



**Université Lille 2
Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Caractérisation du syndrome dysexécutif chez les enfants atteints de
syndrome d'alcoolisation fœtal**

**Présentée et soutenue publiquement le 13/01/2014 à 18h
Au Pôle Recherche de la faculté de médecine Henri WAREMBOURG
Par Antoine BARBELLION**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Louis VALLEE
Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre DELION
Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET
Directeur de Thèse : Madame le Docteur Sandrine LANCO-DOSEN

PLAN

INTRODUCTION	16
GENERALITE	18
1. Epidémiologie	19
2. Tératologie et toxicologie	20
2.1. Principes de toxicologie	20
2.1.1. Devenir de l'alcool chez la femme enceinte	20
2.1.2. Action toxique de l'alcool	21
2.1.2.1. Action directe de l'éthanol	21
2.1.2.2. Action indirecte de l'éthanol	24
2.2. Facteur de gravité	27
2.2.1. La période d'exposition	27
2.2.2. Effet sur le SNC en fonction de la période d'exposition	29
2.2.3. Influence génétique	32
2.3. Effet dose-réponse	32
3. Diagnostic et clinique du SAF	33
3.1. Présentation clinique	33
3.1.1. Retard de croissance	34
3.1.2. Dysmorphie crânio-faciales	34
3.1.3. Atteintes neurologiques	35
3.1.4. Anomalies viscérales	37
3.2. Critères diagnostiques	38
4. Historique	40
5. Limites actuelles et perspectives	43

6. Les fonctions executives	47
6.1 Le modèle de Luria	50
6.2. Le modèle de Fuster	51
6.3. L'apport de Goldman-Rakic	51
6.4. Le modèle de Shallice	52
6.5. L'apport de Stuss	54
6.6. L'apport de Miyake	55
6.7. Les travaux du GREFEX	56
7. Les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité	59
7.1. Epidémiologie	59
7.2. Crit7re diagnostiques du TDAH	60
7.3. Caractéristiques cliniques	63
MATERIEL ET METHODE	65
1. Objectifs de l'étude	66
2. Inclusion des patients	67
2.1. Critères d'inclusion	67
2.2. Critères d'exclusion	67
3. Les données sociodémographiques	68
4. Création d'une batterie d'épreuve	68
4.1. Evaluation du syndrome dysexécutif comportemental	69
4.2. Evaluation du syndrome dysexécutif cognitif	70
5. Recueil, saisie et analyse des données	78
RESULTATS	79

1. Données sociodémographiques	80
2. Données des tests	81
2.1. Test cogner-frapper	81
2.2. Test des petits hommes verts	82
2.3. Test de recherche dans le ciel	83
2.4. Test des coups de fusil	84
2.5. Test d'attention partagée	85
2.6. Test de fluence verbale	88
2.7. Test de la tour	91
2.8. Questionnaire de Conners	94
DISCUSSION	95
1. Les données sociodémographiques	96
2. Les données des tests	97
2.1. L'inhibition	98
2.2. La rapidité perceptivo-cognitivo-motrice et la flexibilité mentale "réactive"	99
2.3. L'attention visuelle et auditive	99
2.4. La capacité de coordination de deux tâches simultanées	101
2.5. La fluidité verbale	102
2.6. La planification	104
2.7. Le syndrome dysexécutif comportemental	105
CONCLUSION	106

INTRODUCTION

Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est un syndrome de déficience congénitale permanent, causé par l'ingestion maternelle d'alcool durant la grossesse.

Bien que les effets néfastes sur le fœtus, causés par la consommation d'alcool par la mère, aient été constatés depuis les temps bibliques (1), le terme de SAF n'est apparu qu'en 1973 (2) ainsi que les premières recommandations diagnostiques (2).

Malgré l'avancée que constituent, aujourd'hui, ces recommandations, les lignes directrices ne paraissent pas, dans bon nombre de situations, suffisamment spécifiques pour assurer l'exactitude du diagnostic et sa reproductibilité.

Afin d'affiner toujours plus le diagnostic, de nouvelles pistes sont actuellement explorées. Une idée actuelle serait de savoir si ces enfants possèdent un profil neurocomportemental spécifique de leur pathologie.

Afin d'explorer cette piste, cette étude va chercher à comparer une partie des déficiences neurocomportementales, à savoir les fonctions exécutives, chez des patients suivis au CAMSP d'Aulnoye-Aymeries présentant un SAF et d'autres présentant un Trouble Déficitaire de l'Attention/Hyperactivité (TDAH), qui peut être un diagnostic différentiel du SAF.

GENERALITES

1. Epidémiologie :

Le syndrome d'alcoolisation fœtale est une pathologie congénitale persistante et irréversible, associant un dysfonctionnement du système nerveux central, une dysmorphie cranio-faciale ainsi que des troubles de la croissance. Néanmoins, en parallèle de ces tableaux « complets », se trouvent des patients ne présentant que quelques éléments du syndrome, mais dont ces déficits sont néanmoins attribuables à une consommation d'alcool durant la gestation. L'ensemble de ces tableaux « incomplets », sont regroupés sous le terme d'ETCAF (ensembles des troubles causés par l'alcoolisation fœtale).

Le SAF est à ce jour l'une des causes les plus fréquentes de dysfonctionnement cérébral congénital (3). Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments.

Afin de le faciliter, de nombreuses classifications ont été créées. La plus utilisée désormais est celle définie par l'OMS en 1996 (critères de L'IOM).

La prévalence de cette pathologie reste cependant difficile à estimer du fait de l'association de critères cliniques non univoques, de classification variable d'une étude à l'autre et de l'absence de critère biologique.

Selon les études et les méthodes d'évaluation utilisées, la prévalence est estimée entre 0.5 et 7 pour mille naissances (3, 4, 5, 6) dans la population générale. Cette prévalence serait même estimée à 5% de la population générale si on considère l'ensemble des troubles causés par une alcoolisation fœtale (5).

Ces importantes variations s'expliquent par le fait que plusieurs facteurs peuvent influencer ces estimations :

- L'expérience clinique est nécessaire pour reconnaître et attribuer au syndrome des dysmorphies faciales parfois peu marquées et non spécifiques.
- Une alcoolisation maternelle parfois difficile à détecter et/ou à quantifier (Consommation parfois niée ou oubliée par les mères).
- L'absence d'uniformisation des études épidémiologiques (recensement des SAF ; des ETCAF)

2. Tératologie et toxicologie:

Les études in vitro et in vivo (sur des animaux) ont permis de mieux définir les mécanismes physiopathologiques qui sont dus à l'alcool ou à ses métabolites. Néanmoins, ces études restent encore à approfondir afin de mieux comprendre l'action de l'éthanol sur les cellules embryo-fœtales.

2.1. Principes de toxicologie :

2.1.1. Devenir de l'alcool chez la femme enceinte :

L'éthanol n'est pas digéré. C'est une petite molécule amphiphile, qui se diffuse librement à travers les compartiments hydriques de l'organisme, passant du tube digestif aux vaisseaux sanguins puis des vaisseaux sanguins au placenta. Ne pouvant pas être stocké, Il est métabolisé entièrement. La teneur en alcool des compartiments fœtaux, est au moins égale à la teneur en alcool de l'unité embryo-foetale (7).

La dégradation de l'alcool se fait par l'intermédiaire de deux systèmes enzymatiques principaux : l'alcool déshydrogénase (ADH) qui transforme l'alcool en acétaldéhyde et l'acétaldéhyde déshydrogénase (AIDH) qui transforme l'acétaldéhyde en acétate (7, 8).

Il existe deux autres voies mineures de dégradation de l'alcool (intervenant plutôt en cas d'alcoolisation chronique) mais de grande incidence toxique et donnant naissance à des radicaux libres oxygénés extrêmement réactifs (8):

-le système microsomal d'oxydation de l'alcool faisant intervenir le cytochrome P450E1.

-la catalase péroxydomale.

Les études montrent un effet propre de l'alcool et de ses métabolites (7, 8).

2.1.2. Action toxique de l'alcool :

2.1.2.1. Actions directes de l'éthanol:

L'alcool agit sur l'ensemble des cellules foétales en induisant un stress oxydatif direct par la formation de radicaux libres en présence d'éthanol (9, 10, 11) et indirect en réduisant les capacités anti-oxydantes intracellulaires (10, 12). Ces phénomènes altèrent le développement foetal en provoquant des dommages oxydatifs sur les lipides cellulaires ou sur les protéines et l'ADN et en modifiant la transduction des signaux que reçoit la cellule.

Si toutes les cellules embryonnaires sont susceptibles d'être altérées par l'alcool, les cellules nerveuses sont particulièrement sensibles.

Le massif cranio-facial et le système nerveux central (SNC) sont formés par les migrations des cellules de la partie crâniale de la crête neurale (CCCN).

Plusieurs études ont prouvé que les malformations faciales et du SNC retrouvées chez les patients atteints de syndrome d'alcoolisation fœtale, étaient dues à une anomalie de migration des CCCN (13). Cependant, la façon dont l'alcool altère le fonctionnement de ces cellules reste encore assez floue. Les dernières études ont montré que les CCCN soumises à une exposition à l'alcool évoluaient vers l'apoptose (13, 14, 15).

Cette apoptose est déclenchée par des mécanismes de stress oxydatif (15), par des modifications des concentrations en calcium intracellulaire des CCCN (16), par des troubles de la synthèse de l'ADN (17), par des modifications du cytosquelette (18).

Concernant spécifiquement le SNC, les anomalies observées s'expliquent non seulement par des anomalies de migration des CCCN et des phénomènes d'apoptose, mais aussi par une diminution du nombre de cellules de glie radiale et par une altération de leur croissance.

La glie radiale agit non seulement en tant que « tuteur » le long duquel vont migrer les neurones nouvellement créés jusqu'à leur place définitive, mais également en tant que cellules neurales progénitrices (19). L'atteinte de la glie radiale conduit donc non seulement à des troubles de la migration neuronale (par altération de la croissance de la glie radiale) mais également à une diminution des neurones et des astrocytes créés (par diminution du nombre de cellules de glie radiale) (19, 20).

On a également observé que l'alcool induit une modification de la neurotransmission du glutamate, conduisant à une accumulation de glutamate synaptique, ce qui entraîne une sur-activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartates (21, 22).

Cette sur-activation provoque une entrée massive d'ions calcium dans la cellule neuronale, ce qui permet l'activation de nombreuses enzymes (phospholipases C, protéases,...) qui dégradent alors les structures cellulaires (mécanisme d'excitotoxicité) (23).

L'alcool augmente également la sécrétion des corticostéroïdes. Cette sécrétion peut entraîner des lésions cérébrales via l'activation des récepteurs des glucocorticoïdes et de la cascade glutamatergique (voir ci-dessus) (21, 23).

L'alcool a un effet antagoniste direct sur les neurorécepteurs NMDA (N-méthyl-d-aspartate, récepteur au glutamate) et un effet agoniste direct sur le récepteur GABA (acide-gamma-aminobutyrique). Ces modifications neurochimiques entraînent une neurodégénérescence cérébrale et majorent l'apoptose (24).

Enfin il a été montré que l'alcool est susceptible de modifier la composition moléculaire des récepteurs NMDA. Cette modification serait susceptible d'entraîner un dysfonctionnement de ces récepteurs pouvant expliquer des déficits cognitifs à l'âge adulte (notamment des déficits de mémoire à long terme) (25).

L'alcool modifie également le fonctionnement de certains facteurs de croissance tel le nerve growth factor, dont la diminution altère la migration neuronale et favorise l'apparition de neurones ectopiques (26), mais aussi de l'insulin-like growth factor (IGF).

Or l'insuline et l'IGF transmettent des signaux pro-croissance et pro-survie en activant des mécanismes intra-cellulaires complexes (27). La diminution de leur expression conduit ainsi à (27) :

- une augmentation du stress oxydatif, des dommages de l'ADN, de la peroxydation des lipides et des dysfonctionnements mitochondriaux.
- une diminution de la survie et la plasticité neuronale, du métabolisme énergétique et de l'activité de l'acétylcholine transférase.

2.1.2.2. Actions indirectes de l'éthanol.

- ❖ L'alcool est vaso-constricteur et réduit ainsi la quantité d'oxygène délivrée au fœtus. De plus il entraîne une diminution de la production des prostaglandines vaso-dilatatrices (PGI2) empêchant de fait une bonne adaptation de la perfusion fœtale en présence d'une hypoxie.

Il en résulte un stress radicalaire dont les effets oxydants sont supérieurs aux capacités anti-oxydantes cellulaires, facilitant la peroxydation lipidique et précipitant l'apoptose (7).

- ❖ L'alcool consommé par la mère de manière chronique peut être responsable de carences en nutriments indispensables au bon développement du fœtus, soit par carence d'apport soit par altération des mécanismes de transport.

- Glucose : La consommation d'alcool modifie le potentiel d'oxydo-réduction de l'organisme. Cette modification est susceptible de modifier la néoglucogenèse (8). Ainsi la synthèse et la dégradation du glycogène fœtal sont altérées, entraînant une carence en glucose nécessaire au développement correct des neurones.

- Les acides aminés : L'alcool entraîne une majoration des pertes protéiques. En effet, sous l'effet de l'alcool, l'absorption intestinale des protéines est inhibée et l'excrétion urinaire d'azote est augmentée. La consommation chronique d'alcool ainsi que la période de sevrage (qui est l'équivalent d'une agression aiguë) augmentent le catabolisme protéique (8).

Cette carence protéique entrave directement toutes les productions cellulaires et notamment celle des neurotransmetteurs. Les tissus fœtaux, et particulièrement le cerveau, sont ainsi privés des éléments nutritifs indispensables à la prolifération, à la croissance et à la différenciation cellulaire (7).

➤ Les vitamines :

- B1-thiamine : Elle entre en jeu dans le métabolisme des glucides et de certains acides aminés dans le cycle de Krebs. Un déficit en vitamine B1 chez le fœtus entrainera une inhibition de la maturation cellulaire avec un retard de croissance.

L'alcoolisme est la 1^{ère} cause de carence en vitamine B1 (8).

- B6-pyridoxine : Elles ont un rôle dans le métabolisme des acides aminés.

L'alcoolisme entraîne des carences en vitamine B6 (8).

- B9-acide folique : Chez l'alcoolique chronique, on constate une diminution de l'absorption digestive et une diminution du stockage hépatique des folates. Il en résulte une très fréquente carence en acide folique, élément essentiel pour la synthèse de l'ADN (8).

- Vitamine C, E, caroténoïdes : Ce sont des antioxydants naturels. Du fait des carences d'apport et d'un excès d'utilisation de ces antioxydants chez la mère alcoolique, ces éléments sont carencés de manière importante chez le fœtus (7, 8).

- Le glutathion : Ce petit peptide a un rôle essentiel dans la défense contre le stress radicalaire. En cas d'alcoolisation chronique, l'insuffisance hépatique (le foie est le lieu de stockage principal du glutathion) et la carence d'apport vont majorer son déficit. Ce déficit induit une incapacité à gérer le stress radicalaire provoqué par l'alcool.

- Le Zinc : Coenzyme de l'ADH, sa carence diminue son activité et sensibilise le foie aux dégâts provoqués par l'alcool (8).
- Le Sélénium : Intervenant dans les sélénoprotéines, sa carence amplifie le manque de résistance cellulaire au stress oxydatif (7).

2.2. Facteurs de gravité :

La variation d'expression clinique observée chez les patients atteints de SAF ou EAF, ont conduit les auteurs à rechercher des facteurs de gravité. On retiendra la période d'exposition, la susceptibilité génétique de chacun, la quantité d'alcool ingérée.

2.2.1. La période d'exposition :

On retiendra 3 périodes différentes

- Le stade prédifférenciation (0-6 jours) : Il s'étend de la fécondation à l'implantation. Les agents tératogènes sont généralement considérés comme n'entraînant pas de malformation durant cette période. Soit la toxicité est suffisante pour entraîner la mort du blastocyste, soit les dommages causés sur les cellules seront totalement réparés. C'est ce que l'on appelle la « loi du tout ou rien ».

Concernant l'alcool, relativement peu d'études ont examiné ces effets sur le fœtus durant cette phase de développement.

Cependant il a été montré que la consommation d'alcool à ce stade majore le risque d'avortement spontané (28, 29), et qu'elle serait responsable d'un raccourcissement du cordon ombilical, d'une majoration du poids placentaire, d'un retard de croissance pondéral du fœtus ainsi que des malformations (cranio-faciale, œil, uro-génitale,...) (28).

Les résultats de ces études remettent donc en cause la « loi du tout ou rien » en ce qui concerne l'alcool.

- Le stade embryonnaire : Il s'agit de la période entre l'implantation et la fin de l'organogenèse (approximativement de J6 à S8). C'est durant cette période que les agents tératogènes sont les plus susceptibles d'induire des malformations majeures. Ces malformations dépendent de l'agent en cause et de l'âge gestationnel lors de l'exposition.

Durant cette période, la présence d'alcool induit une apoptose excessive. Les différents types de cellules sont sensibles aux effets tératogènes de l'alcool (30).

Il a été démontré qu'une exposition à l'alcool durant cette période est susceptible d'entraîner des malformations cranio-faciales (31, 32), neurologiques, cardio-vasculaires, squelettiques, oculaires, uro-génitales et des membres (7).

Les cellules nerveuses paraissent particulièrement sensibles.

- Le stade fœtal : Il correspond à la période allant de la fin de l'organogenèse jusqu'à l'accouchement.

Une exposition à l'alcool au cours de cette période n'entraîne pas de grosse malformation mais peut engendrer des modifications histologiques, altérer la croissance et entraîner des troubles comportementaux à la naissance (7).

2.2.2. Effet sur le SNC en fonction de la période d'exposition :

La mise en place du système nerveux central débute dès la 3ème semaine de gestation. Elle débute par la neurulation primaire qui consiste en la formation du tube neural primitif (33).

Des facteurs inducteurs extrinsèques (acide rétinoïque, follistatine, chordine,...) et les gènes du développement sont impliqués dans l'induction neurale et vont favoriser le développement :

- D'une polarité dorso-ventrale se caractérisant par la présence d'une aire motrice ventrale et sensitive dorsale.
- D'une polarité antéro-postérieure se caractérisant par des modifications de la partie crâniale du tube neural à savoir l'apparition des inflexions cervicale, mésencéphalique et pontique et par la formation des vésicules cérébrales à savoir le prosencéphale (d'où sont notamment issus le thalamus, l'hypothalamus et les deux hémisphères cérébraux), le mésencéphale (qui donnera les pédoncules et les tubercules quadrijumeaux) et le rhombencéphale (d'où sont issus le tronc cérébral et le cervelet).

L'alcool déshydrogénase de classe IV catalyse la synthèse de l'acide rétinoïque. Cette enzyme est inhibée par l'alcool (inhibition compétitive). Chez le fœtus, l'exposition à l'alcool durant cette période est susceptible d'entraîner une importante réduction de la production d'acide rétinoïque et ainsi affecter son développement (34).

Une anomalie de l'induction dorsale sera responsable d'anencéphalie, d'encéphalocèle et de myéloméningocèle (variété de spina bifida avec hernie de la moelle épinière et d'une partie des méninges) (35).

Une anomalie de l'induction ventrale sera responsable d'une agénésie du corps calleux, d'holoprosencéphalie (absence de séparation du télencéphale en deux hémisphères et deux ventricules), de dysplasie septo-optique (35).

- La neurogenèse (c'est à dire la multiplication, la mise en place, la différenciation, la synaptogenèse, la myélogenèse et l'apoptose des cellules nerveuses à partir du neuroépithélium) débute dès le deuxième mois de vie intra-utérine (c'est-à-dire avant la fin de l'organogenèse), par une première phase de prolifération intense (par division mitotique) des cellules de la couche germinative périventriculaire. La trajectoire de migration et la future position du neurone dans le cortex vont être déterminées au cours de cette phase. Une exposition à l'alcool durant cette période peut entraîner une microcéphalie (35).

