



UNIVERSITE PARIS DESCARTES

INSTITUT DE PSYCHOLOGIE

Ecole Doctorale Cognition, Comportement et Conduites Humaines

Inserm UMR663 – Epilepsies de l'enfant et Plasticité cérébrale

Développement des fonctions exécutives et des théories de l'esprit chez l'enfant ayant une cardiopathie congénitale cyanogène opérée en période néonatale

Johanna CALDERON PLATA

Thèse pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université Paris Descartes

Discipline : Psychologie

Spécialité : Neuropsychologie

Sous la direction du Professeur Isabelle JAMBAQUE-AUBOURG et du

Docteur Nathalie ANGEARD

Présentée et soutenue publiquement le 22 Novembre 2013

Jury

Professeur Stéphanie Caillies (rapporteur), Université de Reims Champagne-Ardenne

Professeur Didier Le Gall (rapporteur), Université d'Angers

Professeur David Bellinger (examinateur), Harvard University

Professeur Damien Bonnet (examinateur), Université Paris Descartes

Professeur Isabelle Jambaqué Aubourg (directrice de thèse), Université Paris Descartes

Docteur Nathalie Angeard (co-directrice de thèse), Université Paris Descartes

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements s'adressent à mes directrices de thèse, le Docteur Nathalie Angeard et le Professeur Isabelle Jambaqué-Aubourg pour la confiance qu'elles m'ont accordé tout au long de ces années de doctorat. Je les remercie très vivement et sincèrement pour tout le temps qu'elles m'ont accordé à construire et à corriger ce travail de thèse ainsi que pour leurs échanges riches et leur grande rigueur scientifique. Merci d'avoir cru en ce projet de recherche dès le départ et de m'avoir soutenue tout au long de mon doctorat. Je leur adresse toute ma gratitude de m'avoir donné l'opportunité d'enseigner la psychologie de l'enfant et la neuropsychologie du développement à l'Université Paris Descartes.

Je tiens à remercier très sincèrement le Professeur Damien Bonnet de m'avoir accueillie dans son service de cardiologie pédiatrique à l'hôpital Necker Enfants Malades et de m'avoir permis de mener à bien cette recherche. Merci pour sa grande confiance dans la réussite de ce projet et pour ses conseils avisés et constructifs tout au long de ce travail. Merci pour le temps passé à m'initier à la cardiologie pédiatrique et au monde stimulant de la recherche médicale.

Je remercie vivement le Professeur David Bellinger d'avoir accepté de se rendre en France pour participer à ma soutenance de thèse. Je le remercie également pour nos premiers échanges à Boston et pour la pertinence de ses remarques et conseils lors des réunions au Boston Children's Hospital. Merci de m'avoir permis de rencontrer son équipe et d'avoir des échanges riches et motivants.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury, le Pr. Stéphanie Caillies et le Pr. Didier Le Gall, qui me font l'honneur d'expertiser ce travail de thèse. Merci pour le temps consacré à lire et à évaluer ce travail.

Je tiens à remercier le Docteur Catherine Chiron, pour son accueil chaleureux au sein de l'unité ainsi que pour m'avoir permis de découvrir d'autres thématiques de recherche intéressantes dans le domaine de l'épilepsie de l'enfant lors des réunions de l'unité et des séminaires à Royumont.

Merci également à l'unité UMR 663, à tous les membres de l'équipe de neuropsychologie du développement et à l'équipe de neuropédiatrie du Professeur Dulac à Necker de m'avoir accueillie pendant la réalisation de cette thèse. Merci pour les financements accordés pour la valorisation aux congrès de cette recherche.

Je remercie tout particulièrement le Docteur Marie-Hélène Plumet, de m'avoir permis de faire mes premiers pas en recherche lors de mon mémoire de Master 1, pour ses grandes qualités humaines et son avis expert en psychologie du développement.

J'adresse ma très grande reconnaissance à l'équipe de cardiologie pédiatrique de l'hôpital Necker, aux Docteurs Fanny Bajolle et Magalie Ladouceur pour leur gentillesse et les échanges enrichissants lors des congrès et dans le service. Merci également au Docteur Jérôme Lebidois et au Professeur Daniel Sidi pour le partage de leur expérience en cardiologie pédiatrique. Un grand merci à l'Association pour la Recherche du Fœtus à l'Adulte (ARCFA) pour m'avoir accordé le prix de recherche lors de mon Master 2 ainsi que pour sa contribution financière tout au long de ce travail.

Je remercie sincèrement les enfants et leurs familles ayant participé à cette recherche. Merci pour leur temps et leur bonne volonté. J'ai beaucoup appris à leurs contacts. Merci aux directrices et aux enseignants des écoles maternelles et primaires d'avoir facilité ma venue aux écoles pour les examens des enfants.

Je remercie chaleureusement le Docteur Charlotte Pinabiaux pour nos longues discussions stimulantes sur des thématiques « émotions ». Merci pour son regard nouveau sur ce travail de recherche. Une pensée également pour mes collègues de l'unité, Jessica, Catherine et Dorothée. Merci à mes collègues et amies de l'Institut de Psychologie, Maria, Laura, Nathalie, Sabrina et Marianne d'avoir partagé ensemble les hauts et les bas de la « thèse ». Merci beaucoup à Clémentine pour son aide lors de la révision bibliographique.

Agradezco a mis padres, Alvaro y Ligia, con todo mi corazon por el apoyo y el afecto incondicional que siempre me han brindado a pesar de la distancia.

Enfin, merci à Christian pour son soutien continu pendant ces années de thèse. Merci pour tout son support inconditionnel depuis mon arrivée en France. Merci de tout mon cœur.

A Christian,

A mis padres, Alvaro y Ligia Sofia

Développement des fonctions exécutives et des théories de l'esprit chez l'enfant ayant une cardiopathie congénitale cyanogène opérée en période néonatale

L'objectif général de cette thèse est d'explorer le développement des fonctions exécutives (FE) et des théories de l'esprit (TdE) chez l'enfant ayant une cardiopathie congénitale cyanogène (CCC) et ceci à une période clé dans la construction de ces capacités de « haut niveau » et dans leurs relations fonctionnelles réciproques. L'étude des enfants ayant une CCC et présentant un risque d'hypoxie circonscrit à la période néonatale permet d'explorer la vulnérabilité précoce des capacités neurocognitives à maturation tardive comme les FE et les TdE. En adoptant une approche longitudinale et transversale, nos objectifs visent à (1) déterminer la trajectoire développementale des FE (inhibition, mémoire de travail et flexibilité cognitive) et spécifier la nature et le degré de leurs dysfonctionnements (2) caractériser le développement des capacités méta-représentationnelles et évaluer le rôle prédictif des différentes composantes exécutives dans les TdE de premier et deuxième ordre, (3) explorer la généralisation des dysfonctionnements aux TdE avec un contenu mental affectif, (4) déterminer les facteurs de risque neurologique néonataux associés aux déficits exécutifs et en TdE, (5) évaluer la contribution des dysfonctionnements exécutifs, des variables médicales et démographiques sur la prévalence de prise en charge de ces enfants. Une cohorte de 45 enfants nés avec une CCC opérés à cœur ouvert en période néonatale et un groupe d'enfants sains ont été évalués à un âge moyen de 5 ans (T1) puis ont été à nouveau testés pendant deux années consécutives (T2 et T3). Nos résultats ont mis en évidence un profil de dysfonctionnement hétérogène selon l'âge et le domaine cognitif. Ainsi, naître avec une CCC altère la progression développementale des FE et des TdE avec toutefois une normalisation pour les composantes ayant une émergence plus précoce. Les liens prédictifs observés entre les niveaux initiaux des FE et le développement ultérieur des TdE reflètent des mécanismes de construction typiques mais néanmoins décalés dans le temps. Enfin, le diagnostic prénatal de la CCC, qui a un rôle neuroprotecteur face au risque de cyanose néonatale, est également associé à un meilleur pronostic des FE et des TdE. Ce travail de thèse offre des résultats pionniers dans la compréhension de l'impact des vulnérabilités neurologiques néonatales sur la dynamique développementale de fonctions neurocognitives complexes.

Mots clés : Fonctions exécutives, Théories de l'esprit, cardiopathies, cyanose néonatale, âge préscolaire-scolaire

Executive functions and theory of mind development in children with cyanotic congenital heart disease after neonatal open-heart surgery

The general aim of this doctoral dissertation is to explore the development of executive functions (EF) and theory of mind (ToM) in school-aged children with a cyanotic congenital heart disease (CHD) at a key developmental period of progression and functional interactions between these "higher order functions". The study of children born with a cyanotic CHD and exposed to a hypoxic risk limited to the neonatal period allows to explore the early vulnerability of late developing neurocognitive functions such as EF and ToM. We used a longitudinal and cross-sectional approach in order to: (1) determine the developmental trajectory of EF (inhibition, working memory and cognitive flexibility) and specify their nature and degree of impairment, (2) characterize the development of meta-representational abilities as well as EFs predictive roles in first- and second-order ToM, (3) evaluate the potential generalization of dysfunction to ToM with an affective component, (4) determine neonatal neurological risk factors associated to EF and ToM impairments, (5) evaluate the impact of executive impairments and medical and demographic variables on the early use of remediation services in these children. A cohort of 45 children born with a cyanotic CHD who underwent neonatal open-heart surgery and a group of comparison children were evaluated at a mean age of 5 years (T1) and then followed-up for two consecutive years (T2 and T3). Our results showed a heterogeneous pattern of dysfunction depending on age and specific domains. Cyanotic CHD affects the dynamics of development for these functions even though the earliest developing abilities tend to normalize. Predictive relations observed between early EF and later ToM suggest typical developmental mechanisms though chronologically delayed. Finally, prenatal diagnosis of the cyanotic CHD, known to play a neuroprotective role for cyanosis management is also associated to a better prognosis for EF and ToM outcomes. This work offers pioneer results on the comprehension of the impact of neonatal neurological vulnerabilities on the developmental dynamics of complex neurocognitive abilities.

Key words: Executive functions, Theory of mind, congenital heart disease, neonatal cyanosis, preschool-school age

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	12
PRESENTATION GENERALE.....	14
INTRODUCTION THEORIQUE	17
PARTIE 1 : LES FONCTIONS EXECUTIVES : STRUCTURE, DEVELOPPEMENT ET VULNERABILITE PRECOCE	18
I. Fonctions exécutives : diversité des composantes.....	18
II. Fonctions exécutives chez l'enfant : structure, développement et bases cérébrales.....	22
1. Structure des fonctions exécutives	22
2. Développement des fonctions exécutives.....	25
2.1 Inhibition	26
2.1.1 Inhibition motrice et inhibition cognitive à l'âge préscolaire .	26
2.1.2 Inhibition motrice et inhibition cognitive à l'âge scolaire.....	29
2.2 Mémoire de travail.....	31
2.2.1 Mémoire de travail à l'âge préscolaire	31
2.2.2 Mémoire de travail à l'âge scolaire	33
2.3 Flexibilité cognitive.....	35
2.3.1 Flexibilité cognitive à l'âge préscolaire	35
2.3.2 Flexibilité cognitive à l'âge scolaire.....	37
III. Bases cérébrales des fonctions exécutives chez l'enfant	39
1. Bases cérébrales de l'inhibition, de la MDT et de la flexibilité cognitive	40

IV. Vulnérabilité neurologique précoce et développement des fonctions exécutives..... 43

1. Développement cérébral initial et vulnérabilité du cerveau immature..... 44

2. Vulnérabilité spécifique à la période néonatale et développement des fonctions exécutives 47

PARTIE 2 : DEVELOPPEMENT DES THEORIES DE L'ESPRIT ET ROLE DES FONCTIONS EXECUTIVES 51

I. Développement des théories de l'esprit au cours de l'enfance 51

1. Emergence des théories de l'esprit avant 3 ans..... 52

2. Théories de l'esprit explicites de premier ordre à l'âge préscolaire 53

2.1 Fausses croyances..... 54

2.2 Théories du développement des théories de l'esprit 57

2.2.1 Changement conceptuel 57

2.2.2 Théorie modulaire 58

2.2.3 Théorie de la complexité et du contrôle cognitif..... 59

II. Fonctions exécutives et développement des théories de l'esprit de premier ordre 60

1. Etudes transversales 61

2. Etudes longitudinales 64

III. Théories de l'esprit de deuxième ordre 66

1. Fausses croyances de deuxième ordre : épreuve princeps 66

2. Rôle des processus exécutifs dans l'attribution des fausses croyances de deuxième ordre..... 69

2.1 Epreuves modifiées	69
2.2 Etudes corrélationnelles	72
IV. Composantes affectives dans la compréhension d'états mentaux.....	72
1. Compréhension des émotions et émergence des théories de l'esprit affectives	73
1.1 Fausses croyances affectives de premier ordre	74
1.2 Fausses croyances affectives de deuxième ordre	77
V. Bases cérébrales des théories de l'esprit chez l'enfant sain.....	79
1. Bases cérébrales des théories de l'esprit cognitives	79
2. Bases cérébrales des théories de l'esprit affectives	83
VI. Vulnérabilité neurologique précoce et dysfonctionnements des théories de l'esprit	85

PARTIE 3 : CARDIOPATHIES CONGENITALES CYANOGENES OPEREES EN PERIODE NEONATALE : VULNERABILITE NEUROLOGIQUE PRECOCE 88

I. Cardiopathies congénitales cyanogènes opérées en période néonatale : aspects cliniques.....	88
1. La transposition des gros vaisseaux (TGV) corrigée en période néonatale .	90
2. Anomalies neurologiques en période néonatale	93
2.1 Anomalies neurologiques en préopératoire : immaturité cérébrale et risque hypoxique	93
2.2 Etat neurologique en postopératoire	97
2.3 Risques neurologiques néonataux : rôle crucial du diagnostic prénatal	99

II. Devenir neurocognitif des cardiopathies congénitales cyanogènes	100
1. De 0 à 3 ans	101
2. A l'âge préscolaire	102
3. A l'âge scolaire	104
4. Pronostic spécifique des fonctions exécutives	107
5. Troubles du comportement et de l'attention avec hyperactivité	111
6. Pronostic spécifique de la cognition sociale	115
7. Répercussions cliniques des difficultés cognitives : prise en charge éducative et neurodéveloppementale.....	117
OBJECTIFS DE LA THESE	119
CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES	128
Etude Pilote. Fonctions exécutives et théories de l'esprit chez l'enfant d'âge scolaire après chirurgie cardiaque néonatale pour une TGV	128
Etude 1. Développement des fonctions exécutives chez l'enfant ayant une TGV opéré à cœur ouvert en période néonatale : approche longitudinale.....	136
Etude 2. Théories de l'esprit chez l'enfant après cardiopathie cyanogène (TGV) opérée en période néonatale: rôle des processus exécutifs et changements développementaux	177
Etude 3. Théories de l'esprit affectives et compréhension des émotions chez l'enfant ayant une TGV après chirurgie à cœur ouvert en période néonatale	209
Etude 4. Impact du diagnostic prénatal de la TGV dans le devenir neurocognitif des enfants: focus sur les fonctions exécutives et les théories de l'esprit	233

Etude 5. Recours aux prises en charges neurodéveloppementales chez les enfants ayant une transposition des gros vaisseaux	241
DISCUSSION GENERALE.....	250
BIBLIOGRAPHIE	267
ANNEXES	295

ABREVIATIONS

CCC : Cardiopathies congénitales cyanogènes
TGV : Transposition des gros vaisseaux
CEC : Circulation Extracorporelle
FE : Fonctions exécutives
MDT : Mémoire de travail
DCCS: Dimensional Card Change Sort
HF: Hearts and Flowers test
TR: Temps de Réaction
WISC IV: Wechsler Intelligence Scale for Children
BEM 144: Batterie d'Efficiencé Mnésique
NEPSY: Batterie d'Evaluation Neuropsychologique
WCST: Wisconsin Card Sorting Test
TMT: Trail Making Test
ANT: Attention Network Test
CBCL: Child Behavior Check List
BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function
TdE : Théories de l'esprit
FC : Fausses croyances
T-CCC : Théorie de la Complexité et du Contrôle Cognitif
CPF : Cortex Préfrontal
CPFM : Cortex Préfrontal Médian
JTP : Jonction Temporo-Pariétale
DTI : Diffusion Tensor Imaging
NAA : N-Acetylaspartate
EGG : Electro-encéphalogramme
ERPs : Potentiels évoqués
STS : Sillon supérieur temporal
PCun/PCC : Précuneus/Complex Cingulaire postérieur

vTP : Pôle Temporal ventral
cACC : Cortext Cingulaire Antérieur
OFC : Cortex Orbitofrontal
vMPFC : Cortex préfrontal ventro-médian
ILFC : Cortex frontal inférolatéral
dTP : Pôle temporel antérieur
DMPFC : Cortex Préfrontal dorso-médian
DLPFC : Cortex Préfrontal Dorsolatéral
LSW : Late Slow Wave
IRMa : Imagerie par résonance magnétique anatomique
IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
IMRs : Proton Magnetic Resonance Spectroscopy
TEP : Tomographie par émission de positons
LPV : Leucomalacie péri-ventriculaire
T-DAH : Trouble de l'Attention avec Hyperactivité
T-DA : Trouble de l'Attention
ADHD-IV : Attention-Deficit/Hyperactivity disorder rating scale
BASC : Behavior Assessment System for children
TC : Traumatisme Crânien

Présentation générale

Les fonctions exécutives (FE) constituent des capacités neurocognitives de haut niveau qui s'avèrent indispensables pour le bon fonctionnement d'une multitude de processus cognitifs et le développement social de l'enfant (Diamond, Barnett, Munro, 2007). Faire preuve d'un comportement adapté et de bonnes capacités attentionnelles, stocker et manipuler des informations en mémoire et témoigner d'une souplesse cognitive sont parmi les pré-requis nécessaires à une intégration scolaire et sociale satisfaisante. Ainsi, ces processus de régulation sont fortement sollicités dans le développement des théories de l'esprit (TdE). Pour parvenir à décoder les états mentaux et les états émotionnels d'autrui, il s'avère nécessaire d'inhiber sa propre perspective pour prendre en compte l'état mental d'autrui, plus abstrait et difficile à appréhender (Hughes, 1998a ; Melot & Angeard, 2003). Depuis plus d'une vingtaine d'années, l'étude simultanée de ces deux domaines a suscité un intérêt majeur et de nombreuses recherches ont mis en lumière un lien ontogénétique déterminant. En effet, le développement progressif des FE offrirait les fondations nécessaires à l'émergence, l'expression et la complexification des TdE au cours de l'enfance (Flynn, 2007). Ces compétences connaissent une longue trajectoire évolutive avec toutefois des périodes sensibles et d'importants progrès entre l'âge préscolaire et scolaire. Leur parcours de développement se réalise en parallèle avec une maturation cérébrale tout aussi progressive, notamment au sein du cortex préfrontal où les processus de myélinisation et d'élagage synaptique commencent plus tardivement que dans d'autres régions cérébrales (Giedd et al., 1999 ; Spencer-Smith & Anderson, 2009). Le caractère relativement tardif de leur développement et des réseaux neuronaux qui les sous-tendent peut constituer un aspect de vulnérabilité accrue, notamment lors de souffrances neurologiques survenues avant même la mise en œuvre du processus de maturation typique.

La maturation cérébrale est un processus dynamique, caractérisée à la fois par un important degré de plasticité mais également par une vulnérabilité accrue en cas de lésions lors de périodes développementales sensibles (Anderson et al., 2011). Le cerveau immature du jeune enfant a été décrit comme particulièrement vulnérable face à des risques neurologiques survenant à des stades initiaux de maturation (Anderson et al., 2010 ; 2011). Selon Hebb (1942), la plasticité cérébrale aurait ainsi des limites et ce, d'autant plus quand le cerveau est confronté de façon très précoce à des altérations neurologiques lors des phases

critiques de prolifération et d'organisation neuronale, à savoir entre le 6^{ème} mois de gestation et la période néonatale (Kolb & Gibb, 2008 ; Luciana, 2003). La vulnérabilité des régions cérébrales programmées pour atteindre une maturation plus tardive pourrait ainsi être maximisée et se traduire par une déviation du pattern normal de maturation et par un développement atypique des fonctions neurocognitives sous-jacentes. L'impact des risques neurologiques survenus dans cette période d'immatunité et de vulnérabilité maximale sur le développement ultérieur de fonctions neurocognitives complexes comme les FE et les TdE demeure cependant mal compris (Thomas, 2003).

Les enfants ayant une **cardiopathie congénitale cyanogène (CCC)** comme la **transposition des gros vaisseaux (TGV)** sont exposés à un risque hypoxique-ischémique circonscrit à la période néonatale. Pour garantir leur survie, une opération à cœur ouvert à quelques jours de vie doit être effectuée. Le risque de désaturation en oxygène dû au caractère cyanogène de la cardiopathie survient alors à une période limitée entre la naissance et les premiers jours de vie, ce qui exclut l'hypoxémie chronique (Bonnet et al., 1999). Les enfants ayant une TGV constituent toutefois une population à risque de présenter des retards et/ou des dysfonctionnements neurocognitifs spécifiques qui nécessitent d'être mieux analysés, aussi bien dans une perspective scientifique que clinique. Une fragilité significative des FE et des TdE a été observée pour ces enfants à l'âge scolaire (Bellinger et al., 2003a ; Bellinger, 2008) mais, jusqu'à présent, aucune recherche n'a permis de caractériser ces déficits dans une perspective développementale. Il a été suggéré que certains de leurs dysfonctionnements cognitifs et comportementaux sont à révélation tardive (vers l'âge scolaire) avec une tendance à l'aggravation au fur et à mesure que l'enfant grandit. Ce pattern de dysfonctionnement évoquerait ainsi des effets négatifs en cascade aboutissant à des déficits cognitifs plus sévères et durables. Néanmoins, les données actuelles sur les FE et les TdE ne permettent pas de dresser un profil clair quant au degré de vulnérabilité de ces capacités et surtout quant à leur évolution dynamique. De plus, aucune donnée n'a été rapportée concernant l'état de ces capacités à l'âge préscolaire. Or, les FE et les TdE connaissent d'importants progrès durant cette période et il n'est pas exclu que des déficits modérés à cet âge conditionnent le mauvais pronostic décrit à l'âge scolaire. La relative homogénéité de cette population et la fenêtre de risque neurologique restreinte au moment où l'immatunité cérébrale est maximale dans la vie extra-utérine permettent d'évaluer l'impact de ces risques très précoces sur l'émergence et sur la consolidation progressive des capacités de haut niveau telles que les FE et les TdE.

L'objet de ce travail de thèse est d'investiguer, pour la première fois, l'impact de la TGV corrigée en période néonatale sur le développement des FE et des TdE, à une étape charnière de leur construction, à savoir entre l'âge préscolaire et le début des années scolaires. En adoptant une méthode transversale et longitudinale, nous proposons de caractériser le pattern des dysfonctionnements dans ces domaines et leur évolution graduelle en temps réel. Plus spécifiquement, nous cherchons à déterminer le caractère typique ou atypique de la construction de ces capacités et de leurs interrelations au fur et à mesure de leur complexification graduelle entre 5 et 7 ans. Ces questionnements sont particulièrement importants non seulement pour définir le degré et l'étendue de vulnérabilité de ces capacités après une TGV mais également pour estimer leurs chances de normalisation ultérieure. Dans une perspective clinique, nous nous intéresserons aux facteurs médicaux pouvant avoir un effet à long terme sur ces dysfonctionnements ainsi qu'aux conséquences en termes de prise en charge neurodéveloppementale.

La première et deuxième partie de cette thèse seront consacrées à une revue des principaux cadres théoriques et empiriques abordant les FE et les TdE sous différents angles : développement, diversité des capacités et corrélats neuronaux chez l'enfant sain ainsi que les relations au cours du développement entre ces deux domaines et leur vulnérabilité neurologique précoce. La troisième partie sera centrée sur les risques neurologiques néonataux et une synthèse des principaux travaux ayant permis de caractériser le profil neurocognitif des enfants ayant des CCC en particulier la TGV. Notre partie expérimentale est composée de six études réalisées au sein d'échantillons d'enfants ayant une TGV comparés à des enfants contrôles sans malformation cardiaque. Une première étude pilote nous permettra d'objectiver la présence de dysfonctionnements des FE et des TdE à l'âge scolaire. Deux études longitudinales seront présentées concernant la dynamique développementale des FE et des TdE entre l'âge préscolaire et scolaire. Notre quatrième étude concernera le statut particulier des émotions dans le développement des TdE après une TGV. Enfin, une cinquième et sixième étude seront dédiées à l'exploration des facteurs de risque médicaux pouvant contribuer à ces dysfonctionnements ainsi qu'à la prise en charge de ces enfants. Une discussion générale sera proposée en dernière partie de cette thèse, avant de conclure par une ouverture sur des nouvelles pistes de recherche et d'intervention dans cette population.

INTRODUCTION THEORIQUE

Partie 1. FONCTIONS EXECUTIVES : STRUCTURE, DEVELOPPEMENT ET VULNERABILITE PRECOCE

Dans cette partie, nous décrirons dans un premier temps la structure diversifiée des FE chez l'adulte puis chez l'enfant sain. Dans un deuxième temps, nous aborderons le développement des trois principales composantes exécutives (inhibition, mémoire de travail (MDT) et flexibilité cognitive) et leurs bases cérébrales respectives au cours de l'enfance. Enfin, nous présenterons des données empiriques soulignant la vulnérabilité des FE suite à des lésions neurologiques survenues précocement dans le développement notamment lors de la période néonatale.

I. FONCTIONS EXECUTIVES : DIVERSITE DES COMPOSANTES

Les fonctions exécutives (FE) peuvent être définies comme un ensemble de processus cognitifs de haut niveau qui gouvernent les actions dirigées vers un but et les réponses adaptatives face à des situations nouvelles et/ou complexes (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, Howerter, & Wager, 2000). Ces processus cognitifs de contrôle sont sollicités quand nous devons nous concentrer sur une tâche, mémoriser et manipuler des informations, nous adapter à de nouveaux environnements ou règles et plus généralement quand les habitudes ou les automatismes ne suffisent pas à atteindre ces buts (Diamond, 2013 ; Godefroy, Jeannerod, Allain, Le Gall, 2008). Nous aborderons ici une brève introduction des modèles chez l'adulte sain, qui attribuent aux processus exécutifs une structure fractionnée (Friedman, Miyake, Corley, Young, DeFries, Hewitt, 2006 ; Miyake et al., 2000).

Contrairement aux modèles théoriques unitaires historiquement proposés pour expliquer la structure des FE (Baddeley & Hitch, 1974 ; Norman & Shallice, 1986), des recherches récentes ont permis de proposer un fractionnement des FE en composantes principales. Trois de ces composantes ont été différenciées à savoir l'inhibition, la mise à jour en MDT et la

flexibilité cognitive (Smith & Jonides, 1999). *L'inhibition* concerne l'habilité à contrôler volontairement des réponses, des comportements et/ou des distracteurs dès lors qu'ils deviennent non pertinents ou qu'ils interfèrent avec des actions à accomplir. La *mise à jour* ou « monitoring » des représentations en MDT concerne la capacité d'encoder des informations pertinentes et d'effectuer une manipulation mentale (Baddeley, 2012). Enfin, la flexibilité (« Shifting ») consiste à basculer d'une tâche à l'autre ou entre plusieurs tâches ou représentations mentales.

