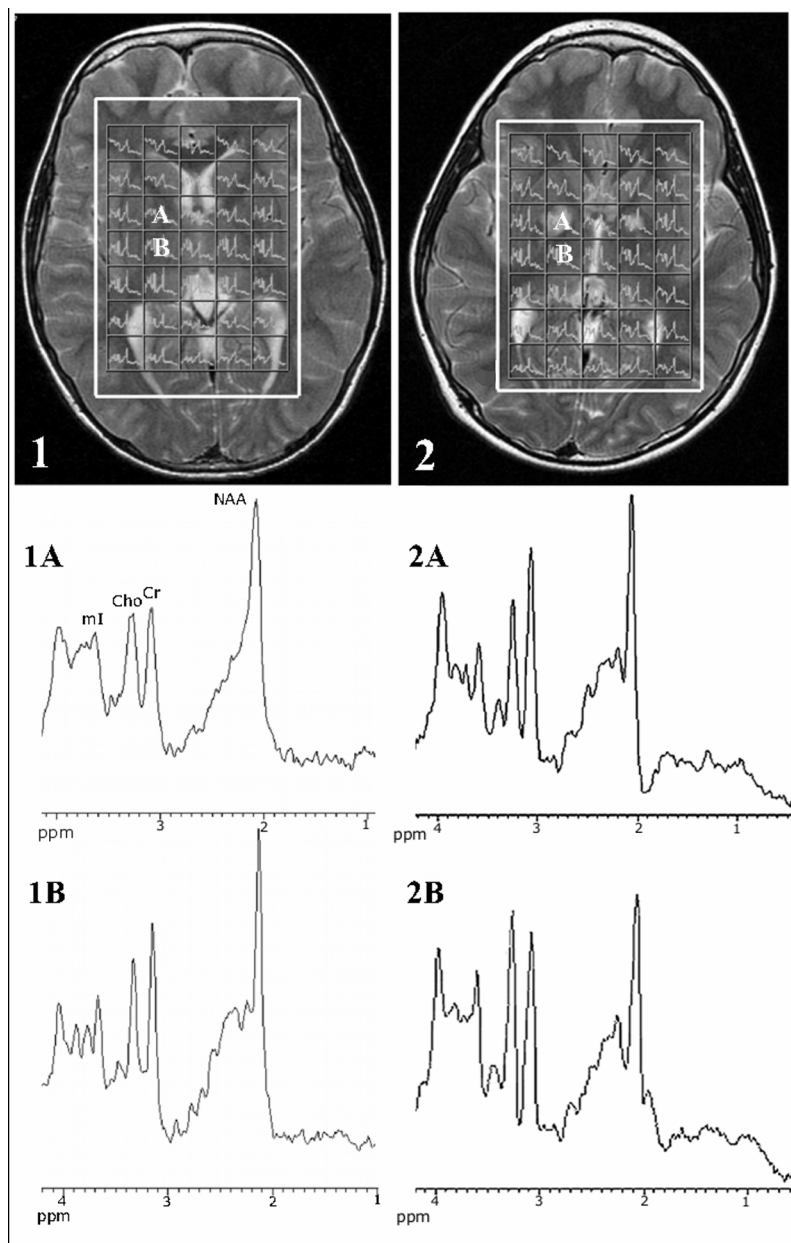


Figure 3

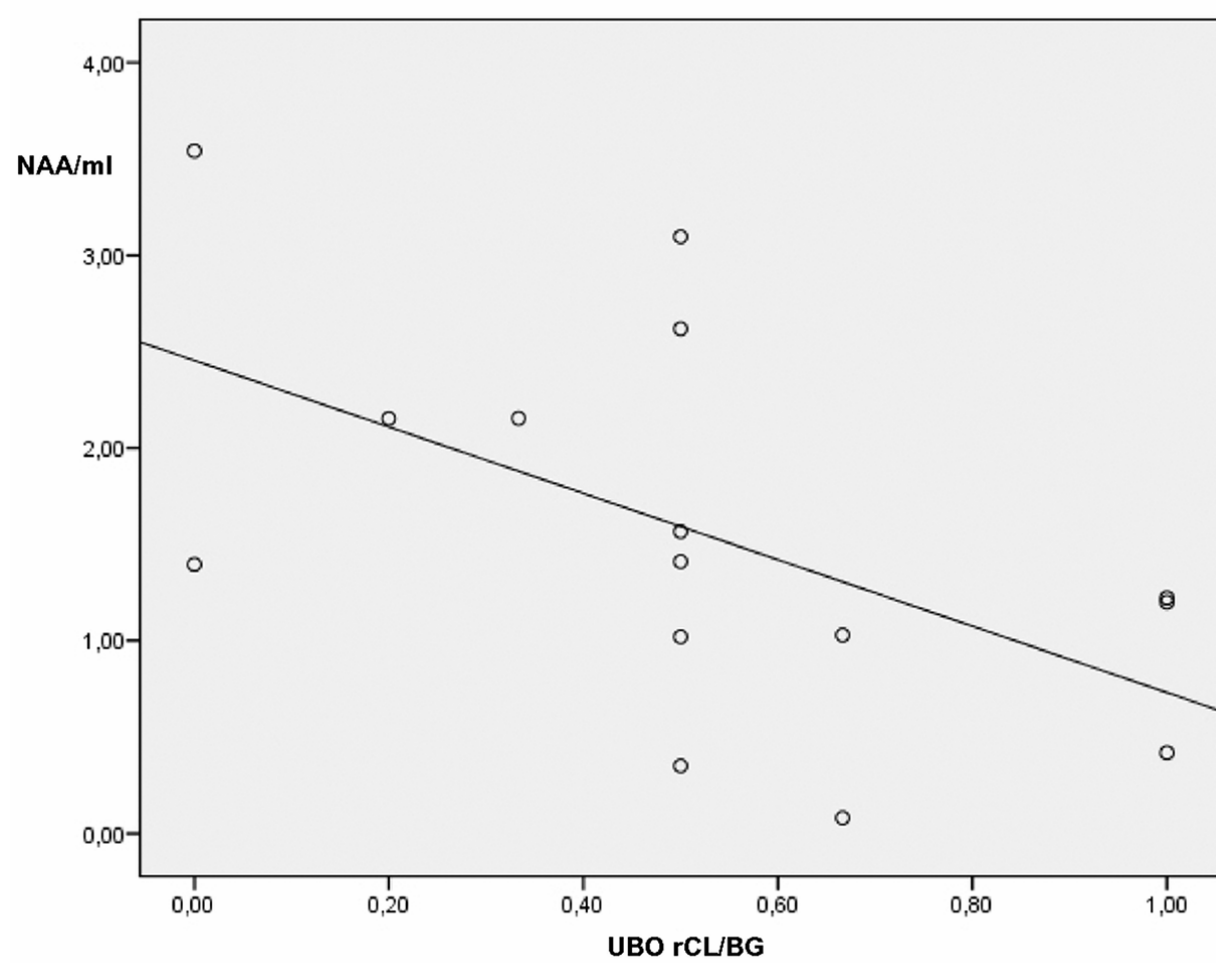


Figure 4

IV. Article 3

Etude en spectroscopie par résonance magnétique des
corrélations métaboliques et cognitives chez l'enfant atteint de
Neurofibromatose de type 1

Soumis à la revue Neuroreport

Décembre 2009

Le troisième volet de notre analyse expérimentale avait pour objet l'étude des corrélations entre les taux de métabolites cérébraux et les performances cognitives chez l'enfant atteint de NF1.

Ce travail original est le premier à notre connaissance dans la NF1. Pourtant, des relations entre les métabolites et les performances cognitives ont été mises en évidence dans d'autres pathologies comme l'épilepsie, le TDAH ou encore la schizophrénie. Une telle approche permet en effet de mettre en relation des anomalies métaboliques et des anomalies cognitives et pourrait permettre de détecter de façon précoce le développement de troubles cognitifs grâce aux taux de métabolites détectés par MRS. La NF1 s'accompagne très fréquemment de déficits cognitifs et de troubles d'apprentissage. La mise en évidence de marqueurs permettant de prédire leur apparition est donc un véritable enjeu.

Dans ce travail, nous avons souhaité étudier plus particulièrement des corrélations entre différents métabolites et rapports de métabolites au sein de la région thalamo-striée et les performances cognitives. Notre étude portait sur 23 patients porteurs et non porteurs d'OBNI. L'étude des corrélations entre taux de métabolites et performances cognitives portait sur trois régions d'intérêt : le thalamus, la région capsulo-lenticulaire et le noyau caudé. Du fait du grand nombre d'analyses statistiques conduites et du risque d'erreur de type 1, nous avons choisi un seuil significativité inférieur à 0.01.

A l'issue de l'analyse, nous avons obtenu des résultats originaux : il existe deux profils de corrélations différents entre les patients porteurs d'OBNI et ceux en étant exempts : les premiers présentent un profil de corrélation positif tandis que les seconds présentent un profil de corrélation négatif.

L'ensemble des résultats est présenté dans l'article 3 et dans l'annexe 3 correspondante (Tables A12 à A17, pages 208 à 219).

Ces résultats pourraient suggérer qu'il existe un lien entre la baisse des métabolites de la région thalamo-striée et la baisse des performances cognitives chez les enfants porteurs d'OBNI. Ainsi, les métabolites cérébraux pourraient constituer un marqueur précoce

permettant de prédire la survenue de difficultés cognitives. De futures études similaires ou complémentaires seront nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires.

Ce travail original est actuellement soumis pour publication dans la revue Neuroreport.

Metabolic and cognitive correlates in Neurofibromatosis type 1

Running title: Metabolic and cognitive correlates in NF1

Camille **Chaberna**ud^{a,b,c,d,e,*}, Charlotte **Barbier**^{f,g,*}, Jean-Philippe **Cottier**^{d,e,g}, Dominique **Sirinelli**^{d,f}, Catherine **Sembely**^f, Philippe **Bertrand**^{d,h},
Pierre **Castel**nau^{a,b,c,d,e,#}

^a Pediatric Neurology Unit, Clocheville Children's Hospital, CHRU Tours, F-37000 France

^b Competence Center for Neurofibromatosis, Clocheville Children's Hospital, CHRU Tours, F-37000 France

^c Reference Center for Language and Learning Disorders, Clocheville Children's Hospital, CHRU Tours, F-37000 France

^d François-Rabelais University, Tours, F-37000 France

^e INSERM, U930, Tours, F-37000 France

^f Pediatric Radiology Unit, Clocheville Children's Hospital, CHRU Tours, F-37000 France

^g Neuroradiology Unit, Bretonneau Hospital, CHRU Tours, F-37000 France

^h Radiology Unit, Bretonneau Hospital, CHRU Tours, F-37000 France

* Both co-authors provided an equal contribution to this work

Word count of abstract: 120

Characters count including spaces (body of the manuscript: from Introduction to end of Acknowledgments): 12564

Number of references: 25

Number of figures: 3

*Financial support: PHRC 2002 grant from the Region Centre and CHU de Tours & a fellowship from the Association Neurofibromatoses et Recklinghausen (ANR), France, to C. Chaberna*ud.

Corresponding author:

Pr Pierre CASTELNAU, M.D., Ph.D.

Neuropédiatrie et INSERM U930, Université de Tours

Hôpital d'Enfants Gatien de Clocheville,

49 Bd Béranger, 37044 Tours cedex 09, France

Phone: +33 (0)2 47478200 - Fax: +33 (0)2 47478250

Email: castelnau@med.univ-tours.fr

ABSTRACT

This study aimed to identify correlations between cerebral metabolites and cognition in neurofibromatosis type 1 (NF1) subjects with or without unidentified bright objects (UBO). Magnetic resonance spectroscopic imaging was used to measure N-acetyl aspartate (NAA), creatine (Cr), choline (Cho), and myoinositol (mI) in the basal ganglia, including the globus pallidum-internal capsule (GP-IC). 13 UBO+ and 10 UBO- NF1 children were assessed with IQs and visuo-spatial evaluations. Positive correlation were found between the NAA/mI ratio in the GP-IC and visuo-spatial performance in the UBO+ group. Negative correlations were found between the NAA/Cr and Cho/Cr ratios in the GP-IC and performance IQ in the UBO- group. These results suggest that UBO+ NF1 children exhibit a different metabolic status than those without UBO.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, UBO, basal ganglia, cognition, spectroscopy

ABBREVIATIONS

Cho: choline

Cre: creatine

FSIQ: full scale intellectual quotient

GP-IC: globus pallidum-internal capsule

mI: myoinositol

MRI: magnetic resonance imaging

MRSI: magnetic resonance spectroscopic imaging

NAA: N-acetyl aspartate

NF1: neurofibromatosis type 1

OA: object assembly

PIQ: performance intellectual quotient

ROI: region of interest

UBO: unidentified bright object

VIQ: verbal intellectual quotient

WISC-III: wechsler intelligence scale for children-3rd edition

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a most common genetic disease occurring at a rate of one case per 3500 births. NF1 is associated with several complications, the most common being learning disabilities [1]. In 43-69% of NF1 children, T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) reveals unidentified bright objects (UBO), which are focal areas of high signal intensity. These UBO, whose nature is unknown, are generally located in the basal ganglia area, the cerebellum, and, more rarely, the brainstem or the hemispheres [2]. Recent studies have shown that the thalamo-striatal UBO are most associated with cognitive dysfunction, particularly intelligence quotient (IQ) and visuo-spatial skills [3, 4, 5, 6]. Hyman and his group reported that a thalamic location of UBO was strongly associated with a lower IQ. They suggested that thalamic hypometabolism associated with the presence of UBO could explain cognitive disabilities [5].

Some NF1 studies have investigated the cerebral metabolism of children with or without UBO [7, 8, 9, 10]. Decreases in N-acetyl aspartate (NAA) in the thalamus of children with NF1 have been found, particularly when UBO are present in this location, though some results are contradictory due to the use of different methodologies [7, 8]. Additionally, the cerebral metabolism of healthy subjects and patients suffering from cerebral afflictions responsible for cognitive deficits has been studied [11, 12, 13, 14]. However, to our knowledge, no study has been published concerning the relationship between cognitive functioning and cerebral metabolites in the presence or absence of UBO in NF1 patients. MRI and magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) techniques allow the non-invasive quantification of cerebral metabolites *in vivo*, NAA, a neuronal marker; myoinositol (mI), a glial marker; and creatine (Cr), an energetic metabolism indicator. The objective of this work was to investigate the relationship between the cognitive functioning of NF1 children with or without UBO and their cerebral metabolism as analyzed by MRSI. We hypothesized that the

metabolic profile associated with cognitive performance is different between children with and without UBO, particularly in the thalamus/basal ganglia area.

METHODS

Subjects

This study enrolled 23 children age 6 to 13 years old with NF1, according to the international diagnosis criteria classification [15]. Children were excluded from the study if they had disease-related disabling complications including optic glioma, cerebral tumor or epilepsy. MRSI examinations and neuropsychological testing were performed on the same day. Because we focused on correlations between metabolites and cognitive functioning in NF1 children with or without UBO, the control group was UBO-free NF1 children. Thus, the study design did not include healthy children. The patients' parents or legal guardians were informed about the nature of the investigation and provided a written informed consent. The study protocol was approved by an inter-regional clinical research review board.

Neuropsychological assessments

All the cognitive assessments were performed by the same neuropsychologist, who was blinded to the patients' MRI results. Cognitive assessments were administered on the same day as the MRI scans. The tests were administered in French. The mean time for the entire evaluation was about 2 hours. All the tests were performed according to robust norms, which allowed a reliable comparison to the general population.

Full-scale IQ (FSIQ), verbal IQ (VIQ) and performance IQ (PIQ) were investigated using the Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd edition (WISC-III). Visuo-constructive skills were assessed using the Rey Osterrieth figure reproduction (precision score), the block

design, and the object assembly (OA) subtests of the WISC-III. Fluid reasoning was completed with the Raven's colored progressive matrices test.

Magnetic resonance spectroscopy protocol

The MRI protocol included MRI scans (T1- and T2-weighted sequences) and proton MRSI. All scans were performed on a 1.5 T GE Sigma scanner (General Electric, Milwaukee, Wisconsin) using the standard GE quadrature head coil. The scans were reviewed independently by two pediatric neuroradiologists who were blinded to the cognitive assessment results. The MR protocol consisted of the following series: sagittal T1- and axial T2-weighted brain MRI, followed by MRSI. The technical details of the MRSI were: repetition time, 1,500 msec; eCho time, 35 msec; slice, 15 mm; field of view, 24 x 24-cm; matrix: 16x16; number of excitations, 1; and scan time, 6.5 min. In this study, one slice was centered on the globus pallidum-internal capsule (GP-IC) and the thalamus, which are the most frequent locations of supratentorial UBO. This slice was recorded with an orientation parallel to the strict axial plane (Figure 1).

Please insert Figure 1 here

Postprocessing and data analysis

Four semi-quantitative areas under the curve values were recorded for the following metabolites: NAA, Cr, Choline (Cho), and mI, and the following ratios were calculated: NAA/Cr, NAA/mI, Cho/Cr, mI/Cr. On analysis of multivoxel spectroscopic data, ten values were calculated for three different anatomic regions of interest (ROI): the caudate nucleus, the GP-IC, and the thalamus.

Statistics

Statistical analyses were performed with Statistica 7 software (Statsoft, Inc, Tulsa, Oklahoma). Relationships between cerebral metabolites and neuropsychological performances were examined with Spearman's correlation. The level of significance was set at ≤ 0.01 . A Bonferroni adjustment method in this study was not applied to reduce the risk of a type II error.

RESULTS

The average age of the population ($N = 23$) was 9.2 years. Among the 23 subjects included, 10 (43%) were UBO- and 13 (57%) were UBO+. The average age for each group was similar ($Z = 0.74$; $P = 0.46$). In the UBO+ group, there were a total of 31 UBO, with 24 in the GP-IC (77%), 6 in the thalamus (19%), and 1 in the caudate (3%).

Spearman correlations between metabolite concentrations and cognitive performances showed distinct profiles in the UBO- and UBO+ groups.

In the UBO- group, analyses showed a strong negative correlation between PIQ and both the NAA/Cr ratio in the GP-IC area ($r = -0.76$; $P = 0.01$) and the Cho/Cr ratio in the GP-IC area ($r = -0.80$; $P = 0.006$). The PIQ and Cho/Cr ratio is shown by scatter plot in Figure 2.

Please insert Figure 2 here

Correlations between FSIQ and the Cho/Cr ratio, and between the block design test and the Cho/Cr ratio were both found in the GP-IC, though these correlations were not significant at $P = 0.01$ (respectively $r = -0.66$; $P = 0.037$ and $r = -0.67$; $P = 0.031$). No significant correlation was found between cognitive performances and metabolic concentrations in the thalamus, or the caudate nucleus. However, several correlation trends in the UBO- group (close to the level of significance): in the caudate nucleus, correlation trends appeared between OA and NAA (r

= -0.69; $P = 0.027$), OA and Cr ($r = -0.71$; $P = 0.02$), and OA and mI ($r = -0.66$; $P = 0.036$), and between FSIQ and PIQ and the NAA/mI ratio (respectively: $r = -0.67$; $P = 0.033$ and $r = -0.70$, $P = 0.02$). In the thalamus area, the correlation between the block design subtest and the mI/Cr ratio ($r = -0.67$; $P = 0.03$) was also close to the level of significance.

In contrast, in the UBO+ group, correlations showed a strong positive relationship between OA performances and the NAA/mI ratio in the GP-IC ($r = 0.83$; $P = 0.0004$), as shown by scatter plot in Figure 3. Spearman correlation analysis did not reveal any significant relationship between cognitive performances and metabolite levels in the thalamus or in the caudate.

Please insert Figure 3 here

DISCUSSION

The objective of this study was to explore the relationships between metabolite concentrations in the thalamo-striatal area and cognitive performance in a population of NF1 children with or without UBO. To our knowledge, this is the first study of this kind in NF1.

We report strong negative correlations between the PIQ and both the GP-IC NAA/Cr ratio and the GP-IC Cho/Cr ratio in the UBO- group, and a positive correlation between the OA and the GP-IC NAA/mI ratio in the UBO+ group. The main limitation of this study was the small sample size.

In the UBO- patients, the NAA and Cho levels in the GP-IC region were the lowest when cognitive visuo-spatial functions were the highest. We also observed non significant negative correlations between NAA, mI, and Cr levels and cognitive function in the caudate nuclei and the thalamus in UBO- patients. Jung et al. have twice observed this type of pattern, and have reported negative correlations between Cho levels and PIQ in young adults [11] and between

NAA and VIQ in a larger population of healthy young adults [16]. The authors suggested that this pattern could reflect the hypothesis of “neural efficiency,” in which subjects with a higher level of cognitive performance utilize fewer neural resources during the performance of cognitive functions. Further evidence suggests an economical and efficient utilization of brain resources in subjects with a high cognitive performance, supporting the hypothesis of brain hypoactivation in these subjects [17, 18]. In UBO- NF1 children, cognitive performance is comparable to that of the general population [6, 19, 20], which suggests that NF1 children are not necessarily predisposed to cognitive impairment, and that the presence of UBO represents a risk factor. The pattern of these negative correlations, which were found in several cases in the UBO- group, is consistent with neuropsychological findings in this population, and similar to a healthy population as shown by Jung et al. [11, 16].