- La seconde phase de la neurogenèse, la phase de migration neuronale, est un processus long et asynchrone qui débute vers le 3ème mois de vie intra utérine (c'est-à-dire avant la fin de la première phase vers le 4ème mois) pour se terminer vers le 6ème mois de vie intra-utérine. L'exposition à l'alcool durant cette phase induira des anomalies de migration pouvant entraîner la lissencéphalie (aspect « lisse » du cerveau), les pachygyries, les microgyries, des hétérotopies (35).
- La synaptogenèse fait suite à la neurogenèse et se terminera après la naissance de l'enfant. Durant cette phase les connexions vont s'établir entre les neurones.

L'exposition à l'alcool durant cette étape est susceptible d'entraîner une diminution de la densité des épines dendritiques et des connexions corticales aberrantes (35).

La synaptogenèse a une activité inductrice de la myélogénèse.

- La myélinogenèse est spécifique pour chaque région, avec une progression rostro-caudale. Ainsi, le tronc cérébral la démarrera en premier (24ème à 28ème semaine de gestation), et les zones préfrontales se myéliniseront en dernier. L'alcool est responsable d'un retard de myélinisation (35).

Des études animales ont également révélé que l'exposition à l'alcool durant la grossesse entraîne des effets neurotératogéniques au niveau des cellules de Purkinje du cervelet (35, 36). Des effets sur la rétine ont également été observés (37).

Les études en neuropathologie humaine sont nettement plus limitées mais ont permis de repérer des dysgénésies cérébelleuses, des hétérotopies neuronales, des microcéphalies et des agénésies du corps calleux (35, 38).

2.2.3. Influence génétique :

Les études animales ont montré qu'il existe une prédisposition génétique aux effets de l'alcool sur le fœtus. En effet, le stress oxydatif et l'apoptose seraient plus ou moins importants selon le patrimoine génétique de l'individu (39).

Chez l'homme, il a été démontré que, les jumeaux monozygotes ont des profils cliniques assez concordants tandis que ceux des jumeaux dizygotes sont différents (30).

2.3. Effet dose-réponse :

Ce phénomène est difficile à définir chez l'humain. En effet il fait intervenir deux systèmes biologiques différents : la mère et l'unité foeto-placentaire.

De plus la consommation d'alcool est difficile à quantifier, celle-ci étant souvent minimisée, voire niée par la mère.

Ainsi, la plupart des études à ce sujet sont basées sur des expérimentations animales.

Il a été démontré que deux facteurs de consommation peuvent expliquer la profondeur des troubles : la quantité d'alcool consommée par la mère et le mode de consommation (40).

En effet plusieurs études ont montré qu'une consommation d'alcool entraînant un niveau d'alcoolémie maternelle élevé de manière ponctuelle (binje drinking), est d'avantage susceptible de produire d'importants déficits qu'une consommation régulière mais faible (41, 42).

De même, les études montrent qu'à modalité d'administration identique, plus les quantités d'alcool ingérées sont importantes, plus les déficits observés sont importants (43). Il n'existe pas de dose en deçà de laquelle la consommation d'alcool ne présente pas de risque (7).

3. Diagnostic et clinique du SAF :

3.1. Présentation clinique :

Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est un syndrome de déficiences congénitales permanentes dues à une consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse. Il est caractérisé par des retards de croissance, un ensemble caractéristique d'anomalies faciales et des dysfonctionnements du système nerveux central (6, 30).

3.1.1. Retard de croissance :

Le retard de croissance est intra-utérin harmonieux, associant une taille et un poids inférieurs à la moyenne (environ 2 DS) et une microcéphalie (6, 30).

Ce retard de croissance ne sera jamais complètement rattrapé (7).

3.1.2. Dysmorphies crânio-faciales :

Les anomalies faciales se caractérisent par (7, 44):

- Des fentes oculaires étroites en longueur et en hauteur d'orientation anti-mongoloïde avec un épicanthus bilatéral
- Une hypoplasie de la partie moyenne du visage entraînant un aplatissement des maxillaires et des orbites
- Un effondrement de la racine du nez
- Une éversion des narines
- Un phyltrum allongé, convexe en verre de montre
- Une lèvre supérieure fine et étroite
- Des berges palatines latérales proéminentes, avec parfois une fente labio-palatine
- Des oreilles bas-implantées, basculées en arrière
- Un micro-rétrognatisme
- Des cheveux anormalement implantés.

3.1.3. Atteintes neurologiques :

Les atteintes neurologiques sont responsables d'importants troubles des apprentissages. Cette symptomatologie peut être retrouvée même en l'absence de dysmorphie (45).

En périnatal, on retrouve les dysfonctionnements du système nerveux central suivants :

Une hypotonie (46), une désorganisation des rythmes veille/sommeil, une lenteur à la succion, une faiblesse des réactions d'habituation (7)

En grandissant, on observera :

- Un QI réduit qui se situe dans un intervalle allant de la limite de la déficience à niveau moyen faible (47, 48, 49).
- Des troubles du langage, aussi bien sur le versant expressif que réceptif (45, 47, 48, 51). Cependant, il est possible que ces déficits soit imputables au faible niveau des fonctions intellectuelles (51).
- Des troubles de la mémoire et de l'acquisition. Les études ont montré essentiellement des troubles de la mémoire immédiate, les troubles de la mémoire à long terme devant plutôt être attribués à des troubles des acquisitions. Ces troubles des acquisitions concernent surtout les informations verbales (mais l'on constate quand même un déficit pour les informations non verbales) (47, 48, 51, 52).

- Une dyspraxie avec trouble de la coordination visuo-motrice et de la motricité fine (47, 48, 49).
- Des troubles de l'attention. Les enfants SAF présentent des difficultés de concentration, d'organisation, de maintien de l'attention dans le temps, une distractibilité plus importante et des problèmes pour inhiber les réactions impulsives (47, 48, 52, 53). On constate une plus grande difficulté à soutenir une attention visuelle qu'auditive (53).
- Un trouble des fonctions exécutives est constaté dans de multiples tâches. On observe un déficit dans la planification (54, 55, 56), la souplesse de pensée (flexibilité) (54, 57), la formation de concepts (54, 57, 58), la capacité à passer d'un concept à un autre (57, 58), la production rapide de réponses verbales et non verbales (fluence) (57, 59, 60). De plus, alors que les premières études sur les fonctions exécutives présentaient des résultats variables sur la mémoire de travail et sur l'inhibition, des travaux plus récents (55, 57) semblent indiquer qu'il existerait également un déficit de cette fonction. Enfin, il semble que plus la tâche est difficile, plus le déficit est important. Par exemple, on constate une performance moins bonne au test de fluence verbale phonémique (fonction de la lettre alphabétique) que sémantique (fonction de la catégorie) (61).

On observe également bien souvent des difficultés comportementales ou de socialisation pouvant être source de comportements délinquants, de troubles psychiatriques (dépression, toxicomanie), d'isolement. (47, 62)

3.1.4. Anomalies viscérales :

De nombreuses anomalies viscérales ont été décrites chez les patients souffrant de SAF (30):

- Malformations cardiaques à type de Communication inter cavitaire, de transposition des gros vaisseaux, de tétralogie de Fallot.
- Anomalies des membres : camptodactylie, clinodactylie, hypoplasie de l'auriculaire
- Anomalies des articulations : synostose radio-cubitale (empêche la pronosupination), la synostose du carpe
- Anomalies du thorax (pectum excavatum, pectum carinatum)
- Anomalie du rachis : héli vertèbre, syndrome de Klippel-Feil (fusion congénitale de vertèbres cervicales)
- Anomalies cutanées : angiomes, hirsutisme (7), hypoplasie unguéale
- Anomalies urogénitales : aplasie, dysplasie ou hypoplasie rénale, hydronéphrose, duplication urétérale, hypospadias (7).
- Anomalies musculaires : hernie diaphragmatique, hernie ombilicale
- Anomalies ophtalmologiques : strabisme, déficit d'acuité visuelle (secondaire à une hypotrophie des globes oculaires), trouble de la vascularisation rétinienne.
- Anomalies auditives : surdité de transmission, surdité neuro-sensorielle.

3.2. Critères diagnostiques :

Afin de faciliter le diagnostic et d'uniformiser les méthodes, l'Institute of Médecine (IOM) américain, propose une classification (30).

L'IOM reconnaît 5 grandes catégories:

- Les SAF avec confirmation d'alcoolisation fœtale
- Les SAF sans confirmation d'alcoolisation fœtale
- Les SAF partiels avec confirmation d'alcoolisation fœtale
- Les anomalies organiques liées à l'alcool
- Les anomalies neurologiques liées à l'alcool

Les SAF avec confirmation d'alcoolisation fœtale sont des patients présentant:

- Une consommation d'alcool prénatale confirmée
- Une dysmorphie faciale compatible
- Un retard de croissance
- Une anomalie neurologique structurelle et/ou symptomatique.

Les SAF sans confirmation d'alcoolisation fœtale sont des patients présentant :

- Une dysmorphie faciale compatible
- Un retard de croissance
- Une anomalie neurologique structurelle et/ou symptomatique.

Les SAF partiels avec confirmation d'alcoolisation fœtale sont des patients

présentant:

-Une consommation d'alcool prénatale confirmée

-Une dysmorphie faciale compatible

Eventuellement :

-Un retard de croissance

-Une anomalie neurologique structurelle et/ou symptomatique

-Une anomalie cognitive ou comportementale.

Les anomalies organiques liées à l'alcool:

-Une consommation d'alcool prénatale confirmée

-Une anomalie d'un organe dont la recherche a permis de confirmer la nocivité de l'alcool sur son développement (à savoir le cœur, le squelette, le rein, l'œil, l'oreille).

Les anomalies neurologiques liées à l'alcool:

-Une consommation d'alcool prénatale confirmée

-Une anomalie neurologique structurelle et/ou symptomatique, ainsi qu'une anomalie cognitive ou comportementale, sans que cela ne puisse être expliqué par aucune autre étiologie.

4. Historique:

Depuis l'antiquité les effets de l'alcool sur l'enfant à naître ont été observés.

Déjà plusieurs auteurs mettent en garde les femmes contre l'abus de boisson alcoolisée au cours de la grossesse. Dans le livre des juges, l'ange, envoyé par Yahvé à la mère de Samson pour lui annoncer sa grossesse, la met en garde: « Tu es stérile et tu n'as pas eu d'enfant mais tu vas concevoir et tu enfanteras un fils. Désormais, prends bien garde! Ne bois ni vin, ni boisson fermentée, et ne mange rien d'impur. » (1).

Au 18ème siècle en Angleterre, plusieurs médecins du « Royal Collège of Médecine » décrivent les enfants d'alcoolique comme « nés faibles et stupides » (6)

En 1899 Sullivan observe les enfants de femmes alcooliques et retrouve, en caractéristiques communes à ces enfants, un ensemble de malformations congénitales. (63)

En 1968, Lemoine publie la première description clinique des principales anomalies fréquemment observées chez les enfants de femmes alcooliques. (30, 64)

Bien que les auteurs aient répertorié de nombreux troubles physiques et comportementaux communs, cet article n'a pas permis la reconnaissance de ce syndrome.

En 1973, Jones et Smith décrivent en détail un ensemble de malformations précises retrouvées chez les enfants ayant été victimes d'exposition à l'alcool durant la grossesse (2, 30, 65).

Ils regroupent les signes cliniques en une seule et même entité qu'ils baptisent Syndrome d' Alcoolisation Fœtale et fournissent des critères diagnostiques.

En 1978 Clarren et Smith soulignent la diversité des effets de l'alcool sur le fœtus en développement, le SAF n'étant que la forme la plus aboutie des complications possibles. (66)

Ils proposent alors le terme « fetal alcohol effects » (FAE) pour désigner les enfants ayant des incapacités liées à l'exposition prénatale à l'alcool mais qui ne répondaient pas aux critères diagnostiques de SAF.

Cependant ce terme fut problématique. En effet, la définition du FAE est vague ce qui, dans un certain nombre de cas, ne permettait pas de prouver ou de réfuter le diagnostic. De plus ce flou permettant une large interprétation par les cliniciens, le rendait non reproductible et inutile cliniquement.

En effet, à l'exception du phénotype facial complet, aucune autre anomalie physique, cognitive ou comportementale, chez un patient exposé à l'alcool pendant la grossesse, n'est spécifiquement attribuable à cette exposition.

Ainsi, tout changement structurel d'un organe, tout trouble des apprentissages ou tout problème de comportement d'un enfant exposé, quel que soit le diagnostic sous-jacent, pouvait entrer dans cette définition pour peu qu'il y ait eu exposition à l'alcool durant la grossesse.

Cette imprécision a conduit les cliniciens à ne pas tenir compte de l'alcool comme un facteur contribuant aux problèmes des enfants ou, au contraire, à surévaluer la contribution de l'alcool à ces problèmes.

En raison de ces ambiguïtés, Aase suggère en 1995 (67), que le terme FAE soit abandonné en clinique. De plus, il souligne que chaque critère diagnostique de SAF pris indépendamment est non spécifique et que c'est l'ensemble des critères réunis qui permet d'affirmer le diagnostic de SAF.

Suite à ces errements, il est apparu nécessaire d'établir des critères diagnostiques de SAF et des autres phénotypes de l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF).

Deux méthodes se sont ainsi dégagées :

- En 1996, l'Institute Of Médecine (IOM) présente sa classification en 5 catégories qui reste à ce jour la plus couramment admise (30).
- En 2000, Astley et Clarren proposent une nouvelle méthode de diagnostic: « les critères de Washington » (66).

Cette méthode utilise les 4 principales caractéristiques diagnostiques du SAF (un retard de croissance, le phénotype du SAF caractéristique du visage, des lésions du système nerveux et/ou troubles neurologiques et l'exposition à l'alcool in utéro).

Chacun de ces 4 facteurs est classé sur une échelle de 4 points, où 1 représente l'absence d'anomalie sur le critère donné et 4 représente une présentation classique de la pathologie SAF sur le critère donné.

A l'issue de cette évaluation, chaque enfant se voit attribuer un code à 4 chiffres permettant le diagnostic de SAF ou d'une pathologie pouvant être classée ETCAF.

5. Limites actuelles et perspectives:

Bien que l'établissement de critères diagnostiques pertinents par l'IOM constitue un progrès dans le diagnostic du SAF et de l'ETCAF, certains auteurs ont rapidement souligné des limites à leur utilisation (6, 66).

En effet, dans un article (66), Susan ASTLEY souligne que les lignes directrices données par l'IOM sont vagues. Cette méthode ne définit pas le degré de retard de croissance nécessaire pour le diagnostic. Elle ne définit pas le nombre de zones du SNC susceptibles d'être atteintes, ni la sévérité de cette atteinte pour l'attribuer au SAF. Elle ne définit pas exactement la sévérité des anomalies faciales ni le nombre de dysmorphies nécessaires. De ce fait, le diagnostic de SAF ne peut se faire en pratique que par des praticiens expérimentés et habitués à repérer des anomalies parfois ténues.

Aucune échelle d'évaluation, ni aucune donnée quantitative irréfutable ne sont proposées.

En outre, le phénotype cognitivo-comportemental n'est pas explicité, et aucune directive n'est formulée pour l'évaluation de ces difficultés comportementales ou cognitives.

Enfin l'introduction des termes « Anomalies neurologiques liées à l'alcool » et « Anomalies organiques liées à l'alcool » va à l'encontre de l'abandon du terme FAE défini par Aase en 1995 (67). Le remplacement de l'ancien terme par deux nouveaux ne permettant toujours pas, de faire le lien entre les troubles et l'exposition à l'alcool.

Le système Washington a tenté de pallier à ces défauts. Cette méthode fournit des avancées notables comme la mise au point d'outils permettant de mesurer les caractéristiques faciales, la normalisation des mesures et la consignation des procédures diagnostiques dans un manuel.

Ces avancées permettent au soignant inexpérimenté dans ce domaine de reconnaître plus aisément ces malades.

Néanmoins, plusieurs auteurs (6), s'ils reconnaissent bien volontiers les apports du système de Washington, soulignent tout de même ces défauts.

En effet, s'il est extrêmement précis dans la caractérisation diagnostique (256 codes, 22 catégories diagnostiques possibles), ce système est du même coup source de confusion le rendant incommode pour une utilisation de routine.

De plus les critères de Washington souffrent également d'ambiguïtés. Les notes à attribuer le sont en fonction d'un découpage de caractéristiques qui ne correspond peut être pas aux divisions véritables (par exemple, les seuils choisis pour les troubles de la croissance ne sont pas justifiés par les auteurs et semblent relativement arbitraires). Enfin le risque persiste d'intégrer dans ce système des patients souffrant d'une pathologie n'ayant rien à voir avec une alcoolisation prénatale.

En conséquence nous n'avons pas à l'heure actuelle de méthode diagnostique suffisamment spécifique, reproductible et simple d'utilisation.

Cette carence peut conduire à un retard de prise en charge, une carence de soins ou, à l'inverse, à l'administration de soins inappropriés voire nocifs.

Sur le plan de la santé publique, les erreurs de classification diagnostique conduisent à des évaluations inexactes de la prévalence du syndrome.

Ces estimations inexactes compromettent la juste adaptation des efforts des services sociaux, éducatifs et médicaux à cette population à haut risque et nuisent à l'évaluation correcte des outils de prévention.

Enfin, sur le plan de la recherche, les erreurs de classification diagnostique réduisent la capacité à détecter des contrastes cliniquement significatifs entre les groupes et empêchent toute comparaison valable entre les résultats des différentes études.

Afin de palier à ces carences, d'autres approches diagnostiques sont à l'étude. Il est actuellement envisagé de rechercher si les patients atteints d'ETCAF présentent un profil neuro-comportemental spécifique.

Ainsi de nombreuses études ont déjà permis de constater de multiples déficits neuro-comportementaux chez les patients ETCAF (comme nous l'avons vu précédemment):

- Une déficience intellectuelle globale
- Un déficit dans la capacité d'apprentissage et de mémorisation
- Des troubles du langage
- Des troubles dyspraxiques
- Des troubles de l'attention
- Des troubles des fonctions exécutives
- Des troubles du comportement

Néanmoins, ces déficits se retrouvent chez beaucoup d'autres enfants n'ayant pas été exposés à l'alcool durant la grossesse. Il serait donc intéressant d'étudier plus finement le fonctionnement neuro-cognitif de ces patients et de déterminer s'il existe un profil particulier de ces déficits.

Une comparaison du profil neuro-cognitif de ces enfants touchés par l'ETCAF à celui d'enfants présentant des caractéristiques cliniques similaires mais n'ayant pas été exposés à l'alcool au cours de la grossesse pourrait être réalisée et ainsi déterminer s'il existe une spécificité de ces déficits.

Quelques études ont cherché à comparer ces deux populations et malgré quelques résultats encourageants, aucune différence suffisamment importante n'a pu être mise à jour pour permettre d'améliorer la spécificité du diagnostic (68, 69, 70, 71, 72, 73). Néanmoins ces études étant encore très peu nombreuses et explorant de manière très partielle les déficits neuro-comportementaux, il reste encore de nombreuses pistes de recherche afin de déterminer l'existence ou non d'un profil neuro-comportemental spécifique de l'exposition fœtale à l'alcool.

