

L'hypothèse dysexécutive chez l'enfant atteint de phénylcétonurie : revue de littérature et prospective de recherche

Dysexecutive hypothesis in children with phenylketonuria: review of the literature and prospective

Marie Canton^{1,2,3}, Didier Le Gall^{3,4}, François Feillet¹, Arnaud Roy^{4,5}

¹ CHRU de Nancy, Hôpital d'enfants, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

² CHRU de Nancy, Hôpital d'enfants, Service de pédiatrie médicale ambulatoire, Unité de neurologie pédiatrique, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

³ Université d'Angers, Laboratoire de psychologie des Pays-de-la-Loire, UBL, EA4638, 11, boulevard Lavoisier, 49045 Angers cedex 01, France <m.canton@chru-nancy.fr>

⁴ CHU d'Angers, Département de psychologie et de neurologie, 4, rue Larrey, 49100 Angers, France

⁵ CHU de Nantes, Hôpital Femme-Enfant-Adolescent, Centre référent des troubles d'apprentissage et Centre de compétence nantais de neurofibromatose, 38, boulevard Jean-Monnet, 44000 Nantes, France

Résumé

La littérature fait état d'un risque de perturbation des fonctions exécutives (FE) chez les enfants atteints de phénylcétonurie dépistés et traités précocement (PCU-TP). Néanmoins, ces résultats restent controversés à plusieurs niveaux (nature, sévérité, spécificité). Dans ce contexte, cet article propose une revue critique et actualisée de la littérature portant sur l'hypothèse dysexécutive dans la phénylcétonurie. La première partie synthétise la méthodologie et les résultats des 42 études recensées, sous forme inédite d'un tableau. L'ensemble des articles est analysé sous l'angle original des modèles intégratifs développementaux des FE et des considérations méthodologiques actuelles. La seconde partie amène une prospective de recherche visant à promouvoir l'intérêt d'une évaluation exhaustive et théoriquement guidée du fonctionnement exécutif. Le caractère pluriel et interdépendant des processus exécutifs justifie d'utiliser diverses mesures impliquant les différentes facettes des FE. Il apparaît également important de déterminer les relations qu'entretiennent les FE avec d'autres concepts comme la vitesse de traitement, dans une perspective développementale. Enfin, la compréhension des difficultés exécutives impliquera de passer par une analyse de leurs répercussions au quotidien. L'ensemble de ces considérations conditionne la problématique du repérage et de l'évaluation des FE chez l'enfant PCU-TP, préalables nécessaires à une meilleure compréhension du phénotype neuropsychologique de la maladie.

Mots clés : phénylcétonurie • fonctions exécutives • enfant

Abstract

Executive functions (EF) are areas of weakness for children with early – and continuously – treated phenylketonuria (ECT-PKU). However, general consensus is still required with regard to the exact executive profile of these children (nature, severity, specificity). In this context, we aimed to provide a more systematic and comprehensive review of the literature than previously reported by examining all the 42 studies published on EF of children with ECT-PKU. We summarized the design of each study in a table, to discuss theoretical and methodological issues across studies. Considering the review of the literature we made, several issues stand out and new research opportunities can be proposed. First of all, it would be helpful to simultaneously use different measures of planning, inhibition, shifting, and working memory, within a developmental and conceptual framework of EF in order to counteract methodological discrepancies. We recommended an integrative approach, in particular to discuss the complex interrelationships between speed of processing and EF. Finally, future investigations will have to focus on understanding the everyday executive functioning. From a clinical point of view, these conceptual and methodological considerations must guide the evaluation of the EF in children with ECT-PKU and are relevant to an improved understanding of neuropsychological impairments in PKU.

Pour citer cet article : Canton M, Le Gall D, Feillet F, Roy A. L'hypothèse dysexécutive chez l'enfant atteint de phénylcétonurie : revue de littérature et prospective de recherche. *Rev Neuropsychol* 2018 ; 10 (3) : 239-56 doi:10.1684/nrp.2018.0470

Correspondance :
M. Canton

Key words: phenylketonuria • executive function • child

■ Introduction

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission autosomique récessive, liée au déficit enzymatique de la phénylalanine hydroxylase (PAH), qui agit de concert avec son cofacteur, le tétrahydrobioptérine – BH₄. Elle résulte de mutations du gène de la PAH, qui se situe sur le chromosome 12 en 12q23.1. Le dépistage néonatal systématique est réalisé dans plusieurs pays depuis les années 1970. Il est basé sur le dosage de la phénylalanine (Phé) plasmatique, dont les concentrations sont exprimées selon les laboratoires en mg/dL ou $\mu\text{mol/L}$ (1 mg/dL = 60 $\mu\text{mol/L}$). Chez un individu lambda, le taux plasmatique de Phé est constant quel que soit l'âge ($58 \pm 15 \mu\text{mol/L}$). Chez les patients diagnostiqués avec une hyperphénylalaninémie à la naissance, on distingue deux formes de déficits en PAH selon les taux de Phé obtenus : la PCU (taux de Phé > 360 $\mu\text{mol/L}$ [$> 6 \text{ mg/dL}$]) qui nécessite une prise en charge thérapeutique, et l'hyperphénylalaninémie modérée persistante (taux de Phé compris entre 120-360 $\mu\text{mol/L}$ [2-6 mg/dL]) nécessitant une surveillance clinique. En France, l'incidence de la maladie serait de 1/20 826 [1].

La pathogénie de la PCU résulte de plusieurs mécanismes. La PAH permet de métaboliser la Phé en tyrosine (Tyr). Le déficit enzymatique est donc responsable d'une accumulation de métabolites neurotoxiques (dont la Phé) et d'une tyrosinémie déficitaire. Le déficit en Tyr est également lié au fait que la Phé entre en compétition avec les autres acides aminés (dont la Tyr) pour passer la barrière hématoencéphalique, car ils utilisent un transporteur commun (LAT1). La Tyr étant un précurseur de neurotransmetteurs comme la dopamine, l'adrénaline, la noradrénaline et la mélanine, la PCU perturbe la synthèse des neurotransmetteurs [2]. Il en résulte également une altération de la synthèse protéique intracérébrale, et donc de la production et du maintien de la myéline [3].

Non traitée, la PCU entraîne des troubles neurologiques graves et irréversibles (épilepsie, microcéphalie, déficience intellectuelle, trouble du spectre autistique). L'objectif principal du traitement consiste à diminuer les concentrations plasmatiques de Phé afin de permettre un développement neurologique et neuropsychologique optimal. Le pronostic est en réalité lié aux taux intracérébraux de Phé, dont les taux plasmatiques ne sont qu'un reflet. Comme la Phé est un acide aminé essentiel, elle dépend exclusivement de l'alimentation. La prise en charge est donc fondée sur la mise en place d'un régime alimentaire pauvre en Phé associé à la prise de substituts en acides aminés, vitamines et minéraux. Depuis 2008, certains patients identifiés comme « sensibles » et « répondeurs » bénéficient d'un traitement médicamenteux par saproptérine, molécule synthétique analogue au BH₄. Cette nouvelle modalité de traitement permet d'augmenter l'activité enzymatique de la PAH et donc de libéraliser le régime avec une diminution, voire un arrêt, de la prise de mélanges d'acides aminés chez certains patients.

L'efficacité de la prise en charge dépend de la précocité de sa mise en place, de sa qualité et de sa durée [4]. Les patients présentant une PCU, dépistés et traités précocement (PCU-TP) sont indemnes de troubles neurodéveloppementaux sévères. Néanmoins, ils sont à risque de présenter un niveau intellectuel affaibli en regard de sujets témoins [5], ainsi que des troubles exécutifs, non verbaux (motricité fine et visuocognition), mnésiques (apprentissage en mémoire à long terme), et un ralentissement de la vitesse de traitement (pour une méta-analyse, voir [6]). Des problèmes comportementaux et émotionnels sont également rapportés, tels que des symptômes d'inattention et d'hyperactivité (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité [TDA/H]), des troubles anxieux/dépressifs et de l'estime de soi, des difficultés sociales (pour une revue, voir [7]), ainsi que des difficultés scolaires [8]. Le devenir cognitif des patients PCU-TP dépend de plusieurs facteurs, incluant au premier plan les concentrations en Phé. En effet, le régime ne permet pas d'éliminer complètement la Phé de l'alimentation. Les concentrations sanguines et cérébrales en Phé restent donc plus élevées que la normale, dans la limite tolérée et préconisée par les recommandations médicales [9, 10].