In the UBO+ group, however, poor performance in the OA test was associated with a low NAA/mI ratio in the GP-IC area. NAA is one of the most abundant metabolites in the brain. According to Ross et al. [12], the loss of NAA could involve neuronal processes such as neuronal death and decreased neuronal metabolism, or glial processes such as decreased dendrites and decreases in myelinization. Therefore, the decrease in NAA could be associated with dendrite or myelin dysfunction, which would decrease information processing efficiency. In NF1, UBO are considered areas of intramyelin edemas, which are believed to be associated with cognitive impairment [21]. The decrease in NAA in thalamus/basal ganglia UBO has been corroborated by others [8]. Moreover, more recent studies using diffusion tensor imaging showed a significant increase in water molecules in regions with UBO, suggesting an increase in extracellular space that could be due to the loss of myelin structure and of axons [22, 23]. Taken together, these findings suggest that the decrease in NAA in UBO+ subjects reflects myelin dysfunction rather than neuronal injury. Visuo-spatial impairment in UBO+ subjects with NF1 has been widely documented [2, 24]. Our results, which suggest that

decreased NAA levels in UBO regions are associated with visuo-spatial impairment, are consistent with the findings from spectroscopic and cognitive studies in patients with UBO [2, 8, 24]. Future studies are required to confirm the association between metabolite concentration in UBO and visuo-spatial function.

In addition, the potential implications of the sub-cortical areas of the brain in the pathophysiology of the cognitive and learning disorders in NF1 should be considered. More specifically, the cognitive participation of the thalamus/basal ganglia area is now largely demonstrated. Moreover, this region is tightly interconnected with the frontal cortex through a complex network sometimes called the thalamo-cortical loops (25). An hypothesis could be that UBO in the thalamus/basal ganglia area may interfere the normal thalamo-cortical circuitry, thereby promoting functional cognitive disturbances in the frontal/prefrontal cortex such as executive disorders.

In conclusion, the present study shows distinct correlation patterns between metabolite levels and cognitive function in NF1 subjects with UBO and those without UBO. Future studies using spectroscopic imaging will be required to confirm these findings, elucidate the role of neurometabolites in cognition in NF1 children, and understand the potential impact of UBO on the concentration and localization of the neurometabolites.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to F. Paillard and K. Boltz (USA) for careful correction of the manuscript.

REFERENCES

1. North K. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Gen* 2000; **97**: 119-127.
2. Levine TM, Materek A, Abel J, O'Donnell M, Cutting LE. Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006; **13**: 8-20.
3. Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology* 1996; **46**: 1660-1668.
4. Goh WH, Khong PL, Leung CS, Wong VC. T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: their impact on cognitive function. *J Child Neurol* 2004; **19**: 853-858.
5. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, North K. T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **10**: 1088-1091.
6. Chabernaud C, Sirinelli D, Barbier C, Barantin L, Cottier JP, Sembely C, *et al.* Basal ganglia T2- Hyperintensities correlate with cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 during childhood. *Dev Neuropsychol* 2009; **34**: 736-748..
7. Kaplan AM, Chen K, Lawson MA, Wodrich DL, Bonstelle CT, Reiman EM. Positron emission tomography in children with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 1997; **12**: 499–506.
8. Wang PY, Kaufmann WE, Koth CW, Denckla MB, Barker PB. Thalamic involvement in neurofibromatosis type I: Evaluation with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 2000; **47**: 477-484.

9. Castillo M, Green C, Kwock L, Smith K, Wilson D, Schiro S, *et al.* Proton MR spectroscopy in patients with neurofibromatosis type 1: evaluation of hamartomas and clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; **16**: 141-147.
10. Gonen O, Wang ZJ, Viswanathan AK, Molloy PT, Zimmerman RA. Three-dimensional multivoxel proton MR spectroscopy of the brain in children with neurofibromatosis type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; **20**: 1333-1341.
11. Jung RE, Brooks WM, Yeo RA, Chiulli SJ, Weers DC, Sibbitt WL. Biochemical markers of intelligence: a proton MR spectroscopy study of normal human brain. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1999; **266**: 1375-1379.
12. Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Rev* 2004; **44**: 83-102.
13. Rae C, Karmiloff-Smith A, Lee MA, Dixon RM, Grant J, Blamire AM, Thompson CH, *et al.* Brain chemistry in Williams syndrome. Evidence for a role of the cerebellum in cognition? *Neurology* 1998; **51**: 33-40.
14. Ohrmann P, Kersting A, Suslow T, Lalee-Mentzel J, Donges US, Fiebich M, *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition. *Neuroreport* 2003; **15**: 549-553.
15. Neurofibromatosis Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1987; **45**: 575-578.
16. Jung RE, Gasparovic C, Chavez RS, Caprihan A, Barrow R, Yeo RA. Imaging intelligence with proton magnetic resonance spectroscopy. *Intelligence* 2009; **37**: 192-198.

17. Grabner RH, Neubauer AC, Stern E. Superior performance and neural efficiency: The impact of intelligence and expertise. *Brain Res Bull* 2006; **69**: 422-439.
18. Rypma B, Berger JS, Genova HM, Rebecchi D, D'Esposito M. Dissociating age-related changes in cognitive strategy and neural efficiency using event-related fMRI. *Cortex* 2005; **41**: 582-594.
19. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P, *et al.* Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology* 1994; **44**: 878-883.
20. Joy P, Roberts C, North K, DeSilva M. Neuropsychological function and MRI abnormalities in Neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 1995; **37**: 906-914.
21. North KN, Hyman S, Barton B. Cognitive deficits in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002; **17**: 605-612.
22. Alkan A, Sigirci A, Kutlu R, Ozcan H, Erdem G, Aslan M *et al.* Neurofibromatosis type 1: Diffusion weighted imaging findings of brain. *Eur J Radiol* 2005; **56**: 229-234.
23. Eastwood JD, Florella DJ, MacFall JS, DeLong DM, Provenzale JM, Greenwood RS. Increased brain apparent diffusion coefficient in children with neurofibromatosis Type 1. *Radiology* 2001; **219**: 354-358.
24. DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; **195**: 721-724.

25. Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann N Y Acad Sci* 1995;**769**:1-13.

LEGENDS OF FIGURES

Figure 1

T2-weighted sequence MRI of the GP-IC area of a 6 year old UBO+ child and the corresponding spectrum.

Spectroscopic image showing the UBO selection by centering the anatomical region of interest in the square (A) and the spectrum obtained from that region using a voxel (B). The different spectral rays for each metabolite (NAA, Cr, Cho, and mI) are defined according to their frequency of resonance in the spectrum. The area under the curve for each spectral ray is directly proportional to the quantity of each metabolite in the voxel studied.

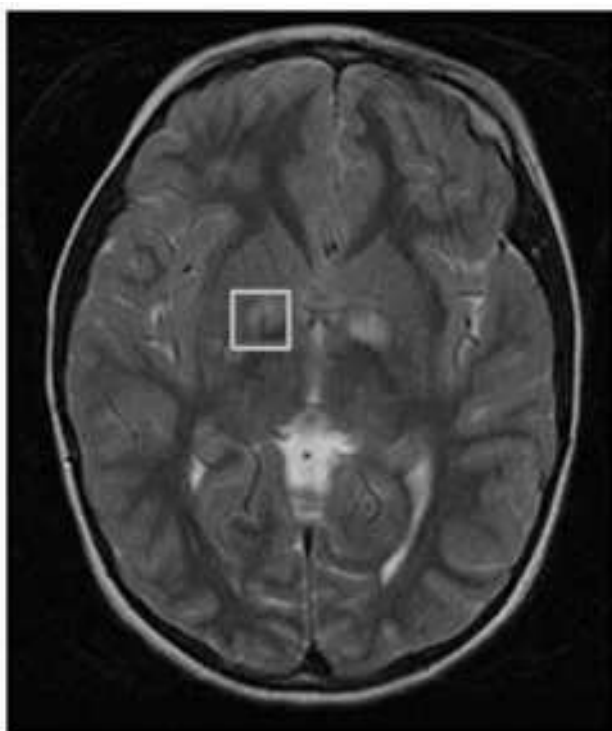
Figure 2

Scatter plot of the UBO- group shows the negative correlation between PIQ and the Cho/Cr ratio in the GP-IC area.

Figure 3

Scatter plot of the UBO+ group shows the positive correlation between OA and NAA/mI ratio in the GP-IC area.

A



B

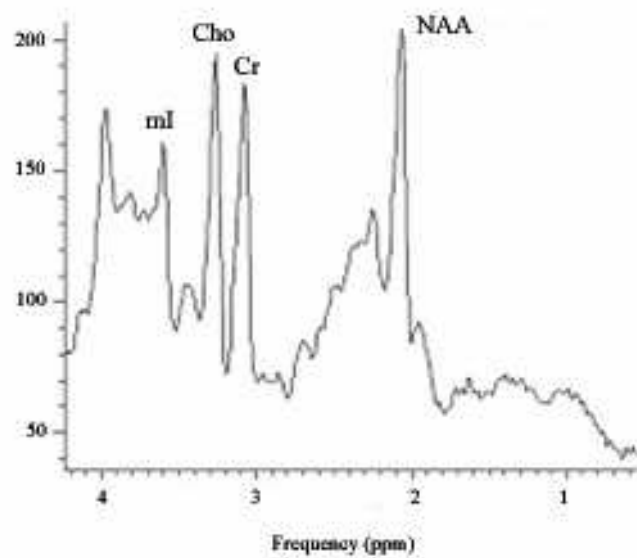


Figure 1

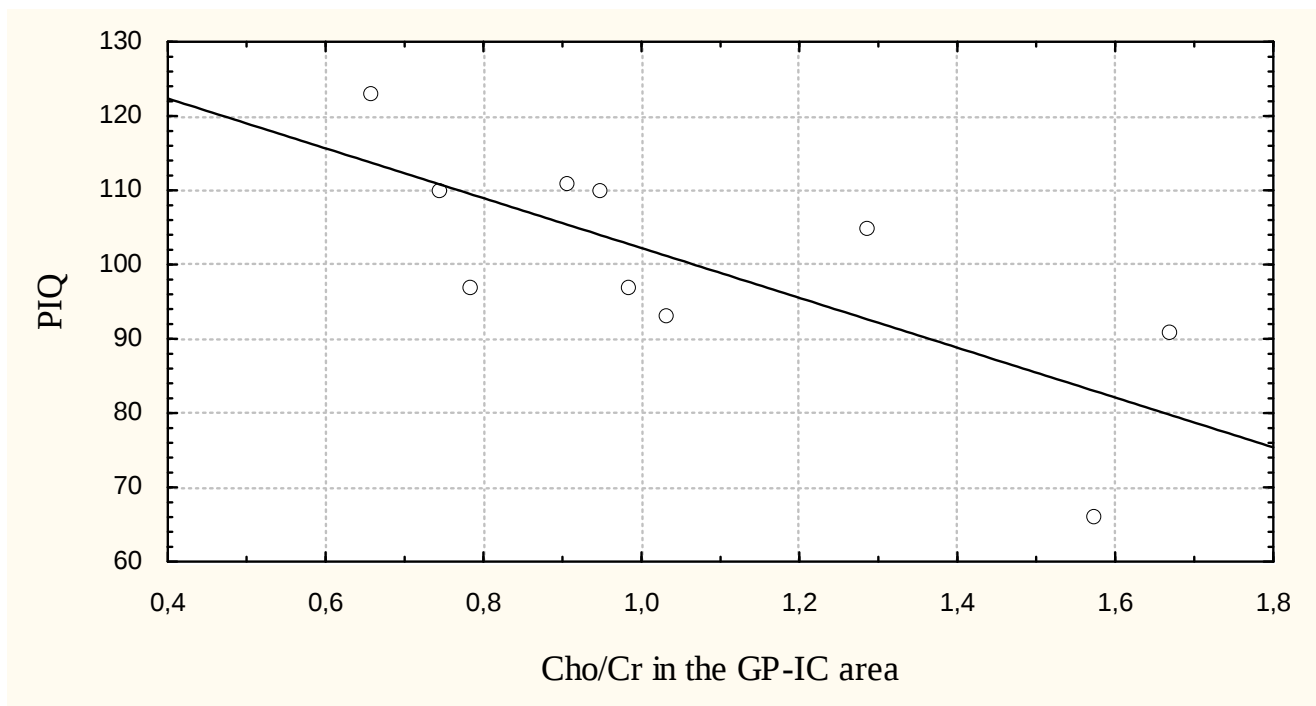


Figure 2

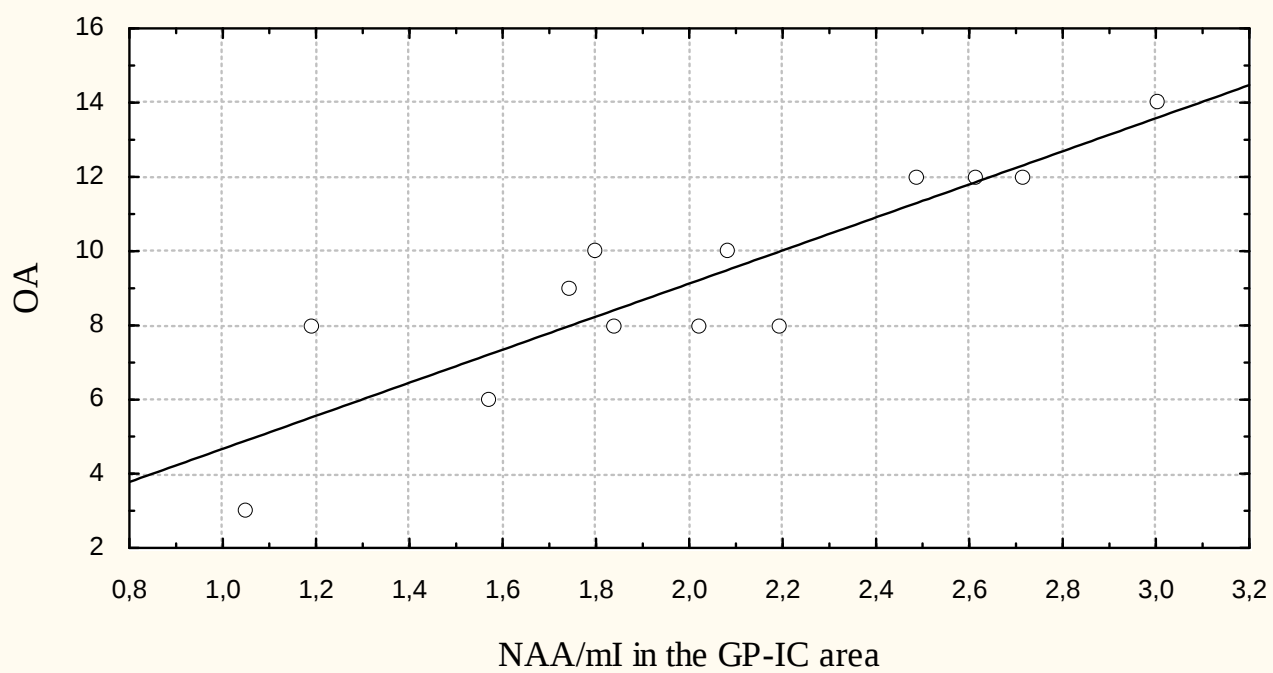


Figure 3

V. Discussion

Ce travail de thèse avait pour objectif l'étude de la région thalamo-striée chez l'enfant atteint de NF1 à travers trois axes de travail : l'analyse cognitive d'enfants avec NF1 et porteurs ou non d'OBNI, l'analyse métabolique des différentes structures des GB chez les enfants avec ou sans OBNI, et la recherche de corrélations entre les données cognitives et les données métaboliques.

5.1 Analyses cognitives et par IRM morphologique

Le premier objectif de ce travail visait à caractériser les performances cognitives d'enfants atteints de NF1 et porteurs ou non d'OBNI. Parmi la population d'enfants présentant des OBNI, un intérêt particulier était porté à ceux situés dans la région thalamo-striée. Les résultats obtenus lors de cette étude ont permis de confirmer plusieurs hypothèses émises à partir de constatations issues des données de la littérature.

5.1.1 Analyse du fonctionnement cognitif d'une population d'enfants atteints de NF1

Le profil intellectuel de l'ensemble de notre population se situait dans la moyenne de celui observé dans la population générale, avec un léger fléchissement des performances, conformément aux données rapportées dans la littérature (Billingsley et al., 2003; Cutting et al., 2000 ; Eldridge et al., 1989 ; Mazzocco et al., 1995 ; Varnhagen et al., 1988). A l'instar des études révélant l'absence de différence entre QIV et QIP, nous n'avons pas non plus relevé de dissociation des performances au sein de l'échelle de Wechsler. Le profil de performances intellectuelles de notre échantillon est donc représentatif de celui d'une population générale d'enfants NF1.

En ce qui concerne les compétences attentionnelles, les résultats de l'ensemble de notre échantillon se situaient là encore dans la moyenne, mettant en évidence l'absence de déficit spécifique. Il existe un certain nombre d'arguments dans la littérature quant à un

dysfonctionnement des capacités attentionnelles dans la NF1, qui ont d'ailleurs fait l'objet d'investigations plus spécifiques récemment (Hyman et al., 2006 ; Mautner et al., 2002). Dans notre étude, les tests utilisés ne recouvraient que certains aspects des compétences attentionnelles (*ie* attention visuelle et sélective), ce qui peut expliquer l'absence de concordance entre nos résultats et ceux de certaines études.

Le troisième aspect cognitif traité dans notre travail concernait les performances visuo-constructives. Les résultats se situent une nouvelle fois dans la moyenne, ne révélant pas de déficit spécifique au sein de notre population, contrairement aux données rapportées par la majorité des auteurs (Chapman et al., 1996 ; Hofman et al., 1994 ; Mazzocco et al., 1995). Si nos données ne permettent pas de confirmer la baisse des performances visuo-constructives sur l'ensemble de notre échantillon, nous avons cependant observé qu'un autre facteur peut influencer ces mêmes compétences.

5.1.2 Les OBNI comme facteur de risque de dysfonctionnement cognitif

Si nous observons globalement des compétences intellectuelles et cognitives normales faible dans la population NF1, l'analyse des différences entre le groupe porteur d'OBNI et celui qui en est exempt permet, en revanche, de discriminer clairement ces deux populations. Les enfants NF1 non porteurs d'OBNI présentaient en effet des indices de QI dans la norme et se situant même légèrement au dessus de la moyenne (QIT=101,8). Les enfants porteurs d'OBNI présentaient, quant à eux, un QIT inférieur d'environ 10 points (QIT=90,1). A travers ce profil de performances, nous observons donc que les OBNI semblent être statistiquement associés à la baisse des compétences cognitives.

En outre, la présence d'OBNI ne permet pas seulement de dissocier les performances des deux groupes sur la base des performances intellectuelles, mais également sur les capacités visuo-constructives. En effet, les enfants sans OBNI ont des performances similaires à la population générale, alors que les enfants avec OBNI se situent à presque -1,5 SD de la moyenne. De la même façon que pour le profil intellectuel, la présence d'OBNI semble statistiquement associée au déclin des capacités visuo-constructives. Peu d'auteurs ont comparé les performances à la figure de Rey en relation avec les OBNI. En revanche, il existe des données mettant en évidence des différences significatives à cette épreuve entre les enfants atteints de

NF1 et différents groupes contrôles (enfants avec TA, apparentés sains) (Chapman et al., 1996 ; Mazzocco et al., 1995). Parmi les épreuves visuo-spatiales, nous remarquons que seule la figure de Rey permet de dissocier nos deux groupes. Il semble donc exister des dissociations de performances selon la tâche. Pourtant, l'épreuve des cubes ou celle des assemblages d'objets sont, tout comme la figure de Rey, de nature visuo-constructive. De façon intéressante, Klitzke et al. (1997) ont comparé la sensibilité de la figure de Rey et celle des cubes dans l'étude des troubles visuo-constructifs, et mettent en évidence que, contrairement à la figure de Rey, les cubes ne sont pas sensibles d'un point de vue quantitatif. Il est donc possible que le manque de sensibilité de l'épreuve des Cubes se retrouve dans notre étude, puisque seul le score est pris en compte dans l'analyse statistique et non les aspects qualitatifs.