Miyake et al. (2000) ont étudié la structure de ces trois FE chez l'adulte en proposant plusieurs tâches censées mesurer chaque fonction spécifiquement. Le caractère unitaire ou fractionné des FE était analysé par une méthode d'analyse multidimensionnelle confirmatoire qui étudie les variables à un niveau « latent », c'est-à-dire au niveau de ce qui est partagé en termes de variance entre ces épreuves pour chaque composante exécutive (contrairement au niveau de traitement pour variables « manifestes » qui prend en compte chaque tâche individuellement). Les analyses ont mis en évidence un modèle à trois facteurs latents correspondant à chaque composante exécutive. Ces facteurs latents étaient bien différenciés mais n'étaient pas totalement indépendants (Miyake et al., 2000). Ces premiers résultats constituent une référence dans l'étude de la structure des FE et de leur caractère diversifié mais corrélé chez l'adulte, ce qui amène les auteurs à proposer un modèle « *Unity/diversity account* » confirmé par des études plus récentes sur de larges échantillons (Friedman, Miyake, Robinson & Hewitt, 2011). Une actualisation du modèle original de Miyake et al. (2000) a été proposée par Friedman et al. (2011) qui fait émerger un nouveau cadre théorique.

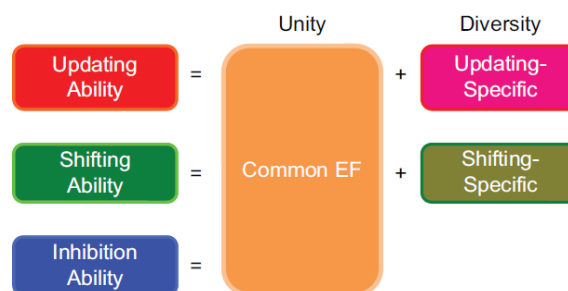


Figure 1. Représentation schématisée d'un nouveau modèle de l'organisation cognitive des FE selon Friedman et al., 2011 (extrait de Miyake & Friedman, 2012).

Dans ce modèle représenté schématiquement sur la figure 1, chaque FE principale résulte de la combinaison entre ce qui est commun à toutes (« common EF ») qui relève donc une certaine unité et de ce qui est spécifique à chaque composante, qui représente alors l'aspect diversifié. Dans ce nouveau modèle, l'inhibition est absente de l'aspect diversifié car les analyses multidimensionnelles ne permettent pas de montrer une variance unique pour ce facteur après avoir contrôlé le poids du facteur commun exécutif. L'inhibition serait, selon ce modèle chez l'adulte, un processus de contrôle général nécessaire à l'exécution de toutes les FE (Miyake & Friedman, 2012). Ce modèle unitaire-diversifié peut également s'observer sur le plan neurofonctionnel chez l'adulte sain, où les principales composantes exécutives seraient sous-tendues par des réseaux communs avec toutefois une spécificité dans l'activation de certaines régions cérébrales en fonction du type de traitement exécutif à opérer (Collette et al., 2005). Ainsi, des études réalisées chez des adultes sains ont révélé une implication du cortex préfrontal (CPF) et de certaines régions extra-frontales (pariétales, temporales et sous-corticales) lors d'épreuves mesurant les trois composantes exécutives principales (voir figure 2 pour une représentation schématique des subdivisions du CPF) (Collette & Van der Linden, 2002 ; Nagahama et al., 2001).

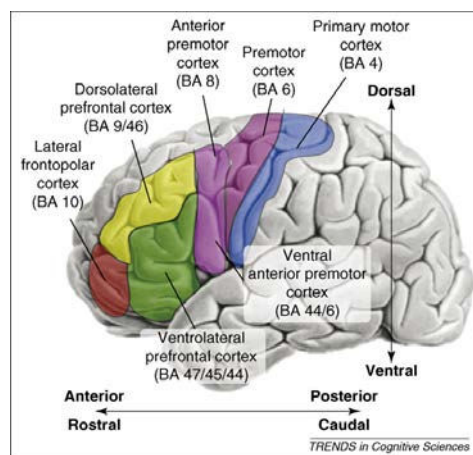


Figure 2. Représentation schématique d'une vue latérale des principales subdivisions anatomiques des lobes frontaux d'après Badre (2008).

Des activations au niveau du cortex frontal inférieur droit sont fréquemment associées aux processus d'inhibition (Aron, Robbins, Poldrack, 2004 ; Collette et al., 2005). En fonction des tâches, l'inhibition serait associée à des activations des aires préfrontales mais également des régions postérieures et sous-corticales (Collette & Van der Linden, 2002). En effet, il a été postulé plusieurs subdivisions des processus d'inhibition comme l'inhibition automatique

(e.g. saccades oculaires) sous-tendue par des structures sous-corticales et aires postérieures du cortex ; l'inhibition motrice ou comportementale (e.g. paradigmes go/no go) associée à des activations au niveau du CPF orbital et latéral et l'inhibition cognitive sous-tendue par le CPF cingulaire et dorsolatéral (Nigg, 2000). Chaque type d'inhibition serait ainsi associé à un réseau différencié. Les études s'intéressant à la MDT ont utilisé des paradigmes de maintien et de manipulation de l'information (Collette et al., 1999; D'Esposito et al., 1999). Ces études réalisées en tomographie par émission de positons (TEP) ou en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) rapportent une activation des structures préfrontales latérales et notamment une activation du CPF dorso-latéral (Petrides et al., 1993). Enfin, le CPF ne serait pas la seule région activée lors des tâches de MDT. Collette et al. (1999) ont rapporté que les aires pariétales étaient activées lors des tâches de maintien et de manipulation en MDT (Collette et al., 1999). De même, l'étude de la flexibilité a montré une implication du CPF dorsolatéral et ventro-latéral ainsi que des régions pariétales et des aires pré-motrices (Wager, Jonides & Reading, 2004).

En résumé, des activations cérébrales seraient communes à certaines tâches exécutives mesurant différentes composantes, comme par exemple les régions pariétales et le CPF latéral (Collette et al., 2005). Ce réseau partagé est cependant associé à des spécificités propres à chaque composante ce qui va dans le sens de l'aspect unitaire et diversifié des processus exécutifs chez l'adulte (Miyake et al., 2000). Néanmoins, cette structure observée chez l'adulte peut varier au cours du développement et des perspectives théoriques s'opposent sur la diversification précoce des principales composantes exécutives chez l'enfant (Lheto, Juujärvi, Kooistra, Pulkkinen, 2003) contrairement à l'existence d'un socle unitaire initial qui se différencierait avec l'âge (Wiebe, Espy & Charak, 2008).

II. FONCTIONS EXECUTIVES CHEZ L'ENFANT : STRUCTURE, DEVELOPPEMENT ET BASES CEREBRALES

Les FE sont parmi les capacités neurocognitives qui présentent la trajectoire développementale la plus longue et progressive (Diamond, 2013). Leur émergence se situe dans la petite enfance (Aksan & Kochanska, 2004 ; Diamond, Stuss, Knight, 2002) avec ensuite des progressions rapides et importantes au cours des années préscolaires (Carlson, 2005 ; Garon, Bryson, Smith, 2008; Hughes & Ensor, 2007) puis des années scolaires et jusqu'à fin de l'adolescence notamment dans la consolidation des certaines de ces fonctions comme la flexibilité cognitive (Best, Miller, Jones, 2009 ; Davidson, Amso, Anderson, Diamond, 2006 ; Luna, Garver, Urban, Lazar, Sweeney, 2004).

1. STRUCTURE DES FONCTIONS EXECUTIVES

Les progrès dans la réalisation des tâches exécutives mesurant les trois composantes principales évoquées dans le modèle de Miyake et al (2000) sont hétérochrones au cours de l'enfance, ce qui laisse supposer l'existence d'une certaine diversité en termes de structure également chez l'enfant (Best et al., 2009). Cette structure serait dynamique et caractérisée par une différenciation progressive des principales composantes exécutives au fur et à mesure du développement. Afin de tester si l'organisation structurelle des FE en trois composantes principales était observable chez l'enfant, plusieurs études ont utilisé des méthodes statistiques d'analyse factorielle confirmatoire. Celles réalisées auprès d'enfants d'âge préscolaire (entre 3 et 4 ans) ont révélé que le pattern d'organisation structurelle des composantes exécutives n'est pas identique à celui de l'enfant plus âgé ou de l'adulte (Wiebe et al., 2008). En effet, ces recherches ont conclu à l'existence d'un facteur exécutif commun, un socle indifférencié regroupant la MDT et l'inhibition avant l'âge de 4 ans (Hughes, Ensor, Wilson, Graham, 2010 ; Wiebe et al., 2008 ; Wiebe, Sheffield, Nelson, Clark, Chevalier, Espy, 2011).

Se référant au modèle tripartite de Miyake, van der Ven, Kroesbergen, Boom, Leseman (2013) ont exploré la structure des FE chez l'enfant plus âgé. Dans cette étude, des enfants

étaient évalués avec une batterie de tâches exécutives évaluant chacune des composantes principales (figure 3) à l'âge de 6 ans puis 7 ans. Leurs résultats suggèrent que le meilleur modèle structurel qui explique les résultats aux deux temps d'évaluation est un modèle à deux facteurs: un facteur de MDT et un facteur combinant inhibition et flexibilité, traduisant ainsi un premier processus de différenciation. Le facteur combiné (inhibition et flexibilité) est interprété comme reposant sur un processus de résolution de conflits. En effet, les épreuves d'inhibition et de flexibilité cognitive impliquent la résolution d'une situation de conflit cognitif: dans la tâche d'inhibition, la réponse la plus saillante doit être inhibée pour favoriser la réponse pertinente et dans la tâche de flexibilité, deux réponses possibles sont en compétition et l'enfant doit inhiber la réponse non pertinente pour pouvoir faire un *shifting* sur la dimension correcte (van der Ven et al., 2013).









	Task Name	Instruction	Example item
Inhibition	Animal Stroop	"Name the animal body"	
	Local Global	"Name the smaller shape"	
	Simon Task	"If you see a mouse, press the left button, if you see a dragon, press the right button"	 (presented on right or left of computer screen)
Flexibilité Cognitive	Animal Shifting	"If the screen is yellow, name the fruit; if the screen is purple, name the animal"	 (varying background colour)
	Trail Making in Colours	"Draw a line from 1 to 2 to 3 ..., while alternating the colours."	
	Sorting Task	"If you see a dog, give it the stimulus if it's blue; throw it away if it's orange. If you see a frog, give it the stimulus if it's a star; throw it away if it's a square."	
Mémoire de travail	Digit Span Backwards	"Repeat the sequence that you hear backwards"	"3 5 1 6"
	Odd One Out	"Point at the shape that is different and remember its location."	
	Keep Track	"Name each picture you see and remember the last animal."	 (sequence of 10 successive stimuli)

Figure 3. Exemple des tâches exécutives utilisées dans l'étude sur la structure des FE entre 6 et 7 ans (extrait de van der Ven et al., 2013).

Huizinga, Dolan, van der Molen (2006) ont confirmé une différenciation entre les facteurs de MDT et de flexibilité cognitive dès l'âge de 6-7 ans. La composante inhibition aurait un statut différent selon le versant moteur ou cognitif de l'épreuve, ce qui suggère qu'il existerait une dissociation entre les mécanismes d'inhibition selon les tâches (Huizinga et al., 2006). Par ailleurs, l'étude de Lehto et al. (2003) portant sur des enfants âgés entre 8 et 13 ans a mis en évidence un modèle des FE à trois composantes principales (inhibition, MDT et flexibilité) similaire à celui obtenu par Miyake et al., 2000 chez le jeune adulte. Les résultats de Lehto et al. (2003) montrent que malgré leur diversité, ces composantes sont corrélées ce qui irait dans le sens d'une unité et une diversité concomitante des processus exécutifs.

Ces résultats soulignent le caractère dynamique de la structuration des FE au cours du développement. La fin de la période préscolaire et le début des années scolaires seraient caractérisés par des bouleversements cognitifs en termes de progressions développementales et d'organisation structurelle des FE (Garon et al., 2008 ; Wiebe et al., 2011). Cet âge serait une période « clef » dans la transition d'un modèle relativement unitaire à un modèle plus différencié, où la MDT serait dissociée des capacités d'inhibition et de flexibilité (van der Ven et al., 2013). Ainsi, les composantes exécutives n'ont pas exactement le même calendrier d'émergence et le même rythme de développement au cours des années préscolaires et scolaires (Diamond, 2013). Les composantes « élémentaires » telles que l'inhibition auraient une émergence plus précoce, notamment durant les années préscolaires, contrairement à la MDT et la flexibilité cognitive qui auraient une trajectoire de développement plus longue. Le modèle intégratif hiérarchisé proposé par Diamond (2013) illustre la dynamique de développement et les inter-relations entre ces différentes composantes (figure 4). Dans ce modèle, la construction de la flexibilité cognitive, puis des FE de « haut niveau » telles que la planification, reposent sur l'efficacité des processus exécutifs d'inhibition et de MDT. Ainsi, les FE seraient non seulement différenciées au cours du développement mais auraient une ontogénèse hiérarchisée, où des inter-relations entre ces processus donneraient lieu à une complexification graduelle (Diamond, 2013).

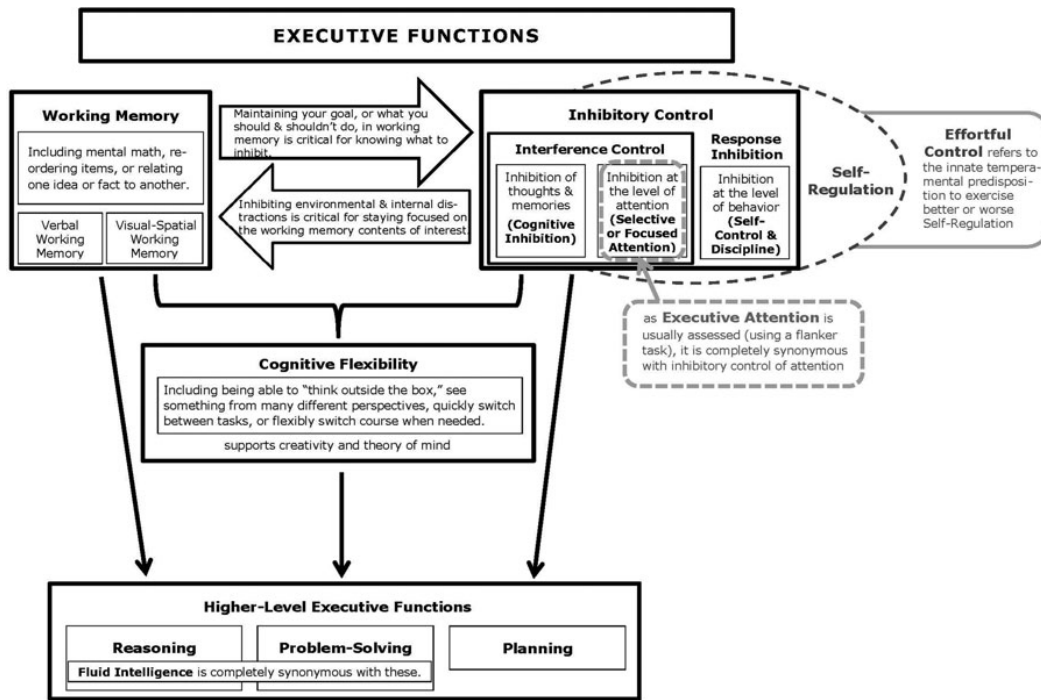


Figure 4. Modèle intégratif hiérarchisé proposé par Diamond (2013) pour rendre compte de la structure des FE et des interrelations entre chacune des composantes. Extrait de Diamond (2013).

2. DEVELOPPEMENT DES FONCTIONS EXECUTIVES

En conformité avec les travaux de Wiebe et al. (2008), très tôt dans le développement un socle exécutif incluant des capacités de l'inhibition motrice et de mise à jour élémentaire en MDT peut être observé (Diamond, 1988 ; Diamond et al., 2002). La tâche princeps « A-non B » (Piaget, 1937) met ainsi en évidence une émergence précoce de ces fonctions aux alentours d'un an. Dans l'épreuve classique, le bébé voit l'expérimentateur cacher un objet attractif dans un endroit A parmi deux lieux possibles. Il est encouragé à le récupérer après un délai de quelques secondes. Dans une deuxième phase et après plusieurs essais A, l'objet est caché dans l'emplacement B. Lors de cette phase, les bébés de moins de 8 mois continuent à chercher l'objet en A. Après 8-12 mois, les bébés ne commettent plus l'erreur persévérative si le délai entre la dissimulation de l'objet et le comportement de recherche est court (Diamond, 1988, Diamond et al., 2002). Les bébés échouant à cette épreuve, n'arriveraient pas à inhiber la réponse motrice prépotente de recherche sous A (Diamond & Goldman-Rakic, 1989, Marcovitch & Zelazo, 2009). Dans cette partie, nous développerons des données empiriques et théoriques explorant le développement de l'inhibition, de la MDT et de la flexibilité cognitive à l'âge préscolaire et scolaire.

2.1 Inhibition

L'inhibition a été décrite à la fois comme la suppression d'une réponse prépotente mais aussi comme le contrôle des interférences (Espy & Bull, 2005). En effet, une dissociation entre les processus d'inhibition « simple ou motrice » et les processus d'inhibition cognitive « complexes ou attentionnelle » a été proposée (Dempster & Corkill, 1999 ; Nigg, 2000¹). Ces deux types d'inhibition sont caractérisés par des progrès considérables au cours de la période préscolaire (Carlson, 2005; Hughes & Ensor, 2007; Hughes et al., 2010; Simpson & Riggs, 2005) bien qu'une progression plus lente soit encore observable pendant la deuxième partie de l'enfance, notamment pour l'inhibition cognitive (Best et al., 2009 ; Davidson et al., 2006 ; Lehto et al., 2003). Nous nous proposons d'en aborder les changements développementaux caractéristiques dans la section suivante

2.1.1 L'inhibition motrice et l'inhibition cognitive à l'âge préscolaire

L'inhibition motrice implique la suppression ou le contrôle d'une réponse, par exemple, rester immobile pendant quelques secondes (Garon et al., 2008 ; Kochanska, Coy, Tjebkes, Husarek, 1998). Une grande majorité d'études à l'âge préscolaire a utilisé un paradigme d'inhibition comportementale, à savoir la tâche de récompense différée (« delay of gratification ») développée par Mischel et Moore (1973). Dans ce type d'épreuve, les enfants, auxquels on présente un bonbon, sont confrontés à un choix : manger tout de suite le bonbon ou bien attendre quelques minutes pour en avoir deux. Les enfants de moins de 3 ans ne réussissent pas à contrôler leur envie immédiate contrairement à une majorité d'enfants plus âgés. Carlson (2005) montre ainsi que les pourcentages aux tests de délais de récompense augmentent significativement entre 2 et 4 ans, avec une relative stabilité des performances à 4 ans. Les épreuves comme le Go/no-Go requièrent également ce type d'inhibition motrice. Dans ce type de test, les enfants mettent en place un traitement uniforme pour la majorité des essais (appuyer sur une touche par exemple) sauf pour une partie minoritaire des essais à laquelle ils ne doivent pas répondre (essais No-Go) (Garon et al., 2008). Les performances à ces épreuves simples connaissent une progression forte et rapide entre 3 et 5 ans où les

¹ Pour une revue exhaustive d'autres processus d'inhibition qui comprennent l'inhibition des processus exécutifs, motivationnels et automatiques (saccades oculaires), se référer à Nigg, 2000.

enfants deviennent de plus en plus capables d'inhiber des réponses motrices prépotentes (Simpson & Riggs, 2005).

L'étude de Davidson et al. (2006) montre également des progressions développementales entre 4 et 6 ans dans trois épreuves mesurant l'inhibition motrice. Dans ces épreuves informatisées (figure 5), les auteurs testaient l'effet d'incompatibilité spatiale (appelé également « Simon effect »), à savoir le coût en inhibition (mesuré en temps de réaction (TR) et taux d'erreurs) produit par la tendance automatisée à appuyer du même côté que celui où apparaît le stimulus cible alors que la consigne est d'appuyer sur le côté opposé au stimulus. Toutes les épreuves disposent d'une phase congruente (les sujets doivent toujours appuyer du même côté de la cible) et une phase incongruente (où ils doivent toujours appuyer sur le côté opposé à celui de la cible).

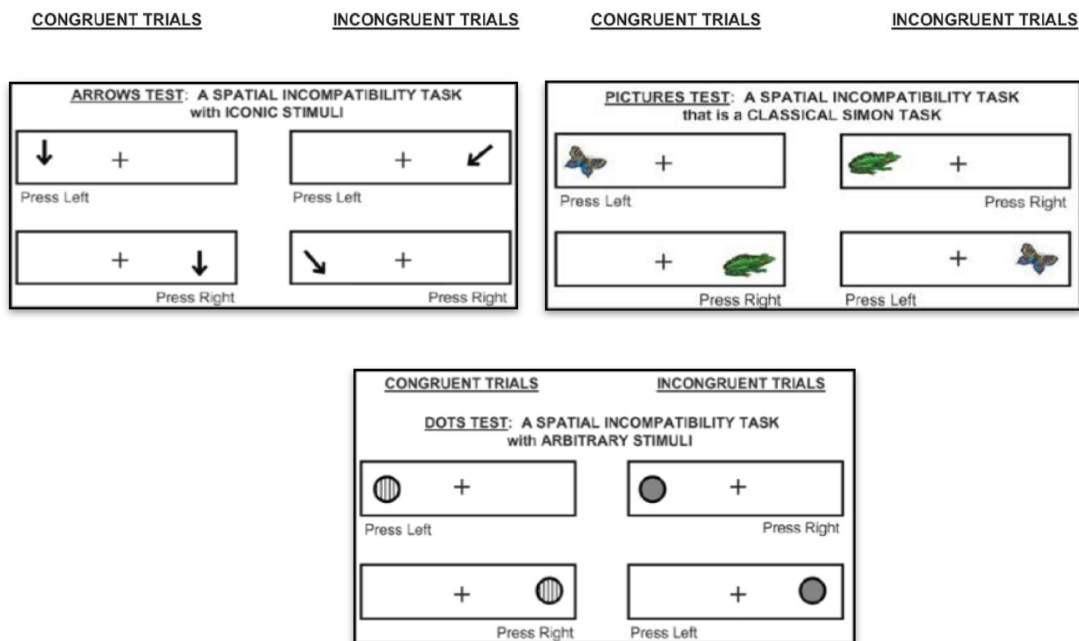


Figure 5. Illustrations des tâches d'inhibition motrice « Arrows test », « Picture test » et « Dots test », extrait de Davidson et al. (2006). Dans « Picture » lors de la phase congruente l'enfant doit toujours appuyer du même côté pour le même stimulus (grenouille à droite, papillon à gauche), puis dans la phase incongruente, du côté opposé. Dans « Arrows » phase congruente, l'enfant doit appuyer là où la flèche verticale apparaît (même côté de la cible) et dans la phase incongruente il doit appuyer dans la direction indiquée par la flèche à 45° (à savoir de l'autre côté de la cible). Enfin, dans « Dots » congruent, l'enfant doit appuyer du même côté de la cible (e.g ronds rayés) et dans la phase incongruente il doit appuyer de l'autre côté de la cible (e.g. ronds colorés). Les caractéristiques des stimuli changent entre la phase congruente et incongruente).

Les résultats dans la « pictures task » indiquent que les enfants, dès 4 ans, ont un taux d'erreurs très faible celui-ci restant invariable jusqu'à 6 ans alors que leurs TR s'améliorent progressivement. Dans l'épreuve « arrows », les enfants de 4 à 6 ans diminuent significativement leur taux d'erreurs, mais aucune différence n'est observée pour leur TR qui reste constant. Enfin, concernant le test « Dots », seuls les taux d'erreurs diminuent significativement dans cette tranche d'âge, cette dernière épreuve étant encore difficile pour les plus jeunes. Diamond et al. (2007) ont réalisé une adaptation de l'épreuve « Dots » pour des enfants d'âge préscolaire, impliquant des stimuli plus familiers et faciles à différencier (des cœurs et des fleurs à la place des cercles) (figure 6). Dans cette version, à 5 ans on observe environ 70% de réussites (taux d'erreurs) à la condition incongruente, ce qui confirme qu'entre 4 et 5 ans, les enfants deviennent davantage capables d'inhiber une réponse motrice automatisée (Diamond et al., 2007).

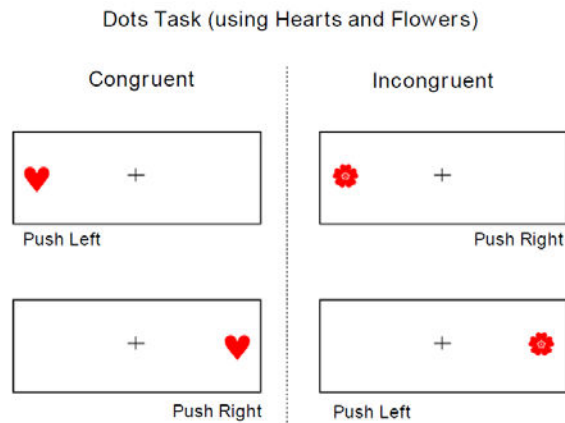


Figure 6. Illustrations de l'adaptation de la tâche « Dots test » spécialement conçue pour des jeunes enfants de 3 à 6 ans extraite de Diamond et al. (2007). Cette version a le même principe que l'épreuve « Dots » (Davidson et al., 2006).

Enfin, d'autres épreuves d'inhibition motrice comme « Hand Game », où les enfants doivent réaliser des gestes manuels en contradiction avec le modèle présenté (e.g. faire un poing quand l'expérimentateur pointe avec le doigt et vice-versa) connaissent une progression importante entre 3 et 5 ans. L'amélioration des performances pour ces épreuves d'inhibition motrice est relativement rapide au cours des années préscolaires.

Les épreuves d'inhibition cognitive sont associées à des progressions plus lentes et longues au cours des années préscolaires-scolaires, leur émergence s'appuyant sur la base de capacités de contrôles plus simples (Carlson & Moses, 2001 ; Welsh, Pennington & Groisser, 1991). Elles

impliquent le contrôle d'une réponse, règle ou d'un comportement précédemment intégré qui devient automatisé et dont le sujet doit se désengager afin de pouvoir activer une nouvelle réponse adaptée à la situation (Carlson & Moses, 2001 ; Diamond et al., 2002 ; Espy & Bull, 2005). Les épreuves de type « Stroop » constituent un « gold standard » d'évaluation des capacités d'inhibition cognitive. Dans la version classique pour enfants lecteurs et adultes, les sujets doivent dénommer la couleur de l'encre avec laquelle des mots désignent des couleurs. La difficulté de cette épreuve réside dans le fait que dans la condition d'interférence, les sujets doivent inhiber la tendance automatisée de lire le mot au profit de la dénomination de la couleur de l'encre. D'autres versions adaptées aux enfants prélecteurs impliquent un conflit cognitif d'ordre sémantique. C'est le cas pour l'épreuve « Jour/Nuit » (Gerstadt, Hong & Diamond, 1994) où l'expérimentateur présente à l'enfant deux cartes, l'une représentant un soleil sur fond blanc et la seconde une lune et des étoiles sur fond noir. La consigne donnée aux enfants est de dire « jour » quand la carte noire est présentée et « nuit » quand la carte blanche est présentée. Cette tâche suscite des réponses conflictuelles entre ce que l'enfant voit et reconnaît et entre la réponse correcte qui implique un contenu contradictoire d'un point de vue perceptif et sémantique. En termes cognitifs, cette tâche implique donc à la fois de maintenir en mémoire deux règles mais aussi d'inhiber une réponse prépotente fortement conditionnée par l'association sémantique soleil-jour/ lune-nuit. Le pourcentage d'enfants réussissant cette épreuve augmente rapidement entre 3 et 6 ans (entre 70% et 85% des réussites) mais continue de progresser jusqu'à 7 ans (Gerstadt et al., 1994). Des résultats similaires ont été rapportés par Carlson (2005) et Simpson & Riggs (2005).

