

N° 28

Séquelles intellectuelles et cognitives des leucomalaciques périventriculaires chez le prématuré

A. PICARD

Leucomalacie périventriculaire chez le nouveau-né prématuré. État de la question

D. VALLEUR-MASSON, L. VAIVRE-DOURET

Spécialisation hémisphérique pour le langage chez l'enfant. Deuxième partie.

O. RAMOS, C. CHEVRIE-MULLER, C. ARABIA-GUIDET

Dysphasies de développement familiales. Onze cas rapportés dans six familles

C. BILLARD, A. TOUTAIN, M.-L. LOISEL, P. GILLET, C. DUVELLEROY-HOMMET,
M.-A. BARTHEZ-CARPENTIER, J.-J. SANTINI

Agenda



RÉDACTION

Fondateurs

B. Dreyfus-Madelin et C.J. Madelin

Directeur de la publication

P. de Gavre

Comité scientifique

M. Basquin (France) - C. Chevré-Müller (France) - E. Del Giudice (Italie) - T. Deonna (Suisse) - B. Ducarne (France) - M. Dugas (France) - O. Dulac (France) - B. Échenne (France) - P. Évrard (Belgique) - F. Gaillard (Suisse) - P. Lacert (France) - Y. Lebrun (Belgique) - M.-C. Mouren-Simeoni (France) - J. Narbona Garcia (Espagne) - G. Ponsot (France) - J.A. Rondal (Belgique) - M. Thomson (Royaume-Uni) - R. de Villard (France).

Comité de rédaction

Rédacteur en chef

C.J. Madelin,
15, rue Lauriston, 75116 Paris
Tél. : 33 (1) 45 00 53 01

Rédacteurs - M. Ballanger (France) - M. Barbeau (France) - S. Baudouin-Chial (France) - C. Billard (France) - A. Dumont (France) - J. Éverett (Québec) - C. Gérard (France) - I. Jambaque (France) - M.-T. Le Normand (France) - I. Martins (Portugal) - N. Matha (France) - P. Messerschmitt (France) - A. Picard (France) - O. Ramos (France) - S. Stonehouse (France) - H. Szliwowski (Belgique) - J. Thomas (France) - S. Valdois (France) - A. Van Hout (Belgique) - G. Willems (Belgique).

Rubriques • **Pathologie** - *Épilepsie*: I. Jambaque / Équipe O. Dulac - *Autisme*: O. Ramos - *Aphasies acquises*: A. Van Hout - *Dysphasies*: C. Billard - *Dyslexies* - *Troubles de l'attention*: J. Thomas - *Dyscalculies* • **Dépistage des lésions cérébrales et prévention précoce**: A. Picard et G. Willems • **Développement normal et pathologique** B. Rogé • **Techniques d'évaluation**: C. Chevré-Müller / C. Gérard • **Technologies, prothèses et programme d'éducation thérapeutique**: A. Dumont • **Traitements**: C. Gérard • **Expertise et neuropsychologie**: M. Barbeau et S. Baudouin-Chial • **Neuropsychologie et psychiatrie**: P. Messerschmitt • **Explorations fonctionnelles neuropsychologiques**: N. Matha • **Théorie de la neuropsychologie**: S. Valdois • **Histoire de la neuropsychologie**: M.-T. Le Normand • **Linguistique**: Y. Lebrun / S. Stonehouse • **Santé publique**: M. Ballanger • **Associations**: C.J. Madelin.

SOMMAIRE

| | |
|---|-----|
| Appel à communications | 131 |
| Séquelles intellectuelles et cognitives des leucomalacies périventriculaires chez le prématuré <i>A. PICARD</i> | 132 |
| Leucomalacie périventriculaire chez le nouveau-né prématuré. État de la question <i>D. VALLEUR-MASSON, L. VAIVRE-DOURET</i> | 137 |
| Spécialisation hémisphérique pour le langage chez l'enfant. Deuxième partie : production de la parole. Intérêt de la concurrence verbo-manuelle <i>O. RAMOS, C. CHEVRIE-MULLER, C. ARABIA-GUIDET</i> | 146 |
| Dysphasies de développement familiales. Onze cas rapportés dans six familles <i>C. BILLARD, A. TOUTAIN, M.-L. LOISEL, P. GILLET, C. DUVELLEROY-HOMMET, M.-A. BARTHEZ-CARPENTIER, J.-J. SANTINI</i> | 155 |
| Agenda | 163 |

CONTENTS

| | |
|---|-----|
| Call for papers | 131 |
| Intellectual and cognitive periventricular leukomalacia <i>A. PICARD</i> | 132 |
| Periventricular leukomalacia in the preterm. The state of the art <i>D. VALLEUR-MASSON, L. VAIVRE-DOURET</i> | 137 |
| Speech cerebral lateralization in the child. Part II. Effects of concurrent verbal on a unimanual skill <i>O. RAMOS, C. CHEVRIE-MULLER, C. ARABIA-GUIDET</i> | 146 |
| Familial developmental dysphasia <i>C. BILLARD, A. TOUTAIN, M.-L. LOISEL, P. GILLET, C. DUVELLEROY-HOMMET, M.-A. BARTHEZ-CARPENTIER, J.-J. SANTINI</i> | 155 |
| Calendar | 163 |

Un cahier « Annonces classées » folioté en chiffres romains est broché dans l'ensemble de la diffusion entre le texte et la troisième de couverture.

Annoncesur : Dépakine (Sanofi Winthrop), 4^e de couv.

ÉDITEUR



PDG COMMUNICATION
30, rue d'Armaillé
75017 PARIS
Tél. : 33 (1) 40.55.05.95

Président : Patrick de GAVRE
Directeur : Gérard DOYÉ
Secrétaire de rédaction :
Nathalie PERRIOL
Fax : 33 (1) 45 74 65 67
Publicité : Liliane LEPERT
Fax : 33 (1) 40 55 90 70

TARIFS 1994

Abonnement annuel (5 numéros)

• France-DOM :
Établissements-Associations . 630 F
Médecins 490 F
Étudiants en médecine⁽¹⁾ -
Infirmiers⁽¹⁾ 315 F
(1) joindre un justificatif

• CEE-TOM 780 F
• Tous autres pays⁽²⁾ 1 050 F

(2) expédition par « AVION » tous suppléments inclus.

Modalités - Le paiement à facturation est accepté pour les établissements et associations. Dans tous les autres cas, joindre le règlement à la commande. Commande et chèque à rédiger à l'ordre de : « ANAE » (à l'exclusion de toute autre mention).

Changement d'adresse - Pour tous les abonnés, joindre la dernière étiquette d'expédition, ou indiquer les références exactes de l'abonnement, avec votre nouvelle adresse et envoyer à : « ANAE ».

Adressez vos envois à : ANAE
30, rue d'Armaillé - 75017 PARIS
Tél. : 33 (1) 40 55 05 95
Fax : 33 (1) 45 74 65 67

Ventes des numéros déjà parus

Prix unique de l'exemplaire (port inclus) 155 F (Métropole uniquement - étranger nous consulter)
Pour toute commande, joindre votre règlement à l'ordre de : « ANAE ».

Librairies - Réassort

Chez l'éditeur - Fax : 33 (1) 45 74 65 67

N° d'inscription à la commission des publications et agences de presse : (en cours). Tirage : 750 exemplaires. Composition : Paris PhotoComposition, 36, av. des Ternes - 75017 Paris. Imprimerie : Barnéoud (Bonchamp-lès-Laval) n° 10200

APPEL À COMMUNICATIONS

A.N.A.E. dote de bourses de 2 000 Francs cet « Appel à communications » pour les quatre thèmes suivants :

**TROUBLES SPÉCIFIQUES
D'APPRENTISSAGE**

Dysphasie, Dyslexie,
Dysorthographe, Dyscalculie

**AUTISME
X-FRAGILE
SYNDROME DE WILLIAMS
SYNDROME DE RETT**

**ÉPILEPSIE
NEUROPSYCHOLOGIE
ET
TROUBLES DE
L'APPRENTISSAGE**

**PATHOLOGIES
PSYCHIATRIQUES
ET
APPRENTISSAGE
DE L'ENFANT**

Chaque article devra être proposé en trois exemplaires au Rédacteur en chef :

Docteur C.-J. Madelin
15, rue Lauriston
F-75016 PARIS

afin d'être soumis au Comité de lecture de la publication qui statuera :

- d'abord sur sa publication ;
- puis en janvier 1995 sur l'attribution des 4 bourses (une par thème).

Papier à remettre dès maintenant et impérativement avant le 15 octobre 1994

PDG COMMUNICATION - 30, rue d'Armaillé - 75017 Paris - Tél. : 40.55.05.95

Séquelles intellectuelles et cognitives des leucomalacies périventriculaires chez le prématuré

A. PICARD*

* Praticien hospitalier, hôpital Raymond-Poincaré, service de neurologie et de rééducation infantile, 104, bd Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

RÉSUMÉ : Séquelles intellectuelles et cognitives des leucomalacies périventriculaires chez le prématuré.

Les séquelles intellectuelles et cognitives des leucomalacies périventriculaires sont fréquentes : elles sont retrouvées dans plus de trois quarts des cas. Les troubles du vocabulaire et visuospatiaux sont accessibles aux thérapeutiques, ce qui rend intéressant le dépistage systématique dès l'âge de quatre ans et demi.

Mots clés : Leucomalacie périventriculaire (LPV) — Trouble du vocabulaire — Trouble visuospatial.

SUMMARY: Intellectual and cognitive periventricular leukomalacia.

Intellectual and cognitive sequelae in periventricular leukomalacia are very common, found in more of 3/4 of cases. Therapeutic is effective in vocabulary impairment and visuospatial difficulties. So that their research is necessary from the age of 4 1/2.

Key words : Periventricular leukomalacia — Vocabulary impairment — Visuospatial difficulties.

INTRODUCTION

Les leucomalacies périventriculaires (LPV) sont des accidents vasculaires ischémiques cérébraux, la plupart du temps d'installation postnatale, localisés au niveau de la substance blanche périventriculaire [3], ne survenant que chez l'enfant né prématuré. Bien que d'une fréquence faible (10 à 20 % des cas) par rapport aux hémorragies de la zone germinative (60 %), elles sont responsables de la grande majorité des tableaux d'infirmité cérébrale infantile chez les prématurés [6]. En revanche, les séquelles intellectuelles et cognitives sont beaucoup moins décrites.

Le diagnostic précoce, en période néonatale, est fait grâce à l'échographie transfontanelle, qui permet de suivre l'évolution vers la cavitation, qui est fréquente (fig. 1). *A posteriori*, le diagnostic peut être porté plus tardivement sur les images par résonance magnétique, lesquelles montrent les cicatrices des LPV : les cavités sont la plupart du temps collabées et remplacées par un amincissement de la subs-

tance blanche, souvent hétérogène en T1 ; dans les zones cicatricielles, on note des hypersignaux anormaux sur les images de séquence T2.

Nous avons repris cinquante observations d'enfants prématurés, nés avant 35 semaines et dont l'imagerie en résonance magnétique montre des lésions de leucomalacie périventriculaire ; nous avons étudié leur efficacité intellectuelle et recherché des troubles cognitifs.

MATÉRIEL

Les cinquante enfants ont été examinés entre cinq et quinze ans (tableau I).

Tableau I

| | | | | | | | |
|-----|----|----|----|---|---|----|----|
| Nb | 18 | 10 | 11 | 3 | 2 | 4 | 2 |
| Âge | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 15 |

Il y avait trente-six garçons et quatorze filles. Tous sont nés avant trente-six semaines, entre vingt-sept et trente-cinq semaines de gestation, avec quarante eutrophiques et dix hypotrophiques (tableau II).

Tableau II

| Semaine de gestation | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 |
|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Nb | 8 | 2 | 1 | 12 | 4 | 10 | 0 | 2 | 11 |

Les troubles moteurs sont fréquents : quarante-quatre enfants atteints, avec trente-deux diplégies, sept paraplégies dont six minimes, et cinq atteintes hémiplégiques.

Trois enfants ont présenté des crises généralisées, trois autres, sans crise clinique, avaient des anomalies notables à l'EEG standard, dont deux localisations en temporal gauche.

Au point de vue radiologique, les lésions étaient toujours bilatérales. Dans la majorité des cas, il s'agissait de leucomalacie périventriculaire à prédominance sous-pariétale : trois cas présentaient des lésions plus étendues, deux cas avaient, outre les lésions précitées, des lésions sous-temporales gauches importantes. Aucun enfant n'avait de lésion sous-occipitale ou sous-frontale isolée.

MÉTHODE

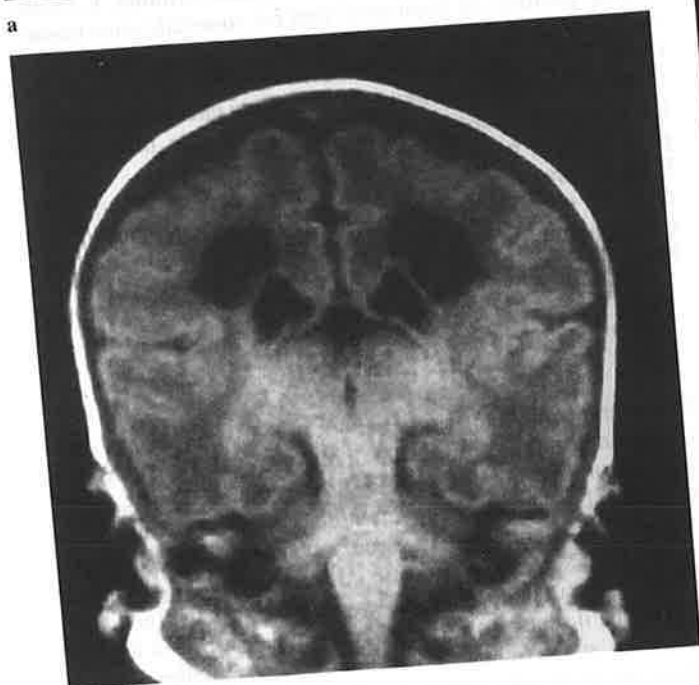
Les troubles d'attention et l'hyperactivité étaient étudiés par l'échelle de Connors. Le développement intellectuel a été étudié par l'échelle d'intelligence de Wechsler (WPPSI - WISC -WAIS suivant l'âge). L'examen cognitif a été pratiqué chez tous les enfants et comprend un examen de langage avec étude du langage conversationnel, et différentes épreuves en situation dirigée :

- étude des capacités de discrimination auditive phonétique [1] ;
- étude du lexique TVAP (test de vocabulaire actif et passif) en désignation et définition [4] ;
- épreuve d'évocation sur définition et dénomination, étalonnée de quatre à dix ans [18] ;
- épreuve de compréhension syntaxique [8].

Sur le versant non verbal, ont été étudiées les gnosies visuelles et les praxies gestuelles et constructives. Avant l'étude des gnosies visuelles, un examen ophtalmologique complet permet de s'assurer que l'acuité visuelle est supérieure à 8/10, et de corriger les troubles de réfraction. De plus, la présentation des épreuves a tenu compte des limi-



a



b

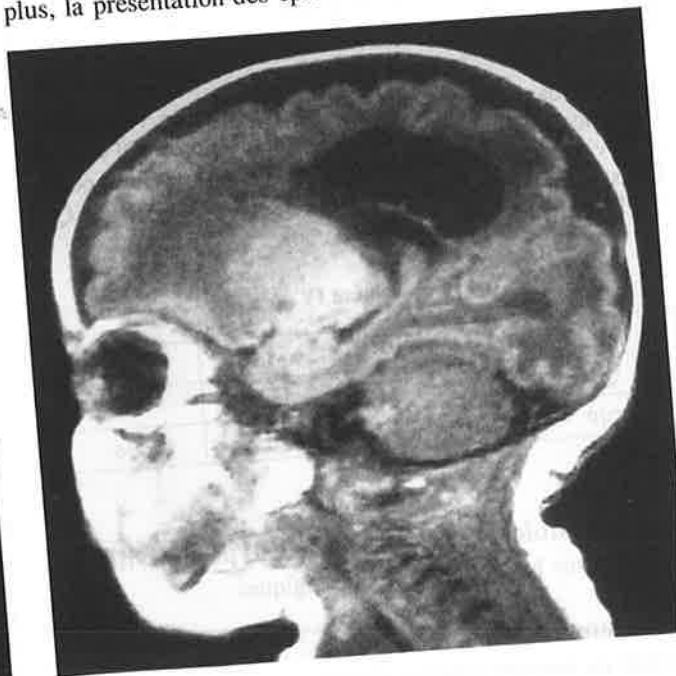


Figure 1. Échographie transfontanellaire précoce (a) ; RMN précoce même enfant. Coupe frontale sous-pariétale (b) ; RMN précoce du même enfant. Coupe sagittale. Leucomalacie à prédominance sous-pariétale

tations du champ visuel, fréquentes dans la partie inférieure de celui-ci.

Pour les images, ont été utilisés le test de dénomination étalonné de quatre à dix ans [18] et le test de perception des figures entremêlées du Southern California Test [2].

Pour les visages, nous avons étudié la dénomination et désignation des photos de visage des parents et des différents membres du personnel du service.

Pour l'étude des perceptions spatiales, ont été utilisés le test de perception ou orientation des figures géométriques issu du Southern California Test et le test de perception et de repérage topologique et directionnel [9], la recherche de négligence par l'épreuve de barrage de vingt traits sur une feuille.

Pour l'étude des praxies gestuelles, outre l'imitation visuelle de gestes, simples comme un pied de nez simple ou double, ou arbitraires (accolement des deux pouces et des index, ou des deux pouces, de l'index et de l'auriculaire), et, en cas d'échec, leur exécution sur ordre verbal, on a utilisé l'imitation de postures issue du Southern California Test. Celle des praxies constructives a été effectuée par l'étude de la figure de Rey [16] en copie et le test de copie des figures du Southern California Test [2].

RÉSULTATS

1. L'efficacité intellectuelle

Les quotients intellectuels globaux s'échelonnent de 120 à 61, les résultats sont résumés dans le tableau III.

Tableau III

| QIG | > 90 | 90-76 | 75-61 |
|-----|------|-------|-------|
| | 17 | 19 | 14 |

Il existe dans trente-sept cas une dissociation verbale-performance de plus de dix points en faveur du QIV, avec, dans vingt-huit cas, une dissociation de plus de vingt points. Dans quatre cas, il existe une dissociation inverse : QIV < QIP (tableau IV).

Tableau IV

| | > 90 | 90-76 | 75-61 |
|-----|------|-------|-------|
| QIV | 28 | 18 | 4 |
| QIP | 14 | 20 | 16 |

2. Les troubles attentionnels et l'hyperactivité

On note trois hyperactivités pathologiques.

Le langage

L'étude du langage conversationnel met en évidence trois retards de parole et de langage, quatre cas de trouble spécifique du langage avec dyssyntaxie, hypospontanéité et un manque du mot chez trois d'entre eux. Le langage conver-

sationnel est considéré comme normal chez les trois autres enfants.

En situation dirigée, étudiée chez quarante-cinq enfants, l'étude de la discrimination phonétique est normale chez trente-six enfants, inférieure à - 2 écarts-types chez les trois retards et les quatre troubles spécifiques. L'épreuve de compréhension syntaxique est anormale chez onze enfants, dont les sept troubles du langage. Pour le vocabulaire, la désignation est normale chez les enfants sans trouble du langage ni trouble de la compréhension syntaxique, soit chez trente-quatre enfants. Les sujets indemnes de troubles du langage, la dénomination est rarement chutée (six fois). En revanche, les déficiences sont chutées chez vingt-quatre des trente-quatre enfants indemnes de difficultés langagières ou syntaxiques.

4. Le versant non verbal

L'étude des gnosies visuelles ne trouve de trouble que chez six enfants, pour les images simples en dénomination. Les figures entremêlées : sur quarante-neuf testés, trente-six donnent des résultats normaux ou subnormaux, treize ont un score inférieur à - 2 écarts-types. Pour les visages, aucun trouble n'a été noté.

5. Les perceptions spatiales

Le test de perception et d'orientation de figures géométriques, passé chez quarante-neuf enfants, est normal chez quatre enfants, anormal chez quarante-cinq, dont vingt-trois ont plus de - 2 écarts-types de la norme. Le test de repérage topologique et directionnel donne des résultats comparables : sur quarante-neuf enfants, quatre enfants normaux et quarante-cinq anormaux. L'existence de négligence au barrage des traits est notée dans seize cas ; pas de négligence dans trente-trois cas.

6. Les praxies

Elles ont été étudiées chez quarante-neuf enfants. L'imitation de postures du California Test est anormale chez trente-sept enfants et normale chez douze. L'imitation d'un pied de nez est réussie chez douze enfants, l'accolement des index et auriculaire et deux pouces réussit chez cinq enfants ; l'exécution sur ordre oral est réussie pour le pied de nez pratiquement par tous.

Pour les praxies constructives, la figure de Rey en copie est normale chez neuf enfants, anormale chez quarante. Il en est de même du test de copie de figure du Southern California Test.

COMMENTAIRE

Les troubles d'acquisition chez les enfants prématurés sont maintenant mieux connus [7, 12]. Les différentes études notent souvent des difficultés visuospatiales [7, 15], d'attention [7] ou de développement du langage [7]. Une étude récente du devenir à cinq ans de soixante enfants nés avant trente-deux semaines confirme ces données [7]. Notre étude a été centrée sur les séquelles intellectuelles et cognitives de leucomalacie périventriculaire. Si les lésions cavitaires sont connues pour donner des séquelles importantes, ce n'est que depuis les études de Fawer et Calame

que les formes microcavitaires sont aussi reconnues comme responsables de difficultés d'apprentissage à long terme [5] et d'un développement intellectuel légèrement bas.

Nos cinquante cas regroupent des formes cavitaires et non cavitaires de LP. Les résultats des quotients intellectuels s'échelonnent de 120 à 61, avec 28 % entre 75 et 61 contre 34 % dans la norme (supérieur à 90). Ces résultats sont légèrement différents de ceux rapportés dans une précédente série où la proportion de QIG entre 75 et 61 était de 50 % ; cela tient au plus faible nombre de handicaps moteurs importants dans la série actuelle. Ils montrent bien l'importance de l'atteinte intellectuelle (la répartition des milieux socio-culturels des parents était proche de celui de la population générale).

La grande fréquence des dissociations verbal-performance en faveur du verbal (37 cas sur 50) correspond bien à la grande fréquence des tableaux de dyspraxie développementale [17]. Les malades qui ont une dissociation inverse (4 cas) ont tous un trouble du langage spécifique.

Pour les quatorze enfants ayant un QI inférieur à 75, seuls trois ont un QI homogène en verbal et performance, les autres sont dissociés. Pour ces enfants, on retrouve dix fois sur quatorze un périmètre crânien pathologiquement petit, signe indirect de l'importance des lésions, très étendues dans les trois cas cités précédemment.

Les trois tableaux d'hyperactivité ont des lésions de LPV sous-pariétales très minimales, en revanche, leur échographie néonatale montre des hémorragies des zones germinatives bilatérales importantes.