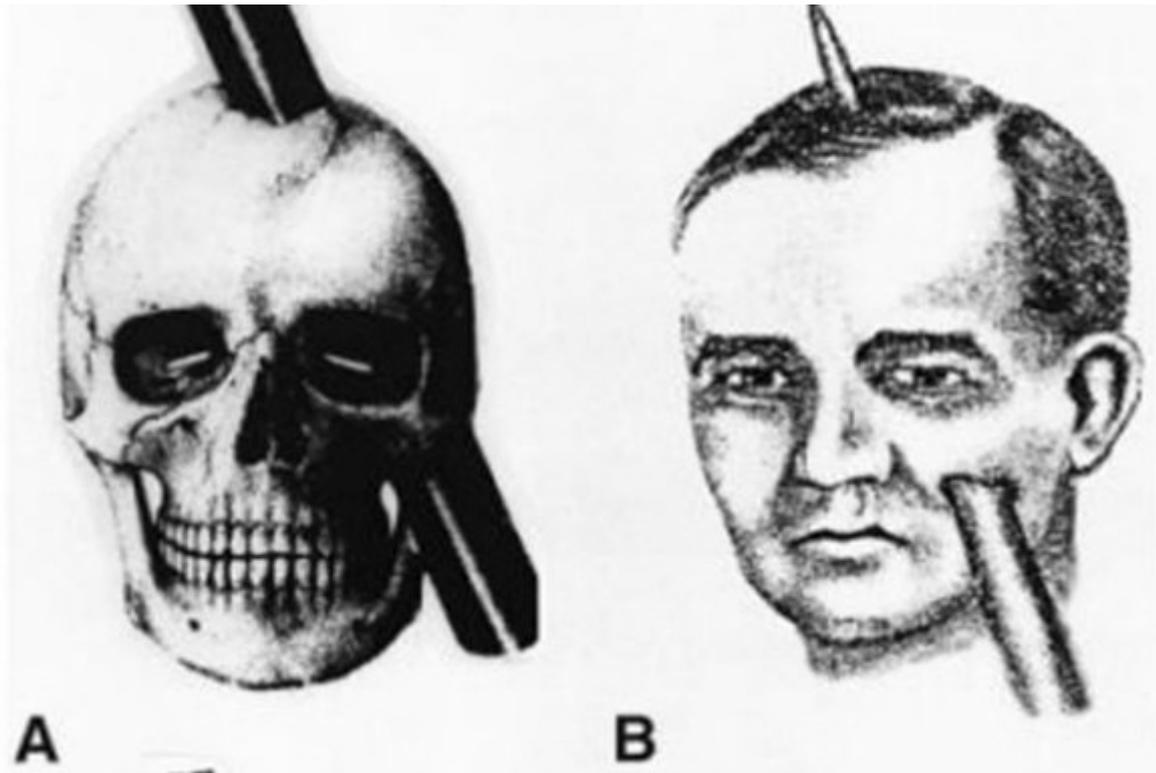
A ce jour, la piste la plus prometteuse semble concerner les fonctions exécutives.

6. Les fonctions exécutives:

Le terme de « fonctions exécutives » correspond à l'ensemble des fonctions cérébrales permettant la réalisation d'une tâche à travers la définition d'un but (final ou partiel), d'une stratégie, du contrôle de la mise en œuvre et du résultat, de la correction d'éventuelles erreurs (74).

La littérature médicale évoque pour la première fois les fonctions exécutives (sans en mentionner le terme) en 1868, à l'occasion de la publication de l'observation du cas de Phineas Gage par le Dr Harlow (74).

Phineas Gage était un ouvrier des chemins de fer qui fut victime d'une perforation de la boîte crânienne et de la partie antérieure du cerveau.



Il fut soigné et, à l'exception d'une perte totale de la vue de l'œil gauche, il ne présenta aucun déficit sensoriel ni moteur.

En revanche peu de temps après l'accident, on constata une modification radicale de son comportement.

De la fin du XIX^{ème} siècle au début du XX^{ème} siècle, des observations de cas similaires furent publiées et permirent la description des troubles comportementaux et de la personnalité, secondaires à une atteinte cérébrale.

On observa que les lésions des régions frontales orbitaires étaient le plus souvent en cause (74).

D'autres auteurs décrivirent également des modifications de la personnalité chez les patients souffrant de tumeurs cérébrales frontales(74).

Ces études de cas conduisirent à la constitution d'une longue liste de troubles du comportement observables chez les patients présentant des lésions frontales.

A partir des années 1930, les médecins cherchèrent à identifier les déficits cognitifs spécifiquement attribuables aux atteintes frontales.

Pour ce faire, ils utilisèrent généralement des batteries de tests psychométriques afin de confronter les patients cérébro-lésés à un groupe de témoins sains.

Ces études se sont avérées malgré tout peu fructueuses, les hypothèses, formulées a priori quant aux capacités cognitives engagées dans les tâches, étant souvent peu précises voire inexistantes dans les premiers travaux (74).

Il faudra attendre les années 60, pour voir apparaître les premiers tests considérés comme spécifiques de tel ou tel aspect de l'activité cognitive frontale.

Ces tests ont permis de mettre en lumière des difficultés de planification, d'inhibition, d'élaboration conceptuelle et de flexibilité mentale chez les malades (74).

A partir de ces découvertes, plusieurs auteurs vont chercher à modéliser le fonctionnement frontal et à expliquer son rôle dans la cognition.

6.1. Le modèle de Luria :

Luria, en 1966, sera le premier à proposer un modèle théorique du fonctionnement frontal.

Il postule que les fonctions sous-tendues par le lobe frontal permettent un contrôle inhibiteur sur le reste de l'encéphale et que les patients fronto-lésés sont particulièrement perturbés dans certaines conditions nécessitant la détermination d'un but, une planification préalable, la réalisation d'un plan et une vérification notamment dans les situations non-familiales (74, 75).

Pour lui, le lobe frontal se compose de trois sous unités, chacune responsable de fonctions distinctes.

La région prémotrice a pour fonction d'assurer la fluidité de l'activité.

La région dorso-latérale assure la décision d'action ainsi que sa planification et son contrôle

La région médio-basale assure la régulation des interférences et de l'affectivité.

Ainsi, pour Luria il n'existerait pas un, mais des syndromes frontaux, possédant chacun une présentation clinique différente selon la région touchée (74).

Vers la fin des années 1980 et le début des années 1990, on s'aperçut également que ces perturbations frontales pouvaient affecter d'autres dimensions cognitives (en plus de la planification, de l'inhibition, de l'élaboration conceptuelle et de la flexibilité mentale) n'intervenant pas directement dans les processus exécutifs comme la mémoire (74).

A partir de cette découverte, d'autres modèles sont développés en s'appuyant sur des études animales et suggèrent que le cortex préfrontal engage une « mémoire de travail ».

6.2. Le modèle de Fuster :

Fuster tout d'abord propose un modèle dans lequel le rôle du cortex pré-frontal est d'unifier, de structurer et de maintenir dans le temps les différents éléments d'une action nouvelle et complexe (74, 75, 76).

Selon Fuster cette intégration temporelle est assurée par 3 fonctions:

- Une mémoire à court terme permettant de confronter la situation actuelle aux expériences précédentes.
- Une fonction de planification permettant de créer des programmes d'action et d'anticiper sur les évènements.
- Une fonction d'inhibition des interférences (habitudes, interférences externes).

6.3. L'apport de Goldman-Rakic :

A la différence du modèle de Fuster, Goldman-Rakic suggère qu'il n'existe pas une seule mais plusieurs mémoires de travail représentées dans des aires cérébrales frontales différentes et spécialisées en fonction du type d'informations à traiter (74).

D'autres auteurs chercheront à modéliser les mécanismes cognitifs. C'est en proposant ces modèles cognitifs que le terme anatomique de « fonctions frontales » a été remplacé par le terme de « fonctions exécutives » (77).

Cette dénomination soulignant l'aspect fonctionnel fut préférée à la dénomination « anatomique » en raison de l'observation de déficits dans des pathologies non-frontales.

6.4. Le modèle de Shallice :

Shallice va chercher à comprendre le rôle de l'attention dans l'action.

Il postule que si de nombreuses actions sont réalisables sans y prêter attention, d'autres en revanche nécessitent l'inhibition d'un comportement dominant ou une planification (74).

Pour introduire cette notion, il propose un modèle en trois composantes: les schémas d'action, le gestionnaire de conflit et le système de supervision attentionnelle (SAS) (74, 75).

L'action serait ainsi effectuée sous la dépendance de schémas d'action sur-appris.

Le gestionnaire de conflit et le SAS assureraient la régulation de l'action.

Dans les situations familières, le gestionnaire de conflit permettrait d'affecter une priorité à un schéma d'action en cas de conflit entre deux schémas nécessitant les mêmes ressources.

Dans les situations non-familiales, le SAS interviendrait afin d'analyser la situation, programmer un nouveau schéma d'action, contrôler son exécution en temps réel et vérifier que le but fixé a bien été atteint. Ce système superviseur inclurait différents processus exécutifs et dépendrait particulièrement des régions préfrontales.

Selon cette approche, l'activation des fonctions exécutives serait surtout nécessaire dans les situations où les schémas d'action automatisée ne permettraient pas une action adaptée.

Shallice a également cherché à préciser l'organisation du SAS en s'appuyant sur les tests mesurant les fonctions exécutives, l'imagerie et les études analysant les relations entre les sites lésés et les troubles cognitifs.

Cette étude oriente vers un fractionnement du système de supervision.

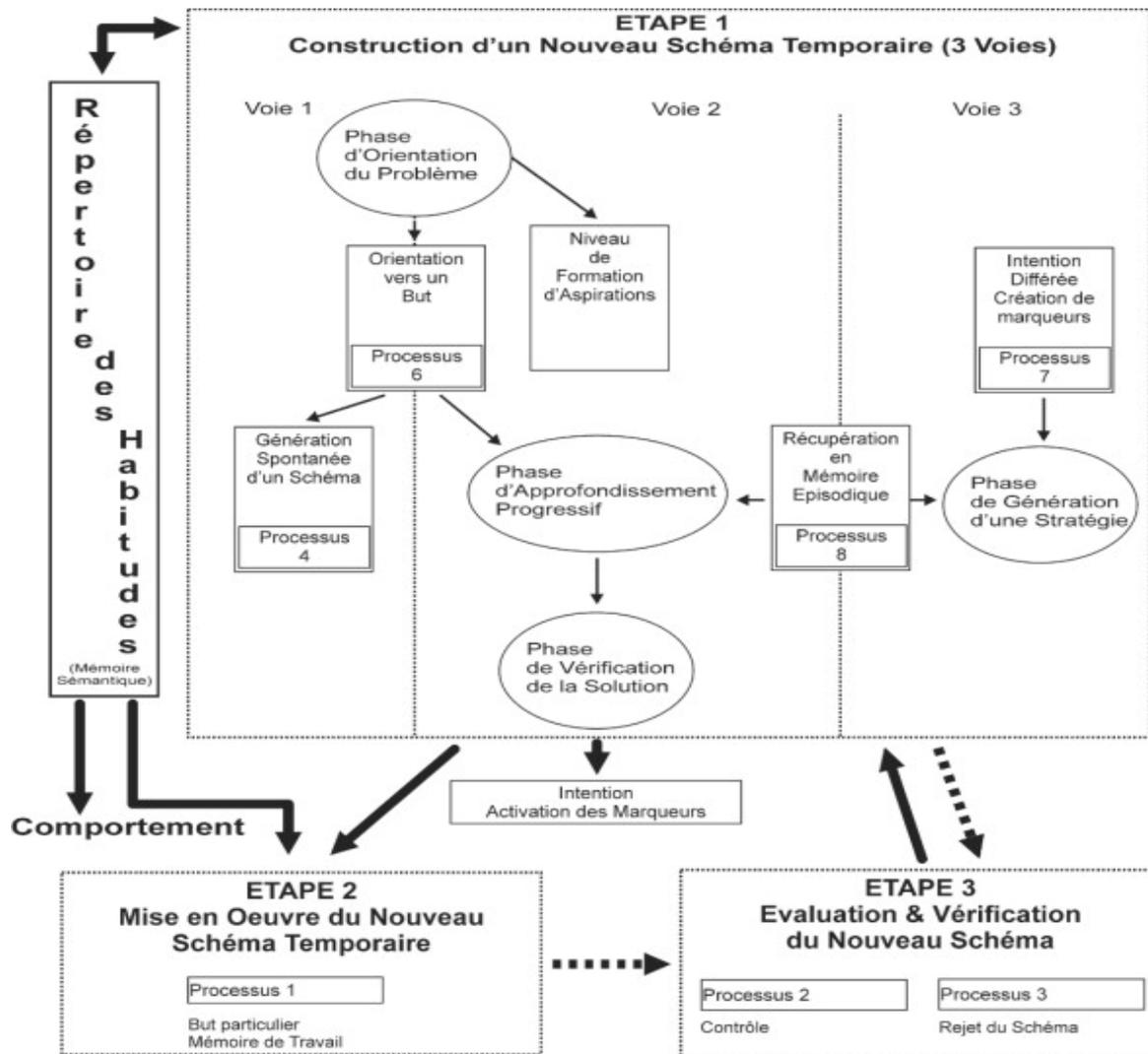
Selon lui le SAS met en jeu 8 processus intervenant au sein de 3 étapes (74, 77).

L'étape 1 étant celle de l'élaboration d'un schéma temporaire d'action.

L'étape 2 celle de la mise en œuvre de ce schéma.

L'étape 3 servant quant à elle à évaluer le schéma élaboré, d'en détecter les éventuelles erreurs et à l'issue de ces vérifications de le rejeter ou de le remanier.

Ce modèle reste, de l'aveu même de l'auteur, théorique et nécessite un travail de validation. Ce modèle suggère en effet un fractionnement du SAS dont les lignes directrices ne font actuellement pas l'unanimité (74, 77).



Modèle de fractionnement du système attentionnel de supervision proposé par Shallice et Burgess

6.5. L'apport de Stuss :

De son côté, Stuss reprend le concept de supervision attentionnelle mais le fractionne en au moins trois grands processus intervenant chacun dans le fonctionnement exécutif : l'activation (permettant la mobilisation des ressources sur une tâche particulière), le maintien (permettant la sélection des réponses) et le contrôle (permettant la discrimination cible/distracteur) (74).

Ainsi, il observe qu'à chaque région du lobe frontal où se situe une lésion, correspond une perturbation spécifique du processus exécutif : les lésions frontales médianes supérieures entraînent des troubles d'activation, les lésions latérales gauches entraînent des troubles du maintien, les lésions latérales droites entraînent des troubles du contrôle (77, 78).

6.6. L'apport de Miyake :

Miyake, de son côté, a cherché à savoir dans quelle mesure les fonctions exécutives sont dissociables. Pour ce faire il a étudié la mise à jour de l'information (permettant la modification du contenu de la mémoire de travail en fonction d'entrées nouvelles), la flexibilité (permettant le passage volontaire d'un processus cognitif à un autre) et l'inhibition (permettant d'écarter les informations non pertinentes). Il en ressort que ces trois fonctions sont clairement séparables mais pas complètement indépendantes.

Ces résultats traduisent ce que Miyake appelle « l'unité et la diversité des processus exécutifs ». En clair, chaque fonction exécutive contribue de manière différente à la performance face aux tâches exécutives, mais leur optimisation nécessite un bon fonctionnement des autres fonctions (79).

Ainsi, la performance au « Wisconsin Card Sorting Test » était très fortement liée à la fonction de flexibilité, la performance à la « Tour de Hanoi » à la fonction d'inhibition, celle à la « tâche de génération aléatoire » aux fonctions de mise à jour et d'inhibition, et la performance à l'« operation span task » à la fonction de mise à jour. Par contre la performance en double tâche n'était liée à aucune de ces trois fonctions suggérant que l'attention divisée serait une autre fonction exécutive, distincte de celles précédemment décrites (79).

Malgré ces évolutions théoriques, de nombreuses épreuves utilisées en pratique clinique engagent des processus périphériques trop différents (langage, dimensions visuelles, aspects moteurs...) pour renseigner utilement sur l'architecture cognitive (par exemple des déficits dissociés peuvent être liés à une atteinte sélective des processus périphériques) et autoriser des conclusions définitives sur les modèles théoriques.

6.7. Les travaux du GREFEX :

Comme nous le voyons, si le rôle de ces fonctions exécutives semble globalement universellement admis, leur nombre est variable d'un auteur à l'autre et les théories visant à mettre en lumière les mécanismes de mise en jeu de l'une avec l'autre reste encore à démontrer.

Le GREFEX (Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives) définit les fonctions exécutives ainsi:

« Fonction de direction » permettant, lors de la réalisation d'une tâche, la définition d'un but ou des objectifs à atteindre, d'une stratégie pour y parvenir, le contrôle de sa mise en œuvre et des résultats » (74).

Elles impliquent les structures préfrontales et sous-corticales en interaction avec l'ensemble des aires associatives. Ces fonctions sont non spécifiques mais essentielles à tout comportement dirigé, autonome et adapté. L'ensemble des troubles secondaires à ces dysfonctionnements est regroupé sous le terme de syndrome dysexécutif.

Du fait de la multiplicité des présentations cliniques possibles, le syndrome dysexécutif a longtemps été négligé et mal défini. Néanmoins l'importance de ces fonctions exécutives a été progressivement reconnue, notamment par leur impact sur la qualité et la réussite de la réadaptation après une atteinte neurologique.

L'intérêt nouveau quant à la compréhension et à l'exploration de ces fonctions a souligné la nécessité de leur évaluation correcte.

Pour ce faire le GREFEX a été créé et a cherché à isoler et définir clairement les différentes composantes du syndrome dysexécutif puis à proposer une méthode normalisée d'exploration des fonctions exécutives.

Ainsi il décompose le syndrome dysexécutif en deux entités (74):

-Le syndrome dysexécutif comportemental

-Le syndrome dysexécutif cognitif à travers l'ensemble de ses composantes :

- La capacité d'inhibition des processus automatiques
- La rapidité perceptivo-cognitivo-motrice (délai entre la perception d'un stimulus et la mise en route d'un processus cognitif ou moteur adapté)
- La capacité de coordination de deux tâches simultanées
- La flexibilité mentale « spontanée » (capacité de produire des idées ou des réponses suite à une question simple)
- La flexibilité mentale « réactive » (capacité de déplacer son attention d'une classe de stimuli à une autre)
- La capacité de déduction de règles et d'élaboration conceptuelle
- La capacité de mise en place d'une stratégie

Dans un second temps, une méthode normative a été élaborée afin d'explorer de manière indépendante et standardisée les différentes composantes de ce syndrome.

7. Les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité :

Selon la classification internationale du DSM-IV, le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), se caractérise essentiellement par « un mode persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité/impulsivité, plus fréquentes et plus sévères que ce que l'on observe habituellement chez des sujets de même niveau de développement.

Ce trouble entraîne une gêne fonctionnelle significative dans plusieurs domaines et une nette interférence avec le fonctionnement scolaire et social » (80).

7.1. Epidémiologie :

Le TDAH, représente le trouble psychopathologique le plus fréquent chez l'enfant d'âge scolaire, avec une prévalence de 5,29% (81).

Ce taux de prévalence est nettement plus élevé chez les garçons que chez les filles, et chez les enfants que chez les adolescents (81).

7.2. Critères diagnostiques du TDAH :

Selon le DSM-IV, le diagnostic de TDAH nécessite (80) l'association de A, B, C, D, E

A) La présence soit de (a) soit de (b)

- a. Six des symptômes suivants d'inattention(ou plus) ont persisté pendant au moins six mois, à un degré qui rend le sujet inadapté et ne correspond pas à son niveau de développement :

Inattention :

- Ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie
- A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux
- Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement
- Souvent ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (sans que cela soit dû à un comportement d'opposition ou à une incapacité à comprendre les consignes)
- A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités
- Souvent évite, a en aversion ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu
- Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (jouets, cahiers de devoirs, crayons, livres ou outils, ...)
- Se laisse facilement distraire par des stimuli externes
- A des oublis fréquents dans la vie quotidienne

- b. Six des symptômes suivants d'hyperactivité-impulsivité (ou plus) ont persisté pendant au moins six mois à un degré qui rend le sujet inadapté et ne correspond pas à son niveau de développement :

Hyperactivité

- Remue souvent les mains ou les pieds, ou se tortille sur son siège
- Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est censé rester assis
- Souvent court ou grimpe partout dans des situations où cela est inapproprié
- A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir
- Est souvent « sur la brèche » ou agit comme s'il était « monté sur ressorts »
- Parle souvent trop

Impulsivité

- Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée
- A souvent du mal à attendre son tour
- Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (fait irruption dans les conversations ; dans les jeux ; ...)