Toutefois, dans la NF1, il est fréquent de rencontrer des dissociations de performances, particulièrement dans les tâches visuo-spatiales. Ainsi, comme nous l'avons évoqué dans la première partie, le test de jugement de lignes de Benton semble très sensible, puisque la majorité des auteurs rapportent des résultats significativement inférieurs chez les enfants atteints de NF1, par rapport à différents groupes contrôles (*eg* Billingsley et al., 2003 ; Hyman et al., 2003 ; Schrimsher et al., 2003). D'autres épreuves, en revanche, sont aussi bien réussies par les enfants atteints de NF1 que par les groupes contrôles auxquels ils ont été comparés. C'est le cas des épreuves de reconnaissance-discrimination (Billingsley et al., 2002 ; Moore et al., 2000) ou de reconnaissance de visages (Hofman et al., 1994). Ces différents résultats suggèrent donc que les déficits dans les performances visuo-spatiales observés chez les enfants atteints de NF1 seraient sélectifs. Ils pourraient ne concerner que certains aspects du fonctionnement visuo-spatial, mais ils pourraient également provenir d'autres processus cognitifs déficitaires. En effet, la plupart des épreuves neuropsychologiques sont multi-déterminées et il est très difficile de mettre au point des tests n'évaluant qu'un seul processus cognitif. Par exemple, pour reproduire la figure complexe de Rey, une bonne organisation visuo-spatiale est nécessaire, mais ne peut à elle seule être suffisante pour résoudre la tâche. La construction d'une figure complexe nécessite en effet de planifier les différentes étapes dans un ordre précis, de solliciter des fonctions de flexibilité pour passer d'une analyse de la structure globale à une analyse des éléments locaux, de contrôler régulièrement sa production pour s'assurer de sa pertinence par rapport au modèle et, le cas échéant, de

s'autocorriger...Ces différentes fonctions dépendent pour une large part des processus exécutifs, indispensables à la réalisation d'activités complexes.

De façon intéressante, des travaux récents ont mis en évidence la contribution de ces fonctions exécutives dans la réalisation du test de jugement de lignes de benton (Cutting et al., 2005). Ces auteurs ont comparé l'activation cérébrale en IRMf lors de la réalisation du Benton entre des patients NF1, des sujets ayant des troubles de la lecture et des sujets contrôles. Ils ont montré que les trois groupes activaient les régions pariétales et occipitales pour résoudre la tâche, mais également les aires préfrontales et les ganglions de la base. Plus récemment, Clements-Stephens et al. (2008) ont mis en évidence l'hypoactivation des régions frontales durant la réalisation du JLO chez des patients NF1 en comparaison de sujets contrôles. Les déficits sélectifs des enfants atteints de NF1 aux épreuves visuo-spatiales pourraient donc dépendre d'un dysfonctionnement des processus exécutifs. En ce qui concerne la figure de Rey, il existe là aussi des arguments qui suggèrent l'implication des processus exécutifs lors de son exécution. Watanabe et al. (2005) ont par exemple étudié les scores de 56 jeunes patients à cette épreuve à l'aide du Boston Qualitative Scoring System (BQSS), qui permet d'évaluer spécifiquement différents processus cognitifs impliqués dans la réalisation de la figure et dont certains scores ont été corrélé aux mesures exécutives chez l'adulte (Stern et al., 1994). Watanabe et al. (2005) rapportent également de fortes corrélations entre les scores obtenus au BQSS et certaines épreuves exécutives, suggérant que la figure de Rey pouvait être utilisée comme mesure du fonctionnement exécutif.

En conclusion, la présence d'OBNI semble être un facteur de risque important du déclin des performances aux tâches visuo-spatiales, mais ne concernent que certains processus à l'œuvre dans la réalisation de ces tâches. Des travaux ultérieurs sont nécessaires pour comprendre quelles sont les difficultés cognitives à l'origine de ces troubles et déterminer quelle est l'implication des processus exécutifs.

Après avoir évalué l'impact de la présence d'OBNI sur la cognition, la dernière partie de notre étude concernait l'influence de caractéristiques plus précises de ces OBNI.

Nous avons tout d'abord étudié le rapport entre les performances cognitives et le nombre d'OBNI et n'avons mis en évidence aucune différence de performances entre le fait d'avoir peu d'OBNI et le fait d'en avoir beaucoup. Ces résultats contredisent ceux de North et al.

(1994) mais sont conformes à l'étude de Moore et al. (1996). De la même façon, le diamètre du plus gros OBNI ne semble pas pouvoir être mis en relation avec les performances cognitives.

Le résultat le plus intéressant de notre étude concerne la localisation des OBNI : alors que la présence d'OBNI dans les hémisphères, le cervelet, ou encore le tronc cérébral ne permet pas de dissocier les groupes, les enfants présentant des OBNI dans la région thalamo-striée ont en revanche des résultats significativement inférieurs à ceux qui n'en ont pas dans cette région pour les indices de QI et la figure de Rey. Moore et al. (1996) sont les premiers à avoir suspecté le rôle que pouvait jouer la région thalamo-striée dans les performances cognitives. Ils rapportent des résultats significativement inférieurs chez ces enfants par rapport aux enfants dont les OBNI sont situés dans d'autres régions anatomiques pour le QI de performance, l'attention ou la mémoire. C'est également le cas de l'étude de Goh et al. (2004) qui rapportent les mêmes résultats concernant le QIT et le QIP. D'autres travaux incluant des effectifs plus importants seront nécessaires pour mettre en évidence l'impact de cette région sur la cognition. Elle apparaît, de plus, particulièrement intéressante dans la mesure où elle entretient de nombreuses connexions réciproques avec les régions corticales, notamment le cortex frontal, siège du fonctionnement exécutif. Ainsi, il pourrait exister une relation entre les difficultés visuo-spatiales, qui pourraient provenir d'un dysfonctionnement exécutif, et les OBNI situés dans la région thalamo-striée, dont le rôle dans les aspects exécutifs du comportement semble aujourd'hui bien mis en évidence (Heyder et al., 2004 ; Monchi et al., 2006 ; Melrose et al., 2007). Ce courant de recherche constitue un nouveau modèle des troubles d'apprentissage des enfants atteints de NF1 et pourrait expliquer les différents aspects du fonctionnement cognitif de ces enfants, en lien avec les OBNI et leur localisation. Il existe de nombreux arguments démontrant que l'intégrité des fonctions exécutives est essentielle pour l'acquisition de différentes compétences à l'école qui sont directement liées à la réussite scolaire de l'enfant.

5.1.3 Limites de la méthodologie expérimentale

Ce travail comportait un certain nombre de limites, essentiellement d'ordre méthodologique. Le protocole cognitif comportait une évaluation des capacités attentionnelles qui était limitée à l'attention sélective visuelle et ne permettait pas d'apprécier les fonctions attentionnelles telles que l'attention soutenue ou l'attention divisée. Par ailleurs, le protocole ne prévoyait pas

l'évaluation de la perception visuelle à travers le JLO, qui représente l'épreuve la plus sensible à ce type de déficits dans la NF1. Enfin, cette étude comportait un effectif limité et n'incluait pas de groupe contrôle, car le but de ce travail n'était pas de comparer les enfants atteints de NF1 à la population générale mais de comparer ceux porteurs ou non d'OBNI.

5.2 Analyse par imagerie spectroscopique

Après avoir étudié les relations entre les OBNI et la cognition et confirmé que les OBNI situés dans les GB avaient l'impact le plus élevé sur les performances cognitives, nous avons réalisé une cartographie métabolique précise des GB chez ces sujets atteints de NF1 et porteurs ou non d'OBNI dans cette région.

5.2.1 Spectroscopie mono ou multivoxel

Dans un premier temps, nous avons souhaité caractériser le profil métabolique des ganglions de la base en utilisant la technique de spectroscopie monovoxel. Celle-ci consiste à recueillir le signal d'un seul volume d'intérêt. Elle présente l'avantage d'une acquisition rapide (1 à 3 minutes) mais les informations obtenues sont limitées au seul voxel étudié. Dans notre travail, aucun résultat significatif n'a pu être mis en évidence à l'aide de cette méthode, à l'instar de ceux rapportés par Castillo et al., (1995), qui ont utilisé la même méthodologie. Nous avons ensuite réalisé une acquisition en spectroscopie multivoxel, qui permet quant à elle d'enregistrer des données sur un ou plusieurs niveaux de coupes (Galanaud et al., 2007). Si son acquisition est plus longue et le traitement des données complexe, elle présente l'avantage d'obtenir un plus grand nombre d'informations. Grâce à cette méthode plus informative, nous avons obtenu des résultats originaux, qui apportent des arguments quant à un possible dysfonctionnement métabolique dans les structures sous-corticales où siègent les OBNI.

5.2.2 Caractéristiques métaboliques des ganglions de la base dans la NF1 : reflet d'un dysfonctionnement myélinique ?

Nos résultats indiquaient que 80% des OBNI étaient situés dans les GB et plus particulièrement dans la région capsulo-lenticulaire. Pourtant, lorsque l'on comparait le profil métabolique des enfants avec ou sans OBNI dans cette région, aucune différence significative

n'était mise en évidence. Il existait en revanche une tendance à la baisse du rapport NAA/mI dans le groupe OBNI+. Ces données rejoignent celles de Wilkinson et al ; (2001), qui observaient également une tendance à la baisse du NAA dans les OBNI capsulo-lenticulaire sans que celle-ci soit significative du point de vue statistique. Le principal résultat de notre étude montrait en revanche une baisse significative des rapports NAA/Cr, NAA/mI, et NAA/Cho et une augmentation du rapport mI/Cho dans le thalamus des enfants présentant des OBNI par rapport à ceux en étant exempts. Le même type de données était rapporté par Wang et al. (2000), qui mettaient en évidence une baisse significative du rapport NAA/Cho dans le thalamus des patients avec OBNI dans la région capsulo-lenticulaire. Autrement dit, des variations métaboliques semblent bien exister dans la région thalamo-striée des enfants porteurs d'OBNI, non pas dans les OBNI eux-mêmes, mais dans la région thalamique, située à proximité de ces derniers.

Dans la dernière partie de la discussion, nous reviendrons sur les implications de ce résultat et en particulier les hypothèses physiopathologiques que celui-ci permet de formuler.

Le sens des variations métaboliques mises en évidence dans notre étude est également intéressant. Nous avons en effet observé une baisse des rapports de NAA/Cr, NAA/mI et NAA/Cho et une hausse du rapport de mI/Cho.

Le NAA est un métabolite que l'on trouve uniquement dans les neurones du système nerveux central (Simmons et al., 1991 ; Urenjak et al., 1992). A ce titre, il est considéré comme un marqueur de la densité et de la viabilité neuronale. On retrouve par exemple une perte de NAA dans des pathologies tumorales (Falini et al., 1996 ; Gill et al., 1990). Parmi les possibles mécanismes à l'origine d'une diminution du NAA, Ross et al. (2004) décrivent une réduction de l'arborisation dendritique et/ou une diminution de la myélinisation. Dans la NF1, peu de données existent quant aux substrats neuropathologiques des OBNI. Néanmoins, les hypothèses en faveur d'un dysfonctionnement de la myéline sont supposées, sur la base d'arguments provenant de quelques études : DiPaolo et al. (1995) relevaient par exemple dans leur travail anatomo-pathologique une démyélinisation et une myélinopathie spongiforme à la périphérie des OBNI. Les études plus récentes en DTI d'Alkan et al. (2005) et d'Eastwood et al. (2001) apportent des arguments supplémentaires en objectivant une augmentation

significative des valeurs ADC⁴ dans les OBNI par rapport aux régions en étant exemptes et en supposant qu'une perte de structure de la myéline et une perte axonale pouvaient être à l'origine de tels résultats.

Le mI est un métabolite qui est présent uniquement dans la glie (Ross et al., 1997). L'augmentation du mI est généralement présente lors de processus d'activation gliale ou de gliose (Shonk & Ross, 1995). Nous avons observé une augmentation du mI chez les sujets porteurs d'OBNI par rapport à ceux en étant exempts. Ces résultats corroborent ceux rapportés par Alkan et al. (2003). Selon les auteurs, de tels résultats pourraient refléter une démyélinisation et une gliose.

Pris ensemble, la hausse significative des rapports de NAA/Cr, NAA/mI et NAA/Cho et la baisse du rapport de mI/Cho sont donc compatibles avec l'hypothèse d'un dysfonctionnement myélinique dans la région thalamo-striée des enfants atteints de NF1 et porteurs d'OBNI. Le fait que les OBNI ne soient détectables qu'en IRM et non au scanner et surtout en séquences pondérées T2 ou T2-Flair et non en séquences T1 est également en faveur d'une atteinte préférentielle de la myéline au sein de la substance blanche.

Dans la dernière partie de la discussion, nous tenterons de formuler une autre hypothèse de physiopathologie cognitive à partir de ces données métaboliques.

5.2.3 Limites de la méthodologie expérimentale

Cette étude comportait deux principales limites. Tout d'abord, elle n'incluait pas de groupe d'enfants contrôle, et ne permettait donc pas de comparer les valeurs de métabolites des différents groupes d'enfants NF1 aux valeurs de métabolites d'enfants sains. Par ailleurs, nous ne disposons pas encore de quantification de métabolites en valeurs absolues, qui permettraient une comparaison directe entre différents groupes d'enfants et des normes de référence chez l'enfant sain. La seconde limite de ce travail concerne la région d'intérêt étudiée. Nous nous sommes en effet intéressés uniquement aux ganglions de la base, siège

⁴ Rappel : L'ADC, ou coefficient de diffusion apparent, reflète le degré de mobilité des molécules d'eau au sein d'un voxel. La mobilité de ces molécules est en général restreinte par un environnement composé de membranes cellulaires, d'axones myélinisés...La diminution ou la perte de ces obstacles entraîne l'augmentation des valeurs ADC.

principal des OBNI. Il existe néanmoins des arguments quant à une baisse des valeurs de métabolites dans la substance blanche des régions frontales et pariétales, particulièrement chez les enfants porteurs d'OBNI (Alkan et al., 2003). La courte durée de la séquence multivoxel (6,5 minutes) ne permettait pas d'étudier l'ensemble de ces régions durant la même session.

5.3 Recherche de corrélations entre les données métaboliques et cognitives

Le troisième volet de notre travail poursuivait l'objectif d'explorer les relations entre les concentrations de métabolites dans la région thalamo-striée et les performances cognitives dans une population d'enfants atteints de NF1 et présentant ou non des OBNI. Nous avons tenté d'établir des corrélations entre les données d'analyse neuropsychologique et les données d'imagerie métabolique acquise par SRM. A notre connaissance, c'est la première étude de ce type dans une population de patients atteints de NF1.

5.3.1 Profil des patients avec et sans OBNI

Nos résultats montrent qu'il existe de fortes corrélations négatives entre les ratios de NAA/Cr et de Cho/Cr ratio dans le GP-IC et le QIP dans le groupe OBNI- et positives entre le ratio de NAA/mI de la région GP-IC et l'AO dans le groupe OBNI+.

Nous observons donc deux profils de corrélations distincts entre les enfants avec et sans OBNI. Les corrélations du premier groupe sont, en effet, négatives tandis que celles du second sont positives. Dans le groupe OBNI-, les corrélations observées sont inverses à celles du groupe OBNI+. Il semble en effet que les taux de NAA et de Cho dans la région GP-IC sont d'autant plus bas que les performances cognitives visuo-spatiales sont hautes. Nous avons également observé des corrélations négatives entre les taux de NAA, de mI et de Cr dans le noyau caudé et dans le thalamus et les performances cognitives, bien que celles-ci ne soient pas significatives au seuil choisi. Ce type de profil a été observé à deux reprises par Jung et al. (1999, 2009). En 1999, les auteurs ont en effet rapporté une corrélation négative entre le taux de Cho et le QIP dans une population de jeunes adultes sains. Plus récemment

(2009), ils ont observé une corrélation négative entre le NAA et le QIV dans une plus large population. Les auteurs ont suggéré que ce profil pouvait refléter l'hypothèse « d'efficience neurale », qui postule que l'utilisation des ressources allouées pendant l'exécution de tâches cognitives est moindre chez les sujets les plus performants. De plus en plus d'études met en effet en évidence l'hypoactivation cérébrale chez les sujets présentant de meilleures compétences cognitives, suggérant ainsi une utilisation plus économe et efficace des ressources cérébrales (Grabner et al., 2006, Rypma et al., 2005). Dans la NF1, les enfants non porteurs d'OBNI semblent avoir des performances cognitives se situant dans la moyenne de celles attendues pour l'âge (Joy et al., 1995 ; North et al., 1994 ; Chabernaud et al., 2009). Autrement dit, elles sont tout à fait comparables à celles de la population générale, incitant à penser que la NF1 ne prédispose pas forcément à l'émergence de difficultés cognitives, mais que c'est la présence d'OBNI qui représente en revanche un facteur de risque significatif. Le profil de corrélations négatives retrouvé à plusieurs reprises dans notre groupe OBNI- s'avère donc consistant avec les données neuropsychologiques habituellement retrouvées dans cette population et pourrait donc refléter celui d'une population saine, tel qu'il a été mis en évidence par Jung et al. (1999, 2009).

Dans le groupe OBNI+, il semble au contraire que le taux de NAA/mI est d'autant plus élevé que les performances à l'épreuve d'OA sont bonnes. Le NAA est un des acides aminés les plus abondants du cerveau. Selon Ross et al. (2004), les mécanismes associés à la perte de NAA peuvent relever de processus neuronaux (mort neuronale, métabolisme neuronal restreint) ou gliaux (réduction de l'arborisation dendritique, réduction de la myélinisation). La baisse du taux de NAA pourrait donc être associée à un dysfonctionnement dendritique ou myélinique qui se traduirait par une moindre efficience de processus de traitement de l'information. Dans la NF1, les OBNI sont supposés représenter des aires d'oedèmes intramyéliniques et il a été proposé que ces anomalies myéliniques pouvaient être associées aux difficultés cognitives (DiPaolo et al., 1995). Or, des arguments en faveur de la réduction du NAA dans les OBNI thalamo-striés ont été rapportés (Chabernaud et al., soumis ; Wang et al., 2000). En outre, les études plus récentes en imagerie en tenseur de diffusion ont mis en évidence une augmentation significative de la mobilité des molécules d'eau dans les régions atteintes d'OBNI et ont suggéré que la perte de structure de la myéline et la perte axonale pouvaient être à l'origine de l'augmentation de l'espace extracellulaire (Alkan et al., 2005 ; Eastwood et al., 2001). Pris ensemble, ces données suggèrent que la baisse du NAA chez les sujets porteurs d'OBNI pourrait refléter des dysfonctionnements myéliniques plus que des

atteintes neuronales. Dans la présente étude, nous observons une forte corrélation entre le taux de NAA/Myo et les performances à l'épreuve visuo-spatiale d'assemblage d'objets dans le groupe OBNI+. Les difficultés visuo-spatiales chez les sujets porteurs d'OBNI ont été largement documentés dans la NF1 (pour revue, voir Levine et al., 2006 & North et al., 2002). Nos résultats, qui suggèrent que la réduction du taux de NAA dans les structures où siègent les OBNI (*ie* GP-IC) serait associée à la baisse des performances visuo-spatiales, sont donc compatibles avec les études spectroscopiques et les études cognitives réalisées chez les patients porteurs d'OBNI. De futures études seront nécessaires pour confirmer l'hypothèse d'une association entre concentrations de métabolites au sein des OBNI et performances visuo-spatiales.

En conclusion, il semble donc exister au sein de notre population NF1 deux profils de corrélations différents entre les taux de métabolites et les performances cognitives chez les sujets porteurs d'OBNI et ceux en étant exempts. Alors que les enfants sans OBNI présentent un profil de corrélation négative, compatible avec celui retrouvé chez les adultes sains, les enfants porteurs d'OBNI présentent en revanche un profil de corrélations positives qui suggère une association entre la baisse des taux de métabolites et la baisse des performances cognitives. Ces résultats originaux pourraient suggérer que la détection précoce de ces variations métaboliques dans la région thalamo-striée des enfants porteurs d'OBNI constituerait un marqueur de difficultés cognitives. Il reste cependant à reproduire ces résultats sur de plus larges échantillons pour confirmer cette hypothèse.

5.3.2 Répercussions en pratique clinique : méthode de dépistage non invasif

Si d'autres études seront nécessaires pour confirmer les relations entre les taux de métabolites et les performances cognitives chez les patients atteints de NF1 et porteurs d'OBNI, ces résultats originaux ouvrent néanmoins la voie à de nouvelles méthodes de dépistage précoce des difficultés cognitives. La confirmation d'une relation entre la baisse des taux de métabolites et la baisse des performances cognitives suggèrerait en effet qu'à l'aide de la spectroscopie multivoxel, il serait possible de détecter très tôt et de manière non invasive les enfants dont les taux de métabolites sont inférieurs à ceux attendus pour l'âge et surveiller précocement l'éventuelle survenue de difficultés cognitives.

5.3.3 Limites de la méthodologie expérimentale

La principale limite de cette étude concerne l'absence de groupe contrôle. Par ailleurs, les taux de métabolites sont calculés en valeurs relatives, et l'absence de normes standard rend l'interprétation des résultats limitée aux deux groupes de sujets étudiés, sans comparaison possible à un groupe de référence apparié en âge.

5.4 Limites générales de l'étude

Au cours de ce travail nous avons procédé à l'analyse de nombreuses données et de nombreux tests statistiques ont été pratiqués au cours des trois volets de l'étude. Ce grand nombre de tests expose à la possibilité d'une erreur de type 1 : c'est-à-dire que la significativité d'un test ne soit liée qu'au hasard.