2.1.2 L'inhibition motrice et cognitive à l'âge scolaire

Les capacités d'inhibition après l'âge préscolaire auraient un rythme de développement plus lent avec toutefois des progressions importantes jusqu'à environ 8/9 ans puis beaucoup plus faibles jusqu'à la fin de l'enfance voire le début de l'adolescence (entre 12 et 14 ans) (Bunge, Dudukovic, Thomason, Vaidya, Gabrieli, 2002 ; Durston, Thomas, Yang, Ulug, Zimmerman & Casey, 2002 ; Romine & Reynolds, 2005). Trois études transversales couvrant de larges périodes développementales (allant de 4/7 ans jusqu'à l'adolescence ou l'âge adulte) ont apporté des précisions concernant le rythme de progression des capacités d'inhibition (Davidson et al., 2006 ; Huizinga et al., 2006 ; Wright, Waterman, Prescott,

Murdoch-Eaton, 2003). Dans l'étude de Huizinga et al. (2006), les sujets âgés de 7 à 21 ans étaient testés sur trois épreuves d'inhibition sous un versant moteur (« Stop signal ») et des épreuves d'inhibition d'interférences de type « Eriksen Flanker task » et de type « Stroop ». Dans la tâche de « Stop Signal » (adaptée de Van Boxtel, Van der Molen, Jennings & Brunia, 2001), les sujets doivent répondre le plus vite possible en appuyant sur un bouton gauche ou droit dès qu'ils voient, sur l'écran, une flèche pointant à gauche ou à droite. Pour 25% des cas la couleur de la flèche change, ce qui signifie qu'ils ne doivent pas appuyer (inhiber leur réponse). Dans la tâche « Eriksen Flanker », les sujets doivent répondre à gauche ou à droite selon la direction d'un stimulus cible placé au milieu de distracteurs. Ainsi, la flèche est placée au milieu d'autres flèches qui pointent dans la même direction (i.e. →→→→→ ou ←←←←←; condition congruente) où dans la direction opposée (i.e., →→←←→→ ou ←←→→←←; condition incongruente). Les résultats montrent que ces trois tâches ont des trajectoires développementales différentes, avec une progression très rapide jusqu'à l'âge de 11 ans pour la tâche d'inhibition simple (« Stop signal ») et pour la tâche de type « Flanker ». A l'inverse, on observe des progrès modestes jusqu'à la fin de l'adolescence à la tâche de type « stroop » (Huizinga et al., 2006). Plus précisément, les résultats ont montré que, selon la variable dépendante prise en compte, les progressions développementales ne sont pas identiques. Ainsi, le nombre d'erreurs aux épreuves d'inhibition diminue significativement entre 7 et 11 ans à l'inverse des TR qui ne connaissent pas de changements aussi importants (Huizinga et al., 2006). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Davidson et al. (2006) chez des enfants de 6 à 13 ans où le taux d'erreurs aux épreuves d'inhibition motrice (arrows, dots) diminue rapidement avec l'âge alors que des améliorations plus modestes sont constatées pour les TR.

Enfin, l'étude de Wright et al. (2003) s'est intéressée aux capacités d'inhibition cognitive sur un versant sémantique chez des enfants de 3 à 16 ans à l'aide d'une version du Stroop adaptée aux enfants pré-lecteurs. Dans la condition interférente de cette épreuve, les enfants doivent inhiber une réponse automatisée au profit d'une réponse contingente. Des dessins typiques et modifiés d'animaux sont présentés à l'enfant selon trois conditions : une condition congruente avec des images classiques d'animaux, une condition contrôle qui contient les mêmes animaux dont la tête a été remplacée par un autre stimulus (e.g. un visage humain caricaturé ou bien une forme géométrique) et une condition incongruente qui des animaux dont la tête et le corps diffèrent (e.g., un corps de vache et une tête de cochon). La consigne donnée à

l'enfant est de nommer l'animal sur la base de son corps. Ceci revient donc à inhiber la réponse automatisée et préférentielle basée sur l'identification de la tête des animaux (Wright et al., 2003). Les résultats soulignent de fortes progressions entre l'âge préscolaire et scolaire. Plus précisément, les TR et les taux d'erreur sont significativement plus longs et plus importants pour les items incongruents par rapports aux items congruents et aux items contrôles pour les enfants plus jeunes.

En résumé, le développement de l'inhibition repose sur un modèle hiérarchisé intégratif (Diamond, 2013) avec une efficacité progressive des processus de contrôle s'appliquant d'abord au versant moteur (suppression de la réponse motrice prépotente) puis cognitif (résistance aux interférences). Les progrès de cette composante ont lieu surtout dans les six premières années de vie et s'avèrent plus précoces que pour d'autres composantes exécutives telles que la MDT (Best et al., 2009).

2.2 Mémoire de travail

La MDT est définie comme la capacité à retenir et à manipuler mentalement des informations pendant un temps limité (Alloway, Gathercole & Pickering, 2006). Le développement de la MDT serait très graduel et linéaire au cours de l'enfance et ce jusqu'à fin de l'adolescence avec des raffinements tardifs pour les tâches de maintien et de manipulation de multiples items (Best & Miller, 2010 ; Luciana, Conklin, Hooper, Yarger, 2005).

2.2.1 La mémoire de travail à l'âge préscolaire

Le modèle de référence de la MDT (Baddeley, 2012) repose sur un fractionnement tripartite comprenant l'administrateur central et deux sous-systèmes « esclaves » : la boucle phonologique et le calepin visuo-spatial. Récemment, il a été démontré que cette même structure était observable dès l'âge de 4-6 ans (Alloway et al., 2006 ; Gathercole, Pickering, Ambridge, Wearing, 2004). Des études ont analysé précisément la nature de cette structure chez l'enfant afin de déterminer si des variations dans l'organisation selon la période développementale (entre 4/6 ans et 11/15 ans) pouvaient être observées (Alloway et al., 2006 ; Gathercole et al., 2004). Utilisant une méthode statistique d'analyse factorielle confirmatoire, ces études ont montré que, dès l'âge de 4 ans, la mémoire à court terme verbale, la mémoire à

court terme visuo-spatiale et la composante exécutive (administrateur central) se distinguaient (Alloway et al., 2006 ; Garon et al., 2008 ; Gathercole et al., 2004). Néanmoins, malgré cette organisation en processus différenciés dès l'âge préscolaire ne serait pas synchrone. Ainsi, la mémoire à court terme (verbale ou visuo-spatiale) émergerait de façon très précoce avec un rythme de développement initial plus rapide que les capacités de « mise à jour » ou de manipulation active de l'information en mémoire (Garon et al., 2008 ; Pelphrey et al., 2004).

Des études transversales et micro-longitudinales ont montré que les capacités de rétention temporaire des informations en mémoire existent dès 6 mois (Pelphrey & Reznick, 2003) et s'améliorent significativement entre 9 et 12 mois (Diamond & Doar, 1989). Avant 3-4 ans, les enfants utiliseraient majoritairement la rétention passive des informations en mémoire à court terme sans recourir à une stratégie de répétition permettant de prolonger le temps de stockage et le nombre d'informations retenues (Gathercole, Adams & Hitch, 1994). L'administrateur central serait encore trop immature pour pouvoir être complètement opérant dans des tâches plus complexes où une rétention et une manipulation active de l'information seraient demandées (Koppenol-Gonzalez, Bouwmeester, Vermunt, 2012). Les tâches proposées avant 4 ans concernent principalement des épreuves d'empan à l'endroit (empan de chiffres ou mots et empan visuo-spatial) qui permettent d'évaluer l'efficacité de la boucle phonologique (Davis & Pratt, 1995) et du calepin visuo-spatial (Kemps, De Rammelaere, Desmet, 2000). Dans ces tâches, on présente aux enfants une série limitée d'items (mots, chiffres ou stimuli visuels) à rappeler ensuite dans l'ordre de présentation (Bull, Espy & Senn, 2004 ; Davis & Pratt, 1995 ; Kemps et al., 2000). L'aspect visuo-spatial est évalué généralement avec des tâches de type « corsi blocs » où l'expérimentateur pointe une série de blocs (petits carrés) disposés aléatoirement sur une planche puis demande à l'enfant de rappeler la même séquence (voir Kemp et al., 2000 pour une variante des tâches de mémoire à court terme visuo-spatial). L'aspect verbal est évalué sous le même principe avec des chiffres ou des mots présentés oralement (Bull et al., 2004). Une augmentation significative du nombre d'items rappelé est observée entre 3 et 5 ans dans les deux modalités (Garon et al., 2008). Les performances en mémoire à court terme visuo-spatiale seraient plus limitées chez les jeunes enfants car elles solliciteraient davantage l'administrateur central (encodage spatial des stimuli, même pour le rappel dans l'ordre des items simples) pour devenir plus autonomes après 6 ans (Alloway et al., 2006). En effet, après cet âge, différentes stratégies de mémorisation spatiale immédiate pourraient être générées tel qu'un recodage phonologique du matériel visuel. Ceci permettrait

aux enfants d'activer également la boucle phonologique et d'améliorer ainsi leur performances à travers la répétition subvocale (Hitch, Halliday, Schaafstal & Schraagen, 1988 ; Gathercole et al., 2004). La manipulation de l'information en mémoire qui fait appel à des processus d'inhibition (Diamond et al., 2002) aurait un développement légèrement plus tardif aux alentours de 4-5 ans (Best & Miller, 2010 ; Garon et al., 2008 ; Gathercole et al., 2004). Une augmentation de l'empan endroit est observée, passant en moyenne de 4-5 items à 3 ans à 6-7 items à 5 ans (Hongwanishkul, Happaney, Lee, & Zelazo, 2005).

L'adaptation du test d'empan de chiffres ou de mots à l'envers (Davis & Pratt, 1996) reprend le principe de répétition inversée d'une séquence d'items donnée oralement en ajoutant un contexte ludique pour les plus jeunes (Carlson, Moses, Breton, 2002 ; Carlson, 2005). Dans ce type d'épreuves, une poupée est présentée aux enfants en leur expliquant qu'il s'agit d'un « jeu bête » où il faut répéter à l'envers tout ce que la poupée va dire, l'empan maximum allant jusqu'à 4 items. Les performances s'accroissent entre 3 et 5 ans et les enfants passent d'un empan à 1 item (1.58) environ à un empan à quasiment 3 items (2.8). Les progrès développementaux en MDT se poursuivent à un rythme important jusqu'à fin de l'adolescence, suivant une courbe développementale linéaire et progressive mais plus tardive que celle observée pour les capacités d'inhibition (Luciana et al., 2005).

2.2.2 La mémoire de travail à l'âge scolaire

Les tâches standards d'empan (chiffres, mots, corsi blocs) utilisées aussi chez l'enfant plus âgé (e.g. sub-test « empan de chiffres » du WISC IV ou bien Corsi blocs de la BEM-144, voir illustration figure 7) fournissent des informations spécifiques par rapport à l'efficacité des processus de rétention et de manipulation de l'information en mémoire sans trop de contraintes exécutives externes (Best & Miller, 2010). En effet, il est admis que la complexité de la tâche, non seulement en termes de quantité d'informations à retenir mais également en termes de charge exécutive impliquée (inhibition, flexibilité cognitive, élaboration d'une stratégie), la modalité de présentation et le délai du rappel (immédiat ou quelques secondes après) peuvent influencer la trajectoire du développement de la MDT (Best et al., 2009).

Partie 1. Fonctions exécutives : structure, développement et vulnérabilité précoce


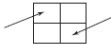
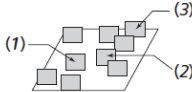
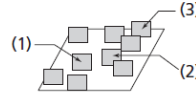
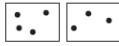
Type of STM	Method	Examples of stimuli ^a	Correct response
Phonological	Digit span	8 ... 5 ... 2	"8 ... 5 ... 2"
	Recall of words	<i>chin ... led ... bag</i>	"chin ... led ... bag"
	Nonword repetition	<i>woogalamic</i>	"woogalamic"
Visuospatial	Pattern recall		
	Corsi blocks		
Working memory/ executive processes	Listening span	<i>Oranges live in water</i> <i>Pigs have curly tails</i>	"no" "yes ... water, tails"
	Counting span		"4,3"
	Backward digit span	9 ... 2 ... 5	"5,2,9"

Figure 7. Illustration des tâches classiques de mémoire à court terme et de MDT verbale et visuo-spatiale (extrait et adapté de Gathercole, 1999).

Chez l'enfant d'âge scolaire et chez l'adolescent, une grande variété d'épreuves a été utilisée avec des caractéristiques très variées (Huizinga et al., 2006 ; Luciana et al., 2005 ; Luna et al., 2004). Par exemple, le test « Running Memory » (adapté de Kramer, Larish & Strayer, 1995) requiert la mémorisation associative de paires d'images (animaux-fruits) pour ensuite décider si les paires présentées après quelques secondes correspondent bien aux premières paires d'images associées (e.g. chat – pomme ?) (Huizinga et al., 2006). Ce type de test de MDT atteint un niveau équivalent à celui observé chez l'adulte entre 11 et 15 ans (Huizinga et al., 2006) alors que d'autres tests nécessitant l'élaboration de stratégie(s) (en parallèle des contraintes de manipulation de l'information en mémoire) atteignent un niveau optimal autour de 18-20 ans (Luciana et al., 2005). C'est le cas de la tâche « Spatial self-ordered search » de la batterie d'examen neuropsychologique CANTAB (Cambridge Cognition, 2004). Ici, il s'agit de faire une recherche spatiale organisée afin de retrouver des images cachées parmi un ensemble de stimuli. Pour réussir, les sujets doivent impérativement élaborer une stratégie de recherche efficace en même temps qu'ils mettent à jour les localisations des images déjà retrouvées (Luciana et al., 2005).

En résumé, les études transversales présentées ci-dessus font part d'une augmentation progressive et linéaire des capacités de MDT jusqu'à fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Une période charnière dans le développement de ces capacités est décrite aux alentours de 6-7 ans où il y aurait une consolidation plus importante des capacités de mémorisation à court terme en parallèle d'une émergence progressive mais solide des

capacités de mise à jour (Best et al., 2009). Cette période développementale est également cruciale pour le développement des FE plus complexes telles que la flexibilité cognitive.

2.3 La Flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive appelée aussi capacité de « shifting/switching » permet de basculer de façon adaptative entre plusieurs représentations, tâches, stratégies ou comportements (Chevalier, 2010 ; Jacques & Zelazo, 2005). Elle est décrite comme la composante exécutive la plus complexe car elle serait sous-tendue par plusieurs processus exécutifs (Cragg & Chevalier, 2012 ; Diamond, 2013). Parmi ces processus, l'inhibition serait nécessaire pour court-circuiter ou supprimer des réponses devenues non pertinentes et la MDT serait requise pour la mise à jour des informations (Chevalier, Sheffield, Nelson, Clark, Wiebe, 2012 ; Diamond, 2013). Cependant, la flexibilité cognitive ne se résume pas à l'action conjointe de ces deux processus car elle implique également une composante relative au « switching » lui-même, c'est-à-dire, une capacité consistant à « basculer » vers une nouvelle réponse pertinente (Chevalier & Blaye, 2009, Cragg & Chevalier, 2012). Les capacités de flexibilité cognitive connaîtraient une progression importante entre l'âge préscolaire et scolaire (Best & Miller, 2010). Nous proposons de présenter les progrès caractéristiques de chacune de ces périodes développementales à travers les modèles théoriques de référence.

2.3.1 La flexibilité cognitive à l'âge préscolaire

Chez l'enfant d'âge préscolaire, la flexibilité cognitive est habituellement évaluée à l'aide de l'épreuve de classement de cartes « Dimensional Change Card Sort » (DCCS) (Frye, Zelazo & Palfai, 1995 ; Zelazo, Müller, Frye & Marcovitch, 2003, voir illustration figure 8). Dans cette tâche, on présente à l'enfant deux types de cartes cibles (*target cards*) (e.g. un lapin bleu et un bateau rouge) qui varient selon deux dimensions (e.g. couleur et forme). L'épreuve consiste, dans une première phase (« phase pré-switch »), à classer des cartes tests bidimensionnelles (*sorting cards*) (e.g. un lapin rouge et un bateau bleu) selon une dimension (e.g. la couleur : « si c'est rouge, tu le mets ici et si c'est bleu tu le mets là »). Dans la deuxième phase (« phase post-switch »), il s'agira de classer les cartes tests selon l'autre dimension (e.g. la forme : « Si c'est un lapin tu le mets ici et si c'est un bateau tu le mets là ») (Zelazo et al., 2003).

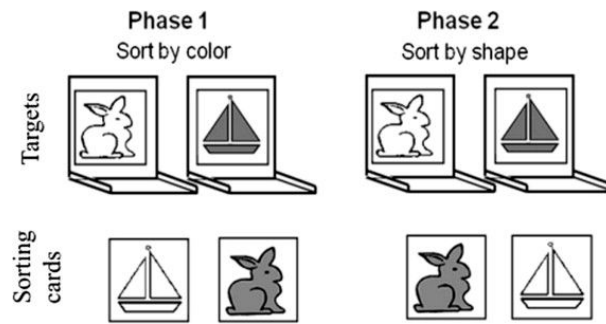


Figure 8. Exemple illustrant la version standard du Dimension Change Card Sort (DCCS) extraite de Hanania (2010).

Dans le DCCS standard, le pattern de performances typiquement observé avant l'âge de 4 ans est caractérisé par des échecs en phase post-switch où les enfants continuent à classer les cartes tests selon l'ancien critère (e.g. couleur) malgré un rappel explicite du critère de tri à chaque essai (Hongwanishkul et al., 2005 ; Jacques & Zelazo, 2005 ; Kirkham, Cruess & Diamond, 2003). Ainsi, malgré une connaissance explicite des règles, les sujets persévèrent dans l'utilisation du critère précédent bien qu'il ne soit plus pertinent (Zelazo et al., 2003). Entre 4 et 5 ans, les enfants réussissent à basculer vers la nouvelle règle et atteignent des performances plafond (Garon et al., 2008 ; Hongwanishkul et al., 2005).

Plusieurs modèles fournissent un cadre conceptuel aux processus cognitifs en jeu dans l'émergence de la flexibilité cognitive entre 3 et 5 ans (Zelazo et al., 2003). Selon la théorie de la complexité et du contrôle cognitif proposée par Zelazo (Zelazo & Frye, 1998 ; Zelazo et al., 2003) pour que l'enfant soit capable de changer de façon souple entre deux règles simples, il doit d'abord être en mesure d'organiser ces règles simples en règles plus complexes, c'est-à-dire il doit pouvoir les emboîter de façon hiérarchisée. Le développement des capacités initiales de flexibilité cognitive reposerait donc sur la complexification des capacités de raisonnement causal à partir de règles conditionnelles de type si-alors (Zelazo et al., 2003). A 3 ans, les enfants seraient ainsi capables d'utiliser une paire des règles simples (par exemple mettre le rouge avec le rouge et le bleu avec le bleu : « *si c'est un lapin rouge alors je le mets avec le bateau rouge, et si c'est un bateau bleu, je le mets avec le lapin bleu* »), à condition que celles-ci ne rentrent pas en conflit. En phase post-switch, où les règles deviennent conflictuelles, l'enfant doit disposer d'une règle hiérarchisée de « haut niveau » (*higher-order rule*) qui lui permette de sélectionner et basculer vers la règle pertinente (Zelazo et al., 2003). Ce n'est qu'à partir de 4 ans que les enfants pourraient manipuler ce système de règles complexes. Les erreurs observées chez les plus jeunes seraient liées à l'utilisation d'une

stratégie « par défaut » consistant à sélectionner la règle déjà activée lors de la phase pré-switch (Zelazo et al., 2003).

Munakata (2001) propose une théorie alternative mettant en avant le rôle des représentations graduées (voir également Morton & Munakata, 2002). Selon cette perspective, les représentations des règles, actions ou objets en mémoire ne seraient pas en tout ou rien mais au contraire, graduées en fonction de leur niveau d'activation neuronale. Ainsi, cette théorie distingue les représentations latentes (liées à l'activité des zones corticales postérieures) qui resteraient fortement activées pendant et après le traitement d'un stimulus et les représentations actives (liées à l'activité du cortex préfrontal) qui demanderait un traitement coûteux et conscient (Morton & Munakata, 2002). Les représentations actives seraient ainsi très dépendantes de la maturation progressive des structures préfrontales notamment entre 3 et 5 ans où se produirait une augmentation du rapport de force entre les représentations actives et latentes (Chevalier & Blaye, 2009 ; Munakata, 2001). L'échec des plus jeunes serait dû à un défaut dans la capacité à maintenir en mémoire de façon active la règle nouvelle (cette nouvelle représentation n'étant pas suffisamment forte pour s'exprimer) ce qui provoquerait une réponse basée sur la représentation latente non pertinente mais préalablement renforcée au cours des différents essais de la phase pré-switch (Munakata, 2001). Cette interprétation théorique est donc basée sur l'efficacité des processus de maintien actif de l'information en MDT et du rapport de force entre les différents niveaux d'activation. Contrairement à cette perspective, la théorie de l'inertie attentionnelle (Diamond, Carlson & Beck, 2005 ; Kirkham, Cruess & Diamond, 2003) postule que les erreurs des enfants de moins de 4 ans dans la phase post-switch proviendraient du fait qu'ils ne réussissent pas à désengager leur attention du stimulus-réponse précédent (pré-switch) révélant ainsi des mécanismes d'inhibition immatures.

2.3.2 La flexibilité cognitive à l'âge scolaire

La flexibilité cognitive connaît de très larges progrès jusqu'à l'adolescence (Davidson et al., 2006 ; Diamond, 2013 ; Huizinga & van der Molen, 2007 ; Huizinga et al., 2006 ; Lehto et al., 2003). Le type d'épreuve le plus utilisé pour des enfants d'âge scolaire correspond au paradigme de *task-switching* (Meiran, 1996) qui requiert d'alterner, à plusieurs reprises, entre deux tâches sur la base d'*indices externes* (e.g. une couleur, une forme, une localisation spatiale). Généralement, les épreuves nécessitant de réaliser ce *task-switching* (aussi appelées

«blocs d'essai mixtes») demandent d'alterner entre les critères successivement (par exemple, appuyer sur un côté pour un stimulus A et de l'autre côté pour un stimulus B) contrairement au DCCS standard qui demande de basculer vers une nouvelle représentation une seule fois en phase post-switch (Chevalier, 2010 ; Zelazo, 2003). La difficulté des tâches «task-switching» serait expliquée, entre autres, par la théorie du fonctionnement cognitif général «All-or-none theory» de Diamond (2009). Cette théorie propose un mode de fonctionnement cérébral et cognitif qui serait par défaut général et automatique. Néanmoins, ce dernier peut être modulé par le biais d'un contrôle conscient mais coûteux pour s'adapter aux contingences environnementales. Ce contrôle serait plus facile à appliquer une seule fois pour tous les essais (changer de la règle *couleur* à la règle *forme* en une fois) plutôt que plusieurs fois en fonction des indices externes. En d'autres termes, ces tâches de «task-switching» seraient difficiles car le sujet doit «faire et défaire l'inhibition appliquée pour surmonter l'inertie attentionnelle» (Diamond, 2009). Par ailleurs, le fait de devoir se baser sur des indices externes (sans consigne explicite de l'expérimentateur) implique que le sujet doit inférer les règles et se fixer un but à atteindre (Chevalier, 2010).

Parmi les épreuves de *task-switching* évaluant ces contraintes en flexibilité cognitive chez des enfants d'âge scolaire se trouve la version avancée du DCCS (Zelazo, 2003). Cette version est proposée aux enfants qui réussissent la version standard DCCS. Deux cartes présentées dans la version standard sont réintroduites ainsi que deux nouvelles cartes similaires mais comportant des bords noirs épais qui servent d'indice externe pour indiquer un nouveau critère de classement (e.g. « S'il y a un bord noir, alors tu fais le jeu de la couleur ; et s'il n'y a pas de bord noir tu fais le jeu de la forme »). L'enfant doit basculer d'une règle à une autre successivement en fonction de cet indice externe (Zelazo, 2003; voir figure 9).

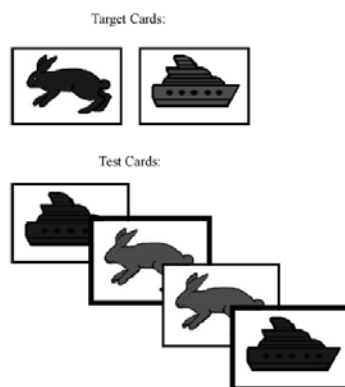


Figure 9. Exemple schématique de la version DCCS avancée en utilisant un indice basé sur la présence ou l'absence d'un bord noir épais sur les cartes tests (extrait de Hongwanishkul et al., 2005).

La progression à cette épreuve est plus longue avec un taux de réussite de 40 à 60% pour des enfants de 5 à 6 ans (Carlson, 2005; Chevalier & Blaye, 2009 ; Hongwanishkul et al., 2005). Les performances augmentent de façon importante entre 6 et 9 ans avec un taux de réussite proche de 85% (Chevalier & Blaye, 2009). Selon Carlson (2005), cette version mettrait en jeu une coordination des mécanismes d'inhibition et de MDT qui seraient encore immatures avant 5-6 ans. De plus, dans ce type d'épreuve, l'enfant doit déterminer la tâche à effectuer en fonction des indices externes (e.g. se fixer un but à accomplir) puis la maintenir activement en MDT pendant toute la durée du test (Chevalier, 2010 ; Cragg & Chevalier, 2012 ; Snyder & Munakata, 2010). L'établissement d'un but à accomplir (*goal setting*) serait dépendant des capacités grandissantes en MDT verbale et notamment du développement du langage interne (Chevalier, 2010). Ainsi, le langage interne servirait à traduire en représentations verbales les indices visuels externes sur lesquels le sujet doit se baser pour passer d'une action à l'autre. Avant 6-7 ans, il est probable que la traduction des indices externes (abstraites et peu transparents, c'est-à-dire n'ayant pas de rapport direct objectif avec la tâche à accomplir) en labels et consignes verbales soit difficile et l'établissement d'un but clair de la tâche peut donc être fortement perturbé.

III. BASES CEREBRALES DES FONCTIONS EXECUTIVES CHEZ L'ENFANT

La maturation cérébrale au cours de l'enfance n'est pas un processus synchrone. Les régions qui sous-tendent les fonctions primaires (sensorielles), telles que le cortex occipital, connaissent une maturation plus précoce en comparaison aux aires associatives, comme le cortex frontal et préfrontal (CPF), qui ont maturation plus tardive et longue (Gogtay et al., 2004). Les études en neuroimagerie soulignent que les changements de pattern d'activation au cours du développement connaissent une spécialisation progressive des réseaux avec moins d'activations diffuses et plus d'activations focales ce qui s'accompagne d'un raffinement du fonctionnement neurocognitif (Brown, Petersen & Schlaggar, 2006 ; Durston et al., 2006). La maturation progressive du cortex frontal et préfrontal a été décrite comme ayant un rôle fondamental dans le développement des FE (Casey, Galvan, Hare, 2005) bien que d'autres structures telles que les réseaux fronto-parietaux (Klingberg, 2006) et fronto-striataux (Durston et al., 2002 ; Liston et al., 2006) et les régions sous-corticales (e.g. ganglions de la base) (Rubia et al., 2006) semblent également jouer un rôle dans l'expression de ces capacités.