Les soubassements neuronaux liés à la maladie jouent indubitablement un rôle majeur dans les perturbations neuropsychologiques observées [11]. Les neurones dopaminergiques projetant vers le cortex préfrontal, les cellules rétinienues et les régions cérébrales impliquées dans le contrôle moteur sont très sensibles à de faibles changements du niveau de tyrosine en comparaison des autres régions cérébrales. Il paraît donc plausible qu'un déséquilibre modéré du rapport Phé/Tyr provoque préférentiellement des déficits des fonctions cognitives dépendantes du cortex préfrontal. D'un point de vue développemental, la progression des fonctions exécutives (FE) chez l'enfant va de pair avec la maturation du lobe frontal [12]. Il est désormais admis que le développement ontogénétique particulier des réseaux préfrontaux et des FE, à la fois précoce et prolongé, participe du risque élevé de vulnérabilité précoce associée en cas de lésions acquises (traumatisme crânien, épilepsie, etc.) et de pathologies neurodéveloppementales (TDA/H). Dans ce contexte, l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP, potentiellement central dans la compréhension du phénotype neuropsychologique de la PCU, est avancée. Les patients plus âgés et ceux exposés de façon chronique à des taux de Phé élevés présenteraient également des anomalies de la substance blanche. Ces anomalies concerneraient les régions périventriculaires et, dans les cas les plus sévères, s'étendraient aux régions frontales et sous-corticales. Elles seraient à l'origine de troubles cognitifs plus diffus et sévères, et notamment d'un ralentissement de la vitesse de traitement.

Les FE sont des aptitudes de contrôle de haut niveau. Elles ont pour vocation la régulation du comportement, son adaptation et son orientation en fonction d'un but précis [13, 14]. Les FE regroupent un versant *cold* impliquant une dimension cognitive, mais également un versant *hot*

renvoyant davantage aux aspects affectifs/motivationnels [15]. Plusieurs modèles théoriques soutiennent une conception à la fois plurielle et interdépendante des FE [16-18]. Parmi les principaux processus exécutifs classiquement évalués en clinique, sont distinguées l'inhibition, la flexibilité, la planification et la mémoire de travail.

Les travaux portant sur les FE chez l'enfant ont connu un essor considérable ces 30 dernières années. Une synthèse récente des études factorielles [19] suggère que les FE sont indifférenciées pendant la période préscolaire (2-5 ans). Une différenciation progressive s'opérerait ensuite, caractérisée par l'apparition progressive des différents processus exécutifs spécialisés et partiellement indépendants. Cette conception modulaire du fonctionnement exécutif chez l'enfant a progressivement conduit à la formalisation de modèles théoriques intégratifs du développement typique des FE [20-22]. Le contrôle inhibiteur et la mémoire de travail sont considérés comme les précurseurs du développement ultérieur de la flexibilité, puis des FE de haut niveau incluant la planification et la résolution de problèmes. Bien que controversée [23], la question des liens étroits supposés entre FE et facteur *g* [24], voire de l'isomorphisme entre FE et intelligence fluide [22], est soulevée. La place de la vitesse de traitement reste également discutée [20]. D'autres formes de modélisation théorique des FE chez l'enfant existent, basées sur le développement atypique, par exemple dans le cadre du TDAH, dont la symptomatologie serait liée à un défaut primaire d'inhibition [25].

L'exploration des perturbations des FE et leur description sémiologique dans divers contextes cliniques pédiatriques a progressé ces dernières années, tandis que les outils d'évaluation se sont diversifiés. Néanmoins, à l'heure actuelle, les stratégies d'examen et l'utilisation des tests exécutifs chez l'enfant sont confrontées à plusieurs problèmes méthodologiques [26]. En particulier, le caractère multifactoriel des tâches exécutives limite la pureté des mesures, impliquant potentiellement plusieurs processus exécutifs. De même, les erreurs de mesure liées aux tests d'évaluation des FE sont à considérer, puisque des facteurs non exécutifs qualifiés parfois de « bas niveau » (*basic skills* [27]) comme le langage ou le traitement visuospatial sont nécessairement sollicités. Enfin, l'impact des facteurs environnementaux et de la culture sur le développement des FE est probable mais reste relativement peu étudié [28, 29].

Le fonctionnement exécutif chez les patients PCU-TP a fait l'objet de nombreux travaux empiriques (pour une revue, voir [30]; pour une méta-analyse, voir [5]). L'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif reste prépondérante dans la compréhension du phénotype neuropsychologique de ces patients, en lien avec une perturbation des réseaux préfrontaux. Néanmoins, les résultats restent controversés à plusieurs niveaux (nature, sévérité, spécificité), hétérogénéité alimentée en partie par une approche a-théorique des FE et des divergences méthodologiques au sein de la littérature.

Dans ce contexte, nous proposons de revenir sur l'hypothèse dysexécutive chez les enfants et adolescents

présentant une PCU-TP. Afin de contribuer à une analyse systématique de la littérature, la méthodologie et les résultats des 42 études recensées sont synthétisés de manière inédite dans le *tableau 1*. Les articles inclus ont été inventoriés *via* les bases de données informatiques PubMed interface, PsycINFO et PsycARTICLE. Les mots-clés utilisés dans les moteurs de recherche étaient : « Phénylcétonurie » (*Phenylketonuria*) ; « Enfants » (*Children*) ; « Fonctions exécutives » (*Executive functions*). Cette revue concerne :

- les études publiées en anglais ;
- les études rétrospectives et prospectives ;
- les études transversales et longitudinales ;
- les études avec un groupe expérimental d'enfants et/ou d'adolescents présentant une PCU-TP ;
- les études portant sur les FE ;
- les études qui ont comparé les performances des enfants PCU-TP à un groupe témoin ou à des normes de tests en utilisant des méthodes quantitatives.

Les études portant sur les adultes PCU-TP, les enfants/adolescents PCU qui ont été traités après 60 jours de vie ou ayant arrêté leur traitement de manière précoce, et les enfants présentant une hyperphénylalaninémie modérée persistante n'ont pas été incluses. La liste des abréviations des tests utilisés dans les études figure dans le *tableau 2*.

Afin de favoriser une analyse synthétique, structurée et théoriquement guidée, la clinique du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP est tout d'abord interrogée en regard des modèles intégratifs développementaux récents [20-22, 25] et discutée à la lumière des considérations méthodologiques actuelles d'étude des FE. Une seconde partie est consacrée à la discussion et à la prospective de recherche qui découle de cette analyse.

■ Fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP : état actuel de la littérature

■ Clinique du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP

Parmi les 42 études recensées (pour une synthèse, voir *tableau 1*), des difficultés exécutives ne sont pas unanimement retrouvées, mais largement confirmées pour 85 % d'entre elles.

Des tâches exécutives basées sur la performance, dites « de laboratoire », ont été utilisées dans 38 études (90 % de la littérature). Pour n'en citer que quelques exemples : le Stroop Test, la figure de Rey, etc. (42 tâches différentes ont été recensées, voir *tableau 2*). Sans faire référence explicitement au modèle proposé par Zelazo et Müller [15], 37 études (97 % de ces études) se sont intéressées au versant *cold* des FE. À l'exception de deux études [32, 33] qui se réfèrent explicitement au modèle théorique des FE d'Anderson [20], tous les autres travaux sont empiriques. Certes, ils mentionnent une évaluation des

Tableau 1. Synthèse des 42 études recensées portant sur les fonctions exécutives chez les enfants PCU-TP

Études	Processus exécutif(s) évalué(s)		Groupe témoin apparié ^{a,b,c,d,e,f}	Variables étudiées	Patients (n, âge [ét])	Conclusions des études ^g
	Tâche(s) exécutive(s) échouée(s)	Tâche(s) exécutive(s) réussie(s)				
Anderson et al. [31]	Fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne		NC ^{a,c}		44 5-18 ans	Déficit de flexibilité et de contrôle dans la vie quotidienne
Anderson et al. [32]	BRIEF (échelles flexibilité, contrôle)	BRIEF (indices GEC, MI, BRI et autres échelles)	NC ^{a,c}	PCU(asb) - PCU(sab) + *Phé(V) °Phé(T)	32 11,2 (3,6)	Difficultés d'attention divisée et de flexibilité, uniquement chez les patients présentant des anomalies de la substance blanche.
Anderson et al. [33]	TEACH, CNT	Attention sélective, soutenue, et divisée ; planification, flexibilité ; mémoire de travail	NC ^{a,b,c}	*Phé(V) °Phé(T)	33 11,2 (3,6)	Difficultés d'attention divisée et de flexibilité
Antshel et Waisbren [34]	TEACH, CNT	TEACH, CNT	NC ^{a,b,d,e,f}	*Phé(T)	46 10,9 (2,1)	Difficultés métacognitives, similaires à celles observées chez les enfants TDAH (type inattentif), y compris après contrôle des aspects instrumentaux et de la vitesse de traitement
Antshel et Waisbren [35]	ADHD Rating Scale IV (symptômes d'inattention)	Fonctions exécutives ; fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne	NC ^{a,b,d}	*Phé(T)	46 10,9 (2,1)	Symptômes de TDAH (de type inattentif)
	ADHD Rating Scale IV (symptômes d'hyperactivité)	ROCF ^e , CVLT, BRIEF (indice MI)				
		ADHD Rating Scale IV (symptômes d'hyperactivité)				