1. Au niveau cognitif

Pour le langage, les trois retards correspondent à des enfants ayant un quotient intellectuel homogène inférieur à 80, un petit périmètre crânien et des leucomalacies bilatérales et étendues avec augmentation des cavités ventriculaires. Les quatre troubles du langage spécifiques ont une sémiologie assez voisine : hypospontanéité, dyssyntaxie et dissociation QIV < QIP ; deux d'entre eux ont une atteinte de leucomalacie sous-temporale gauche importante, associée à des leucomalacies sous-pariétales postérieures importantes et un déficit moteur hémiplégique droit. On peut penser que les troubles du langage sont en rapport avec ces lésions sous-temporales à prédominance gauche. Deux autres n'ont que peu de troubles moteurs, des leucomalacies sous-pariétales de faible importance faites d'hypersignaux en T2 sans amincissement de la substance blanche, pas d'atteinte sous-temporale ou sous-frontale ; en revanche, il existe sur leur électroencéphalogramme un foyer paroxystique fronto-temporal gauche dans un cas, temporal gauche dans l'autre. Ces deux enfants posent le problème d'une épilepsie aphasie associée à leur leucomalacie ; ce sont les seuls à avoir des anomalies paroxystiques focales temporales.

En situation dirigée, onze enfants ont des troubles de compréhension syntaxique ; on comprend bien leur origine chez les sept enfants atteints de retard ou de trouble spécifique du langage, par contre pour les quatre autres enfants, sans trouble du langage, l'origine n'est pas évidente à part le faible milieu socioculturel.

Pour le vocabulaire, les troubles de dénomination sont rares, six cas, chez les enfants n'ayant pas de trouble du langage ; chez eux, les fluences de mots et le stock lexical en dési-

gnation sont normaux. Pour les images mal dénommées, tous ces enfants sont capables de faire un appariement avec une image identique, parmi un choix de cinq images, montrant qu'ils n'ont pas de troubles gnosiques discriminatifs. Le regroupement d'images par groupes sémantiques ou fonctionnels est perturbé chez deux enfants, ce qui permet d'affirmer un trouble gnosique associatif. Pour les quatre autres, à part la dénomination déficitaire, on ne trouve pas de trouble gnosique ni de dysnomie aphasique. Ces quatre enfants ont donc probablement une dysnomie par dysconnexion visuo-verbale ou aphasie optique. Leur IRM montre des lésions à la jonction occipito-temporale.

Le trouble de vocabulaire le plus fréquent (24 cas) est l'atteinte des définitions de mots alors que les désignation-dénomination, désignation sur définition sont normales. Ce défaut de définition ne semble pas lié à une impossibilité plus générale de production syntaxique ni métalinguistique ; il est probablement dû à une difficulté d'évocation à partir d'image mentale de l'objet, leurs traits distinctifs permettant d'en donner une définition. Cette anomalie peut avoir plusieurs causes : soit les troubles oculomoteurs, toujours présents, existant depuis la naissance, ont empêché que l'enfant explore et connaisse tous les traits distinctifs des objets ; soit les structures neuronales représentant les concepts, réparties sur les deux hémisphères, ne peuvent être interconnectées entre elles pour permettre de donner des définitions en passant par les systèmes neuronaux de médiation, du fait des lésions sous-pariétales et sous-occipito-temporales. Il est intéressant de noter que chez ces patients le simple fait de donner des définitions de mots par voie orale permet de corriger le flou lexical, alors que l'amélioration de la motricité oculaire n'agit pas sur le trouble ; ces faits plaident plutôt pour l'hypothèse de la dysconnexion. Il y a aussi un rapport entre l'existence de trouble de définition de mot et le faible niveau socioculturel des parents, les milieux plus favorisés s'apercevant des difficultés de définition et les compensant par l'apprentissage de définitions verbales.

Sur le versant non verbal, au niveau gnosique, on ne retrouve jamais de trouble de reconnaissance des visages ; pour les images, nous n'avons trouvé que deux troubles au niveau associatif, ce qui va bien avec le très faible nombre d'atteintes sous-occipito-temporales.

Pour les figures emmêlées, treize enfants ont un score pathologique ; il s'agit d'enfants ayant tous des troubles oculomoteurs sévères, avec instabilité de la fixation, lenteur massive des saccades. Ces troubles peuvent expliquer la difficulté d'exploration des figures emmêlées.

En revanche, les perceptions spatiales sont très souvent perturbées (45 fois sur 50) ; ces malades n'ont pas de lésions sous-occipitales de la convexité du lobe pouvant expliquer ces troubles, mais ont des lésions sous-pariétales bilatérales ; ils souffrent tous de troubles oculomoteurs associés : troubles des saccades et de la poursuite plus ou moins importants. Chez ces malades, la stimulation par l'exercice de fixation-poursuite permet de corriger les troubles oculomoteurs. Cette correction est suivie d'une amélioration, voire d'une disparition des troubles des gnosies spatiales, ce qui permet de penser qu'il s'agit d'un blocage de maturation fonctionnel et non d'un déficit lésionnel.

Les troubles d'imitation par voie visuelle sont trouvés chez trente-sept enfants : l'imitation d'un geste est impossible par

voie visuelle, elle l'est facilement sur consignes verbales ou informations proprioceptives. Il s'agit plus d'une dysconnexion visuo-gestuelle par atteinte des grands faisceaux d'association occipito-frontaux.

Les troubles praxiques constructifs, très fréquents (40 cas) sont bien corrélés avec les atteintes sous-pariétales toujours présentes dans ces quarante cas, ainsi que leur gravité due à l'intensité de l'atrophie de la substance blanche sous-pariétale. Pour ces troubles, l'exercice du graphisme n'a aucun effet thérapeutique, seul le passage par la verbalisation de geste constructif à accomplir permet de minimiser les troubles ; cette dyspraxie constructive est donc bien lésionnelle.

Chez ces enfants atteints de leucomalacies sous-pariétales, il existe donc à la fois des blocages maturatifs fonctionnels et des conséquences lésionnelles. La prise en charge de ces troubles permet de guérir les troubles gnosiologiques spatiaux et de minimiser les troubles constructifs par l'utilisation de voies de compensation verbales, les résultats étant plus complets si le quotient verbal est supérieur à 100.

CONCLUSION

Les séquelles intellectuelles et cognitives des LPV sont fréquentes. Mais l'intérêt de cette pathologie est qu'une partie des troubles est sensible à la prise en charge thérapeutique. C'est le cas des troubles de vocabulaire, des troubles gnosiologiques spatiaux et praxiques. C'est pourquoi tout enfant ayant présenté une anomalie de type LPV, même localisée et non cavitaire, est maintenant suivi dans ses acquisitions langagières et surtout visuospatiales jusqu'à l'âge de sept ans au moins ; de plus, systématiquement, à partir de trois ans et demi est pratiqué un bilan de langage et, vers quatre ans et demi, toute une batterie de tests perceptifs et praxiques, afin de mettre en route les thérapies nécessaires : rééducation, oculomotricité, verbalisation de l'espace et du geste, cela avant le CP ou le CE1.

RÉFÉRENCES

- [1] AUTESSE (D.), DELTOUR (J.J.), LACERT (Ph.): « EDP 4-8 », *Psychol. Apped*, 1987.
- [2] AYRES (A.J.): *Southern California sensory integration tests*. Western Psychologia Service, Los Angeles, California, 1972.
- [3] BANKER (B.Q.), LARROCHE (J.C.): "Periventricular leukomalacia of infancy: a form of neonatal anoxic encephalopathy", *Arch. Neurol.*, 7, 1962, pp. 386-410.
- [4] DELTOUR (J.J.), HUPKENS (D.): *Test de vocabulaire actif et passif*, Issy-les-Moulineaux, Éditions scientifiques et psychologiques.
- [5] FAWER (C.L.), CALAME (A.): "Significance of ultrasound appearances in the neurological development and cognabilities of preterm infants at 5 years", *European J. Pediatrics*, 150, 1991, pp. 515-520.
- [6] GRAZIANI (L.P.), PASTO (H.), STANLEY (C.): "Neonatal neurosonographic correlate of cerebral palsy in preterm infants", *Pediatrics*, 78, 1986, pp. 88-94.
- [7] HERRGARD (E.), LUOMA (L.), TUPPURAINEN (K.), KARJALAINEN (S.), MARTIKAINEN (A.): "Neurodevelopmental profile at five years of children born at = 32 weeks gestation", *Dev. Med. Child Neurol.*, 35, 1993, pp. 1083-1096.
- [8] KHOMSI (E.): « Épreuve d'évaluation des stratégies de compréhension en situation orale », *Psychol. Appl.*, 1987.
- [9] LACERT (Ph.): *Repérage topologique et directionnel*. Issy-les-Moulineaux, Éditions scientifique et psychotechnique, 1987.
- [10] LACERT (Ph.), GAUTHERON (V.), PICARD (A.): « Le lexique de l'ancien prématuré dyspraxique », *Ann. Réadapt. Méd. Phys.*, 313, 1988, pp. 295-300.
- [11] LEVINE (D.N.), WARAH (J.), FARAH (M.): "Two visual systems in mental imagery", *Neurology*, 15, 1985, pp. 1010-1018.
- [12] LLOYD (B.W.), WHELDALL (K.), PERKS (D.): "Controlled study of intelligence and school performance of very low birthweight children from a definite geographical area", *Dev. Med. Child Neurol.*, 30, 1988, pp. 36-42.
- [13] MACKO (M.A.), JARVIS (C.D.), KENNEDY (C.): "Mapping of the primate visual system with 2 14^c deoxyglucose", *Sciences*, 218, 1982, pp. 394-397.
- [14] MONSET-COUCHARD (M.), DE BETHMANN (O.), RADVANYI-BOUVET (M.-F.), PAPIN (C.), BORDARIER (C.), RELIER (J.P.): "Neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia", *Neuropediatrics*, 19, 1988, pp. 124-131.
- [15] PICARD (A.), BRENTANOS (E.), SCHOUMAN-CLAYES (E.), LACERT (Ph.): « Séquelles motrices et intellectuelles tardives chez trente-quatre enfants infirmes moteurs cérébraux ayant un aspect tomodynamométrique de leucomalacie périvericulaire », *Ann. Pédiatrie*, 34, 8, 1987, pp. 615-621.
- [16] REY (A.): *Test de copie d'une figure complexe*, Paris, Édition du centre de psychologie appliquée, 1959.
- [17] STAMBAK (M.), L'HERITEAU (D.), AURIAS (M.), BERGES (J.), DE AJURIAGUERRA (J.): « Les dyspraxies de l'enfant », *Psychiat. Enfant*, 7, 1964, pp. 381-497.
- [18] SUARD (C.), WEIL (A.): *Guide des tests neuropsychologiques utilisés à l'hôpital Robert-Debré*. Mémoire certif. cap. - Orthophonie Académie Paris, Université Paris VI, 1989.
- [19] WILSON (D.A.), STEINERRE: "Periventricular leukomalacia: evaluation with MIR imaging", *Radiology*, 160, 1986, pp. 507-511.
- [20] YOKOCHI (K.), AIBA (K.), HORIE (M.), INUKAI (K.), FUJIMOTO (S.), KODAMA (M.), KODAMA (K.): "Magnetic resonance imaging in children with spastic diplegia: correlation with the severity of their motor and mental abnormality", *Dev. Med. Child Neurol.*, 33, 1991, pp. 18-25.

Periventricular leukomalacia in the preterm

The state of the art

D. VALLEUR-MASSON*, L. VAIVRE-DOURET**

* Service de pédiatrie et de néonatalogie de l'Institut de puériculture de Paris, 26, bd Brune, 75014 Paris

** Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris, France

RÉSUMÉ : *Leucomalacie périventriculaire chez le nouveau-né prématuré. État de la question.*

La survenue des lésions cérébrales chez les nouveau-nés prématurés reste une des préoccupations principales des néonatalogistes. La pratique quotidienne de l'échographie cérébrale transfontanelle (ETF) dans les services de néonatalogie depuis une dizaine d'années a permis d'identifier les lésions cérébrales des premières semaines et d'en suivre l'évolution. L'incidence des leucomalacies périventriculaires (LPV) diffère suivant les études. À l'institut de puériculture de Paris, nous en avons recensé, entre 1988 et 1990, une fréquence de 13,4 % sur une population de 2 858 prématurés échographiés en période néonatale et principalement des prématurés d'âge gestationnel inférieur à trente-deux semaines. À l'ETF s'est ajoutée, depuis quelques années, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMN) qui a apporté des informations complémentaires. Néanmoins, actuellement, il est nécessaire de distinguer les différentes formes de LPV (cavitaire, non cavitaire) afin de discuter du pronostic.

Mots clés : Prématuré — Leucomalacie périventriculaire — Devenir développemental — Échographie cérébrale transfontanelle.

SUMMARY: *Periventricular leukomalacia in the preterm infant. The state of the art.*

Cranial ultrasound techniques in the preterm infant serve to identify periventricular leukomalacia (PVL). Ischaemic PVL lesions cause neurological sequelae in preterm infants. The incidence of PVL varies across studies. Out of 2 858 preterm referred to the "Institut de puériculture de Paris" (IPP) from 1988 to 1990, the frequency was 13.4% and mainly affected preterms aged under 32 gestational weeks. Ultrasound profile, as well as other examinations provide indications on the neurodevelopmental outcome of these infants. To date, however, both the variability on reliability of published data and the lack of complete knowledge of leukomalacia prompt extreme caution in prognostic evaluation.

Key words : Preterm infant — Periventricular leukomalacia — Neurodevelopmental outcome — Encephalomalacia.

INTRODUCTION

The occurrence of cerebral lesions in premature neonates remains one of the major preoccupations of neonatologists because it is one of prime causes of morbidity. Routine use of cranial ultrasound technology (CUT) in neonatology units over the last ten years has made it possible to detect cerebral lesions in the first weeks of life, and to chart their evolution. The need was soon felt to correlate these cerebral lesions with later onset of cerebral palsy, to better understand and

plan for prevention, screening and early intervention. Cranial ultrasound technology has been enhanced in recent years by magnetic resonance imaging (MRI) which provides complementary information. At the same time, there has been renewed interest in electroencephalography (EEG) and other forms of electrophysiological assessment which are now part of routine diagnosis and prognosis.

In the neonatal period, two types of cerebral lesions are observed: 1) hemorrhagic lesions (subependymal hemor-

rhage and interventricular hemorrhage); 2) ischaemic lesions. The latter lesions correspond to periventricular leukomalacia (PVL). Ischaemic lesions are rarer than intraventricular hemorrhage but their prognosis is poorer. This accounts for the efforts of both clinicians and researchers in recent years. For further details, Dworzak [23] has recently published a complete overview in French. The aim of our review article is to focus on a few points that can help pediatricians and researchers to handle the most important recent advances in the field of PVL. In our study, we recorded the incidence of periventricular leukomalacia lesions in a population of 2 858 preterm neonates admitted to "l'Institut de puériculture de Paris" (IPP) between 1988 to 1990.

HISTORICAL REVIEW

The clinical sequelae of PVL were accurately described by Little [39] in 1843. He was the first to make the association between spasmodic contractions and prematurity. "The spasticity was not always symmetrical, and the legs were more severely afflicted than the arms." The pathological features of periventricular leukomalacia defined as infarction of white matter adjacent to the external angles of the lateral ventricles, were initially described more than a century ago in separate papers published by Virchow [77] in 1868 and Hayem [33] in 1873. Ten years later, Parrot [52] provided a more detailed description of the "infarction, hemorrhage and diffuse interstitial steatosis in the deep white matter". He attributed the lesion to a "nutritional and circulatory disturbance occurring in an actively developing brain". However, the term PVL was not used until 1962 when Banker et Larroche described the characteristic topology of the lesions and its cellular evolution [4]. They suggested there was a relationship to vascular border zones. A number of authors [4, 15, 60] have contributed to our understanding of the pathologic evolution of PVL over the years.

FREQUENCY

Periventricular leukomalacia

The frequency of PVL lesions is difficult to evaluate for a number of reasons:

— before cranial ultrasound technology, the data were exclusively histological, and postmortem: the frequency ranged from 7 to 34% [4, 51];

— current published data are difficult to compare because of the variability of selection criteria for the cohorts in the studies. Frequency of PVL can no longer be reported without indicating gestational age at birth, locus and type of the PVL: cystic or not, micro or macro cyst [73].

The frequency of cystic PVL ranges, according to different authors, from 2.3% to 8% [7, 9, 18, 29, 66, 82, 83]. At "l'Institut de puériculture de Paris" (IPP) study on 2 858 prematures submitted to neonatal cranial ultrasound, the incidence of cystic PVL was 6.6% (including deceased children after anatomopathological examination [73]). When all the types of PVL are pooled (cystic and noncystic) the frequency reported in the literature is higher and ranges from 8 to 26% [24, 25, 38, 63, 66, 70]. In our cohort of

2 858 prematures with neonatal cranial ultrasound obtained at the IPP, the frequency was 13.4%.

The incidence of noncystic PVL is also extremely variable because diagnosis is difficult and the criteria are either fuzzy or extremely variable from one author to another. The frequency ranges from 1.8 [63] and 12.5% [70]. In our cohort of 2 858 cranial ultrasound neonates, we found a frequency of 6.7%. Few studies have clearly expressed their findings in relation to term. Shortland et al. [59] reports an incidence of 15% before 28 weeks, 10% between 28 and 30 weeks, and 6% after 32 weeks for cystic types. At the IPP, we obtained the following frequencies:

— before 28 weeks (208 infants): 20.7% for cystic PVL and 11.5% for noncystic PVL;

— between 28 and 32 weeks (816 infants): 11.8% for cystic PVL and 11.3% for noncystic PVL;

— after 32 weeks (1 834 infants): 2.8% for cystic PVL and 4.2% for noncystic PVL.

There is a general consensus that frequency increases with prematurity. After 34 gestational weeks, PVL is rare, but a specific form of ischaemic lesion is observed from 34 weeks: subcortical leukomalacia (SCL).

Subcortical leukomalacia (SCL)

SCL generally appears at the gestational age of 35 to 36 weeks. The frequency of SCL is low. It can however be observed in full term infants. We observed a frequency of 0.6% in our cohort of 2 858 prematures at the IPP.

ANATOMICAL ASPECTS

In premature infants, ischaemic necrosis mainly affects the periventricular white matter, causing PVL. Periventricular infarction affects the areas around the corona radiata and the centrum semiovale anteriorly, and the internal and external sagittal striations above the trigones of the lateral ventricles in the parietoccipital area [36], the corticospinal tracts descending from the motor cortex into the internal capsule and course into the pyramid of the medulla. The locus of periventricular leukomalacia affects descending fibers of the lower limbs more than the more laterally placed fibers of the upper limbs and face ([78] fig 1). Periventricular leukomalacia results in spastic diplegia and its variants. More severe lesions with lateral extension into the centrum semiovale and corona radiata tend to affect the upper limbs and intellectual functions as well.

HISTOLOGICAL ASPECTS

Periventricular leukomalacia (PVL) is defined as the occurrence of necrosis areas in the periventricular white matter. Six to twelve hours after an episode of hypoxia, there is onset of a coagulation necrosis of the periventricular white matter, visible in the form of "white spots" [4]. A series of histologic changes occur through stages of microglial, astrogliosis and vascular proliferation ranging from coagulation necrosis to axonal disintegration. A reactive astrogliosis occurs 24-48 hours after the perinatal acute episode and finally liquefaction and cavitation occur in PVL.

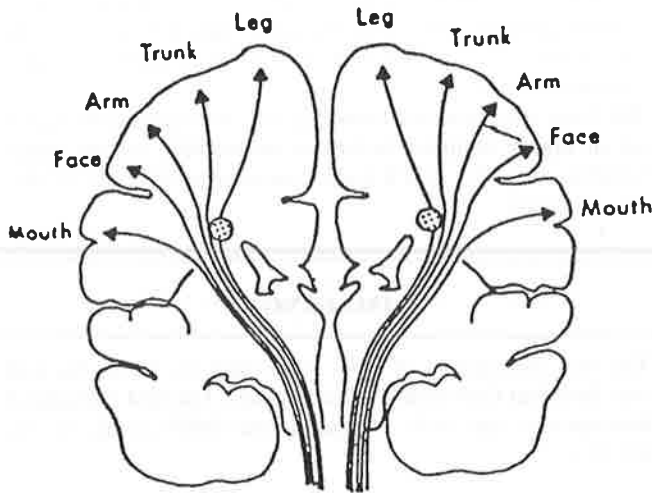


Figure 1. The locus of periventricular leukomalacia lesions (PVL). Schematic diagram of corticospinal tract from its origin in the motor cortex (in [78]).

Armstrong and Norman [2] reported hemorrhage in the infarction in 25% of their patients. The areas of infarction/hemorrhage undergo cystic degeneration, which results in periventricular cysts. These cysts may vary in size from a few millimeters to extensive zones of breakdown that communicate freely with the ventricles. Armstrong and Norman [2] and De Reuck *et al.* [15] found that glioses and scarring eventually replaced the periventricular cysts in many cases. In the long term there is a thinning of the white matter and a ventricular enlargement.

PHYSIOPATHOLOGY

Periventricular leukomalacia

Periventricular leukomalacia is the direct result of infarction in arterial boundary zones which are frequently called "watershed circulatory regions" [4, 15, 76]. These areas are particularly vulnerable to infarction because they lie at the edges of the two major arterial circulatory systems and are therefore not well supplied with blood nutrients by either artery. In the premature infant, the watershed zones are located in the periventricular white matter adjacent to the external margins of the lateral ventricles [15, 76]. These zones lie between the terminal distributions of penetrating ventriculofugal arteries into the brain substance and at a distance of 3-10 mm from the ventricular wall, the branches of the ventriculopetal parenchymal arteries. The ventricular vessels increase in number with increase in gestational age. De Reuck *et al.* [15, 16] as defined three periventricular arterial border zones or end zones (fig 2).

Subcortical leukomalacia (SCL)

Subcortical leukomalacia is due to vascular modification occurring near term (fig 3) [67, 68, 69], SCL is defined as the occurrence of necrosis areas developed subsequently, predominantly around the interhemispheric fissure in the

coronal view and above the corpus callosum in the parasagittal view [18].

ETIOPATHOGENY

Variation in the cerebral blood flow (CBF) plays a major role in the onset of neonatal ischaemic lesions. CBF is difficult to measure in the neonatal period and in addition the few methods are costly. Exploration is thus reserved for research purposes.