Dans cette sous-partie, nous décrivons les bases cérébrales de l'inhibition, la MDT et la flexibilité cognitive chez l'enfant.

1. Bases cérébrales de l'inhibition, de la MDT et de la flexibilité cognitive

Les études en neuroimagerie fonctionnelle (IRMf) ont montré une activation plus importante dans des régions préfrontales et pariétales chez des enfants en comparaison à des adultes lors de tâches d'inhibition motrice de type go/no-go (Durston et al., 2002 ; 2006). L'étude de Durston et al. (2002) a utilisé un paradigme en IRMf qui évaluait les effets du degré d'interférence sur les processus neuronaux d'inhibition motrice chez des enfants âgés de 8 ans en comparaison aux adultes. Le degré d'interférence était manipulé avec le nombre d'essai « go » présentés avant l'apparition de l'essai « no-go » à inhiber. Les essais « no-go » activaient, aussi bien chez les enfants que chez les adultes, des régions du CPF ventral et dorsolatéral et du cortex pariétal droit. Néanmoins, le degré d'activation de ces régions et en particulier du CPF ventral était plus important pour les enfants indépendamment du nombre d'essais « go » précédents le stimulus cible à inhiber. Ces résultats soulignent l'importance de la maturation du circuit fronto-striatal ventral pour les capacités d'inhibition motrice (Durston et al., 2002).

Les structures préfrontales montrent également des changements dans le pattern d'activation lors d'épreuves exécutives verbales telles que le test d'interférence couleur-mot de Stroop. Adleman et al. (2002) ont proposé cette tâche, sous IRMf, à des enfants âgés de 7 à 11 ans, des adolescents de 12 à 16 ans et un groupe d'adultes. Les résultats indiquent une augmentation des activations préfrontales avec l'âge notamment dans le CPF latéral gauche mais aussi au niveau du cortex pariétal latéral et occipito-pariétal ainsi que du cortex cingulaire. Plus précisément, l'activité dans le CPF latéral et dans le cortex cingulaire antérieur augmente de façon linéaire avec l'âge et devient de plus en plus ciblée, ce qui suggère un recrutement plus spécialisé pour les enfants les plus âgés et les adolescents. Cette spécialisation va de pair avec une augmentation significative de l'efficacité à inhiber des interférences (Adleman et al., 2002). Ainsi, les régions préfrontales ont un poids crucial dans le développement des capacités d'inhibition bien que les structures et réseaux pariétaux s'avèrent également nécessaires (Casey et al., 2005).

Récemment, des études ont démontré que la connectivité cérébrale notamment dans le réseau fronto-striatal, était significativement associée aux capacités de contrôle inhibiteur

(Liston et al., 2006). Proposant à un groupe de sujets âgés de 7 à 31 ans une épreuve classique de go/no-go et à l'aide de l'imagerie de diffusion (DTI)², les chercheurs ont montré que la diffusion dans les faisceaux fronto-striataux augmente avec l'âge en même temps que les performances, notamment en termes de TR (voir figure 10).

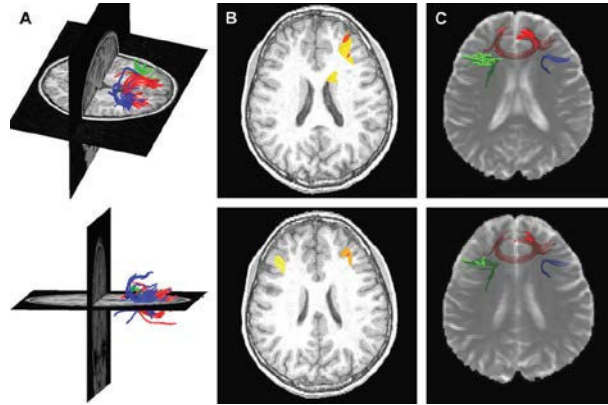


Figure 10. Résultats DTI des réseaux fronto-striataux chez un sujet typique. (A) Images tridimensionnelles des réseaux fronto-striataux superposées sur une image T1 en IRM anatomique pour un sujet typique. Les tractes bleu, vert et rouge sont dérivés des points d'origine dans le CPF latéral droit, gauche et médian respectivement. (B) Activations en IRMf en utilisant la même épreuve go/no-go chez un sujet d'âge équivalent. Les activations observées sont adjacentes aux tractes représentés en (C). (C) Fibres fronto-striatales superposées sur une image T2 IRM anatomique sur le même sujet typique. (figure extraite de Liston et al., 2006).

Comme présenté dans la figure 10, les fibres de la substance blanche des régions préfrontales superposées aux images en IRMf pendant la tâche de go/no-go sont adjacentes aux régions corticales significativement activées chez l'enfant. Les réseaux fronto-striataux représentés ci-dessus seraient ainsi impliqués dans la maturation du contrôle inhibiteur (Liston et al., 2006). Le DTI a été utilisé chez l'enfant avec des tâches de MDT notamment visuo-spatiale et des études récentes, encore peu nombreuses, ont constaté également que la maturation des réseaux de fibres corticales est corrélée aux meilleures performances dans des tests de MDT (Klingberg, 2006 ; Nagy, Westerbeg, Klingberg, 2004). Dans l'étude de Nagy et al., 2004, réalisée auprès d'enfants entre 8 et 18 ans, les résultats montrent qu'il existe une corrélation significative entre les performances à la tâche de MDT visuo-spatiale et le degré d'anisotropie

² Le DTI offre des données sur la connectivité neuronale et est sensible aux changements neuroanatomiques et de myélinisation dans la microstructure de la substance blanche (Watts, Liston, Niogi, Ulug, 2003). Elle est basée sur le fait que la diffusion de l'eau dans la substance blanche est anisotrope, c'est-à-dire qu'elle va plus vite le long des axones que perpendiculairement à eux. Le degré d'anisotropie (*Fractional anisotropy*) correspond à la vitesse de diffusion de l'eau le long des fibres et celui-ci augmente avec l'âge. Ainsi, des degrés d'anisotropie élevés sont attribués à plus de myélinisation des fibres axonales et donc à plus de maturité neuronale (Klingberg, 2006).

dans le lobe frontal gauche et dans les régions supérieures fronto-parietales (Nagy et al., 2004). Ces résultats rejoignent ceux décrits par Klingberg (2006), qui souligne un rôle important de la substance blanche des régions fronto-parietales ayant un développement progressif jusqu'à fin de l'adolescence. Ainsi, tout comme le contrôle cognitif (Liston et al., 2006), le développement de la MDT au cours de l'enfance serait sous-tendu par la maturation progressive des réseaux de fibres de la substance blanche, notamment des réseaux fronto-striataux (Klingberg, 2006 ; Nagy et al., 2004 ; Olesen, Nagy, Westerberg, Klingberg, 2003).

Les données chez l'enfant d'âge préscolaire font état d'une implication précoce des régions préfrontales inférieures bilatérales lors des essais *post-switch* de la version standard du DCCS (Moriguchi & Hiraki, 2009). Ainsi, contrairement aux enfants de 5 ans qui réussissaient la phase *post-switch* et montraient une activation du CPF, les enfants de 3 ans produisaient des erreurs persévératives et activaient préférentiellement des régions postérieures diffuses. Le rôle crucial du CPF inférieur dans la réussite à cette tâche a été récemment confirmé par une étude longitudinale auprès d'enfants de 3 à 4 ans (Moriguchi et Hiraki, 2011). Les résultats mettent en évidence une augmentation significative des activations du CPF inférieur entre 3 et 4 ans en lien avec les améliorations des performances à la phase *post-switch*. D'autres études ont exploré la flexibilité cognitive en utilisant des paradigmes plus complexes. L'étude de Morton, Bosma et Ansari (2009) réalisée en IRMf chez l'enfant de 12 ans, révèle une association entre la flexibilité cognitive dans un paradigme de shifting dimensionnel et l'activation d'un réseau de régions corticales incluant le CPF dorsolatéral, la jonction frontale inférieure et le cortex pariétal supérieur. Plus particulièrement, le CPF dorsolatéral serait important pour l'élaboration des représentations de « haut niveau », l'anticipation des stratégies et la gestion des buts à atteindre (Diamond, 2013 ; Miller & Cohen, 2001). Par ailleurs, le cortex pariétal supérieur, également impliqué dans la résolution de cette tâche (Morton et al., 2009), semble associé à des tâches plus simples de flexibilité motrice où le sujet doit réaliser un *shifting* attentionnel visuo-spatial (Casey et al., 2004).

En conclusion, le développement des FE est sous-tendu par la maturation de réseaux fronto-striataux, fronto-parietaux et fronto-temporaux recrutés de façon de plus en plus spécialisée avec l'âge. Enfin, compte tenu de la maturation très progressive des structures préfrontales impliquées dans les FE, nous pouvons nous interroger sur l'impact des lésions cérébrales survenues avant la spécialisation de ces régions.

IV. VULNERABILITE NEUROLOGIQUE PRECOCE ET DEVELOPPEMENT DES FONCTIONS EXECUTIVES

*« Neural plasticity is not without limits, comparable to the process of building a house, brain development must be framed on a sturdy foundation in order to remain structurally sound »
(Kolb, 1995)*

La maturation cérébrale n'étant pas linéaire, elle est caractérisée par une série de processus programmés de croissance neuronale mais également d'élagage des connexions synaptiques non utiles ou non utilisées à des périodes précises du développement (Anderson et al., 2011 ; Kolb, Gibb & Gorny, 2000). Chez le sujet sain, cette maturation reste dynamique tout au long du développement et est ainsi caractérisée par une plasticité neuronale permettant de répondre de façon adaptative aux facteurs environnementaux. Néanmoins, les limites de cette plasticité lorsque le cerveau immature est exposé à des risques neurologiques qui le rendent vulnérable demeurent beaucoup moins bien connues (Anderson et al., 2011). Plus précisément, lorsque ces risques surviennent très précocement, notamment pendant la période pré-péri-ou néonatale, la programmation initiale des processus de maturation peut être particulièrement affectée compromettant ainsi leur déroulement typique ultérieur (Kolb et al., 2001 in Nelson & Luciana, 2001). Ainsi, la période autour de la naissance peut constituer un intervalle de vulnérabilité cérébrale accrue en cas de risques neurologiques pouvant se traduire par un développement atypique des capacités neurocognitives (Anderson et al., 2011). Nous présenterons dans un premier temps un récapitulatif du développement cérébral initial et de la grande vulnérabilité associée aux premiers stades de maturation neuronale (entre la période prénatale et néonatale). Dans un deuxième temps, nous nous focaliserons sur les répercussions des risques neurologiques survenus en période néonatale (risques vasculaires et immaturité cérébrale) sur le développement des FE.

1. Développement cérébral initial et vulnérabilité du cerveau immature

La période prénatale est caractérisée par une activité dynamique qui inclut des périodes de prolifération neuronale, de migration, de développement dendritique, de synaptogenèse ainsi que des processus de différenciation neuronale et d'apoptose (mort cellulaire programmée des neurones en excès). Les premières phases de neurogènes et de migration neuronale semblent déterminées génétiquement alors que les phases ultérieures de croissance et de différenciation seraient en grande partie influencées par l'environnement (Anderson et al., 2011 ; Hertz-Pannier, 1999). Le développement dendritique et la synaptogenèse constituent une phase critique pour l'établissement de la connectivité neuronale et le début de l'activité fonctionnelle cérébrale chez le fœtus, témoignant ainsi de la formation très progressive des réseaux neuronaux destinés à prendre en charge le grand éventail des capacités neurocognitives au cours de l'enfance et au delà (Selemon et Goldman-Rakic, 1988). Le développement cérébral est particulièrement dynamique lors des premiers mois de vie en suivant un calendrier postéro-antérieur qui se traduit par un rythme de maturation plus rapide des structures sous-corticales et des structures postérieures (e.g. cortex occipital) en comparaison à un rythme plus lent et progressif des structures antérieures (e.g. cortex frontal). La période néonatale est caractérisée par une importante immaturité cérébrale dans laquelle les processus de maturation des réseaux neuronaux initiés lors du troisième trimestre in-utero se poursuivent. Entre 8 mois et 2 ans, une accélération de la croissance dendritique est observée chez l'enfant sain suivie d'une première période d'élagage synaptique afin de favoriser les connexions les plus fonctionnelles (Anderson et al., 2011 ; Luciana, 2003). En l'absence d'anomalies précoces, le raffinement des connexions neuronales poursuit une spécialisation hiérarchisée tout au long de l'enfance avec des pics dans la myélinisation survenant aux alentours de 7 ans puis vers 11-12 ans suivis de progrès plus discrets jusqu'à fin de l'adolescence, début de l'âge adulte (Anderson et al., 2010, 2011).

Deux modèles ont été énoncés pour expliquer l'impact des lésions neurologiques précoces. Le principe de Kennard (1936) défend l'idée d'une *plasticité cérébrale maximale* pendant les premières étapes du développement. Néanmoins, il est aussi admis que durant les processus initiaux de maturation cérébrale, il existe des périodes « critiques » ou « sensibles » de développement en relation à des moments où les réseaux neuronaux sont le plus sensibles aux influences environnementales. Les limites de cette plasticité cérébrale ont été décrites par

Hebb (1942) qui a mis en avant le principe de *vulnérabilité cérébrale maximale* pour les lésions très précoces en lien avec le risque de dommages diffus pendant la phase de prolifération et d'organisation neuronale. Cette vulnérabilité cérébrale maximale serait fortement associée aux périodes de migration neuronale et de croissance dendritique ainsi qu'aux premiers stades de formation synaptique et de myélinisation ayant lieu entre le dernier trimestre de gestation et la naissance (Luciana, 2003 ; Spencer-Smith et Anderson, 2009). Ainsi, la période précédant la naissance et la période néonatale seraient particulièrement à risque en cas d'altération neurologique car le degré de plasticité cérébrale y serait plus faible (Luciana, 2003). Ce postulat est illustré en figure 11. Dans ce schéma, après un dommage cérébral, la plasticité varie en fonction du moment où la lésion est survenue dans la séquence développementale. Les lésions survenues pendant la petite enfance et jusqu'à l'adolescence bénéficieraient de capacités de récupération plus importantes en comparaison aux lésions survenues entre le 6^{ème} mois de gestation et la période néonatale qui seraient associées à un plus faible niveau de plasticité neuronale.

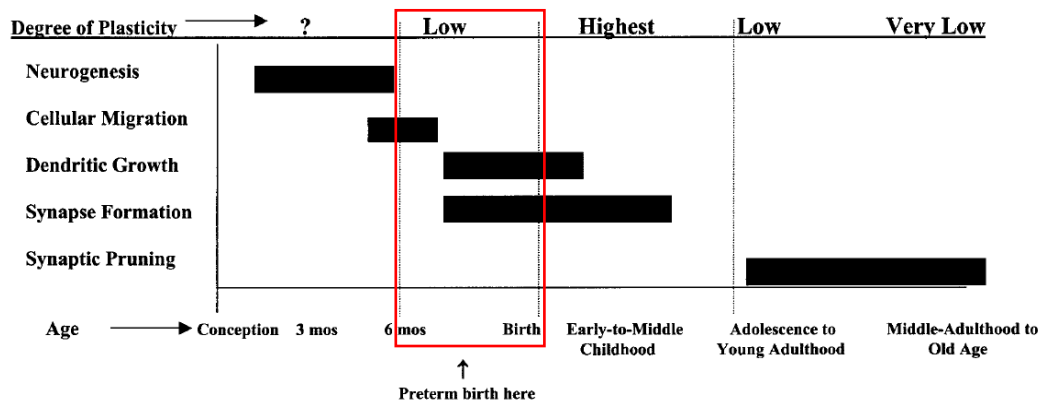


Figure 11. Représentation schématique du degré de plasticité cérébrale en fonction des stades du neurodéveloppement chez l'être humain (Adapté de Kolb, 1995 par Luciana, 2003).

Ainsi, les diverses conséquences des expositions aux risques biologiques et/ou environnementaux survenant précocement auraient des répercussions particulièrement délétères dû au fait qu'elles altéreraient la mise en place et la trajectoire de développement des fonctions cognitives (Anderson et al., 2011, Johnston, 2009 ; Kolb et al., 2008). Dans ce sens, la période pré- et néonatale constituent une période de grande vulnérabilité neurologique.

Outre le moment de survenue de la lésion cérébrale, le pronostic cognitif dépend de l'étendue de la lésion et de sa localisation mais également de la nature des capacités neurocognitives altérées et de leur niveau de développement au moment de la lésion (Anderson et al., 2011 ; Jacobs, Harvey, Anderson, 2007 ; Thomas, 2003). Les lésions focales survenues en période périnatale (accidents vasculaires focalisés) seraient associées à de meilleures capacités de récupération (Bates, Thal, Trauner, Fenson, Aram, Eisele, Nass, 1997) que les lésions diffuses survenues également très tôt (hypoxie périnatale) (Odd, Lewis, Whitelaw, Gunnell, 2009). Par ailleurs, les capacités visuo-spatiales et les capacités de mémoire épisodique auraient un moins bon pronostic après une lésion précoce (Vargha-Khadem, Salmond, Watkins, Friston, Gadian, Mishkin, 2003) que les capacités de langage (Hertz-Panier et al., 2002).

Le degré de vulnérabilité cérébrale pour des fonctions neurocognitives de haut niveau comme les FE, sous-tendues en grande partie par des structures associatives corticales frontales à développement tardif, est cependant moins bien connu (Anderson et al., 2011 ; Fox, Levitt et Nelson, 2010). Comme illustré en figure 12, la maturation du cortex préfrontal au cours de l'enfance est la plus tardive avec des processus de myélinisation et d'élagage synaptique commençant relativement plus tard par rapport aux autres régions (Giedd et al., 1999 ; Spencer-Smith & Anderson, 2009). Cette immaturité particulière des régions préfrontales pourrait accentuer les risques de séquelles face à des atteintes neurologiques pré- ou néonatales (Jacobs et al., 2007).

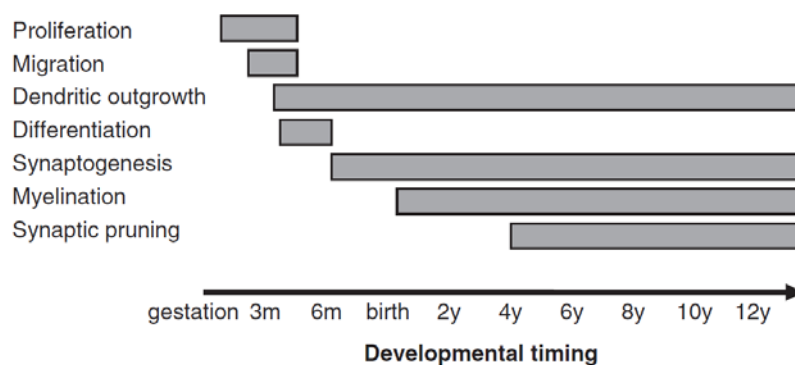


Figure 12. Schéma des processus de maturation cérébrale du cortex préfrontal chez l'enfant (extrait de Spencer-Smith & Anderson, 2009)

En effet, des études récentes chez des enfants ayant présenté des lésions cérébrales (focales ou diffuses) durant la première année de vie ont montré une altération à long terme de

l'attention et des FE malgré une préservation d'autres fonctions cognitives telles que le langage (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou, Rosenfeld, 2005 ; Anderson et al., 2009). Jacobs et al. (2007) ont ainsi démontré que les enfants ayant eu des lésions focales frontales survenues entre la période prénatale et la période néonatale avaient des déficits généraux des FE en comparaison aux enfants ayant également des lésions frontales focales mais survenues après 3 ans. Ceci va dans le sens d'une vulnérabilité accrue et très précoce des structures les plus immatures au moment de l'atteinte neurologique. Ceci pourrait s'expliquer par effet de « cascade » et de « déraillement » des processus de maturation initiaux normaux (Luciana, 2003). Les enfants présentant des vulnérabilités neurologiques à ces périodes sensibles du développement peuvent ainsi présenter des retards neurocognitifs qui s'accumulent avec l'âge et qui évoluent vers des déficits spécifiques dans certaines fonctions, notamment celles ayant une maturation progressive comme les FE. Le pattern de développement neurocognitif de ces fonctions pourrait ainsi être dévié de sa trajectoire typique et considérablement affecter les acquisitions cognitives ultérieures (Thomas, 2003).

2. Vulnérabilité spécifique à la période néonatale et développement des fonctions exécutives

L'impact des vulnérabilités neurologiques survenues uniquement dans la période néonatale sur l'émergence et la consolidation des fonctions cognitives de haut niveau comme les FE demeure peu exploré en neuropsychologie du développement (Luciana, 2003). Des lésions cérébrales focales survenant dans la période péri-natale (d'origine vasculaire) pourraient donner lieu à des déficits spécifiques notamment au niveau des FE (malgré une préservation des capacités intellectuelles générales) (Ennok, Laugesaar, Kaldoja, Talvik, 2011). Ces dysfonctionnements exécutifs seraient à révélation tardive, c'est-à-dire, peu observables à l'âge préscolaire. Ils deviendraient de plus en plus évidents avec le temps, indiquant un caractère évolutif des conséquences des atteintes neurologiques (Westmacott, MacGregor, Askalan, deVeber, 2009).

Le « modèle » de vulnérabilité neurologique en période néonatale le plus connu et le plus étudié en rapport aux conséquences sur le développement des FE est celui de la grande prématurité (Aarnoudse-Moens, Smidts, Oosterlaan, Duivenvoorden, Weisglas-Kuperus, 2009 ; Mulder, Pitchford, Hagger, Marlow, 2009 ; Woodward, Edgin, Thompson, Inder,

2005). L'immaturation tissulaire et vasculaire du cerveau du bébé né avant terme³ est associée à des altérations hémorragiques (hémorragies intra-ventriculaires) ou bien à des conséquences ischémiques dues aux défauts plus ou moins importants d'oxygénation (par exemple dans les cas d'hypotension artérielle chez certains nouveau-nés particulièrement fragiles) (Luciana, 2003). Des anomalies de sévérité variable de la substance blanche notamment dans la région périventriculaire (i.e. leucomalacie périventriculaire) sont relativement fréquentes (Mulder et al., 2009). Ces anomalies cérébrales affectent significativement la myélinisation et la croissance neuronale générale car elles concernent principalement des aires peri-ventriculaires particulièrement sensibles aux événements ischémiques (zones d'innervation artérielle importante) et ayant de nombreuses connexions avec des aires associatives corticales (Luciana, 2003).

Les répercussions de la grande (ou très grande) prématurité sur le développement des FE des enfants à l'âge préscolaire et scolaire ont été décrites par plusieurs études. Celles-ci mettent en avant un risque important pour l'ensemble des processus exécutifs néanmoins avec une certaine variabilité dans le degré et le type de dysfonctionnements suivant l'âge gestationnel des enfants et la période développementale à laquelle ils sont évalués (Aarnoudse-Moens et al., 2009 ; Mulder et al., 2009 ; Ni, Huang, Guo, 2011 ; Ritter, Nelle, Perrig, Steinlin, Everts, 2013 ; Sansavini, Guarini, Caselli, 2011). Les études portant sur des enfants d'âge préscolaire et scolaire offrent une vision relativement hétérogène des perturbations des capacités exécutives en fonction des différents facteurs médicaux associés (âge gestationnel, poids de naissance, complications péri-natales, degré d'anomalies de la substance blanche) (Baron, Kerns, Müller, Ahronovich, Litman, 2012 ; Woodward, Clark, Bora, Inder, 2012). Néanmoins, les recherches récentes s'accordent sur le fait que les déficits exécutifs évoluent de façon dynamique, où les retards des FE qui arrivent plus tôt à maturation (e.g. attention sélective, inhibition motrice) ont tendance à être rattrapés progressivement avec l'âge (Baron et al., 2012 ; Ni et al., 2011 ; Ritter et al., 2012 ; Ritter, Perrig, Steinlin, Everts, 2013). En effet, certaines études chez des jeunes enfants très grands prématurés ont rapporté une altération significative des processus d'inhibition motrice et cognitive à l'âge de 4 ans (Woodward, Clark, Pritchard, Anderson, Inder, 2011) alors que les

³ La prématurité est décrite en fonction du poids de naissance et de l'âge gestationnel (AG). Une naissance à terme est souvent décrite entre 37-40 semaines d'AG et un poids supérieur à 2500g ; la prématurité se situerait entre 34-36 semaines d'AG et un poids entre 1500 et 2500g, la très grande prématurité se situeraient entre 28 et 32 semaines d'AG et un poids compris entre 1000 et 1500g. Enfin l'extrême prématurité se situe en dessous de 28 semaines d'âge gestationnel et un poids inférieur à 1000g. (Baron et Rey-Casserly, 2010).

difficultés dans ces domaines semblent s'atténuer voir disparaître aux alentours de 8 ans (Ritter et al., 2013). Les difficultés en flexibilité cognitive, semblent, quant à elles, connaître un pattern inverse,. Ainsi, on observe une altération modérée à l'âge préscolaire (Woodward et al., 2011) s'aggravant à l'âge scolaire et à l'adolescence (Ni et al., 2011 ; Ritter et al., 2013 ; Sensavini et al., 2011). Ce profil a été expliqué en relation avec le calendrier développemental typique des FE. Selon cette perspective, les composantes arrivant à maturation plus précocement (l'inhibition motrice par exemple) auraient une opportunité plus importante de récupération au fur et à mesure que l'enfant grandit (Mulder et al., 2009). Néanmoins, les capacités exécutives plus complexes et à émergence plus tardive, comme la flexibilité cognitive, seraient plus vulnérables à long terme et associées à des dysfonctionnements durables (Ritter et al., 2013 ; Sensavini et al., 2011 ; Woodward et al., 2011).

Les mécanismes expliquant ce pattern de développement suite à une vulnérabilité neurologique néonatale restent encore mal décrits. Peu d'études longitudinales ont permis de suivre le développement en temps réel de chacune de ces capacités en utilisant la même batterie de tests (Mulder et al., 2009). Ritter et al., (2013) ont avancé l'hypothèse que les dysfonctionnements exécutifs observés dans la grande prématurité s'apparenteraient plus à un retard des acquisitions qu'à un déficit sélectif. En effet, les auteurs rapportent une normalisation des performances en inhibition (motrice et/ou cognitive) aux alentours de 9-10 ans alors que ces mêmes capacités s'avèrent altérées avant l'âge de 8 ans (Ritter et al., 2012). Néanmoins, la population d'enfants nés avant terme est hétérogène notamment en termes d'âge gestationnel (pouvant varier entre 28 et 37 semaines). Ceci peut induire une variabilité dans le degré d'immaturité cérébrale et des complications biologiques associées. Ainsi, des études ont montré que le profil d'atteinte des sous-composantes telles que la MDT (verbale ou visuo-spatiale) ou l'inhibition est très différent selon que l'on se situe dans la « prématurité tardive », c'est-à-dire entre 34 et 37 semaines d'âge gestationnel, ou dans la grande prématurité (entre 28 et 34 semaines) (Woodward et al., 2012). L'étude du devenir neurocognitif d'enfants nés avant terme montre que les processus cognitifs sont en constante évolution et que les réorganisations cérébrales sont possibles bien que mal connues, notamment pour les composantes exécutives à émergence plus tardive comme la flexibilité cognitive (Luciana, 2003).