Tableau 1. (Suite)

Études	Processus exécutif(s) évalué(s)		Groupe témoin apparié ^{a,b,c,d,e,f}	Variables étudiées	Patients (n, âge [ét])	Conclusions des études ^g
	Tâche(s) exécutive(s) échouée(s)	Tâche(s) exécutive(s) réussie(s)				
Araujo et al. [36]	Inhibition GNG		NC ^{a,d}	°Phé(T)	24 10,7 (2,5)	Déficit d'inhibition
Araujo et al. [37]	Inhibition GNG		NC ^{a,b,c,d}	°Phé(T)	61 7-17 ans	Déficit d'inhibition
Banerjee et al. [38]	Stratégies exécutives FLV		NC ^{a,b,c,d}	°Phé(T) °Tyr(T)	32 12,2 (3,9)	Déficit de mise en place de stratégies exécutives
Burgard et al. [39]	Attention sélective et soutenue SVAT		NC ^{a,b,d}	PCU(l) + PCU(h) -	23 7-15 ans	Déficit attentionnel uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé > 360 µmol/L
Cappelletti et al. [40]	Planification TOL		NT	PCU(e) < (a) °Phé(T) °Phé:Tyr(T)	35 11,5 (6,2)	Déficit de planification, exacerbé chez les enfants < 10 ans
Christ et al. [41]	Inhibition GNG, ANTIS ^f FLANK, STROOP		NC ^{a,c,f}	*Phé(T)	26 11,2 (3,1)	Déficit d'inhibition aux tâches requérant un haut niveau de contrôle inhibiteur (dû à la sensibilité de la tâche), y compris après contrôle de la vitesse de traitement
Christ et al. [42]	Mémoire de travail NBACK		NC ^{a,b,d}		6 18,3 (4,9)	Déficit de mémoire de travail
De Sonneville et al. [43]	Attention soutenue SVAT		NC ^{a,b}	PCU(l) + PCU(h) - *Phé(2)	29 8,7	Déficit d'attention soutenue, uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé > 600 µmol/L

Tableau 1. (Suite)

Études	Processus exécutif(s) évalué(s) Tâche(s) exécutive(s) réussie(s) Tâche(s) exécutive(s) échouée(s)	Groupe témoin apparié ^{a,b,c,d,e,f}	Variables étudiées	Patients (n, âge [ét])	Conclusions des études ^g
Diamond et al. [11]	Inhibition ; mémoire de travail	NC ^{a,b,c}	PCU(l) + PCU(h) - *Phé(T) °Phé(V)	37 <1-7 ans	Déficit exécutif lorsque les capacités de mémoire de travail et d'inhibition sont sollicitées simultanément, uniquement chez les patients PCU-TP qui ont des taux de Phé > 360 µmol/L
	AB, OR, DN, TAP, 3P 3-6B, CORSI				
Feldmann et al. [44]	Attention sélective et soutenue STROOP, TMT, d2 WCST	NC ^{a,b,c,d}	*Phé(T)(V)	42 14,7 (2,9)	Ralentissement de la vitesse de traitement
Gassió et al. [45]	Attention ; inhibition ; flexibilité ; planification ROCF, CPT WCST, TMT, STROOP	NC ^{a,b}	*Phé(T)(E)	37 9,9 (5,3)	Déficit d'inhibition et de planification
Gassió et al. [46]	Attention CPT	NC ^{a,b,c}		36 9,7	Déficit attentionnel
Griffiths et al. [47]	Planification WLAB	NT	°Phé(T)(V)	15 12,1 (1,2)	
Griffiths et al. [48]	Attention sélective et soutenue CPT	NC ^a	°Phé(T)(V)	11 8,8	
Griffiths et al. [49]	Attention sélective et soutenue ; inhibition ; flexibilité TEACH	NC ^{a,b,c,e}	°Phé(T)(V)	22 11,2 (2,9)	Difficultés d'inhibition et de flexibilité, y compris après contrôle des aspects instrumentaux

Tableau 1. (Suite)

Études	Processus exécutif(s) évalué(s)		Groupe témoin apparié ^{a,b,c,d,e,f}	Variables étudiées	Patients (n, âge [ét])	Conclusions des études ^g
	Tâche(s) exécutive(s) échouée(s)	Tâche(s) exécutive(s) réussie(s)				
Huijbregts et al. [50]	Attention sélective ; inhibition (inhibition d'une réponse dominante/contrôle et sensibilité à l'interférence/suppression) ; mémoire de travail (maintien et manipulation)		NC ^a	PCU(l) + PCU(h) - PCU(e) < (a)	67 7-14 ans	Difficultés d'inhibition d'une réponse dominante et de manipulation en mémoire de travail, uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé > 360 µmol/L, exacerbé chez les enfants < 11 ans
Huijbregts et al. [51]	Inhibition ; attention soutenue			PCU(l,e,a) + PCU(h,e,a) -	57 7-14 ans	Déficit d'inhibition et d'attention soutenue, uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé > 360 µmol/L
Huijbregts et al. [52]	Inhibition ; flexibilité			PCU(h,e) - PCU(h,a) + PCU(l,e,a) +	58 10,9	Déficit d'inhibition et de flexibilité, uniquement chez les enfants < 11 ans et qui ont des taux de Phé > 360 µmol/L
Huijbregts et al. [53]	Planification ; contrôle moteur		NC ^{d,f}	PCU(e,h,l) - PCU(a,h,l) +	61 7-14 ans	Déficit de planification et de contrôle moteur, uniquement chez les enfants < 11 ans, y compris après contrôle de la vitesse de traitement
Jahja et al. [54]	Inhibition ; flexibilité ; contrôle moteur		NC ^a	PCU(l) + PCU(h) - *Phé(V,T) *Phé:Tyr (V,T) *Phé(F)	63 10,8 (2,3)	Déficit d'inhibition, de flexibilité et de contrôle moteur, uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé > 240 µmol/L
Jahja et al. [55]	Cognition sociale		NC ^{a,b,c,d}	PCU (e) + PCU (a) - *Phé(L) °Phé(T)	39 7-17 ans	Déficit de cognition sociale, uniquement chez les adolescents > 11 ans

Tableau 1. (Suite)

Études	Processus exécutif(s) évalué(s)		Groupe témoin apparié ^{a,b,c,d,e,f}	Variables étudiées	Patients (n, âge [ét])	Conclusions des études ^g
	Tâche(s) exécutive(s) échouée(s)	Tâche(s) exécutive(s) réussie(s)				
Janos <i>et al.</i> [56]	Inhibition ; mémoire de travail ; stratégies exécutives		NC ^{a,c,f}		42 11,8 (3,5)	Déficit d'inhibition et de mémoire de travail, y compris après contrôle de la vitesse de traitement
	NBACK, GNG ^f					
Leuzzi <i>et al.</i> [57]	Planification ; résolution de problème ; flexibilité ; attention sélective et soutenue ; catégorisation		NC ^{a,b,c,d}	PCU(l) + PCU(h) - °Phé(T)(V)	14 10,8	Déficit de planification, de résolution de problème, de flexibilité, d'attention sélective et soutenue, de catégorisation, uniquement chez les patients PCU-TP qui ont des taux de Phé > 400 µmol/L
	TOL, ELAB, ROCF, WCST					
Luciana <i>et al.</i> [58]	Fonctions exécutives		NC ^{a,b,c}	*Phé(E) °Phé(T)(A) *Tyr(E) °Tyr(T)(A) *Phé:Tyr(E)(A) °Phé:Tyr(T)	18 17,9 (2,7)	
	Score Exécutif Composite					
Mazzocco <i>et al.</i> [59]	Attention visuelle ; planification ; inhibition ; flexibilité		NC ^{a,b,d}	°Phé(T)	17 6-13 ans	
	TOH, VST, MFFT, RFFT, CNT, WCST					
Sharman <i>et al.</i> [60]	Fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne		NC ^a	*Phé(T)(V) *Phé:Tyr(V)(E) °Tyr(V)	10 8-17 ans	Déficit d'initiation et de mémoire de travail dans la vie quotidienne
	BRIEF (Indices Initiation, Mémoire de travail)					
	BRIEF (Indices GEC, MI, BRI et autres échelles)					