En ce qui concerne le risque d'erreur de type 1, il existe une méthode mathématique pour réduire ce risque, appelée correction de Bonferroni. Mais il persiste actuellement une controverse quant à savoir si la correction de Bonferroni représente ou non un « gold standard » dans les études bio-statistiques notamment en recherche clinique. Plus spécifiquement, nous avons considéré, en accord avec le biostatisticien de l'équipe et plusieurs travaux publiés dans la littérature (Perneger, 1998; Rothman, 1990; Feise, 2002) que l'utilisation de la correction de Bonferroni dans les études cliniques pouvait entraîner simultanément un risque de masquer de vraies différences significatives.

Par conséquent, nous avons préféré adopter lors des trois différents volets de cette étude une stratégie d'exhaustivité sans appliquer de correction de Bonferroni ni réduire le nombre de tests statistiques. Une telle réduction pouvant conduire à une perte d'informations.

La confirmation de nos résultats dans de futures études et, le cas échéant par d'autres équipes, nous semble être une stratégie de recherche plus pertinente à long terme.

5.5 Physiopathologie des troubles cognitifs dans la NF1 : hypothèses

L'ensemble des données issues de ce travail converge vers l'hypothèse d'un dysfonctionnement des GB et plus particulièrement de la région thalamo-striée chez les enfants atteints de NF1, particulièrement ceux porteurs d'OBNI dans cette région. Ce dysfonctionnement se traduit d'une part par l'association entre la présence d'OBNI dans ces

structures et la baisse des performances cognitives, mais également du point de vue métabolique avec des variations des taux de métabolites au sein des structures proches des OBNI qui pourraient refléter un dysfonctionnement de la myéline. Ces constatations, associées aux données de la littérature, peuvent conduire à élaborer des hypothèses quant à la pathogenèse des troubles cognitifs rencontrés dans la NF1, notamment chez les patients porteurs d'OBNI dans la région thalamo-striée.

5.4.1 Hypothèse des boucles cortico-sous-corticales

La région thalamo-striée représente un carrefour de traitement de l'information nécessaire au bon fonctionnement des opérations cognitives. Longtemps considéré comme siège des fonctions motrices, l'évidence provenant des études lésionnelles ou de l'imagerie cérébrale a permis d'asseoir de façon certaine son implication dans le fonctionnement mental (voir chapitre 1, p 77). Or, la présence d'OBNI dans cette région semble associée à une baisse des performances cognitives (Chabernaude et al., 2009; Goh et al., 2004 ; Moore et al., 96). Du fait des nombreuses connexions qu'entretiennent réciproquement la région thalamo-striée et les différentes aires cérébrales (voir chapitre 1, p 67), la présence d'OBNI dans cette région pourrait perturber la transmission des informations et altérer les processus cognitifs sous-tendus par ces régions. Afin de mieux comprendre nos hypothèses concernant les possibles mécanismes à l'origine du dysfonctionnement cognitif dans la NF1, la figure 20 illustre de façon schématique la présence d'un OBNI au sein des GB.

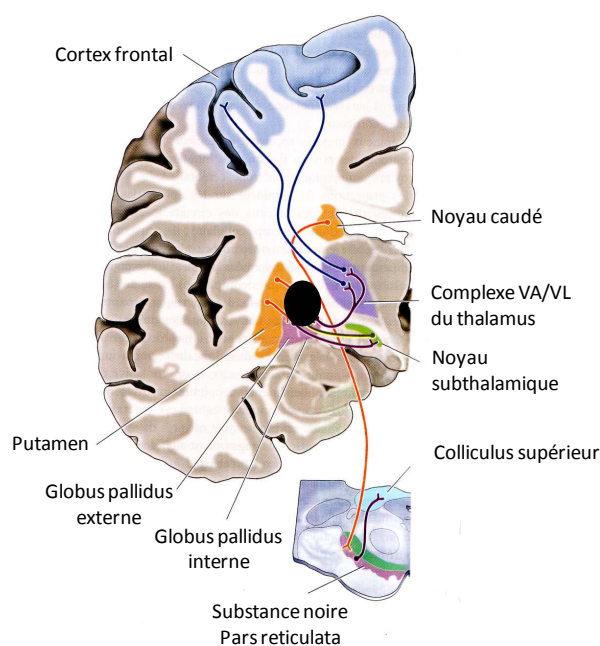


Figure 20: Représentation schématique d'un OBNI au sein des ganglions de la base

(représenté par la pastille noire dans la région GP/IC)

Au sein des GB, les OBNI sont très souvent situés dans la région du globus pallidus et de la région capsulo-lenticulaire. Or, les informations qui transitent par ces structures proviennent du cortex et projettent à nouveau vers lui via les autres noyaux basaux et thalamiques. Plus précisément, les efférences des GB projettent en majorité sur le cortex frontal, à travers un jeu de boucles cortico-sous-corticales (Alexander et al., 1986 ; 1990). La présence d'OBNI sur ces circuits serait donc susceptible d'entraîner un dysfonctionnement dans le traitement de l'information à destination du cortex frontal.

Le cortex frontal représente une des structures cérébrales les plus importantes du point de vue anatomique et cognitif. Il se subdivise sur sa face externe en 5 régions principales (Figure 21), dont le cortex préfrontal qui occupe une large place à l'avant et qui est lui-même subdivisé en deux régions. La troisième région du cortex préfrontal se situe sur la face interne du lobe frontal (cortex cingulaire).

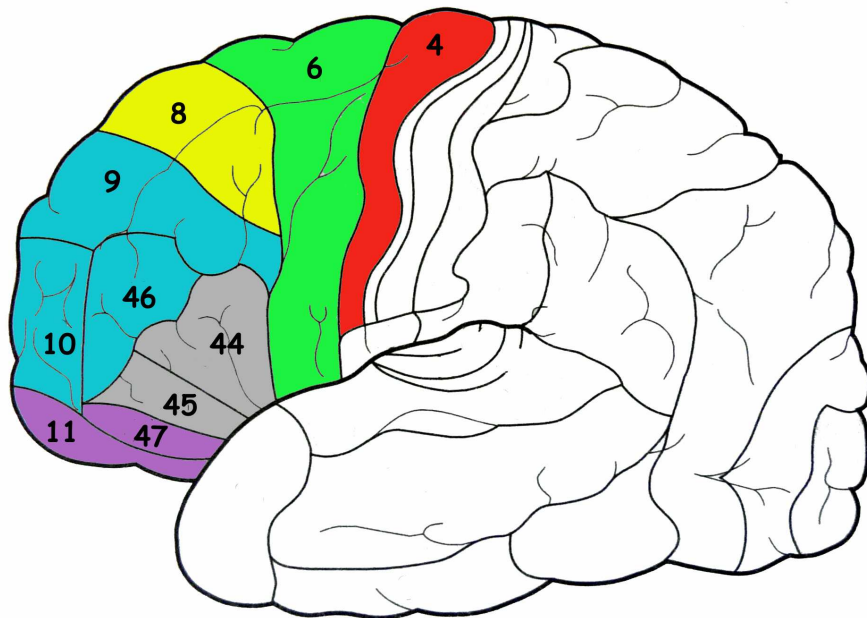


Figure 21: Schéma illustrant les subdivisions du lobe frontal

Adapté de Gil (1996)

Aire 4 : Cortex moteur ; Aire 6 : Cortex prémoteur ; Aire 8 : Aire oculomotrice ; Aires 9, 10 et 46 : Cortex préfrontal dorsolatéral ; Aires 44 et 45 : Aire de Broca ; Aires 11 et 47 : Cortex orbitofrontal

Du point de vue anatomique et fonctionnel, le cortex frontal est fortement interconnecté aux régions sous-corticales des ganglions de la base et du thalamus. Plus précisément, cinq boucles fronto-sous-cortico-frontales constituent les circuits reliant réciproquement le lobe frontal aux GB (Alexander et al., 1986). Les deux premières sont les boucles motrices et oculomotrices dont les projections sont issues respectivement des aires 4 et 8. Les trois dernières proviennent des trois subdivisions du cortex préfrontal (boucle préfrontale dorsolatérale, cingulaire antérieure et orbitofrontale) et de nombreux auteurs ont suggéré qu'elles intervenaient respectivement dans la cognition, les émotions et la motivation (Cummings, 1995 ; Duke & Kaszniak, 2000 ; Sbordone, 2000).

Sur le plan cognitif, le circuit préfrontal dorsolatéral est principalement associé aux fonctions exécutives (Tekin & Cummings, 2002). Elles impliquent les capacités de flexibilité, de planification, d'inhibition mais également la mémoire de travail, les compétences d'organisation, le raisonnement ou la résolution de problèmes (Cummings, 1993 ; Malloy & Richardson, 2001 ; Milner, 1971 ; Stuss et al., 2000). Si la présence d'OBNI dans les GB perturbe le fonctionnement des boucles cortico-sous-corticales, il est donc possible qu'elle entraîne une perturbation du fonctionnement exécutif. Cette hypothèse peut être en outre étayée par le type de déficits cognitifs fréquemment rapporté dans la NF1. Ces derniers concernent particulièrement les fonctions visuo-spatiales et sont objectivés lors d'épreuves spécifiques (*ie* JLO et ROF, Chapitre 1, voir paragraphes 2.2.1 et 2.2.2) qui, comme nous l'avons vu, pourraient faire intervenir les processus exécutifs. Par ailleurs, la présence de troubles attentionnels dans la NF1 est de plus en plus objectivée par des études spécifiques.

En conclusion, nous suggérons que la présence d'OBNI dans les GB pourrait entraîner une altération des boucles cortico-sous-corticales qui perturberait le fonctionnement du cortex préfrontal dont l'atteinte engendrerait le dysfonctionnement des fonctions exécutives, attentionnelles et visuo-spatiales.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement cortico-sous-cortical consécutif à la présence d'OBNI dans les GB représente donc une piste de recherche intéressante dans la compréhension des troubles cognitifs dans la NF1.

Si cette hypothèse est plausible, elle nécessite néanmoins d'être explorée à l'aide de techniques d'imagerie spécifiques. On ne peut par ailleurs exclure d'autres hypothèses : les OBNI peuvent n'entretenir aucune relation avec les troubles cognitifs et ne représenter que des aires d'hypersignal bénignes. Ils peuvent également représenter une conséquence du dysfonctionnement des boucles cortico-sous-corticales, et constituer en cela un épiphénomène sans effet direct sur la cognition.

Enfin, il est important de rappeler que les OBNI semblent apparaître de façon transitoire (Hyman et al., 2003) au cours d'une phase importante du développement cérébral. Mais l'étude longitudinale d'Hyman et al. (2003) a permis de mettre en évidence les conséquences durables de la présence d'OBNI pendant l'enfance sur la cognition, et ce malgré leur disparition progressive. Cet aspect n'est que peu développé dans la littérature sur la NF1 et devrait faire l'objet d'études plus spécifiques.

5.4.2 Hypothèse démyélinisante

Les données issues des différentes études en imagerie associées aux résultats de notre travail convergent vers l'hypothèse d'un dysfonctionnement myélinique associé à la présence d'OBNI thalamo-striés dans la NF1. Comme nous l'avons déjà souligné, la seule étude anatomo-pathologique réalisée chez des patients atteints de NF1 mettait en évidence des aires de démyélinisation à proximité des OBNI. Castillo et al. (1995) suggéraient également que l'hyperintensité de signal révélée en IRM pouvait refléter des aires d'œdème intramyélinique. Par la suite, certaines études en SRM ont objectivé une baisse des rapports de NAA à proximité des OBNI (Chabernaud et al., *soumis* ; Wang et al., 2000) qui pourrait suggérer une diminution de la myélinisation. Enfin, plus récemment, les travaux en DTI ont pu mettre en évidence l'augmentation significative des valeurs ADC dans les OBNI, ce qui a conduit leurs auteurs à suggérer que ce résultat pouvait refléter une perte de structure de la myéline (Alkan et al., 2005 ; Eastwood et al., 2001).

La myéline est une substance composée de couches de membrane gliale qui entoure, isole et protège l'axone et permet d'accroître la vitesse de conduction du potentiel d'action. Un dysfonctionnement de la gaine de myéline au sein du système nerveux central peut être à l'origine de déficits cognitifs. Le modèle de perturbations cognitives associées à la destruction de la myéline le plus développé et étudié est certainement celui de la Sclérose en Plaques (SEP). Les nombreuses études sur cette pathologie ont en effet contribué à confirmer l'atteinte

cognitive sous-tendue par un dysfonctionnement ou une destruction de la myéline. Dans la NF1, la possible perte de structure de la myéline pourrait donc de la même façon contribuer aux troubles cognitifs.

D'un point de vue génétique, le gène NF1, localisé sur le bras long du chromosome 17, présente la particularité d'englober trois autres gènes : les gènes EVI2A, EVI2B (Cawthon et al., 1991) et surtout le gène Oligodendrocyte-myelin glycoprotein ou OMgp qui code une protéine de la myéline (Viskochil et al., 1991). Ce dernier apparaît dans le système nerveux central humain au cours de la myélinisation (Mikol et al., 1990) et joue un rôle dans l'inhibition de la prolifération cellulaire et neuritique (Vourc'h & Andrès, 2004). Un dysfonctionnement du gène OMgp dans la NF1 pourrait perturber ces deux fonctions et entraîner des troubles du développement de la myéline et/ou des corps cellulaires neuronaux. La détection systématique des délétions et des mutations du gène OMgp chez les enfants atteints de NF1 et leur mise en relation avec les difficultés cognitives permettrait de clarifier la fonction de ce gène et son éventuelle implication dans l'apparition de tels troubles.

VI. Conclusions et perspectives

Si les résultats de notre série d'expérimentations apportent des arguments en faveur d'un dysfonctionnement thalamo-strié chez les enfants porteurs d'OBNI et permettent, conjugués aux données de la littérature, d'élaborer des hypothèses nouvelles et synthétiques quant à la pathogenèse des déficits cognitifs dans la NF1, il reste néanmoins un certain nombre de questions qui constitueront probablement les futures pistes de recherche dans la compréhension des troubles cognitifs et des OBNI des enfants atteints de NF1.

La figure 22 illustre les questions qui subsistent relatives à la compréhension des OBNI thalamo-striés dans la NF1 et replace nos deux hypothèses formulées à l'issue de notre étude.

L'un des principaux enjeux des recherches futures sera de déterminer avec précision la nature des OBNI : Reflètent-ils un dysfonctionnement myélinique ? Représentent-ils, comme cela a été postulé, des aires d'œdème intra-myélinique ? Leur présence perturbe-t-elle également les structures avoisinantes ? Répondre à ces questions nécessitera d'utiliser des techniques d'imagerie spécifiques : la multiplication des études en DTI sur de plus larges échantillons permettrait de confirmer l'augmentation des valeurs d'ADC au sein des OBNI et la possible diminution de la structure de la myéline.

L'autre hypothèse importante qui devrait faire l'objet de futures études concerne le possible dysfonctionnement des boucles fronto-striatales dans la NF1. La tractographie par IRM en tenseur de diffusion est une nouvelle technique d'imagerie non invasive qui permet l'étude des grands faisceaux de fibres de substance blanche reliant les différentes aires corticales et sous-corticales. Appliquée à la NF1, elle pourrait apporter un éclairage sur l'organisation des faisceaux de fibres reliant les structures des GB au cortex frontal.

Enfin, l'étude spécifique de l'activation des régions frontales et sous-corticales lors de tâches exécutives serait informative dans la NF1. Ces analyses apporteraient des informations quant à la possible sous-activation des zones dévolues au fonctionnement exécutif et ceci de façon corrélée à la présence ou non d'OBNI. Elles pourraient être réalisées soit par IRM fonctionnelle soit par imagerie moléculaire (Tomographie par Emission de Positons au 18 fluoro-désoxyglucose ou TEP-FDG) ou par la combinaison de ces approches complémentaires. Dans la perspective de poursuivre ce programme, nous espérons établir une collaboration avec l'équipe de recherche de Xavier Castellanos au Child Study Center à New York. D'autres perspectives de collaboration sont en cours de réflexion au sein du réseau NF-France.

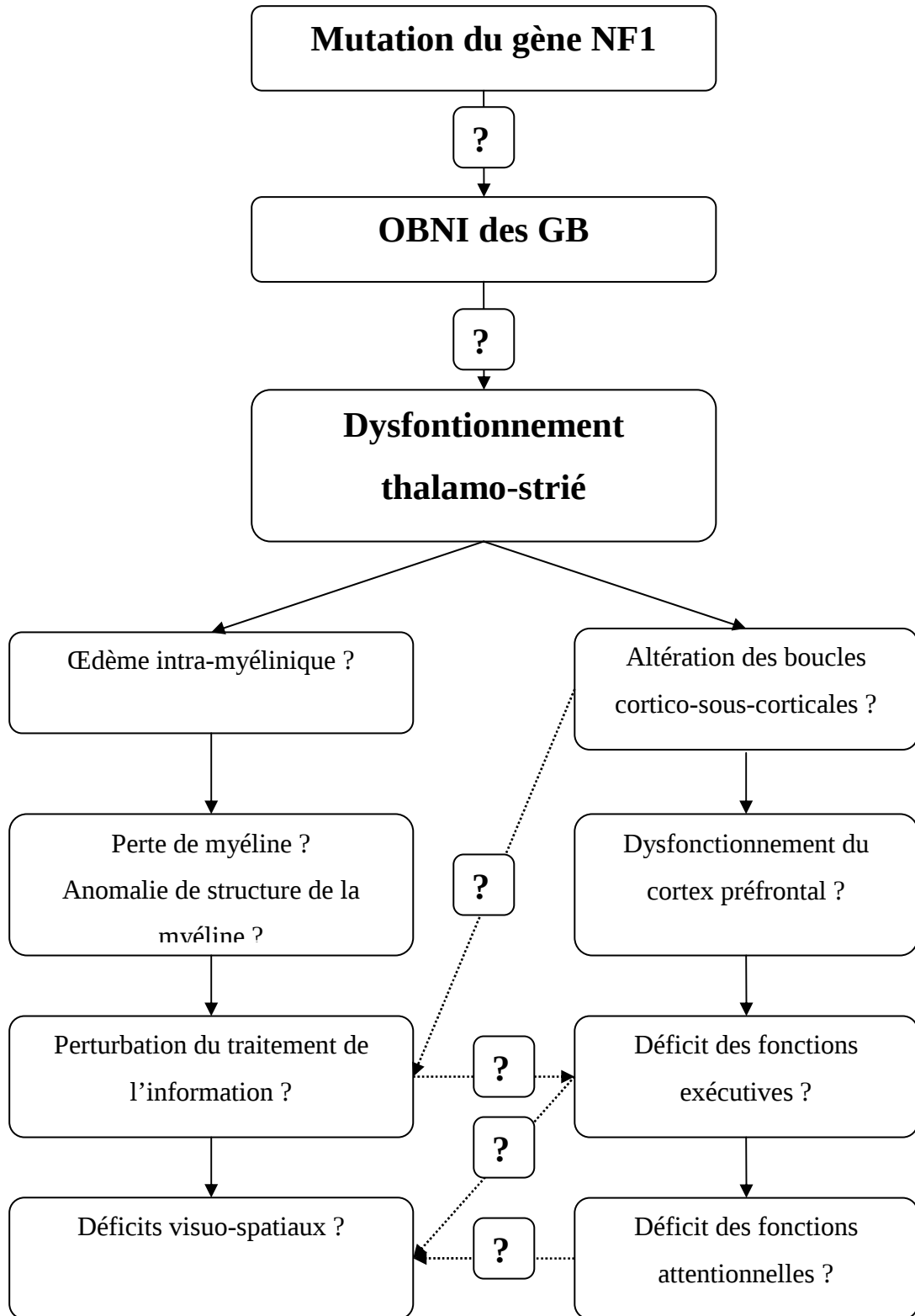


Figure 22 : Représentation schématique des hypothèses formulées à l'origine des troubles cognitifs dans la NF1

Bibliographie

- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosciences*, 12, 366-375.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13, 266-271.
- Alkan, A., Sarac, K., Kutlu, R., Yakinci, C., Sigirci, A., Aslan, M., Ozcan, H., & Yologlu, S. (2003). Proton MR spectroscopy features of normal appearing white matter in neurofibromatosis type 1. *Magnetic Resonance Imaging*, 21, 1049-1053.
- Alkan, A., Sigirci, A., Kutlu, R., Ozcan, H., Erdem, G., Aslan, M., Ates, O., Yakinci, C., & Egri, M. (2005). Neurofibromatosis type 1: diffusion weighted imaging findings of brain. *European Journal of Radiology*, 56, 229-234.
- Annoni, J. M., Khateb, A., Gramigna, S., Staub, F., Carota, A., Maeder, P., et al. (2003). Chronic cognitive impairment following laterothalamic infarcts: a study of 9 cases. *Archives of Neurology*, 60, 1439-1443.
- Aoki, S., Barkovich, A. J., Nishimura, K., Kjos, B. O., Machida, T., Cogen, P., et al. (1989). Neurofibromatosis types 1 and 2: cranial MR findings. *Radiology*, 172(2), 527-534.
- Balestri, P., Lucignani, G., Fois, A., Magliani, L., Calistri, L., Grana, C., et al. (1994). Cerebral glucose metabolism in neurofibromatosis type 1 assessed with [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 1479-1483.