The cerebral blood flow of the neonate is high at birth, and diminishes in the first hours of life, and then increases to reach values comparable to those found in the adult [35]. The cerebral blood flow is an important part of the total blood flow because it represents 25%. The CBF depends on two factors: perfusion pressure of cerebral vascularisation and resistance against flow of the cerebral vessels. These two factors are affected by different control mechanisms. Cerebral perfusion pressure is normally self regulated to insure a constant CBF despite considerable variations in the mean arterial pressure (MAP). The basic mechanism relies on changes in vascular resistance in the small vessels. In the neonate, self regulation is more a theory than a proven fact, which is presumed by analogy with animal studies where this mechanism is now fairly well documented [35]. Studies of healthy prematures have shown that the CBF remains constant during MAP variations of 25 to 60 mmHg. Other studies have reported failure of this self regulation mechanism in prematures born before 30 weeks [30, 74]. This self regulation in the premature infant is in any case precarious and disappears in certain pathological situations [35, 40], any hypoxia or hypercapnia will result in a loss of selfregulation of the CBF, both of which are extremely common in respiratory distress. In this case, the CBF is placed directly under the influence of systemic pressure. This explains why any pre- or post natal situation that results

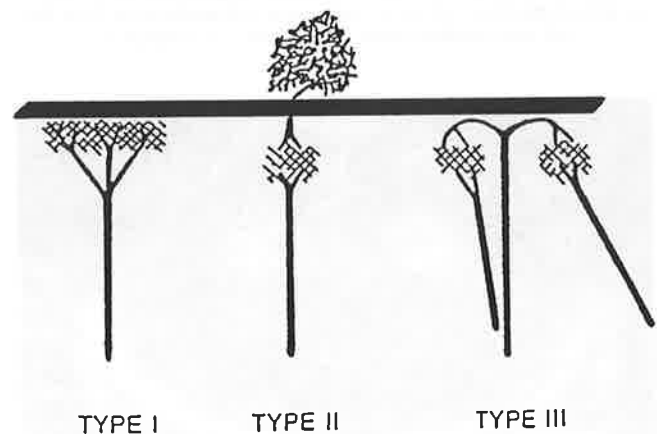


Figure 2. The three types of periventricular arterial end and border zones (in [15]). *Type I* : formed by a ventriculopetal perforating or medullary branch ending in the ventricular wall itself. *Type II* : formed by a ventriculopetal perforating or medullary branch and by a ventriculofugal branch from the choroidal of the lateral ventricle. *Type III* : formed by perforating or medullary branches across one another.

in a decrease of the CBF can be responsible for cerebral lesions of the PVL type [40, 72].

During the prenatal period, these risk situations are found in cases of maternal collapse, abnormalities in placental circulation, or fetal hemodynamics. In the perpartum, all dystocia and abnormalities of the umbilical cord or the placenta can be the cause of PVL through systemic hypotension [74]. In the post natal period, a variety of pathological situations during the first days of life, or even the first weeks have been documented. The major ones are perinatal asphyxia, persistence of the ductus arteriosus, myocardial insufficiency, apnea associated with bradycardia [82, 83]. Many studies have attempted to specify the critical factors for PVL and the findings vary considerably from one account to another, confirming the hypothesis that there is a multifactorial cause [62]. Recently published a study in which they differentiate two clinical forms of PVL: early forms which manifest themselves during the first hours of life having a prenatal origin, and later forms. In the instan-

taneous forms, they emphasize the high incidence of intrauterine growth retardation and early repeated apnea: in the later forms they report that the constant factor is early neonatal distress.

All these observations converge on the conclusion that a set of highly complex factors is responsible for the manifestation of PVL, which makes prevention difficult, as discussed below.

IMAGING

The first description of PVL dates back to 1978 [34] and was based on four scanner observations. The first ultrasound descriptions were only obtained in the 1980's [5, 6, 22, 38, 49, 81].

Cerebral ultrasound scans

Standard ultrasound aspects

PVL appears as a hyperechogenicity located at the external angles of the lateral ventricles [6]. The hyperechogenicity is often irregular and asymmetric when it is bilateral (fig 4). The term abnormal hyperechogenicity is only used when it is sufficiently dense, and its density should be at least equivalent to that of the choroid plexus. It must be found several days in a row and be visible simultaneously on the coronal and sagittal sections. This image appears in most cases during the first week of life but can be seen later, up to 60 or even 85 days of life [54]. Histologically, this hyperechogenicity corresponds to a coagulation necrosis which covers the interfaces between healthy and damaged tissues. Later it may correspond to secondary hemorrhagic lesions but the ultrasound cannot differentiate the ischaemic aspect from the hemorrhagic aspect. The duration of hyperechogenicity is variable but should have persisted for several days before confirmed diagnosis is made. Evolution of images can take place in three ways: 1) total disappearance [22]; 2) persistence, with appearance of small dense images [4]; 3) appearance of porencephaly cysts [5].

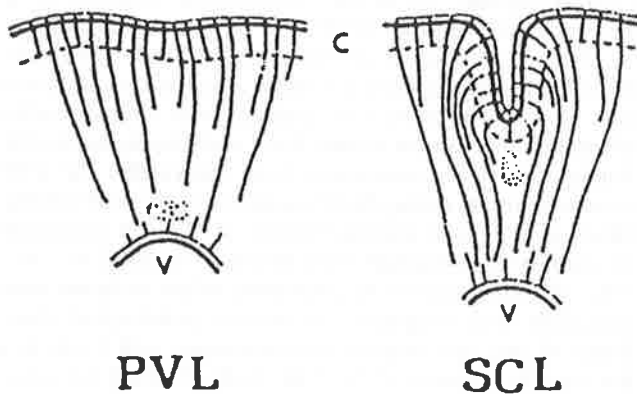


Figure 3. Relationship between vascular maturation and the locus of leukomalacia (in [67]). On left: periventricular leukomalacia (PVL) of the preterm newborn. On right: subcortical leukomalacia (SCL) of the full-term newborn infant (c = cortex; v = ventricle).



Figure 4. Coronal ultrasound scan. Intraparenchymal bilateral echodensity.



Figure 5. Parasagittal ultrasound scan. Multiple small cystic lesions with abnormal persistent echodensity.

The locus of these anechoid spinouts is generally outside the lateral ventricles which classically do not intercommunicate (fig 5). They range [9, 24] in size from 2 mm (upper-limit of ultrasound visibility) to 5 or even 10 mm, and may be single or numerous. Their precise locus in the periventricular white matter needs to be specified for incidence on prognosis [73]. The time at which they first appear is variable as well but in most cases is two to three weeks after the appearance of the initial lesion [5, 10, 24]. Normally, the cysts are consecutive to a hyperechogenic lesion but can also appear at a distance from the initial lesions. The porencephaly cyst will finally collapse in several weeks' time until it is no longer visible by ultrasound; in most cases a moderate ventricular dilatation remains visible, with irregular ventricles edges, attesting to previous damage [6, 22].

The major difficulty is positive diagnosis of a pathogenic hyperechogenicity. In the premature infant, there is a physiological reinforcement of echogenicity at the anterior frontal and posterior parietal areas due to the type of orientation of the fibers, the high percentage of water in the cerebral tissue and the absence of myelination. Some clinicians only diagnose PVL if there is irregular hyperechogenicity which extends to the external angle of the frontal horns, which is highly dense and heterogeneous. In case of doubt, magnetic resonance imaging may assist diagnosis [70, 71]. The diagnosis of small cysts is difficult but the diagnosis is however crucial because of the impact on prognosis.

Ultrasound and anatomopathology

A study by Nwaesei [50] reports a sensitivity of 78% with cranial ultrasound technology (CUT), as compared to a histological examination in the case of hyperechogenic images and cysts. False negatives in CUT are either small cystic lesions which are hard to detect with current ultrasound, or they may be microscopic or necrotic isogenic lesions [65]. Similarly the ultrasound image cannot differentiate pure ischaemic lesions from hemorrhagic lesions [21, 54, 70, 71]. Anatomic-ultrasound correlations suggest that hemorrhagic lesions located within the white matter emerge secondarily and that the initial lesion was purely ischaemic [24, 54, 57, 78]. The second lesion occurs later on the site of the fragile ischaemic area. Alternatively, it is claimed by Trounce *et al.* [70, 71] that some hemorrhagic lesions can occur in an isolated fashion without a previous ischaemic lesion.

There are only a few studies [54] which correlate purely hyperechogenic ultrasound images without cystic evolution, and the corresponding anatomopathological features.

Ultrasound of subcortical leukomalacia (SCL)

On the ultrasound image the locus of subcortical lesions appears at a great distance from the external angle of the ventricles in the periphery at the subcortical level (fig 6). These lesions can be seen on coronal sections and on both sides of the interhemispheric groove sulci, and on a median sagittal section above the corpus callosum [18].

Tomodensitometry

Tomodensitometry (TDM) is not an efficient instrument to use during the neonatal period in the premature infant [27, 78]. The interpretation of cerebral parenchyme is difficult because of the high water content of the premature brain.

Similarly, the porencephaly cavities cannot be detected by a scanner. Only positron tomography, which provides information on local blood flow shows that cerebral ultrasound underestimates lesions, but this method cannot be used in ordinary practice [79]. Today, TDM has been almost entirely replaced by magnetic resonance imaging [78, 79, 80].

MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)

MRI is an efficient technique in the diagnosis of PVL in the neonatal period. The preliminary data by Schouman-Claeys *et al.* [58] show: 1) the high frequency of hypersignals, often in the periphery of other anomalies; 2) the spread of lesions along the lateral ventricles. Only the occipital, the anterior temporal areas, and to a lesser extent the anterior frontal areas are undamaged; 3) the area that is affected the most often is the parietal area.

Magnetic resonance imaging (MRI) as compared to ultrasound

MRI is less practical than ultrasonography in the neonatal period but it produces good anatomic definition and is also able to study the process of myelination [37, 64]. The advantage of MRI is to visualize peripheral lesions which are difficult to image by ultrasound. For example, frontal and temporal lesions are underestimated [20].

Complementary examinations

Cerebral Doppler

The Doppler technique is advantageous for exploration of circulation in the brain [13, 55]. It has the same advantages as CUT, in that it is atraumatic and can be used at the bedside [55, 75]. The lack of research done on this technique is due for the most part to the fact that it is a difficult technique and fairly lengthy. Analysis of Doppler curves serves to calculate a certain number of parameters: the vascular resistance index, velocimetry and the area under the curve. By testing for a correlation between cerebral



Figure 6. Sagittal ultrasound scan. Subcortical leukomalacia with cyst near sulci.

circulation and outcome at age 2 years, some researchers have defined a high pulsatility index as a predictive factor which is associated with poor later neurological development. Other researchers have shown that the velocimetry and the area below the curve were significantly higher in a group of infants who were later to present ultrasound anomalies, mainly PVL. Complementary studies are however needed to better understand the pathogeny of PVL, which appears to be multifactorial. To provide accurate information, Doppler studies need to be performed soon after birth, even before the visualization of the first lesions under ultrasound.

Electroencephalograms (EEG)

EEG makes a fundamental contribution to prognosis of PVL if recordings are made early enough and repeated [11, 18]. Positive rolandic sharp waves (PRSW) were described for the first time in 1972 by Cukier *et al.* [14] in intraventricular hemorrhage. Actually, PRSW seem to be a marker of periventricular leukomalacia rather than intraventricular hemorrhage [43, 48]. Several studies have shown the value of PRSW [5, 41, 43, 48] which are early (first week of life), and transient electrical anomalies. Positive rolandic sharp waves have a negative prognostic value when they are numerous (superior to 1/min), bilateral, and lasting [27] a recent study of Marret *et al.* [42] shows that PRSW are sensitive (98%) and specific markers (84%) of developmental motor outcome.

Evoked Responses

The evoked response technique (ER) is a noninvasive approach which explores the responses of the CNS and the periphery to sensorial or sensitive stimulation, primarily auditory, visual or somesthetic [18, 44]. ER provide accurate and reliable information on a neurosensorial pathway at a given time. In the context of PVL, visual evoked responses (VER) provide a maximum amount of information. Major alterations in VER are correlated with extended leukomalacic lesions [44]. In noncystic hyperechogenicities, alterations of VER are variable and less informative. In addition, highly altered VER are generally correlated with severe motor impairment, or a multiple handicap. Alterations in VER are often moderate when neuromotor development is normal. However there are few studies on this topic [19, 44]. Although VER appear to be more informative, an alteration in auditory evoked responses (AER) is apparently also linked to the severity of the neurological outcome. Lastly, there is no strict concordancy between VER, the visual function, or between, AER and the auditory function. Evoked responses need to be interpreted with caution in prognosis, given current knowledge of this topic. The most important cue is the persistence of an anomaly over the first years of life.

PROGNOSIS

In standard practice, the overall prognosis for PVL is negative: the rate of handicap in published papers ranges from 75 to 100% but these data are all for cystic forms of PVL [66, 70, 71]. Currently, due to advances in cranial imagery and better knowledge of PVL, the prognosis for cystic and noncystic forms can be differentiated.

Overall, the general conclusions remain the same. The nature and the severity of the handicap are always dependent on: 1) the locus; 2) the extent of the lesions; 3) the uni or bilaterality of the lesions. The typical forms of motor impairment are still found: hemiplegia, diplegia, and quadriplegia are linked to damage to the cerebrospinal tract which moves through the posterior brachium to the internal capsule. Oculomotor sequelae are also frequent although it is difficult to estimate their frequency. They correspond to damage to the optic radiations. Cortical deafness is rare [9]. Auditory impairment is the exception. Mental deficiency is common but it is impossible to draw a correlation between its severity and the initial ultrasound aspect [70, 71].

Prognosis as a function of anatomic locus of lesions

The ultrasound rather than the MRI locus is used. Even though the MRI is more accurate, it is more complex. Damage is said to be frontal, parietal, occipital and rarely temporal.

Locus of frontal lesions

Frontal PVL are apparently benign and have no motor repercussions. They are rare and there were less than 10% in our study, but the observations were performed on infants who were too young to obtain an accurate assessment of their intellectual development and screen for a language delay [26, 73].

Locus of parietal lesions

Single, or associated with more diffuse damage, these PVL are the most common (58 out of 74) in Valleur-Masson [73]. They always result in a unilateral or bilateral pyramidal syndrome depending on the uni or bilaterality of the lesions on the ultrasound. In the cases of unilateral damage, the hemiplegia will be contralateral, but in the case of bilateral damage, an ultrasound alone cannot predict whether there will be a diplegia or a quadriplegia [26, 38, 73]. The first MRI explorations will be more efficient in determining the prognosis. Similarly, later intellectual damage is difficult to specify. Several studies report a figure of 50%, and bilaterality (which would double the frequency of retardation) as well as the extent of damage play a major role.

Locus of occipital lesions

Their frequency and impact are difficult to specify because of the difficulties of isolating the occipital lobe by ultrasound [26, 59]. Better knowledge of the specific areas of the brain by MRI have made it possible to identify a certain number of occipital lesions on the posterior occipital area [59]. Doubt as to the determination of the occipital lobes account for the variability in figures in different publications [3, 18, 25, 66]: damage is considered to be rare for some writers and associated with extensive PVL and high for others, and isolated. This also explains the variability and the lack of precision concerning sequelae reported in the literature in cases of occipital damage [7, 24, 29, 82, 83, 84].

Locus of temporal lesions

They are hard to identify by ultrasound; MRI can help clarify prognosis. In all cases auditory sequelae are rare [6, 12].

PROGNOSIS AS A FUNCTION OF THE EXTENT OF THE LESIONS

The more extensive is a lesion, the greater the severity of motor and intellectual impairment [31]. In contrast, several studies have reported observations of a single circumscribed cystic lesion, with no later damage. Prognosis, when associated with extent of lesions, is also extremely dependent on the uni or bilaterality of these lesions. Unilateral lesions have a much better motor and intellectual prognosis [73]. Aside from uni or bilaterality of PVL, the size of the porencephalic cysts also has its importance. Pidcock *et al.* [53] examined 45 children with small cysts (diameter of less than 2 mm). Only eight presented cerebral palsy, whereas out of 20 children with larger cysts, 18 showed cerebral palsy.

Prognosis of noncystic PVL

The prognosis of cystic PVL has been well documented [9, 29, 31, 47, 59]. In contrast, the prognosis of noncystic PVL is more difficult. In general, the prognosis is more favorable. A non-exhaustive overview of the literature [1, 19, 26, 29, 45, 47, 53] shows that out of 139 cited cases, 77 of the children had normal neurologic development (55%), 45 had transient dystonia (32%) and 17 had cerebral palsy (13%). Can a more finegrained prognostic factor be extracted from this overall picture? One factor is cited by several writers: when hyperechogenicity lasts beyond 15 or in some cases 10 days, there will be greater or lesser sequelae. The features of hyperechogenicity also appear to be important: the extent and site in particular at the trigone place the infant at greater risk of more pronounced damage. Calame and Fawer's longer followup of children with noncystic PVL [8] indicates that they had a lower level of development than children with no ultrasound detected pathologies.

Prognosis of subcortical lesions

The prognosis is always poor, with major motor impairment, frequent cortical deafness and developmental delay in practically all cases [17, 18, 69]. Some researchers however have argued that the prognosis is somewhat better in the case of unilateral lesions [73].

Other features affecting prognosis

EEG, when early and repeated measures are obtained during the first days of life, can furnish prognostic information. The presence of early and frequent positive rolandic sharp waves in particular in the first week of life, are signs of a highly negative prognosis for PVL. EEG may also provide information in the case of noncystic PVL [41, 48].

PREVENTION OF PVL

Because of their multifactorial origin, prevention is evidently highly complex and should take place at different levels: in utero, pre and post natal. Arterial hypotension appears to play the major role. Thus prevention of PVL calls for close surveillance of hemodynamics both pre and post nately. Doppler surveillance of fetal and neonatal cerebral blood flow may help in the management of very pre-

mature infants and diminish the frequency of onset of PVL. Surveillance of hemodynamics after birth as well as early appropriate treatment of all circulatory failures is fundamental. This is particularly important in that the extreme immaturity of the periventricular microvascularisation makes these areas highly vulnerable to any drop in systemic pressure, even moderate, as well as overly rapid increase [56]. Some drugs have been cited as means of preventing intraventricular hemorrhages, but no medication is known to prevent PVL [28, 46].

CONCLUSION

PVL remains the major cause of neurodevelopmental impairment of the premature infant. Regular surveillance by cranial ultrasound of premature infants should help diagnose the onset of PVL early. The prognosis of these cerebral lesions is not fully documented. Although cystic and bilateral PVL lesions always result in major neurodevelopmental damage, the prognosis is uncertain for localized and unilateral forms. Other examinations such as RMI, EEG and ER may provide additional prognostic information. Improvement in prognostic techniques should help define the type of intervention that is best for these infants. Early intervention appears to be fundamental for better future prognosis. The discovery of these lesions is always traumatic for parents, in particular when some uncertainty persists as to the child's outcome.

REFERENCES

- [1] APPLETON (R.E.), LEE (E.J.), HEY (E.N.): "Neurodevelopmental outcome of transient neonatal intracerebral echodensities", *Arch. Dis. Child.*, 65, 1990, pp. 27-49.
- [2] ARMSTRONG (D.), NORMAN (M.G.): "Periventricular leukomalacia in neonates", *Arch. Dis. Child.*, 49, 1974, pp. 367-375.
- [3] ASHWAL (S.), DALE (P.S.), LONGO (L.D.): "Regional cerebral blood flow: studies in the fetal lamb during hypoxia, hypercapnia, acidosis and hypotension", *Pediatrics. Res.*, 18, 1984, pp. 1309-1316.
- [4] BANKER (B.Q.), LARROCHE (J.C.): "Periventricular leukomalacia of Infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy", *Arch. Neurol.*, 7, 1962, pp. 386-410.
- [5] BEJAR (R.), COEN (R.W.), MERRITT (T.A.) et coll.: "Focal necrosis of the white matter (periventricular leukomalacia): sonographic, pathologic and electroencephalographic features", *Amer. J. Neurol. Radiol.*, 7, 1986, pp. 1073-1080.
- [6] BOWERMAN (R.A.), DONN (S.M.), DIPIETRO (M.A.) et coll.: "Periventricular leukomalacia in the preterm newborn infant: sonographic and clinical features", *Radiology*, 151, 1984, pp. 383-388.
- [7] BOZYNSKI (M.E.A.), NELSBOZO (N.), MATALON (T.A.S.) et coll.: "Periventricular leukomalacia: incidence and short term outcome in infants weighing < 1 200 grams at birth", *Devel. Med. Child Neurol.*, 27, 1985, pp. 572-577.
- [8] CALAME (A.), FAWES (C.L.): « Souffrance cérébrale chez le fœtus et le nouveau-né. Aspects cliniques et ultrasonographiques », in: *Progrès en néonatalogie, XXIes Journées de néonatalogie*, Bâle, S. Karger, 1991, pp. 231-240.