- B) Certains des symptômes d'hyperactivité-impulsivité ou d'inattention ayant provoqué une gêne fonctionnelle étaient présents avant l'âge de 7 ans.

- C) Une certaine gêne fonctionnelle liée aux symptômes est manifeste dans deux ou plus de deux types d'environnement différents (à l'école ou au travail ; à la maison ; ...).

- D) Une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel est évidente.

- E) Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'un trouble envahissant du développement, d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (trouble de l'humeur ; trouble anxieux ; trouble dissociatif ; trouble de la personnalité ; ...).

Cette définition fait parfaitement rentrer les patients SAF dans le cadre diagnostique des TDAH.

7.3. Caractéristiques cliniques :

L'enfant qui souffre de TDAH, souffre de difficultés précoces et durables, qui touchent trois domaines : déficit d'inattention, impulsivité et hyperactivité (82).

- Le déficit de l'attention se caractérise par une incapacité à maintenir une attention soutenue. Les enfants entament successivement plusieurs activités sans jamais prendre le temps d'en terminer aucune. Les activités nécessitant des efforts de concentration importants majorent ces troubles. On observe également une plus grande distractibilité aux stimuli visuels ou sonores. Cette incapacité à écouter, à dialoguer ou à assimiler les règles d'un jeu engendre des difficultés d'intégration.
- L'impulsivité se traduit par une précipitation dans les travaux scolaires ou les situations sociales. Les enfants répondent aux sollicitations avant que l'énoncé des instructions soit achevé commettant ainsi des erreurs. Ils prennent la parole sans autorisation, parlent sans réfléchir et sans autocensure. Ils apparaissent ainsi souvent comme malpolis. Par ailleurs, ils n'anticipent pas non plus les conséquences de leurs actes.
- L'hyperactivité correspond à une activité motrice excessive. L'enfant ne peut rester assis, ne cesse d'aller et venir, son besoin de bouger est incessant. Il est intolérant à la situation de repos. Il est turbulent et animé de mouvements inutiles ou inadéquats.

Ces troubles de l'attention, sont souvent associés à d'autres troubles.

En effet, on observera des troubles d'apprentissage, des troubles des conduites, des troubles de l'humeur et des troubles anxieux (82, 83).

Enfin, les études ont montrées des déficits des fonctions exécutives chez les patients TDAH (82, 84).

Par contre, on constate une efficacité intellectuelle globale dans la norme (82).

On constate donc que, malgré quelques différences, le profil neurocomportemental des enfants souffrants de TDAH est similaire à celui d'enfants SAF et cela même en l'absence d'exposition à l'alcool. Une confusion diagnostique peut donc exister entre ces deux entités dans les cas où l'enfant ayant subi une exposition prénatale à l'alcool ne présente pas tous les critères cliniques du SAF.

MATERIEL ET METHODE

1. Objectifs de l'étude :

Afin de faciliter le diagnostic des patients atteints d'un syndrome d'alcoolisation foetale, il serait intéressant de déterminer s'il existe un phénotype particulier et spécifique des fonctions exécutives chez les patients atteints d'un ETCAF. L'existence d'un tel phénotype permettrait d'orienter plus facilement et plus précisément le diagnostic lorsqu'un doute subsiste.

Pour ce faire une étude prospective visant à déterminer puis à comparer les profils exécutifs de deux populations pédiatriques différentes de par leur exposition ou non à l'alcool durant la gestation, mais présentant un profil neurocomportemental similaire, sera réalisée.

Les objectifs de cette étude sont donc de :

- Définir précisément les fonctions exécutives.

- D'établir une méthode d'exploration des fonctions exécutives pour une population pédiatrique.

- Appliquer cette méthode aux patients suivis au CAMSP d'Aulnoye-Aymeries afin de réaliser un travail préliminaire à une étude de plus grande ampleur.

- D'évaluer cette méthode à posteriori, afin de la modifier si nécessaire, avant de réaliser une étude plus importante.

2. Inclusion des patients :

2.1. Critères d'inclusion :

- Des enfants de 6 à 12 ans et 364 jours, présentant un ETCAF (diagnostic établi selon les critères de l'IOM, par les médecins du CAMSP)
- Des patients de la même tranche d'âge, présentant un trouble hyperactif avec déficit de l'attention, sans notion d'exposition prénatale à l'alcool (diagnostic établi selon les critères du DSM IV, par les médecins du CAMSP).

2.2. Critères d'exclusion :

- La présence d'un QI < 70. Un déficit cognitif trop important pourrait induire des performances trop faibles aux différents tests et ce même en l'absence de trouble exécutif.
- Des troubles visuels ou auditifs, incompatibles avec la réalisation des tests.
- Des antécédents de maladie neurologique ou psychiatrique (autre que celle des critères d'inclusion).
- Une maîtrise insuffisante de la langue.
- Un refus des tuteurs légaux de participer à l'étude.
- Une microcéphalie (en raison des atteintes exécutives connues dans la microcéphalie).

3. Les données sociodémographiques :

Nous retenons des données démographiques (âge, sexe, prématurité) et sociale (placement en famille d'accueil).

4. Création d'une batterie d'épreuves :

De nombreuses batteries de tests ont été développées afin d'étudier, de façon plus ou moins complète, les fonctions exécutives.

Toutes ces batteries proposent différents tests explorant chacune de ces fonctions, mais aucune ne présente de manière claire et standardisée de méthode d'étude.

Depuis quelques années, le Groupe de REflexion sur les Fonctions EXecutive s'est créé pour établir une synthèse de l'ensemble des travaux réalisés dans ce domaine, afin de clairement définir les différentes fonctions exécutives et finalement proposer une méthode d'exploration de ces fonctions.

Ainsi, comme nous l'avons vu plus haut, le GREFEX décompose le syndrome dysexécutif en deux entités (74):

-Le syndrome dysexécutif comportemental (perturbations observées au cours de l'examen clinique direct du comportement du patient ou à travers un hétéro-questionnaire).

-Le syndrome dysexécutif cognitif (perturbations observées aux tests examinant les performances des processus exécutifs) à travers l'ensemble de ses composantes :

La capacité d'inhibition

La rapidité perceptivo-cognitivo-motrice

La capacité de coordination de deux tâches simultanées

La flexibilité mentale « spontanée »

La flexibilité mentale « réactive »

La capacité de déduction de règles et d'élaboration conceptuelle

La capacité de mise en place d'une stratégie

Afin d'explorer complètement les fonctions exécutives, il convient donc d'explorer chacune de ces composantes et sous composantes.

La batterie de tests proposée par le GREFEX n'étant pas compatible avec l'évaluation d'une population pédiatrique, nous avons élaboré notre propre méthode, inspirée de celle du GREFEX, en substituant les tests proposés et non validés, par des tests équivalents mais ayant obtenus une validation pour la tranche d'âge concernée par notre population.

4.1. Evaluation du syndrome dysexécutif comportemental :

Le questionnaire ISDC, développé par le GREFFEX, n'étant pas adapté à une population pédiatrique, nous avons utilisé le questionnaire de Connors.

4.2. Evaluation du syndrome dysexécutif cognitif :

- La capacité d'inhibition des processus automatiques a été explorée à l'aide du **test cogner/frapper (tests NEPSY)** (en substitution au test de stroop).

Dans la première partie de cette tâche, l'enfant doit répondre avec sa main dominante à un stimulus produit par l'examineur (cogner : poing fermé posé contre la table) par un autre geste (frapper : paume posée à plat sur la table), et inversement.

Quinze items sont proposés. On décompte les bonnes réponses à la fin de l'exercice. Dans la seconde partie, l'association change : lorsque l'examineur cogne, l'enfant doit poser (poing fermé posé de côté sur la table) et inversement. De plus, une composante de type "Go/No-Go" est ajoutée : il ne faut rien faire quand l'examineur frappe. Quinze nouveaux items sont alors administrés. La cotation se fait de manière identique.

A l'issue de ce test, une note totale est calculée. Cette note permet, en fonction de l'âge du patient, de le classer dans la tranche de population ayant des performances comparables

- La rapidité perceptivo-cognitivo-motrice et la flexibilité mentale « réactive »

a été examinée par **le test des petits hommes verts** (en substitution au trail-making test).

Lors de ce test, le patient doit compter sur un livret test des petits hommes verts et passe à plusieurs reprises d'un comptage à l'endroit à un comptage à rebours (indiqué par des flèches) sans perdre le chiffre auquel il est parvenu.

On chronomètre le temps mis par l'enfant pour traiter chaque item.



L'enfant réalise cet exercice sur 7 planches différentes et donne le nombre final au bout de chacune des planches.

A l'issue de cet exercice, on note :

Le nombre total d'items corrects(I)

Le temps total pour les items corrects (J)

Le nombre total de changements de sens pour les items corrects (K)

Et surtout on calcule la note de temps pour le test des petits hommes verts (L)

$(L=J/K)$

Cette note L est comparée à celle obtenue par une population de la même tranche d'âge. Un pourcentage correspondant à la proportion d'enfants d'une même tranche d'âge ayant une performance inférieure ou équivalente à celle du patient testé, est alors obtenu.

Ce pourcentage permet d'estimer la flexibilité mentale « réactive » du patient (allant de supérieur à très faible).

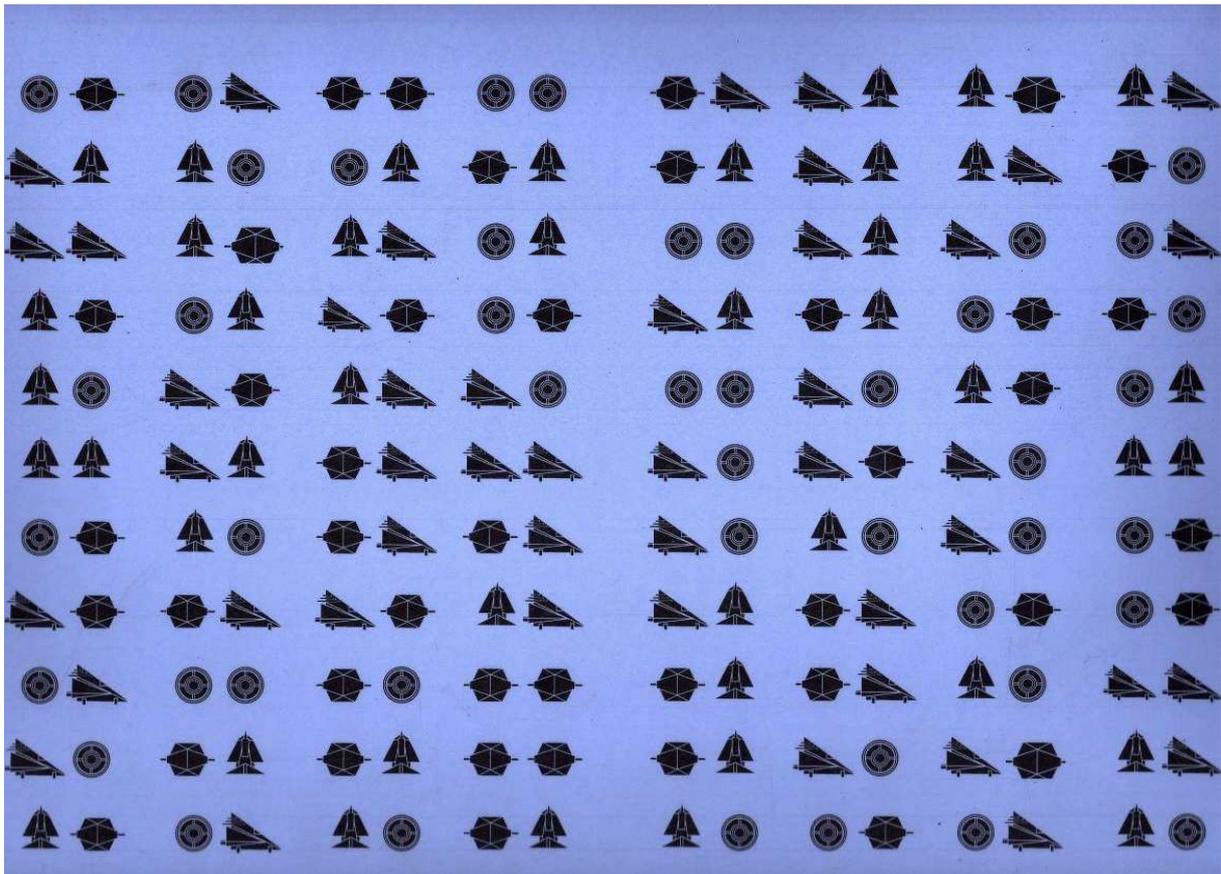
- La capacité de coordination de deux tâches simultanées a été étudiée par le test **faire deux choses à la fois (batterie TEA-CH)** (en substitution à la double tâche de BADDELEY).

Ce test nécessite de réaliser deux tests préalables

- a) La recherche dans le ciel.

C'est une épreuve chronométrée en deux parties.

Dans la première partie, l'enfant doit retrouver le maximum de paires de vaisseaux « cibles » (identiques entre eux), sur une planche remplie de paires de vaisseaux « distracteurs » (différents l'un de l'autre).



La seconde partie ne contient pas de distracteur. Le patient doit entourer le plus vite possible toutes les paires de vaisseaux qu'il trouve. Cette partie servant à évaluer le contrôle moteur du patient.

A l'issue de ces tests ont obtenu :

Le temps (en seconde) pour la première partie (A)

Le nombre de cibles encerclées pour la première partie (B)

Le temps de recherche par cible de la première partie (C) $(C=A/B)$

Le temps (en seconde) de la deuxième partie (D)

Le nombre de cibles encerclées de la deuxième partie (E)

Le temps de recherche par cible de la deuxième partie (F) $(F=D/E)$

Enfin, on calculera une « note d'attention de recherche dans le ciel » (G) ($G=C-F$)

Cette note est le reflet de « l'attention sélective » du patient, débarrassée de toute lenteur imputable à une dyspraxie.

Cette note G est comparée à celle obtenue par une population de la même tranche d'âge. Un pourcentage correspondant à la proportion d'enfants d'une même tranche d'âge ayant une performance inférieure ou équivalente à celle du patient testé est alors obtenu.

Ce pourcentage permet d'estimer la capacité d'attention sélective du patient (allant de supérieur à très faible).

b) Les coups de fusil.

Dans cette épreuve, une bande son est diffusée et les enfants doivent compter le nombre de coups de fusil qu'ils entendent. Dix parties se succèdent. Au terme de chacune de ces parties l'enfant donne le nombre de tirs qu'il a compté.

A la fin de l'épreuve, on compte le nombre de parties correctes (H).

Cette note H est comparée à celle obtenue par une population de la même tranche d'âge. Un pourcentage correspondant à la proportion d'enfants d'une même tranche d'âge ayant une performance inférieure ou équivalente à celle du patient testé, est alors obtenu.

Ce pourcentage permet d'estimer la capacité d'attention soutenue du patient (allant de supérieur à très faible).

Cette épreuve témoigne de la capacité d'attention soutenue du patient

A l'issue de ces deux épreuves, on réalise une épreuve intercurrente (les petits hommes verts) puis on réalise l'épreuve « faire deux choses à la fois » à proprement parler.

Cette épreuve combine les tests « recherche dans le ciel » et « coups de fusil ». Les enfants doivent dans le même temps trouver des paires de vaisseaux identiques et compter les coups de fusil. L'épreuve se termine lorsque l'enfant a fini de chercher les vaisseaux.

A l'issue de cette épreuve, on calcule :

Le pourcentage de bonnes réponses aux coups de fusil (O)

Le temps moyen par cible (R) selon les mêmes méthodes que lors des deux tests précédents.

Ces deux valeurs permettent de calculer le « temps pondéré par cible » (S)

($S = R/O$).

Ce temps pondéré par cible est alors soustrait au temps par cible de la première partie de l'épreuve « recherche dans le ciel », nous donnant ainsi

Le coût de la double tâche (T) ($T = S - C$).

Cette note T est comparée à celle obtenue par une population de la même tranche d'âge. Un pourcentage correspondant à la proportion d'enfants d'une même tranche d'âge ayant une performance inférieure ou équivalente à celle du patient testé, est alors obtenu.

Ce pourcentage permet d'estimer la capacité de coordination de deux tâches simultanées du patient (allant de supérieur à très faible).

- la flexibilité mentale « spontanée » a été étudiée à l'aide d'un **test de fluence verbale** (version NEPSY) (en substitution au test de fluence verbale version de Cardebat)

Dans la condition sémantique, l'enfant doit évoquer, en 1 minute, le plus grand nombre possible de noms d'animaux puis de noms de choses en rapport avec la nourriture et la boisson.

Dans la condition phonémique, il s'agit d'évoquer le plus possible de mots commençant par la lettre s puis par la lettre m.

Le nombre total de mots évoqués pour chaque condition ainsi que pour toutes conditions confondues sera calculé.

La note totale brute calculée est ensuite convertie en note standard en fonction de l'âge de l'enfant.

Cette note standard permet alors d'estimer la flexibilité mentale « spontanée » du patient (allant d'excellent à pathologique).

- La capacité de déduction de règles et d'élaboration conceptuelle n'a pas pu être testée. En effet, aucun test validé dans notre population n'a pu être trouvé pour remplacer le « Modified Card Sorting Test ».

- La capacité de planification, de mise en place d'une stratégie sera évaluée par **le test de la tour** de la NEPSY.

Il s'agit de reproduire une configuration de 3 boules de couleurs différentes disposées sur un support à 3 tiges de tailles différentes, représentée sur une image.

L'enfant ne peut déplacer qu'une boule à la fois et ne doit pas mettre de boule hors du support. Une fois la boule lâchée, un déplacement est décompté.

L'enfant ne peut placer plus d'une boule sur la petite tige et plus de deux sur la moyenne.

Vingt items, de complexité croissante, sont proposés: le nombre minimum de mouvements nécessaires variant de 1 à 7.

Un point étant attribué pour chaque configuration correctement reproduite, nous obtenons ainsi une note brute qui est convertie en fonction de l'âge du patient en note standard permettant ainsi la comparaison entre des patients d'âge différent. Cette note standard permet alors d'estimer la capacité de planification du patient (allant d'excellent à pathologique).

5. Recueil, saisie et analyse des données :

Lors d'une consultation préalable, les parents ou les tuteurs légaux des patients ont été informés de l'étude, des explications ont été données sur les objectifs et les moyens mis en œuvre, puis les consentements ont été obtenus.

A l'issue de cette première phase, des convocations ont été envoyées afin de réaliser les tests au CAMSP d'Aulnoye-Aymeries.

J'ai procédé au recueil des données sociodémographiques de manière rétrospective, en consultant les dossiers des patients.

Les données issues des tests ont été recueillies de manière prospective au CAMSP d'Aulnoye-Aymeries par la même étudiante en neuropsychologie à partir d'un cahier d'observation.

J'ai assuré moi-même la saisie informatique des données.

L'analyse de ces données a été réalisée par l'équipe du Docteur Chazard du département de bio statistique de la faculté de médecine de l'université Lille II.

RESULTATS

1. Données sociodémographiques :

Initialement 21 patients devaient être présents dans l'étude 10 TDAH et 11 ETCAF.

3 patients ne se sont pas présentés lors des passations des tests.

Les populations se répartissent donc ainsi :

La population des TDAH est composée de 9 patients, 7 garçons et 2 filles (soit 88% de garçons pour 22% de filles).