- 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, 784-792.
- Billingsley, R.L., Schrimsher, G.W., Jackson, E.F., Slopis, J.M., & Moore III, B.D. (2002). Significance of planum temporale and planum parietale morphologic features in neurofibromatosis type 1. *Archives of Neurology*, 59, 616-622.
- Billingsley, R.L., Slopis, J.M., Swank, P.R., Jackson, E.F., & Moore III, B.D. (2003). Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis, type I. *Brain and Language*, 85, 125-139.
- Billingsley, R.L., Jackson, E.F., Slopis, J.M., Swank, P.R., Mahankali, S., & Moore III, B.D. (2004). Functional MRI of visual-spatial processing in neurofibromatosis, type 1. *Neuropsychologia*, 42, 395-404.
- Bonnemaison, E., Roze-Abert, B., Lorette, G., Sirinelli, D., Boscq, M., Mazjoub, S., et al. (2006). Neurofibromatosis type 1 complications in the pediatric age: follow-up of a hundred cases. *Archives de Pédiatrie*, 13, 1009-1014.
- Brewer, V.R., Moore, B.D., & Hiscock, M. (1997). Learning disability subtypes in children with neurofibromatosis. *Journal of Learning Disabilities*, 30, 521-533.
- Caldemeyer, K. S., & Mirowski, G. W. (2001). Neurofibromatosis type 1. Part I. Clinical and central nervous system manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44, 1025-1026.
- Castillo, M., Green, C., Kwock, L., Smith, K., Wilson, D., Schiro, S., et al. (1995). Proton MR Spectroscopy in patients with neurofibromatosis type 1: evaluation of hamartomas and clinical correlation. *American Journal of Neuroradiology*, 16, 141-147.
- Cawthon, R. M., Andersen, L. B., Buchberg, A. M., Xu, G., O'Connell, P., Viskochil, D., Weiss, R. B., Wallace, M. R., Marchuk, D. A. & Culver, M. (1991). cDNA sequence and genomic structure of EV12B, a gene lying within an intron of the neurofibromatosis type 1 gene. *Genomics*, 9, 446-460.

- Chabernaude, C., Sirinelli, D., Barbier, C., Cottier, J.-P., Sembely, C., Giraudeau, B., et al. (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.
- Chapman, C. A., Waber, D. P., Bassett, N., Urion, D. K., & Korf, B. R. (1996). Neurobehavioral profiles of children with neurofibromatosis 1 referred for learning disabilities are sex-specific. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 127-132.
- CIM-10 : Organisation Mondiale de la Santé (1993). *Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes (10 Révision)*. Genève.
- Clements-Stephens, A. M., Rimrodt, S. L., Gaur, P., & Cutting, L. E. (2008). Visuospatial processing in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychologia*, 46, 690-697.
- Conners, C.K. (1989). *Manual for Conners's Rating Scales*. North Towanda, New York: Multi-Health Systems.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., & Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, 114, 2095-2122.
- Crowe, F.W., Schull, W.J., & Neel, J.V. (1956). *A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis*. Springfield, IL: Thomas.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50(8), 873-880.
- Cummings, J. L. (1995). Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 1-13.
- Cutting, LE, Clements, A ., Schafer, J., Pekar, J., Mostofsky, SH, Denckla, MB. (2005). FMRI of the Judgment of Line Orientation in Neurofibromatosis Type-1 (NF-1), RD, and Control Groups: Preliminary Findings. International Neuropsychological Society meeting, St . Louis, MO.

- Cutting, L.E., Koth, C.W., Burnette, C.P., Abrams, M.T., Kaufmann, W.E., & Denckla, M.B. (2000). Relationship of cognitive functioning, whole brain volumes, and T2-weighted hyperintensities in neurofibromatosis-1. *Journal of Child Neurology*, 15, 157-160.
- Cutting, L.E., Koth, C.W., & Denckla, M.B. (2000). How children with Neurofibromatosis Type 1 differ from “typical” learning disabled clinic attenders: Nonverbal learning disabilities revisited. *Developmental Neuropsychology*, 17(1), 29-47.
- Cutting, L.E., & Denckla, M.B. (2003). Attention: Relationship between attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities. In H.L. Swanson, K.R. Harris, & S. Graham (Eds.), *Handbook of Learning Disabilities* (pp. 3-15). New York: Guilford Press.
- Cutting, L.E., Clements, A.M., Lightman, A.D., Yerby-Hammack, P.D., & Denckla M.B. (2004). Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: rethinking nonverbal learning disabilities. *Learning Disabilities Research & Practice*, 19, 155-165.
- Denckla, M. B., Hofman, K., Mazzocco, M. M., Melhem, E., Reiss, A. L., Bryan, R. N., et al. (1996). Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 98-102.
- Descheemaeker, M. J., Ghesquiere, P., Symons, H., Fryns, J. P., & Legius, E. (2005). Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49, 33-46.
- Dilts, C. V., Carey, J. C., Kircher, J. C., Hoffman, R. O., Creel, D., Ward, K., Clark, E., & Leonard, C. O. (1996). Children and adolescents with neurofibromatosis 1: a behavioral phenotype. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 17, 229-239.
- DiMario, F. J., & Ramsby, G. (1998). Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. *Archives of Neurology*, 55, 500-505.

- DiPaolo, D. P., Zimmerman, R. A., Rorke, L. B., Zackai, E. H., Bilaniuk, L. T., & Yachnis, A. T. (1995). Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology*, 195, 721-724.
- DSM-IV. (1996). Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4ème édition). Traduction française, Paris: Masson.
- Duffner, P. K., Cohen, M. E., Seidel, F. G., & Shucard, D. W. (1989). The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology*, 39, 373-378.
- Duke, L. M., & Kaszniak, A. W. (2000). Executive control functions in degenerative dementias: a comparative review. *Neuropsychology Review*, 10(2), 75-99.
- Dunn, D. W., & Ross, K. L. (1989). Magnetic resonance imaging evaluation of learning difficulties and incoordination in neurofibromatosis. *Neurofibromatosis*, 2, 1-5.
- Eastwood, J. D., Fiorella, D. J., MacFall, J. F., Delong, D. M., Provenzale, J. M., & Greenwood, R. S. (2001). Increased brain apparent diffusion coefficient in children with neurofibromatosis type 1. *Radiology*, 219, 354-358.
- Eldridge, R., Denckla, M. B., Bien, E., Myers, S., Kaiser-Kupfer, M. I., Pikus, A., et al. (1989). Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease). Neurologic and cognitive assessment with sibling controls. *American Journal of Diseases of Children*, 143, 833-837.
- Eliason, M. J. (1986). Neurofibromatosis: implications for learning and behavior. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 7, 175-179.
- Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31, 17-28.
- Falini, A., Calabrese, G., Origgi, D., Lipari, S., Triulzi, F., Losa, M., et al. (1996). Proton magnetic resonance spectroscopy and intracranial tumours: clinical perspectives. *Journal of Neurology*, 243, 706-714.
- Feise, R. J. (2002). Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Medical Research Methodology*, 2, 8.

- Feldmann, R., Denecke, J., Grenzebach, M., Schuierer, G., & Weglage, J. (2003). Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology*, 61, 1725-1728.
- Ferner, R. E., Chaudhuri, R., Bingham, J., Cox, T., & Hughes, R. A. C. (1993). MRI in neurofibromatosis-1. The nature and evolution of increased intensity T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment. *Journal of Neurology*, 56, 492-495.
- Ferner, R. E., Hughes, R. A., & Weinman, J. (1996). Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *Journal of the Neurological Sciences*, 138, 125-133.
- Friedman, J. M., & Birch, P. H. (1997). Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *American Journal of Medical Genetics*, 70, 138-143.
- Galanaud, D., Nicoli, F., Confort-Gouny, S., Le Fur, Y., Dormont, D., Girard, N., Ranjeva, J. P., & Cozzone, P. J. (2007). Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale. *Journal de Radiologie*, 88, 483-496.
- Ghika-Schmid, F., & Bogousslavsky, J. (2000). The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: a prospective study of 12 cases. *Annals of Neurology*, 48, 220-227.
- Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Casey, B. J., Kozuch, P., King, A. C., Hamburger, S. D., et al. (1994). Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 151, 665-669.
- Gil, R. (1996). *Neuropsychologie*. Paris : Masson.
- Gill, S. S., Thomas, D. G., Van Bruggen, N., Gadian, D. G., Peden, C. J., Bell, J. D., et al. (1990). Proton MR spectroscopy of intracranial tumours: in vivo and in vitro studies. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 14, 497-504.
- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250, 1-6.

- Goh, W. H., Khong, P. L., Leung, C. S., & Wong, V. C. (2004). T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis 1: their impact on cognitive function. *Journal of Child Neurology*, 19, 853-858.
- Gonen, O., Wang, Z. J., Viswanathan, A. K., Molloy, P. T., & Zimmerman, R. A. (1999). Three-dimensional multivoxel proton MR spectroscopy of the brain in children with neurofibromatosis type 1. *American Journal of Neuroradiology*, 20, 1333-1341.
- Grabner, R. H., Neubauer, A. C., & Stern, E. (2006). Superior performance and neural efficiency: the impact of intelligence and expertise. *Brain Research Bulletin*, 69, 422-439.
- Graff-Radford, N. R., Tranel, D., Van Hoesen, G. W., & Brandt, J. P. (1990). Diencephalic amnesia. *Brain*, 113, 1-25.
- Grossman, M., Lee, C., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2002). Assessing resource demands during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 80, 603-616.
- Helkala, E. L., Laulumaa, V., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1988). Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Annals of Neurology*, 24, 214-217.
- Herron, J., Darrah, R., & Quaghebeur, G. (2000). Intra-cranial manifestations of the neurocutaneous syndromes. *Clinical Radiology*, 55, 82-98.
- Heyder, K., Suchan, B., & Daum, I. (2004). Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychologica*, 115, 271-289.
- Hofman, K. J., Harris, E. L., Bryan, R. N. & Denckla, M. B. (1994). Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *Journal of Pediatrics*, 124, S1-8.
- Hyman, S. L., Gill, D. S., Shores, E. A., Steinberg, A., Joy, P., Gibikote, S.V., & North, K. N. (2003). Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology*, 60, 1139-1145.

- Hyman, S. L., Shores, A., & North, K. N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 65, 1037-1044.
- Hyman, S. L., Arthur Shores, E., & North, K. N. (2006). Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 973-977.
- Hyman, S. L., Gill, D. S., Shores, E. A., Steinberg, A. & North, K. (2007). T2 hyperintensities in children with Neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 10, 1088-1091.
- Hynd, G. W., Semrud-Clikeman, M., Lorys, A. R., Novey, E. S., Eliopoulos, D., & Lyytinen, H. (1991). Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI. *Journal of Learning Disabilities*, 24, 141-146.
- Itoh, T., Magnaldi, S., White, R. M., Denckla, M. B., Hofman, K., Naidu, S., et al. (1994). Neurofibromatosis type 1: The evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *American Journal of Neuroradiology*, 15, 1513-1519.
- Johnson, M. D. & Ojemann, G. A. (2000). The role of the human thalamus in language and memory: evidence from electrophysiological studies. *Experimental Brain Research*, 132, 269-275.
- Jones, A. P., Gunawardena, W. J., & Coutinho, C. M. (2001). ¹H MR spectroscopy evidence for the varied nature of asymptomatic focal brain lesions in neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*, 43(1), 62-67.
- Joy, P., Roberts, C., North, K., & de Silva, M. (1995). Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type I. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37, 906-914.
- Jung, R. E., Brooks, W. M., Yeo, R. A., Chiulli, S. J., Weers, D. C., & Sibbitt, W. L., Jr. (1999). Biochemical markers of intelligence: a proton MR spectroscopy study of normal human brain. *Proceedings of the Royal Society B*, 266, 1375-1379.

- Jung, R. E., Gasparovic, C., Chavez, R. S., Caprihan, A., Barrow, R., & Yeo, R. A. (2009). Imaging intelligence with proton magnetic resonance spectroscopy. *Intelligence*, 37, 192-198.
- Kaplan, A. M., Chen, K., Lawson, M. A., Wodrich, D. L., Bonstelle, C. T. & Reiman, E. M. (1997). Positron emission tomography in children with neurofibromatosis 1. *Child Neurology*, 12, 499–506.
- Kayl, A. E., Moore III, B. D., & Slopis, J. M. (2000). Quantitative morphology of the corpus callosum in children with neurofibromatosis and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 15(2), 90-96.
- Kim, G., Mehta, M., Kucharczyk, W., & Blaser, S. (1998). Spontaneous regression of a tectal mass in neurofibromatosis 1. *American Journal of Neuroradiology*, 19, 1137-1139.
- Klitzke, M. J. (1997). The Differential Sensitivity of the Rey-Osterrieth Complex Figure and WAIS-R Block Design. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12, 349.
- Kremer, S., Oppenheim, C., Schmitt, E., & Dietemann, J. L. (2007). Diffusion MRI: technique and clinical applications. *Journal de Radiologie*, 88, 428-443.
- Korkam, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2003). *NEPSY, Bilan neuropsychologique de l'enfant*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- 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* 129A, 113-119.
- Le Bras, C., Pillon, B., Damier, P., & Dubois, B. (1999). At which steps of spatial working memory processing do striatofrontal circuits intervene in humans? *Neuropsychologia*, 37, 83-90.
- Legius, E., Marchuk, D. A., Collins, F. S., & Glover, T. W. (1993). Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gene hypothesis. *Nature Genetics*, 3, 122-126.
- Legius, E., Descheemaeker, M. J., Steyaert, J., Spaepen, A., Vlietinck, R., Casaer, P., Demaeral, P. & Fryns, J. P. (1995). Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation

- of MRI findings with intelligence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 59, 638–640.
- Levine, T. M., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, M., & Cutting, L. E. (2006). Cognitive profile of Neurofibromatosis Type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13, 8-20.
- Luria, A.R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New-York: Basic Books.
- Malloy, P. F., & Richardson, E. D. (2001). Assessment of frontal lobe functions. In: Salloway, S. P., Malloy, P. F., and Duffy, J. D. (Eds.), *The frontal lobes and neuropsychiatric illness* (pp. 125–137). Washington, DC, US: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Matison, R., Mayeux, R., Rosen, J., & Fahn, S. (1982). "Tip-of-the-tongue" phenomenon in Parkinson disease. *Neurology*, 32(5), 567-570.
- Mautner, V. F., Kluwe, L., Thakker, S. D., & Lark, R. A. (2002). Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44, 164-170.
- Mazzocco, M. M. M., Turner, J. E., Denckla, M. B., Hofman, K. J., Scanlon, D. C., & Vellutino, F. R. (1995). Language and reading deficits associated with NF1: evidence for not-so-nonverbal learning disability. *Developmental Neurosciences*, 11, 503-522.
- Mazzocco, M. M. M. (2001). Math learning disability and math LD subtypes: Evidence from studies of Turner syndrome, fragile X syndrome and neurofibromatosis type 1. *Journal of Learning Disabilities*, 34, 520-531.
- Melrose, R. J., Poulin, R. M., & Stern, C. E. (2007). An fMRI investigation of the role of the basal ganglia in reasoning. *Brain Research*, 1142, 146-158.
- Menor, F., Marti-Bonmati, L., Arana, E., Poyatos, C., & Cortina, H. (1998). Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. *European Journal of Radiology*, 26, 121-131.
- Metheny, L. J., Cappione, A. J., & Skuse, G. R. (1995). Genetic and epigenetic mechanisms in the pathogenesis of neurofibromatosis type I. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 54, 753-760.

- Mikol, D. D., Gulcher, J. R. & Stefansson, K. (1990). The oligodendrocyte myelin glycoprotein belongs to a distinct family of proteins and contains the HNK-1 carbohydrate. *Journal of Cell Biology*, 110, 471–479.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, 27, 272–277.
- Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A. P., Worsley, K. J., & Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology*, 59, 257-264.
- Moore, 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, 368-377.
- Moore, B. D., Slopis, J. M., Schomer, D., Jackson, E. F., & Levy, B. M. (1996). Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology*, 46, 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*, 54, 914-920.
- Neurofibromatosis Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. (1987). *Archives of Neurology*, 45, 575-578.
- Norfray, J. F., Darling, C., Byrd, S., Ross, B. D., Schwalm, C., Miller, R., et al. (1999). Short TE proton MRS and neurofibromatosis type 1 intracranial lesions. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 23, 994-1003.
- North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., Mobbs, E., Hutchins, P., McHugh, K., & de Silva, M. (1994). Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology*, 44, 878-883.
- North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., & Hutchins, P. (1995). Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37, 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*, 1121-1127.
- North, K. (2000). Neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, *97*, 119-127.
- North, K. N., Hyman, S., & Barton, B. (2002). Cognitive deficits in neurofibromatosis 1. *Journal of child Neurology*, *17*, 605-612.
- Ohrmann, P., Kersting, A., Suslow, T., Lalee-Mentzel, J., Donges, U. S., Fiebich, M., et al. (2004). Proton magnetic resonance spectroscopy in anorexia nervosa: correlations with cognition. *Neuroreport*, *15*, 549-553.
- Owen, A. M., Beksinska, M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., et al. (1993). Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *31*, 627-644.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosciences*, *13*, 254-258.
- Perneger, T. V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*, *316*, 1236-1238.
- Pillon, B., Dubois, B., Ploska, A., & Agid, Y. (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, *41*, 634-643.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, *50*, 374-379.
- Pinson, S., & Wolkenstein, P. (2005). Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen's disease. *Revue de Médecine Interne*, *26*, 196-215.
- Pont, M. S., & Elster, A. D. (1992). Lesions of skin and brain: modern imaging of the neurocutaneous syndromes. *American Journal of Roentgenology*, *158*, 1193-1203.

- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D. & Hall, W. C. (2005). *Neurosciences*. Paris: DeBoeck.
- Rae, C., Karmiloff-Smith, A., Lee, M. A., Dixon, R. M., Grant, J., Blamire, A. M., et al. (1998). Brain biochemistry in Williams syndrome: evidence for a role of the cerebellum in cognition? *Neurology*, 51, 33-40.
- Raven, J. C., Court, J. H., & Raven, J. (1998b). *Les Progressives Matrices Couleur*. Paris: EAP.
- Rey, A. (1959). *Test de copie d'une figure complexe*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Riccardi, V. M., & Eichner, J. E. (1986). *Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- Rosman, N. P., & Pearce, J. (1967). The brain in multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease): a suggested neuropathological basis for the associated mental defect. *Brain*, 90, 829-838.
- Ross, B. D., Bluml, S., Cowan, R., Danielsen, E., Farrow, N., & Gruetter, R. (1997). In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: the biophysical basis of dementia. *Biophysical Chemistry*, 68, 161-172.
- Ross, A. J., & Sachdev, P. S. (2004). Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Research Reviews*, 44, 83-102.
- Rothman, K. J. (1990). No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*, 1, 43-46.
- Rubinstein, L. J. (1986). The malformative central nervous system lesions in the central and peripheral forms of neurofibromatosis. A neuropathological study of 22 cases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 486, 14-29.
- Rypma, B., Berger, J. S., Genova, H. M., Rebbecki, D., & D'Esposito, M. (2005). Dissociating age-related changes in cognitive strategy and neural efficiency using event-related fMRI. *Cortex*, 41, 582-594.

- Sakamoto, A., Yoshida, T., Uchida, Y., Kojima, T., Kubota, H., & Iwamoto, Y. (2008). Long-term follow-up on the use of vascularized fibular graft for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 3, 13.
- Sbordone, R. J. (2000). The executive functions of the brain. In: Groth-Marnat, G. (Ed.), *Neuropsychological assessment in clinical practice: A guide to test interpretation and integration* (pp. 437–456). New York, NY, US: John Wiley & Sons, Inc.
- Schrimsher, G. W., Billingsley, R. L., Slopis, J. M., & Moore, B. D. (2003). Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type-1. *American Journal of Medical Genetics*, 120A, 326-330.
- Sevick, R. J., Bartovich, A. J., Edwards, M. S. B., Koch, T., Berg, B., & Lempert, T. (1992). Evolution of white matter lesion in neurofibromatosis type 1: MR findings. *American Journal of Radiology*, 159, 171-175.
- Shannon, K. M., O'Connell, P., Martin, G. A., Paderanga, D., Olson, K., Dinndorf, P., et al. (1994). Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *The New England Journal of Medicine*, 330, 597-601.
- Shen, M. H., Harper, P. S., & Upadhyaya, M. (1996). Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *Journal of Medical Genetics*, 33, 2-17.
- Shonk, T., & Ross, B. D. (1995). Role of increased cerebral myo-inositol in the dementia of Down syndrome. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33, 858-861.
- Simmons, M. L., Frondoza, C. G., & Coyle, J. T. (1991). Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience*, 45, 37-45.
- Stebbins, G. T., Gabrieli, J. D., Masciari, F., Monti, L., & Goetz, C. G. (1999). Delayed recognition memory in Parkinson's disease: a role for working memory? *Neuropsychologia*, 37, 503-510.
- Stern, R. A., Singer, E. A., Duke, L. M., Singer, N. G., Morey, C. E., Daughtrey, E. W., et al. (1994). The Boston Qualitative Scoring System for the Rey-Osterrieth Complex Figure: description and interrater reliability. *Clinical Neuropsychology*, 8, 309-322.