Tableau 1. (Suite)

Études	Processus exécutif(s) évalué(s)	Groupe témoin apparié ^{a,b,c,d,e,f}	Variabes étudiées	Patients (n, âge [ét])	Conclusions des études ^g
	Tâche(s) exécutive(s) échouée(s)				
	Tâche(s) exécutive(s) réussie(s)				
Sharman <i>et al.</i> [61]	<p>Fonctionnement exécutif dans la vie quotidienne</p> <p>BRIEF (Indice GEC et échelle Mémoire de travail)</p>		<p>°Phé(T)(V)(E) 13</p> <p>*Phé: Tyr(T)(V) 13,9 (1,8)</p> <p>°Phé: Tyr(E)</p> <p>*Tyr(V)(E)</p> <p>°Tyr(T)</p>		
Smith <i>et al.</i> [62]	<p>Résolution de problème ; mémoire de travail ; fluences verbales</p> <p>WCST</p> <p>FAS, SOPT</p>	NC ^{a,b,d}	<p>PCU(l) +</p> <p>PCU(h) -</p>	19 9,4 (2,9)	Déficit de résolution de problème, lorsque la tâche implique à la fois les capacités de mémoire de travail et d'inhibition, uniquement chez les patients qui ont des taux de Phé les plus élevés
Stemerdink <i>et al.</i> [63]	Inhibition	NC ^{a,b,c,d}	*Phé(E)(2)	33 11,8 (2,9)	
Stemerdink <i>et al.</i> [64]	<p>Fonctions exécutives</p> <p>Score Exécutif Composite</p>	NC ^{a,b,c,d,e}	*Phé(T)	36 13,3 (3)	Déficit exécutif en regard d'une tâche discriminative non exécutive
Van Zutphen <i>et al.</i> [65]	<p>Résolution de problème ; initiation ; flexibilité ; inhibition ; planification</p> <p>DKEFS</p>	NT	*Phé(T)(V)	15 8-20 ans	Déficit de résolution de problème, d'initiation, de flexibilité
Weglage <i>et al.</i> [66]	<p>Attention sélective et soutenue</p> <p>STROOP, d2</p>	NC ^{a,b,d}	*Phé(T)	20 10,1 (1,3)	Déficit d'attention sélective et soutenue en regard d'une tâche discriminative non exécutive
Weglage <i>et al.</i> [67]	<p>Attention sélective et soutenue</p> <p>STROOP</p> <p>d2</p>	NC ^{a,b,d}		Réévaluation à 3 ans	En dépit de taux de Phé élevés par rapport à la précédente évaluation [66], normalisation des capacités d'attention sélective et soutenue, mais persistance d'un ralentissement de la vitesse de traitement

Tableau 1. (Suite)

Études	Processus exécutif(s) évalué(s)		Groupe témoin apparié ^{a,b,c,d,e,f}	Variables étudiées	Patients (n, âge [ét])	Conclusions des études ^g
	Tâche(s) exécutive(s) échouée(s)	Tâche(s) exécutive(s) réussie(s)				
Welsh <i>et al.</i> [68]	Fonctions exécutives FLV, TOH, VST, FT score exécutif composite ^e		NC ^{a,b,c,d,e}	*Phé(T)	11 4,64	Déficit exécutif en regard d'une tâche discriminative non exécutive chez les enfants PCU-TP d'âge préscolaire
White <i>et al.</i> [69]	Stratégies exécutives ; inhibition ; flexibilité ; abstraction FLV, CVLT		NC ^{a,f}	PCU(e) > (a)	23 10,7 (3,4)	Déficit d'organisation et de mise en place de stratégies exécutives de récupération en mémoire, exacerbé chez les adolescents ≥ 11 ans
White <i>et al.</i> [70]	Mémoire de travail WMT		NC ^a	PCU(e) + PCU(a) -	20 11,4 (3,5)	Déficit de mémoire de travail auditivoverbale et visuospatiale, uniquement chez les adolescents ≥ 11 ans
Wiersema <i>et al.</i> [71]	Inhibition GNG		NC ^{a,d}		9 9,2 (1,9)	Difficultés d'inhibition

NC : groupe témoin ; NT : normes des tests ; PCU(h) : patients avec des taux de Phé élevés ; PCU(l) : patients avec des taux de Phé bas ; PCU(e) : enfant de moins de 11 ans ; PCU(a) : adolescent de plus de 11 ans ; PCU(asb) : patient avec atteinte de la substance blanche ; PCU(sab) : patient sans atteinte de la substance blanche ; + : préservation des capacités ; - : atteinte des capacités ; * : corrélation significative entre les performances mesurées et la variable métabolique étudiée ; ° : absence de corrélation entre les performances mesurées et la variable métabolique étudiée ; Phé : taux de phénylalanine ; Tyr : taux de tyrosine ; Phé:Tyr : ratio phénylalanine/tyrosine ; (T) : taux prélevé au moment de l'évaluation ; (V) : taux moyen ou médian de la naissance jusqu'au moment de l'évaluation ; (E) : taux prélevés durant l'enfance ; (A) : taux prélevés durant l'adolescence ; (2) : taux moyen ou médian durant les deux années précédant l'évaluation ; (F) : variabilité des taux de Phé.

^a Âge.

^b Sexe.

^c NSC : niveau socioculturel.

^d QI.

^e Processus de bas niveau.

^f Vitesse de traitement.

^g Seuls les résultats qui sont significativement déviants sont indiqués.

Tableau 2. Abréviations des 43 tests exécutifs utilisés dans la littérature

AB	AB Task	FAS	FAS Task	SSRS	Social Skills Rating System Test
ANT	Amsterdam Neuropsychological Tasks	FLANK	Flanker Task	STROOP	Stroop Color and Word Test
ANTIS	Antisaccade Task	FLV	Verbal Fluency Task	SVAT	Sonneville Visual Attention Task
BRIEF	Behavior Rating Inventory of Executive Function	FPT	Faux-Pas Recognition Test	TAP	Tapping Task
GEC	General Executive Composite	FR	Facial Recognition Test	TEACH	Test of Everyday Attention for Children
MI	Metacognitive Index	GNG	Go/No-Go	TMT	Trail Making Test
BRI	Behavior Regulation Index	IFE	Identification of Facial Emotions Test	TOH	Tower of Hanoi
CNT	Contingency Naming Test	MFFT	Matching Familiar Figures Test	TOL	Tower of London
COWAT	Word Association Test	MML	Luria Motor Learning Test	VST	Visual Search Test
CORSI	Corsi-Milner Recency Discrimination Test	NBACK	NBACK Task	WCST	Wisconsin Card Sorting Test
CPT	Continuous Performance Test	OR	Object Retrieval Task	WLAB	Weschler Mazes
DKEFS	Delis-Kaplan Executive Function System	RME	Reading the Mind in the Eyes Test	WMT	Experimental Working Memory Tasks
DN	Day-Night Stroop-like Test	RFFT	Ruff Figural Fluency Test	WST	Weigl's Sorting Test
d2	D2 Attention Test	SCST	Social Cognitive Skills Test	3P	Three Pegs Task
ELAB	Elithorn's Perceptual Maze Test	SOPT	Self-Ordered Pointing Test	3-6B	Three or Six Boxes Task
CVLT	California Verbal Learning Test				

composantes exécutives classiquement distinguées chez l'enfant – inhibition, flexibilité, mémoire de travail, planification [16, 17], mais également d'autres composantes comme l'attention, la résolution de problèmes et la mise en place de stratégies, sans situer ces concepts en regard d'un cadre conceptuel des FE chez l'enfant. Selon certains modèles théoriques intégratifs développementaux [20, 22], ces composantes peuvent être envisagées dans le giron des FE. En prenant appui sur ces considérations, notre analyse de la littérature montre que le processus d'inhibition/attention a fait l'objet d'une grande majorité des travaux réalisés ($n = 26$; 61 % concluent à un déficit), suivi de la flexibilité ($n = 10$; 70 % concluent à un déficit), de la planification ($n = 9$; 44 % concluent à un déficit), de la mémoire de travail ($n = 8$; 50 % concluent à un déficit), et de la résolution de problème/mise en place de stratégies ($n = 6$; 83 % concluent à un déficit). Deux études concluent à un déficit exécutif uniquement lors de tâches complexes, sollicitant simultanément les processus d'inhibition et de mémoire de travail, que ce soit chez l'enfant d'âge préscolaire [11] ou d'âge scolaire [62].