Sur ces 9 patients, 2 sont nés prématurés (soit 22% des patients)

Aucun de ces enfants n'est placé.

L'âge moyen des enfants TDAH lors de la passation des tests est de 10,25 ans (10 et 3 mois).

La population ETCAF est composée de 9 patients, 3 garçons et 6 filles (soit 33% de garçons pour 66% de filles).

Sur ces 9 patients, 6 sont nés prématurés (soit 66%).

6 de ces enfants sont placés en famille d'accueil (soit 66%).

L'âge moyen des enfants ETCAF lors de la passation des tests était de 8,97 ans (8 ans 11 mois et 20 jours).

2. Données des tests :

2.1. Test cogner-frapper :

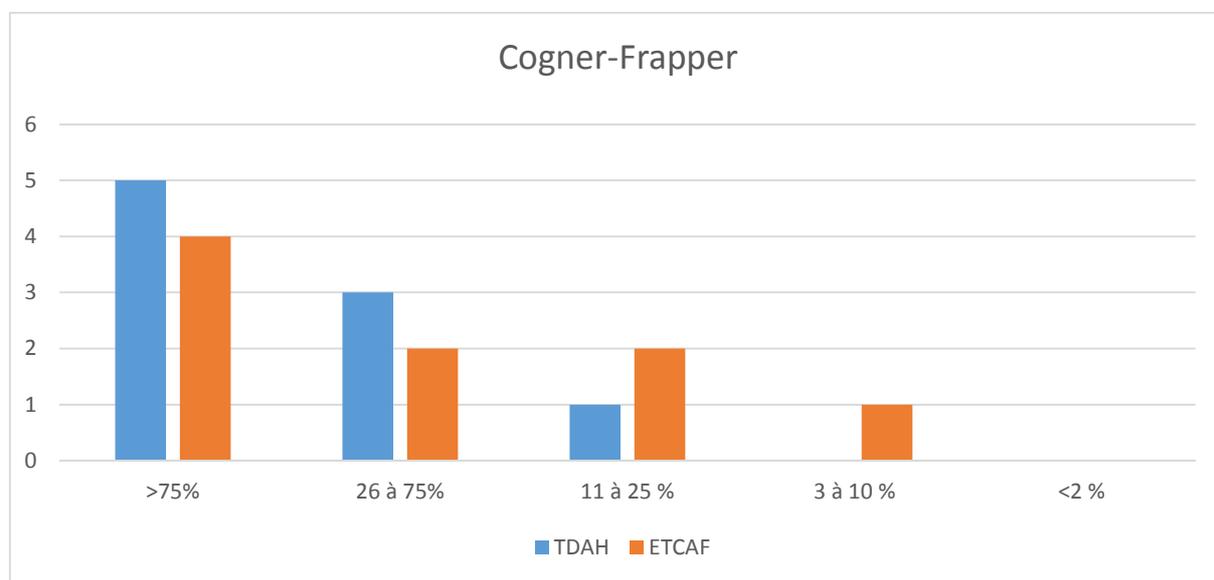
Les notes des patients sont pondérées en fonction de leur âge et nous permettent de situer leurs performances par rapport à l'ensemble de la population.

Ainsi, on retrouve les résultats suivants:

Nombre de patients dans chaque catégorie

Cogner- Frapper	TDAH
>75%	5
26 à 75%	3
11 à 25 %	1
3 à 10 %	0
<2 %	0

Cogner- Frapper	ETCAF
>75%	4
26 à 75%	2
11 à 25%	2
3 à 10%	1
<2%	0



2.2. Test des petits hommes verts :

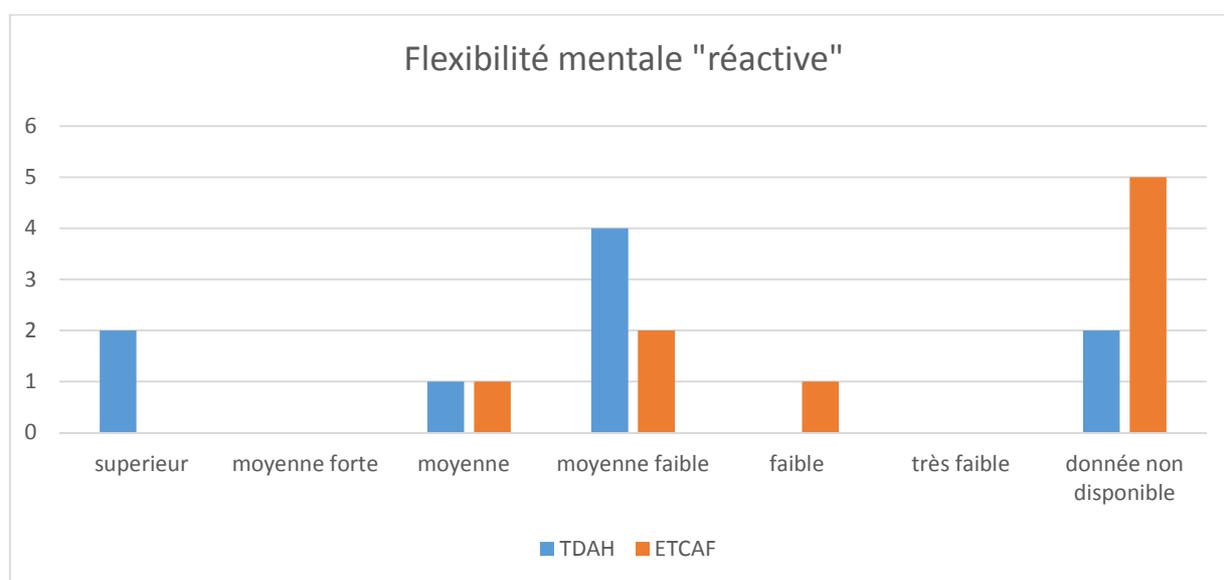
Est ici indiquée la performance (en fraction de 1) au test des différents enfants testés

Les petits hommes verts	TDAH
Patient TDAH 1	0.9
Patient TDAH 2	0.2
Patient TDAH 3	NA
Patient TDAH 4	NA
Patient TDAH 5	0.15
Patient TDAH 6	0.2
Patient TDAH 7	0.2
Patient TDAH 8	0.90
Patient TDAH 9	0.7

Les petits hommes verts	ETCAF
Patient ETCAF 1	0.65
Patient ETCAF 2	NA
Patient ETCAF 3	NA
Patient ETCAF 4	0.05
Patient ETCAF 5	NA
Patient ETCAF 6	0.3
Patient ETCAF 7	0.2
Patient ETCAF 8	NA
Patient ETCAF 9	NA

Est ici indiqué le nombre de patients dans chaque catégorie

Flexibilité mentale « réactive »	TDAH	ETCAF
supérieur	2	0
moyenne forte	0	0
moyenne	1	1
moyenne faible	4	2
faible	0	1
très faible	0	0
donnée non disponible	2	5



2.3. Test de recherche dans le ciel :

Est ici indiquée la performance (en fraction de 1) au test des différents enfants testés

Recherche dans le ciel	TDAH
Patient TDAH 1	0.9
Patient TDAH 2	0.7
Patient TDAH 3	0.35
Patient TDAH 4	0.65
Patient TDAH 5	0.05
Patient TDAH 6	0.85
Patient TDAH 7	0.45
Patient TDAH 8	0.75
Patient TDAH 9	0.4

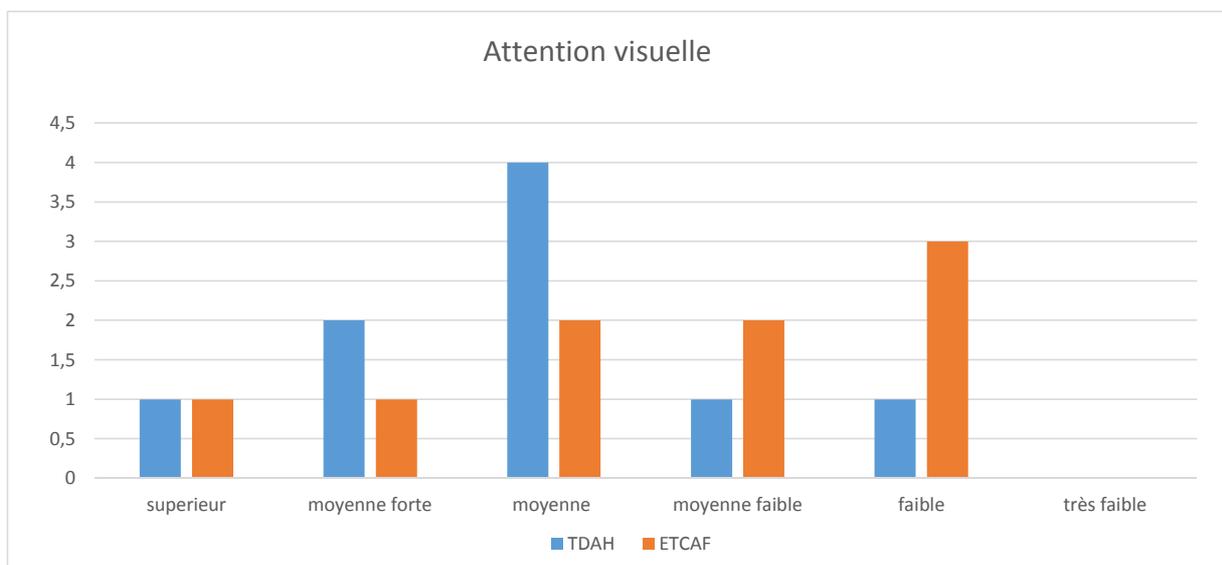
Recherche dans le ciel	ETCAF
Patient ETCAF 1	0.9
Patient ETCAF 2	0.05
Patient ETCAF 3	0.05
Patient ETCAF 4	0.15
Patient ETCAF 5	0.7
Patient ETCAF 6	0.8
Patient ETCAF 7	0.3
Patient ETCAF 8	0.05
Patient ETCAF 9	0.4

Moyenne TDAH : 0.57
 Médiane TDAH : 0.65
 Ecart type TDAH : 0.28

Moyenne ETCAF : 0.38
 Médiane ETCAF : 0.3
 Ecart type ETCAF : 0.34

Est ici indiqué le nombre de patients dans chaque catégorie

Attention visuelle	TDAH	ETCAF
supérieur	1	1
moyenne forte	2	1
moyenne	4	2
moyenne faible	1	2
faible	1	3
très faible	0	0



2.4. Test des coups de fusil :

Est ici indiquée la performance (en fraction de 1) au test des différents enfants testés

Coups de fusil	TDAH
Patient TDAH 1	0.66
Patient TDAH 2	0.2
Patient TDAH 3	0.18
Patient TDAH 4	0.04
Patient TDAH 5	0.2
Patient TDAH 6	0.04
Patient TDAH 7	0.18
Patient TDAH 8	0.66
Patient TDAH 9	1.00

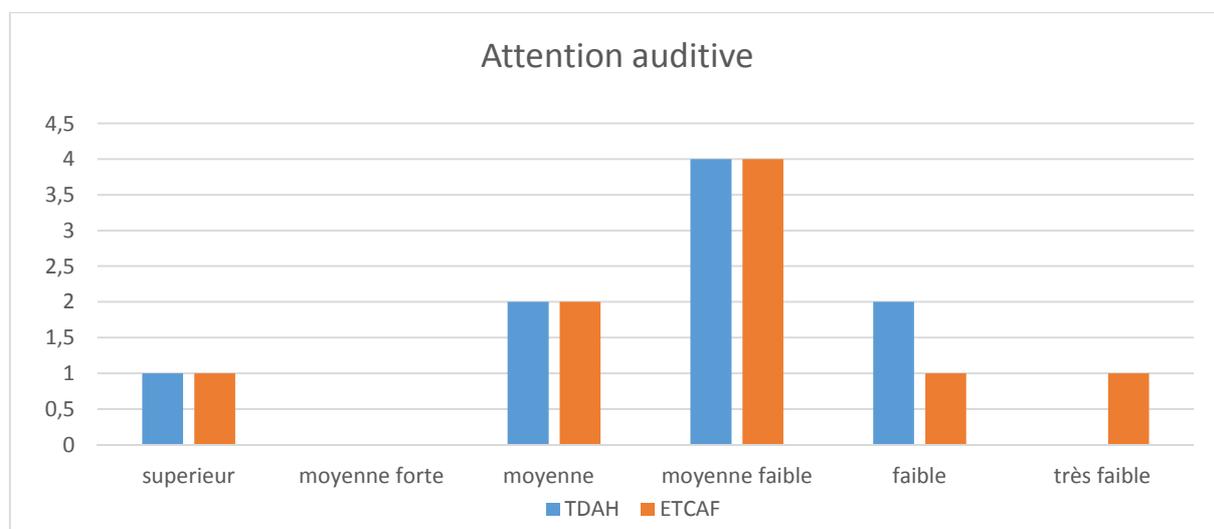
Coups de fusil	ETCAF
Patient ETCAF 1	0.4
Patient ETCAF 2	0.25
Patient ETCAF 3	0.02
Patient ETCAF 4	0.17
Patient ETCAF 5	0.44
Patient ETCAF 6	1.00
Patient ETCAF 7	0.17
Patient ETCAF 8	0.17
Patient ETCAF 9	0.08

Moyenne TDAH : 0.35
 Médiane TDAH : 0.2
 Ecart type TDAH : 0.34

Moyenne ETCAF : 0.3
 Médiane ETCAF : 0.17
 Ecart type ETCAF : 0.3

Est ici indiqué le nombre de patients dans chaque catégorie

Attention auditive	TDAH	ETCAF
supérieur	1	1
moyenne forte	0	0
moyenne	2	2
moyenne faible	4	4
faible	2	1
très faible	0	1



2.5. Test d'attention partagée :

Est ici indiquée la performance (en fraction de 1) au test des différents enfants testés

Attention partagée	TDAH
Patient TDAH 1	0.2
Patient TDAH 2	0.55
Patient TDAH 3	0.2
Patient TDAH 4	0.05
Patient TDAH 5	0.05
Patient TDAH 6	0.25
Patient TDAH 7	0.25
Patient TDAH 8	0.05
Patient TDAH 9	0.55

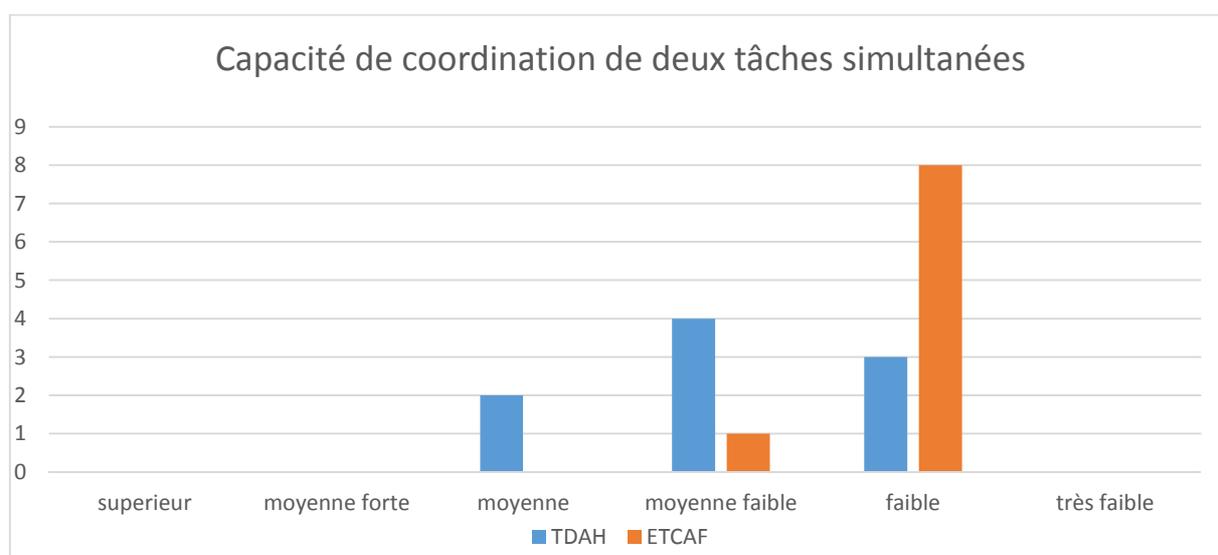
Attention partagée	ETCAF
Patient ETCAF 1	0.10
Patient ETCAF 2	0.05
Patient ETCAF 3	0.05
Patient ETCAF 4	0.05
Patient ETCAF 5	0.05
Patient ETCAF 6	0.15
Patient ETCAF 7	0.05
Patient ETCAF 8	0.05
Patient ETCAF 9	0.05

Moyenne TDAH : 0.24
Médiane TDAH : 0.2
Ecart type TDAH : 0.19

Moyenne ETCAF : 0.07
Médiane ETCAF : 0.05
Ecart type ETCAF : 0.04

Est ici indiqué le nombre de patients dans chaque catégorie

Capacité de coordination de deux tâches simultanées	TDAH	ETCAF
supérieur	0	0
moyenne forte	0	0
moyenne	2	0
moyenne faible	4	1
faible	3	8
très faible	0	0



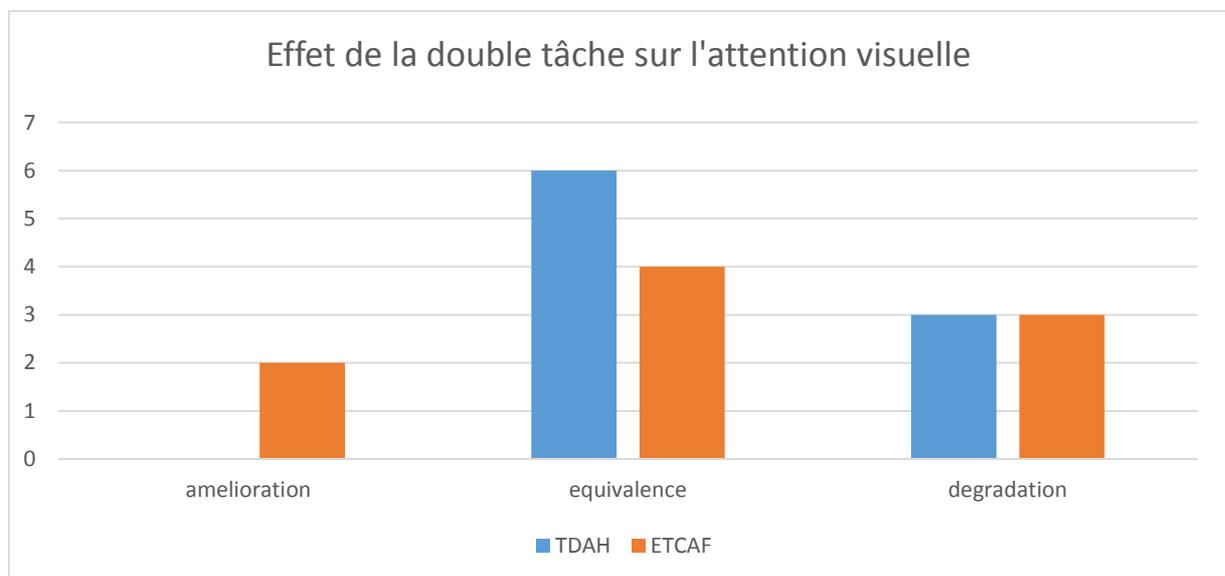
Nous pouvons également voir quel est le coût de la double tâche pour l'attention visuelle (AV) en comparant les temps réalisés par les patients pour effectuer la recherche dans le ciel en simple tâche et en double tâche (temps réalisé en double tâche/temps réalisé en simple tâche):