En résumé, dans le cas d'atteintes neurologiques précoces, le développement des FE, peut se traduire par des décalages temporels dans l'émergence et la consolidation de ses différentes composantes. L'étude de ces capacités de haut niveau dans des populations à risque neurodéveloppemental est crucial compte tenu de leurs inter-relations avec d'autres capacités complexes telles que les Théories de l'Esprit (TdE).

Partie 2 : DEVELOPPEMENT DES THEORIES DE L'ESPRIT ET ROLE DES FONCTIONS EXECUTIVES

Tout comme les fonctions exécutives (FE), les TdE constituent un domaine cognitif complexe avec une longue trajectoire développementale caractérisée par d'importantes acquisitions durant les 9 premières années (Miller, 2009 ; Wellman & Liu, 2004 ; Wellman, Fang, Peterson, 2011 ; Wimmer & Perner, 1983). Les TdE sont une composante principale de la cognition sociale, c'est-à-dire des processus cognitifs impliqués dans les interactions sociales, et font référence à la capacité à réaliser des inférences sur les états mentaux d'autrui et de soi même (croyances, fausses croyances (FC), sentiments, intentions) (Melot & Angeard, 2003 ; Perner & Lang, 1999). Historiquement, le développement socio-cognitif était étudié en référence à la perspective piagétienne qui suppose qu'au début du développement, l'enfant aurait une pensée d'abord égocentrique, c'est-à-dire avec une centration sur son référentiel perceptif ou ses connaissances propres. L'enfant aurait ainsi d'importantes difficultés à concevoir la perspective de l'autre comme différente de la sienne (Flavell, 2000). Il est désormais établi que l'ontogénèse des TdE est précoce et ne repose pas exclusivement sur un changement conceptuel dans la compréhension du fonctionnement de l'esprit mais s'appuie également sur des progrès graduels d'autres capacités cognitives de haut niveau telles que les FE (Carlson et al., 1998 ; Hughes, 1998a ; Hughes et Ensor, 2007).

I. Développement des théories de l'esprit (TdE) au cours de l'enfance

Nous présenterons d'abord un bref récapitulatif des précurseurs des TdE avant l'âge de 3 ans pour ensuite nous focaliser sur la période développementale entre 3 et 9 ans pendant laquelle l'enfant acquiert une TdE explicite de premier ordre (appliquée aux états mentaux d'autrui ou de soi même) puis de deuxième ordre (appliquée aux états mentaux qu'autrui a sur les contenus mentaux d'une deuxième personne). Notre partie théorique mettra en exergue le rôle central des processus exécutifs dans les progrès développementaux en TdE en s'appuyant sur l'analyse d'études transversales et longitudinales permettant d'illustrer les corrélations mais aussi les liens causaux entre ces deux domaines. Loin d'être un domaine unitaire et

purement épistémique/cognitif, les TdE peuvent également porter sur des contenus émotionnels. Aussi, nous proposerons de présenter le développement de la composante affective des TdE, en axant notamment sur le rôle des émotions dans l'attribution d'états mentaux de premier et de deuxième ordre. Enfin, nous décrirons les bases cérébrales des TdE chez l'enfant et nous nous intéresserons aux conséquences des lésions cérébrales précoces sur le développement de ces capacités.

1. Emergence des théories de l'esprit avant 3 ans

Le développement initial des TdE trouve ses origines dans des précurseurs comportementaux traduisant une compréhension implicite des états mentaux et une prise en compte de l'autre comme différent de soi-même (Flavell & Miller, 1998). Très tôt, les bébés sont capables de discriminer la configuration d'un visage humain (Gliga, 2003 ; Legerstee, 1992) ainsi que de s'adapter aux expressions faciales émotionnelles (Nelson, 1987). Les bébés sont également particulièrement attirés par le regard des autres, ce qui leur permet de les suivre, de les coordonner et d'initier des comportements d'attention conjointe (Flavell, 1999). Après la première année de vie, ils commencent à comprendre comment les personnes interagissent avec les objets c'est-à-dire « l'intentionnalité » vis à des objets (Flavell, 2000). Ces premiers signes de compréhension sociale implicite suggèrent que les jeunes enfants commencent à comprendre que les actions des personnes peuvent être intentionnelles et dirigées vers un but (Flavell, 2000). Les progressions entre 18 et 24 mois sont marquées, entre autre, par une compréhension de plus en plus manifeste des désirs chez autrui et des conséquences des désirs sur leur comportement.

Le domaine de la compréhension implicite des états internes émotionnels progresse également entre 12 et 24 mois, comme démontré par les comportements empathiques d'aide et de réconfort observés face à la détresse d'autrui (Davidov, Zahn-Waxler, Roth-Hanania, Knafo, 2013). Aux alentours de 24 mois, des comportements tels que les tromperies ou le début des mensonges révèlent que les jeunes enfants commencent à identifier les conditions qui produisent ou qui changent certains états internes chez l'autre (Flavell, 1999). Ces comportements émergents signent un début de prise en compte implicite des états mentaux, c'est-à-dire une compréhension de l'esprit basée sur des indices comportementaux, une TdE « en action » qui permet au jeune enfant de construire progressivement une TdE

représentationnelle explicite (Sodian, 2011). Cette construction se ferait également en étroite interdépendance avec des progrès exécutifs et langagiers (Hughes, 1998b).

2. Théories de l'esprit explicites de premier ordre à l'âge préscolaire

Le développement des TdE après trois ans inclut la compréhension progressive des différents états internes (émotions, désirs, connaissances, croyances et FC) à travers un parcours séquentiel d'acquisitions développementales (Wellman & Liu, 2004). L'aspect commun entre ces multiples états internes réside dans le fait qu'ils peuvent être différents de la réalité et peuvent différer entre les individus. Ceci reflète la compréhension générale que le même objet ou événement peut être appréhendé en fonction de différents points de vue (Moll & Meltzoff, 2011). Un grand nombre de recherches s'est focalisé sur l'étude d'états « épistémiques », c'est-à-dire d'états mentaux inobservables tels que les croyances et les FC. Cependant, d'autres états appliqués à la perception visuelle, nous renseignent également sur cette capacité grandissante à faire coexister deux aspects de la même réalité. Ainsi, entre 3 et 4 ans les enfants comprennent qu'une personne pourra voir un objet uniquement si ses yeux sont directement dirigés vers l'objet en question et s'il n'y a pas d'obstacle interposé (Flavell, 1992). Grâce à cette compréhension, les enfants dès 3 ans sont capables d'adopter la perspective visuelle d'autrui de façon simple, c'est-à-dire qu'ils peuvent par exemple inférer qu'une personne peut ne pas voir ce qu'ils voient et vice-versa (Perspectives visuelles de niveau 1) (Flavell, 1999). Vers 4 ans, les enfants accèdent à un niveau supérieur dans la prise de perspective et sont capables de reconnaître que le même objet peut présenter différentes apparences selon les différents angles de vue par lequel il peut être perçu (Perspectives visuelles de niveau 2 ; Flavell, Everett, Croft, Flavell, 1981). La capacité à distinguer entre apparence et réalité survient également à cette période. Dans ce type d'épreuves, un objet trompeur est présenté à l'enfant (par exemple une boîte qui ressemble à un livre) en lui demandant à quoi ressemble l'objet. Après que l'enfant ait exploré l'objet, il est invité alors à répondre à une question de réalité « Qu'est-ce que c'est cet objet en vrai ? ». Les enfants de moins de 4 ans donnent généralement la même réponse aux deux questions (e.g. biais phénoméniste ou réaliste) suggérant ainsi qu'ils ont encore des difficultés à faire coexister deux représentations contradictoires pour un même objet (Flavell, 2000).

Les différentes épreuves de TdE de premier ordre (attribuer un état mental/émotionnel à autrui ou soi-même) seraient réussies aux alentours de 4 ans (Perner, 2000 in Moll & Meltzoff,

2011), reflétant ainsi le développement d'une compréhension de multiples perspectives, qu'elles soient visuelles, conceptuelles ou épistémiques (Gopnik & Astington, 1988). Néanmoins, il existe une « hétérochrone développementale » selon les contenus spécifiques des états mentaux. Ainsi, certains contenus comme les désirs sont compris plus tôt que les états épistémiques tels que les FC (Wellman & Liu, 2004). En effet, dès l'âge de 18 à 24 mois, les enfants commencent à utiliser des termes relatifs aux désirs contrairement aux termes relatifs aux croyances exprimés plus tardivement entre 24 et 36 mois (Bartsch & Wellman, 1995).

En s'intéressant à la question de l'ontogénèse des TdE, Wellman & Liu (2004) ont élaboré une échelle visant à évaluer la compréhension d'états mentaux incluant les désirs, les croyances, les FC, les croyance-émotions et enfin, la compréhension de la distinction entre émotions apparentes et émotions réelles. Les résultats de cette étude montrent qu'en moyenne à 4 ans, 95% des enfants réussissent l'épreuve de compréhension des désirs et 87% l'épreuve de compréhension des croyances contre 59% pour la compréhension des FC et 32% pour la distinction entre émotions apparentes et réelles (Wellman & Liu, 2004). Il existerait donc une hiérarchisation développementale dans le calendrier des premières acquisitions des TdE tout en suivant un continuum avec d'importants progrès entre 3 et 6 ans.

2.1 Fausses croyances (FC)

Depuis le début des recherches en TdE, une place centrale a été accordée au développement de la compréhension des FC (Wellman, Cross & Watson, 2001). Attribuer une FC à autrui, implique de se mettre à sa place pour inférer ce qu'il pense dans une situation où sa croyance ne correspond pas à la réalité et est par conséquent « fausse ». L'attribution de FC implique la gestion simultanée de deux représentations (une mentale, c'est-à-dire la croyance erronée d'autrui et une réelle, à savoir l'état objectif de la réalité) qui rentrent en compétition (Carlson et al., 1998 ; Hughes, 1998a). Se représenter les FC d'autrui a une importance majeure pour utiliser cette représentation en tant que cadre de référence pour anticiper et interpréter les actions des autres, ayant ainsi un rôle social hautement adaptatif (Wimmer & Perner, 1983).

L'épreuve princeps d'attribution de FC adaptée aux enfants à partir de 3 ans est celle de Maxi et le chocolat proposée par Wimmer & Perner (1983). Dans cette tâche, l'enfant, qui assiste au déplacement inattendu d'objet en l'absence du protagoniste, doit prédire où ce dernier ira

chercher l'objet. Il doit donc attribuer à celui-ci une FC, contradictoire par rapport à l'emplacement réel de l'objet. Cette tâche est illustrée en figure 13.

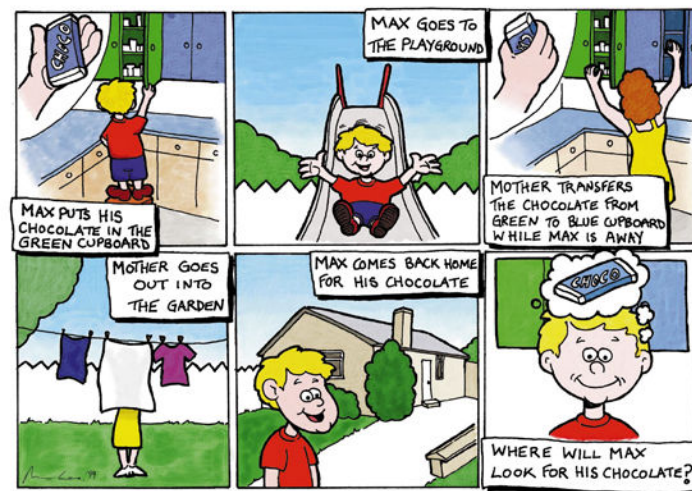


Figure 13. Epreuve de FC standard « Maxi et le Chocolat ». Dans cette épreuve, la tâche de l'enfant est de prédire où Maxi ira chercher le chocolat. Extrait de Perner & Lang, 1999

Dans l'étude de Wimmer & Perner (1983), des réussites seraient observables à partir de 4 ans, et vers 6 ans, la totalité des sujets seraient capables d'attribuer une FC. L'âge de 4-5 ans a ainsi été décrit comme une période cruciale où s'opère un « bond développemental » dans la compréhension explicite des TdE. Dans la méta-analyse de Wellman et al. (2001) les résultats convergent généralement sur le fait qu'avant 4 ans, les enfants font typiquement l'erreur classique de se référer à la réalité (et à leur propre connaissance) pour prédire les actions d'un personnage (Wellman et al., 2001).

Un grand nombre d'études transversales ont été réalisées afin de rendre compte des progrès entre 3 et 5 ans dans les différentes épreuves des TdE de premier ordre et plus particulièrement dans les différentes variantes de tâches de FC (Bartsch & Wellman, 1989; Carlson & Moses, 2001 ; Frye, Zelazo & Palfai, 1995 ; Mitchell & Lacohee, 1991; Perner, Lang, Kloo, 2002 ; Roth & Leslie, 1998). L'étude de Carlson & Moses (2001) teste les performances d'enfants âgés de 3 à 4 ans sur une batterie d'épreuves des TdE (apparence/réalité, transfert inattendu d'objet, contenu inattendu). L'épreuve de contenu inattendu d'objet (Flavell et al., 1983 ; Gopnik & Astington, 1988) est basée sur un principe similaire à celui de transfert inattendu. Dans cette épreuve, l'enfant est témoin d'un événement surprise (le contenu d'une boîte de smarties est un crayon et non pas de bonbons comme attendu). Il est alors interrogé sur sa propre FC (« qu'est-ce que tu pensais qu'il y

avait dans cette boîte avant que je ne l'ouvre? ») et sur la FC que peut avoir un personnage qui n'a pas connaissance de l'événement (« qu'est-ce Anne pense qu'il y a dans cette petite boîte ? »). Les résultats confirment une augmentation significative des performances entre 3 et 4 ans pour toutes les épreuves⁴. Carlson et al., (2002) ont observé le même pattern de progrès entre 3 et 5 ans bien que les performances en FC ne s'avèrent pas corrélées aux performances aux épreuves d'apparence/réalité et qu'elles soient significativement moins bien réussies. Ces résultats suggèrent que les épreuves d'attribution de FC seraient plus difficiles comparativement aux autres épreuves de TdE de premier ordre (Carlson et al., 2002).

Les études longitudinales, beaucoup moins nombreuses, permettent de suivre la trajectoire développementale des TdE en temps réel et de caractériser les périodes cruciales de progrès cognitifs. Ainsi, Hughes et Ensor (2007) ont étudié les changements développementaux en TdE chez des enfants âgés de 2 à 4 ans. Dans cette étude, différentes épreuves ont été utilisées (e.g. transfert inattendu ; contenu inattendu entre autres). Les résultats confirment une augmentation graduelle de performances entre 2 et 4 ans et demi avec des différences individuelles stables (Hughes & Ensor, 2007). Ces résultats sont en accord avec l'étude micro-longitudinale de Flynn (2006) où des enfants âgés de 3 à 4 ans ont été testés plusieurs fois avec une batterie de sept épreuves évaluant les FC sur une période de 5 mois. L'objectif était de déterminer quand s'opère la transition entre le moment où les enfants échouent majoritairement et le moment où ils commencent à réussir ce type de tâches de façon plus systématique. Les résultats vont dans le sens des conclusions de la méta-analyse de Wellman et al. (2001) selon lesquelles très peu d'enfants avant l'âge de 3 ans et demi sont capables d'attribuer une FC. A partir de 4 ans, les performances s'inversent et les réussites deviennent plus fréquentes et stables dans le temps avec une certaine hétérogénéité selon la nature de l'épreuve de FC (Flynn, 2006 ; Flynn et al., 2004). Les résultats de l'étude transversale de Carlson et al. (2001) montrent ainsi que 49% des enfants de 4 ans réussissent l'épreuve de transfert inattendu d'objet contre 62% pour l'épreuve de contenu inattendu et 87% pour l'épreuve d'apparence/réalité au même âge. Ce pattern n'est pas retrouvé systématiquement (Wellman et al., 2001) mais mériterait d'être analysé en termes d'exigences particulières des

⁴ Néanmoins, il convient de signaler des résultats hétérogènes concernant le taux de réussite à l'épreuve de transfert inattendu. En effet, quand les épreuves sont comparées de façon individuelle, le taux de réussite pour cette tâche, contrairement aux autres n'augmente pas de façon significative entre 3 et 4 ans (Carlson et al., 2004). L'échantillon de cette dernière étude étant plus petit que dans l'étude de Carlson & Moses (2001), les conclusions sur une trajectoire développementale relativement plus longue pour l'épreuve de transfert restent à confirmer.

différentes tâches de même niveau. Plus précisément, l'échec aux épreuves standard de FC serait interprété comme relevant d'un défaut conceptuel à se représenter la croyance d'autrui en tant que différente de la sienne. Néanmoins, l'accès aux représentations sur le monde mental et leur coordination ne seraient pas uniquement dépendants des capacités à établir des relations causales entre elles mais dépendraient aussi d'autres mécanismes cognitifs notamment exécutifs. Ainsi, le caractère en « tout ou rien » notamment pour l'attribution de FC a été fortement remis en question par des modèles théoriques mettant en avant des capacités « précoces » et « graduelles » de compréhension d'états mentaux.

2.2 Théories de développement des théories de l'esprit

Comment expliquer le « bond développemental » qui s'opère entre 3 et 4/5 ans chez l'enfant typique ? Quels processus cognitifs sous-tendent la compréhension des épreuves standards de FC à cette période développementale ?

2.2.1 Changement conceptuel

Les premiers travaux de Wellman & Bartsch (1988) et de Bartsch & Wellman (1995) ont décrit une séquence développementale d'acquisition conceptuelle graduelle. Vers deux ans, les enfants acquièrent un raisonnement basé sur la compréhension des désirs (« *Desire-reasoning* » ou bien « *desire psychology* ») qui serait « non-representationnel ». En d'autres termes, l'enfant comprendrait qu'autrui est lié de façon subjective aux objets (il peut les désirer par exemple) mais ne comprendrait pas qu'autrui peut avoir une représentation mentale vraie ou fautive de ces objets. Vers 3 ans, les enfants commenceraient à parler des croyances, pensées et désirs et ils formeraient une représentation mentale initiale de leur caractère subjectif. Néanmoins, ces premières représentations de la croyance d'autrui seraient basées sur un raisonnement ancré sur la compréhension des désirs (« *desire-belief reasoning* » ou bien « *desire-belief psychology* »). Ainsi, les enfants échouant à l'épreuve standard de FC prédiraient le comportement d'autrui en se basant sur la réalité, le désir du personnage et non pas sur sa croyance (qui se révèle fautive). Selon ces auteurs, les enfants disposeraient donc de concepts relatifs aux croyances d'autrui mais ne réussiraient à les attribuer que lorsque celles-ci sont vraies et coïncident donc avec le désir du personnage (Wellman & Bartsch, 1988). Lorsque ces croyances sont fautes, le raisonnement opéré ne suffirait pas à résoudre le problème représentationnel. Les erreurs aux épreuves de FC à ce stade, révéleraient ainsi les limites conceptuelles dans la complexification du raisonnement mental (Gopnik & Astington,

1988 ; Wellman & Bartsch, 1988). Similaire à cette conception de changement conceptuel, les travaux de Perner (1991) soulignent que les TdE chez le jeune enfant ne seraient pas représentationnelles. De ce fait, l'enfant qui échoue à l'épreuve de FC ne pourrait pas avoir accès à une représentation erronée de la réalité (puisqu'il ne pourrait pas tout simplement se représenter cette réalité autrement que comme il la perçoit) (Perner, Leekman, Wimmer, 1987). Néanmoins, il y a des conditions où la théorie du changement conceptuel est difficilement applicable. En effet, certaines modifications expérimentales, qui visent à simplifier les épreuves standards de FC, améliorent les performances pour des jeunes enfants, qui, pourtant échouent aux tâches classiques. Le changement conceptuel à lui seul ne suffit donc pas à expliquer le développement des TdE. En effet, les épreuves classiques de FC requièrent la gestion d'un conflit de représentations qui n'auraient pas le même poids (la réalité étant plus prégnante que la représentation mentale d'autrui). Les enfants, qui disposeraient des concepts émergents sur le monde mental mais qui auraient encore une certaine immaturité des processus cognitifs de gestion de ces conflits (e.g. capacités d'inhibition) seraient « piégés » par ce type d'épreuves, ce qui les empêcheraient d'exprimer leurs véritables capacités (Hughes, 1998a ; Moses, 2001).

2.2.2 Théorie modulaire du développement des TdE

La théorie modulaire (Scholl & Leslie, 2001) propose une approche qui vise à rendre compte des compétences précoces en TdE et des difficultés dans l'expression de ces capacités pour les enfants les plus jeunes. Le modèle proposé comprend deux modules : le module spécifique aux TdE (*ToMM*) et le module de sélection et de traitement (*selection processing – SP*). *ToMM* serait un module inné et spécialisé dans le raisonnement sur le monde mental qui contiendrait des représentations sur les concepts de croyance et de désirs préétablis et spontanément déclenchés au contact de l'environnement social. Cependant, le module *ToMM* aurait des limites dans certaines situations où l'enfant doit sélectionner parmi différents contenus mentaux disponibles, notamment quand il s'agit de sélectionner des FC. Le module *SP* permettrait alors de sélectionner de façon pertinente les contenus mentaux applicables à chaque situation sociale. Il serait vu comme un processus exécutif général permettant d'inhiber des réponses ou des représentations saillantes mais incorrectes (Scholl & Leslie, 2001). Plus précisément, le modèle *ToMM/SP* défend l'idée que le module *ToMM* attribuerait automatiquement des croyances avec des contenus correspondant à la réalité. Cette stratégie « par défaut » a le risque de produire, dans certaines situations, une réponse

prépotente qui entre en contradiction avec la réalité et doit donc être court-circuitée (Leslie & Polizzi, 1998 ; Scholl & Leslie, 2001). Ainsi, dans l'épreuve de FC, l'enfant doit d'abord inhiber la réponse saillante initiale basée sur l'emplacement réel de l'objet (déclenchée par le module ToMM) et ensuite grâce au module SP, basculer vers la représentation mentale fautive du personnage. La notion de contrôle est ainsi au cœur de la théorie modulaire de Leslie et constitue un facteur déterminant pour la réussite aux épreuves de FC. La nécessité de déployer un contrôle cognitif qui permette de basculer d'une représentation non pertinente à une représentation correcte a été également défendue par d'autres auteurs (Frye et al., 1995).

2.2.3 Théorie de la Complexité et du Contrôle Cognitif (T-CCC)

La théorie de la T-CCC postule que le développement des TdE de premier ordre se fait grâce au développement de processus généraux de raisonnement et de contrôle qui ne seraient pas spécifiques à la compréhension des états mentaux (Frye et al., 1995). Ainsi, l'échec aux épreuves de FC avant 4 ans proviendrait du fait que les enfants n'arriveraient pas à coordonner les différences de perspective (soi-autrui). En d'autres termes, ils n'arriveraient pas à changer de façon flexible en fonction de la perspective à adopter (Frye et al., 1995). Cette souplesse serait possible dès lors que l'enfant est capable d'établir des règles conditionnelles de haut niveau de type *si-alors* qui intègrent ces différentes perspectives de façon hiérarchique. Ainsi, avant 4 ans, les enfants peuvent utiliser une paire de règles simples tant que celles-ci n'entrent pas en compétition ou en conflit (« Si Antécédent 1, alors conséquence 1 et si antécédent 2 alors conséquence 2 ». Dans le cas de croyances vraies, « si le personnage a mis l'objet en A (et qu'il y reste) alors il croit qu'il est en A et s'il l'a mis en B alors il croit qu'il est en B ». Dans le cas des FC, ces paires de règles deviendraient conflictuelles car aboutissant à des conséquences différentes. Pour donner une bonne réponse, la théorie de la T-CCC postule que les règles conflictuelles doivent être organisées au sein d'une structure hiérarchisée par le biais de l'établissement d'une règle enchâssante (« *higher-order rule* »). Cette dernière permettrait de déterminer dans quelles situations chacune des paires de règles s'applique (« ma perspective, la perspective d'autrui ») pour ainsi sélectionner de façon souple celle qui est pertinente (par exemple dans l'épreuve standard de FC, « si c'est ma perspective et si on me demande ce que je crois, alors je dois répondre en A (la réalité) ; alors que si c'est la perspective du personnage et si on me demande ce qu'il croit, alors je dois répondre en B (sa FC) ». Ainsi, la transition entre 3 et 4 ans serait due à l'augmentation du degré de réflexivité sur les paires de règles simples qui permettrait de les

coordonner même lorsqu'elles rentrent en conflit (Zelazo & Frye, 1998 ; Zelazo et al., 2003). Dans ce sens, la théorie de la T-CCC mettrait en avant la nécessité de déployer des mécanismes de contrôle qui permettraient sélectionner entre règles de haut niveau et de gérer les conflits de représentations (Happaney & Zelazo, 2003). Aujourd'hui, un grand nombre de travaux portent plus précisément sur le rôle des FE dans l'émergence et l'expression des TdE de premier ordre et plus particulièrement des FC. Nous allons à présent explorer et analyser les différentes contributions des études transversales et longitudinales réalisées chez des enfants d'âge préscolaire.

II. Fonctions exécutives et développement des TdE de premier ordre

On observe une synchronie entre les progrès dans la compréhension des états mentaux et l'émergence de capacités exécutives de plus en plus efficaces (Hughes, 1998a). Les premières études ayant mis en évidence une relation entre ces domaines ont été réalisées par Russell, Mauthner, Sharpe et Tidswell (1991) et Hughes et Russell (1993) sur des enfants avec autisme comparés aux enfants typiques d'âge préscolaire. Ces premières recherches visaient à comprendre les capacités des enfants à tromper de façon stratégique un adversaire pour obtenir une récompense. Les résultats de ces études montrent que la capacité à adopter une stratégie de tromperie correcte (l'épreuve « windows task »⁵) est associée aux réussites à l'épreuve de FC. Ceci suggère que ces deux tâches requièrent l'inhibition d'une réponse prépotente basée sur la prégnance perceptive ou la connaissance de la réalité qui deviendraient trop saillantes pour l'enfant de moins de 4 ans ou pour l'enfant avec autisme, les empêchant ainsi d'exprimer leur connaissances (Hughes & Russell, 1993 ; Russell et al., 1991).