- Stine, S. B., & Adams, W. V. (1989). Learning problems in neurofibromatosis patients. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 245, 43-48.
- Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin*, 95, 3-28.
- Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L., Murphy, K. J., & Isukawa, D. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: Effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, 38, 388-402.
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A., & Lang, A. E. (1990). Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain and Cognition*, 13, 211-232.
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 647-654.
- Urenjak, J., Williams, S. R., Gadian, D. G., & Noble, M. (1992). Specific expression of N-acetylaspartate in neurons, oligodendrocyte-type-2 astrocyte progenitors, and immature oligodendrocytes in vitro. *Journal of Neurochemistry*, 59, 55-61.
- Van Der Werf, Y. D., Weerts, J. G., Jolles, J., Witter, M. P., Lindeboom, J. & Scheltens, P. (1999). Neuropsychological correlates of a right unilateral lacunar thalamic infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66, 36-42.
- Varnhagen, C. K., Lewin, S., Das, J. P., Bowen, P., Ma, K., & Klimek, M. (1988). Neurofibromatosis and psychological processes. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 9, 257-265.
- Viskochil, D., Cawthon, R., O'Connell, P., Xu, G. F., Stevens, J., Culver, M., Carey, J. & White, R. (1991). The gene encoding the oligodendrocyte-myelin glycoprotein is embedded within the neurofibromatosis type 1 gene. *Molecular and Cellular Biology*, 11, 906-912.
- Von Recklinghausen, F. (1882). *Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen*. Berlin, Germany: August Hirschwald.

- Vourc'h, P. & Andres, C. (2004). Oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp): evolution, structure and function. *Brain Research Reviews*, 45, 115-124.
- Wang, P. Y., Kaufmann, W. E., Koth, C. W., Denckla, M. B., & Barker, P. B. (2000). Thalamic Involvement in Neurofibromatosis Type I: Evaluation with Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *Annals of Neurology*, 47, 477-484.
- Watanabe, K., Ogino, T., Nakano, K., Hattori, J., Kado, Y., Sanada, S., & Ohtsuka, Y. (2005). The Rey-Osterrieth Complex Figure as a measure of executive function in childhood. *Brain and Development*, 27, 564-569.
- Wechsler, D. (1996). *Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants*, troisième édition. Manuel. Paris: Centre de Psychologie Appliquée.
- Wilkinson, I. D., Griffiths, P. D., & Wales, J. K. (2001). Proton magnetic resonance spectroscopy of brain lesions in children with neurofibromatosis type 1. *Magnetic Resonance Imaging*, 19, 1081-1089.
- Yelnik, J. (2002). Dysfunctioning of the central grey nuclei. *Revue de Neurologie* 158(122), 33-41.

Sites web consultés :

Emedicine. 23 septembre 2009, <http://emedicine.medscape.com/>

Neuroanat. 23 septembre 2009, <http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/>

Maladies rares. 25 septembre 2009, <http://maladiesrares.oldiblog.com/>

Annexe 1

Annexes relatives à l'article n° 1

Figure A1 : Répartition des effectifs pour chaque variable étudiée

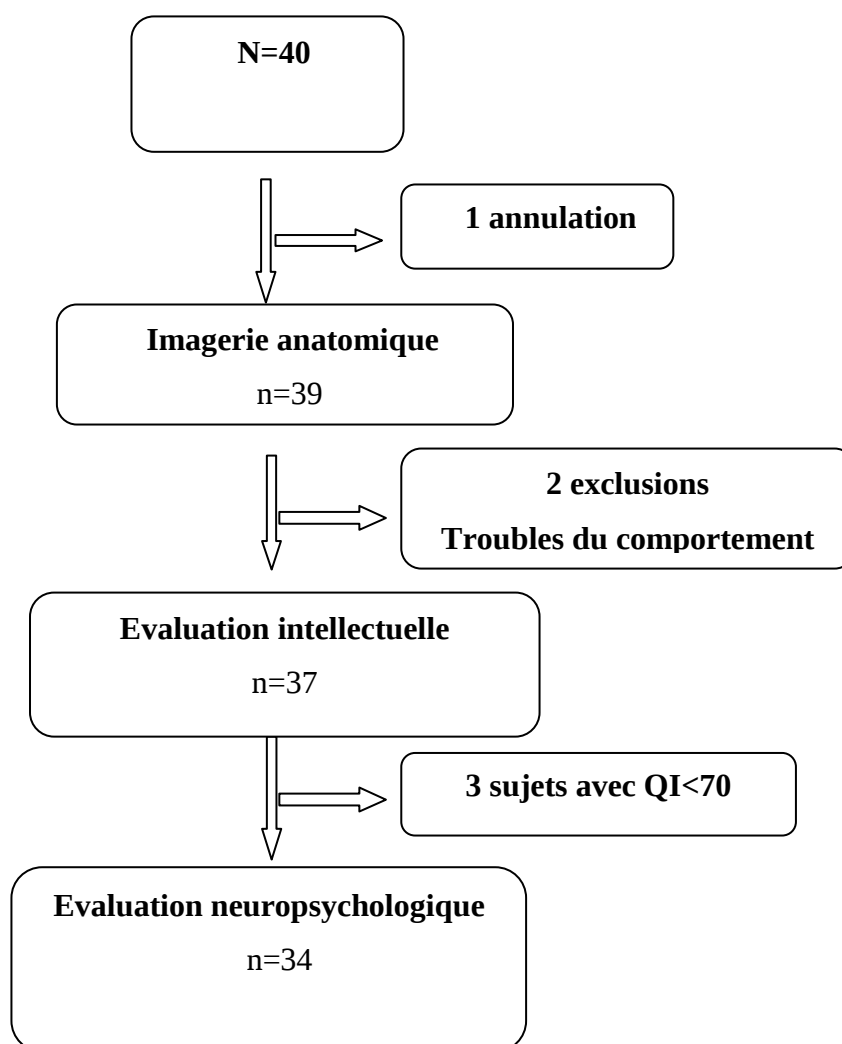
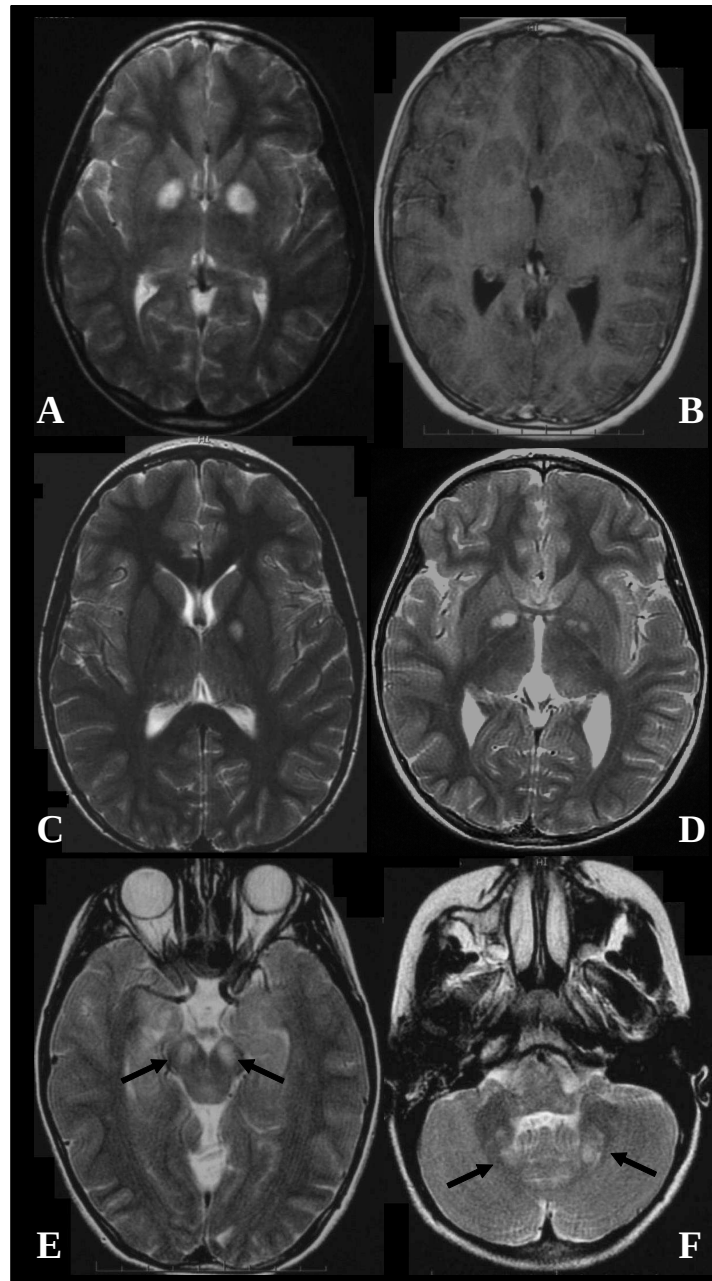


Figure A2 : *Representative T2-weighted MRI Sequences of Cerebral UBOs from the NF1 Subjects Included.*



A. Localisation thalamo-striée bilatérale; B. Absence de rehaussement après injection de Gadolinium en séquence T1 chez le même patient qu'en A; C. Localisation thalamo-striée unilatérale; D. Localisation thalamo-striée multiple; E. Localisation dans le tronc cérébral; F. Localisation cérébelleuse bilatérale.

Table A3 : Moyennes des performances intellectuelles et cognitives de l'ensemble de la population et des groupes OBNI+ et OBNI-

	Groupe entier	OBNI+	OBNI -	
	Moyenne $\pm$ DS	Moyenne $\pm$ DS	Moyenne $\pm$ DS	<i>p</i>
	N=37	n = 24	n =13	
QIT	94.2 $\pm$ 16.5	90.1 $\pm$ 15.86	101.8 $\pm$ 15.5	0.038
QIV	94.3 $\pm$ 17.1	90.2 $\pm$ 16.02	102 $\pm$ 16.79	0.042
QIP	95.2 $\pm$ 14.4	92.1 $\pm$ 13.94	100.8 $\pm$ 13.9	0.076
ICV	96.7 $\pm$ 17.3	92.9 $\pm$ 16.11	104.1 $\pm$ 17.79	0.068
IOP	95.4 $\pm$ 14.8	91.1 $\pm$ 13.7	103.6 $\pm$ 13.87	0.016
Information	9,79 $\pm$ 3.76	8.79 $\pm$ 3.3	11.6 $\pm$ 3.99	0.027
Similitudes	9,5 $\pm$ 3.36	8.83 $\pm$ 3.4	10.77 $\pm$ 3	0.094
Arithmétique	7,7 $\pm$ 3.6	7 $\pm$ 3.24	9 $\pm$ 3.87	0.103
Vocabulaire	9,2 $\pm$ 3.13	8.79 $\pm$ 2.78	9.85 $\pm$ 3.72	0.335
Compréhension	9,2 $\pm$ 2.6	8.67 $\pm$ 2.66	10.23 $\pm$ 2.24	0.081
Complètement d'images	9,2 $\pm$ 3.29	8.25 $\pm$ 2.82	11 $\pm$ 3.46	0.013
Code	9,2 $\pm$ 3.68	8.75 $\pm$ 4.09	9.39 $\pm$ 3.52	0.632
Arrangement d'images	9,1 $\pm$ 2.69	8.52 $\pm$ 2.71	10.25 $\pm$ 2.34	0.07
Cubes	8.9 $\pm$ 2.9	8.5 $\pm$ 2.55	9.6 $\pm$ 3.28	0.259
Assemblages d'objet	9.6 $\pm$ 3.1	9.1 $\pm$ 3.25	10.6 $\pm$ 2.61	0.191

N=34*

Figure de Rey	-0.7 ± 2.1	-1.3 ± 2.29	0.5 ± 0.88	0.013
Matrices de Raven	-0.4 ± 0.8	-0.6 ± 0.84	-0.2 ± 0.7	0.188
Test de Stroop	0.64 ± 1.3	0.5 ± 1.75	0.8 ± 0.74	0.641
Barrage NEPSY	9.5 ± 2.9	9.5 ± 2.58	9.5 ± 3.04	0.983

Les données sont indiquées en: scores standard (100 ± 15), scaled scores (10 ± 3) et en scores z (0 ± 1). QIT: Quotient intellectuel total; QIV: QI verbal; QIP: QI de performance; ICV: Indice de compréhension verbale; IOP: Indice d'organisation perceptive. OBNI+ : groupe de sujets présentant des OBNI ; OBNI- : groupe de sujets exempt d'OBNI.

*Note spécifique: Pour les derniers résultats présentés, 3 sujets ont été exclus en raison d'un $QI < 70$.

Table A4: Moyennes des performances intellectuelles et cognitives des groupes OBNIIts+,
OBNIIts- et OBNI-

	OBNIIts+	OBNI-		OBNIIts–	
	Moyenne $\pm$ DS	Moyenne $\pm$ DS		Moyenne $\pm$ DS	
	n = 18	n = 13	<i>p</i>	n = 19	<i>p</i>
QIT	87.8 $\pm$ 15.2	101.8 $\pm$ 15.5	0.018	100.3 $\pm$ 15.71	0.019
QIV	88.1 $\pm$ 15.78	102 $\pm$ 16.79	0.025	100.3 $\pm$ 16.42	0.027
QIP	90.1 $\pm$ 13.46	100.8 $\pm$ 13.9	0.038	100.0 $\pm$ 13.83	0.033
ICV	90.6 $\pm$ 16.48	104.1 $\pm$ 17.79	0.045	102.4 $\pm$ 16.49	0.042
IOP	88.9 $\pm$ 12.36	103.6 $\pm$ 13.87	0.006	101.5 $\pm$ 14.64	0.010
Information	8.2 $\pm$ 3.28	8.79 $\pm$ 3.3	0.015	11.3 $\pm$ 3.66	0.011
Similitudes	8.7 $\pm$ 3.63	8.83 $\pm$ 3.4	0.099	10.3 $\pm$ 2.94	0.137
Arithmétique	6.7 $\pm$ 2.91	9 $\pm$ 3.87	0.071	8.6 $\pm$ 3.93	0.104
Vocabulaire	8.17 $\pm$ 2.64	8.79 $\pm$ 2.78	0.151	10.11 $\pm$ 3.33	0.059
Compréhension	8.56 $\pm$ 2.71	8.67 $\pm$ 2.66	0.079	9.84 $\pm$ 2.41	0.135
Complètement d'images	7.78 $\pm$ 2.44	8.25 $\pm$ 2.82	0.005	10.58 $\pm$ 3.47	0.008
Code	9.29 $\pm$ 3.92	9.39 $\pm$ 3.52	0.720	9.06 $\pm$ 3.56	0.851
Arrangement d'images	8.24 $\pm$ 2.95	8.52 $\pm$ 2.71	0.060	9.94 $\pm$ 2.18	0.059
Cubes	8.1 $\pm$ 2.05	9.6 $\pm$ 3.28	0.127	9.6 $\pm$ 3.30	0.104

Assemblages d'objet	8.7 ± 3.33	10.6 ± 2.61	0.115	10.5 ± 2.64	0.086
------------------------	------------	-------------	-------	-------------	-------

n=15*

n=19

Figure de Rey	-1.5 ± 2.52	-1.3 ± 2.29	0.013	0.1 ± 1.20	0.021
Matrices de Raven	-0.7 ± 0.54	-0.6 ± 0.84	0.048	-0.2 ± 0.87	0.051
Test de Stroop	0.9 ± 0.75	0.8 ± 0.74	0.53	0.4 ± 1.59	0.429
Barrage NEPSY	9.1 ± 2.71	9.5 ± 3.04	0.657	10.0 ± 3	0.335

Les données sont indiquées en: scores standard (100±15), scaled scores (10±3) et en scores z (0±1). QIT: Quotient intellectuel total; QIV: QI verbal; QIP: QI de performance; ICV: Indice de compréhension verbale; IOP: Indice d'organisation perceptive. OBNI⁺: groupe de sujets présentant des OBNI dans la région thalamo-striée; OBNI⁻: groupe de sujets n'ayant pas d'OBNI dans la région thalamo-striée ; OBNI- : groupe de sujets exempt d'OBNI.

**Note spécifique: Pour les derniers résultats présentés, 3 sujets ont été exclus en raison d'un QI < 70.*

Annexe 2

Annexes relatives à l'article n° 2

Table A5 : Résultats des valeurs semi-quantitatives des métabolites et de leurs ratios
dans les Noyaux Caudés (NC) et Noyaux Caudés droit et gauche (NCd et NCg)

<i>Région anatomique</i>	<i>Groupe (effectif)</i>				<i>Significativité</i>
	OBNI- (N=10)	OBNIgb+ (N=10)	OBNIgb (N=5)	OBNI+ (N=15)	
NCd-NAA	1970±1244	2466±906	2023±1278	2319±1020	NS
NCd-CR	1304±428	1421±511	1175±768	1339±593	NS
NCd-CHO	1835±1246	1658±494	1127±465	1481±535	NS
NCd-MYO	1486±1210	1386±667	1123±801	1298±697	NS
NCd-NAA/CR	1,4±0,6	1,8±0,5	1,7±0,2	1,8±0,4	NS
NCd-NAA/MYO	1,4±0,4	2,1±1,4	1,9±0,8	2,0±1,2	NS
NCd-NAA/CHO	1,5±1,3	1,5±0,4	1,6±0,5	1,5±0,5	NS
NCd-CHO/CR	1,4±0,8	1,2±0,1	1,2±0,6	1,2±0,3	NS
NCd-MYO/CR	1,1±0,6	1,0±0,5	1,7±1,0	1,1±0,7	NS
NCd-MYO/CHO	1,0±0,64	0,8±0,4	0,9±0,4	0,9±0,4	NS
NCg- NAA	2330±1845	2006±772	1504±814	1838±795	NS
NCg-CR	1124±395	1366±262	1288±581	1340±377	NS
NCg-CHO	1914±1112	1695±681	1401±638	1597±660	NS
NCg-MYO	1160±628	1293±812	1112±592	1233±729	NS
NCg-NAA/CR	1,9±1,1	1,5±0,5	1,1±0,3	1,3±0,5	NS
NCg-NAA/MYO	2,4±2,7	2,1±1,8	1,4±0,6	1,8±1,5	NS
NCg-NAA/CHO	1,4±1,2	1,3±0,5	1,1±0,5	1,2±0,5	NS
NCg-CHO/CR	1,8±1,1	1,3±0,5	1,1±0,2	1,2±0,4	NS
NCg-MYO/CR	1,1±0,7	0,9±0,5	0,8±0,1	0,9±0,4	NS

OBNI- : groupe d'enfants sans OBNI

OBNI+ : groupe d'enfants présentant des OBNI, quelqusoit leur localisation

OBNIgb+ : groupe d'enfants présentant des OBNI dans la région des ganglions de la base et ailleurs

OBNI gb : groupe d'enfants présentant des OBNI uniquement dans les ganglions de la base

* : significatif à $p < 0,05$ / ** : significatif à $p < 0,01$ / NS : Non Significatif

Table A6 : Résultats des valeurs semi-quantitatives des métabolites et de leurs ratios dans les régions Capsulo-Lenticulaire (CL) et Capsulo-Lenticulaire droite et gauche (CLd et CLg)