AV coût de la double tâche	TDAH
Patient TDAH 1	1.52
Patient TDAH 2	0.91
Patient TDAH 3	1.12
Patient TDAH 4	0.87
Patient TDAH 5	1.75
Patient TDAH 6	1.23
Patient TDAH 7	1.16
Patient TDAH 8	6.31
Patient TDAH 9	1.19

AV coût de la double tâche	ETCAF
Patient ETCAF 1	0.63
Patient ETCAF 2	2.42
Patient ETCAF 3	1.20
Patient ETCAF 4	1.31
Patient ETCAF 5	0.89
Patient ETCAF 6	0.64
Patient ETCAF 7	0.94
Patient ETCAF 8	0.99
Patient ETCAF 9	1.99

En considérant (de manière intuitive) que les deux performances sont équivalentes si l'écart de temps ne dépasse pas 25% on constate les résultats suivants :

Attention visuelle coût de la double tâche	TDAH	ETCAF
amélioration	0	2
équivalence	6	4
dégradation	3	3



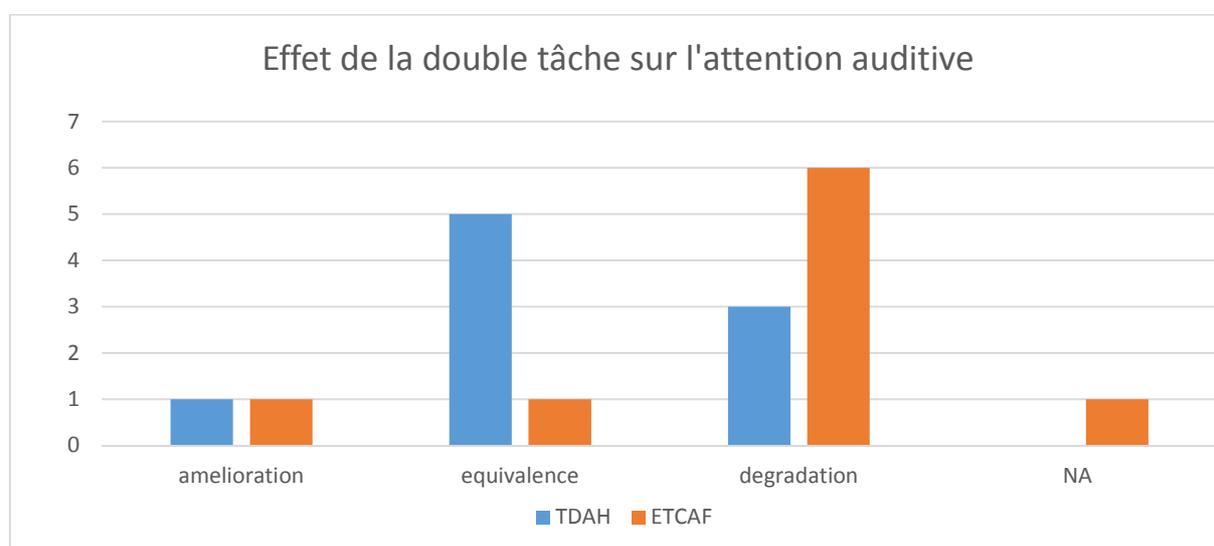
Nous pouvons également voir quel est le coût de la double tâche pour l'attention auditive (AA) en comparant la proportion de séries de coup de fusils réalisés correctement par les patients pendant la simple tâche et pendant la double tâche (proportion de séries réussies en double tâche/proportion de séries réussies en simple tâche):

AA coût de la double tâche	TDAH
Patient TDAH 1	0.74
Patient TDAH 2	0.94
Patient TDAH 3	1.0
Patient TDAH 4	0.4
Patient TDAH 5	0.6
Patient TDAH 6	1.67
Patient TDAH 7	1.0
Patient TDAH 8	0.79
Patient TDAH 9	1.0

AA coût de la double tâche	ETCAF
Patient ETCAF 1	0.5
Patient ETCAF 2	0.5
Patient ETCAF 3	NA
Patient ETCAF 4	1.25
Patient ETCAF 5	0.2
Patient ETCAF 6	0.3
Patient ETCAF 7	0.75
Patient ETCAF 8	0.5
Patient ETCAF 9	0.0

En considérant de la même manière, qu'une performance à plus ou moins 25% est équivalente, nous obtenons :

Attention auditive coût de la double tâche	TDAH	ETCAF
amélioration	1	1
équivalence	5	1
dégradation	3	6
NA	0	1



2.6. Test de fluence verbale :

Sont ici indiquées les notes standards

Fluence verbale	TDAH
Patient TDAH 1	8
Patient TDAH 2	15
Patient TDAH 3	6
Patient TDAH 4	9
Patient TDAH 5	10
Patient TDAH 6	12
Patient TDAH 7	6
Patient TDAH 8	12
Patient TDAH 9	10

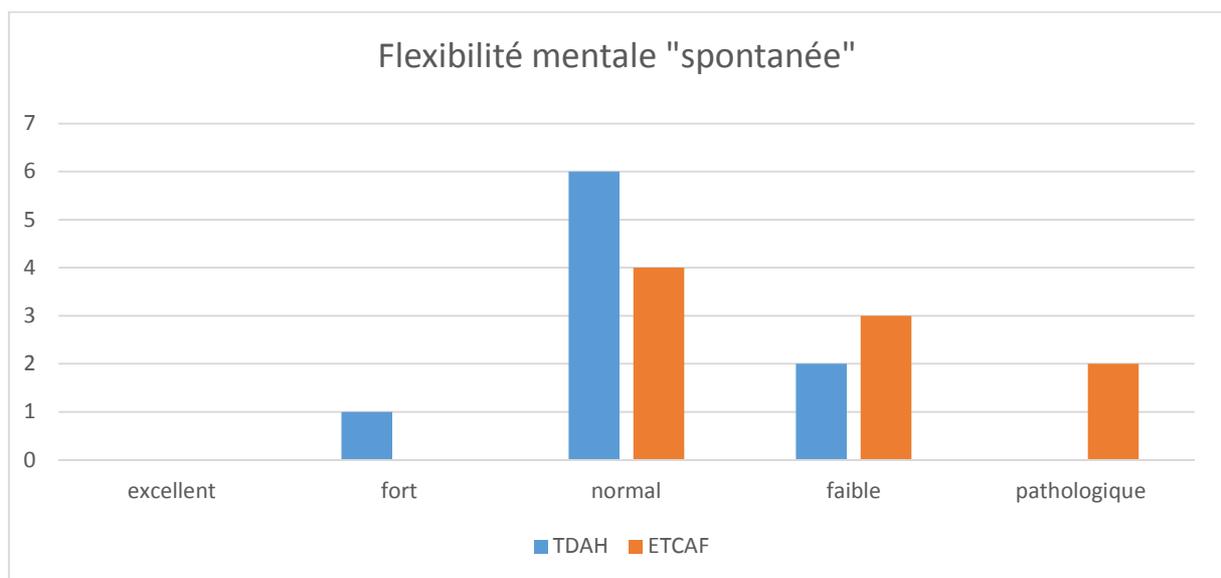
Fluence verbale	ETCAF
Patient ETCAF 1	10
Patient ETCAF 2	9
Patient ETCAF 3	4
Patient ETCAF 4	12
Patient ETCAF 5	5
Patient ETCAF 6	12
Patient ETCAF 7	5
Patient ETCAF 8	7
Patient ETCAF 9	4

Moyenne TDAH : 9.78
Ecart type TDAH : 2.95

Moyenne ETCAF : 7.56
Ecart type : 3.28

Est ici indiqué le nombre de patients dans chaque catégorie

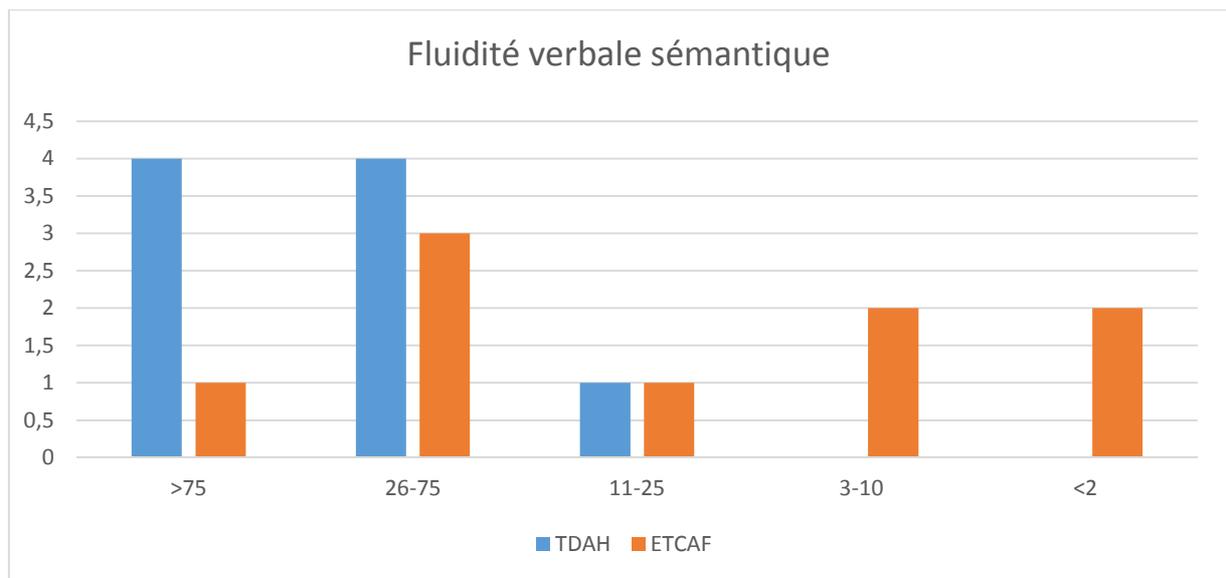
Flexibilité mentale « spontanée »	TDAH	ETCAF
excellent	0	0
fort	1	0
normal	6	4
faible	2	3
pathologique	0	2



Une étude plus minutieuse du test de fluence verbale, nous permet d'analyser séparément la fluidité verbale sémantique et la fluidité verbale phonémique.

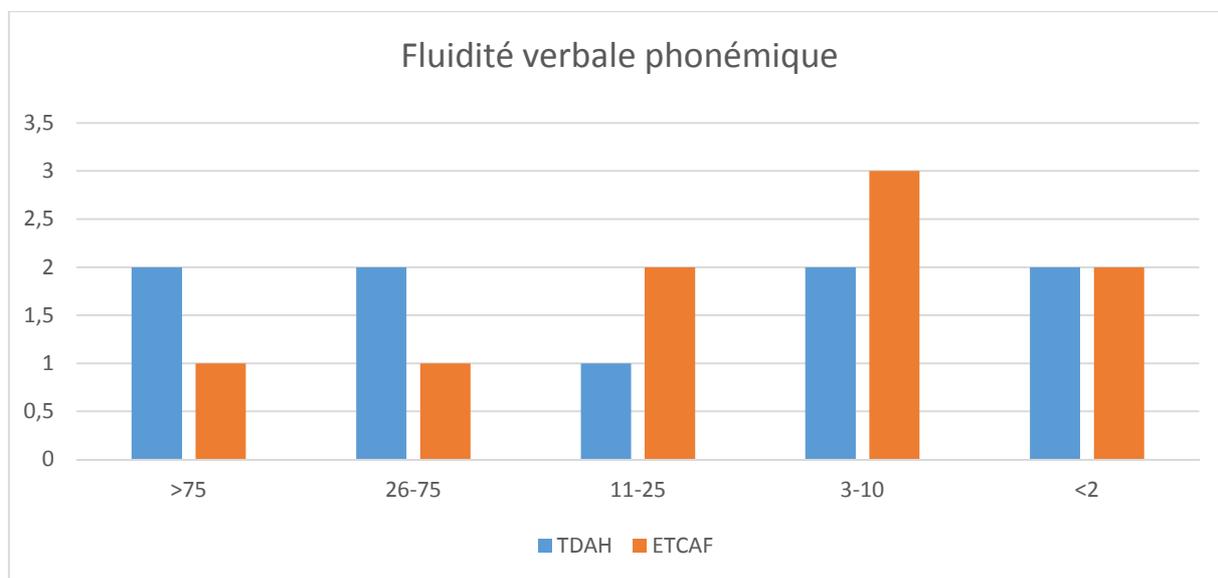
Ainsi on retrouve des patients se retrouvant dans les tranches de population suivantes pour la fluidité verbale sémantique :

Fluidité verbale sémantique	TDAH	ETCAF
>75	4	1
26-75	4	3
11-25	1	1
3-10	0	2
<2	0	2



On retrouve des patients se retrouvant dans les tranches de population suivantes pour la fluidité verbale phonémique :

Fluidité verbale phonémique	TDAH	ETCAF
>75	2	1
26-75	2	1
11-25	1	2
3-10	2	3
<2	2	2



2.7. Test de la tour :

Sont ici indiquées les notes standards

Tour	TDAH
Patient TDAH 1	10
Patient TDAH 2	10
Patient TDAH 3	13
Patient TDAH 4	7
Patient TDAH 5	10
Patient TDAH 6	9
Patient TDAH 7	13
Patient TDAH 8	11
Patient TDAH 9	16

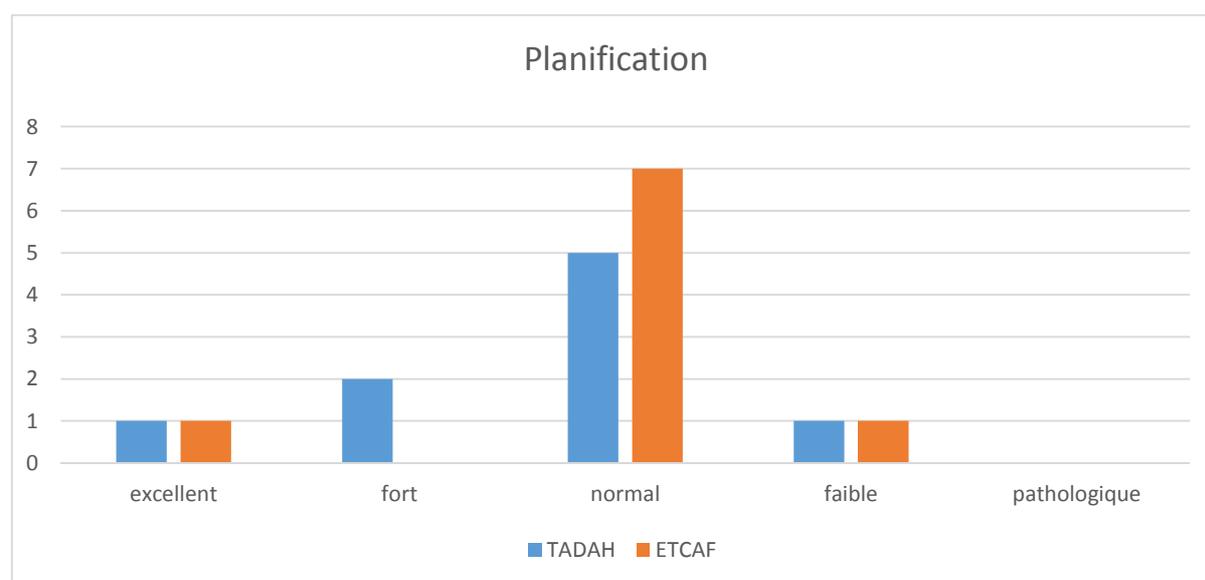
Tour	ETCAF
Patient ETCAF 1	17
Patient ETCAF 2	11
Patient ETCAF 3	7
Patient ETCAF 4	8
Patient ETCAF 5	9
Patient ETCAF 6	8
Patient ETCAF 7	10
Patient ETCAF 8	8
Patient ETCAF 9	12

Moyenne TDAH : 11
Ecart type : 2.65

Moyenne ETCAF : 10
Ecart type ETCAF : 3.08

Est ici indiqué le nombre de patients dans chaque catégorie

Planification	TADAH	ETCAF
excellent	1	1
fort	2	0
normal	5	7
faible	1	1
pathologique	0	0

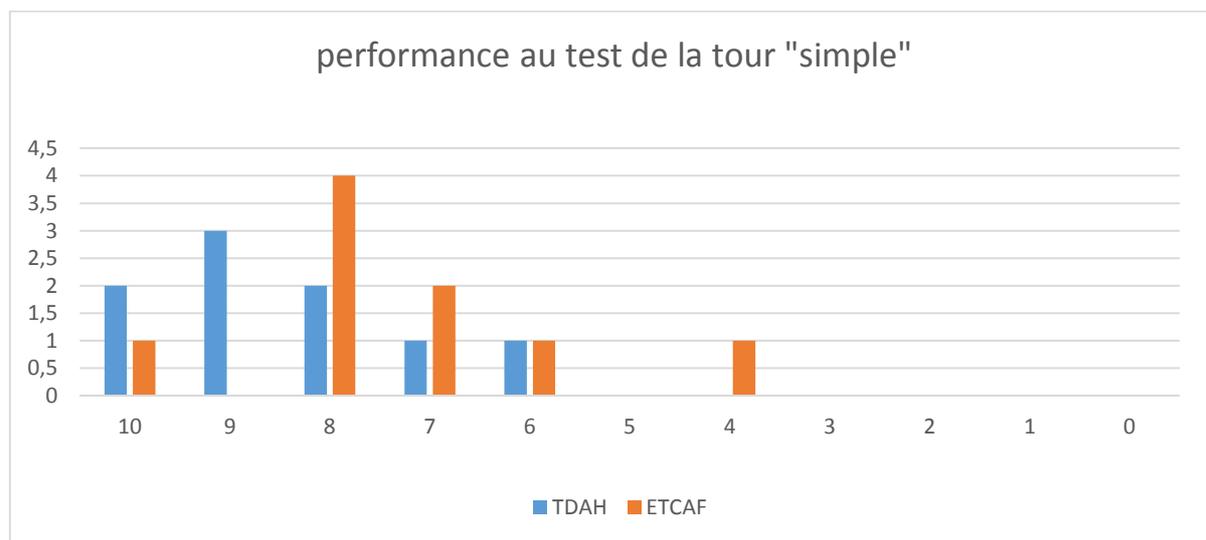


Une observation plus fine nous permet d'évaluer leurs performances sur les épreuves « simples » (nécessitant moins de 4 déplacements) et les épreuves « difficiles » (nécessitant plus de 4 déplacements).