Le cadre théorique proposé par Zelazo et Müller [15] permet également de distinguer les perturbations exécutives impliquant une composante affective, émotionnelle et/ou motivationnelle. Sans se situer explicitement dans ce cadre conceptuel, une étude fait référence à l'évaluation de certaines habiletés de la composante *hot* des FE et conclut à une atteinte des capacités de théorie de l'esprit chez les adolescents PCU-TP [55].

Quatre études (10 % des études recensées) ont utilisé une tâche exécutive « écologique », exclusivement le questionnaire BRIEF (*Behavior Rating Inventory of Executive Function* [72]), et uniquement dans sa version parentale. Trois d'entre elles ont décrit des symptômes dysexécutifs dans la vie quotidienne des enfants et adolescents PCU-TP, touchant préférentiellement les aspects métacognitifs. Des problèmes de régulation comportementale sont décrits dans une seule étude et concerneraient la flexibilité [31]. Aucune étude ne s'est intéressée aux répercussions des troubles exécutifs sur d'autres aspects de la vie quotidienne, en particulier les performances scolaires.

Trois études (7 % des études recensées) se sont intéressées à la question des potentiels liens entre TDAH et PCU. Antshel et Waisbren [34, 35] montrent que 13 % des enfants PCU-TP de leur échantillon d'étude présentent les critères diagnostiques de TDAH à l'échelle *ADHD Rating Scale IV* (soit 2,5 fois plus que dans une population témoin). Les auteurs précisent que la proportion de symptômes d'inattention est plus élevée mais pas la proportion de symptômes d'impulsivité/hyperactivité. Sans faire référence explicitement au modèle théorique du développement atypique des FE dans le TDAH de Barkley [25], une étude empirique a montré que les enfants PCU-TP (sans spécifier s'ils présentent ou non les critères cliniques de TDAH) commettent plus d'erreurs de commissions que les patients TDAH mixte (sans PCU associée) à une tâche d'inhibition type *Go/No-Go* [71].

■ Méthodologie d'étude des FE chez l'enfant PCU-TP

Les caractéristiques des populations étudiées sont différentes d'une étude à l'autre (*tableau 1*), notamment en ce qui concerne la taille des échantillons (n compris entre 6 et 67). La moitié des études recensées présentent un échantillon d'étude comprenant moins de 30 patients. Or, les divergences de résultats concernant le repérage de troubles exécutifs sont moindres parmi les études où l'échantillon comprend plus de 30 patients (90 % d'entre elles concluent à un déficit exécutif, contre 76 % pour les études dont l'échantillon est inférieur à 30 patients). L'impact de cette variable est potentiellement imputable aux différences de traitement statistique inhérentes à la taille de l'échantillon (en termes d'analyses possibles et d'effet statistique/significativité).

L'âge des patients est également très variable d'une étude à une autre (de moins d'un an à la fin de l'adolescence). Or, parmi les neuf études ayant analysé l'effet de l'âge sur le fonctionnement exécutif des enfants PCU-TP, huit d'entre elles (89 %) mettent en évidence un impact de cette variable sur les performances exécutives. La seule étude longitudinale réalisée suggère que la sévérité des troubles exécutifs (d'inhibition/attention) diminuerait avec l'âge [67], soulevant l'hypothèse d'un retard de développement exécutif chez l'enfant PCU-TP. Huit études transversales comparant des enfants (âgés de moins de 11 ans) à des adolescents (âgé d'au moins 11 ans) ont été réalisées. Sept d'entre elles (87 %) mettent en évidence un impact de l'âge sur les performances exécutives. Quatre d'entre elles étayaient l'hypothèse d'un retard provisoire de développement (d'inhibition, de flexibilité, et de planification), lequel se comblerait à l'adolescence. À l'inverse, trois études concluent à « l'apparition » de difficultés exécutives à l'adolescence (concernant des habiletés exécutives qui mobilisent des capacités complexes de mémoire de travail, ou encore des composantes exécutives supposées se développer tardivement comme la mise en place de stratégies ou certaines habiletés de cognition sociale). Ces divergences dans les résultats peuvent en partie être liées aux calendriers développementaux des différents processus exécutifs et se référer à la notion d'apparition différée (*delayed onset* [73]) des symptômes.

L'effet de l'environnement (niveau socioculturel) sur le fonctionnement exécutif n'est pas systématiquement contrôlé ($n = 17$; 40 % de la littérature). Les divergences de résultats observées dans la littérature ne semblent pas dépendre de cette variable (une atteinte exécutive est retrouvée dans 88 % des études ayant contrôlé le niveau socioculturel des parents contre 84 % dans les études n'ayant pas contrôlé cette variable).

S'agissant des erreurs de mesure potentiellement liées aux tests d'évaluation, au total, 43 tâches exécutives différentes ont été utilisées dans la littérature (*tableau 2*). Vingt-sept études (64 % de la littérature) ont construit leur protocole à partir d'une seule tâche exécutive. Or, les divergences de résultats concernant le repérage de troubles

exécutifs sont moindres parmi celles qui ont utilisé au moins deux tâches exécutives (96 % d'entre elles concluent à un déficit exécutif contre 73 % parmi les études ayant utilisé une seule tâche exécutive).

Lorsqu'un déficit est mis en évidence à une tâche exécutive, des divergences persistent quant à l'interprétation des anomalies observées. Au premier plan, l'hypothèse dysexécutive est remise en question par celle d'un ralentissement de la vitesse de traitement [44, 67], en raison de performances exactes mais pénalisées par la vitesse de réalisation. L'utilisation d'une méthodologie basée sur le contrôle statistique d'indices de vitesse de traitement (en tant que covariable) dans l'analyse des scores obtenus aux tâches exécutives reste sporadique ($n = 5$; 12 % de la littérature). Par exemple, Antshel et Waisbren [34] ont mis en évidence la persistance d'un ralentissement lié au coût cognitif engendré par la mobilisation des capacités d'inhibition à la planche interférente du Stroop après contrôle statistique des scores de vitesse obtenus aux planches dites « non interférentes ». Des difficultés exécutives persistent dans 60 % des études lorsque la vitesse de traitement est contrôlée, ce qui suggère la présence d'une altération à la fois conjointe et indépendante du fonctionnement exécutif et de la vitesse de traitement de l'information. Un déficit de nature visuoconstructive et spatiale est par ailleurs fréquemment avancé dans la littérature [6]. Seules quatre études (10 % de la littérature) ont contrôlé statistiquement des scores obtenus à des tâches non verbales (par exemple, le *Developmental Test of Visual Motor Integration* [VMI] [34]) dans l'analyse des performances obtenues à des tâches exécutives non verbales (comme la copie de la figure de Rey [34]). Toutes ces études suggèrent que la modalité non verbale n'est pas à l'origine de l'échec observé. La question de la spécificité des déficits exécutifs en regard d'un affaiblissement de l'efficacité intellectuelle a été investiguée par 19 études (45 % de la littérature) en contrôlant le niveau intellectuel dans l'examen des performances exécutives, sans analyse des liens potentiels entre FE et QI. Les divergences de résultats rapportées dans la littérature ne semblent pas imputables à cette variable (89 % des études ayant contrôlé le QI concluent à un déficit exécutif contre 82 % parmi les études n'ayant pas contrôlé le QI).

S'agissant des caractéristiques inhérentes à la PCU, 34 études (81 % de la littérature) ont analysé les liens entre la qualité du contrôle métabolique et les performances exécutives des enfants. Vingt-huit d'entre elles (82 %) utilisent une méthodologie fondée sur des corrélations. Cependant, les indicateurs métaboliques considérés et les corrélations observées sont inconstants d'une étude à une autre. Ainsi, dans 13 d'entre elles (46 % des études corrélacionnelles), les liens entre les taux de Phé moyen ou médian de la naissance jusqu'au moment de l'évaluation et les difficultés exécutives ont été analysés ; 54 % des articles concluent à une corrélation positive et significative. Vingt-deux études (78 % des études corrélacionnelles) ont analysé les liens entre les taux de Phé prélevés au moment de l'évaluation et les perturbations exécutives ; 54 % concluent à une cor-

rélation positive et significative. Huit études (23 %) ont adopté une méthodologie différente, fondée sur une comparaison entre sous-groupes de patients. Ainsi, lorsque des enfants PCU-TP présentant des concentrations élevées en Phé sont comparés à des enfants présentant des concentrations faibles en Phé, seuls les patients avec les taux de Phé les plus élevés présentent des déficits exécutifs. Des divergences persistent néanmoins en ce qui concerne les limites toxiques des taux de Phé à ne pas dépasser. De récents travaux suggèrent que d'autres indicateurs métaboliques que les taux de Phé seraient corrélés aux troubles exécutifs. Ces études restent sporadiques. Ainsi, quatre études ont analysé les corrélations avec les taux de Tyr (deux concluent à une corrélation négative et significative), cinq études concernent le rapport Phé/Tyr (quatre concluent à une corrélation positive et significative) et une étude porte sur l'impact de la fluctuation des taux de Phé au cours du temps (corrélation positive et significative).