<i>Région anatomique</i>	<i>Groupe (effectif)</i>				<i>Significativité</i>
	OBNI- (N=10)	OBNIgb+ (N=10)	OBNIgb (N=5)	OBNI+ (N=15)	
CLd-NAA	2302 ± 1149	2540 ± 988	2113 ± 1167	2398 ± 1030	NS
CLd-CR	1359 ± 539	1360 ± 401	1437 ± 475	1386 ± 411	NS
CLd-CHO	1504 ± 660	1490 ± 433	1248 ± 504	1409 ± 455	NS
CLd-MYO	1244 ± 865	1359 ± 458	1486 ± 868	1401 ± 595	NS
CLd-NAA/CR	1,6 ± 0,5	2,0 ± 1,4	1,4 ± 0,3	1,8 ± 1,1	NS
CLd-NAA/MYO	2,5 ± 2,1	2,01 ± 1,0	1,5 ± 0,6	1,9 ± 0,9	NS
CLd-NAA/CHO	1,5 ± 0,5	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,6	NS
CLd-CHO/CR	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,3	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,3	NS
CLd-MYO/CR	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,5	1,1 ± 0,4	NS
CLd-MYO/CHO	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,3	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,4	NS
CLg- NAA	2337 ± 1128	2002 ± 584	2125 ± 792	2043 ± 634	NS
CLg-CR	1347 ± 372	1590 ± 315	1496 ± 412	1558 ± 338	NS
CLg-CHO	1273 ± 575	1361 ± 411	1461 ± 530	1394 ± 438	NS
CLg-MYO	1128 ± 709	1165 ± 520	1193 ± 409	1174 ± 471	NS
CLg-NAA/CR	1,7 ± 0,7	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,3	NS
CLg-NAA/MYO	2,6 ± 1,7	2,0 ± 0,9	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,8	NS
CLg-NAA/CHO	1,9 ± 0,8	1,6 ± 0,9	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,7	NS
CLg-CHO/CR	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3	NS
CLg-MYO/CHO	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,3	NS
CL- NAA	2320±1078	2271±726	2119±812	2221±730	NS
CL-CR	1353±424	1475±241	1467±433	1472±301	NS
CL-CHO	1389±595	1426±341	1354±358	1402±336	NS
CL-MYO	1186±726	1262±412	1340±577	1288±453	NS
CL-NAA/CR	1,7±0,6	1,6±0,7	1,4±0,2	1,6±0,6	NS
CL-NAA/MYO	2,6±1,4	2,0±0,6	1,6±0,3	1,9±0,6	NS
CL-NAA/CHO	1,7±0,6	1,7±0,6	1,6±0,2	1,7±0,5	NS
CL-CHO/CR	1,1±0,3	1,0±0,2	0,9±0,1	1,0±0,2	NS
CL-MYO/CR	0,9±0,3	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2	NS

OBNI- : groupe d'enfants sans OBNI

OBNI+ : groupe d'enfants présentant des OBNI, quelque soit leur localisation

OBNIgb+ : groupe d'enfants présentant des OBNI dans la région des ganglions de la base et ailleurs

OBNI gb : groupe d'enfants présentant des OBNI uniquement dans les ganglions de la base

* : significatif à $p < 0,05$ / ** : significatif à $p < 0,01$ / NS : Non Significatif

Table A7: Résultats des valeurs semi-quantitatives des métabolites et de leurs ratios dans les régions thalamiques droites et gauches (Td et Tg)

Région anatomique	Groupe (effectif)				Significativité	Test de contraste
	OBNI- (N=10)	OBNIgb+ (N=10)	OBNIgb (N=5)	OBNI+ (N=15)		
Td-NAA	2722 ± 1035	2231 ± 863	1511 ± 534	1991 ± 827	NS	
Td-CR	1327 ± 420	1420 ± 361	1155 ± 332	1332 ± 364	NS	
Td-CHO	1274 ± 530	1370 ± 336	1216 ± 264	1318 ± 313	NS	
Td-MYO	1172 ± 411	1578 ± 664	1346 ± 626	1501 ± 639	NS	
Td-NAA/CR	2,0 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,5	OBNI- /OBNIgb+/OBNIgb * OBNI->OBNI+ **	OBNI->OBNI+ *
Td-NAA/MYO	2,4 ± 0,8	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,7	OBNI- /OBNIgb+/OBNIgb * OBNI->OBNI+ **	OBNI->OBNIgb *
Td-NAA/CHO	2,2 ± 0,5	1,6 ± 0,6	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,5	OBNI- /OBNIgb+/OBNIgb ** OBNI->OBNI+ *	OBNI->OBNIgb *
Td-CHO/CR	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,3	NS	
Td-MYO/CR	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,5	NS	
Td-MYO/CHO	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,4	NS	
Tg-NAA	2440 ± 847	2462 ± 648	2091 ± 523	2338 ± 617	NS	
Tg-CR	1412 ± 421	1441 ± 296	1368 ± 344	1417 ± 302	NS	
Tg-CHO	1338 ± 491	1494 ± 331	1285 ± 323	1425 ± 333	NS	
Tg-MYO	1607 ± 896	1684 ± 444	1540 ± 798	1636 ± 560	NS	
Tg-NAA/CR	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	NS	
Tg-NAA/MYO	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,6	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0,6	NS	
Tg-NAA/CHO	1,8 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,2	NS	
Tg-CHO/CR	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	NS	
Tg-MYO/CR	1,0 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,3	NS	
Tg-MYO/CHO	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3	NS	

OBNI- : groupe d'enfants sans OBNI

OBNI+ : groupe d'enfants présentant des OBNI, quelqu'ait leur localisation

OBNIgb+ : groupe d'enfants présentant des OBNI dans la région des ganglions de la base et ailleurs

OBNI gb : groupe d'enfants présentant des OBNI uniquement dans les ganglions de la base

** : significatif à $p < 0,05$ / ** : significatif à $p < 0,01$ / NS : Non Significatif*

Significativité :

OBNI->OBNI+* : la moyenne du groupe OBNI- est significativement supérieure à celle du groupe OBNI+ à $p=0.05$.

OBNI-/OBNIgb+/OBNIgb* : il existe une différence significative entre les moyennes des groupes OBNI-, OBNIgb+ et OBNIgb à $p=0.05$, explicitée par le test de contraste.

Contraste : OBNI->OBNIgb* : la moyenne du groupe OBNI- est significativement supérieure à celle du groupe OBNIgb à $p=0.05$.

Table A8: Résultats des valeurs semi-quantitatives des métabolites et de leurs ratios dans les régions thalamiques antérieures droites et gauches (TAd et TAg)

Région anatomique	Groupe (effectif)				Significativité	Test de contraste
	OBNI- (N=10)	OBNIgb+ (N=10)	OBNIgb (N=5)	OBNI+ (N=15)		
TAd-NAA	3109 ± 1206	2403 ± 1144	1393 ± 766	2066 ± 1119	OBNI- /OBNIgb+/OBNIgb *	OBNI->OBNIgb *
TAd-CR	1376 ± 490	1518 ± 367	1282 ± 577	1439 ± 442	OBNI- /OBNIgb+/OBNIgb NS	
TAd-CHO	1308 ± 530	1431 ± 273	1295 ± 193	1386 ± 251	NS	
TAd-MYO	1231 ± 509	1675 ± 803	1438 ± 692	1596 ± 752	NS	
TAd-NAA/CR	2,3 ± 0,6	1,5 ± 0,6	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,6	OBNI- /OBNIgb+/OBNIgb ** OBNI->OBNI+ **	OBNI- >OBNIgb+* OBNI->OBNIgb*
TAd-NAA/MYO	2,7 ± 0,8	1,7 ± 1,1	1,2 ± 0,8	1,5 ± 0,9	OBNI- /OBNIgb+/OBNIgb * OBNI->OBNI+ **	OBNI->OBNIgb *
TAd-NAA/CHO	2,4 ± 0,7	1,7 ± 0,8	1,1 ± 0,6	1,5 ± 0,7	OBNI- /OBNIgb+/OBNIgb * OBNI->OBNI+ *	OBNI->OBNIgb *
TAd-CHO/CR	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	1,3 ± 0,9	1,0 ± 0,5	NS	
TAd-MYO/CR	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,5	1,3 ± 0,9	1,2 ± 0,7	NS	
TAd-MYO/CHO	0,4 ± 0,1	1,3 ± 1,7	1,0 ± 0,6	1,2 ± 1,4	OBNI- /OBNIgb+/OBNIgb ** OBNI->OBNI+ **	OBNI-<OBNIgb *
TAg-NAA	2546 ± 830	2596 ± 715	2125 ± 401	2439 ± 653	NS	
TAg-CR	1475 ± 443	1535 ± 378	1434 ± 373	1501 ± 366	NS	
TAg-CHO	1377 ± 479	1522 ± 396	1401 ± 342	1481 ± 371	NS	
TAg-MYO	678 ± 963	1633 ± 630	1382 ± 773	1550 ± 664	NS	
TAg-NAA/CR	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,3	NS	
TAg-NAA/MYO	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,6	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,6	NS	
TAg-NAA/CHO	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,3	NS	
TAg-CHO/CR	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	NS	
TAg-MYO/CR	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,3	NS	
TAg-MYO/CHO	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,3	NS	

OBNI- : groupe d'enfants sans OBNI

OBNI+ : groupe d'enfants présentant des OBNI, quelqu'ait leur localisation

OBNIgb+ : groupe d'enfants présentant des OBNI dans la région des ganglions de la base et ailleurs

OBNI gb : groupe d'enfants présentant des OBNI uniquement dans les ganglions de la base

** : significatif à $p < 0,05$ / ** : significatif à $p < 0,01$ / NS : Non Significatif*

Significativité :

OBNI->OBNI+* : la moyenne du groupe OBNI- est significativement supérieure à celle du groupe OBNI+ à $p=0.05$.

OBNI-/OBNIgb+/OBNIgb* : il existe une différence significative entre les moyennes des groupes OBNI-, OBNIgb+ et OBNIgb à $p=0.05$, explicitée par le test de contraste.

Contraste : OBNI->OBNIgb* : la moyenne du groupe OBNI- est significativement supérieure à celle du groupe OBNIgb à $p=0.05$.

Table A9: Résultats des valeurs semi-quantitatives des métabolites et de leurs ratios dans les régions thalamiques postérieures droites et gauches (TPd et TPg)

Région anatomique	Groupe (effectif)				Significativité	Test de contraste
	OBNI- (N=10)	OBNIgb+ (N=10)	OBNIgb (N=5)	OBNI+ (N=15)		
TPd-NAA	1781 ± 756	2105 ± 892	1630 ± 1213	1935 ± 999	NS	
TPd-CR	1127 ± 185	1285 ± 456	1028 ± 207	1193 ± 397	NS	
TPd-CHO	1083 ± 356	1195 ± 387	1138 ± 433	1174 ± 388	NS	
TPd-MYO	1094 ± 219	1494 ± 742	1255 ± 607	1409 ± 683	NS	
TPd-NAA/CR	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,3	1,5 ± 1,1	1,6 ± 0,7	NS	
TPd-NAA/MYO	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,6	1,3 ± 0,7	1,4 ± 0,6	NS	
TPd-NAA/CHO	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,4	NS	
TPd-CHO/CR	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,4	1,6 ± 0,5	NS	
TPd-MYO/CR	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,5	NS	
TPd-MYO/CHO	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,4	NS	
TPg-NAA	2108 ± 679	2247 ± 629	2057 ± 694	2179 ± 633	NS	
TPg-CR	1245 ± 250	1308 ± 247	1303 ± 362	1306 ± 279	NS	
TPg-CHO	1115 ± 309	1422 ± 266	1169 ± 324	1332 ± 303	NS	
TPg-NAA/CR	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,3	NS	
TPg-NAA/MYO	1,7 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,2	NS	
TPg-NAA/CHO	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,4	NS	
TPg-CHO/CR	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	NS	
TPg-MYO/CR	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,4	NS	
TPg-MYO/CHO	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	NS	
TPg-MYO/CR	1,0 ± 0,2	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,4	NS	
TPg-MYO/CHO	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	NS	

OBNI- : groupe d'enfants sans OBNI

OBNI+ : groupe d'enfants présentant des OBNI, quel que soit leur localisation

OBNIgb+ : groupe d'enfants présentant des OBNI dans la région des ganglions de la base et ailleurs

OBNI gb : groupe d'enfants présentant des OBNI uniquement dans les ganglions de la base

* : significatif à $p < 0,05$ / ** : significatif à $p < 0,01$ / NS : Non Significatif

Significativité :

OBNI->OBNI+* : la moyenne du groupe OBNI- est significativement supérieure à celle du groupe OBNI+ à $p=0.05$.

OBNI-/OBNIgb+/OBNIgb* : il existe une différence significative entre les moyennes des groupes OBNI-, OBNIgb+ et OBNIgb à $p=0.05$, explicitée par le test de contraste.

Contraste : OBNI->OBNIgb* : la moyenne du groupe OBNI- est significativement supérieure à celle du groupe OBNIgb à $p=0.05$.

Table A10 : Résultats des valeurs semi-quantitatives des métabolites et de leurs ratios dans les Putamen droites et gauches (Pd et Pg)

<i>Région anatomique</i>	<i>Groupe (effectif)</i>				<i>Significativité</i>
	OBNI- (N=10)	OBNIgb+ (N=10)	OBNIgb (N=5)	OBNI+ (N=15)	
Pd-NAA	2395±712	3029±821	2494±821	2850±833	NS
Pd-CR	1415±412	1502±505	1401±334	1469±446	NS
Pd-CHO	1240±231	1590±489	1585±561	1588±494	NS
Pd-MYO	1240±416	1158±329	1193±873	1170±536	NS
Pd-NAA/CR	1, ±0,2	2, ± 1,9	1,7±0,2	2,2±1,6	NS
Pd-NAA/MYO	2,1±0,7	2,8±1,3	2,4±0,8	2,7±1,2	NS
Pd-NAA/CHO	1,9±0,5	2,0±0,7	1,6±0,4	1,9±0,7	NS
Pd-CHO/CR	0,9±0,2	1,1±0,4	1,1±0,3	1,1±0,3	NS
Pd-MYO/CR	0,9±0,3	0,8±0,2	0,8±0,4	0,8±0,3	NS
Pd-MYO/CHO	1,0±0,4	0,7±0,2	0,7±0,4	0,7±0,3	NS
Pg- NAA	2445±537	2058±694	2170±657	2096±660	NS
Pg-CR	1365±378	1283±343	1284±52	1283±277	NS
Pg-CHO	1264±438	1203±307	1660±319	1356±373	NS
Pg-MYO	1201±609	1053±264	1003±232	1036±246	NS
Pg-NAA/CR	1,9±0,6	1,6±0,2	1,7±0,5	1,6±0,3	NS
Pg-NAA/MYO	2,5±1,4	1,9±0,5	2,2±0,7	2,0±0,6	NS
Pg-NAA/CHO	2,1±0,9	1,7±0,4	1,3±0,4	1,6±0,4	NS
Pg-CHO/CR	0,9±0,1	0,9±0,1	1,3±0,2	1,1 0,2	NS
Pg-MYO/CR	0,8±0,2	0,8±0,1	0,8±0,2	0,8±0,1	NS

OBNI- : groupe d'enfants sans OBNI

OBNI+ : groupe d'enfants présentant des OBNI, quelsoit leur localisation

OBNIgb+ : groupe d'enfants présentant des OBNI dans la région des ganglions de la base et ailleurs

OBNI gb : groupe d'enfants présentant des OBNI uniquement dans les ganglions de la base

* : significatif à $p < 0,05$ / ** : significatif à $p < 0,01$ / NS : Non Significatif

Table A11 : Résultats des valeurs semi-quantitatives des métabolites et de leurs ratios dans les Striatum droites et gauches (Sd et Sg)

<i>Région anatomique</i>	<i>Groupe (effectif)</i>				<i>Significativité</i>
	OBNI- (N=10)	OBNIgb+ (N=10)	OBNIgb (N=5)	OBNI+ (N=15)	
Sd-NAA	2182±885	2748±700	2259±900	2259±900	NS
Sd-CR	1360±356	1462±403	1288±513	1404±432	NS
Sd-CHO	1538±655	1624±350	1356±379	1535±370	NS
Sd-MYO	1363±640	1272±460	1158±832	1234±580	NS
Sd-NAA/CR	1,6±0,3	1,9±0,5	1,7±0,2	1,8±0,4	NS
Sd-NAA/MYO	1,6±0,5	2,3±0,7	2,2±0,5	2,3±0,6	NS
Sd-NAA/CHO	1,5±0,6	1,7±0,2	1,6±0,3	1,6±0,3	NS
Sd-CHO/CR	1,1±0,4	1,1±0,1	1,1±0,2	1,1±0,1	NS
Sd-MYO/CR	1,0±0,3	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2	NS
Sd-MYO/CHO	0,9±0,3	0,7±0,2	0,8±0,4	0,8±0,2	NS
Sg- NAA	2387±1041	2032±525	1837±623	1967±545	NS
Sg-CR	1244±360	1325±264	1286±278	1312±259	NS
Sg-CHO	1589±726	1449±380	1531±279	1476±342	NS
Sg-MYO	1181±529	1173±484	1058±401	1134±447	NS
Sg-NAA/CR	1,9±0,5	1,5±0,2	1,4±0,3	1,5±0,2	NS
Sg-NAA/MYO	2,1±0,9	1,9±0,7	1,8±0,6	1,8±0,6	NS
Sg-NAA/CHO	1,6±0,8	1,4±0,3	1,2±0,3	1,3±0,3	NS
Sg-CHO/CR	1,2±0,4	1,1±0,2	1,2±0,2	1,1±0,2	NS
Sg-MYO/CR	0,9±0,3	0,8±0,2	0,8±0,1	0,8±0,2	NS

OBNI- : groupe d'enfants sans OBNI

OBNI+ : groupe d'enfants présentant des OBNI, quelsoit leur localisation

OBNIgb+ : groupe d'enfants présentant des OBNI dans la région des ganglions de la base et ailleurs

OBNI gb : groupe d'enfants présentant des OBNI uniquement dans les ganglions de la base

* : significatif à $p < 0,05$ / ** : significatif à $p < 0,01$ / NS : Non Significatif

Annexe 3

Annexes relatives à l'article n° 3

Table A12 : Corrélations entre les taux de métabolites de la région capsulo-lenticulaire (CL)
Et les performances cognitives dans le groupe OBNI-

	N	R de Spearman	niv. p
CL-naa & QIT	10	-0,454545	0,186905
CL-naa & QIV	10	-0,419455	0,227552
CL-naa & QIP	10	-0,487814	0,152634
CL-naa & Cubes	10	-0,291425	0,413945
CL-naa & Ass Objets	10	-0,486211	0,154190
CL-naa & Rey	10	-0,158055	0,662762
CL-cr & QIT	10	-0,284848	0,425038
CL-cr & QIV	10	-0,358664	0,308799
CL-cr & QIP	10	-0,128051	0,724436
CL-cr & Cubes	10	-0,164719	0,649296
CL-cr & Ass Objets	10	-0,467748	0,172809
CL-cr & Rey	10	-0,194530	0,590207
CL-cho & QIT	10	-0,587879	0,073878
CL-cho & QIV	10	-0,431613	0,212945
CL-cho & QIP	10	-0,560986	0,091578
CL-cho & Cubes	10	-0,475150	0,165191
CL-cho & Ass Objets	10	-0,480057	0,160255
CL-cho & Rey	10	0,042553	0,907083
CL-myo & QIT	10	-0,163636	0,651477
CL-myo & QIV	10	-0,364743	0,300067
CL-myo & QIP	10	-0,054879	0,880313
CL-myo & Cubes	10	-0,399126	0,253206
CL-myo & Ass Objets	10	-0,498521	0,142483
CL-myo & Rey	10	0,139818	0,700057
CL-naa/cr & QIT	10	-0,515152	0,127553
CL-naa/cr & QIV	10	-0,407297	0,242710
CL-naa/cr & QIP	10	-0,762209	0,010379
CL-naa/cr & Cubes	10	-0,481485	0,158835
CL-naa/cr & Ass Objets	10	-0,504675	0,136839
CL-naa/cr & Rey	10	-0,085107	0,815172
CL-naa/myo & QIT	10	-0,357576	0,310376

CL-naa/myo & QIV	10	-0,164134	0,650473
CL-naa/myo & QIP	10	-0,554888	0,095935
CL-naa/myo & Cubes	10	0,038012	0,916969
CL-naa/myo & Ass Objets	10	-0,196946	0,585505
CL-naa/myo & Rey	10	-0,431613	0,212945
CL-naa/ch & QIT	10	0,248485	0,488776
CL-naa/ch & QIV	10	0,091186	0,802181
CL-naa/ch & QIP	10	0,006098	0,986662
CL-naa/ch & Cubes	10	0,190060	0,598939
CL-naa/ch & Ass Objets	10	-0,332347	0,348111
CL-naa/ch & Rey	10	-0,468087	0,172455
CL-cho/cr & QIT	10	-0,660606	0,037588
CL-cho/cr & QIV	10	-0,352585	0,317662
CL-cho/cr & QIP	10	-0,798795	0,005580
CL-cho/cr & Cubes	10	-0,677881	0,031227
CL-cho/cr & Ass Objets	10	-0,240028	0,504157
CL-cho/cr & Rey	10	0,291795	0,413327
CL-myo/cr & QIT	10	0,006061	0,986743
CL-myo/cr & QIV	10	-0,188451	0,602095
CL-myo/cr & QIP	10	0,006098	0,986662
CL-myo/cr & Cubes	10	-0,487821	0,152627
CL-myo/cr & Ass Objets	10	-0,153864	0,671277
CL-myo/cr & Rey	10	0,522799	0,121027
CL-myo/cho & QIT	10	0,358664	0,308799
CL-myo/cho & QIV	10	0,009146	0,979994
CL-myo/cho & QIP	10	0,489299	0,151201
CL-myo/cho & Cubes	10	0,127092	0,726433
CL-myo/cho & Ass Objets	10	0,024693	0,946016
CL-myo/cho & Rey	10	0,042683	0,906801

Table A13 : Corrélations entre les taux de métabolites du thalamus (T)
et les performances cognitives dans le groupe OBNI-