Deux perspectives, non exclusives, pour expliquer le lien entre les FE et les TdE ont été avancées dans la littérature. La première revient à considérer que les FE ont un impact sur

⁵ « The windows task » (Russell et al., 1991) est une mesure de la capacité à tromper de façon stratégique. Pour cela l'enfant doit inhiber une réponse prépotente, en l'occurrence le pointage véridique (pointer là où un objet convoité se trouve réellement). Dans un contexte de compétition entre l'enfant et l'expérimentateur, l'enfant est encouragé à gagner une récompense. Deux boîtes opaques sont placées entre l'enfant et l'expérimentateur, seule une contenant l'objet. Dans une phase d'entraînement, l'enfant apprend que c'est dans son intérêt de montrer à l'expérimentateur une boîte vide pour obtenir la récompense (sans savoir préalablement laquelle est vide). Dans une phase test, les deux boîtes sont transparentes uniquement pour l'enfant et le but est de montrer à l'expérimentateur la boîte vide afin de continuer à récupérer les récompenses. Les enfants de 4 ans pointent dès le premier essai vers la boîte vide, contrairement aux enfants plus jeunes et avec autisme qui continuent à pointer la boîte contenant le chocolat, même s'ils sont déçus de ne pas avoir la récompense et qu'ils montrent une compréhension explicite de la règle du jeu.

l'expression de capacités préexistantes à comprendre et manipuler les états mentaux. En d'autres termes, les enfants de moins de 4 ans disposeraient de capacités méta-représentationnelles mais leur efficacité exécutive ne serait pas suffisante pour court-circuiter l'activation de réponses prépotentes conduisant à des biais réalistes (Carlson et al., 1998 ; 2001 ; 2002 ; 2004 ; Hala & Russell, 2001). Ainsi, dans les épreuves de FC, l'enfant doit inhiber l'aspect saillant de la réalité (localisation réelle de l'objet) pour privilégier une représentation mentale (croyance du personnage) beaucoup moins prégnante. Il doit ainsi basculer entre ces représentations tout en conservant en MDT le déroulement de l'histoire. De plus, l'enfant doit généralement donner sa réponse par pointage. Or, le schème de pointage véridique (pointer la localisation réelle de l'objet) est particulièrement automatisé chez le jeune enfant et donc difficile à inhiber (Carlson et al., 1998). L'autre possibilité de concevoir ce lien est d'analyser le rôle des processus exécutifs dans *l'émergence* des capacités de TdE (Flynn et al., 2004 ; Hughes, 1998a ; Hughes & Ensor, 2007). Dans ce sens, les recherches empiriques longitudinales, proposent que les premières capacités de contrôle chez le jeune enfant constituent un pré-requis pour l'émergence des capacités de compréhension d'états mentaux. Bien que les FE ne soient pas les seules à l'origine des progrès en TdE (les capacités langagières jouent également un rôle important) (Hughes, 1998b), elles y contribuent de façon directe ou indirecte. Ainsi, Hughes (1998b) a proposé que les capacités exécutives précoces participent à l'émergence des TdE par le biais des interactions sociales, qui requièrent l'application de capacités de contrôle pour être efficaces. Les interactions sociales fourniraient ainsi un environnement stimulant sur lequel l'enfant peut s'appuyer pour construire des représentations sur le monde mental (Hughes, 1998b).

Afin d'explorer la nature du lien entre les TdE et les FE, nous proposons d'analyser les données empiriques comparant les performances d'enfants à différents âges préscolaires. Ces données permettent d'appréhender les liens concomitants entre les différentes sous-composantes exécutives et les performances aux tests de TdE de premier ordre. Dans un deuxième temps, nous aborderons les études longitudinales, qui explorent la trajectoire développementale de ces capacités et leur lien prédictif durant la période cruciale de 3 à 4/5 ans.

1. Fonctions exécutives et TdE de premier ordre : Etudes transversales

Les études qui ont abordé le lien entre ces capacités à l'âge préscolaire mettent en avant le fait que toutes les FE ne contribueraient pas de la même manière aux performances

en FC. Certaines études indiquent que la capacité à contrôler une réponse automatisée sous un versant comportemental ou moteur aurait un impact sur la réussite des jeunes enfants aux épreuves de TdE (Carlson et al., 1998 ; Hughes, 1998b). D'autres études mettent en avant un rôle crucial de l'inhibition cognitive (Carlson & Moses, 2001). Carlson et Moses (2001) ont directement examiné la relation entre les différences individuelles dans les capacités d'inhibition (motrice et cognitive) et les performances à plusieurs tests de TdE (transfert inattendu d'objet et contenu inattendu ainsi qu'apparence/réalité) chez plus de 100 enfants âgés de 3 et 4 ans. Comme illustré dans la figure 14, les auteurs ont regroupé les épreuves en deux échelles d'inhibition selon les mécanismes exécutifs exigés. 1). l'échelle de conflit (surligné en rouge) regroupe les tests qui demandent d'appliquer une nouvelle réponse tout en court-circuitant une réponse prépotente conflictuelle (par exemple, le test Day/Night) et 2). l'échelle délai (surligné en jaune) qui nécessite de différer une réponse motrice prépondérante (par exemple le test Gift delay).

Inhibitory Control Task	Prepotent Response	Correct Response
Day/Night	Say "day" for the sun and say "night" for the moon	Say the opposite of what the picture shows
Grass/Snow	Point to green for "grass," point to white for "snow"	Point to the color that is opposite to its associate
Spatial Conflict	Press the button on the same side as the picture	Press the button that matches the picture, irrespective of location
Card Sort	Sort by a previously successful dimension	Sort by a new dimension
Bear/Dragon	Follow the commands of both animals	Do what the Bear says, but not what the Dragon says
Pinball	Release the plunger immediately	Wait for a "Go!" signal
Gift Delay	Peek while E wraps gift	Wait without peeking
Tower Building	Place all the blocks oneself	Give E turns placing blocks
KRISP	Point to a similar picture right away	Wait to examine all pictures before choosing exact match
Whisper	Call out the names of familiar characters	Whisper the names

Note: E = experimenter; KRISP = Kansas Reflection-Impulsivity Scale for Preschoolers.

Figure 14. Epreuves d'inhibition (échelle de conflit surlignée en rouge et échelle de délais surligné en jaune) avec le descriptif de la réponse prépondérante et de la réponse correcte attendue des enfants. Les échelles ont été calculées, a postériori, avec une analyse en composantes principales des 10 épreuves. Un modèle à deux facteurs (explicatif 48% de la variance) a été sélectionné. Extrait de Carlson et al. (2001).

Les résultats de cette étude mettent en évidence une corrélation forte entre les épreuves des TdE et les différentes épreuves d'inhibition. Plus précisément, en examinant les contributions de chacune des échelles d'inhibition, les données montrent que l'échelle de conflit présente

une association plus importante avec les performances en TdE (même après un contrôle sur des covariants tels que l'âge, le genre ou le niveau verbal) par rapport à l'échelle de délai, qui devient non significative. Ces résultats indiquent que les processus d'inhibition contribuent de manière distincte aux performances des enfants aux TdE de premier ordre. Les capacités d'inhibition cognitive seraient ainsi au cœur des capacités d'attribution des FC à cet âge (Carlson et al., 2004).

Les études qui se sont spécifiquement intéressées au lien entre les capacités émergentes en MDT et les performances en TdE ont permis de considérer les contributions non négligeables de cette sous-composante soit de façon isolée (Davis & Pratt, 1995 ; Gordon & Olson, 1998 ; Mutter, Alcorn, Welsh, 2006) soit en combinaison avec des processus d'inhibition (Carlson et al., 2002 ; Hala, Hug, Henderson, 2003). Davis et Pratt (1995) et Gordon et Olson (1998) ont ainsi cherché à déterminer les contributions des capacités de MDT dans les réussites aux épreuves de FC chez des enfants de 3 à 5 ans. Leurs résultats ont mis en évidence une association significative entre les scores aux empan et les performances en FC. L'étude de Carlson et al. (2002) permet de déterminer la contribution relative de l'inhibition et de la MDT dans la réussite aux épreuves de FC et d'apparence/réalité chez des enfants de 3 à 5 ans. Ces auteurs ont proposé des tests d'empan à l'envers (*digit spans et word spans*) ainsi que des tests d'inhibition de conflit (*Bear and Dragon test*) et réponse différée (*Gift delay*). Les résultats soulignent des contributions importantes des épreuves d'inhibition de conflit aux performances en TdE (même après contrôles de covariants tels que l'âge, le langage ou le QI). A l'inverse, les contributions en MDT ou en inhibition de réponse ne semblent pas avoir d'impact significatif sur les réussites des enfants. D'autre part, les performances dans les tests d'inhibition de conflit étaient exclusivement associées aux performances de FC et non à celles des épreuves d'apparence-réalité. Ces résultats suggèrent que toutes les mesures de TdE de premier ordre ne génèrent pas les mêmes contraintes exécutives (Carlson et al., 2002). De plus, ces données montrent que la MDT ou l'inhibition de réponse prises de manière isolée ne suffisent pas à expliquer les progrès dans la compréhension de FC de premier ordre. Ceci va dans le sens des théories récentes sur les FE (Diamond, 2013) qui décrivent les épreuves combinant des contraintes en MDT et en gestion de conflits comme étant parmi les plus difficiles à l'âge préscolaire.

Les capacités de flexibilité cognitive seraient également fortement associées aux performances aux épreuves de FC (Muller, Zelazo, Imrisek, 2005 ; Perner et al., 2002). Ces études ont mis en évidence un lien significatif entre l'épreuve de classement de cartes DCCS et celle de transfert inattendu d'objet (Perner et al., 2002) ou de contenu inattendu soi et autrui (Muller et al., 2005). Les mécanismes cognitifs partagés par ces deux types de tâches (FC et DCCS) feraient référence à la capacité à alterner de façon souple entre deux perspectives (pour les FC) ou deux dimensions (pour le DCCS).

En résumé, l'inhibition motrice de réponses prépotentes ne suffit pas à expliquer les progrès dans la compréhension des FC à l'âge préscolaire. Les études présentées ci-dessus reconnaissent cependant qu'un certain niveau de contrôle moteur serait nécessaire mais non suffisant. Ainsi, des épreuves plus complexes, impliquant à la fois des contraintes conjointes en inhibition cognitive et en MDT (e.g. tests de type stroop) ou bien des épreuves nécessitant en plus d'alterner entre deux conditions (e.g. DCCS) partagent un lien déterminant avec les performances aux épreuves de TdE à cet âge. Néanmoins, ces études transversales ne permettent pas de déterminer si les capacités exécutives sont à l'origine des progrès en TdE. L'hypothèse d'un développement suffisant des FE en tant que pré-requis à l'émergence des TdE nécessite en effet une approche longitudinale afin d'estimer les progrès développementaux et leur liens respectifs.

2. Fonctions exécutives et théories de l'esprit : Etudes longitudinales

Jusqu'à présent, peu d'études longitudinales ont été réalisées pour rendre compte des progrès parallèles et des contributions respectives des FE dans le développement des TdE. Une question clé à laquelle ces études ont tenté de répondre concerne la directionnalité du lien causal entre ces deux domaines. Certains auteurs défendent l'idée que les progrès en TdE seraient à l'origine des progrès dans les capacités de contrôle (Perner & Lang, 1999). Ainsi, pour réussir les épreuves exécutives, l'enfant doit être en mesure de se représenter un « schéma » de l'action à accomplir ainsi qu'un « schéma » des actions pouvant interférer avec celle-ci. Selon Perner et collaborateurs (2000), les épreuves de FC tout comme les épreuves exécutives requièrent cette habilité méta-représentationnelle. Contrairement à ce postulat, un grand nombre d'auteurs ont proposé que les capacités d'inhibition émergentes seraient la plateforme initiale sur laquelle pourraient se construire des capacités à comprendre les états

mentaux (Hughes, 1998a ; Russell et al., 1991). L'ensemble des résultats longitudinaux obtenus ont tendance jusqu'à présent à aller dans ce sens.

L'étude de Hughes en 1998a a examiné la valeur prédictive des différences individuelles précoces en FE sur les différences individuelles à une série d'épreuves de FC entre 4 et 5 ans. Les tests proposés comprenaient une évaluation de chacune des composantes exécutives principales ainsi que des épreuves plus complexes mettant en jeu la planification de l'action telles que la tour de Londres ou la *Detour Reaching Box*⁶. Les résultats ont montré une relation développementale asymétrique où les scores exécutifs à 4 ans prédisent les performances en FC à 5 ans et non l'inverse. Ces données vont à l'encontre du postulat de Perner & Lang (1999) et démontrent empiriquement que l'enfant doit d'abord disposer des capacités exécutives suffisamment robustes pour progresser dans la compréhension des états mentaux notamment quand ceux-ci génèrent un conflit entre deux représentations (Hughes, 1998a). En accord avec ces résultats, l'étude de Hughes et Ensor (2007) s'est intéressée aux changements développementaux en tromperie active, en FC et en FE au cours de 3 années consécutives, débutant à l'âge de 2 ans avec un suivi longitudinal jusqu'à 4 ans. Leurs résultats mettent en avant une stabilité dans les progressions développementales des tâches de TdE et de FE. Il est important de noter que, dans cette étude, l'utilisation de mesures agrégées des différents scores de FC peut être à l'origine d'une homogénéisation des performances et par conséquent d'une relative stabilité temporelle des domaines. Les corrélations entre les épreuves prises de façon isolée sont moins fortes, ce qui suggère une certaine hétérogénéité en fonction des contraintes spécifiques de chaque tâche (Hughes & Ensor, 2007). Enfin, cette étude montre un lien prédictif entre les scores exécutifs à 2 ans et les scores agrégés en TdE à 4 ans. La relation inverse n'a pas été retrouvée.

Les études micro-génétiques de Flynn et al., (2004) et Flynn (2007) confirment cette directionalité selon laquelle des progrès exécutifs précèdent les réussites aux épreuves de TdE. Flynn et al. (2004) ont effectué un suivi longitudinal d'enfants âgés entre 3 et 4 ans testés une fois par mois pendant six mois. Les tests exécutifs utilisés dans cette étude

⁶ *The Detour reaching Box* (Hughes & Russell, 1993) est un test complexe de contrôle stratégique où l'enfant est placé devant une boîte avec une ouverture transparente devant et un système de lumières (jaune et verte) qui s'activent en fonction de la phase du test. Pendant la première phase test, la lumière est jaune, l'expérimentateur explique à l'enfant que pour récupérer le jouet placé à l'intérieur de la boîte, il doit activer un levier placé sur le côté de la boîte et récupérer le jouet par une ouverture latérale (et non pas directement par l'ouverture en face). Pour la deuxième phase test, la consigne consiste à changer de manœuvre quand la lumière passe au vert (activer l'interrupteur de l'autre côté de la boîte) pour ainsi récupérer le jouet par l'ouverture transparente en face. Cette épreuve a ainsi des contraintes en inhibition, MDT et flexibilité cognitive.

concernaient uniquement des épreuves de type Luria (inhibition motrice) et les épreuves de TdE comprenaient une épreuve de FC standard (transfert inattendu d'objet) et un test de tromperie active. Les résultats montrent que la majorité des enfants réussissaient les épreuves exécutives avant de progresser aux épreuves de FC.

En résumé, ces études longitudinales mettent en évidence un lien directionnel univoque où les FE seraient nécessaires à la construction ultérieure des TdE et notamment des FC (où il existe un conflit entre représentations). Les résultats transversaux, quant à eux, complètent cette association en argumentant qu'il existe également des liens d'interdépendance fonctionnelle entre les épreuves d'inhibition cognitive, MDT et/ou de flexibilité cognitive et celles évaluant les FC de premier ordre. Cependant, bien que des progrès majeurs soient observés au cours de la période préscolaire, le développement des capacités à comprendre et attribuer des états mentaux n'est pas pour autant achevé. De même, le rôle que jouent les FE dans la complexification des TdE au delà de l'âge préscolaire peut considérablement varier selon les nouvelles contraintes spécifiques des épreuves de TdE de deuxième ordre.

III. Théories de l'esprit de deuxième ordre

« The social significance of human interaction depends on the mental states of the interacting parties, in particular their higher-order mental states »

Perner, 1988, p. 271

1. Fausses croyances de deuxième ordre : épreuves standards

A 4/5 ans environ l'enfant est en mesure de comprendre qu'autrui peut avoir une croyance erronée sur un événement, mais ne semble pas encore comprendre qu'autrui peut avoir une croyance erronée sur la croyance d'une deuxième personne. Les TdE de deuxième ordre correspondent à un raisonnement de type récursif (par exemple : « A pense que B sait que... ») (Miller, 2009). Tout comme le premier niveau de compréhension des FC, le deuxième niveau marque une avancée importante qui permettra à l'enfant d'établir des comportements sociaux plus complexes. De façon surprenante, peu de recherches se sont focalisées sur la période développementale au delà de 4/5 ans (Miller, 2009). Nous proposons de décrire les travaux qui ont abordé cette question chez l'enfant typique en explorant dans un

premier temps, les versions standards des FC de deuxième ordre puis les versions modifiées qui proposent un allègement des contraintes de traitement de. Dans un deuxième temps, nous nous centrerons sur la contribution des FE dans le développement des TdE de haut niveau.

C'est à Perner et Wimmer (1985) que l'on doit l'étude princeps de la compréhension des FC de deuxième ordre chez des enfants de 5 à 10 ans. Ces auteurs ont élaboré un modèle d'épreuve standard plus complexe mais néanmoins basée sur la structure des épreuves de premier ordre où un déplacement inattendu d'objet a lieu. L'histoire proposée dans cette étude et reprise par certaines recherches chez l'enfant avec un développement typique (Coull, Leekman & Bennett, 2006 ; Hogrefe, Wimmer, Perner, 1986) est présentée dans sa forme originelle dans le tableau 1.

Tableau 1. Epreuve de FC de deuxième ordre (Perner & Wimmer,1985)

« Marie pense que Paul pense que... »	
Episode 1	<i>C'est l'histoire de John et Marie qui vivent dans ce village. Ce matin, John et Marie sont ensemble au parc. Dans ce parc il y a aussi un marchand de glaces dans son camion.</i>
Episode 2	<i>Marie voudrait acheter une glace mais elle a laissé son argent à la maison. Elle est donc très triste. « Ne sois pas triste » dit le marchand de glaces, « Tu peux aller chercher ton argent et acheter une glace après ». « Je serai là au parc tout l'après-midi ». « Oh mon dieu » dit Marie. « Je reviendrai cet après-midi acheter une glace. Je m'assurerai de ne pas oublier mon argent cette fois».</i>
Episode 3	<i>Ainsi Marie rentre chez elle. Elle habite dans une maison. Elle rentre dans la maison. Désormais, John est seul au parc. A sa grande surprise, il voit le marchand de glaces quitter le parc avec son camion. « Où allez-vous ? » demande John. Le marchand de glaces répond : « Je vais garer mon camion au niveau de l'église. Personne dans le parc n'achète mes glaces alors peut être que je pourrais en vendre quelques près de l'église ».</i>
Episode 4	<i>Le marchand de glaces va en voiture jusqu'à l'église. Sur sa route il passe devant la maison de Marie. Marie, qui regarde à travers la fenêtre, aperçoit le camion. « Où allez-vous ? » demande-t-elle. « Je vais à l'église. Je pense vendre plus de glaces là-bas » répond le marchand. « C'est une bonne chose que je vous ai vu » dit Marie. Maintenant, John ne sait pas que Marie a parlé avec le marchand de glaces. Il ne le sait pas !</i>
Episode 5	<i>Maintenant John doit rentrer chez lui. Après le déjeuner il fait ses devoirs. Il n'arrive pas à faire l'un de ses exercices. Il se rend donc chez Marie pour lui demander de l'aide. La mère de Marie ouvre la porte. « Marie est-elle là ? » demande John. « Oh, elle vient juste de partir. Elle a dit qu'elle allait s'acheter une glace » dit la mère de Marie.</i>
Question test	<i>John part à la recherche de Marie. Où pense-t-il qu'elle est partie ?</i>
Question de justification	<i>Pourquoi pense-t-il qu'elle est partie au/à... ?</i>
Question contrôle 1	<i>Est-ce que John sait que Marie a parlé avec le marchand de glaces ?</i>
Question contrôle 2	<i>Où John va chercher Marie ?</i>

Les comparaisons des performances selon l'âge mettent en évidence un taux de réussite de 19% pour les enfants de 5 ans ; 66% à 6 ans ; 78% à 7 ans ; 88% à 8 ans et 94% à 9 ans (Perner & Wimmer, 1985). D'autres études ont confirmé la faible réussite des enfants de moins de 6 ans à cette épreuve (36% en moyenne) (Happé, 1993 ; Hughes, 1998a). Plusieurs raisons peuvent expliquer le niveau de complexité supplémentaire des épreuves de deuxième ordre. Ainsi, dans les épreuves de FC de premier ordre, l'enfant doit attribuer un état mental à une personne (A) contrairement au deuxième ordre où il doit considérer les états mentaux de deux personnes en simultanée (A et B). Le premier ordre implique une seule proposition (« A pense que.. ») contrairement au deuxième ordre qui repose sur l'emboîtement de deux propositions (« A pense que B croit que.. »). Ainsi, les *scenari* de compréhension de FC de deuxième ordre contiennent plus d'informations et de personnages et demandent de traiter une question test plus longue et complexe (Miller, 2009). D'un point de vue théorique, il n'y a pas encore de consensus sur la nature des changements qui s'opèrent entre le premier et le deuxième niveau dans la compréhension des FC (Miller, 2009). Certains auteurs proposent qu'il s'agit d'un changement conceptuel supplémentaire s'opérant quelques années après l'acquisition du premier ordre (Hogrefe et al., 1986 ; Perner & Wimmer, 1985). Selon cette perspective, le développement des TdE se fait par étapes ou par « paliers » où des acquisitions hiérarchiques se construisent les unes après les autres. Ainsi, il est proposé que les enfants développent d'abord une compréhension de l'ignorance chez autrui comme en témoigne leur réussite aux questions contrôles aussi bien des épreuves de premier que de deuxième ordre (Hogrefe et al., 1986 ; Perner & Wimmer, 1985)⁷. Ces étapes séquentielles se répéteraient dans la construction des TdE de deuxième ordre où l'enfant serait capable de répondre correctement aux questions d'ignorance environ deux ans avant de donner une bonne réponse à la question test de FC (Hogrefe et al., 1986 ; Perner & Wimmer, 1985). Toutefois, des travaux récents décrivent des performances plus précoces en utilisant des épreuves simplifiées (Coull et al., 2006; Filippova & Astington, 2008 ; Maas, 2008 ; Sullivan, Zaitchik, Tager-Flusberg, 1994). Ceci suggère que, outre le développement conceptuel, d'autres facteurs

⁷ Dans l'épreuve de FC de premier ordre, les enfants de 3 ans sont capables de répondre correctement à la question contrôle « est-ce que Maxi sait que sa maman a changé le chocolat de place » alors qu'ils se trompent dans la question test « où Maxi va chercher son chocolat ? ». La même observation est constatée pour l'épreuve de deuxième ordre, où l'enfant répond correctement que « John ne sait pas que Mary a parlé au marchand de glaces » mais échouent néanmoins à lui attribuer une FC.

peuvent avoir un impact significatif dans le développement des TdE de deuxième ordre (Miller, 2009).

2. Rôle des processus exécutifs dans la compréhension des FC de deuxième ordre

Le rôle des FE dans les TdE ne se limite pas à leur émergence ni à leur expression à l'âge préscolaire (Apperly, Samson, Humphreys, 2009 ; Miller, 2009). Des études chez l'adulte ont démontré que, sous certaines conditions, notre raisonnement peut être biaisé par une difficulté à inhiber notre perspective ou nos propres croyances nous amenant ainsi à juger de manière incorrecte certaines situations sociales (Birch & Bloom, 2008). Chez l'enfant, les processus exécutifs, en pleine maturation, ne seraient pas suffisamment robustes pour faire face aux contraintes des épreuves standards. Ainsi, Sullivan et al., 1994 suggèrent que l'épreuve princeps proposée par Perner & Wimmer est trop complexe masquant ainsi les capacités réelles d'attribution de FC de deuxième ordre chez le jeune enfant. Ils proposent qu'en utilisant des épreuves allégées en termes de contraintes de traitement de l'information, les enfants de moins de 6 ans seraient en mesure de réussir.

2.1 Epreuves modifiées

Sullivan et al. (1994) ont comparé les performances des enfants âgés de 4 à 8 ans dans deux versions d'épreuve de compréhension de FC de deuxième ordre. La première, basée sur le modèle de Perner & Wimmer (1985) contenait des rappels en mémoire à chaque épisode. La deuxième version consistait en l'ajout d'un contexte de tromperie qui était supposé faciliter l'attribution des FC [tel qu'observé chez l'enfant d'âge préscolaire (Sullivan & Winner, 1993)]. D'autre part, la complexité de l'épreuve en termes de quantité d'informations à traiter a été diminuée (moins d'épisodes et de personnages) tout en conservant l'emboîtement des FC (« le personnage A ne sait pas que le personnage B sait quelque chose ») (Tableau 2).

Tableau 2. Epreuve modifiée de FC de deuxième ordre par Sullivan et al. (1994)

<i>« Cadeau d'anniversaire »</i>	
Episode 1	<i>Ce soir c'est l'anniversaire de Pierre et sa maman veut le surprendre en lui offrant un chiot. Elle a caché le chiot dans la cave. Pierre dit, « Maman, j'espère vraiment que tu m'as acheté un chiot pour mon anniversaire ». Rappelle-toi, sa maman veut faire la surprise d'un chiot à Pierre. Ainsi, au lieu de dire à Pierre qu'elle va lui offrir un chiot, la mère dit « Désolé Pierre, je ne t'ai pas acheté de chiot pour ton anniversaire. Je t'ai acheté un très beau cadeau à la place ».</i>
Question d'investigation	<i>« Est-ce que la maman a dit à Pierre qu'elle lui a acheté un jouet pour son anniversaire ? Pourquoi la mère dit à Pierre qu'elle lui a acheté un jouet ?</i>
Episode 2	<i>Maintenant, Pierre dit à sa maman, « Je vais jouer dehors ». En allant dans le jardin, Pierre descend à la cave pour aller chercher ses rollers. Dans la cave, Pierre trouve le chiot pour son anniversaire ! Pierre se dit à lui-même « Wow, Maman ne m'a pas joué un jouet, elle m'a vraiment acheté un chiot ! ». La maman n'a pas vu Pierre descendre dans la cave et trouvé le chiot.</i>
Question contrôle	<i>Est-ce que Pierre sait que sa mère lui a acheté un chiot ?</i>
Episode 3	<i>Maintenant le téléphone sonne. La grand-mère de Pierre appelle pour savoir à quelle heure est le gouter d'anniversaire. La grand-mère demande à la maman au téléphone « Est-ce que Pierre sait ce que tu lui as vraiment acheté pour son anniversaire ? ».</i>
Question test	<i>Qu'est-ce que la maman répond à la grand-mère ?</i>
Question de justification	<i>Pourquoi la mère lui répond ça ?</i>

Les résultats montrent que vers 5 ans et demi près de 90% des enfants sont capables d'attribuer une FC de deuxième ordre dans la condition allégée contre 78% en condition standard à 7 ans. Bien que l'approche méthodologique des auteurs ne permette pas de différencier nettement les contributions relatives de chaque élément facilitateur (tromperie vs diminution de la quantité d'information à traiter), ces résultats suggèrent que la MDT joue un rôle important notamment pour les plus jeunes (Miller, 2009).

L'étude de Coull et al. (2006) a également souligné des réussites précoces dans une version modifiée de FC de deuxième ordre. L'objectif était d'aider les enfants âgés de 4 à 7 ans à se focaliser sur les aspects épistémiques tout en faisant varier la quantité d'informations contenues dans l'histoire et la séquence des questions (tests et contrôles). Ainsi, les histoires ont été simplifiées d'un point de vue linguistique, raccourcies avec uniquement deux personnages au lieu de trois ou plus, sans dialogues entre eux (tableau 3). Afin d'adopter un modèle similaire à l'épreuve princeps de Perner & Wimmer (1985), et contrairement à Sullivan et al. (1994), aucun contexte de tromperie n'a été ajouté. Un exemple du script utilisé est présenté en tableau 3.