Ainsi on retrouve les notes brutes suivantes pour le test de la tour « simple » :

tour « simple » (note brute)	TDAH
Patient TDAH 1	8
Patient TDAH 2	9
Patient TDAH 3	10
Patient TDAH 4	6
Patient TDAH 5	9
Patient TDAH 6	7
Patient TDAH 7	8
Patient TDAH 8	9
Patient TDAH 9	10

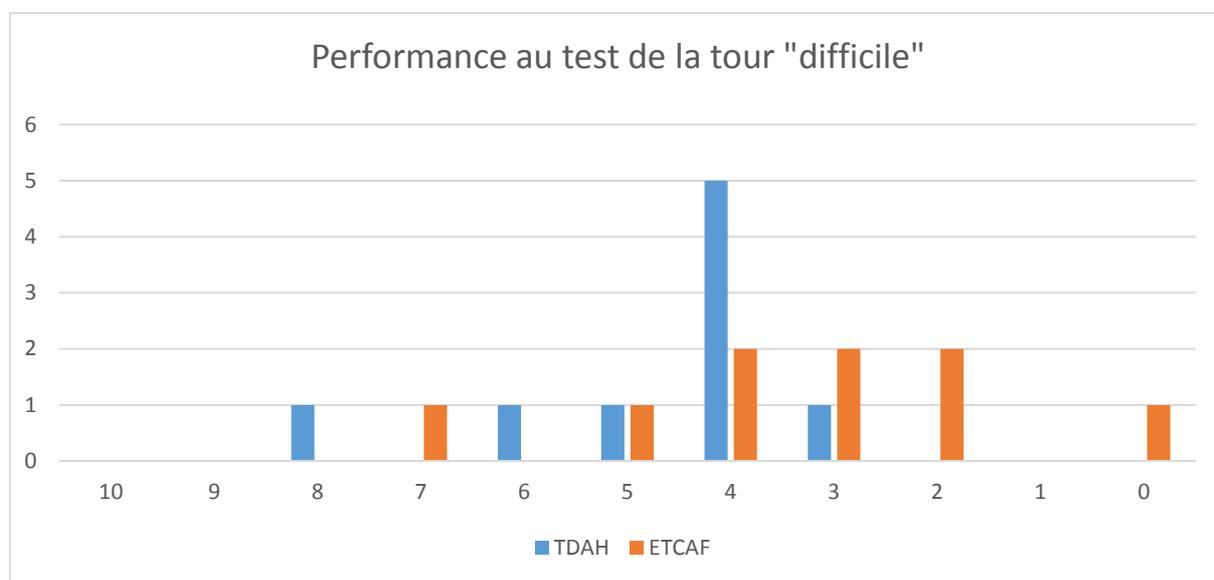
tour « simple » (note brute)	ETCAF
Patient ETCAF 1	8
Patient ETCAF 2	6
Patient ETCAF 3	4
Patient ETCAF 4	10
Patient ETCAF 5	8
Patient ETCAF 6	8
Patient ETCAF 7	8
Patient ETCAF 8	7
Patient ETCAF 9	7



Et on retrouve les notes brutes suivantes pour le test de la tour « difficile » :

tour « difficile » (note brute)	TDAH
Patient TDAH 1	5
Patient TDAH 2	4
Patient TDAH 3	4
Patient TDAH 4	4
Patient TDAH 5	4
Patient TDAH 6	3
Patient TDAH 7	6
Patient TDAH 8	4
Patient TDAH 9	8

tour « difficile » (note brute)	ETCAF
Patient ETCAF 1	7
Patient ETCAF 2	3
Patient ETCAF 3	0
Patient ETCAF 4	3
Patient ETCAF 5	2
Patient ETCAF 6	2
Patient ETCAF 7	5
Patient ETCAF 8	4
Patient ETCAF 9	4



2.8. Questionnaire de Conners :

100% des patients TDAH ont un résultat positif au questionnaire de Conners.

56% des patients ETCAF ont un résultat positif au questionnaire de Conners.

DISCUSSION

1. Les données sociodémographiques :

Le faible échantillon de patient ne permet pas de réaliser une analyse statistique, néanmoins la comparaison des deux populations permet de retrouver des différences notables.

Le groupe TDAH comporte près de quatre fois plus de garçons que de filles (le patient TDAH n'ayant pas répondu à la convocation était également un garçon).

Pour le groupe ETCAF en revanche, si les filles sont deux fois plus nombreuses que les garçons dans la population testée, on obtient une quasi parité (5 garçons pour 6 filles) si l'on inclut les deux patients ETCAF n'ayant pas répondu à la convocation.

Cette différence peut s'expliquer par le taux de prévalence du TDAH, nettement plus élevé chez les garçons que chez les filles (81), alors que l'ETCAF touche indifféremment les deux sexes.

Le taux de prématurité est également très différent entre les deux populations (trois fois plus élevé chez les ETCAF que chez les TDAH).

Le taux de prématurité est un peu plus élevé dans la population TDAH que dans la population normale. Néanmoins cette différence s'explique très certainement par la faiblesse de l'échantillonnage et par un biais de recrutement. Le CAMSP assure en effet un rôle de suivi des enfants nés prématurément.

En revanche, le taux de prématurité chez la population ETCAF s'explique plus simplement par le fait que l'alcool est un facteur de risque de prématurité (85, 86, 87).

Il existe une différence notable entre les deux groupes quant au placement en famille d'accueil. Deux tiers des enfants ETCAF sont placés, aucun dans la population TDAH. Cette différence s'explique par les difficultés sociales, souvent associées aux consommations d'alcool. La littérature fait état d'un important taux d'enfants placés chez les ETCAF (87), même s'il est vrai que notre étude retrouve un taux d'enfants ETCAF placés particulièrement important.

Dans notre étude le taux est plus important que les taux retrouvés habituellement, mais cela s'explique vraisemblablement pas la petitesse de notre population.

On constate également une différence d'âge assez nette entre les deux populations (>1 an).

Cependant, les résultats des tests étant systématiquement pondérés par l'âge, cette différence ne paraît pas préjudiciable à la comparaison des populations.

2. Les données des tests :

Sur l'ensemble des critères testés la performance des ETCAF est inférieure à celle des TDAH. Ceci tend à confirmer la présence d'importants déficits exécutifs chez les populations ETCAF.

2.1. L'inhibition :

Chez les patients présentant un ETCAF, les performances au test cogner-frapper semblent globalement moins bonnes que celles des patients TDAH.

En effet 1/3 des patients ETCAF ont une performance franchement altérée (classant cette population dans le quart le moins performant) alors que seulement 10% des TDAH se trouvent dans cette catégorie.

Il semblerait donc qu'une performance franchement diminuée au test « cogner frapper » soit plus en faveur d'un enfant souffrant d'exposition prénatale à l'alcool que d'un enfant n'en souffrant pas.

La majorité des patients ETCAF obtient néanmoins une performance tout à fait correcte à ce test, ne permettant pas, à priori, d'affirmer qu'un trouble de l'inhibition motrice puisse être caractéristique des ETCAF.

Comme nous l'avons vu précédemment, les dernières études semblent indiquer qu'il existe un déficit de la fonction d'inhibition de la réponse chez les patients ETCAF (47, 55, 57). Notre étude ne permet pas d'être totalement affirmatif dans ce sens. Une exploration plus approfondie, regroupant un nombre plus important de patients, permettrait d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

2.2. La rapidité perceptivo-cognitivo-motrice et la flexibilité mentale « réactive » :

Après examen des données, il apparaît que sur l'ensemble des patients testés, près de 40% de scores s'est révélé ininterprétable (résultats trop faibles pour être interprétables selon la notice des tests). Dont plus de 50% chez la population alcool-exposée.

Ce test ne paraît donc pas adapté à cette étude et un autre test devrait être adopté afin d'évaluer au mieux cet aspect des fonctions exécutives.

2.3. L'attention visuelle et auditive :

Les fonctions d'attention visuelle et auditive ne sont pas à proprement parler des fonctions exécutives telles qu'elles ont été définies par le GREFEX, mais leur évaluation est nécessaire pour analyser la capacité de coordination de deux tâches simultanées.

- Attention visuelle

Ce test est assez difficilement interprétable.

Les patients ETCAF ont une performance à ce test qui est globalement plus faible que la moyenne (on retrouve plus de la moitié des patients dans les catégories « moyenne faible » et « faible ») ce qui tendrait à confirmer qu'il existe un déficit de la fonction d'attention visuelle.

Le groupe TDAH, en revanche obtient des résultats qui, pour l'essentiel, sont situés dans la moyenne. Ces résultats nous permettent d'envisager qu'il n'existe pas à proprement parler de déficit de l'attention visuelle chez les TDAH.

Dans les deux populations on retrouve des valeurs extrêmes à ce test, certains patients ayant des scores optimaux ou proches de cet optimal, d'autres au contraire ayant des scores extrêmement faibles. On constate également que même s'il existe une tendance déficitaire chez les patients ETCAF, il existe une grande diversité dans les scores obtenus. Une telle diversité dans les scores ne permet pas, à priori, de définir un profil de défaillance chez les ETCAF dans le secteur de l'attention visuelle.

- Attention auditive

Si la capacité d'attention auditive semble légèrement déficitaire, la majorité des patients testés ayant une performance située dans la catégorie « moyenne faible », cette capacité semble perturbée de manière équivalente dans les deux groupes. En effet, les moyennes sont proches (5%), et la dispersion des valeurs est comparable. Aucune différence entre les deux groupes n'apparaît. De plus, contrairement à l'attention visuelle, la performance à ces tests semble relativement homogène au sein des groupes.

Les résultats de notre étude semblent aller dans le même sens que les précédentes études retrouvées dans la littérature. En effet, tout comme nous l'avons vu précédemment (47, 53), les fonctions d'attention visuelle et auditive apparaissent ici comme déficitaires chez les patients ETCAF.

De plus les résultats obtenus semblent indiquer un déficit plus important dans le domaine de l'attention visuelle que dans le domaine de l'attention auditive. Ces résultats sont également en adéquation avec ce que l'on trouve dans la littérature (53).

2.4. La capacité de coordination de deux tâches simultanées :

Ce test paraît en revanche plus intéressant.

En effet, chez les enfants ETCAF, les patients testés obtiennent des scores suggérant une capacité d'attention divisée faible.

Seul un patient ETCAF atteint un score permettant de le classer dans le niveau « moyen-faible ».

De plus, un examen plus attentif de ce patient permet de constater qu'il avait initialement de très bons résultats aux tâches simples (niveau « moyen-fort » dans l'attention visuelle et « supérieur » dans l'attention auditive), ce qui, compte tenu de ses capacités initiales, pourrait expliquer cette relative bonne performance à la tâche d'attention divisée.

La capacité d'attention divisée semble donc être très sensiblement altérée chez les ETCAF.

Chez les TDAH, si les scores semblent indiquer une capacité d'attention divisée diminuée, cette capacité semble globalement nettement moins altérée que chez les

ETCAF et les performances plus disparates. Deux patients TDAH sur trois ayant une capacité dans la moyenne (au sens large), le dernier tiers ayant une capacité faible. Les résultats que l'on peut entrevoir restent évidemment à confirmer par une étude de plus grande ampleur mais il est concevable que les patients ETCAF puissent avoir des troubles de la capacité d'attention divisée spécifiquement plus importants que les sujets TDAH.

En observant les résultats de plus près, on s'aperçoit que l'attention auditive est grandement altérée par la double tâche chez les patients ETCAF alors qu'elle est peu impactée chez les TDAH.

Les ETCAF réussissent en moyenne 50% de moins d'épreuves auditives lorsque leur attention n'est pas uniquement focalisée sur des stimuli auditifs. Chez les TDAH seule une perte moyenne de 10% est observée.

Une revue d'articles de la littérature ne m'a pas permis de trouver d'études humaines explorant l'attention divisée chez les patients ETCAF. Les résultats interpellants que nous obtenons ne peuvent donc pas être comparés avec d'autres études similaires.

2.5. La fluidité verbale :

La fluidité verbale semble conservée chez les enfants TDAH qui obtiennent des notes correspondant, pour la plupart, à un niveau moyen alors que les patients ETCAF obtiennent des notes permettant d'évoquer un déficit.

Si on observe dans le détail, on constate que pour les deux populations, la catégorie sémantique est mieux réalisée que la catégorie phonémique.

On constate également que la différence de performance entre les deux populations semble attribuable à la performance à la partie sémantique du test.

En effet la fluidité verbale ne semble pas être touchée chez les enfants TDAH pour la partie sémantique, leur performance à ce sous-test étant globalement comparable à celle d'enfants normaux d'une même classe d'âge alors que celle des enfants ETCAF semble globalement moins bonne (55% des enfants testés ayant une performance équivalente ou inférieure à celle de 75% des enfants normaux).

La fluidité verbale phonémique quant à elle, si elle semble également moins performante chez les enfants ETCAF, est déficitaire dans les deux cohortes. En effet, on observe également des déficits plus ou moins profonds chez les TDAH.

Cependant, quel que soit le critère observé (fluidité verbale globale, sémantique ou phonémique), on constate une diversité de résultats assez importante et il paraît peu probable que puisse se dégager un profil particulier de déficit de cette capacité.

Notre étude semble donc confirmer qu'il existe une déficience de la fluidité verbale. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés dans les précédentes études (57, 59). De plus, si l'on compare les fluidités verbales sémantiques et phonémiques, notre étude permet d'observer une meilleure performance pour la fluidité verbale sémantique. Ces observations sont en accord avec d'autres retrouvées précédemment (61).

2.6. La planification :

Pour le test de la Tour, les patients TDAH semblent mieux réussir cette épreuve. Néanmoins, les deux cohortes de patients présentent des résultats relativement comparables avec des moyennes obtenues tout à fait proches (différence de 5%), et une dispersion des valeurs comparable.

Il ne semble pas non plus exister de différences entre les populations quant à la répartition des bonnes réponses. Lors des épreuves de planification « simple », les profils de réussite au test des deux cohortes de patients sont similaires. Il en est de même lorsqu'on s'intéresse aux épreuves de planification « complexe ».

Chez ces deux populations, cette performance reste néanmoins assez moyenne et ne semble pas indiquer de déficit de la fonction de planification. En cela, notre étude diffère de ce que l'on a déjà pu observer dans la littérature (54, 55, 56). Cette différence est surprenante et pourrait vraisemblablement s'expliquer par la taille de notre échantillon, mais également par l'utilisation de protocoles d'évaluation de la fonction de planification différents.

2.7. Le syndrome dyséxécutif comportemental :

Le questionnaire de Conners est positif chez tous les patients TDAH alors que seul un patient ETCAF sur deux présente un résultat positif à ce test.

Ce résultat ne permet évidemment pas de suggérer qu'il existe une spécificité de ce test au TDAH. En revanche, sa négativité pourrait peut-être permettre d'éliminer le diagnostic de TDAH lorsqu'un doute subsiste.

Néanmoins il apparaît que ce questionnaire n'est pas le plus pertinent pour tester le syndrome dyséxécutif comportemental, le test de Conners étant plus spécifiquement adapté à l'évaluation de l'hyperactivité (d'où les résultats dans cette étude).

CONCLUSION

L'objectif de ce travail était de définir plus précisément les fonctions exécutives, d'établir un protocole d'évaluation de ces fonctions, d'évaluer ce protocole afin d'explorer les fonctions exécutives chez les sujets ETCAF, de déterminer l'existence ou non d'un phénotype exécutif chez ces patients et de les comparer à des sujets présentant les mêmes caractéristiques cognitivo-comportementales mais n'ayant pas été exposés à une alcoolisation prénatale.

A l'issue de ce travail, nous devons constater que l'ensemble de ces objectifs n'a pas pu être totalement rempli.

En effet, si les fonctions exécutives semblent désormais mieux définies grâce aux travaux du GREFEX, le protocole d'évaluation mis en place lors de cette étude reste incomplet. N'ayant pas trouvé de test validé pour des populations aussi jeunes, nous n'avons pu effectuer l'évaluation de la capacité d'élaboration conceptuelle et l'évaluation écologique.

L'analyse de la passation des tests a également permis de constater que certains d'entre eux n'étaient finalement pas adaptés dans cette étude. Le test des petits hommes verts s'est révélé ininterprétable chez plus de 50% des sujets ETCAF. Le questionnaire de Connors quant à lui ne répond pas réellement à la question du syndrome dysexécutif comportemental.

A la lumière de ces observations, il apparaît que des travaux complémentaires sont nécessaires afin d'imaginer et d'évaluer des tests compatibles avec une population aussi jeune et ainsi permettre une évaluation complète des fonctions exécutives. A cet égard, il pourrait être intéressant de se rapprocher du groupe FEE auquel participe le Dr Arnaud Roy, maître de conférences en Neuropsychologie au CHU d'Angers, qui cherche actuellement à élaborer, sur le model du GREFEX, une batterie de tests des fonctions exécutives utilisables en milieu pédiatrique.

L'étude en elle-même ne pouvait pas permettre de dégager un profil exécutif spécifique du fait de notre trop faible recrutement. Cependant, certaines observations paraissent intéressantes. La performance à la double tâche semble en effet très altérée chez les patients ETCAF. Une exploration de cette fonction dans une population plus nombreuse, pourrait nous permettre de confirmer cette tendance puis, le cas échéant, d'évaluer la profondeur du déficit chez les patients ETCAF.

Enfin la comparaison entre les populations ETCAF et TDAH souffre également du manque de puissance de cette étude. Il semble néanmoins qu'une différence puisse exister dans les domaines de la flexibilité mentale spontanée (la fluidité verbale, notamment sémantique, paraissant plus faible chez le ETCAF) et de la capacité de coordination de deux tâches (les performances à la double tâche étant franchement altérée chez les ETCAF et relativement conservée chez les TDAH).

Afin de confirmer ou d'infirmer ces observations, une étude plus puissante parait, là encore, souhaitable.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Livre des juges 13:4
- (2) Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*.1973;2:999–1001
- (3) « American Academy of Pediatrics. Committee on Substance Abuse and Committee on Children With Disabilities. Fetal Alcohol Syndrome and Alcohol-related Neurodevelopmental Disorders ». *Pediatrics* 106, n° 2 Pt 1 (août 2000): 358-361.
- (4) Abel, Ernest L. « An update on incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect ». *Neurotoxicology and Teratology* 17, n° 4 (juillet 1995): 437-443.
- (5) May, Philip A., J. Phillip Gossage, Wendy O. Kalberg, Luther K. Robinson, David Buckley, Melanie Manning, et H. Eugene Hoyme. « Prevalence and Epidemiologic Characteristics of FASD from Various Research Methods with an Emphasis on Recent In-school Studies ». *Developmental Disabilities Research Reviews* 15, n° 3 (2009): 176–192.
- (6) Hoyme, H. Eugene, Philip A. May, Wendy O. Kalberg, Piyadasa Kodituwakku, J. Phillip Gossage, Phyllis M. Trujillo, David G. Buckley, et al. « A Practical Clinical Approach to Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria ». *Pediatrics* 115, n° 1 (1 janvier 2005): 39-47.
- (7) Lanco-Dosen S. Devenir du développement morphométrique, psychomoteur et cognitif de 27 enfants atteints d syndrome d'alcoolisation foetal pris en charge au centre d'action médico-social précoce. Mémoire de DIU de neurologie pédiatrique.
- (8) « LES PROBLÈMES NUTRITIONNELS CHEZ L'ALCOOLIQUE CHRONIQUE Texte d'un exposé du 7 Décembre 1999 aux Journées Francophones de Nutrition de Strasbourg. » Cahiers de Nutrition et de Diététique Vol 35, N° 2 - mai 2000 p. 93

- (9) Reinke, L A, E K Lai, C M DuBose, et P B McCay. « Reactive Free Radical Generation in Vivo in Heart and Liver of Ethanol-fed Rats: Correlation with Radical Formation in Vitro ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84, n° 24 (décembre 1987): 9223-9227.
- (10) Henderson, G. I., B. G. Devi, A. Perez, et S. Schenker. « In Utero Ethanol Exposure Elicits Oxidative Stress in the Rat Fetus ». *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19, n° 3 (1995): 714–720.
- (11) Dong, Jian, Kathleen K Sulik, et Shao-yu Chen. « The Role of NOX Enzymes in Ethanol-induced Oxidative Stress and Apoptosis in Mouse Embryos ». *Toxicology Letters* 193, n° 1 (1 mars 2010): 94-100. doi:10.1016/j.toxlet.2009.12.012.
- (12) Bailey, S M, V B Patel, T A Young, K Asayama, et C C Cunningham. « Chronic Ethanol Consumption Alters the Glutathione/glutathione Peroxidase-1 System and Protein Oxidation Status in Rat Liver ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 25, n° 5 (mai 2001): 726-733.
- (13) Cartwright, M M, et S M Smith. « Stage-dependent Effects of Ethanol on Cranial Neural Crest Cell Development: Partial Basis for the Phenotypic Variations Observed in Fetal Alcohol Syndrome ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 19, n° 6 (décembre 1995): 1454-1462.
- (14) Wang, G, et E Bieberich. « Prenatal Alcohol Exposure Triggers Ceramide-induced Apoptosis in Neural Crest-derived Tissues Concurrent with Defective Cranial Development ». *Cell Death & Disease* 1 (2010): e46.
- (15) Wentzel, Parri, et Ulf J. Eriksson. « Altered gene expression in neural crest cells exposed to ethanol in vitro ». *Brain Research* 1305, Supplement (11 décembre 2009): S50-S60.