	N	R de	niv. p
T-NAA & QIT	10	-0,321212	0,365468
T-NAA & QIV	10	-0,182372	0,614068
T-NAA & QIP	10	-0,493912	0,146800
T-NAA & Cubes	10	-0,411797	0,237035
T-NAA & Ass Objets	10	-0,633921	0,049046
T-NAA & Rey	10	0,024316	0,946840
T-CR & QIT	10	-0,575758	0,081553
T-CR & QIV	10	-0,443771	0,198893
T-CR & QIP	10	-0,554888	0,095935
T-CR & Cubes	10	-0,506827	0,134899
T-CR & Ass Objets	10	-0,553912	0,096645
T-CR & Rey	10	0,127660	0,725250
T-CHO & QIT	10	-0,587879	0,073878
T-CHO & QIV	10	-0,401218	0,250496
T-CHO & QIP	10	-0,597572	0,068090
T-CHO & Cubes	10	-0,430803	0,213901
T-CHO & Ass Objets	10	-0,523139	0,120742
T-CHO & Rey	10	-0,012158	0,973408
T-MYO & QIT	10	-0,393939	0,259998
T-MYO & QIV	10	-0,200609	0,578406
T-MYO & QIP	10	-0,493912	0,146800
T-MYO & Cubes	10	-0,627198	0,052261
T-MYO & Ass Objets	10	-0,584685	0,075853
T-MYO & Rey	10	0,328269	0,354418
T-NAA/CR & QIT	10	0,127273	0,726057
T-NAA/CR & QIV	10	0,267478	0,454986
T-NAA/CR & QIP	10	-0,243907	0,497078
T-NAA/CR & Cubes	10	-0,076024	0,834655
T-NAA/CR & Ass Objets	10	-0,141555	0,696479
T-NAA/CR & Rey	10	-0,030395	0,933572
T-NAA/MYO & QIT	10	0,321212	0,365468

T-NAA/MYO & QIV	10	0,310032	0,383320
T-NAA/MYO & QIP	10	0,134149	0,711774
T-NAA/MYO & Cubes	10	0,595521	0,069289
T-NAA/MYO & Ass Objets	10	0,264647	0,459956
T-NAA/MYO & Rey	10	-0,534957	0,111088
T-NAA/CH & QIT	10	0,539394	0,107593
T-NAA/CH & QIV	10	0,468087	0,172455
T-NAA/CH & QIP	10	0,146344	0,686641
T-NAA/CH & Cubes	10	0,247078	0,491321
T-NAA/CH & Ass Objets	10	-0,036927	0,919331
T-NAA/CH & Rey	10	-0,151976	0,675124
T-CH/CR & QIT	10	-0,381818	0,276255
T-CH/CR & QIV	10	-0,194530	0,590207
T-CH/CR & QIP	10	-0,390251	0,264887
T-CH/CR & Cubes	10	-0,190060	0,598939
T-CH/CR & Ass Objets	10	-0,363120	0,302386
T-CH/CR & Rey	10	-0,224925	0,532122
T-MYO/CR & QIT	10	-0,200000	0,579584
T-MYO/CR & QIV	10	-0,085107	0,815172
T-MYO/CR & QIP	10	-0,298786	0,401695
T-MYO/CR & Cubes	10	-0,671545	0,033467
T-MYO/CR & Ass Objets	10	-0,603148	0,064899
T-MYO/CR & Rey	10	0,437692	0,205850
T-MYO/CH & QIT	10	0,030303	0,933773
T-MYO/CH & QIV	10	0,085107	0,815172
T-MYO/CH & QIP	10	0,036586	0,920075
T-MYO/CH & Cubes	10	-0,310431	0,382675
T-MYO/CH & Ass Objets	10	-0,024618	0,946180
T-MYO/CH & Rey	10	0,364743	0,300067

Table A14 : Corrélations entre les taux de métabolites du noyau caudé (NC)
et les performances cognitives dans le groupe OBNI-

	N	R de Spearman	niv. p
NC-naa & QIT	10	-0,393939	0,259998
NC-naa & QIV	10	-0,425534	0,220179
NC-naa & QIP	10	-0,347567	0,325078
NC-naa & Cubes	10	-0,342108	0,333246
NC-naa & Ass Objets	10	-0,689312	0,027446
NC-naa & Rey	10	-0,182372	0,614068
NC-cr & QIT	10	-0,498483	0,142518
NC-cr & QIV	10	-0,515244	0,127473
NC-cr & QIP	10	-0,480125	0,160187
NC-cr & Cubes	10	-0,330440	0,351053
NC-cr & Ass Objets	10	-0,713017	0,020628
NC-cr & Rey	10	-0,420732	0,225992
NC-cho & QIT	10	-0,515152	0,127553
NC-cho & QIV	10	-0,407297	0,242710
NC-cho & QIP	10	-0,530498	0,114672
NC-cho & Cubes	10	-0,557509	0,094046
NC-cho & Ass Objets	10	-0,369274	0,293645
NC-cho & Rey	10	0,237083	0,509561
NC-myo & QIT	10	-0,212121	0,556306
NC-myo & QIV	10	-0,188451	0,602095
NC-myo & QIP	10	-0,164637	0,649460
NC-myo & Cubes	10	-0,367449	0,296223
NC-myo & Ass Objets	10	-0,664694	0,036010
NC-myo & Rey	10	-0,030395	0,933572
NC-naa/cr & QIT	10	-0,054545	0,881036
NC-naa/cr & QIV	10	0,048632	0,893868
NC-naa/cr & QIP	10	-0,036586	0,920075
NC-naa/cr & Cubes	10	-0,076024	0,834655
NC-naa/cr & Ass Objets	10	-0,535448	0,110698
NC-naa/cr & Rey	10	0,000000	1,000000

NC-naa/myo & QIT	10	-0,672727	0,033041
NC-naa/myo & QIV	10	-0,559273	0,092789
NC-naa/myo & QIP	10	-0,695135	0,025647
NC-naa/myo & Cubes	10	-0,380120	0,278576
NC-naa/myo & Ass Objets	10	-0,523139	0,120742
NC-naa/myo & Rey	10	-0,243162	0,498434
NC-naa/ch & QIT	10	0,151515	0,676065
NC-naa/ch & QIV	10	0,048632	0,893868
NC-naa/ch & QIP	10	0,365860	0,298477
NC-naa/ch & Cubes	10	0,418132	0,229174
NC-naa/ch & Ass Objets	10	0,067700	0,852582
NC-naa/ch & Rey	10	-0,370822	0,291468
NC-cho/cr & QIT	10	-0,200000	0,579584
NC-cho/cr & QIV	10	-0,194530	0,590207
NC-cho/cr & QIP	10	-0,201223	0,577218
NC-cho/cr & Cubes	10	-0,297761	0,403391
NC-cho/cr & Ass Objets	10	0,166174	0,646368
NC-cho/cr & Rey	10	0,455929	0,185397
NC-myo/cr & QIT	10	0,345455	0,328227
NC-myo/cr & QIV	10	0,370822	0,291468
NC-myo/cr & QIP	10	0,420740	0,225982
NC-myo/cr & Cubes	10	-0,050683	0,889416
NC-myo/cr & Ass Objets	10	0,036927	0,919331
NC-myo/cr & Rey	10	0,589668	0,072786
NC-myo/cho & QIT	10	0,393939	0,259998
NC-myo/cho & QIV	10	0,316111	0,373561
NC-myo/cho & QIP	10	0,567084	0,087349
NC-myo/cho & Cubes	10	0,373785	0,287327
NC-myo/cho & Ass Objets	10	0,055391	0,879203
NC-myo/cho & Rey	10	-0,079028	0,828202

Table A15 : Corrélations entre les taux de métabolites de la région capsulo-lenticulaire (CL)
et les performances cognitives dans le groupe OBNI+

	N	R de Spearman	niv. p
CL-naa & QIT	13	-0,055021	0,858311
CL-naa & QIV	13	0,005510	0,985748
CL-naa & QIP	13	-0,052270	0,865336
CL-naa & Cubes	13	0,042085	0,891419
CL-naa & Ass Objets	13	0,381571	0,198268
CL-naa & Rey	13	-0,142857	0,641516
CL-cr & QIT	13	-0,082531	0,788666
CL-cr & QIV	13	0,038568	0,900452
CL-cr & QIP	13	-0,151307	0,621707
CL-cr & Cubes	13	-0,078559	0,798646
CL-cr & Ass Objets	13	0,047696	0,877034
CL-cr & Rey	13	-0,181319	0,553295
CL-cho & QIT	13	-0,060523	0,844291
CL-cho & QIV	13	0,035813	0,907534
CL-cho & QIP	13	-0,145805	0,634580
CL-cho & Cubes	13	-0,162729	0,595300
CL-cho & Ass Objets	13	-0,014028	0,963721
CL-cho & Rey	13	0,010989	0,971578
CL-myo & QIT	13	-0,107290	0,727186
CL-myo & QIV	13	0,071626	0,816130
CL-myo & QIP	13	-0,280605	0,353073
CL-myo & Cubes	13	-0,129061	0,674330
CL-myo & Ass Objets	13	-0,280567	0,353142
CL-myo & Rey	13	-0,285714	0,344000
CL-naa/cr & QIT	13	-0,107290	0,727186
CL-naa/cr & QIV	13	-0,143251	0,640588
CL-naa/cr & QIP	13	-0,019257	0,950211
CL-naa/cr & Cubes	13	-0,064530	0,834104
CL-naa/cr & Ass Objets	13	0,451713	0,121251
CL-naa/cr & Rey	13	0,049451	0,872544
CL-naa/myo & QIT	13	0,220083	0,469989

CL-naa/myo & QIV	13	0,079890	0,795298
CL-naa/myo & QIP	13	0,407153	0,167337
CL-naa/myo & Cubes	13	0,356320	0,232083
CL-naa/myo & Ass Objets	13	0,833284	0,000403
CL-naa/myo & Rey	13	0,142857	0,641516
CL-naa/ch & QIT	13	0,077029	0,802496
CL-naa/ch & QIV	13	0,013774	0,964378
CL-naa/ch & QIP	13	0,145805	0,634580
CL-naa/ch & Cubes	13	0,187980	0,538554
CL-naa/ch & Ass Objets	13	0,530272	0,062301
CL-naa/ch & Rey	13	-0,065934	0,830542
CL-cho/cr & QIT	13	-0,148556	0,628132
CL-cho/cr & QIV	13	-0,137742	0,653617
CL-cho/cr & QIP	13	-0,035763	0,907661
CL-cho/cr & Cubes	13	0,081364	0,791594
CL-cho/cr & Ass Objets	13	0,036474	0,905834
CL-cho/cr & Rey	13	0,021978	0,943186
CL-myo/cr & QIT	13	-0,404402	0,170504
CL-myo/cr & QIV	13	-0,245180	0,419452
CL-myo/cr & QIP	13	-0,489684	0,089405
CL-myo/cr & Cubes	13	-0,067336	0,826987
CL-myo/cr & Ass Objets	13	-0,544300	0,054463
CL-myo/cr & Rey	13	-0,208791	0,493622
CL-myo/cho & QIT	13	0,112792	0,713712
CL-myo/cho & QIV	13	0,179064	0,558322
CL-myo/cho & QIP	13	-0,016506	0,957318
CL-myo/cho & Cubes	13	0,092587	0,763539
CL-myo/cho & Ass Objets	13	-0,148701	0,627793
CL-myo/cho & Rey	13	-0,120879	0,694047

Table A16 : Corrélations entre les taux de métabolites du thalamus (T)
et les performances cognitives dans le groupe OBNI+

	N	R de Spearman	niv. p
T-NAA & QIT	13	0,148556	0,628132
T-NAA & QIV	13	0,077135	0,802229
T-NAA & QIP	13	0,275103	0,362988
T-NAA & Cubes	13	0,193591	0,526269
T-NAA & Ass Objets	13	0,446102	0,126524
T-NAA & Rey	13	0,164835	0,590479
T-CR & QIT	13	0,299863	0,319548
T-CR & QIV	13	0,369147	0,214496
T-CR & QIP	13	0,255846	0,398840
T-CR & Cubes	13	0,179563	0,557208
T-CR & Ass Objets	13	0,342292	0,252289
T-CR & Rey	13	-0,049451	0,872544
T-CHO & QIT	13	0,055021	0,858311
T-CHO & QIV	13	0,198348	0,515952
T-CHO & QIP	13	-0,033012	0,914740
T-CHO & Cubes	13	-0,131866	0,667612
T-CHO & Ass Objets	13	0,241288	0,427104
T-CHO & Rey	13	-0,203297	0,505315
T-MYO & QIT	13	-0,049519	0,872370
T-MYO & QIV	13	0,022039	0,943030
T-MYO & QIP	13	-0,016506	0,957318
T-MYO & Cubes	13	0,103810	0,735747
T-MYO & Ass Objets	13	0,258122	0,394512
T-MYO & Rey	13	-0,093407	0,761500
T-NAA/CR & QIT	13	0,121046	0,693645
T-NAA/CR & QIV	13	-0,013774	0,964378
T-NAA/CR & QIP	13	0,200825	0,510614
T-NAA/CR & Cubes	13	0,042085	0,891419
T-NAA/CR & Ass Objets	13	0,412433	0,161364
T-NAA/CR & Rey	13	0,219780	0,470615
T-NAA/MYO & QIT	13	0,195323	0,522501

T-NAA/MYO & QIV	13	0,041322	0,893376
T-NAA/MYO & QIP	13	0,244842	0,420114
T-NAA/MYO & Cubes	13	-0,016834	0,956471
T-NAA/MYO & Ass Objets	13	0,249705	0,410644
T-NAA/MYO & Rey	13	-0,060440	0,844502
T-NAA/CH & QIT	13	0,165062	0,589961
T-NAA/CH & QIV	13	0,005510	0,985748
T-NAA/CH & QIP	13	0,255846	0,398840
T-NAA/CH & Cubes	13	0,187980	0,538554
T-NAA/CH & Ass Objets	13	0,249705	0,410644
T-NAA/CH & Rey	13	0,142857	0,641516
T-CH/CR & QIT	13	-0,283357	0,348172
T-CH/CR & QIV	13	-0,192838	0,527910
T-CH/CR & QIP	13	-0,211830	0,487209
T-CH/CR & Cubes	13	-0,131866	0,667612
T-CH/CR & Ass Objets	13	0,064530	0,834104
T-CH/CR & Rey	13	-0,087912	0,775195
T-MYO/CR & QIT	13	-0,159560	0,602582
T-MYO/CR & QIV	13	-0,110193	0,720067
T-MYO/CR & QIP	13	-0,107290	0,727186
T-MYO/CR & Cubes	13	0,042085	0,891419
T-MYO/CR & Ass Objets	13	0,036474	0,905834
T-MYO/CR & Rey	13	0,175824	0,565580
T-MYO/CH & QIT	13	-0,210744	0,489497
T-MYO/CH & QIV	13	0,006897	0,982161
T-MYO/CH & QIP	13	-0,260331	0,390333
T-MYO/CH & Cubes	13	0,116596	0,704442
T-MYO/CH & Ass Objets	13	-0,255667	0,399181
T-MYO/CH & Rey	13	-0,118294	0,700314

Table A17 : Corrélations entre les taux de métabolites du Noyau Caudé (NC)
et les performances cognitives dans le groupe OBNI+

	N	R de	niv. p
NC-naa & QIT	13	0,206328	0,498849
NC-naa & QIV	13	0,325070	0,278480
NC-naa & QIP	13	0,137552	0,654068
NC-naa & Cubes	13	0,162729	0,595300
NC-naa & Ass Objets	13	0,375960	0,205499
NC-naa & Rey	13	-0,109890	0,720810
NC-cr & QIT	13	0,343879	0,249952
NC-cr & QIV	13	0,429754	0,142748
NC-cr & QIP	13	0,214581	0,481437
NC-cr & Cubes	13	0,106615	0,728843
NC-cr & Ass Objets	13	0,235676	0,438258
NC-cr & Rey	13	0,065934	0,830542
NC-cho & QIT	13	0,415406	0,158063
NC-cho & QIV	13	0,523418	0,066406
NC-cho & QIP	13	0,286108	0,343307
NC-cho & Cubes	13	0,182369	0,550960
NC-cho & Ass Objets	13	0,187980	0,538554
NC-cho & Rey	13	0,005495	0,985787
NC-myo & QIT	13	0,244842	0,420114
NC-myo & QIV	13	0,314051	0,296036
NC-myo & QIP	13	0,156809	0,608932
NC-myo & Cubes	13	0,072947	0,812790
NC-myo & Ass Objets	13	0,190786	0,532396
NC-myo & Rey	13	-0,049451	0,872544
NC-naa/cr & QIT	13	-0,192572	0,528490
NC-naa/cr & QIV	13	-0,157025	0,608432
NC-naa/cr & QIP	13	-0,027510	0,928914
NC-naa/cr & Cubes	13	0,137478	0,654243
NC-naa/cr & Ass Objets	13	0,008417	0,978228
NC-naa/cr & Rey	13	0,131868	0,667608
NC-naa/myo & QIT	13	-0,236589	0,436434
NC-naa/myo & QIV	13	-0,245180	0,419452

NC-naa/myo & QIP	13	-0,063274	0,837296
NC-naa/myo & Cubes	13	0,140284	0,647594
NC-naa/myo & Ass Objets	13	0,078559	0,798646
NC-naa/myo & Rey	13	-0,010989	0,971578
NC-naa/ch & QIT	13	-0,332875	0,266421
NC-naa/ch & QIV	13	-0,250690	0,408739
NC-naa/ch & QIP	13	-0,225585	0,458671
NC-naa/ch & Cubes	13	-0,016834	0,956471
NC-naa/ch & Ass Objets	13	0,056113	0,855524
NC-naa/ch & Rey	13	0,115385	0,707390
NC-cho/cr & QIT	13	0,415406	0,158063
NC-cho/cr & QIV	13	0,396696	0,179580
NC-cho/cr & QIP	13	0,407153	0,167337
NC-cho/cr & Cubes	13	0,443296	0,129217
NC-cho/cr & Ass Objets	13	0,204814	0,502074
NC-cho/cr & Rey	13	-0,082418	0,788951
NC-myo/cr & QIT	13	0,145805	0,634580
NC-myo/cr & QIV	13	0,132232	0,666738
NC-myo/cr & QIP	13	0,129299	0,673760
NC-myo/cr & Cubes	13	0,168340	0,582490
NC-myo/cr & Ass Objets	13	0,359126	0,228164
NC-myo/cr & Rey	13	-0,181319	0,553295
NC-myo/cho & QIT	13	-0,079780	0,795574
NC-myo/cho & QIV	13	-0,060606	0,844078
NC-myo/cho & QIP	13	-0,118294	0,700314
NC-myo/cho & Cubes	13	-0,058919	0,848373
NC-myo/cho & Ass Objets	13	0,207620	0,496105
NC-myo/cho & Rey	13	-0,153846	0,615799

Caractérisation des troubles cognitifs dans la Neurofibromatose de type 1 :

Etude des relations avec les hamartomes cérébraux

Résumé

La Neurofibromatose de type 1 (NF1), une des maladies génétiques les plus fréquentes, s'accompagne de complications variées dont les troubles d'apprentissage sont les plus communs. Les enfants avec NF1 présentent également des hyperintensités cérébrales en IRM appelées Objets brillants non Identifiés (OBNI) du fait de leur caractère et de leur nature encore méconnus. Récemment, la localisation des OBNI dans les ganglions de la base (GB) a été associée aux troubles cognitifs. Cette étude avait pour objectif l'analyse d'une population d'enfants avec NF1 à travers trois axes d'étude : la comparaison des profils cognitifs de ceux porteurs ou non d'OBNI et particulièrement ceux présentant des OBNI dans les GB ; l'analyse métabolique des différentes structures des GB chez ces enfants et l'étude des corrélations entre les performances cognitives et les variations métaboliques identifiées dans les GB. Nos résultats apportent des arguments nouveaux quant à l'implication des GB dans les déficits cognitifs dans la NF1, particulièrement chez les patients présentant des OBNI dans ces structures.

Mots clés : Neurofibromatose de type 1, ganglions de la base, enfant, objet brillant non identifié, spectroscopie par résonance magnétique.

Résumé en anglais

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most frequent genetic disease. Several complications may occur but learning disabilities are the most common. NF1 children also exhibit T2-weighted hyperintensities on brain magnetic resonance imaging, called Unidentified Brights Objects (UBO) because their nature remains unclear. Recently, the location of UBO in the basal ganglia (BG) was shown to be a significant parameter associated with the cognitive troubles. In this study, we analyzed a population of NF1 children and we focussed on their cognitive capacities. We compared the cognitive profiles of NF1 children with or without UBO and specifically, the cognitive profile of those carrying BG UBO. The second aspect concerned the metabolic analysis of different areas in the BG in our population. Finally, we studied the correlations between the cognitive performances and the metabolic variations identified in the BG of these children with NF1. Our results brought new arguments about the BG involvement in the cognitive deficits in NF1, mostly in patients carrying UBO in this cerebral area.

Key words: Neurofibromatosis type 1, basal ganglia, children, unidentified bright object, spectroscopic resonance imaging.