- [9] CALVER (T.), HOSKINS (E.M.), FONG (K.W.), FORSYTH (S.C.) : "Periventricular leukomalacia: Ultrasonic diagnosis and neurological outcome", *Acta Paediatr. Scand.*, 75, 1986, pp. 489-496.
- [10] CHOW (P.P.), HORGAN (J.G.), TAYLOR (K.J.W.) : "Neonatal periventricular leukomalacia: real time sonographic diagnosis with CT correlation", *Amer. J. Neurol. Radiol.*, 6, 1985, pp. 383-388.
- [11] CONNELL (J.), OOZEER (A.), REGEV (R.) et coll. : "Continuous fourchannel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leukomalacia", *Arch. of Dis. Child.*, 62, 1987, pp. 1019-1024.
- [12] COOKE (R.W.I.) : "Early and late cranial ultrasonographic appearances and outcome in very low birthweight infants", *Arch. Dis. Child.*, 62, 1987, pp. 931-937.
- [13] COUTURE (A.), VEYRAC (C.), BAUD (C.) : « Intérêt du doppler puisé dans les accidents vasculaires cérébraux du nouveau-né », in : Couture (A.), Veyrac (C.), Baud (C.) et coll., eds, *Les malformations congénitales. Diagnostic anténatal et devenir*, 1985, pp. 357-367.
- [14] CUKIER (F.), ANDRÉ (M.), MONOD (N.), DREYFUS-BRISAC (C.) : « Apport de l'EEG au diagnostic des hémorragies intraventriculaires du prématuré », *Rev. Electroencéphal. Neurophysiol. Clin.*, 2, 1972, pp. 318-322.
- [15] DE REUCK (J.), CHATTHA (A.S.), RICHARDSON (E.P.) : "Pathogenesis and evolution of periventricular leukomalacia in infancy", *Arch. Neurol.*, 27, 1972, pp. 229-236.
- [16] DE REUCK (J.) : "Cerebral angioarchitecture and perinatal brain lesions in premature and full-term infants", *Acta Neurol. Scand.*, 70, 1984, pp. 391-395.
- [17] DE VRIES (L.), DUBOWITZ (L.M.S.) : "Cystic leukomalacia in preterm infant: site of lesion in relation to prognosis", *Lancet*, 2, 1985, pp. 1075-1076.
- [18] DE VRIES (L.S.), CONNELL (J.A.), DUBOWITZ (L.M.S.) et coll. : "Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leukomalacia", *Neuropediatrics*, 18, 1987, pp. 61-66.
- [19] DE VRIES (L.S.), REGEV (R.), PENNOCK (J.M.) et coll. : "Ultrasound evolution and later outcome of infants with periventricular densities", *Early Hum. Dev.*, 16, 1988, pp. 225-233.
- [20] DELAVEAUCOUPET (J.), SCHOUMAN-CLAEYS (E.), FRIJA (G.) et coll. : « Apports comparatifs de l'IRM et de l'échographie au diagnostic précoce des leucomalaciques périventriculaires », *Rev. Interne Pédiatrie*, 190, 1989, p. 33.
- [21] DOZ (F.), MUSSET (D.), LABRUNE (M.) et coll. : « Échographie transfontanellaire : corrélations aux données anatomo-pathologiques. À propos de 39 observations de nouveau-nés », *Arch. Fr. Pédiatrie*, 4, 1987, pp. 9-12.
- [22] DUBOWITZ (L.M.S.), BYDDER (G.M.), MUSHIN (J.) : "Developmental sequence of periventricular leukomalacia", *Arch. of Dis. Child.*, 60, 1985, pp. 349-355.
- [23] DWORZAK (P.) : « Leucomalacie périventriculaire chez le nouveau-né prématuré », *Arch. Fr. Pédiatrie*, 47, 1990, pp. 667-677.
- [24] FAWER (C.L.), CALAME (A.), FURRER (M.T.) : "Neurodevelopmental outcome at 12 months of age related to cerebral ultrasound appearances of high risk preterm infants", *Early Hum. Dev.*, 11, 1985, pp. 123-132.
- [25] FAWER (C.L.), CALAME (A.), PERENTES (E.), ANDEREGG (A.) : "Periventricular leukomalacia: a correlation study between real-time ultrasound and autopsy findings. Periventricular leukomalacia in the neonate", *Neuroradiology*, 27, 1985, pp. 292-300.
- [26] FAWER (C.L.), DIEBOLD (P.), CALAME (A.) : "Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants", *Arch. Dis. Child.*, 62, 1987, pp. 30-36.
- [27] FLODMARK (O.), ROLAND (E.H.), HILL (A.), WHITFIELD (M.F.) : "Periventricular leukomalacia: radiologic diagnosis", *Radiology*, 162, 1987, pp. 119-124.
- [28] GODDARD-FINEGOLD (J.), ARMSTRONG (D.L.) : "Reduction in incidence of periventricular, intraventricular haemorrhages in hypertensive newborn beagles pretreated with phenobarbital", *Pediatrics*, 79, 1987, pp. 901-906.
- [29] GRAHAM (M.), LEVENE (M.I.), TROUNCE (J.Q.), RUTTER (N.) : "Prediction of cerebral palsy in very low birthweight infants: prospective ultrasound study", *Lancet*, 2, 1987, pp. 593-596.
- [30] GREISEN (G.), HELLSTROM-WESTAS (L.), HOU (H.) et coll. : "Sleepwaking shifts and cerebral blood flow in stable preterm infants", *Pediatrics. Res.*, 19, 1985, pp. 1156-1159.
- [31] GUZZETA (F.), SHACKELFORD (G.D.), VOLPE (S.) et coll. : "Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome", *Pediatrics*, 78, 1986, pp. 995-1006.
- [32] HANIGAN (W.C.), KENNEDY (G.), ROEMISH (F.) et coll. : "Administration of indomethacin for the prevention of periventricular intraventricular haemorrhage in high-risk neonates", *J. Pediatrics*, 112, 1988, pp. 941-947.
- [33] HAYEM (G.) : « Études sur les diverses formes d'encéphalites », thèse de doctorat en médecine, Paris, 1873.
- [34] HILL (A.), MELSON (G.L.), CLARK (H.B.), VOLPE (J.J.) : "Hemorrhagic periventricular leukomalacia: diagnosis by real time ultrasound and correlation with autopsy findings", *Pediatrics*, 69, 1982, pp. 282-284.
- [35] LAUGIER (J.), SAHLA (E.), BLOC (D.), GOLD (F.) : « Physiologie de la circulation cérébrale », in : *Progrès en néonatalogie, XVIes Journées nationales de néonatalogie*, Bâle, S. Karger, 1986, pp. 38-52.
- [36] LEECH (R.W.), ALVARD (E.C.) JR : "Morphological variations in PVT", *J. Pathol.*, 74, 1974, pp. 591-602.
- [37] LEVENE (M.I.), WHITELAW (A.), DUBOWITZ (V.) et coll. : "Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in children", *Brit. Med. J.*, 285, 1982, pp. 774-776.
- [38] LEVENE (M.I.), WIGGLESWORTH (J.S.), DUBOWITZ (V.) : "Haemorrhagic periventricular leukomalacia in the neonate: a real time ultrasound study", *Pediatrics*, 71, 1983, pp. 794-797.
- [39] LITTLE (W.J.) : "Course of lectures on the deformities of the human frame. Lecture VIII", *Lancet*, 1, 1843, pp. 318-322.
- [40] LOU (H.C.), LASSEN (N.A.), FRIIS-HANSEN (B.) : "Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant", *J. Pediatrics*, 94, 1979, pp. 118-121.
- [41] MARRET (S.), JEANNOT (E.), PARAIN (D.) et coll. : « Pointes positives rolandiques, ischémie périventriculaire et devenir neurologique », *Arch. Fr. Pédiatrie*, 46, 1989, pp. 249-253.
- [42] MARRET (S.), PARAIN (D.), JEANNOT (E.), EURIN (D.), FESSARD (C.) : "Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature newborn. A five year prospective study", *Arch. of Dis. Child.*, 67, 1992, pp. 948-951.
- [43] MARRET (S.), PARAIN (D.), SAMSON-DOLLFUS (D.) et coll. : "Positive rolandic sharp waves and periventricular leukomalacia in the newborn", *Neuropediatrics*, 17, 1986, pp. 199-202.
- [44] MAYER (M.), LEMAITRE (A.), BOMPARD (Y.) : « Intérêt des potentiels évoqués auditifs, visuels et somesthésiques dans le suivi des prématurés », in : *Pronostic neurologique des prématurés*, 3^e Séminaire Guigoz Geneup-RP, 1988, pp. 245-274.
- [45] MCMENAMIN (J.B.), SHACKELFORD (G.D.), VOLPE (J.J.) : "Outcome of neonatal intraventricular haemorrhage with periventricular echodense lesions", *Ann. Neurol.*, 15, 1984, pp. 285-290.
- [46] MENT (L.R.), DUNCAN (C.C.), EHRENKRANZ (R.A.) et coll. : "Randomized low-dose indomethacin trial for prevention of intraventricular haemorrhage in very low birth weight neonates", *J. Pediatrics*, 112, 1988, pp. 948-955.
- [47] MONSET-COUCARD (M.), DE BETHMANN (O.), RADVANIL-BOUVET (M.F.) : "Neurodevelopmental outcome in

- cystic periventricular leukomalacia (CPVL) (30 cases)", *Neuropediatrics*, 19, 1988, pp. 124-131.
- [48] NOVOTNY (E.J.), THARP (B.R.), COEN (R.W.) et coll. : "Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature infant", *Neurology*, 37, 1987, pp. 1481-1486.
- [49] NWAESI (C.G.), ALLEN (A.C.), VINCER (M.J.) et coll. : "Effect of timing of cerebral ultrasonography on the prediction of later neurodevelopment outcome in high-risk preterm infants", *J. Pediatrics*, 112, 1988, pp. 970-975.
- [50] NWAESI (C.G.), PAPE (K.E.), MARTIN (D.J.) et coll. : "Periventricular infarction diagnosed by ultrasound: a postmortem correlation", *Pediatrics*, 105, 1984, pp. 106-110.
- [51] PAPE (K.E.), ARMSTRONG (D.L.), FITZHARDINGE (P.M.) : "Central nervous system pathology associated with mask ventilation in the very low birthweight infant: a new etiology for intracerebellar haemorrhages", *Pediatrics*, 58, 1976, pp. 473-483.
- [52] PARROT (M.D.) : « Étude sur le ramollissement de l'encéphale chez le nouveau-né », *Arch. Physiol. Nouv. Pathol. (Paris)*, 5, 1873, pp. 59-73.
- [53] PIDCOCK (F.S.), GRAZIANI (L.J.), STANLEY (C.) et coll. : "Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants", *J. Pediatrics*, 116, 1990, pp. 417-422.
- [54] RUSHTON (D.I.), PRESTON (P.R.), DURBIN (G.M.) : "Structure and evolution of echo dense lesions in the neonatal brain", *Arch. of Dis. Child.*, 60, 1985, pp. 798-808.
- [55] SALIBA (E.), ARBEILLE (PH.), GOLD (F.) et coll. : « Pathologie néonatale et circulation cérébrale », in : *Progrès en néonatalogie, XVIes Journées nationales de néonatalogie*, Bâle, S. Karger, 1986, pp. 53-79.
- [56] SALIBA (E.), CANTAGREL (S.), JOLY (L.), GOLD (F.), LAUGIER (J.) : « Prévention des accidents ischémo-hémorragiques chez le prématuré de faible poids de naissance », in : *Progrès en néonatalogie, XXIIes Journées nationales de néonatalogie*, Bâle, S. Karger, 1992, pp. 231-240.
- [57] SCHELLINGER (D.), GRANT (E.G.), MANZ (H.Z.), PATRONAS (N.J.) : "Intraparenchymal haemorrhage in preterm neonates: a broadening spectrum", *Amer. J. Neurol. Radiol.*, 150, 1988, pp. 1109-1115.
- [58] SCHOUMAN-CLAEYS (E.), FRIJA (G.), DELAVEAUCOUPET (J.) et coll. : « Apports comparatifs de l'IRM et de l'échographie au diagnostic précoce des leucomalaciques pérventriculaires », *Rev. Interne Pédiatrie*, 190, 1989, pp. 33.
- [59] SHORTLAND (D.), LEVENE (M.I.), TROUNCE (J.) et coll. : "The evolution and outcome of cavitating periventricular leukomalacia in infancy. A study of 46 cases", *J. Perinatol. Med.*, 16, 1988, pp. 241-247.
- [60] SHUMAN (R.M.), SELEDNIK (I.J.) : "Periventricular ventilation in the very low birthweight infant: a new etiology for intracerebellar hemorrhages", *Pediatrics*, 58, 1980, pp. 473-483.
- [61] SINHA (S.), DAVIES (J.), TONER (N.) et coll. : "Vitamine E supplementation reduces frequency of periventricular haemorrhage in very preterm babies", *Lancet*, 2, 1987, pp. 466-470.
- [62] SINHA (S.), D'SOUZA (S.), RIVLIN (E.), CHISWIC (L.) : "Ischaemic brain lesions diagnosed at birth in preterm infant. Clinic events developmental outcome", *Arch. of Dis. Child.*, 65, 1990, pp. 1017-1020.
- [63] SINHA (S.K.), DAVIES (J.M.), SIMS (D.G.), CHISWICK (M.L.) : "Relation between periventricular haemorrhage and ischaemic brain lesions diagnosed by ultrasound in very pre-term infants", *Lancet*, 1, 1985, pp. 1154-1155.
- [64] SMITH (F.W.) : "NMR imaging in pediatric practice", *Pediatrics*, 71, 1983, pp. 852-853.
- [65] SZYMONOVICZ (W.), SCHAFLEK (K.), CUSSEN (L.J.), YU (V.Y.H.) : "Ultrasound and necropsy study of periventricular haemorrhage in the preterm infants", *Arch. of Dis. Child.*, 59, 1984, pp. 637-642.
- [66] SZYMONOVICZ (W.), YU (V.Y.H.), BAJUK (B.), ASTBURY (J.) : "Neurodevelopmental outcome of periventricular haemorrhage and leukomalacia in infants 1 250 g or less at birth", *Early Hum. Dev.*, 14, 1986, pp. 1-7.
- [67] TAKASHIMA (S.), ARMSTRONG (D.L.), BECKER (L.E.) : "Subcortical leukomalacia", *Arch. Neurol.*, 35, 1978, pp. 470-472.
- [68] TAKASHIMA (S.), MITO (T.), ANDO (Y.) : "Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhages in preterm infants", *Brain Dev.*, 8, 1986, pp. 25-30.
- [69] TROUNCE (J.Q.), LEVENE (M.I.) : "Diagnosis and outcome of subcortical cystic leukomalacia", *Arch. of Dis. Child.*, 60, 1985, pp. 1041-1044.
- [70] TROUNCE (J.Q.), FAGAN (D.), LEVENE (M.I.) : "Intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia: ultrasound and autopsy correlation", *Arch. of Dis. Child.*, 61, 1986, pp. 1203-1207.
- [71] TROUNCE (J.Q.), RUTTER (N.), LEVENE (M.I.) : "Periventricular leukomalacia and intraventricular haemorrhage in the preterm neonate", *Arch. of Dis. Child.*, 61, 1986, pp. 1196-1202.
- [72] TWEED (W.A.), COTE (J.), PASH (M.), LOU (H.) : "Arterial oxygenation determines autoregulation of cerebral blood flow in the fetal lamb", *Pediatric Res.*, 17, 1983, pp. 246-249.
- [73] VALLEUR-MASSON (D.) : « Leucomalacie cérébrale du prématuré. Valeur pronostique de l'échographie cérébrale néonatale », in : *Prognostic neurologique des prématurés, 3^e Séminaire*, Guigoz Geneup-RR, 1988, pp. 73-89.
- [74] VAN BEL (F.), VAN DE BOR (M.), BAAN (J.), RUYLS (J.H.) : "The influence of abnormal blood gases on cerebral blood preterm new born", *Neuropediatrics*, 19, 1988, pp. 27-32.
- [75] VAN BEL (F.), VAN DE BOR (M.), STIJNEN (T.) et coll. : "Aetiological role of cerebral blood-flow alterations in development and extension of peri-intraventricular haemorrhage", *Dev. Med. Child Neurol.*, 29, 1987, pp. 601-614.
- [77] VIRCHOW (R.) : "Ueber interstitielle Encephalitis", *Virchow's Arch. (Pathol. Anat.)*, 44, 1868, pp. 472-476, vol. 30, Amsterdam, Elsevier, pp. 1-25.
- [78] VOLPE (J.J.) : "Hypoxic-ischemic encephalopathy: Clinical aspects", in : *Neurology of the newborn*, 2nd ed, Philadelphia, WB Saunders, 1987, pp. 236-279.
- [79] VOLPE (J.J.) : "Intraventricular haemorrhage and brain injury in the premature infant. Diagnosis, prognosis and prevention", *Clin. Perinatol.*, 16, 1989, pp. 387-411.
- [80] VOLPE (J.J.), HERSCOVITCH (P.), PERLMAN (J.M.), RAICHLE (M.E.) : "Positron emission tomography in the newborn. Extensive impairment of regional cerebral blood flow with intraventricular haemorrhage and haemorrhagic intracerebral involvement", *Pediatrics*, 72, 1983, pp. 589-601.
- [81] WALTER (C.A.), AHSTAIR (G.S.P.) : "Neonatal cerebral pathology diagnosed by ultrasound", *Clin. Perinatol.*, 12, 1985, pp. 195-218.
- [82] WEINDLING (A.M.), ROCHEFORT (M.J.), CALVERT (S.A.) et coll. : "Development of cerebral palsy after ultrasonographic detection of periventricular cysts in the newborn", *Dev. Med. Child Neurol.*, 27, 1985, pp. 800-806.
- [83] WEINDLING (A.M.), WILKINSON (A.R.), COOK (J.) et coll. : "Perinatal events which precede periventricular haemorrhage and leukomalacia in the newborn", *Br. J. Obstetrics Gynaecol.*, 92, 1985, pp. 1216-1223.
- [84] WILSON (D.A.), STEINER (R.E.) : "Periventricular leukomalacia evaluation with MR imaging", *Radiology*, 160, 1986, pp. 507-511.

Spécialisation hémisphérique pour le langage chez l'enfant

Deuxième partie : production de la parole. Intérêt de la concurrence verbo-manuelle

O. RAMOS, C. CHEVRIE-MULLER, C. ARABIA-GUIDET

Laboratoire de recherche sur le langage, Inserm. Hôpital de la Salpêtrière, bâtiment pharmacie et laboratoires, 47, bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France

RÉSUMÉ : *Spécialisation hémisphérique par le langage chez l'enfant. Deuxième partie.*

Dans cette étude, nous avons essayé de mettre en évidence, avec un test de double tâche (concurrence verbo-manuelle), une relation entre la latéralisation manuelle des sujets et la spécialisation hémisphérique pour la production de la parole. Soixante-trois enfants normaux dont 34 droitiers (17 filles, 17 garçons) et 29 gauchers (13 filles et 16 garçons), âgés de 6 à 11 ans, ont été étudiés au moyen d'une tâche unimanuelle associée ou non à une tâche concurrente verbale. Dans cette population, nous observons une diminution dans le taux de frappe avec l'association de la tâche concurrente verbale surtout de la main droite chez les droitiers et de la main gauche chez les gauchers. L'effet interférentiel de l'activité verbale sur le tapping était plus important au niveau de la main prévalente que de la main non prévalente dans les deux groupes. Nous discutons l'hypothèse d'une interférence plus importante entre deux activités concurrentes lorsque les deux systèmes fonctionnels sont anatomiquement proches dans le même hémisphère.

Mots clés : Méthode de la concurrence verbo-manuelle — Prévalence manuelle — Spécialisation hémisphérique — Parole.

SUMMARY: *Speech cerebral lateralization in the child. Part II. Effects of concurrent verbal on a unimanual skill.*

In the present work we study the relationship between the handedness and the speech cerebral lateralization by the concurrent verbal on a unimanual skill. We report data on an unimanual motor task with and without concurrent speech in 63 normal children of 6 to 11 years old which 34 right-handers (17 girls, 17 boys) and 29 left-handers (13 girls and 16 boys). The concurrent verbal task diminished tapping rate on the right hand in right-handers and on the left hand in left-handers. The dominant hand, regardless of handedness, underwent relatively more tapping interference than the nondominant hand in both groups. The hypothesis that postulates greater interference between concurrent activities when both representations are on the same cerebral hemisphere is discussed.

Key words : Concurrent verbal-unimanual task — Handedness — Hemispheric specialization — Speech.

GÉNÉRALITÉS

En 1900, Liepmann observe que, chez certains malades, les lésions de l'hémisphère gauche provoquent une désorganisation particulière de la motricité qu'il qualifie d'apraxie. Avec ces données, Liepmann démontre que l'hémisphère

gauche joue un rôle particulier dans le contrôle des mouvements. Cette découverte, qui suivait celles de Broca et de Wernicke (tous deux ayant localisé des « aires de langage » au niveau de l'hémisphère gauche chez des droitiers), a amené à la conclusion logique que le langage et la latéralisation manuelle se trouvent localisés du même côté.

On considère que dans la population générale occidentale, dans un échantillon composé d'adolescents et d'adultes des deux sexes, il existe entre 90 et 94 % de droitiers et de 6 à 10 % de gauchers [6]. La grande diversité dans les résultats des études de la latéralité provient du fait que plusieurs méthodes d'appréciation sont utilisées (questionnaires, tests différents, autoquestionnaires, main de l'écriture, etc.) ainsi que des variables différentes pour l'évaluation de ladite latéralité, par exemple, la force, la vitesse maximale, la durée, la précision des mouvements, la fréquence de l'utilisation de la main, etc. Il faut signaler que, généralement, les tests de latéralité prennent en considération ces variables séparément et que les natures des tâches exécutées sont, elles aussi, différentes en fonction du test [11].

En ce qui concerne l'établissement de la relation entre la latéralisation cérébrale pour le langage et la préférence manuelle, on doit se référer essentiellement aux études de patients neurologiques ayant subi le test de Wada. Ce test consiste dans l'injection intracarotidienne unilatérale d'amytal de sodium, de façon alternée, avec laquelle on interrompt temporairement les fonctions de l'hémisphère ipsilatéral à l'injection (pendant l'épreuve, le patient compte et fait des mouvements rapides avec les doigts des deux mains). L'injection provoque une hémiparésie controlatérale et une dysphasie lorsque l'hémisphère dominant est en cause [37] (voir la 1^{re} partie pour les pourcentages de la représentation hémisphérique pour le langage, en fonction de la préférence manuelle, *A.N.A.E.* 27, 1994, pp. 25-32). Ce test permet de savoir quel hémisphère contrôle le langage, mais il démontre, aussi, que la spécialisation hémisphérique pour le langage peut être, dans certains cas, indépendante de la latéralité manuelle comme cela a été constaté dans les études cliniques de l'aphasie [27].

Chaque hémisphère cérébral commande les mouvements du membre controlatéral et la coordination des mouvements entre les deux membres s'effectue par l'intermédiaire des fibres qui traversent le corps calleux. L'hypothèse de certains auteurs [8, 9] est que l'hémisphère gauche est dominant pour la programmation et l'intégration des mouvements des deux côtés du corps et permet d'en faire une unité coordonnée de comportement. L'hémisphère gauche envoie donc ses ordres à l'hémisphère droit pour le contrôle des membres gauches tout en contrôlant ceux du côté droit. Si cette hypothèse est correcte, le contrôle volontaire de la main droite doit être plus aisé, d'où son emploi préférentiel pour les tâches de manipulation fine [8].

En outre, chez les droitiers, la parole s'accompagne d'une augmentation des gestes spontanés de la main et du bras droit, l'effet inverse a pu être observé chez des gauchers. L'aphasie provoque une altération de cette prédominance unilatérale [10].

C'est dans cet ordre d'idées que Kinsbourne et Hicks [21] avancent l'hypothèse de l'existence d'un « espace cérébral fonctionnel », c'est-à-dire la possibilité d'interférence de deux activités en fonction de la proximité de leurs aires cérébrales fonctionnelles dans le cerveau. Cette idée s'est développée à partir de l'expérience de Kinsbourne et Cook [20], lesquels décelaient un certain degré d'interférence entre deux activités simultanées : ils observent qu'un sujet maintient un bâtonnet en équilibre avec l'index droit moins longtemps lorsqu'il parle que lorsqu'il est silencieux. Ils pensent que ce résultat est obtenu en raison de l'inter-

férence de la production de la parole par l'activité concurrente de la main droite. D'autres études ont confirmé ces résultats [18, 19, 24, 35].

NEUROPHYSIOLOGIE DE LA PRODUCTION DE LA PAROLE ET DU « PROGRAMME MOTEUR »

La prononciation d'un mot fait d'abord appel à sa représentation mentale. Celle-ci est transmise de l'aire de Wernicke à celle de Broca à travers le faisceau arqué. Dans l'aire de Broca, le mot déclenche un programme d'articulation détaillé qui est relayé vers l'aire du cortex moteur correspondant à la face (le cortex moteur commande les muscles du larynx, de la langue, des lèvres et des autres régions qui interviennent dans la prononciation). Les stimulations électriques du cerveau [31] et les études du débit sanguin cérébral [26] montrent que les mécanismes moteurs de la parole impliquent les régions rolandiques mais aussi l'aire motrice supplémentaire des deux hémisphères. L'aire motrice supplémentaire participe à la planification des différentes séquences des mouvements. En accord avec Ojemann [30], les représentations mentales de la séquence motrice (engrammes) sont stockées dans le système neuronal au niveau du lobe temporal gauche et traitées par l'aire motrice spécialisée en regard du cortex moteur correspondant à la face et au niveau de la région postéro-inférieure du lobe frontal. Les programmes moteurs sont transmis à l'aire motrice de la face dans l'hémisphère gauche, et par les voies calleuses, à l'aire motrice de la face de l'hémisphère droit. Finalement, les ordres provenant des aires motrices sont transmis par les neurones moteurs aux nerfs crâniens innervant les muscles de l'articulation et de la phonation.