■ Synthèse et prospective : définir une méthodologie d'étude des FE spécifique à l'enfant PCU-TP

L'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP, en lien avec une perturbation des réseaux préfrontaux est avancée dès les années 1990. Elle reste prédominante à l'heure actuelle, étayée par de nombreux travaux empiriques. Néanmoins, des controverses persistent quant au phénotype exécutif présenté par ces enfants, aux répercussions des troubles exécutifs dans la vie quotidienne, à leur spécificité et à leur persistance dans le temps. La première partie de cet article montre que l'hétérogénéité des résultats rapportés dans la littérature peut en partie s'expliquer par une approche a-théorique et des divergences méthodologiques dans l'étude des FE. L'analyse critique de la littérature réalisée dans la seconde partie amène à proposer quelques éléments de prospective de recherche visant à mieux appréhender la problématique des FE chez l'enfant PCU-TP.

■ Affiner le phénotype exécutif en adoptant une approche théoriquement fondée

Il apparaît tout d'abord essentiel d'interroger le fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP en s'inscrivant dans une démarche hypothético-déductive et théoriquement guidée par les modèles conceptuels actuels des FE chez l'enfant [20-22]. Des contradictions persistent entre ces modèles quant aux processus exécutifs identifiés. Par exemple, la flexibilité n'est pas envisagée dans le modèle de Dennis [21]. La dimension affective/motivationnelle des FE (versant *hot* [15]) n'est que partiellement prévue dans les modèles de Dennis [21] et Diamond [22]. La vitesse de traitement est questionnée en tant que facteur dépendant du contrôle exécutif attentionnel dans le modèle d'Anderson [20], alors

qu'elle est pensée comme un déficit remettant en question l'hypothèse d'un trouble exécutif chez les enfants PCU-TP. Il semble donc essentiel de comparer et de discuter le phénotype exécutif des enfants PCU-TP à la lumière de ces différents modèles.

De plus, le caractère pluriel et interdépendant des processus exécutifs justifie des mesures supposées impliquer les diverses facettes du versant cognitif des FE (*cold* [15]) classiquement distinguées chez l'enfant – inhibition, flexibilité, planification, mémoire de travail [16, 17]. Il s'agit par ailleurs d'éviter la démarche qui consiste à évaluer une composante exécutive par une tâche unique, ce qui conduit à une approche exclusivement empirique et fractionnée des FE. Les résultats risquent en effet d'être tâche-dépendants.

En dépit d'un possible recouvrement des phénotypes cliniques entre TDA/H et PCU lié aux perturbations cérébrales observées (défaillance dopaminergique au niveau des réseaux frontaux), l'étude de la prévalence du TDA/H dans la population d'enfants PCU-TP reste en marge des travaux de la littérature. Cela en dépit du fait qu'un traitement médicamenteux similaire à celui proposé pour les troubles de l'attention observés chez les enfants TDA/H est parfois administré chez les enfants porteurs d'une PCU-TP [74]. De surcroît, malgré le nombre de travaux réalisés sur les capacités d'inhibition/attention chez l'enfant PCU-TP et les difficultés objectivées dans ce domaine, seule une étude a comparé les capacités d'inhibition des enfants PCU-TP à celles d'enfants TDA/H (sans PCU associée) [71]. Dans ce contexte, il pourrait être intéressant de confronter directement les profils exécutifs des enfants PCU-TP (avec et sans symptômes de TDA/H) avec celui des enfants TDA/H (sans PCU), en référence au modèle de Barkley [25]. Ce type de travaux est de nature à fournir des informations supplémentaires quant à la compréhension de la pathogenèse des troubles observés. L'étude du possible recouvrement clinique entre PCU-TP et TDA-H ouvre également des pistes de prise en charge en termes de traitement, de rééducation, et d'adaptations scolaires.

■ Déterminer les répercussions des troubles exécutifs dans la vie quotidienne

Le fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP est majoritairement appréhendé par des tâches dites « de laboratoire » basées sur la performance, offrant un cadre structuré, formel et épuré. Ces tâches sont conçues de manière « artificielle », ce qui limite leur aptitude à représenter la mobilisation des capacités exécutives de l'enfant dans sa vie de tous les jours. Or, comme le suggèrent certains travaux [11, 62], il est possible que les déficits exécutifs chez l'enfant PCU-TP soient subtils et observables dans des tâches exécutives complexes ou écologiques, mobilisant plusieurs processus exécutifs simultanément. À l'heure actuelle, l'évaluation écologique du fonctionnement exécutif chez l'enfant PCU-TP reste rare et s'est limitée à la version parentale de la BRIEF [31, 34, 60, 61]. Les données obtenues sont ainsi parcellaires, puisque aucun

de ces travaux n'a proposé la version à destination des enseignants de l'enfant. Les divergences dans les résultats sont par ailleurs potentiellement alimentées par le manque d'analyse systématique des différents indices composant le questionnaire (régulation comportementale *versus* métacognition).

Les liens avec les performances obtenues à des tâches exécutives basées sur la performance n'ont pas non plus été examinés, en dépit de leur possible complémentarité [75, 76]. D'un point de vue clinique, l'appréciation des répercussions de troubles exécutifs dans la vie quotidienne constitue un indicateur essentiel, en complément des épreuves de laboratoire (pour une revue, voir [77]). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour appréhender la réalité des troubles des FE de l'enfant PCU-TP, en confrontant les résultats aux tests basés sur la performance avec l'analyse systématique des différents indices issus de la BRIEF (régulation comportementale *versus* métacognition), à destination des proches, incluant les enseignants.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif offre un paradigme d'interprétation aux difficultés scolaires observées dans certaines pathologies neurodéveloppementales telles que le TDA/H ou la neurofibromatose de type 1 [26]. Pour un élève présentant un trouble exécutif, les répercussions scolaires peuvent concerner les apprentissages, aussi bien dans le champ des savoirs (connaissances), des savoir-faire (compétences) et des savoir-être (comportements) [78]. Chez l'enfant PCU-TP, des difficultés scolaires sont fréquemment rapportées [8, 79], notamment en mathématiques [32, 33, 79, 80]. Il semble donc essentiel que les futurs travaux analysent les liens potentiels entre FE et performances scolaires, ce afin de penser des réponses pédagogiques adaptées aux besoins spécifiques de chaque enfant.

■ Appréhender les FE dans une vision intégrative du fonctionnement neuropsychologique

Il paraît nécessaire d'étendre l'étude des FE aux liens supposés exister avec d'autres concepts tels que l'efficacité intellectuelle, l'attention, la vitesse de traitement et la cognition sociale.

Au-delà des débats théoriques sur la spécificité des FE en regard des concepts d'intelligence fluide ou d'attention [22], ou encore de vitesse de traitement [20], les travaux interrogeant la spécificité de l'atteinte exécutive chez l'enfant PCU-TP sont sporadiques. Les futures recherches portant sur les FE chez l'enfant PCU-TP devront ainsi considérer ces questionnements dans l'élaboration de leurs protocoles de recherche. Comme souligné par Anderson [20], il s'agira tout d'abord d'éviter de limiter l'analyse des performances à un score exécutif composite. Il convient de disposer à la fois de scores quantitatifs basés sur la performance (nombre d'erreurs, temps de latence, etc.), et d'indicateurs qualitatifs sur les processus cognitifs sollicités (nature des erreurs, fluctuation des performances, stratégies, etc.). Par ailleurs, des analyses réalisées à la fois avec et sans

contrôle de la vitesse de traitement et du niveau intellectuel dans les performances exécutives sont à favoriser.

En dépit de divergences théoriques, les processus exécutifs semblent médiatiser l'émergence de certains aspects de la cognition sociale, en particulier la théorie de l'esprit [81]. Or, l'étude de la cognition sociale reste exceptionnelle (une seule étude [55]). Il apparaît donc important d'explorer cette dimension et de déterminer le rôle des FE dans le développement sociocognitif de l'enfant PCU-TP.