Tableau 3. Epreuve modifiée de FC de deuxième ordre par Coull et al. (2006)

<i>« Paul et Sally »</i>	
Episode 1	<i>C'est l'anniversaire de Paul. Paul et Sally sont dans sa salle de jeu. Il est en train de montrer à Sally son cadeau préféré, un robot. Paul remet le robot dans la boîte, ferme le couvercle et ensuite il sort de la pièce.</i>
Episode 2	<i>Pendant que Paul est parti, Sally décide de déplacer le robot de sa boîte et de le mettre dans le placard. Pendant que Sally est en train de cacher le robot dans le placard, Paul passe devant la fenêtre et voit Sally mettre le robot dans le placard. Mais Sally n'a pas vu Paul l'observer, elle ne l'a pas vu ! Ensuite Paul retourne dans la salle de jeu.</i>
Question test	<i>Où Sally pense que Paul va aller chercher le robot ?</i>
Question de justification	<i>Pourquoi Sally pense que Paul va aller chercher le robot dans... ?</i>
Question d'investigation 1	<i>Est-ce que Paul sait que le robot est dans le placard ?</i>
Question d'investigation 2	<i>Est-ce que Sally sait que Paul l'a vue mettre le robot dans le placard ?</i>
Question d'investigation 3	<i>Où Paul ira chercher son robot ?</i>

Une comparaison entre les performances à cette nouvelle version et les performances à la version standard confirme l'hypothèse des auteurs. En effet, la simplification de l'épreuve par la réduction d'éléments qui ne sont pas strictement nécessaires à l'attribution d'une FC de deuxième ordre a montré un rôle facilitateur dans la réussite des plus jeunes. Dans cette étude, 52 % des enfants âgés de 5 ans et demi en moyenne ont réussi contre 6% dans la version standard de Perner & Wimmer (1985). Le pourcentage de réussite ici à 5 ans étant inférieur à celui rapporté par Sullivan dans l'épreuve modifiée avec contexte de tromperie (respectivement 52 % et 90%). Cette amélioration des performances par simplification de l'épreuve est confirmée par d'autres études chez l'enfant avec un développement typique (Filippova & Astington, 2008 ; Hughes, Adlam, Happé, Jackson, Taylor, Caspi, 2000).

En résumé, ces études confirment que les réussites aux épreuves de FC de deuxième ordre peuvent être plus précoces si des allègements de la tâche sont effectués. En réduisant la longueur et le scénario des histoires, les auteurs ont cherché indirectement à diminuer les contraintes en MDT. Il faut noter que, même si les performances des plus jeunes progressent grâce à ces modifications, le taux de réussite à 5 ans demeure toutefois inférieur à celui observé pour les épreuves de premier ordre (Miller, 2009).

2.2 Etudes corrélationnelles

A notre connaissance, les seules études disponibles ont été réalisées sur des populations d'enfants avec trouble de l'attention avec hyperactivité (TDA-H) (Charman, Carroll & Sturge, 2001 ; Perner, Kain & Barchfeld, 2002) en comparaison aux enfants avec un développement typique. L'étude de Perner et al. (2002) a examiné les performances d'enfants âgés de 4 à 6 ans à l'épreuve modifiée de FC de deuxième ordre (Sullivan et al., 1994) et à une batterie de tests exécutifs. Les résultats ont révélé des corrélations significatives entre les sous-tests d'attention visuelle, de planification (« tour »), d'inhibition (« statue » et « cogner/frapper ») et de MDT (« empan de chiffres à l'envers ») et les scores aux épreuves de FC de deuxième ordre chez le groupe d'enfants avec un développement typique. De plus, ces corrélations restent significatives après un ajustement sur l'âge et le QI, suggérant ainsi que les FE ont un impact sur le développement précoce de ces capacités (Perner et al., 2002). Charman et al., (2001) confirment l'existence d'une corrélation significative entre ces deux domaines.

En résumé, les données empiriques sur le lien entre les FE et les TdE de deuxième ordre sont loin d'être exhaustives. Néanmoins, la compréhension d'états mentaux telle qu'elle est testée par des épreuves de FC de deuxième ordre dépend, du moins en partie, des capacités exécutives chez l'enfant sain. Ainsi la diminution des contraintes par des tâches allégées en MDT s'avère un facteur facilitateur dans l'accès à la compréhension d'états mentaux épistémiques (pensées, croyances, intentions) de haut niveau. Néanmoins, l'attribution de FC peut également porter sur des états émotionnels. La question d'une trajectoire développementale en parallèle selon le contenu épistémique/cognitif vs émotionnel/affectif sur lequel porte la FC sera l'enjeu du point suivant.

IV. Composantes affectives dans la compréhension d'états mentaux

Les états mentaux peuvent également trouver leur origine dans des phénomènes de nature sociale comme les émotions (Davis, 2001). Bien que les données sur les composantes affectives des TdE soient moins exhaustives et plus récentes, certaines recherches ont permis de caractériser leur évolution. Nous proposons de présenter le développement initial des TdE

affectives chez l'enfant, en incluant un bref récapitulatif des bases de la compréhension émotionnelle (reconnaissance d'expressions faciales et d'états émotionnels externes élémentaires). Notre point d'intérêt principal portera sur la trajectoire développementale différenciée des TdE en nous focalisant sur la compréhension des FC de nature affective et cognitive.

1. Compréhension des émotions et émergence des TdE affectives

La reconnaissance et la compréhension des émotions fait partie de la composante affective des TdE et constitue un élément principal dans le développement de la cognition sociale chez l'enfant (Hughes & Dunn, 1998). Tout comme la compréhension des états mentaux épistémiques, le développement de la compréhension des émotions connaît des progrès importants et plus précoces au cours de la période préscolaire (Hughes & Dunn, 1998). Ainsi, vers l'âge de 1 an, les enfants deviennent capables de discriminer des expressions faciales positives et négatives (joie-tristesse par exemple) (McClure, 2000 ; Nelson, 1987). La reconnaissance des émotions primaires⁸ connaît par la suite d'importants progrès durant les années préscolaires suivis d'améliorations plus discrètes au delà de 6 ans (Boyatzis, Chazan & Ting, 1993). Les expressions faciales positives seraient reconnues plus précocement que celles de valence négative telle que la peur, la tristesse ou le dégoût, cette dernière ayant été décrite comme la plus difficile à reconnaître à l'âge préscolaire (Herba & Phillips, 2004 ; Vicari, Reily, Pasqualetti, Vizzotto, Caltagirone, 2000).

La compréhension des émotions aurait un calendrier développemental plus précoce que celle d'états mentaux épistémiques (Bartsch & Wellman, 1995 ; Wellman & Liu, 2004). En effet, les jeunes enfants se montrent capables d'utiliser des termes relatifs aux états émotionnels et aux désirs pour eux mêmes ou d'autrui vers l'âge de 2 ans, contrairement aux termes liés aux croyances qui n'apparaîtraient que vers 3 ans (Bartsch & Wellman, 1995). Les enfants distingueraient plus facilement leurs états émotionnels de ceux d'autrui grâce aux indices explicites fournis par les expressions faciales. Les états épistémiques quant à eux, seraient davantage opaques et par conséquent leur attribution plus compliquée et tardive (O'Brien, Weaver, Nelson, Calkins, Leerkes, Marcovitch, 2011). Selon Dunn et collaborateurs (Dunn, Brown, Slomkowski, Tesla, 1991), la compréhension des états émotionnels externes se

⁸ Selon Ekman et al., 1987, les six expressions faciales émotionnelles sont la joie, la tristesse, la peur, la colère, le dégoût et la surprise.

développerait plus tôt que la compréhension des FC épistémiques. En accord avec cette proposition, Hughes & Dunn (1998) ont observé que l'attribution d'émotions externes à l'âge de 4 ans prédisait significativement les performances dans un score composite de théorie de l'esprit *cognitive* à l'âge de 5 ans. Ceci suggère que la compréhension élémentaire des émotions précède et contribue au développement de la compréhension d'états mentaux épistémiques.

A l'instar des travaux de Wellman & Liu (2004), Pons, Harris, De Rosnay (2004) ont mis en évidence une organisation hiérarchique dans la compréhension des émotions entre 3 et 11 ans. Plus précisément, ils ont identifié neuf composantes différentes regroupées en 3 catégories qui ont une émergence à des bornes développementales précises. Ainsi, la première catégorie, acquise normalement entre 3 et 4 ans, correspond à la compréhension des émotions externes, par exemple, la reconnaissance des expressions faciales primaires ou l'identification des causes externes des émotions (par exemple, prédire que quelqu'un se sent heureux s'il reçoit un cadeau). Ces premières acquisitions seraient nécessaires pour construire une compréhension des émotions basées sur les contenus mentaux. Leur deuxième catégorie correspond aux émotions « mentales », par exemple, la compréhension des émotions basées sur les croyances et les FC. Cette catégorie ne serait atteinte que vers 5-7 ans. Enfin, la troisième catégorie intégrerait les émotions « réflexives », c'est-à-dire les émotions complexes et conflictuelles mettant en jeu des émotions mixtes (se sentir triste mais montrer de la joie) ou certains aspects moraux (par exemple la culpabilité). Cette dernière catégorie ne serait atteinte que plus tardivement vers 9-11 ans (Pons et al., 2004 ; Pons & Harris, 2005). Le modèle hiérarchisé et intégratif proposé par Pons et al. (2004) met en lumière une période développementale critique, entre 5 et 7 ans, dans la compréhension des émotions basées sur des FC qui n'est pas sans rappeler celle relative aux FC épistémiques ou cognitives aux alentours de 4-5 ans.

1.1 Fausses croyances affectives de premier ordre

La capacité à attribuer une FC constitue une étape fondamentale dans le développement des TdE. Le contenu sur lequel cette FC porte peut être de nature « physique » ou bien de nature « émotionnelle » (Parker, McDonald, Miller, 2007). Dans leur échelle de compréhension des émotions, Pons et al. (2004) ont inclus une composante affective dans les

FC de premier ordre. Il s'agissait pour l'enfant de comprendre que les FC d'un personnage vont déterminer ses réactions émotionnelles par rapport à une situation donnée. Toutes les épreuves de l'échelle étaient présentées à l'aide d'un livre d'images illustrant chaque histoire et quatre expressions émotionnelles cibles étaient proposées. Afin de mieux illustrer la structure de ce type d'épreuve, un exemple est présenté en figure 15.

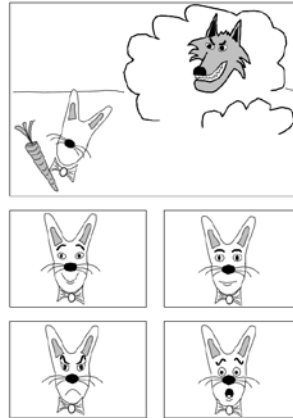


Figure 15. Epreuve de compréhension des FC affectives de premier ordre, extrait de Pons et al. (2004). L'histoire racontée à l'enfant pour cette épreuve est celle-ci : « Ce lapin est en train de manger cette carotte, il adore les carottes. Regarde qui se cache derrière les arbres...C'est un renard, le renard se cache derrière les arbres car il veut manger le lapin ! » Une question contrôle d'ignorance est posée à l'enfant ensuite « est-ce que le lapin sait que le renard se cache derrière les arbres ? » suivie d'une question test de FC affective : « Comment se sent le lapin en ce moment ? ». L'enfant désigne alors l'image parmi les 4 correspondant à l'émotion attribuée au personnage.

Seulement 40% des enfants de 5 ans réussissent à attribuer une émotion correcte au personnage dans un contexte de FC de premier ordre. Il faut attendre environ 7 ans pour atteindre des effets plafonds (près de 90% de réussite) (Pons et al., 2004). Ainsi, la capacité à attribuer à autrui une émotion basée sur sa FC s'avère plus tardive que l'attribution des FC épistémiques acquise aux alentours de 4/5 ans (Parker et al., 2007). Ce décalage dans le calendrier développemental est surprenant d'autant plus que la compréhension des FC dans ces deux domaines (cognitif et affectif) requiert que l'enfant ne base pas sa réponse sur sa propre connaissance de la situation mais sur l'état mental (dont découle l'état émotionnel) du personnage (Davis, 2001). Malgré les similarités dans les processus recrutés, il existerait un écart développemental entre l'attribution d'une FC selon qu'elle soit affective ou cognitive (Bradmetz & Schneider, 1999 ; de Rosnay, Pons, Harris & Morrell, 2004 ; Parker et al., 2007). De Rosnay et al. (2004) ont ainsi comparé les performances des enfants de 3 à 6 ans sur une épreuve de contenu inattendu d'objet selon qu'elle portait sur une composante

affective et *cognitive*. Plus spécifiquement, les enfants devaient prédire d'une part, comment un personnage se sentirait en retrouvant sa boîte de *smarties* (alors que le contenu avait été changé en son absence) et d'autre part, ce que le personnage allait penser du contenu de la boîte. Les résultats confirment un décalage dans les réussites selon le contenu auquel on se réfère. Ainsi, les enfants de 4 et 5 ans étaient capables d'attribuer une FC *cognitive* (ce que le personnage *pense*) mais échouaient majoritairement à attribuer une FC affective (ce que le personnage *ressent*). Ce n'est seulement que vers 6 ans que les enfants comprennent que les FC guident les représentations (et donc l'action) du personnage mais aussi conditionnent son état émotionnel (De Rosnay et al., 2004). Ce décalage résiderait dans le fait que les émotions, exprimées de façon explicite et transparente, découlent typiquement et directement des circonstances externes. De ce fait, l'analyse de la situation dans laquelle se trouve autrui suffit généralement à expliquer ses réactions émotionnelles. Or, dans le cas des épreuves de FC affectives, l'état émotionnel du personnage ne peut pas découler des circonstances externes mais de ses représentations (sa FC). Ceci imposerait donc de faire une double résolution du conflit entre ce que l'enfant sait et ce que le personnage sait *puis* ressent (« le personnage ne sait pas que...donc son émotion ne peut pas correspondre à la réalité) (Bradmetz & Schenider, 1999 ; de Rosnay et al., 2004).

Parker et al. (2007) ont réalisé une investigation plus précise du décalage entre ces types d'épreuves en proposant une évaluation des FC affectives et épistémiques de premier et de deuxième ordre chez des enfants de 5 et 8 ans. La particularité de cette recherche est qu'elle utilise une modification de la tâche princeps de FC de transfert inattendu d'objet (Wimmer & Perner, 1983 pour le premier ordre et Perner & Wimmer, 1985 pour le deuxième ordre) en rajoutant une composante affective positive et négative. Un exemple de l'épreuve de FC à composante affective de premier niveau est présenté ci-dessous :

Tableau 4. Epreuve de FC affective de premier ordre à valence émotionnelle positive proposée par Parker et al. (2004).

« Le musée des dinosaures »

<i>Episode 1</i>	<i>John et son père se rendent au musée des dinosaures. John est très content parce que ce musée est son endroit de sortie préféré le week-end. « Je suis impatient de voir les os de dinosaures accrochés au plafond ! » dit John à son père. « J'aime beaucoup imaginer à quoi ils ressemblaient en vrai » dit John.</i>
<i>Episode 2</i>	<i>Une fois arrivés au musée, John saute de la voiture. Le papa de John reviendra le chercher dans l'après-midi. « A tout à l'heure papa ! » dit John en sortant de la voiture. Mais il y a une affiche sur la porte indiquant que le musée est fermé pour cause de nettoyage. John est encore loin et il ne peut pas encore voir l'affiche. Il ne peut pas la voir.</i>

<i>Question de réalité</i>	<i>Est-ce que John va aller dans le musée aujourd'hui ?</i>
<i>Question de mémoire</i>	<i>Comment John se sentait dans la voiture en allant au musée ?</i>
<i>Question test</i>	<i>Comment John se sent à présent après être sorti de la voiture ?</i>
<i>Choix forcé</i>	<i>Est-ce que John est heureux ou triste après être sorti de la voiture ?</i>
<i>Question de justification</i>	<i>Pourquoi John ressent cette émotion ?</i>

Les résultats montrent que plus de 80% des enfants de 5 ans sont capables d'attribuer une FC épistémique de premier ordre au personnage alors que seulement 50% environ attribuent une FC affective (Parker et al., 2004). Ceci confirme qu'il existe un décalage développemental selon la nature du contenu mental (affectif ou cognitif) dans la compréhension des FC de premier ordre. Cependant, ce décalage serait inversé pour les FC de deuxième ordre où environ 50% des enfants de 5 ans réussiraient les épreuves avec un contenu cognitif contre près de 70% pour les contenus affectifs (Parker et al., 2007). Ceci amène à considérer que la composante affective dans la compréhension des FC de deuxième ordre n'aurait pas le même statut et pourrait faciliter les réussites, même des plus jeunes.

1.2 FC affectives de deuxième ordre

Les FC affectives de deuxième ordre ont été très peu investiguées jusqu'à présent. Parker et al. (2004) sont les premiers à avoir comparé leur évolution à celle des FC *cognitives*. Ces deux tâches requièrent d'attribuer une FC à B (sur la base du contenu mental de A). Cependant le contenu de cette FC porte soit sur l'état mental épistémique du deuxième personnage soit sur son état émotionnel. Ci-dessous un exemple d'épreuve de FC affective de deuxième ordre.

Tableau 5. Epreuve de FC affective deuxième ordre à valence émotionnelle positive proposée par Parker et al. (2004).

<i>« Sortie au zoo »</i>	
<i>Episode 1</i>	<i>Marc et Julie sont dans la cour d'école avant que la cloche ne sonne et ils sont très excités. Aujourd'hui leur classe va faire une sortie au zoo. Marc aime beaucoup faire des sorties scolaires et Julie est contente parce qu'elle adore les animaux.</i>
<i>Episode 2</i>	<i>Marc décide d'aller jouer au football pendant que Julie joue à la corde à sauter. Pendant que Julie s'amuse, Madame Smith arrive et lui dit que le voyage au zoo est annulé parce que le bus est en panne. Cette nouvelle rend Julie très triste parce qu'elle avait hâte de faire cette sortie. Elle s'en va trouver son ami Marc.</i>

Episode 3	<i>Ensuite, Madame Smith traverse la cour d'école et se dirige vers Marc. « Venez-vous au zoo avec nous ? » demande Marc. « N'as-tu pas entendu ? » dit Madame Smith. « La sortie au zoo a été annulée car le bus est en panne ». Marc ne sait pas que Julie a parlé avec Madame Smith à ce moment. Il ne le sait pas. Il va chercher Julie pour lui annoncer la mauvaise nouvelle.</i>
Question de réalité	<i>Comment se sent Julie à présent ?</i>
Question test	<i>Comment Marc pense que Julie se sent avant qu'il l'ait trouvée ?</i>
Choix forcé	<i>Est-ce que Marc pense que Julie est heureuse ou triste ?</i>
Question d'investigation	<i>Pourquoi Marc pense que Julie se sent comme ça ?</i>

Les auteurs ont mis en évidence que l'attribution d'une FC *affective* de deuxième ordre s'avère en réalité plus facile qu'attribuer qu'une FC *cognitive* de même degré. En effet, près de 70% des enfants âgés de 5 ans répondaient correctement à la question test affective contre 53% à la question test épistémique. Cet écart était encore observé à 8 ans (Parker et al., 2004). Plus précisément, les résultats de cette étude soulignent que dans le domaine affectif, il n'y aurait pas de différence dans l'attribution d'une FC de premier ou de deuxième ordre. Ces données soulèvent, selon Miller (2009), un problème de définition et un problème théorique sous-jacent. Ainsi, si le raisonnement de deuxième ordre est défini comme la croyance de A sur l'état interne de B, alors les épreuves de FC affectives correspondent bien à un deuxième degré (puisque l'état émotionnel correspond à un état interne). Néanmoins, si le raisonnement de deuxième degré est défini comme un raisonnement de type récursif, le statut des FC sur des émotions ne correspondrait pas à un raisonnement strict de deuxième degré. En effet, le raisonnement récursif requiert que l'état mental de B reflète une attitude propositionnelle sur la réalité, c'est-à-dire une propriété exprimée par la proposition « *que* » qui permet de faire des chaînes récursives (A pense *que* B pense *que* C pense...). Le type de raisonnement demandé par les épreuves de FC affectives de deuxième ordre ne présenterait pas ces propriétés car l'inférence se fait sur un état (A pense que B *ressent*) et ne constituerait donc pas un raisonnement de type récursif. La différence de complexité viendrait alors de cet aspect où finalement attribuer une émotion à autrui basée sur la FC de quelqu'un d'autre ne serait pas plus difficile que d'attribuer une FC à autrui basée sur un événement (ce qui est le cas des FC de premier ordre) (Miller, 2009). Par ailleurs, le début de la compréhension des émotions plus complexes peut s'observer de façon concomitante aux acquisitions en TdE épistémiques de deuxième ordre sans qu'il y ait pour autant d'emblée un lien corrélationnel

entre elles. Naito et Seki (2009) ont ainsi démontré des progrès à la fois dans le développement des FC épistémiques de deuxième ordre mais aussi dans la capacité à distinguer une émotion apparente d'une émotion réelle chez des enfants de 4 à 8 ans. Plus précisément, ce n'est qu'à partir de 6 ans environ que le taux de réussite aux deux types d'épreuves augmentait significativement. Cependant, ce n'est qu'à partir de 8 ans, quand les deux capacités commencent à être suffisamment consolidées, qu'un lien corrélationnel entre ces deux domaines serait observé (Naito & Seki, 2009). Les auteurs suggèrent que les aspects cognitifs et émotionnels des TdE auraient une courbe initiale de développement différente selon la composante, des inter-relations tardives avec toutefois une spécificité (Naito & Saki, 2009). Cette notion de spécificité selon la nature du contenu de l'état mental se retrouve également dans les réseaux corticaux qui les sous-tendent.

V. Bases cérébrales des TdE chez l'enfant sain

1. Bases cérébrales des TdE cognitives

Les corrélats neuronaux des TdE chez l'adulte sont généralement associés à des activations de la jonction temporo-pariétale bilatérale (JTP), du cortex préfrontal médian (CPFM), du pôle temporal ainsi que du cortex cingulaire postérieur (Saxe, Carey, Kanwisher, 2004). Les études chez l'enfant, beaucoup moins nombreuses, mettent en évidence des activations similaires à celles observées chez l'adulte pour des tâches de compréhension d'états mentaux épistémiques (y compris les FC) (Saxe et al., 2004). Néanmoins, des différences dans le degré et la distribution des régions activées selon l'âge des enfants sont rapportées, ce qui suggère une spécialisation progressive des régions cérébrales sous-tendant les TdE cognitives. Différentes techniques ont été utilisées pour déterminer le pattern d'activations cérébrales à différentes périodes développementales. Des études en imagerie fonctionnelle (IRMf) ont souvent été conduites sur des enfants d'âge scolaire en utilisant des paradigmes évaluant la compréhension d'états mentaux tels que les croyances (Gweon, Dodell-Feder, Bedny, Saxe, 2012; Saxe, Whitfield-Gabrieli, Pelhrey, Scholz, 2009), les intentions sociales (Moriguchi, Ohnishi, Mori, Matsudda, Komaki, 2007) et les FC de deuxième ordre (Kobayashi, Glover, Temple, 2007). Les études chez l'enfant d'âge préscolaire sont rares et se basent sur des mesures électro-physiologiques (Electro-

encéphalogramme - EEG et potentiels évoqués - ERPs) (Liu, Sabbagh, Gehring, Wellman, 2009 ; Sabbagh, Bowman, Evraire, Ito, 2009). Nous proposons de décrire le pattern d'activations selon la période développementale en tenant compte des variations méthodologiques notamment le type de tâche.

Deux études se sont focalisées sur les corrélats neuronaux des enfants d'âge préscolaire dans la compréhension des FC de premier ordre (Liu et al., 2009 ; Sabbagh et al., 2009). L'étude de Liu et collaborateurs (2009) a investigué, pour la première fois, les patterns d'activations cérébrales des enfants de 4 à 6 ans en comparaison aux adultes lors d'une tâche d'attribution de FC de premier ordre. Les résultats des analyses ERPs montrent une activité électrophysiologique marquée par une onde lente et tardive (LSW – Late Slow Wave) sur une distribution frontale gauche pour tous les sujets (adultes et enfants) qui réussissent. Les enfants échouant à l'épreuve, ne montrent pas la même activation cérébrale. Les résultats sont illustrés par la figure 16.

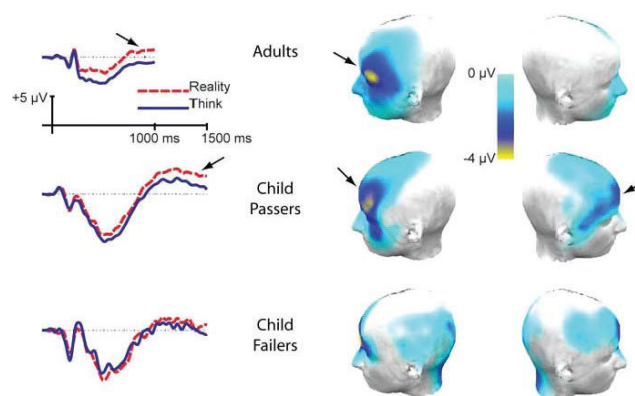


Figure 16. Potentiels évoqués (ERPs) reflétant l'activité électrique neuronale. A gauche : Les ondes ERP de l'électrode frontale gauche (F5) pour chacun des groupes : Adultes (en haut), enfants qui réussissent l'épreuve (au milieu) et enfants qui échouent (en bas). Les ondes ERP s'étendent pendant 1000ms pour les adultes et 1500ms pour les enfants. Les lignes en rouges indiquent la condition « réalité » et les lignes en bleu la condition « FC ». Les flèches indiquent les ondes lentes frontales. A droite : Les cartes d'activités électriques neuronales – différences d'amplitude moyenne entre les conditions (condition réalité soustraite de la condition de FC). Extraite de Liu et al. (2009).

Ces résultats montrent qu'à la réussite aux épreuves de FC sont associées les structures frontales et préfrontales aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Ces mêmes ondes frontales seraient également activées chez l'adulte lors de tâches de MDT (Ruchkin, Canoune, Johnson & Ritter, 1995) ce qui suggère des processus neurophysiologiques communs entre les TdE et

les FE. L'étude de Sabbagh et al. (2009) a permis d'aller plus loin dans la spécification des structures corticales associées aux TdE cognitives de premier ordre chez l'enfant âgé de 4 ans. Les auteurs ont enregistré l'activité neuronale à l'aide de l'EEG et plus précisément ils ont cherché à tracer les sources des ondes alpha⁹ observées chez les enfants afin de déterminer si les différences individuelles dans ces ondes prédisaient les performances en TdE. Les ondes alpha sont importantes car elles seraient des indicateurs locaux de maturation et de densité neuronale. Les résultats ont montré que les différences individuelles dans l'activation des ondes alpha dans les régions du CPF dorsomédian et de la JTP droite étaient corrélées positivement avec les performances en TdE. Ces résultats confirment d'une part que les structures associées aux TdE de premier ordre chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte se retrouvent également dès l'âge de 4 ans. Ceci confirme d'autre part, que les différences individuelles dans la maturation initiale des structures préfrontales et des régions associatives telles que la JTP sont déterminantes pour l'émergence des TdE à l'âge préscolaire (Sabbagh et al., 2009).