En ce qui concerne l'activité manuelle, le « programme moteur » peut être résumé par le modèle neurophysiologique du système moteur d'Allen et Tsukahara [1]. Selon ce modèle, un déclencheur interne (besoin et/ou mémoire) ou externe (sensation et/ou mémoire) active la représentation mentale de l'objectif à atteindre. Les régions associatives du cortex cérébral spécifient dans le temps (cortex frontal) et dans l'espace (cortex pariétal) l'interaction organisme-objectif. Le « programme moteur » s'élabore avec la participation de l'aire motrice supplémentaire (qui planifie les différentes séquences du mouvement volontaire) ainsi que des trois voies « parallèles » qui arrivent aux régions associatives du cortex moteur et prémoteur : 1) la boucle striaire, qui assure l'adéquation du programme aux contraintes de l'environnement extérieur, prend en compte l'accompagnement postural du geste et la mise en mémoire des synergies apprises ; 2) la boucle néocérébelleuse, qui assure l'adéquation du milieu interne à l'objectif en régulant les aspects temporels du programme, paramétrise l'étendue du geste en spécifiant la localisation, l'occurrence et la durée ; 3) les voies cortico-corticales qui assurent le choix des effecteurs en fonction de l'objectif et contrôlent l'activité « automatique » des boucles striaires et néocérébelleuses.

Le cortex moteur est le centre d'intégration des messages des aires associatives et du cortex prémoteur, des messages périphériques provenant du système effecteur et des messages paramétriques sur l'organisation temporelle du geste.

Par ailleurs, il est le centre de commande des structures motrices spinales (l'ordre moteur atteindra les motoneurones alpha et gamma et les interneurones qui contrôlent ces motoneurones au niveau de la moelle) (Massion et Sasaki, 1979, en [4]).

On constate donc, que, du point de vue neurophysiologique, les réseaux neuroniques de la parole et de la main sont adjacents dans les hémisphères cérébraux et que l'activité motrice de la main est fortement associée à l'élaboration de la parole.

INTÉRÊT DE LA CONCURRENCE VERBO-MANUELLE

D'après l'expérience de Kinsbourne et Cook [20], deux activités dont les aires fonctionnelles sont suffisamment rapprochées au niveau hémisphérique (par exemple, parler et exécuter une tâche manuelle), interfèrent entre elles et les performances d'au moins une des activités concurrentes sont perturbées lorsque le sujet doit les effectuer simultanément. Des résultats similaires ont été obtenus chez des enfants à partir de trois ans [14, 20, 32].

L'interprétation des résultats des méthodes comportant deux activités concurrentes similaires à celles de cette étude a porté essentiellement sur des sujets droitiers. En effet, la plupart des études sur la concurrence verbo-manuelle ont souvent été réalisées chez des adultes droitiers [13, 15, 16, 18, 28], peu chez des adultes gauchers et droitiers [34, 36] et rarement chez des enfants gauchers et droitiers [24, 32]. En pathologie neurologique, cette méthode a été utilisée chez des adultes souffrant d'épilepsie [25] et des lésions du corps calleux [3] ainsi que chez des enfants souffrant d'épilepsie à paroxysme rolandique (EPR) [33]. Cette méthode a aussi été utilisée chez des enfants présentant des troubles de l'apprentissage [5, 7, 29].

Dans l'étude présentée ici, nous avons décidé d'utiliser un protocole de double tâche (la concurrence verbo-manuelle) pour l'étude de l'asymétrie fonctionnelle pour le langage sur son versant expressif.

L'objet de ce travail est, d'une part, de confirmer l'hypothèse qui prétend qu'une activité verbale peut interférer avec le tapping de la main droite et de la main gauche (la représentation de la parole et de l'activité manuelle se trouveraient donc dans le même hémisphère) et, d'autre part, de mesurer le pourcentage de perte des performances des deux mains avec l'association de la parole dans les deux groupes étudiés, gauchers et droitiers.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Population

L'étude a porté sur un groupe de 63 enfants, dont 30 filles et 33 garçons, normalement scolarisés dans deux écoles primaires de la région parisienne. Les sujets droitiers ont été choisis au hasard parmi les enfants de chaque classe de deux écoles, de CP (en dernier trimestre), CE1, CE2, CM1, CM2 à raison de trois ou quatre enfants par classe. Les sujets gauchers, moins nombreux, ont été pris dans leur totalité. Tous les sujets ont répondu aux caractéristiques

suivantes :

- âge : 6 à 11 ans ;
- fille et garçon ;
- QI performance (QIP) > 80.

La moyenne d'âge pour les filles était de 9 ans et 27 mois ; (écart type = 1).

La moyenne d'âge pour les garçons était de 8 ans et 7 mois ; (écart type = 1,26).

La prévalence manuelle (voir aussi « Méthodologie ») a été définie à partir du test de latéralité manuelle d'Auzias [2].

Cette population comportait :

- 13 gauchères et 17 droitiers parmi les filles ;
- 16 gauchers et 17 droitiers parmi les garçons.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- QIP < 80 ;
- enfants bilingues.

| Prévalence manuelle | Filles | Garçons |
|---------------------|--------|---------|
| Droitiers | 17 | 17 |
| Gauchers | 13 | 16 |

1.1 Population étudiée

Nous avons considéré que le QI de ces enfants était égal ou supérieur à 80 à partir de leurs réussites scolaires confirmées par les instituteurs.

MÉTHODOLOGIE

1. Épreuve de latéralité usuelle : Auzias, 1975 [2]

Cette épreuve aborde l'utilisation préférentielle d'une main dans des praxies usuelles coutumières, c'est-à-dire dans des activités autres que l'écriture et le dessin (latéralité graphique).

La latéralité est exprimée selon la formule de latéralité suivante :

$$QL : \frac{nD - nG}{nD + nG} \times 100$$

où nD correspond au nombre d'activités exécutées par la main D et nG au nombre d'activités exécutées par la main G.

On a considéré ici, d'une part les droitiers manuels dont le quotient de latéralité (QL) est compris entre 35 (inclus) et 100 % et, d'autre part, les gauchers ayant un QL compris entre 35 (non inclus) et - 100 %.

2. Concurrence verbo-manuelle

2.1 Principe

Cette méthode consiste à étudier l'interférence entre deux activités, dont on suppose que les systèmes neuroniques cérébraux sont proches dans chaque hémisphère (« tapping » avec la main droite et parler), comparées à deux activités dont on suppose qu'elles sont traitées par les deux hémisphères opposés (« tapping » de la main gauche et parler). Cette interférence est examinée en référence à une activité unique (frappe unimanuelle sans association de parole).

2.2 Méthode

Le protocole expérimental est similaire à celui utilisé par Piccirilli, 1988 [33].

Matériel Le programme informatique, qui enregistre la performance manuelle du sujet (frappe de clavier) et exécute l'analyse, a été élaboré par Arabia (assistant ingénieur Inserm. Laboratoire de recherche sur le langage). La performance manuelle est réalisée sur un micro-ordinateur de type PC.

Déroulement de l'épreuve L'enfant est confortablement assis face à l'ordinateur. On lui demande de taper alternativement les deux touches (B) (N) du clavier le plus vite possible. Avec la main droite, l'index tape la touche (B) et le majeur la touche (N). Avec la main gauche, le majeur tape la touche (B) et l'index la touche (N). Le nombre de séquences B-N est automatiquement calculé par périodes de 10 s.

Avant le début de l'expérience, l'examineur fait une démonstration du tapping (l'ordinateur n'étant pas utilisé) avec la main droite et ensuite la main gauche. Généralement, on demande à l'enfant de faire un « essai » avant le test. De même, on s'assure que l'enfant a bien compris la consigne de l'activité verbale concurrente (répétition des noms des trois animaux : « loup-papillon-canard ») en lui faisant répéter plusieurs fois la série sans interruption. Après cet exercice, on lui demande d'essayer la séquence du tapping + l'activité verbale concurrente.

Expérience L'enfant exécute huit séquences dans l'ordre suivant :

- 1) tapping avec la main droite seule ;
 - 2) tapping avec la main gauche seule ;
 - 3) tapping avec la main droite + activité verbale concurrente simultanée ;
 - 4) tapping avec la main gauche + activité verbale concurrente.
- Ensuite, on refait les séquences dans le sens inverse :
- 5) tapping avec la main gauche + activité verbale concurrente ;
 - 6) tapping avec la main droite + activité verbale concurrente ;
 - 7) tapping avec la main gauche seule ;
 - 8) tapping avec la main droite seule.

2.3 Notation des performances

Nous avons surtout analysé dans cette étude les performances de l'activité manuelle ainsi que l'effet de l'activité verbale concurrente sur l'activité manuelle. On a obtenu un « pourcentage de changement » ou de « perte » selon la formule de Kinsbourne et Hiscock [22] :

$$\% \text{ de perte D} = \frac{\text{MD} - \text{MDP}}{\text{MD}} \times 100$$

$$\% \text{ de perte G} = \frac{\text{MG} - \text{MGP}}{\text{MG}} \times 100$$

2.4 Analyse statistique

L'analyse statistique repose sur des tests de Student en série non appariée pour comparer les moyennes des performances

de la main droite et de la main gauche entre les deux populations (gauchers et droitiers) et en série appariée pour les comparaisons intragroupe des moyennes des performances de la main droite et de la main gauche.

RÉSULTATS

Notation utilisée dans les tableaux et les figures :

MD : performance de la main droite seule.
MDP : performance de la main droite + parole.
MG : performance de la main gauche seule.
MGP : performance de la main gauche + parole.
NS : relation non significative.
* : indique que la probabilité $P < 0,05$.
* (*) : $P < 0,025$.
** : $P < 0,01$.
*** : $P < 0,001$.

1. Taux de frappe main droite et main gauche sans association de la parole (tableaux I et II, fig. 1 et 2)

Le taux de frappe correspond au pourcentage de frappe correcte.

1.1 Chez les droitiers

Les pourcentages de frappe correcte sont plus élevés de la main droite que de la main gauche, la différence étant significative ($P < 0,01$).

1.2 Chez les gauchers

Les pourcentages de frappe sont plus élevés de la main gauche que de la main droite mais la différence n'est pas significative.

Comme on pouvait s'y attendre, les pourcentages de frappe sont plus élevés de la main droite chez les droitiers que de la main droite chez les gauchers, cette relation étant significative. En revanche, les pourcentages de frappe sont moins élevés de la main gauche chez les gauchers que de la main gauche chez les droitiers, cette relation n'étant pas significative.

2. Taux de frappe main droite et main gauche avec association de la parole (tableaux III et IV, fig. 2)

2.1 Chez les droitiers :

— Main droite : le pourcentage de frappe diminue avec l'introduction de l'activité verbale concurrente de manière significative ($P < 0,01$).

— Main gauche : le pourcentage de frappe diminue aussi, de façon limitée, avec l'introduction de l'activité verbale concomitante mais elle n'est pas significative.

2.2 Chez les gauchers

— Main gauche : le pourcentage de frappe diminue avec l'introduction de la parole de façon significative ($P < 0,01$).

— Main droite : le pourcentage de frappe diminue légèrement et de manière non significative, avec l'introduction de l'activité verbale concurrente.

Tableau I. Différence des performances entre main droite et main gauche pour les taux de frappe chez les gauchers et les droitiers.

| Latéralité manuelle | Variable | Moyenne | Écart type | t (Student) |
|---------------------------------|----------|---------|------------|-------------|
| Gauchers N = 29 ddl = 28 | MD | 48,21 | 18,40 | 1,604 NS |
| | MG | 51,66 | 16,59 | |
| Droitiers N = 33 ddl = 32 | MD | 59,06 | 21,98 | 3,501** (*) |
| | MG | 53,12 | 19,54 | |

Tableau II. Différence entre gauchers et droitiers pour les taux de frappe des mains droite et gauche seules.

| Main | Latéralité manuelle | Moyenne | Écart type | t (Student) |
|------|---------------------|---------|------------|----------------------|
| MD | Gauchers N = 29 | 48,21 | 18,40 | 2,091* ddl = 60 |
| | Droitiers N = 33 | 59,06 | 21,98 | |
| MG | Gauchers N = 29 | 51,66 | 16,59 | 0,316 NS ddl = 60 |
| | Droitiers N = 33 | 53,12 | 19,54 | |

Tableau III. Concurrence verbo-manuelle : comparaison des taux de frappe de la main droite et de la main gauche seules et associées avec la parole.

| Latéralité manuelle | Variable | Moyenne | Écart type | t (Student) |
|---------------------------------|----------|---------|------------|---------------|
| Gauchers N = 29 ddl = 28 | MD | 48,21 | 18,40 | - 0,520 NS |
| | MDP | 47,10 | 19,34 | |
| | MG | 51,66 | 16,59 | - 2,789** |
| | MGP | 46,14 | 13,88 | |
| Droitiers N = 33 ddl = 32 | MD | 59,06 | 21,98 | - 3,292** (*) |
| | MDP | 53,52 | 23,89 | |
| | MG | 53,12 | 19,54 | - 1,334 NS |
| | MGP | 51,12 | 20,70 | |

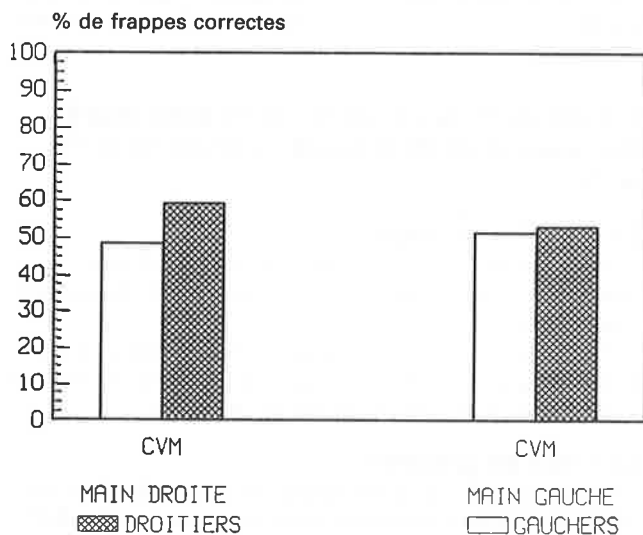


Figure 1. Différence dans les taux de frappe entre gauchers et droitiers pour la main droite et la main gauche.

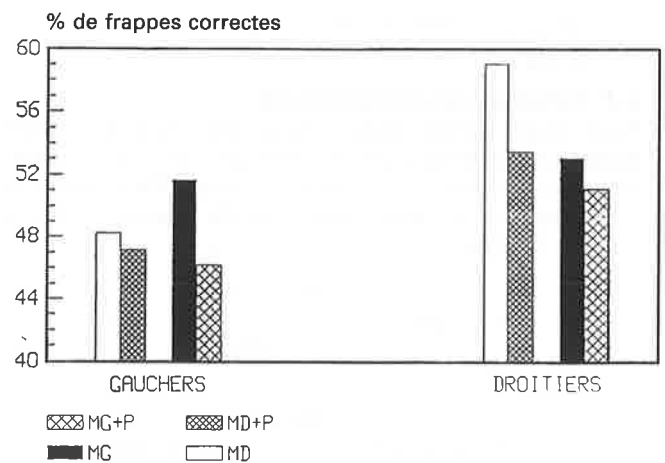


Figure 2. Concurrence verbo-manuelle. Comparaison des performances de la main droite et de la main gauche seules et associées avec la parole chez les gauchers et les droitiers.

Tableau IV. Différence des performances entre main droite et main gauche pour les taux de frappe avec association de la parole chez les gauchers et les droitiers.

| Latéralité manuelle | Variable | Moyenne | Écart type | t (Student) |
|---------------------------------|----------|---------|------------|-------------|
| Gauchers N = 29 ddl = 28 | MDP | 47,10 | 19,34 | 0,465 NS |
| | MGP | 46,14 | 13,88 | |
| Droitiers N = 33 ddl = 32 | MDP | 53,52 | 23,89 | - 1,762 NS |
| | MGP | 51,12 | 20,70 | |

Tableau V. Différence du pourcentage de perte dans les taux de frappe avec association de la parole chez les gauchers et les droitiers.

| | | Moyenne | Écart type | t (Student) |
|---------------------|---|---------|------------|--------------------------|
| Gauchers N = 29 | $\frac{\% \text{ perte droite}}{\text{MD} - \text{MDP}} \times 100$ | 0 | 34 | 1,538 ddl = 28 |
| | $\frac{\% \text{ perte gauche}}{\text{MG} - \text{MGP}} \times 100$ | 8 | 20 | |
| Droitiers N = 33 | % perte droite | 10 | 21 | - 2,525* (*) ddl = 32 |
| | % perte gauche | 3 | 23 | |

Tableau VI. Différence entre gauchers et droitiers pour le pourcentage de perte dans les taux de frappe avec association de la parole.

| % perte | Latéralisation manuelle | Moyenne % | Écart type | t (Student) |
|-----------|-------------------------|-----------|------------|------------------------|
| % perte D | Droitiers N = 33 | 10 | 21 | - 1,654 NS ddl = 60 |
| | Gauchers N = 29 | 0 | 34 | |
| % perte G | Droitiers N = 33 | 3 | 23 | 1,084 NS ddl = 60 |
| | Gauchers N = 29 | 8 | 20 | |

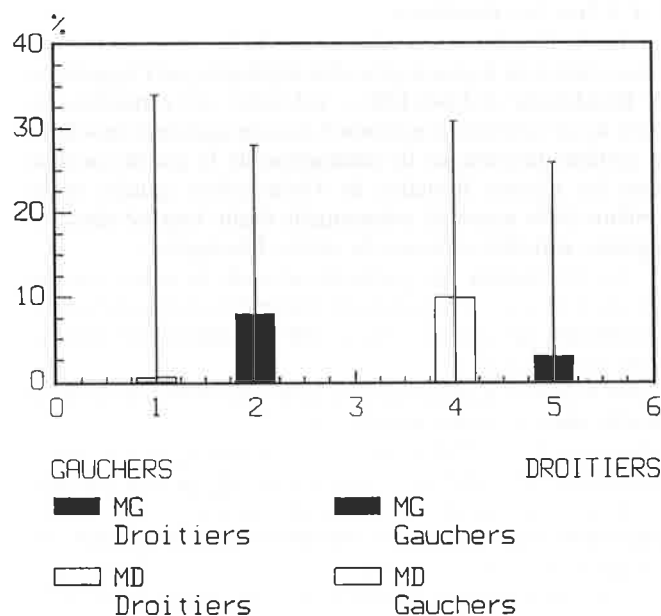
Les différences dans les taux de frappe avec l'association de la parole entre la main droite et la main gauche des droitiers et des gauchers ne sont pas significatives.

3. Pourcentage de perte dans les taux de frappe avec association de la parole (tableaux V et VI, fig. 3, 4 et 5)

Chez les droitiers, le pourcentage de perte était plus important et significatif pour la main droite par rapport à la main gauche ($P < 0,025$).

Chez les gauchers, le pourcentage de perte de la main gauche par rapport à la main droite, malgré une moyenne de pourcentage de perte élevée, n'est pas significatif. Ce résultat s'explique par le fait que la distribution de la population est plus gaussienne chez les droitiers (les écarts types sont moins importants) tandis que chez les gauchers la distribution est plus bimodale (les écarts types sont plus importants) (fig. 3).

Par ailleurs, le pourcentage de perte entre les mains droites et les mains gauches des deux groupes (gauchers et droitiers) n'est pas significatif.

**Figure 3.** Pourcentage de pertes dans le taux de frappe avec association de la parole chez les gauchers et les droitiers.

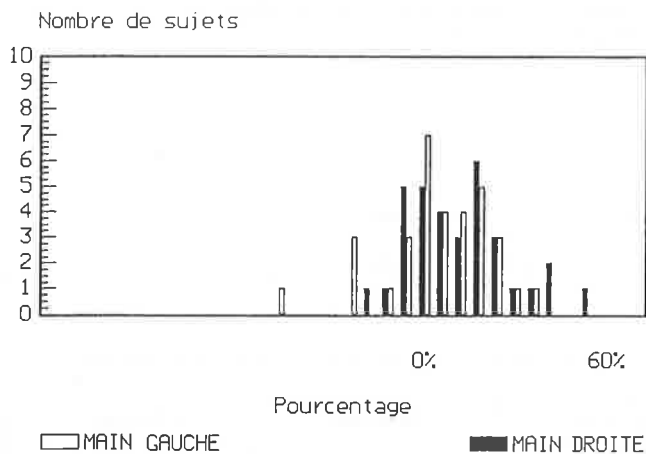


Figure 4. Histogramme du pourcentage de perte dans le taux de frappe avec association de la parole chez les droitiers.

DISCUSSION

1. Résumé des tableaux

Ces résultats sont compatibles avec les données de la littérature [14, 34, 36]. En effet, on observe une diminution dans le taux de frappe avec l'association d'une tâche concurrente verbale surtout de la main droite chez les droitiers et de la main gauche chez les gauchers ; une faible diminution étant décelée pour la main gauche chez les droitiers et pour la main droite chez les gauchers.

Nous devons signaler que, dans notre population d'étude, les gauchers sont aussi habiles pour la vitesse de frappe de leur main gauche que de leur main droite, tandis que chez les droitiers la différence de performance entre les deux mains est plus marquée en faveur de la main droite.

1.1 Chez les droitiers

— La diminution des performances de la *main droite* avec l'association de la parole peut être expliquée par l'hypothèse de Kinsbourne et Cook [20], c'est-à-dire par l'interférence entre deux systèmes fonctionnels anatomiquement proches : le système neuronique de production de la parole localisé dans les régions frontales de l'hémisphère gauche et le système de la motricité unimanuelle droite localisé dans les régions corticales voisines du même hémisphère.

— La diminution des performances de la *main gauche* lorsque l'on associe la parole est interprétée de façon diverse en fonction des auteurs. Ainsi, elle est interprétée comme étant le résultat de :

- une représentation ipsilatérale plus importante de la main gauche dans le cortex moteur [28] ;
- les capacités de l'hémisphère droit à réaliser un traitement synthétique et global de l'information ce qui favorise une meilleure structuration des activités comportant des aspects séquentiels (aussi bien les séquences gestuelles que les séquences verbales) [17, 28] ;
- les capacités de l'hémisphère gauche à réaliser un traitement sériel et analytique de l'information contrôlant ainsi la main gauche dans l'exécution des mouvements précis d'ajustement avec changements directionnels fréquents [34].