■ Adopter une évaluation structurée et systématique d'étude des FE

Les erreurs de mesure liées aux tests d'évaluation des FE en regard des processus dits de « bas niveau » [27] sont également à considérer de manière plus systématique, afin de s'assurer en amont que les facteurs non exécutifs ne sont pas à l'origine de l'échec observé [27]. S'il est de nature exécutive, le trouble devrait se manifester indépendamment de la modalité d'entrée ou d'expression mobilisée par la tâche. À l'instar de la figure de Rey, sollicitant diverses habiletés cognitives (praxies, traitement visuospatial, planification), il convient de considérer plus systématiquement le caractère complexe et multifactoriel des tâches exécutives.

Il a d'ailleurs été montré que chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1, les déficits observés lors de la copie de la figure de Rey étaient souvent liés à un défaut exécutif de planification plutôt qu'à des difficultés de traitement visuospatial [82]. Or, chez l'enfant PCU-TP, cette tâche est utilisée pour évaluer les habiletés spatiales [83] mais aussi exécutives [30], sans systématiquement analyser l'impact respectif de ces différents processus cognitifs impliqués dans la performance. Pour chaque processus exécutif testé, il est ainsi nécessaire de proposer des modalités d'évaluation variées et d'adopter une procédure « par soustraction de processus » [84] afin d'examiner de manière différentielle les facteurs en jeu dans l'échec constaté. Par exemple, dans le cadre de la figure de Rey, une méthode consiste à proposer la copie par étapes successives afin de distinguer un échec lié à un défaut de planification d'une perturbation liée à un trouble non exécutif.

L'effet du niveau socioculturel sur les FE reste controversé et l'analyse de la littérature n'apporte pas d'argument en faveur de l'implication de cette variable dans l'hétérogénéité des résultats. Néanmoins, le développement cérébral est influencé par le genre et le niveau d'éducation parentale [85, 86] et le développement des FE semble être influencé de manière complexe par l'environnement culturel [29]. Un examen plus systématique doit donc être engagé pour analyser l'effet des facteurs sociodémographiques, environnementaux et culturels, sur le développement exécutif des enfants PCU-TP.

■ Favoriser une perspective développementale

Un autre enjeu réside dans le fait de confronter les calendriers développementaux des composantes des FE

chez l'enfant PCU-TP à ceux de l'enfant typique, tout en considérant les spécificités liées à la PCU. De rares arguments incitent à faire l'hypothèse que les troubles exécutifs d'inhibition, de flexibilité et de planification diminueraient avec l'avancée en âge, mais que d'autres troubles exécutifs, touchant des capacités exécutives de plus haut niveau telles que la mise en place de stratégies ou certaines compétences de cognition sociale apparaîtraient à l'adolescence. Chez l'enfant typique, les prédictions théoriques concernant les calendriers développementaux des différentes composantes des FE restent à étayer plus précisément. Chez l'enfant PCU-TP, elles restent à explorer.

La complexité de cette question est particulièrement accrue dans le cas de la PCU, au sens où les performances exécutives seraient dépendantes à la fois de l'âge mais aussi des paramètres métaboliques liés spécifiquement à la maladie (au premier plan des concentrations en Phé), lesquels évoluent au fil du développement de l'enfant (en lien avec l'ajustement du traitement). Les travaux concernant les FE dans la PCU-TP sont nombreux mais le caractère développemental et la question de l'apparition des troubles et de leur persistance dans le temps restent peu interrogés, et donc à investiguer idéalement par des études longitudinales plus systématiques. L'objectif clinique est fondamental chez l'enfant PCU-TP en regard de l'adaptation du traitement au cours de la vie, et donc des recommandations médicales qui en découlent (ex. : taux de Phé toxiques à ne pas dépasser en fonction de l'âge).

S'agissant des travaux transversaux, l'étude de l'effet de l'âge et des taux de Phé (ainsi que de leurs interactions) sur les performances exécutives est recommandée, à la fois par des études corrélationnelles, mais également par des études comparant des patients avec des taux de Phé élevés à des patients avec des taux de Phé faibles ou encore des enfants à des adolescents. Pour effectuer de telles analyses statistiques, des échantillons importants de patients sont nécessaires, ce qui constitue une difficulté supplémentaire dans le cadre des études réalisées sur des pathologies rares comme la PCU, où plus de la moitié des travaux comprennent des échantillons d'étude de moins de 30 patients. L'étude des liens existants entre performances exécutives et d'autres variables métaboliques qui semblent interagir avec les performances exécutives telles que la variabilité des taux de Phé dans le temps et le rapport Phé/Tyr est aussi conseillée.

■ Conclusion

En lien avec l'implication du système dopaminergique, l'hypothèse dysexécutive chez l'enfant PCU-TP est largement étayée par de nombreux travaux empiriques. Néanmoins, les données de la littérature restent contrastées en ce qui concerne la nature, la persistance dans le temps, et les répercussions des troubles dans la vie quotidienne. L'absence de cadre théorique et de méthodologie d'étude systématique des FE contribue à la variabilité

des résultats observés dans la littérature et à un flou interprétatif potentiel, qu'il est nécessaire de réduire en adoptant une méthodologie d'étude des FE chez l'enfant PCU, théoriquement guidée, systématisée et longitudinale. En particulier, le caractère pluriel et interdépendant des processus exécutifs justifie d'utiliser diverses mesures supposées impliquer les différentes facettes des FE. Il apparaît également important d'interroger la spécificité des troubles exécutifs et les liens qu'entretiennent les FE en regard d'autres concepts comme la vitesse de traitement, l'attention ou la cognition sociale. Enfin, une meilleure compréhension des difficultés exécutives rencontrées par l'enfant passe par une analyse plus exhaustive et systématique de leurs implications dans la vie quotidienne. L'ensemble de ces considérations offre la perspective clinique d'améliorer la démarche diagnostique des troubles neuropsychologiques dans la PCU, et de compléter sur

le plan théorique la nosographie des pathologies neuro-développementales d'un point de vue exécutif. Reste que l'évaluation des FE dans la PCU est tributaire d'un certain nombre de problèmes méthodologiques qui ne sont pas spécifiques à l'approche neuropsychologique de la PCU. Se pose en particulier le souci majeur des outils d'évaluation actuellement disponibles en France. C'est dans cette perspective que la dynamique pluridisciplinaire, associant cliniciens et universitaires, est à encourager, afin de garantir une évaluation, puis une prise en charge au plus près des difficultés des patients et ainsi favoriser une qualité de vie optimale. ■

Liens d'intérêts

les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. *Bilan d'activité 2016*, 2016, http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_activite_2016.pdf.
2. de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, et al. Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet J Rare Dis* 2013 ; 8 : 133-41.
3. Dyer CA. Pathophysiology of phenylketonuria. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1999 ; 5 : 104-12.
4. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 18-21.
5. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neuro-cognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008 ; 33 : 474-504.
6. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, et al. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007 ; 17 : 91-101.
7. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 59-63.
8. Stermerdink BA, Kalverboer AF, van der Meere JJ, et al. Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2000 ; 23 : 548-62.
9. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014 ; 112 : 87-122.
10. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 ; 5 : 743-56.
11. Diamond A, Prevor MB, Callender G, et al. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev* 1997 ; 62 : 1-206.
12. Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev* 2007 ; 17 : 213-33.
13. Luria AR. *Higher cortical functions in man*. New York : Basic Books, 1966.
14. Seron X, van der Linden M, Andrès P. Le lobe frontal : à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In : van der Linden M, Seron X, Le Gall D, Andrès P, eds. *Neuropsychologie des lobes frontaux*. Marseille : Solal, 1999, p. 33-88.
15. Zelazo PD, Müller U. Executive function in typical and atypical development. In : Gaswami U, éd. *Handbook of childhood cognitive development*. Oxford : Blackwell, 2002, p. 445-69.
16. Lehto JE, Juujärvi P, Kooistra L, et al. Dimensions of executive functioning: evidence from children. *Br J Dev Psychol* 2003 ; 21 : 59-80.
17. Levin HS, Culhane KA, Hartmann J, et al. Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Dev Neuropsychol* 1991 ; 7 : 377-95.
18. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol* 2000 ; 41 : 49-100.
19. Lee K, Bull R, Ho RM. Developmental changes in executive functioning. *Child Dev* 2013 ; 84 : 1933-53.
20. Anderson P. Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol* 2002 ; 8 : 71-82.
21. Dennis M. Prefrontal cortex: typical and atypical development. In : Risberg J, Grafman J, eds. *The frontal lobes: development, function and pathology*. New York : Cambridge University Press, 2006, p. 128-62.
22. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013 ; 64 : 135-68.
23. Burgess GC, Braver TS, Gray JR. Exactly how are fluid intelligence, working memory, and executive function related? Cognitive neuroscience approaches to investigating the mechanisms of fluid cognition. *Behav Brain Sci* 2006 ; 29 : 128-9.
24. Blair C. How similar are fluid cognition and general intelligence? A developmental neuroscience perspective on fluid cognition as an aspect of human cognitive ability. *Behav Brain Sci* 2006 ; 29 : 109-25.
25. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997 ; 121 : 65-94.
26. Roy A, Le Gall D, Roulin JL, et al. Les fonctions exécutives chez l'enfant : approche épistémologique et sémiologie clinique. *Neuropsychol Rev* 2012 ; 4 : 287-97.
27. Denckla MB. Research on executive function in a neurodevelopmental context: application of clinical measures. *Dev Neuropsychol* 1996 ; 12 : 5-15.
28. Ardila A, Rosselli M, Matute E, et al. The influence of the parents' educational level on the development of executive functions. *Dev Neuropsychol* 2005 ; 28 : 539-60.
29. Thorell LB, Veleiro A, Siu AF, et al. Examining the relation between ratings of executive functioning and academic achievement: findings from a cross-cultural study. *Child Neuropsychol* 2013 ; 19 : 630-8.
30. Christ SE, Huijbregts SC, De Sonneville LM, et al. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 22-32.
31. Anderson V, Anderson P, Northam E, et al. Relationships between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychol* 2002 ; 8 : 231-40.