- (16) Debelak-Kragtorp, Katherine A, D Randall Armant, et Susan M Smith. « Ethanol-induced Cephalic Apoptosis Requires Phospholipase C-dependent Intracellular Calcium Signaling ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 27, n° 3 (mars 2003): 515-523.
- (17) Giles, Seamus, Peter Boehm, Cathy Brogan, et John Bannigan. « The Effects of Ethanol on CNS Development in the Chick Embryo ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 25, n° 2 (février 2008): 224-230.
- (18) Oyedele, Olusegun O., et Beverley Kramer. « Nuanced but significant: How ethanol perturbs avian cranial neural crest cell actin cytoskeleton, migration and proliferation ». *Alcohol* 47, n° 5 (août 2013): 417-426.
- (19) Rubert, Gemma, Rosa Miñana, Maria Pascual, et Consuelo Guerri. « Ethanol Exposure During Embryogenesis Decreases the Radial Glial Progenitorpool and Affects the Generation of Neurons and Astrocytes ». *Journal of Neuroscience Research* 84, n° 3 (2006): 483–496.
- (20) Guerri, C, M Pascual, et J Renau-Piqueras. « Glia and Fetal Alcohol Syndrome ». *Neurotoxicology* 22, n° 5 (octobre 2001): 593-599.
- (21) Iqbal, U., J. F. Brien, A. Kapoor, S. G. Matthews, et J. N. Reynolds. « Chronic Prenatal Ethanol Exposure Increases Glucocorticoid-Induced Glutamate Release in the Hippocampus of the Near-Term Foetal Guinea Pig ». *Journal of Neuroendocrinology* 18, n° 11 (2006): 826–834.
- (22) Zink, Mathias, Thomas Ferbert, Stefanie T. Frank, Patricia Seufert, Peter J. Gebicke-Haerter, et Rainer Spanagel. « Perinatal Exposure to Alcohol Disturbs Spatial Learning and Glutamate Transmission-related Gene Expression in the Adult Hippocampus ». *European Journal of Neuroscience* 34, n° 3 (2011): 457–468.

- (23)Mulholland, Patrick J., Rachel L. Self, Barton R. Harris, Hilary J. Little, John M. Littleton, et Mark A. Prendergast. « Corticosterone Increases Damage and Cytosolic Calcium Accumulation Associated With Ethanol Withdrawal in Rat Hippocampal Slice Cultures ». *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 29, n° 5 (2005): 871–881.
- (24)Olney, J.w., D.f. Wozniak, V. Jevtovic-Todorovic, et Chrysanthi Ikonomidou. « Glutamate Signaling and the Fetal Alcohol Syndrome ». *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 7, n° 4 (2001): 267–275.
- (25)Brady, M. L., M. R. Diaz, A. Iuso, J. C. Everett, C. F. Valenzuela, et K. K. Caldwell. « Moderate Prenatal Alcohol Exposure Reduces Plasticity and Alters NMDA Receptor Subunit Composition in the Dentate Gyrus ». *Journal of Neuroscience* 33, n° 3 (16 janvier 2013): 1062-1067.
- (26)Vallés, S, L Lindo, C Montoliu, J Renau-Piqueras, et C Guerri. « Prenatal Exposure to Ethanol Induces Changes in the Nerve Growth Factor and Its Receptor in Proliferating Astrocytes in Primary Culture ». *Brain Research* 656, n° 2 (12 septembre 1994): 281-286
- (27)De la Monte, Suzanne M, Ming Tong, Nathaniel Bowling, et Peter Moskal. « si-RNA Inhibition of Brain Insulin or Insulin-like Growth Factor Receptors Causes Developmental Cerebellar Abnormalities: Relevance to Fetal Alcohol Spectrum Disorder ». *Molecular Brain* 4 (2011): 13.
- (28)Padmanabhan, R, et M S Hameed. « Effects of Acute Doses of Ethanol Administered at Preimplantation Stages on Fetal Development in the Mouse ». *Drug and Alcohol Dependence* 22, n° 1-2 (octobre 1988): 91-100.
- (29)Kesmodel, Ulrik, Kirsten Wisborg, Sjúrdur Fróði Olsen, Tine Brink Henriksen, et Niels Jørgen Secher. « Moderate Alcohol Intake in Pregnancy and the Risk of Spontaneous Abortion ». *Alcohol and Alcoholism* 37, n° 1 (1 janvier 2002): 87-92.

- (30)Stratton K, Howe C, Battaglia F. Fetal alcohol syndrome: Diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment. Washington, DC: National Academy Press; 1996.
- (31) Sulik, K K, M C Johnston, et M A Webb. « Fetal Alcohol Syndrome: Embryogenesis in a Mouse Model ». *Science (New York, N.Y.)* 214, n° 4523 (20 novembre 1981): 936-938.
- (32)Oyedele, Olusegun O, et Beverley Kramer. « Nuanced but Significant: How Ethanol Perturbs Avian Cranial Neural Crest Cell Actin Cytoskeleton, Migration and Proliferation ». *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 47, n° 5 (août 2013): 417-426.
- (33)Encha-Razavi, Féreché, et Estelle Escudier. « Embryologie ».
- (34)« Alcool et santé : bilan et perspectives ». Expertise collective de l'Inserm (2001)
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante-bilan-et-perspectives>.
- (35)Vallée, L., et J.C. Cuvellier. « Syndrome d'alcoolisme fœtal : lésions du système nerveux central et phénotype clinique ». *Pathologie Biologie* 49, n° 9 (2001): 732-737.
- (36)Toutain, S., L. Simmat-Durand, C. Crenn-Hébert, A.-M. Simonpoli, N. Vellut, L. Genest, E. Miossec, et C. Lejeune. « Conséquences, pour l'enfant à naître, du maintien de la consommation d'alcool pendant la grossesse ». *Archives de Pédiatrie* 17, n° 9 (septembre 2010): 1273-1280.
- (37)Sawant OB, Lunde ER, Washburn SE, Chen WJ, Goodlett CR, Cudd TA. « Different patterns of regional Purkinje cell loss in the cerebellar vermis as a function of the timing of prenatal ethanol exposure in an ovine model. »
Neurotoxicol Teratol. 2013 Jan-Feb;35:7-13.
- (38)Chmielewski CE, Hernández LM, Quesada A, Pozas JA, Picabea L, Prada FA. « Effects of ethanol on the inner layers of chick retina during development. » *Alcohol.* 1997 Jul-Aug;14(4):313-7.

- (39)Wentzel, Parri, et Ulf J Eriksson. « Genetic Influence on Dysmorphogenesis in Embryos from Different Rat Strains Exposed to Ethanol in Vivo and in Vitro ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 32, n° 5 (mai 2008): 874-887.
- (40)Hannigan, John H. « What research with animals is telling us about alcohol-related neurodevelopmental disorder ». *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 55, n° 4 (décembre 1996): 489-499.
- (41)Bonthius, Daniel J., et James R. West. « Alcohol-Induced Neuronal Loss in Developing Rats: Increased Brain Damage with Binge Exposure ». *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 14, n° 1 (1990): 107–118.
- (42)West, J R, C R Goodlett, D J Bonthius, K M Hamre, et B L Marcussen. « Cell Population Depletion Associated with Fetal Alcohol Brain Damage: Mechanisms of BAC-dependent Cell Loss ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 14, n° 6 (décembre 1990): 813-818.
- (43)Hunt, Pamela S., Sarah E. Jacobson, et Elena J. Torok. « Deficits in trace fear conditioning in a rat model of fetal alcohol exposure: dose–response and timing effects ». *Alcohol* 43, n° 6 (septembre 2009): 465-474.
- (44)Astley, S J, et S K Clarren. « A Case Definition and Photographic Screening Tool for the Facial Phenotype of Fetal Alcohol Syndrome ». *The Journal of Pediatrics* 129, n° 1 (juillet 1996): 33-41.
- (45)Shaywitz, S E, B K Caparulo, et E S Hodgson. « Developmental Language Disability as a Consequence of Prenatal Exposure to Ethanol ». *Pediatrics* 68, n° 6 (décembre 1981): 850-855.
- (46)Walpole, I, S Zubrick, J Pontré, et C Lawrence. « Low to Moderate Maternal Alcohol Use before and During Pregnancy, and Neurobehavioural Outcome in the Newborn Infant ». *Developmental Medicine and Child Neurology* 33, n° 10 (octobre 1991): 875-883
- (47)Kodituwakku, Piyadasa W. « Neurocognitive Profile In Children With Fetal Alcohol Spectrum Disorders ». *Developmental disabilities research reviews* 15, n° 3 (2009): 218-224.

- (48)Korkman, Marit, Ilona Autti-Rämö, Heli Koivulehto, et Marja-Liisa Granström. « Neuropsychological Effects at Early School Age of Fetal Alcohol Exposure of Varying Duration ». *Child Neuropsychology* 4, n° 3 (1998): 199-212.
- (49)Janzen, Laura A., Josephine L. Nanson, et Gerald W. Block. « Neuropsychological evaluation of preschoolers with Fetal Alcohol Syndrome ». *Neurotoxicology and Teratology* 17, n° 3 (mai 1995): 273-279.
- (50)McGee, Christie L, Olivia A Bjorkquist, Edward P Riley, et Sarah N Mattson. « Impaired Language Performance in Young Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure ». *Neurotoxicology and Teratology* 31, n° 2 (avril 2009): 71-75.
- (51)Mattson, S N, E P Riley, D C Delis, C Stern, et K L Jones. « Verbal Learning and Memory in Children with Fetal Alcohol Syndrome ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 20, n° 5 (août 1996): 810-816.
- (52)Nanson, J L, et M Hiscock. « Attention Deficits in Children Exposed to Alcohol Prenatally ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 14, n° 5 (octobre 1990): 656-661.
- (53)Mattson, Sarah N, Katherine E Calarco, et Aimée R Lang. « Focused and Shifting Attention in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure ». *Neuropsychology* 20, n° 3 (mai 2006): 361-369.
- (54)Mattson, S N, A M Goodman, C Caine, D C Delis, et E P Riley. « Executive Functioning in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 23, n° 11 (novembre 1999): 1808-1815.

- (55)Green, C R, A M Mihic, S M Nikkel, B C Stade, C Rasmussen, D P Munoz, et J N Reynolds. « Executive Function Deficits in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) Measured Using the Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB) ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 50, n° 6 (juin 2009): 688-697.
- (56)Aragón, Alfredo S, Wendy O Kalberg, David Buckley, Lindsey M Barela-Scott, Barbara G Tabachnick, et Philip A May. « Neuropsychological Study of FASD in a Sample of American Indian Children: Processing Simple Versus Complex Information ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 32, n° 12 (décembre 2008): 2136-2148.
- (57)Rasmussen, Carmen, et Jeffrey Bisanz. « Executive Functioning in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Profiles and Age-related Differences ». *Child Neuropsychology: a Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence* 15, n° 3 (mai 2009): 201-215.
- (58)McGee, Christie L, Amy M Schonfeld, Tresa M Roebuck-Spencer, Edward P Riley, et Sarah N Mattson. « Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure Demonstrate Deficits on Multiple Measures of Concept Formation ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 32, n° 8 (août 2008): 1388-1397.
- (59)Vaurio, Linnea, Edward P Riley, et Sarah N Mattson. « Differences in Executive Functioning in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure or Attention-deficit/hyperactivity Disorder ». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 14, n° 1 (janvier 2008): 119-129.
- (60)Schonfeld, A M, S N Mattson, A R Lang, D C Delis, et E P Riley. « Verbal and Nonverbal Fluency in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure ». *Journal of Studies on Alcohol* 62, n° 2 (mars 2001): 239-246.

- (61)Kodituwakku PW, Adnams CM, Hay A, et al. Letter and category fluency in children with fetal alcohol syndrome from a community in South Africa. *J Stud Alcohol*. 2006;67:502–509
- (62)Fryer, Susanna L, Christie L McGee, Georg E Matt, Edward P Riley, et Sarah N Mattson. « Evaluation of Psychopathological Conditions in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure ». *Pediatrics* 119, n° 3 (mars 2007): e733-741.
- (63)Sullivan WC. A note on the influence of maternal inebriety on the offspring. *J Ment Sci*. 1899;45:489–503.
- (64)Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Les enfants des parents alcooliques: anomalies observées à propos de 127 cas [The children of alcoholic parents: anomalies observed in 127 cases] *Ouest Med*. 1968;8:476–482.
- (65)Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet*. 1973;1:1267–1271.
- (66)Astley, Susan J., et Sterling K. Clarren. « Diagnosing the Full Spectrum of Fetal Alcohol-Exposed Individuals: Introducing the 4-Digit Diagnostic Code ». *Alcohol and Alcoholism* 35, n° 4 (7 janvier 2000): 400-410.
- (67)Aase JM, Jones KL, Clarren SK. Do we need the term “FAE”? *Pediatrics*. 1995;95:428–430.
- (68)Vaurio, Linnea, Edward P Riley, et Sarah N Mattson. « Differences in Executive Functioning in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure or Attention-deficit/hyperactivity Disorder ». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 14, n° 1 (janvier 2008): 119-129.
- (69)Greenbaum, Rachel L, Sara A Stevens, Kelly Nash, Gideon Koren, et Joanne Rovet. « Social Cognitive and Emotion Processing Abilities of Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders: a Comparison with Attention Deficit Hyperactivity Disorder ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 33, n° 10 (octobre 2009): 1656-1670.

- (70) Crocker, Nicole, Linnea Vaurio, Edward P Riley, et Sarah N Mattson. « Comparison of Adaptive Behavior in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure or Attention-deficit/hyperactivity Disorder ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 33, n° 11 (novembre 2009): 2015-2023.
- (71) Crocker, Nicole, Linnea Vaurio, Edward P Riley, et Sarah N Mattson. « Comparison of Verbal Learning and Memory in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure or Attention-deficit/hyperactivity Disorder ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 35, n° 6 (juin 2011): 1114-1121.
- (72) Jacobson, Joseph L, Neil C Dodge, Matthew J Burden, Rafael Klorman, et Sandra W Jacobson. « Number Processing in Adolescents with Prenatal Alcohol Exposure and ADHD: Differences in the Neurobehavioral Phenotype ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 35, n° 3 (mars 2011): 431-442.
- (73) Mattson, Sarah N., Scott C. Roesch, Leila Glass, Benjamin N. Dewese, Claire D. Coles, Julie A. Kable, Philip A. May, et al. « Further Development of a Neurobehavioral Profile of Fetal Alcohol Spectrum Disorders ». *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 37, n° 3 (2013): 517–528.
- (74) Godefroy, O. GREFEX (2008) Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique. *Solal, Marseille*.
- (75) Fuster, Joaquín M. « Network memory ». *Trends in Neurosciences* 20, n° 10 (1 octobre 1997): 451-459.
- (76) Quintana, Javier, et Joaquín M. Fuster. « From Perception to Action: Temporal Integrative Functions of Prefrontal and Parietal Neurons ». *Cerebral Cortex* 9, n° 3 (4 janvier 1999): 213-221.
- (77) Godefroy, O., M. Jeannerod, P. Allain, et D. Le Gall. « Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif ». *Revue Neurologique* 164 (mai 2008): S119-S127.

- (78)Stuss, Donald T., Michael P. Alexander, Tim Shallice, Terence W. Picton, Malcolm A. Binns, Ronald Macdonald, Agnes Borowiec, et Douglas I. Katz. « Multiple frontal systems controlling response speed ». *Neuropsychologia* 43, n° 3 (2005): 396-417.
- (79)Miyake, A, N P Friedman, M J Emerson, A H Witzki, A Howerter, et T D Wager. « The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: a Latent Variable Analysis ». *Cognitive Psychology* 41, n° 1 (août 2000): 49-100.
- (80)Association, American Psychiatric. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®*. American Psychiatric Pub, 2000.
- (81)Polanczyk, M.D., M.D. de Lima, M.D. Horta, M.D. Biederman, et M.D. Rohde. « The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis ». *American Journal of Psychiatry* 164, n° 6 (1 juin 2007): 942-948.
- (82)Vantalon, Valérie. *L’hyperactivité de l’enfant*. John Libbey Eurotext, 2005.
- (83)Thomas, Jacques, et Guy Willems. *Troubles de l’attention, impulsivité et hyperactivité chez l’enfant: approche neurocognitive*. Masson, 2001.
- (84)Willcutt, Erik G., Alysia E. Doyle, Joel T. Nigg, Stephen V. Faraone, et Bruce F. Pennington. « Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review ». *Biological Psychiatry* 57, n° 11 (1 juin 2005): 1336-1346.
- (85)Subtil, Damien, Philippe Dehaene, Monique Kaminski, et Gilles Crépin. « Alcool et grossesse ». <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/ob/05-09440/>.
- (86)O’Leary, Cm, N Nassar, Jj Kurinczuk, et C Bower. « The Effect of Maternal Alcohol Consumption on Fetal Growth and Preterm Birth ». *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 116, n° 3 (2009): 390–400.
- (87)Mattson SN, Schoenfeld AM, Riley EP. « Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. » *Alcohol Res Health*. 2001;25(3):185-91

AUTEUR : Nom : BARBELLION

Prénom : Antoine

Date de Soutenance : 13/01/2014

Titre de la Thèse : Caractérisation du syndrome dysexécutif chez les enfants atteints de syndrome d'alcoolisation fœtal

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : *DES DE MEDECINE GENERALE*

Mots-clés : syndrome d'alcoolisation fœtal, ensemble des troubles causé par une alcoolisation fœtale, fonctions exécutives.

Résumé :

Contexte : Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est un syndrome de déficience congénitale permanent, causé par l'ingestion maternelle d'alcool durant la grossesse. Bien que les effets néfastes sur le fœtus, causés par la consommation d'alcool maternel, soient connus depuis longtemps, le terme de SAF ainsi que les recommandations diagnostiques sont assez récentes. Malgré l'avancée que constituent, ces recommandations, les lignes directrices ne paraissent pas, dans bon nombre de situations, suffisamment spécifiques pour assurer l'exactitude du diagnostic et sa reproductibilité.

Méthode : Afin de faciliter le diagnostic des patients souffrant de déficit attribuable à une alcoolisation maternelle pendant la grossesse (ETCAF), nous avons cherché à déterminer s'il existe un phénotype particulier et spécifique des fonctions exécutives chez ces patients. Pour ce faire une étude visant à évaluer puis à comparer les profils exécutifs de deux populations pédiatriques différentes de par leur exposition à l'alcool durant la gestation, mais présentant un profil neurocomportemental similaire, a été réalisée. Une batterie de tests inspirée par celle proposée par le GREFEX, mais compatible avec l'examen d'une population pédiatrique a donc été élaborée. Deux populations d'enfants ETCAF et d'enfants atteints de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH) du CAMPS d'Aulnoye-Aymeries ont été soumises à ces tests.

Résultats : Les populations de patients étant trop faibles, cette étude ne permettait pas de réaliser des tests statistiques, ni de définir un phénotype exécutif spécifique. Il semble néanmoins qu'une différence entre les deux populations puisse exister dans les domaines de la flexibilité mentale spontanée (la fluidité verbale paraissant plus faible chez le ETCAF) et de la capacité de coordination de deux tâches (les performances à la double tâche étant franchement altérée chez les SAF et relativement conservée chez les TDAH). En revanche, certains tests (test des petits hommes verts, questionnaire de Conners), s'avèrent inadaptés à l'étude du syndrome dysexécutif en milieu pédiatrique.

Composition du Jury :

Président : Pr Louis VALLEE

Assesseurs : Pr Pierre DELION

Pr Raymond GLANTENET

Dr Sandrine LANCO-DOSEN