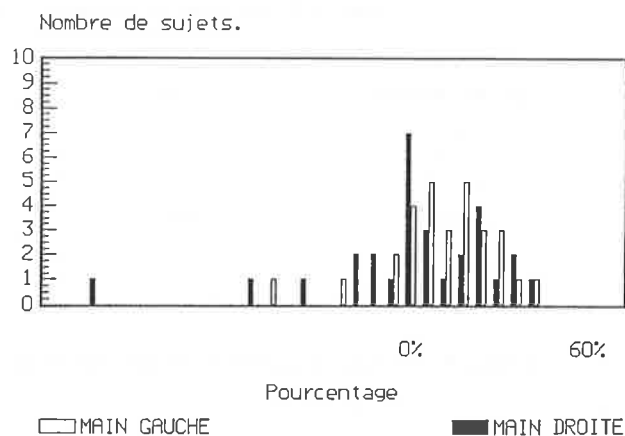


Figure 5. Histogramme du pourcentage de perte dans le taux de frappe avec association de la parole chez les gauchers.

Dans nos résultats, on observe pour le groupe de droitiers une différence significative entre main droite et main gauche ainsi qu'une grande variance par rapport à la moyenne, ce qui signifie que notre discussion est valable pour une grande partie de nos sujets droitiers ; pour les autres nous n'observons pas d'influence de la parole.

Toutefois, l'interprétation des résultats devient plus difficile lorsque les études comportent *des gauchers et des droitiers*. En effet, dans cette condition, on est confronté à une situation d'interaction complexe entre latéralité cérébrale pour le langage et degré de contrôle moteur ipsilatéral et controlatéral du tapping. Ainsi, les auteurs avancent diverses hypothèses, soit en favorisant l'effet de latéralisation manuelle, soit l'effet de la latéralisation du langage, soit les deux.

1.2 Chez les gauchers (d'après Simon et Sussman, 1987 [34])

— La diminution des performances de la *main gauche* sera observée si la représentation du langage est plus importante au niveau de l'hémisphère droit et si, parallèlement, l'hémisphère gauche a un contrôle moteur accentué de cette main. De même, on observera aussi une diminution des performances de la main gauche si la représentation du langage est plus importante dans l'hémisphère gauche et si, parallèlement, le contrôle moteur de la main est ipsilatéral, c'est-à-dire de l'hémisphère gauche.

— La diminution des performances de la *main droite* pourrait être expliquée avec la même analyse que celle appliquée pour la main gauche.

Pour la diminution des performances *des gauchers et des droitiers*, certains auteurs évoquent l'importance de l'étendue des représentations motrices au niveau du cerveau. Ainsi, si l'aire motrice de la main préférentielle occupe une place plus importante dans l'hémisphère dominant que celle de la main non dominante, elle aura plus de chance d'interférer avec les activités de l'aire motrice du langage. Autrement dit, on obtiendra plus d'interférence entre ces deux aires motrices de l'hémisphère gauche chez les droitiers, tandis que chez les gauchers, on obtiendra une interférence plus marquée entre les deux aires motrices de l'hémisphère droit. De cette façon, la diminution dans les performances du tapping peut être expliquée comme un effet de la laté-

Remerciements : le travail rapporté a été possible grâce au contrat Inserm CRE n° 911004 « Troubles du langage et épilepsie chez l'enfant ».

RÉFÉRENCES

- [1] ALLEN (G.I.), TSUKAHARA (N.): « Cerebro-cerebellar communication system », *Physiol. Rev.*, 54, 1974, pp. 957-1006.
- [2] AUZIAS (M.): « Une épreuve de latéralité usuelle et rapports entre latéralité usuelle et latéralité graphique chez l'enfant de 5 à 11 ans », *Rev. Psychol. Appliquée*, 25, 1975, pp. 213-252.
- [3] BENTIN (S.), SAHAR (A.), MOSCOVITCH (M.): « Intermanual information transfer in patients with lesions in the trunk of the corpus callosum », *Neuropsychologia*, 22, 5, 1984, pp. 601-611.
- [4] BONNET (M.): « Étude réflexologique chez l'homme de la préparation au mouvement », thèse de doctorat d'État ès-sciences naturelles, université de Provence, 1984.
- [5] CERMAK (S.A.), CERMAK (L.S.), DRAKE (D.), KENNEY (R.): « The effect of concurrent manual activity in the dichotic listening performance of boys with learning disabilities », *Amer. J. Occupational Ther.*, 32, 1978, pp. 493-499.
- [6] COREN (S.), PORAC (C.): « Family patterns in four dimensions of lateral preference », *Behav. Genetics*, 10, 1980, pp. 333-348.
- [7] DALBY (J.T.), GIBSON (D.): « Functional cerebral lateralization in subtypes of disabled readers », *Brain and Language*, 14, 1981, pp. 34-38.
- [8] FLOWERS (K.A.): « Cerebral laterality », in : GREGORY (R.L.), *The Oxford companion to the mind*, Oxford University Press, NY, 1987.
- [9] GAZZANIGA (M.S.): *The bisected brain*, New York, Appleton Century Crofts, 1970.
- [10] GOLDBLUM (M.C.): « Les troubles des gestes d'accompagnement du langage au cours des lésions corticales unilatérales », in : HÉCAEN (H.) et JEANNEROD (M.), *Du contrôle moteur à l'organisation du geste*, Paris, Masson, 1978, pp. 383-385.
- [11] HÉCAEN (H.): *Les gauchers*, Paris, PUF, 1984.
- [12] HELLIGE (J.B.), LONGSTRETH (L.E.): « Effects of concurrent hemisphere-specific activity on unimanual tapping rate », *Neuropsychologia*, 19, 1981, pp. 395-404.
- [13] HISCOCK (M.), CHIPUER (H.): « Concurrent performance on rhythmically compatible or incompatible vocal and manual tasks : evidence for two sources of interference in verbal-manual timesharing », *Neuropsychologia*, 24, 5, 1986, pp. 691-698.
- [14] HISCOCK (M.), KINSBOURNE (M.): « Asymmetry of verbal manual time sharing in children: a follow up study », *Neuropsychologia*, 18, 1980, pp. 151-162.
- [15] HISCOCK (M.), CHEESMAN (J.), INCH (R.), CHIPUER (H.), GRAFF (L.): « Rate and variability of finger tapping as measures of lateralized concurrent tasks effects », *Brain and Cognition*, 10, 1989, pp. 87-104.
- [16] IKEDA (K.): « Lateralized interference effects of concurrent verbal tasks on sequential finger tapping », *Neuropsychologia*, 25, 2, 1987, pp. 453-456.
- [17] JEANNEROD (M.): « Corrélats fonctionnels de la prévalence manuelle chez l'homme. Handicaps et inadaptations », *Les Cahiers du CTNERHI*, n° 41, 1988, pp. 59-65.
- [18] JOHNSON (O.), KOZMA (A.): « Effects of concurrent verbal and musical tasks on a unimanual skill », *Cortex*, 13, 1977, pp. 11-16.
- [19] KIMURA (D.), DAVIDSON (W.): « Right and superiority for tapping with distal and proximal joints », *J. Hum. Mov. Stud.*, 1, 1975, pp. 199-202.
- [20] KINSBOURNE (M.), COOK (J.): « Generalized and lateralized effects of concurrent verbalization on a unimanual skill », *Qu. J. Exp. Psychol.*, 23, 1971, pp. 341-345.
- [21] KINSBOURNE (M.), HICKS (R.E.): « Functional cerebral space: a model for overflow, transfer and interference effects in human performance: a tutorial review », in : *Attention and performance*, VII. REQUIN (J.), Lawrence Erlbaum, Hillsdale, New Jersey, 1978, pp. 345-362.
- [22] KINSBOURNE (M.), HISCOCK (M.): « Does cerebral dominance develop? », in : SEGALOWITZ (S.J.), GRUBER (F.A.), Eds. *Language development and neurological theory*, New York Academic Press, 1977, pp. 171-189.
- [23] KINSBOURNE (M.), HISCOCK (M.): « Asymmetries of dual task performance », in : HELLIGE (J.), Ed. *Cerebral hemisphere asymmetry: Method, theory, and application*, New York, Praeger, 1983, pp. 255-344.
- [24] KINSBOURNE (M.), MC MURRAY (J.): « The effect of cerebral dominance on time sharing between speaking and tapping by preschool children », *Child Dev.*, 46, 1975, pp. 240-242.
- [25] KOSAKA (B.), HISCOCK (M.), STRAUSS (E.), WADA (J.A.), PURVES (S.): « Dual task performance by patients with left or right speech dominance as determined by carotid amygdal tests », *Neuropsychologia*, 31, 2, 1993, pp. 127-136.
- [26] LASSEN (N.A.), INGVAR (D.H.): « Regional cerebral blood flow measurement in man », *Arch. Neurol.*, 9, 1963, pp. 615-622.
- [27] LECOURS (A.R.): « Corrélations anatomo-cliniques de l'aphasie. La zone du langage », *Rev. Neurol.*, Paris, 136, 1980, pp. 591-608.
- [28] LOMAS (J.), KIMURA (D.): « Intrahemispheric interaction between speaking and sequential manual activity », *Neuropsychologia*, 14, 1976, pp. 23-33.
- [29] OBRZUT (J.E.), HYND (G.W.), OBRZUT (A.), LEITGEB (J.L.): « Time-sharing and dichotic listening asymmetry in normal and learning-disabled children », *Brain and Language*, 11, 1980, pp. 181-184.
- [30] OJEMANN (G.A.): « Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping », *Behav. Brain Sci.*, 6, 1983, pp. 189-230.
- [31] PENFIELD (W.), ROBERTS (L.): *Speech and brain mechanisms*, Princeton, Princeton University Press, 1959.
- [32] PIAZZA (D.M.): « Cerebral lateralization in young children as measured by dichotic listening and finger tapping task », *Neuropsychologia*, 15, 1977, pp. 417-425.
- [33] PICCIRILLI (M.), D'ALESSANDRO (P.), TIACCI (C.), FERRONI (A.): « Language lateralization in children with benign partial epilepsy », *Epilepsia*, 29, 1, 1988, pp. 19-25.
- [34] SIMON (T.J.), SUSSMAN (H.M.): « The dual task paradigm: speech dominance or manual dominance? », *Neuropsychologia*, 25, 3, 1987, pp. 559-569.
- [35] TODOR (J.L.), KYPRIE (P.M.), PRICE (H.L.): « Lateral asymmetries in arm, wrist and finger movements », *Cortex*, 18, 1982, pp. 515-523.
- [36] VAN STRIEN (J.W.), BOUMA (A.): « Cerebral organization of verbal and motor functions in left-handed and right-handed adults: effects of concurrent verbal tasks on unimanual tapping performance », *J. Clin. Experim. Neuropsychol.*, 10, 2, 1988, pp. 139-156.
- [37] WADA (J.A.), RASMUSSEN (P.L.): « Intracarotid injection of sodium amygdal for the lateralization of cerebral speech dominance », *J. Neurosurg.*, 17, 1960, pp. 262-282.

Dysphasies de développement familiales

Onze cas rapportés dans six familles

C. BILLARD, A. TOUTAIN, M.-L. LOISEL, P. GILLET,
C. DUVELLEROY-HOMMET, M.-A. BARTHEZ-CARPENTIER, J.-J. SANTINI

CHRU de Tours, unité de neurologie, 49, bd Béranger, 37044 Tours Cedex, France

RÉSUMÉ : *Dysphasies de développement familiales.*

Les bases d'une transmission génétique des dysphasies de développement sont discutées à propos de la description de onze cas observés dans six familles. Dans ces cas, il coexiste dans la même famille des enfants parfaitement sains et des enfants sévèrement atteints, suggérant que la dysphasie est liée à un facteur génétique plutôt qu'à une origine sociolinguistique. La possibilité d'une transmission « père-fils » exclut une hérédité liée au chromosome X. Les résultats sont discutés à la lumière de la littérature et semblent établir les bases génétiques de certains cas de dysphasies de développement avec possiblement une transmission autosomique dominante.

Mots clés : Dysphasie — Retard de langage — Génétique — Enfant.

SUMMARY: *Familial developmental dysphasia.*

The genetic basis of developmental dysphasia is discussed with precise neuropsychological descriptions of 11 cases in six families. In these cases the coexistence in the same family of completely normal and severely impaired siblings suggests a genetic rather than a familial socio-linguistic cause. The possibility of father-son transmission eliminates X-linked inheritance. The results are discussed with a reappraisal of the literature and seem to emphasise the genetic basis, possibly by an autosomal dominant transmission in some cases of developmental dysphasia.

Key words : *Dysphasia—Language impairment—Genetic—Child.*

On entend sous le concept de dysphasie de développement un trouble sévère, primitif et spécifique du développement du langage oral [26, 31] résultant en une atteinte majeure du langage survenant sans autres anomalies telles qu'un retard mental, un désordre sévère émotionnel ou de la communication, une surdité ou une paralysie. Ce concept, bien qu'il corresponde à une réalité, voit les limites de sa définition assez floues dans les différentes études de la littérature, en particulier, en ce qui concerne les critères de sévérité. Le DMS-III, l'organisme de référence de la description des troubles mentaux, classe les dysphasies de développement dans les troubles spécifiques de développement de l'expression du langage oral, ce qui a assez peu clarifié la situation. Ce phénomène explique la description dans la littérature sous cette même dénomination de populations extrêmement variées montrant la nécessité d'une description précise de la population concernée.

L'étiologie exacte des dysphasies de développement n'est pas connue dans l'état actuel des connaissances de sorte que la littérature discute de la responsabilité des facteurs dits « extrinsèques » comme le niveau linguistique familial, socioéconomique et psychoaffectif et les facteurs dits « intrinsèques » comme l'existence de lésions cérébrales portant sur la maturation des zones impliquées dans le traitement des informations linguistiques [4, 16] ou d'un facteur épileptique proche de celui vu dans le syndrome de Landau Kleffner [18].

L'hypothèse d'une base génétique dans les dysphasies de développement a été suggérée sur plusieurs arguments. D'une part, la similitude avec la dyslexie amène à formuler cette hypothèse, ce d'autant qu'une base génétique dans les dyslexies de développement a été reconnue depuis de nombreuses années [5, 7, 8, 11, 29, 38].

D'autre part, diverses études soulignent les récurrences familiales des dysphasies de développement. Certaines décrivent

des familles de dysphasiques [10, 14, 28] et particulièrement de paires de jumeaux [2]. D'autres études décrivent des associations d'aberrations chromosomiques connues touchant le chromosome X, le chromosome 15 ou le chromosome 18 [9, 13, 19, 20, 21, 22, 24, 32] à des troubles sévères mais en règle non purs du développement du langage oral. Les dernières études sont fondées sur la description d'un phénomène d'agrégation familiale [17, 27, 30, 33]. Ces études consistent en l'évaluation du taux de parents atteints dans une population de dysphasies de développement comparée ou non à une population contrôle. Ces études sont difficiles à interpréter du fait de l'absence parfois de population contrôle et, surtout, de la diversité du trouble linguistique présenté par les populations. L'étude de Whitehurst [37] ne donne pas, contrairement aux études précédentes, d'arguments en faveur d'une récurrence familiale dans une étude d'agrégation des retards simples de langage et souligne que ce facteur génétique pourrait être spécifique des troubles sévères du développement du langage telles que les dysphasies de développement. Netley [22], dans sa revue générale, insiste sur la nécessité absolue d'une définition claire du concept de dysphasie de développement préalable à toute étude.

En conclusion, si toutes les études suggèrent l'influence d'un facteur génétique, au moins dans certaines formes de dysphasie de développement, aucun détail plus précis sur ce facteur génétique ne peut être donné ni sur la localisation éventuelle d'un gène pathologique ni sur l'interaction gène-environnement.

L'objectif de cette étude est de reporter le tableau neuro-linguistique de onze propositus présentant une dysphasie de développement et appartenant à six familles afin d'en discuter les bases génétiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Quarante-cinq observations de dysphasie de développement expressive ont été retenues dans une consultation de neurologie infantile entre 1989 et 1991 sur les critères suivants :

- l'existence d'une production du langage clairement anormale à l'âge de six ans (avec une atteinte prédominante phonologique et syntaxique telle que les scores (aux tests décrits plus loin) étaient inférieurs à moins 4 DS du niveau d'un enfant du même âge) ;
- une histoire de quasi-absence de toute production de langage oral avant l'âge de trois ans ;
- l'absence de déficit mental (QIP, WPPSI ou WISC R supérieur à 80), de déficit objectif de l'audition, de signe évocateur de lésion cérébrale à l'examen neurologique ou neuroradiologique, de trouble majeur de la communication ou de l'affectivité ou du comportement.

Un arbre généalogique complet sur deux générations a été systématiquement dressé. A partir des quarante-cinq cas initiaux (trente garçons, quinze filles), onze enfants appartenant à six familles ont été sélectionnés à cause de l'existence prouvée d'une dysphasie atteignant deux membres de la même famille ayant une parenté au premier degré.

Un examen neuropsychologique précis a été effectué dans ces six familles chez les deux parents et toute la fratrie. Les données des autres membres de la famille ont été collectées

par interview. L'intelligence non verbale a été appréciée par le score des coefficients intellectuels de performance (QIP) au WPPSI, WISC R, ou WAIS en fonction de l'âge [36]. Le coefficient intellectuel verbal n'a pas été testé dans la population de dysphasiques en raison de la nature du langage oral. Le langage dans cette population a, par contre, été évalué en ce qui concerne le niveau phonologique par « *les épreuves pour l'examen du langage* » de Chevrie-Muller [3], le niveau lexical par le test de vocabulaire actif et passif pour enfants de cinq à huit ans (TVAP) [6], la production de la syntaxe et la compréhension de la syntaxe par la version française du NSST [35]. Le niveau de décodage et d'encodage du langage écrit a été apprécié par différents tests en fonction du niveau éducatif avec une appréciation qualitative.

HISTOIRE FAMILIALE

Les arbres généalogiques sont résumés sur la figure 1.

1. Famille 1

Chez le propositus, un garçon droitier, une apraxie verbale sévère a été diagnostiquée à l'âge de dix ans. Son langage oral était limité à des mots isolés inintelligibles et il n'avait aucune acquisition de langage écrit. Son coefficient intellectuel de performance était supérieur à la moyenne (QIP WISC R 113) mais du fait de son déficit linguistique majeur, il a été placé dans un institut médico-pédagogique. Quand le diagnostic de dysphasie de développement a été effectué, il fut soumis à un programme rééducatif et pédagogique intensif dans une structure spécialisée pour enfants dysphasiques. L'amélioration de son langage oral est claire mais il garde, à l'âge de seize ans, un déficit de production phonologique modéré (-2 DS des enfants de huit ans) et une déviance de la construction de sa syntaxe rendant la production de son langage oral intelligible mais limitée. Son langage oral actuellement ressemble à celui de son père mais sans bégaiement. Son niveau lexical et sa compréhension syntaxique sont parfaits.

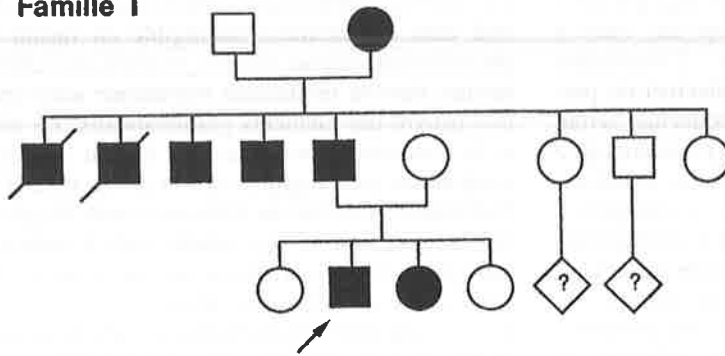
A la fin de son cycle primaire, à l'âge de treize ans, sa lecture était efficiente mais il persistait une dysorthographe. Son niveau de mathématiques était tout à fait compatible avec son âge.

Sa plus jeune sœur, droitrière, était âgée de huit ans au moment du diagnostic. Elle avait été en rééducation orthophonique à partir de l'âge de quatre ans en raison d'une absence de production du langage oral. A cette époque, elle était en cours préparatoire et une orientation était prévue en raison d'un déficit du langage oral et du langage écrit. Son coefficient intellectuel de performance au WISC R était à 95. Son langage oral était caractérisé par un niveau lexical en dénomination et un niveau de compréhension syntaxique tout à fait correct. En revanche, sa production était perturbée avec un clair déficit phonologique (-4 DS des enfants de huit ans) et la persistance de déviance syntaxique. Cependant, son expression, bien que très inférieure à celle d'une enfant de son âge, était meilleure que celle de son frère de treize ans. Son langage écrit était très limité avec une dyslexie et une dysorthographe sévère.

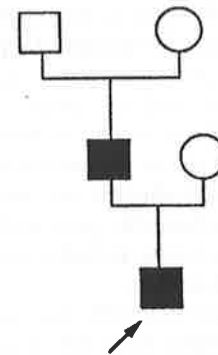
ARBRE GENEALOGIQUE DES 6 FAMILLES



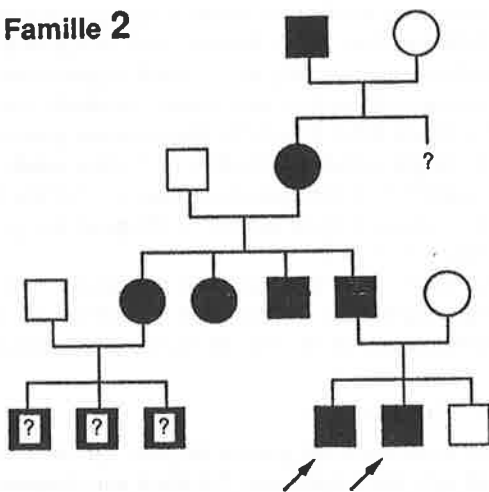
Famille 1



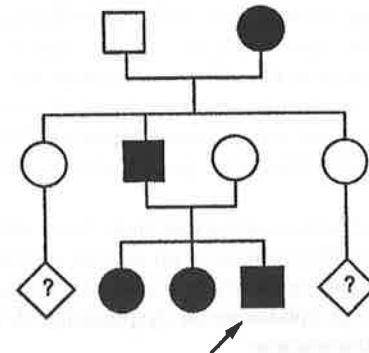
Famille 4



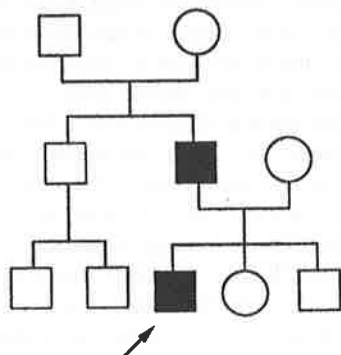
Famille 2



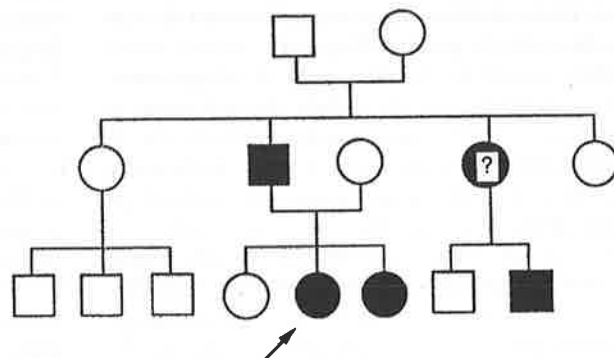
Famille 3



Famille 5



FAMILLE 6



Les deux autres sœurs, âgées respectivement de seize et six ans, n'avaient jamais eu de trouble du langage oral ni écrit et avaient un coefficient intellectuel de performance et verbal tout à fait homogène (95/99 ; 98/100 respectivement au WISC et WPPSI). Leurs apprentissages scolaires étaient normaux.