32. Anderson P, Wood SJ, Francis DE, et al. Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria a: impact of white matter abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 230-8.
33. Anderson P, Wood SJ, Francis DE, et al. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol* 2007; 32: 645-68.
34. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology* 2003; 17: 458-68.
35. Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* 2003; 31: 565-74.
36. Araujo GC, Christ SE, Steiner RD, et al. Response monitoring in children with phenylketonuria. *Neuropsychology* 2009; 23: 130-4.
37. Araujo GC, Christ SE, Grange DK, et al. Executive response monitoring and inhibitory control in children with phenylketonuria: effects of expectancy. *Dev Neuropsychol* 2013; 38: 139-52.
38. Banerjee P, Grange DK, Steiner RD, et al. Executive strategic processing during verbal fluency performance in children with phenylketonuria. *Child Neuropsychol* 2011; 17: 105-17.
39. Burgard P, Rey F, Rupp A, et al. Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatr Res* 1997; 41: 368-74.
40. Cappelletti S, Cotugno G, Goffredo BM, et al. Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *J Dev Behav Pediatr* 2013; 34: 392-8.
41. Christ SE, Steiner RD, Grange DK, et al. Inhibitory control in children with phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 2006; 30: 845-64.
42. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D. Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 33-40.
43. De Sonnevile LM, Schmidt E, Michel U, et al. Preliminary neuropsychological test results. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 39-44.
44. Feldmann R, Denecke J, Pietsch M, et al. Phenylketonuria: no specific frontal lobe-dependent neuropsychological deficits of early-treated patients in comparison with diabetics. *Pediatr Res* 2002; 51: 761-5.
45. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 443-8.
46. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions and the antioxidant system in phenylketonuric patients. *Neuropsychology* 2008; 22: 426-31.
47. Griffiths P, Tarrini M, Robinson P. Executive function and psychosocial adjustment in children with early treated phenylketonuria: correlation with historical and concurrent phenylalanine levels. *J Intellect Disabil Res* 1997; 41: 317-23.
48. Griffiths P, Campbell R, Robinson P. Executive function in treated phenylketonuria as measured by the one-back and two-back versions of the continuous performance test. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 125-35.
49. Griffiths P, Robinson P, Davies R, et al. Speed of decision-making and set-switching: subtle executive deficits in children with treated phenylketonuria. *Educ Child Psychol* 2005; 22: 81-9.
50. Huijbregts SC, De Sonnevile LM, van Spronsen FJ, et al. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 697-712.
51. Huijbregts SC, De Sonnevile LM, Licht R, et al. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 2002; 40: 7-15.
52. Huijbregts SC, De Sonnevile LM, Licht R, et al. Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 2002; 22: 481-99.
53. Huijbregts SC, De Sonnevile LM, van Spronsen FJ, et al. Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology* 2003; 17: 369-79.
54. Jahja R, Huijbregts SC, De Sonnevile LM, et al. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr* 2014; 164: 895-9.
55. Jahja R, van Spronsen FJ, De Sonnevile LM, et al. Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *J Inherit Metab Dis* 2016; 39: 355-62.
56. Janos AL, Grange DK, Steiner RD, et al. Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology* 2012; 26: 735-43.
57. Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, et al. Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 115-25.
58. Luciana M, Sullivan J, Nelson CA. Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Dev* 2001; 72: 1637-52.
59. Mazzocco MM, Nord AM, van Doorninck W, et al. Cognitive development among children with early-treated phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 1994; 10: 133-51.
60. Sharman R, Sullivan K, Young R, et al. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009; 75: 169-74.
61. Sharman R, Sullivan K, Young R, et al. Executive function in adolescents with PKU and their siblings: associations with biochemistry. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 4: 87-8.
62. Smith ML, Saltzman J, Klim P, et al. Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia. *Am J Ment Retard* 2000; 105: 69-80.
63. Stemerink BA, van der Meere JJ, van der Molen MW, et al. Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 739-46.
64. Stemerink BA, van der Molen MW, Kalverboer AF, et al. Prefrontal dysfunction in early and continuously treated phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 1999; 16: 29-57.
65. Van Zutphen KH, Packman W, Sporri L, et al. Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet* 2007; 72: 13-8.
66. Weglage J, Pietsch M, Fünders B, et al. Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria—result of impaired frontal lobe functions? *Eur J Pediatr* 1996; 155: 200-4.
67. Weglage J, Pietsch M, Denecke J, et al. Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 693-705.
68. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, et al. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990; 61: 1697-713.
69. White DA, Nortz MJ, Mandernach T, et al. Deficits in memory strategy use related to prefrontal dysfunction during early development: evidence from children with phenylketonuria. *Neuropsychology* 2001; 15: 221-9.
70. White DA, Nortz MJ, Mandernach T, et al. Age-related working memory impairments in children with prefrontal dysfunction associated with phenylketonuria. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 1-11.
71. Wiersema JR, van Der Meere JJ, Roeyers H. State regulation and response inhibition in children with ADHD and children with early- and continuously treated phenylketonuria: an event-related potential comparison. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 831-43.
72. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, et al. *The Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*. Lutz: Psychological Assessment Resources, 2000.
73. Anderson S, Damasio H, Tranel D, et al. Long-term sequelae of prefrontal cortex damage acquired in early childhood. *Dev Neuropsychol* 2000; 18: 281-96.
74. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, et al. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 137-43.

75. McCandless S, O'Laughlin L. The clinical utility of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in the diagnosis of ADHD. *J Atten Disord* 2007;10:381-9.
76. Toplak ME, Bucciarelli SM, Jain U, et al. Executive functions: performance-based measures and the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychol* 2008;15:53-72.
77. Chevignard M, Soo C, Galvin J, et al. Ecological assessment of cognitive functions in children with acquired brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 2012;26:1033-57.
78. Roy A, Lodenos V, Fournet N, et al. Le syndrome dysexécutif chez l'enfant : entre avancées scientifiques et questionnements. *ANAE* 2017;146:27-37.
79. Chang PN, Gray RM, O'Brien LL. Patterns of academic achievement among patients treated early with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159:96-9.
80. Michel U, Schmidt E, Batzler U. Results of psychological testing of patients aged 3-6 years. *Eur J Pediatr* 1990;149:34-8.
81. Devine RT, Hughes C. Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: a meta-analysis. *Child Dev* 2014;85:1777-94.
82. Roy A, Roulin JL, Charbonnier V, et al. Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: a study of action planning. *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16:1056-63.
83. Janzen D, Nguyen M. Beyond executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Mol Genet Metab* 2010;99:47-51.
84. Rabbitt P. Introduction: P. Methodologies and models in the study of executive functions. In : Rabbitt P, éd. *Methodology of frontal and executive function*. Hove : Psychology Press, 1997, p. 1-38.
85. Belfi AM, Conrad AL, Dawson J, et al. Masculinity/femininity predicts brain volumes in normal healthy children. *Dev Neuropsychol* 2014;39:25-36.
86. Lawson GM, Duda JT, Avants BB, et al. Associations between children's socioeconomic status and prefrontal cortical thickness. *Dev Sci* 2013;16:641-52.