Le père, un ouvrier droitier, de trente-cinq ans, avait eu un retard majeur du développement du langage oral puisqu'il ne produisait aucune phrase à l'âge de sept ans mais il n'avait reçu aucun traitement spécifique. L'évaluation actuelle à la WAIS de son coefficient intellectuel de performance était à 103 mais son coefficient intellectuel verbal n'était qu'à 76. Il persistait des difficultés phonologiques avec des simplifications (« tabe » pour « table », « cacrol » pour « casserole », « kog » pour « cloche », « cotcinelle » pour « coccinelle », etc.). Son niveau lexical n'excédait pas celui d'un enfant de huit ans. La production de sa syntaxe était perturbée avec l'utilisation inadéquate de morphèmes et des difficultés majeures pour l'utilisation, par exemple, des pronoms. En revanche, il n'avait aucune difficulté de compréhension ni en dénomination ni en compréhension syntaxique. La production de son langage oral était difficilement compréhensible pour un étranger et encore aggravée par un bégaiement. Il était décrit dans son milieu comme un homme parlant peu.

Son langage écrit était réduit à quelques productions rares, stéréotypées, écrites avec une dysorthographe sévère. Cet homme était issu d'un niveau socioéconomique bas. Dans la fratrie, deux frères décédés étaient décrits comme ayant eu une atteinte majeure du langage oral et étant illettrés. Un frère vivant était connu pour avoir encore des difficultés avec le langage et une dyslexie dysorthographe sévère. Un autre frère, plus âgé, avait un langage oral semblable au père du propositus et était illettré. Les trois autres éléments de la fratrie, un garçon et deux filles, n'avaient pas de difficulté de langage. La grand-mère paternelle était connue pour avoir eu des difficultés pour parler et aucun langage écrit.

Le niveau intellectuel subnormal mais homogène (PIQ 75, VIQ 73) de la mère était lié à un niveau socioéconomique très faible et n'était associé à l'examen linguistique d'aucun symptôme de type aphasique ou dysphasique, d'aucune dyslexie ou dysorthographe.

2. Famille 2

Deux des trois frères droitiers, âgés respectivement de sept et huit ans au moment du premier diagnostic, avaient exactement le même aspect de dysphasie de développement. Celle-ci était caractérisée par un déficit phonologique et syntaxique majeur (-6 DS) sans aucune atteinte de la compréhension syntaxique ni du niveau lexical. Au moment du diagnostic, ils n'avaient aucune acquisition du langage écrit. Trois ans après, avec une prise en charge intensive dans une structure spécifique pour enfants dysphasiques, leur langage oral était encore pathologique avec la persistance de déviance phonologique et syntaxique. Leur langage écrit était efficace mais encore insuffisant avec une dysorthographe sévère. Leur niveau de mathématique était à peu près correct pour leur âge. Leur coefficient intellectuel de performance était normal (WISC R 95, 90 respectivement).

Leur jeune frère, âgé de quatre ans, avait un développement normal du langage.

Le père, un homme droitier de trente-trois ans, n'avait eu aucun langage oral jusqu'à l'âge de six ans. Il avait quitté l'école à l'âge de seize ans sans aucune qualification et sans aucun acquis de langage écrit. Son coefficient intellectuel de performance au moment du diagnostic était à la WAIS à 111 et son coefficient intellectuel verbal à 82. Son langage oral était difficilement intelligible en raison d'un déficit phonologique encore majeur. Il avait, par ailleurs, des difficultés dans la production syntaxique avec une utilisation très pauvre des éléments grammaticaux. Le niveau lexical et la compréhension syntaxique étaient limités mais beaucoup moins pathologiques que la production. Il était illettré. Probablement du fait de l'absence totale de prise en charge, son langage oral à l'âge adulte avait le même profil mais était plus sévèrement atteint que celui de ses deux fils au sortir d'une structure spécialisée.

Le frère du père du propositus et ses deux sœurs avaient eu tous les trois ces difficultés de développement du langage oral. La maladie était plus sévère chez le frère qui était encore inintelligible et illettré alors que les deux sœurs avaient encore un désordre de production du langage oral mais très modéré et avaient des acquisitions de langage écrit. Les trois fils de la sœur aînée suivaient une rééducation orthophonique sans plus de détail supplémentaire. Les autres germains du propositus étaient considérés comme normaux. La grand-mère paternelle était connue pour avoir un retard de langage et des difficultés de lecture tandis que son père, en dépit d'un langage inintelligible et d'une absence totale de l'acquisition de la lecture, dirigeait une petite entreprise avec succès.

La mère du propositus était portugaise, son examen neuropsychologique effectué en portugais n'a révélé aucune anomalie et un niveau intellectuel subnormal (80/78).

3. Famille 3

Le propositus, un garçon droitier âgé de huit ans, avait, à cet âge, une expression limitée à une cinquantaine de mots quasi inintelligible en raison de la déformation phonologique et sans aucune construction syntaxique. Son coefficient intellectuel de performance était à 85 au WISC R. Après un an de prise en charge intensive, il a amélioré progressivement son langage oral et a commencé à acquérir la lecture.

Les deux sœurs aînées du propositus, âgées de douze et onze ans, droitrières, avaient un retard de développement du langage oral qui s'était normalisé aux alentours de huit ans. L'aînée avait eu une dyslexie et une dysorthographe modérées compensées par une rééducation. En revanche, la seconde avait une atteinte plus sévère du langage écrit ayant nécessité une prise en charge intensive. Leur coefficient intellectuel de performance respectif était à 85 et 80.

Le père était un homme droitier de quarante ans, qui n'avait eu aucune production du langage jusqu'à l'âge de sept ans. Son coefficient intellectuel de performance à la WAIS était normal à 90 et son coefficient intellectuel verbal difficile à apprécier. Son langage oral était très peu utilisé, assez difficilement intelligible, avec de très nombreuses erreurs phonologiques et simplifications syntaxiques. Il était capable de lire un texte simple et d'écrire mais avec une dysortho-

graphie majeure. La seule information connue à propos de sa famille était que la grand-mère paternelle a parlé « tard ». La mère du propositus était normale avec une intelligence verbale et non verbale homogène.

4. Famille 4

Le propositus, un garçon âgé de sept ans, présentait une dysphasie phonologique et syntaxique (- 4 DS) sans acquis de langage écrit. Son coefficient intellectuel de performance au WISC R était à 95. Grâce à une rééducation orthophonique intensive, il a pu rester dans le circuit scolaire normal et, à l'âge de neuf ans, son langage oral restait encore déviant, plus qualitativement que quantitativement (- 2 DS au NSST et - 3 DS au Chevrie-Muller). Il avait acquis la lecture avec une dyslexie modérée mais une dysorthographe sévère.

Son père, un droitier de trente-sept ans, également enfant unique, avait une histoire de retard de langage avec des séquelles modérées (à la WAIS, VIQ 78 PIQ 110). Son langage oral était tout à fait intelligible avec un stock lexical normal et une compréhension normale, quelques difficultés d'évocation, et éléments dyssyntaxiques. Il présentait une dyslexie dysorthographe moyenne.

5. Famille 5

Le propositus, un garçon droitier, avait une dysphasie phonologique et syntaxique diagnostiquée à l'âge de huit ans. Son niveau intellectuel non verbal était normal (PIQ 105 au WISC R).

Il a dû être orienté à cet âge dans une structure spécifique pour enfants dysphasiques en raison d'une dyslexie dysorthographe sévère beaucoup plus handicapante que le trouble de son langage oral, qui, lui, s'était nettement amélioré grâce à la rééducation orthophonique. Son niveau en mathématique était quasi normal.

Son jeune frère était atteint d'une infirmité motrice cérébrale accidentelle en rapport avec une malformation cérébrale clastique. Sa jeune sœur avait un langage, une intelligence non verbale et un niveau scolaire normaux.

Le père était un homme de trente-huit ans, avec une histoire de retard de langage ayant nécessité une orientation scolaire (Institut médico-pédagogique). Sur le plan du langage oral, l'amélioration a été claire de sorte qu'il était intelligible mais avec la persistance d'une déviance phonologique modérée (- 1 DS des enfants de huit ans) et qualitativement d'un trouble syntaxique. Il était lecteur avec la persistance de confusions et présentait une dysorthographe nette. L'échelle de performance était normale (100). La mère du propositus était une femme d'intelligence subnormale (PIQ 85, VIQ 85) mais sans difficulté particulière d'acquisition du langage oral ou du langage écrit. Elle était d'un milieu socioéconomique faible mais où aucun déficit linguistique n'a été retrouvé.

6. Famille 6

Le propositus est une fille âgée de huit ans qui présentait une dysphasie d'expression extrêmement sévère puisqu'elle n'avait quasiment aucun langage à l'âge de sept ans. Sa production s'était peu améliorée puisque, à huit ans, elle ne produisait qu'une dizaine de mots monosyllabiques. Sa compréhension syntaxique et son stock lexical en désigna-

tions étaient normaux ainsi que son coefficient intellectuel de performance (84). Compte tenu d'un milieu socioéconomique extrêmement faible, elle a été orientée en institut médico-pédagogique mais avec un programme individuel intensif. A l'âge de neuf ans, son langage oral s'est amélioré progressivement mais très modérément et un apprentissage de début de cours préparatoire en langage écrit a été démarré. Sa jeune sœur présentait exactement le même handicap avec aucune production de langage oral à l'âge de six ans en dépit d'une compréhension normale et d'un coefficient intellectuel de performance normal (90 WPPSI).

Leur père avait une histoire de retard de langage oral très clair (aucun mot à sept ans). Il reste encore inintelligible avec une syntaxe limitée à des productions de deux mots sans aucun accord, aucun verbe, aucune conjugaison et une phonologie bien inférieure à celle des enfants de huit ans. Son stock lexical est pauvre et il est illettré en dépit d'un coefficient intellectuel de performance normal (95).

Les détails sur sa famille sont assez pauvres mais l'on sait qu'une de ses trois sœurs avait un retard de langage et était illettrée. Celle-ci a eu deux garçons dont un a été récemment exploré pour une dysphasie de développement claire à l'âge de six ans.

La 3^e sœur et la mère du propositus n'ont aucun déficit linguistique ou intellectuel.

DISCUSSION

Onze enfants porteurs d'une dysphasie de développement expressive sur une fratrie de dix-sept enfants ont été retrouvés à l'intérieur de six familles. Sur l'ensemble du groupe, le sex-ratio est de 1,2 avec une atteinte souvent plus sévère chez les garçons que chez les filles. Dans chaque famille, un des deux parents est atteint et il s'agit toujours du père tandis que la mère n'a pas de déficit linguistique. Cela dit, l'affection semble pouvoir être transmise par les femmes puisque les grands-mères paternelles dans les familles 2 et 3 et la tante paternelle du propositus dans la famille 6 semblent clairement présenter une dysphasie de développement. Les arbres généalogiques suggèrent une transmission familiale.

Certes, il existe dans la famille 2 un bilinguisme (mère portugaise) et dans cinq des six familles un niveau socioéconomique faible. Cependant, dans cette famille 2, ce bilinguisme ne peut certainement pas être le seul facteur explicatif de dysphasies puisque le 3^e garçon est normal. L'environnement socioculturel ne paraît pas non plus pouvoir, à lui seul, expliquer l'atteinte linguistique puisque certains enfants, avec le même environnement, sont strictement normaux.

Sur un plan neuropsychologique, bien qu'il soit difficile de faire des comparaisons précises entre les différents sujets du fait qu'il ont été examinés à des âges différents et qu'aucun n'a eu la même prise en charge, il semble y avoir des similitudes entre les profils du désordre linguistique chez les différents membres atteints de chaque famille. En particulier, l'évolution du langage oral semble similaire chez les pères et leurs garçons (c'est-à-dire la persistance d'un déficit sévère dans les familles 1, 2, 5 et 6 et une amélioration au contraire claire dans les familles 3 et 4). Les difficultés

d'acquisition du langage écrit semblent également comparables entre les pères et les enfants. La dyslexie est très sévère dans les familles 1, 2, 3 et 6 où les pères sont illettrés et où les enfants sont restés sévèrement dyslexiques même avec une rééducation intensive. Par ailleurs, dans la famille 4, il n'y a pratiquement pas de dyslexie chez le père malgré une quasi-absence de rééducation et le garçon a pu acquérir la lecture en restant dans un système éducationnel normal. Il semble que, qualitativement, le profil de l'atteinte du langage oral et du langage écrit soit comparable entre les sœurs atteintes et leurs frères mais toujours moins sévères chez les filles.

Il y a plusieurs arguments dans la littérature évoquant une origine génétique aux dysphasies. Il existe d'une part des rapports de cas familiaux [2, 10, 14, 28], d'autre part la description d'une association morbide dysphasie et aberration chromosomique [9, 13, 17, 20, 22, 24, 32] et, enfin, plusieurs études d'agrégation familiale [1, 15, 27, 30, 33]. Le premier argument en faveur d'une origine génétique dans les dysphasies est lié à une série de rapports de cas familiaux précisément décrits [2, 8, 14, 28]. Certaines de ces études rapportent des profils neurolinguistiques tout à fait identiques dans les cas atteints de la même famille, comme Gopnik [10]. D'autres [2], comme Borges Ozario, remarquent chez trois paires de jumeaux monozygotes que la concordance du profil neurolinguistique à l'intérieur de la famille est loin d'être systématique.

Hurst [14] également a décrit à propos d'une famille sur trois générations, seize patients atteints d'apraxie verbale développementale dont l'hérédité semblait autosomique dominante avec une pénétrance complète et où les profils des déficits en langage oral et écrit étaient similaires parmi les patients atteints. Tallal [31] a comparé, dans une population d'enfants atteints d'un déficit spécifique du développement du langage oral, deux groupes, celui avec une histoire d'atteinte familiale recueillie par interview et celui sans histoire d'atteinte familiale. Les deux groupes étaient différents pour les scores d'attention et de perception mais n'étaient pas différents pour les autres scores neuropsychologiques.

Le deuxième argument en faveur d'une origine génétique aux dysphasies de développement est lié aux descriptions d'association d'aberrations chromosomiques à des troubles spécifiques du développement du langage. De telles associations ont été décrites avec des aberrations du chromosome X [9, 22], du chromosome 18 [32] et du chromosome 15 [20]. Néanmoins, de telles associations n'expliquent certainement pas la majorité des cas de dysphasie de développement car les études systématiques de caryotype effectuées dans les troubles du langage [12, 34] sont négatives. Les enfants qui avaient des dysphasies de développement et des aberrations chromosomiques avaient de nombreux autres symptômes tels les éléments dysmorphiques évidents et avaient, en règle, des dysphasies d'allure non pure.

Le troisième argument, en faveur d'une origine génétique des dysphasies de développement, est développé à partir des études d'agrégation familiale. Ingram [15] a obtenu par interview l'histoire familiale de soixante-quinze enfants atteints de troubles spécifiques du développement du langage oral. Elle a montré un taux élevé de difficultés de langage chez au moins un des parents du propositus (24 %)

et dans la fratrie des propositus (23 %). Cette étude n'est pas contrôlée. Les deux autres études d'agrégation familiale dans cette pathologie sont plus récentes [1, 27]. Dans une étude contrôlée, Bishop [1] a prouvé qu'il y avait chez les enfants atteints d'un trouble spécifique du développement du langage une fréquence significativement plus importante de parents du premier, et deuxième degré atteints par rapport à la population contrôle d'enfants normaux. De telles études ne comportent pas de nombreux détails neuropsychologiques. Robinson [27], dans une étude non contrôlée, a retrouvé, chez les parents du premier degré de sa population pathologique, 28 % d'atteinte du langage oral et 20 % de difficultés d'apprentissage. Tallal [30] a étudié quatre-vingt-dix enfants avec des critères précis de définition du déficit du développement du langage et comparativement à soixante enfants contrôles normaux appariés suivis sur une période de deux ans et demi. Il s'agit donc de l'étude à la méthodologie la plus rigoureuse. Les données obtenues par l'interview de la famille ont amené à l'identification de membres de la famille « atteints » s'ils avaient une histoire de troubles du développement du langage ou un déficit spécifique d'acquisition du langage écrit. Un taux significativement élevé d'histoire familiale dans la population pathologique (avec une incidence particulièrement haute pour les fratries, les pères et les mères) a permis de témoigner d'un phénomène d'agrégation familiale. L'analyse des données a permis de distinguer facilement, à propos du questionnaire, les parents atteints des parents non atteints aussi bien dans le groupe des enfants atteints d'un déficit langagier que dans le groupe contrôle. De plus, les troubles du langage ne sont pas distribués de façon accidentelle mais sont clairement concentrés à l'intérieur de certaines familles. Tomblin [33] a montré dans son étude de la concentration familiale dans les dysphasies de développement que l'atteinte familiale touchait plus volontiers les frères et, à moindre degré, les sœurs que les parents. Toutes ces études qui suggèrent une concentration familiale de ce type de pathologie ne permettent pas de séparer les facteurs environnementaux des facteurs génétiques ni même de l'interaction qui existe entre le gène et l'environnement. Elles ne font que simplement suggérer la nécessité de développer une recherche.

Notre étude concerne peu d'enfants et ne comporte pas de comparaison avec un groupe contrôle. Il s'agit simplement d'un argument supplémentaire à celui de la littérature. L'examen neuropsychologique détaillé de tous les parents du premier degré confirme le diagnostic de dysphasie de développement. Les caractéristiques du trouble neurolinguistique et l'évolution sont assez similaires à l'intérieur de la même famille évoquant plus une atteinte organique qu'une atteinte liée à l'environnement. De plus, l'existence dans la fratrie d'enfants parfaitement normaux et d'enfants sévèrement affectés est également un argument contre une responsabilité de facteurs environnementaux.

Il est évidemment impossible d'interpréter ces données génétiques de façon définitive. Un mode de transmission mendélien simple n'explique certainement pas tous les cas. Une transmission liée à l'X est exclue devant la possibilité d'une transmission père/fils de sorte que, trois hypothèses peuvent être formulées. La première est celle d'une transmission autosomique dominante, suggérée par nos familles et par certains rapports de la littérature. L'expression fré-

quement variable de la maladie n'est pas incompatible avec cette hypothèse.

Cela dit, il n'est pas possible de conclure qu'un tel mode de transmission puisse expliquer tous les cas. L'existence de nombreux cas sporadiques pourrait être liée à des mutations nouvelles, ce que nous confirmera ou infirmera l'étude de la descendance. De plus, certains facteurs, soit génétiques, soit non génétiques comme, par exemple, des influences endocriniennes, pourraient rentrer en ligne de compte pour expliquer l'apparente prédominance mâle de cette affection et la gravité plus sévère chez les garçons.

La deuxième hypothèse est celle d'une hérédité multifactorielle suggérée devant ces critères classiques : un sexe prédominant, une augmentation du risque de dysphasie quand il existe déjà une dysphasie dans la famille avec un risque plus élevé pour les parents du premier degré que ceux du 2^e ou 3^e degré. La confirmation d'une telle hypothèse nécessiterait une étude épidémiologique précise comportant une étude de ségrégation familiale complète.

La troisième hypothèse est celle d'une hétérogénéité génétique. Cette hypothèse est suggérée par la survenue de dysphasies dans différentes conditions comme celle d'anomalies chromosomiques ou d'un déficit mental. S'il est possible de conclure que certaines familles de dysphasies évoquent une transmission autosomique dominante, il est impossible de préciser le nombre de gènes invoqués. Une hérédité multifactorielle atteignant des gènes majeurs et mineurs pourrait expliquer la survenue de cas familiaux avec une expression variable et avec la coexistence dans la même famille d'une sévérité différente de la pathologie.

En résumé, notre étude confirme les données de la littérature qui suggèrent une influence génétique dans les troubles spécifiques du développement du langage. L'aspect des arbres généalogiques élimine une transmission par l'X et suggère une hérédité autosomique dominante. Il est impossible de conclure dans l'état actuel des choses sur la façon d'expliquer, à partir de cette anomalie génétique possible, le désordre de langage. Il a été suggéré que la spécialisation hémisphérique était atteinte chez les enfants avec des troubles sévères du développement du langage oral ou écrit. Jernigan [16] et Plante [25], dans des études contrôlées en résonance magnétique nucléaire, ont prouvé qu'il n'y avait pas de lésion cérébrale patente chez les enfants dysphasiques mais qu'il y avait une absence de l'asymétrie classique. Plante a également documenté [25] que cette absence d'asymétrie périsylvienne existait dans les familles de dysphasiques chez la majorité des patients atteints. Ces résultats suggèrent que l'absence d'asymétrie périsylvienne typique reflète un facteur biologique qui pourrait rendre certaines familles à risque d'un trouble de développement du langage. La spécialisation hémisphérique est connue pour être influencée par les facteurs hormonaux pendant la grossesse et est plus précoce et plus claire chez les garçons que chez les filles. Un programme génétique de cette spécialisation hémisphérique est peut-être une des explications possibles de cette influence génétique sur les troubles du langage.

Cependant, il est clair que si rien ne peut être définitivement affirmé sur l'origine génétique des dysphasies, le rapport de ces cas a une conséquence pratique simple : la détection précoce et la réhabilitation correcte des parents affectés.

RÉFÉRENCES

- [1] BISHOP (D.V.M.) : "The causes of specific developmental language disorders. Developmental Dysphasia", *J. Child Psychol. Psychiatr.*, 28, 1987, pp. 1-8.
- [2] BORGES-OSORIO (M.R.L.), SALZANO (F.M.) : "Language disabilities in three twin pairs and their relatives", *Acta Geneticae Medicae Gemellologiae*, 34, 1987, pp. 95-100.
- [3] CHEVRIE-MÜLLER (C.), SIMON (A.M.), DÉCANTE (P.) : *Épreuves pour l'examen du langage*, Issy-les-Moulineaux, Centre de psychologie appliquée, 1981.
- [4] COHEN (M.), CAMPBELL (R.), YAGHMAI (F.) : "Neuropathological abnormalities in developmental dysphasia", *Ann. Neurol.*, 25, 1989, pp. 567-570.
- [5] DE FRIES (J.C.), FULKER (D.W.), LABUDA (M.C.) : "Evidence for a genetic aetiology in reading disability of twins", *Nature*, 329, 1987, pp. 537-539.
- [6] DELTOUR (J.J.), HUPKENS (D.) : *Test de vocabulaire actif et passif pour enfants de 5 à 8 ans*, Issy-les-Moulineaux, Éditions Scientifiques et Psychologiques, 1980.
- [7] FAIN (P.R.), KIMBERLING (W.J.), ING (P.S.), SMITH (S.D.), PENNINGTON (B.F.) : "Linkage analysis of reading disability with chromosome 15", *Cytogenet Cell Genet*, 40, 1985, p. 625.
- [8] FINUCCI (J.M.), GUTHRIE (J.T.), CHILDS (A.L.), ABBEY (H.), CHILDS (B.) : "The genetics of specific reading disability", *Ann Hum Genet*, 40, 1976, pp. 1-23.
- [9] GARVEY (M.), MUTTON (D.E.) : "Sex chromosome aberrations and speech development", *Arch Dis Child*, 48, 1973, pp. 937-941.
- [10] GOPNIK (M.) : "Feature-blind grammar and dysphasia", *Nature*, 344, 1990, p. 715.
- [11] HALLGREN (B.) : "Specific dyslexia ("congenital wordblindness"). A clinical and genetic study", *Acta Psychiatr Neurol Scand*, 65 (suppl.), 1950, pp. 1-287.
- [12] HIER (D.B.), ATKINS (L.), PERLO (V.P.) : "Learning disorders and sex chromosome aberrations", *J. Ment. Deficien Res*, 24, 1985, pp. 17-26.
- [13] HOWARD-PEEBLES (P.N.), STODDARD (G.R.), MIMS (M.G.) : "Familial X-linked mental retardation, verbal disability and marker X chromosomes", *Am J. Hum Genet*, 31, 1979, pp. 214-222.
- [14] HURST (J.A.), BARAITSER (M.), AUGER (E.), GRAHAM (F.), NOREL (S.V.) : "An extended family with dominantly inherited speech disorder", *Dev Med Child Neurol*, 32, 1990, pp. 347-355.
- [15] INGRAM (T.T.S.) : "Specific developmental disorders of speech in childhood", *Brain*, 82, 1959, pp. 450-467.
- [16] JERNIGAN (T.L.), HESSELIN (J.R.), SOWELL (E.), TALLAL (P.A.) : "Cerebral structure on magnetic resonance imaging in language and learning-impaired children", *Arch Neurol*, 48, 1991, pp. 539-545.
- [17] LUDLOW (C.L.), COOPER (J.A.) : "Genetic aspects of speech and language disorders: Current status and future directions in genetic aspects of speech and language disorders", New York Academic Press, Kirk U. eds., 1983, pp. 3-20.
- [18] MACCARIO (M.) : "Developmental dysphasia and EEG abnormalities", *Dev Med Child Neurol*, 24, 1982, pp. 141-155.
- [19] McLAUGHLIN (J.F.), KRIEGSMAN (E.) : "Developmental dysphasia in a family with X-linked mental retardation (Renpenning syndrome)", *Dev Med Child Neurol*, 22, 1980, pp. 84-92.
- [20] MOEDJONO (S.J.), NEEDLEMAN (R.), FUNDERBURK (S.J.) : "Language abnormalities and minimal physical anomalies in a boy with partial trisomy of chromosome 15", *Am J Ment Deficiency*, 87, 1983, pp. 659-663.

- [21] MUTTON (D.E.), LEA (J.) : "Chromosome studies of children with specific speech and language delay", *Dev Med Child Neurol*, 22, 1990, pp. 588-594.
- [22] NETLEY (C.) : *Sex chromosome abnormalities and the development of verbal and nonverbal abilities in genetic aspects of speech and language disorders*, New York Academic Press, Kirk U, eds, 1983, pp. 179-195.
- [23] PENNINGTON (B.F.), SMITH (S.D.) : "Genetic influences on learning disabilities and speech and language disorders", *Child Dev* 54, 1983, pp. 369-387.
- [24] PENNINGTON (B.), PUCK (M.), ROBINSON (A.) : "Language and cognitive development on 47 females followed since birth", *Behav Genet*, 10, 1980, pp. 31-41.
- [25] PLANTE (E.) : "MRI findings in the parents and siblings of specially language-impaired boys", *Bain Lang*, 41, 1991, pp. 67-80.
- [26] RAPIN (I.), ALLEN (D.A.) : "Developmental language disorders: nosologic considerations", in: *Neuropsychology of Language, Reading and Spelling* (Kirk U, eds), New York Academic Press, 1983, pp. 155-180.
- [27] ROBINSON (R.J.) : "Causes and associations of severe and persistent specific speech and language disorders in children", *Dev Med Child Neurol*, 33, 1991, pp. 943-962.
- [28] SAMPLES (J.M.), VERA (W.L.) : "Genetic possibilities in six siblings with specific language learning disorders", *Am Speech Lang Hear Assoc*, 27, 1985, pp. 27-32.
- [29] SMITH (S.D.), KIMBERLING (W.J.), PENNINGTON (B.F.), LUBS (H.A.) : "Specific reading disability: identification of an inherited form through linkage analysis", *Science*, 219, 1983, pp. 1345-1347.
- [30] TALLAL (P.), ROSS (R.), CURTISS (S.) : "Familial aggregation in specific language impairment", *J. Speech Hear Disord*, 54, 1989, pp. 167-173.
- [31] TALLAL (P.), TOWNSEND (J.), CURTIS (S.), WULFECK (B.) : "Phenotypic profiles of language-impaired children based on genetic family history", *Brain Lang*, 41, 1991, pp. 81-95.
- [32] THOMPSON (R.W.), PETERS (JOE), SMITH (S.D.) : "Intellectual, behavioral and linguistic characteristics of three children with 18 p syndrome", *Dev Behav Ped*, 7, 1986, pp. 1-7.
- [33] TOMBLIN (J.B.) : "Familial concentration of developmental language impairment", *J. Speech Hear Disord*, 54, 1989, pp. 287-295.
- [34] TUNCBILEK (E.), KURULTAY (N.), BELGIN (E.) : "Are sex chromosome abnormalities a factor in speech delay?", *Arch Dis Child*, 53, 1978, p. 831.
- [35] WECHSLER (D.) : *Manual for the wechsler intelligence scale for children-revised*, New York, Psychological Corporation, 1974.
- [36] WEIL-HALPERN (F.), CHEVRIE-MÜLLER (C.), SIMON (A.M.), GUIDET (C.) : *Évaluation des aptitudes syntaxiques chez l'enfant (NSST)*, Issy-lès-Moulineaux, Les Éditions d'Applications Psychotechniques, 1983.
- [37] WHITEHURST (G.J.), ARNOLD (D.S.), SMITH (M.), FISCHER (J.E.), LONIGAN (C.J.), VALDEZ-MENCHACA (M.C.) : "Family history in developmental expressive language delay", *J. Speech Hear Res*, 34, 1991, pp. 1150-1157.
- [38] ZAHALKOVA (M.), VRZAL (V.), KLOBOUKOVA (E.) : "Genetical investigations in dyslexia", *J. Med Genet*, 9, 1972, pp. 48-52.

ANNONCES CLASSÉES N° 28

AVIS : CHERCHONS, RECRUTONS...

A compter de ce numéro, *A.N.A.E.* ouvre une rubrique **ANNONCES CLASSÉES** pour le recrutement, le remplacement des praticiens hospitaliers, des assistants, des personnels infirmiers et paramédicaux attachés aux services travaillant sur les troubles du développement de l'enfant.

PÉDOPSYCHIATRES
PÉDIATRES
NEUROLOGUES
RÉÉDUCATEURS
NEURO-PÉDIATRES
PSYCHOLOGUES MÉDICAUX
ORTHOPHONISTES
PÉDIATRES GÉNÉTICIENS

RÉDUCTION DE 1 000 Frs

LES DIX PREMIÈRES ANNONCES REÇUES AVANT LE 15 JUILLET 1994 bénéficient d'une réduction de 1 000 F HT sur les tarifs indiqués ci-dessous.

**I.M.E.
SAINT-VALLIER**

recrute

**PÉDO-PSYCHIATRE
ou
PSYCHIATRE**

pour travail en équipe autour du projet individuel de l'enfant.

- Minimum 4 heures hebdomadaire.
- Convention collective de 1966.

Candidature et CV à adresser à :

**Monsieur le Directeur
I.M.E. - 16, rue Camille-Blanc
71230 SAINT-VALLIER**
Renseignements au **85.57.24.50**

28-01

LE CENTRE HOSPITALIER DE

NARBONNE

recherche

**UN ASSISTANT
SPÉCIALISTE
en
NEUROLOGIE**

Adresser candidature à :

**Monsieur le Directeur-Adjoint
Centre hospitalier
Boulevard Docteur-Lacroix
11100 - Narbonne
Tél. : (16) 68 42 60 20**

28-02

TARIFS DES ANNONCES CLASSÉES * (F HT)

| Format | Prix normal | Réduction aux abonnés |
|---------------------------------------|-------------|-----------------------|
| 1/6 page (L. 84 × H. 72) | 1 900 F | 1 600 F |
| 1/4 page (L. 84 × H. 109) | 2 750 F | 1 950 F |
| 1/3 page vert. (L. 84 × H. 147) | 3 500 F | 2 450 F |

| Format | Prix normal | Réduction aux abonnés |
|--------------------------------------|-------------|-----------------------|
| 1/2 page vert. (L. 84 × H. 223) | 4 350 F | 2 850 F |
| 1/2 page horiz. (L. 170 × H. 109) .. | 4 350 F | 2 850 F |
| 2/3 page horiz. (L. 170 × H. 147) .. | 6 750 F | 3 000 F |

Frais techniques *

Tarifs forfaitaires pour la réalisation du typon noir et blanc :
moins de 1/2 page : **450 F HT** ;
1/2 page à 1 page : **800 F HT**.
Domiciliation à la revue : **195 F HT**.
* TVA 18,60 % en sus.

FAXEZ VOS ANNONCES : REMPLAÇANTS, RECRUTEMENTS AU 16 (1) 45.74.65.67

AGENDA

Formation 1994 - Autisme et stratégies éducatives.

— *stages théoriques animés par T. Peeters* : 10-14 octobre, Angoulême ; 21-25 novembre, Paris ;

— *stages pratiques* : 22-26 août, Mougins ; 29 août-2 septembre, Mougins ;

— *stage AAPEP (évaluation, programme éducatif, enfants et adolescents)* : 22-25 novembre, Paris ;

— *stage « structure et communication »* : 6-9 décembre, Paris ;

— *stages théoriques animés par C. Durhan* : 24-28 octobre, Montpellier ;

Renseignements : EDI Formation, Danièle Artuso, 15, rue de la Terrasse, 06110 Le Cannet. Tél. : (1) 93.45.53.18 - Fax : (1) 93.69.90.47.

4-9 septembre 1994. Vienne (Autriche).

17th Annual Meeting of the European Neuroscience Association.

Renseignements : ENA Con-

gress Office, Keizersgracht 782, 1017 EC Amsterdam, Pays-Bas. Tél. : 31.20.626.1372 - Fax : 31.20.625.9574.

18-22 septembre 1994. Antwerp (Belgique).

2nd European Congress of the permanent liaison committee of orthophonists-logopedists. Renseignements : Vlaamse Vereniging Logopedisten, Antwerp, Belgique. Tél. : 32.3.233.94.02.

24-25 septembre 1994. Paris.

Colloque international organisé par le CREFEC sur : « *L'efficacité cognitive et ses applications* », UNESCO. Renseignements : Centre de recherche, d'éducation et de formation en efficacité cognitive (CREFEC), association loi 1901, 14, rue Pérignon, 75007 Paris. Tél. et fax : 40.65.07.90.

Octobre 1994. Partenay.

Les troisièmes Entretiens de Partenay, Palais des Congrès de Partenay, Handicaps neurolo-

giques. Thème : « *Les voies d'avenir pour la récupération de motricité* ».

Renseignements : M. Jean-Claude Moreau, Médius Conseil, 7, rue Denis-Papin, ZI Bernard-Palissy, 79200 Partenay.

16-21 octobre 1994. Jérusalem (Israël).

European College of Neuropsychopharmacology (ECNP).

Renseignements : KENES Ltd, 29 Hamered St., PO Box 50006, Tel-Aviv 61500, Israël. Tél. : (972 3)5140014 - Fax : (972 3)517 5674.

16-24 octobre 1994. Jérusalem (Israël).

The European Society for Paediatrics.

Renseignements : Peltours-Te'um Congress Organisers, PO Box 8388, 91082 Jérusalem, Israël.

31 octobre - 3 novembre 1994. Eliat (Israël).

Second Eliat conference on progress report on new antiepileptic drugs.

Renseignements : KENES Ltd, 29 Hamered St., PO Box 50006, Tel-Aviv 61500, Israël. Tél. : (972 3)5140014 - Fax : (972 3)5175674.

4-5 novembre 1994. Paris.

Colloque européen : « *Handicap de parole : une autre communication...* » organisé dans le cadre du salon Autonomic, Parc des Expositions de la Porte de Versailles, Paris.

Renseignements : Comité national français de liaison pour la réadaptation des handicapés (CNFLRH), 38, bd Raspail, 75007 Paris - Tél. : (1) 45.48.90.13 - Fax : (1) 45.48.99.21.

19-22 novembre 1994. New-Delhi (Inde).

1st International Conference on organization and delivery of neurological services. Thème : « *Stroke - epilepsy - AIDS & infectious diseases - neurological education - tropical neurology - toxic - environmental and occupational diseases* ».

Renseignements : Pr J.S. Chopra, Secretary General, Dept of Neurology, PIGMER, 160 012, Chandigarh, Inde.

Tél. : 0172 541032 39 - Fax : 0172 540401.

14-16 décembre 1994. Paris.

Troisième Congrès international de la Société européenne de santé mentale et surdité (ESMHD). Thème : « *Surdité et bien-être* ».

Renseignements : secrétariat du congrès GESTES, 8, rue Michel Peter, 75013 Paris. Tél. et fax : (1) 43.31.25.00.

1995. Caire (Égypte).

23rd Triennial congress of the international association of logopedics and phoniatrics.

Renseignements : School of clinical speech & language studies, Trinity College, Dublin 2, Irlande. Tél. : 353.1.772941 - Fax : 353.1.772694.

27-29 janvier 1995. Nice.

Congrès « *Autisme et informatique, applications éducatives et cliniques* ». Organisé par Autisme-France avec le concours de : Autisme-Europe, l'ARAPI, l'UNAPEI et IBM France CISP (Centre IBM de support aux personnes handicapées). Posters : Autisme-France, 58, av. de la Gare, 06800 Cagnes/Mer. Secrétariat : Conférence Autisme et Informatique Equation, Nice 1^{er}, 455, Promenade des Anglais, 06200 Nice.

Juin 1995. Jérusalem (Israël).

Congress of European Neurological Societies.

Renseignements : KENES Ltd, 29 Hamered St., PO Box 50006, Tel-Aviv, 61500 Israël. Tél. : (972 3)5140014 - Fax : (972 3)5175674.

1^{er} juillet 1995. Jérusalem (Israël).

Congrès des Sociétés européennes de neurologie.

Renseignements : Office national israélien de tourisme, 14, rue de la Paix, 75002 Paris. Tél. : 42.61.01.97 - Fax : 49.27.09.46 - Télex : 680 94J.

2-5 septembre 1994. Biarritz.

Université d'été 1994
« Neuropsychologie et patients épileptiques »
Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie

Programme :

2 sept. : La neuropsychologie et l'épilepsie : les problèmes, les questions, Th. Landis (Genève) [19 h]

3 sept. : Neuropsychologie et épilepsies de l'adulte, coordinateurs : R. Labrecque (Montréal), M. Poncet (Marseille) [8 h 30 à 13 h]

— Historique ; batteries d'évaluation.

— Test à l'amytal.

— Profil cognitif des épilepsies frontales.

— Épilepsie temporale et fonctions mnésiques.

4 sept. : Neuropsychologie et épilepsies de l'enfant, coordinateurs : I Jambaqué (Paris), Q. Dulac (Paris) [8 h à 13 h]

— Aspects méthodologiques.

— Épilepsies sévères de la petite enfance et développement.

— Déficits spécifiques dans les épilepsies partielles.

— Anomalies EEG inter-critiques et troubles neuropsychologiques.

5 sept. : Fonctions cognitives et nouveaux anti-épileptiques [8 h 30 à 12 h]

1967
Naissance
de
DEPAKINE®
valproate de sodium

1989
1^{er} antiépileptique
à action prolongée

DEPAKINE® CHRONO 500 mg
valproate de sodium

1993

DEPAKINE®
valproate de sodium

CHRONO 500 mg

devient **sécable**

Adulte et enfant à partir de 17 kg : 25 mg/kg/jour



DEPAKINE CHRONO 500 MG VALPROATE DE SODIUM, ACIDE VALPROIQUE. FORME ET PRESENTATION : Comprimés pelliculés sécables à libération prolongée (oblongs, blancs). Boîte de 30. **COMPOSITION** par comprimé : Valproate de sodium : 333 mg, Acide valproïque : 145 mg, quantité correspondant à 500 mg de valproate de sodium. Excipient q.s.p. un comprimé pelliculé sécable de 750 mg. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** Antiépileptique. **ELEMENTS DE PHARMACOCINETIQUE :** Comparativement à la forme à libération entérique, la forme à libération prolongée se caractérise, à dose équivalente, par : - une disparition du temps de latence à l'absorption ; - une absorption prolongée ; une biodisponibilité identique ; - des concentrations maximales (C_{max}) plasmatiques totales et libres moins élevées (C_{max} abaissés de 25% environ mais relativement stable en plateau, entre la 4^e et la 14^e heure) ; et ce, permettant d'obtenir des concentrations d'acide valproïque plus régulières et réparties de façon plus homogène dans le nyctémère ; après administration biquotidienne d'une même dose, l'amplitude des fluctuations plasmatiques est réduite de moitié ; - une corrélation entre la dose et la concentration plasmatique (totale et libre) plus linéaire. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Epilepsies généralisées ou partielles : - généralisées primaires : petit mal ; grand mal ; épilepsies myocloniques ; - partielles : à symptomatologie simple ou complexe ; - généralisées secondaires (Lennox-Gastaut) ; - formes mixtes. - Troubles du comportement liés à l'épilepsie. **CONTRE-INDICATIONS :** Hépatite aiguë, hépatite chronique, antécédent familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse, hypersensibilité au valproate. **MISES EN GARDE :** Hépatopathies. **Conditions de survenue :** des atteintes hépatiques d'évolution sévère, parfois mortelle, ont été exceptionnellement rapportées, essentiellement chez des enfants de moins de 3 ans. Dans la grande majorité des cas, ces atteintes hépatiques ont été observées pendant les 6 premiers mois de traitement, le plus souvent entre la 2^e et la 12^e semaine et, généralement, au cours de polythérapie antiépileptique. **Signes évocateurs :** le diagnostic précoce reste avant tout basé sur la clinique : 2 types de manifestations peuvent précéder l'ictère : - d'une part, des signes généraux non spécifiques, généralement d'apparition soudaine tels que anorexie, abatement, somnolence, accompagnés parfois de vomissements répétés et de douleurs abdominales ; - d'autre part, une réapparition des crises épileptiques. Il est recommandé d'informer le patient, ou sa famille s'il s'agit d'un enfant, que l'apparition d'un tel tableau doit motiver aussitôt une consultation. Celle-ci comportera, outre l'examen clinique, la pratique immédiate d'un contrôle biologique des fonctions hépatiques. **Détection :** pendant les 6 premiers mois de traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée. Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases (cf. aussi Précautions d'emploi), doit conduire à arrêter le traitement par Dépakine Chrono 500 mg sécable (ainsi que par prudence et s'ils sont coprescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique). **PRECAUTIONS D'EMPLOI :** Contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement et pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque. En début de traitement, augmentation possible isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique. Dans ce cas, pratiquer un bilan biologique plus complet (taux de prothrombine), reconsidérer la

posologie et réitérer les contrôles. Examen hématologique (NFS incluant les plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation avec dosage du facteur VIII) recommandé avant traitement ainsi qu'avant intervention chirurgicale et en cas d'hématomes ou de saignements spontanés. Chez l'insuffisant rénal, tenir compte de l'augmentation des concentrations sériques libres en acide valproïque et diminuer la posologie en conséquence. Chez un sujet présentant un lupus érythémateux disséminé, peser l'utilisation en fonction de la balance bénéfice/risque. En cas de syndrome douloureux abdominal aigu, avant tout geste chirurgical, doser l'amylosémie, des cas de pancréatites exceptionnelles ayant été rapportés. Chez l'enfant, éviter la prescription simultanée de dérivés salicylés (cf. Mises en garde). **Grossesse :** 1) **Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :** tous antiépileptiques confondus, le taux global de malformations dans la descendance des femmes épileptiques traitées est 2 à 3 fois supérieur (3% environ) à celui de la population générale ; la part respective des traitements et de la maladie n'est pas à ce jour établie. Les malformations les plus fréquentes sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus. 2) **Risque lié au valproate :** effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin. Chez l'homme, le risque global de malformation au 1^{er} trimestre n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques. Induction préférentielle, semble-t-il, d'anomalies de fermeture du tube neural. Diagnostic anténatal possible de ces malformations. La fréquence de cet effet est de 1%. 3) **Compte tenu de ces données,** il ne semble pas légitime de décourager une conception chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium. Un projet de grossesse fera peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique. Pendant la grossesse, ne pas interrompre un traitement antiépileptique efficace par le valproate. Monothérapie souhaitable. Répartir en plusieurs prises la dose journalière minimale efficace. Une surveillance anténatale spécialisée sera instituée. **Allaitement :** Faible passage du valproate de sodium dans le lait maternel (1 à 10%). **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :** Associations nécessitant des précautions d'emploi : neuroleptiques, antidépresseurs, antidépresseurs imipraminiques, phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine. **EFFETS INDESIRABLES :** Hépatopathies. Risque tératogène. Etats confusionnels ou convulsifs, le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate. Troubles digestifs (nausées, gastralgies) passagers en début de traitement. Chute de cheveux. Tremblements fins d'attitude. Hyperammonémie isolée sans modification des tests biologiques hépatiques (effets passagers et/ou doses dépendants). Diminution isolée du fibrinogène, de thrombopénie, ou d'allongement du temps de saignement, surtout à dose élevée (effet inhibiteur sur la 2^e phase de l'agrégation plaquettaire). Rares cas d'anémie et de leucopénie. Prises de poids, aménorrhées et irrégularités menstruelles. **MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :** Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 17 kg, compte tenu du dosage et de la taille des comprimés. Posologie moyenne par 24 heures, à administrer en 1 ou 2 prises : 20 à 30 mg/kg. Coût pour un comprimé à 500 mg : 2,38 F. **SURDOSAGE :** Coma calme, plus ou moins profond, avec hypotension musculaire, hyporéflexie, myosis, diminution de l'autonomie respiratoire. Pour une information plus détaillée, consulter le dictionnaire des spécialités. **LISTE II. AMM : 330 180.2 (30 comprimés).** Mise sur le Marché en 1989. PRIX : 71,30 F. Remb. Sec. Soc. à 65% - Collectivités. TITULAIRE DE L'AMM : LABORATOIRES LABAZ - 94258 GENTILLY CEDEX.

sanofi  WINTROP