Les études chez l'enfant d'âge scolaire ont également rapporté des activations spécifiques du CPF médian (CPFM) et de la JTP lors d'épreuves de TdE avec toutefois une notion de spécificité des régions postérieures (JTP) pour les croyances (Gweon et al., 2012 ; Saxe et al., 2009). Saxe et al. (2009) ont examiné par IRMf les activations cérébrales des enfants de 6 à 11 ans lors qu'ils écoutaient des histoires décrivant 1) les pensées d'un personnage (ses croyances), 2) les caractéristiques de celui-ci (apparence) et 3) des aspects contextuels (descriptions de la scène). Les auteurs cherchaient à déterminer s'il existait chez l'enfant une spécialisation de la JTP pour les contenus exclusivement mentaux ou bien une activation conjointe des différentes régions aussi bien pour les informations relatives aux personnes (apparence par exemple) et aux contenus mentaux (croyances). Les résultats confirment chez les enfants une activation des régions du CPM et de la JTP droite pour des contenus ayant trait aux personnes. Néanmoins, la JTP droite était spécifiquement activée pour traiter des contenus exclusivement mentaux chez les enfants les plus âgés et chez les adultes. A 6 ans, la JTP ne semblait pas discriminer entre les contenus sociaux (personnes ou état mental). Ces résultats confirment l'idée que la JTP droite se spécialiserait avec le développement entre 6 et 11 ans, devenant ainsi très spécifiquement dédiée au traitement des états mentaux. Elle

⁹ Les ondes alpha sont importantes car elles seraient des indicateurs locaux de maturation et de densité neuronale.

constituerait en ce sens un « module » unique des TdE cognitives (Saxe et al., 2009). S'inspirant de ces travaux, Gweon et al. (2012) ont utilisé une méthodologie similaire tout en réalisant des corrélations entre les activités cérébrales en scanner (associées à la présentation de paradigmes expérimentaux avec contenu mental, social ou physique) et les performances à des TdE standards de complexité croissante. Les résultats de cette étude confirment les données de Saxe et al. (2009) en montrant une activation du CPFM et de la JTP lors des conditions relatives aux personnes (contenus sociaux et mentaux) aussi bien chez les enfants que les adultes. Ils confirment également qu'il existe une sélectivité croissante de la JTP bilatérale avec l'âge pour les contenus exclusivement mentaux. Une illustration des données neurofonctionnels est présentée en figure 17.

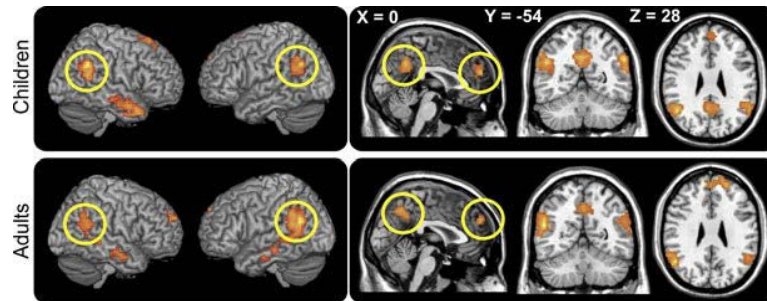


Figure 17. Analyses de l'IRMf whole-brain chez des enfants et des adultes. Les régions encadrées à gauche correspondent à la JTP droite et gauche. Les images à droite présentent le précuneus et le CPFM (encadrés) sur une coupe sagittale ($X=0$), le précuneus et la JTP sur une coupe coronale ($Y=-54$) et enfin les quatre régions sur une coupe axiale ($Z=28$). Extrait de Gweon et al. (2012).

Les auteurs font l'hypothèse que les changements fonctionnels dans l'activation sélective de la JTP avec l'âge sont liés à la maturation anatomique des régions associatives corticales. En effet, les régions adjacentes à la JTP (ainsi que les structures préfrontales) montrent d'importants changements de densité corticale entre 7 et 12 ans (Gogtay et al., 2004). Cette période d'élagage expliquerait la spécialisation des activations cérébrales pour les contenus mentaux (Gweon et al., 2012). Cependant, n'ayant pas testé directement la compréhension des FC, Saxe et al. (2009) et Gweon et al. (2012) reconnaissent que l'activation spécifique de la JTP ne suffirait sans doute pas car des mécanismes de gestion de conflit (notamment soutenu par le cortex préfrontal) seraient alors nécessaires (Saxe et al., 2004 ; Saxe et al., 2009).

2. Bases cérébrales des TdE affectives

Les différences dans la trajectoire développementale des TdE affectives et cognitives peuvent s'associer à des substrats neuronaux distincts (Saxe et al., 2004). Seules deux études ont permis d'investiguer cette dissociation chez l'enfant d'âge scolaire (Bowman, Liu, Meltzoff, Wellman, 2012) et chez l'adolescent (Sebastian et al., 2012). L'étude de Bowman et al. (2012) en ERPs, a investigué les corrélats neuronaux d'épreuves de compréhension des désirs, des croyances et des faits physiques chez des enfants de 7 à 8 ans. Les auteurs cherchaient à déterminer si la condition relative aux croyances recrutait des structures cérébrales distinctes de celles recrutées par la condition « désirs ». Un exemple des épreuves utilisées est présenté en figure 18.

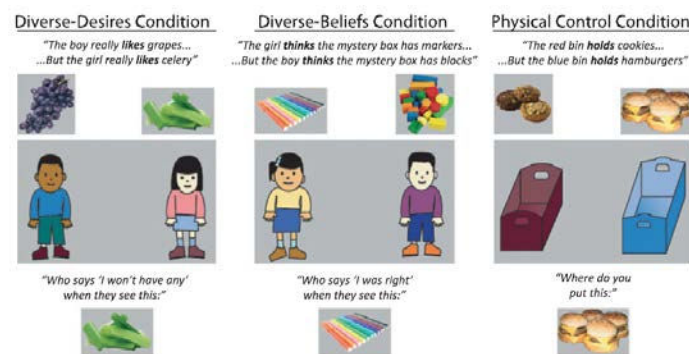


Figure 18. Représentation schématique des épreuves utilisées par Bowman et al. (2012). Trois conditions étaient présentées aux enfants (de gauche à droite) : une condition de compréhension des désirs, des croyances vraies et des faits physiques (condition contrôle). Les questions tests étaient présentées après chaque illustration (en bas de la figure). Extrait de Bowman et al. (2012).

Les résultats montrent une activation des régions frontales pour les deux types de contenus (désirs et croyances) aussi bien chez les enfants que les adultes. Cependant, une activation sélective dans la partie postérieure droite du cerveau (probablement en lien avec la JTP) pour les enfants qui réussissaient l'épreuve de croyances a été observée. Ainsi, les systèmes neurocognitifs qui sous-tendent les capacités des enfants à raisonner sur des croyances ne seraient pas identiques à ceux activés pour la compréhension des désirs (Bowman et al., 2012). Cette différenciation en termes d'activation cérébrale pourrait expliquer le décalage développemental dans l'émergence de ces capacités à l'âge préscolaire. Par ailleurs, l'étude de Sebastian et al., (2012) a investigué les bases cérébrales des différents composants des TdE chez des adolescents (entre 11 et 16 ans) en comparaison avec des adultes. Dans cette

recherche, l'activité cérébrale des participants était examinée en IRMf pendant qu'ils regardaient des vignettes représentant des histoires mettant en avant des TdE épistémiques (transfert inattendu d'objet), des TdE affectives (inférence des émotions sur un personnage) et des faits physiques non sociaux. Les résultats ont montré une activation typique de la JTP et du CPFDM pour les conditions mettant en scène des croyances ou des FC. Seules les TdE affectives ont recruté le CPF median/ventromedian, les activations dans ces régions étant plus importantes pour les adolescents en comparaison aux adultes (Sebastian et al., 2012).

Ces études suggèrent que, même si les TdE *cognitives* et *affectives* sont associées à des activations neuronales partagées (JTP), la composante affective des TdE recrute des régions spécifiques comme le CPF ventro-médian. Le nombre réduit de recherches en neuroimagerie chez l'enfant sain ne permettent pas d'avoir une perspective claire à ce sujet. Néanmoins, des inférences peuvent être faites à partir du modèle adulte qui semble dissocier ces deux aspects de la cognition sociale. Récemment, Abu-Akel & Shamay-Tsoory (2011) ont ainsi proposé un modèle neuro-anatomique des TdE cognitives et affectives. Ils proposent que les deux aspects des TdE soient sous-tendus par des réseaux préfrontaux, certes dissociables mais interagissant l'un avec l'autre. Comme illustré en figure 20, les états mentaux seraient d'abord représentés dans les structures temporo-pariétales notamment dans la JTP qui aurait des projections vers le sillon supérieur temporal (STS) ou vers le précuneus/complex cingulaire postérieur (PCun/PCC). Des connexions vers des structures limbiques-paralimbiques seraient ensuite établies afin de déterminer si l'état mental a une valence affective ou cognitive. Les TdE affectives (en rouge) seraient sous-tendues par un réseau impliquant le striatum ventral, l'amygdale, le pôle temporal ventral (vTP), le cortex cingulaire antérieur (cACC), le cortex orbitofrontal (OFC), le cortex préfrontal ventro-médian (vMPFC) et le cortex frontal inférolatéral (ILFC). Les TdE cognitives (en bleu) seraient elles sous-tendues par un réseau impliquant le striatum dorsal, le pôle temporal dorsal (dTP), le cortex cingulaire dorsal antérieur (dACC), le cortex préfrontal dorso-médian (DMPFC) et le cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC). Le ILFC et le DLPFC représentent les structures d'application/exécution des réseaux respectifs. Les interactions entre les deux réseaux seraient modulées par le ACC.

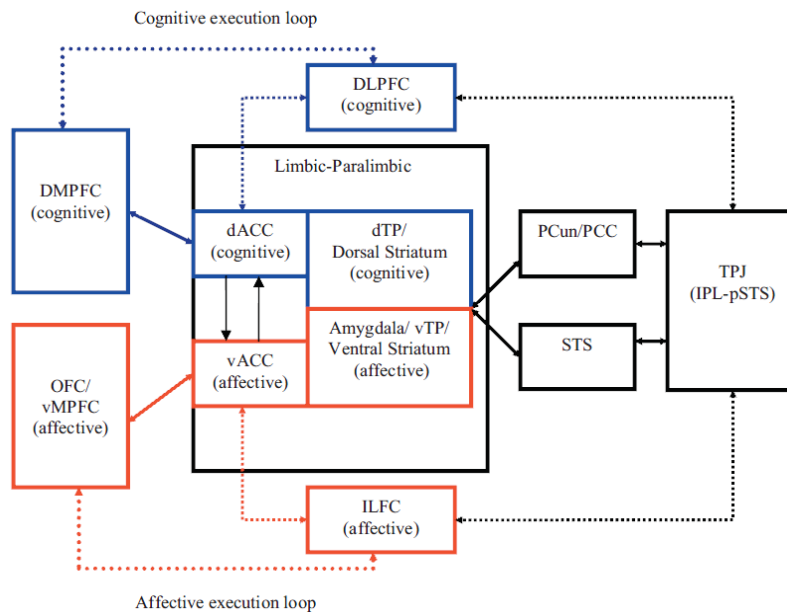


Figure 19. Réseaux neuronaux pour le traitement des états mentaux cognitifs (épistémiques) et affectifs d'après Abu-Akel & Shamay-Tsoory (2011). Les flèches sont bidirectionnelles.

En conclusion, les TdE cognitives et affectives ont une trajectoire développementale progressive sous-tendue par la maturation de régions communes mais aussi différenciées du CPF et des réseaux fronto-parietaux (Kobayashi et al., 2007 ; Liu et al., 2009). Le développement des TdE de premier ordre (Sabbagh et al., 2009) ainsi que de deuxième ordre (Kobayashi et al., 2007) a été directement associé aux changements neurofonctionnels de ces régions, ce qui suggère que la maturation de la substance grise et blanche détermine la construction de ces capacités cognitives de haut niveau (Gogtay et al., 2004). Des dommages cérébraux survenus pendant l'enfance, qui interrompent ces processus normaux de maturation neuronale, peuvent provoquer une altération significative de ces capacités au cours du développement (Dennis, Agostino, Roncadin, Levin, 2009).

VI. Vulnérabilité neurologique précoce et dysfonctionnements des TdE

Les TdE, étant des capacités complexes à développement prolongé, leur pattern et degrés d'altération suite à des lésions neurologiques peut dépendre, entre autres, du moment de survenue des ces lésions (Walz, Yeates, Taylor, Stancin and Wade, 2009). Comme nous l'avons vu lors du premier chapitre, le modèle de la « *vulnérabilité neurologique précoce* » soutient l'idée selon laquelle les lésions cérébrales qui surviennent précocement ont les effets les plus délétères sur le développement cognitif contrairement à des lésions survenant dans un

cerveau plus mature, qui seraient associées à un meilleur pronostic global¹⁰ (Anderson et al., 2010 ; Anderson et al., 2011). Anderson, Damasio, Tranel, Damasio (2000) ont rapporté des difficultés importantes du comportement social après lésions frontales dues à un traumatisme crânien (TC) survenu entre 3 et 15 mois. Bien que les déficits des TdE n'aient pas été directement évalués, les auteurs mettent en avant un profil de dysfonctionnements qui altéreraient les capacités à tenir compte des états émotionnels d'autrui et à agir en fonction des conventions sociales. Ces difficultés d'adaptation sociale affecteraient considérablement la vie quotidienne de ces enfants à long terme et seraient observées en absence d'autres troubles intellectuels et neuropsychologiques (Anderson et al., 2000).

Très peu de recherches jusqu'à présent ont évalué les conséquences de lésions neurologiques acquises¹¹ survenues dans l'enfance sur le développement des TdE (Walz et al., 2009). Des déficits de ces capacités ont été observés chez des enfants ayant subi un TC dans les 7 premières années de vie en moyenne (Dennis et al., 2009 ; 2013 ; Levin et al., 2011 ; Snodgrass & Knott, 2006) et seulement une étude a abordé les conséquences des lésions survenues plus précocement entre 3 et 4 ans (Walz et al., 2009). La première étude qui a objectivé des déficits en TdE après des lésions neurologiques suivant un TC est celle de Snodgrass & Knott (2006). Ces auteurs ont évalué les TdE cognitives et affectives des enfants âgés de 6 à 12 ans qui avaient subi un TC modéré à sévère avec lésions frontales et temporales avérées pendant l'enfance. Les résultats montrent que les enfants ayant eu un TC présentaient un déficit de reconnaissance des émotions primaires ainsi qu'en TdE affective. Cependant, aucun déficit dans les TdE cognitives de premier ordre n'a été relevé. Les auteurs suggèrent que les TC avec lésions fronto-temporales survenues en moyenne à 4 ans, peuvent altérer les capacités à traiter les émotions sans néanmoins altérer les TdE cognitives de premier ordre. Dennis et al. (2013) ont également observé une vulnérabilité accrue des TdE affectives après des lésions cérébrales survenues vers l'âge de 7 ans. Les résultats indiquent que les lésions neurologiques même légères à modérées affectent principalement les contenus affectifs en comparaison aux TdE cognitives (e.g. FC, transfert inattendu d'objet).

¹⁰ A sévérité équivalente, les lésions neurologiques précoces suite à un TC survenu entre 0 et 2 ans ont été associées à des retards de développement cognitif plus importants que ceux observés après une lésion neurologique similaire (TC) après 3 ans (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou, Rosenfeld, 2005).

¹¹ On distingue des lésions neurologiques acquises suite à des événements ponctuels comme les TC précoces des lésions neurologiques chroniques comme les tumeurs cérébrales ou certaines malformations cérébrales pour lesquelles le temps d'exposition aux risques neurologiques adverses est plus long et les facteurs de risque plus nombreux (chimiothérapies répétées, chirurgies, traitements médicamenteux) (Anderson et al., 2011).

Dennis et al. (2009) ont évalué les TdE cognitives de deuxième ordre chez des enfants âgés de 7 à 16 ans. Les résultats ont mis en lumière un dysfonctionnement des TdE de deuxième ordre chez des enfants d'âge scolaire qui ont été exposés à un TC après l'âge de 5 ans. Walz, Yeates, Taylor, Stancin, Wade (2010) ont également évalué les altérations des TdE de premier et deuxième ordre après des TC modérés à sévères survenus entre 5 et 7 ans. Les résultats montrent que l'âge de la lésion et sa sévérité prédisent l'altération des TdE. Ainsi, les enfants ayant eu la lésion plus tardivement (vers 7 ans) avaient des meilleures performances en TdE de deuxième ordre en comparaison aux enfants ayant subi le TC vers 5 ans. Cette étude souligne le lien entre la précocité de la lésion neurologique et le degré de sévérité des déficits en TdE. Les résultats suggèrent également que les lésions neurologiques modérées survenues à 5-7 ans n'affectent pas les acquisitions préalables en TdE mais affectent leur consolidation aux âges où des progrès sont attendus (e.g. réussite de l'épreuve standard de deuxième ordre vers 7-9 ans). Néanmoins, des lésions survenant plus précocement, au moment où les acquisitions en TdE de premier ordre sont en cours (entre 3 et 5 ans) ont été associées à une perturbation de leur développement. L'étude de Walz et al. (2009) a mis ainsi en évidence une altération des TdE cognitives de premier ordre chez des enfants d'âge préscolaire ayant subi un TC modéré à sévère entre 3 et 5 ans et évalués quelques mois après le TC.

En résumé, le pattern de dysfonctionnement des TdE varie considérablement en fonction du moment de survenue de la lésion. Les lésions cérébrales précoces ont été associées à des effets délétères en TdE de premier ordre (Walz et al., 2009). Inversement, les TdE de premier ordre seraient préservées suite à des lésions ayant lieu après l'âge de 5-6 ans bien que les TdE de deuxième ordre dans un format standard s'avèrent significativement altérées (Snodgrass & Knott, 2006). L'ensemble de ces recherches souligne la vulnérabilité des TdE aux atteintes neurologiques survenues à une période précoce de leur construction suggérant ainsi des limites au modèle de la plasticité cérébrale (Anderson et al., 2010). Néanmoins, peu de données sont disponibles dans le cas de vulnérabilités neurologiques circonscrites à la période néonatale. Nous proposons de présenter dans la prochaine partie, notre population d'étude d'enfants porteurs d'une malformation cardiaque congénitale et ayant été exposés à un risque hypoxique limité à la période néonatale.

Partie 3 :

CARDIOPATHIES CONGENITALES CYANOGENES OPEREES EN PERIODE NEONATALE : VULNERABILITE NEUROLOGIQUE PRECOCE

Les cardiopathies congénitales constituent le groupe des malformations congénitales le plus fréquent correspondant à une naissance vivante sur 100 (Hoffman & Kaplan, 2004). Environ 70% de ces malformations sont isolées et ne sont pas associées à des syndromes génétiques (Khoshnood et al., 2012). Ces malformations cardiaques peuvent être cyanogènes, c'est-à-dire associées à une désaturation en oxygène dès la naissance pouvant entraîner un risque accru d'hypoxie néonatale. Dans ce chapitre nous proposons de décrire les caractéristiques cliniques de cette population, en nous focalisant sur une des cardiopathies cyanogènes, à savoir la transposition des gros vaisseaux. Nous décrivons le pronostic neurologique et cognitif à différentes périodes développementales ainsi que l'état des recherches conduites dans le domaine des FE et de la cognition sociale.

I. Cardiopathies congénitales cyanogènes opérées en période néonatale : aspects cliniques

Depuis une vingtaine d'années, d'importants progrès en chirurgie cardiaque, en échocardiographie fœtale et en prise en charge médicale ont permis d'augmenter considérablement la survie des patients atteints de cardiopathies congénitales (CC) complexes nécessitant une intervention chirurgicale durant la première année de vie (Wernovsky, 2006). Ces progrès ont été accompagnés d'une réduction significative des morbidités cardiovasculaires, offrant ainsi un meilleur pronostic physique à long terme pour ces patients. Néanmoins, et malgré ces avancées, les CC sont associées à diverses morbidités neurodéveloppementales.

Les CC comportent une grande variété d'anomalies du cœur de différente complexité sur le plan anatomique et du point de vue de leur sévérité. Environ 40% des CC sans syndrome génétique associé sont diagnostiquées en anténatal et près de la moitié des CC diagnostiquées après la naissance, le sont au cours de la première semaine de vie (Khoshnood et al., 2012). Près de la moitié de ces enfants va subir une chirurgie réparatrice ou palliative à cœur ouvert durant les premières années de vie (Samanek, 2000). Sur le plan physiologique, les CC peuvent être cyanogènes ou non cyanogènes selon que la malformation entraîne ou non une désaturation en oxygène après la naissance. La cyanose, qui est la coloration bleue des téguments et des muqueuses (voir figure 21 pour les seuils de saturation d'oxygène) traduit un shunt droite-gauche intra ou extracardiaque dû souvent à une anomalie de connexion des veines ou des artères (Batisse & Levy, 2008).

100%	Saturation O2 normale	
96%	Désaturation < 96%	Coloration rose
80%	Cyanose < 80%	Coloration bleue

Figure 20. Degrés de saturation en oxygène du sang artériel. La saturation normale est supérieure à 96%. La cyanose apparaît à 5g d'hémoglobine réduite pour 100 mL de sang capillaire moyen. (Figure adaptée de Batisse & Levy, 2008).

Les CC complexes cyanogènes les plus courantes sont la transposition des gros vaisseaux (TGV), la tétralogie de Fallot et les cœurs uni-ventriculaires, ces deux dernières étant souvent associées à des syndromes génétiques divers tels que la micro-délétion du chromosome 22q11 ou la trisomie 21. Les CC cyanogènes requièrent pour la plupart une prise en charge hautement spécialisée dès la naissance. Une chirurgie corrective ou palliative est alors obligatoire pour garantir la survie de l'enfant. Contrairement à la majorité des autres CC cyanogènes, la TGV nécessite une seule opération à cœur ouvert en période néonatale¹² et offre un excellent pronostic sur le plan cardiaque ainsi qu'une espérance de vie normale

¹² Les autres CC cyanogènes requièrent généralement une intervention chirurgicale à différents âges du développement et en fonction de plusieurs critères cardiologiques qui rendent l'opération faisable selon les conditions. La tétralogie de Fallot par exemple est opérée entre 3 et 6 mois et les cœurs uni-ventriculaires nécessitent généralement trois opérations à cœur ouvert. Ces conditions peuvent exposer l'enfant à une cyanose chronique et aux différents risques neurologiques des multiples opérations que l'on ne retrouve pas dans la TGV.

(Bonnet et al., 1999). L'absence de syndromes génétiques et le fait qu'elle bénéficie d'une correction anatomique dès les premiers jours de vie font que cette CC cyanogène constitue un cadre idéal pour l'étude des conséquences neurocognitives de vulnérabilités neurologiques circonscrites à la période néonatale (Bartlett et al., 2004).

1. La transposition des gros vaisseaux (TGV) corrigée en période néonatale

La TGV est la malformation congénitale la plus étudiée en termes de devenir neurocognitif à long terme (Bellinger et al., 2003a ; Karl et al., 2004). Ceci est dû aux caractéristiques cardiaques relativement homogènes ainsi qu'à une prise en charge ciblée dans le temps, ce qui limite considérablement les facteurs confondants tels que l'hypoxémie chronique ou les opérations multiples qui pourraient avoir un impact additionnel sur le pronostic cognitif. L'incidence de cette malformation cardiaque est de 30 pour cent mille naissances vivantes avec une prédominance masculine (sexe ratio garçon/fille de 1.5 :1) (Martins & Castela, 2010). Malgré l'excellent pronostic cardiaque à long terme des enfants ayant une TGV, d'importants risques neurologiques sont observés au cours des premiers jours de vie. Ces risques sont liés aux changements hémodynamiques rapides qui ont lieu après la naissance et qui peuvent compromettre la survie de l'enfant (Bonnet et al., 1999).

La TGV est caractérisée par une concordance atrio-ventriculaire et une discordance ventriculo-artérielle, c'est-à-dire qu'il existe une malposition des gros vaisseaux (aorte et artère pulmonaire) à la base du cœur. Ainsi, à l'inverse d'un cœur normal, l'aorte est issue du ventricule droit et l'artère pulmonaire est issue du ventricule gauche ce qui empêche l'oxygénation du sang artériel (Martin & Castella, 2010). Dans un cœur normal, la boucle de circulation sanguine doit se faire en série (le sang oxygéné va de l'aorte au reste du corps puis revient désoxygéné au cœur pour repartir ensuite aux poumons par l'artère pulmonaire). La TGV provoque une interruption de ce système de circulation, se faisant alors en parallèle où le sang désoxygéné ne revient pas dans les poumons pour être oxygéné mais revient directement dans le corps, provoquant ainsi la cyanose (Martins & Castella, 2010). La comparaison entre un cœur normal et un cœur avec une TGV est illustré en figure 22.

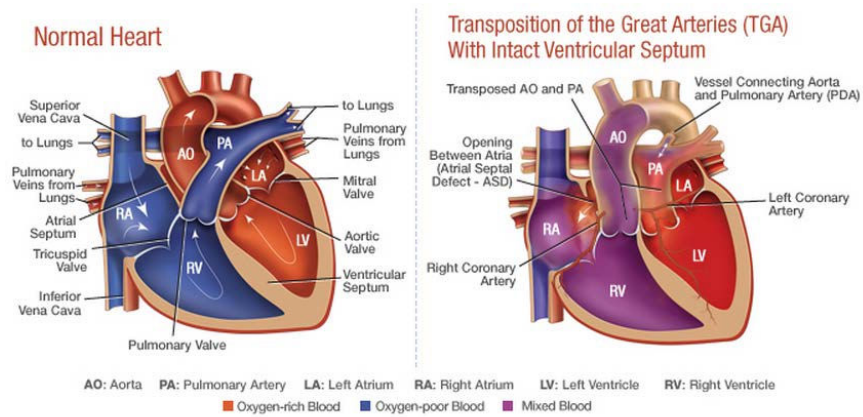


Figure 21. Illustration graphique d'un cœur normal et d'un cœur avec une TGV sans communication inter-ventriculaire. Dans le cœur normal, l'artère pulmonaire (PA=pulmonary artery) doit sortir du ventricule droit (RV=right ventricle) et l'aorte (AO) du ventricule gauche (LV=left ventricle). Extrait de l'encyclopédie virtuelle centre cardiaque du Children's Hospital of Philadelphia.

En période anténatale, la TGV n'empêche pas le fœtus de se développer car la circulation fœtale est caractérisée par la persistance des communications entre les deux circuits à savoir le foramen ovale (entre les oreillettes) et le canal artériel (entre l'aorte et l'artère pulmonaire) qui permettent un mélange des sangs désoxygéné et oxygéné. Néanmoins, ces deux communications se ferment à la naissance dans un délai non prévisible entre quelques minutes et 72h pouvant provoquer rapidement une hypoxie néonatale (Bonnet et al., 1999). Lorsque le diagnostic est fait en anténatal¹³, la naissance des nouveau-nés ayant une TGV doit impérativement se faire en milieu cardio-pédiatrique spécialisé pouvant traiter en urgence une éventuelle décompensation hémodynamique. Dans le cas d'une fermeture rapide des communications fœtales et en attendant la chirurgie cardiaque réparatrice, un cathétérisme interventionnel nommé atrioseptotomie de Rashkind¹⁴ est fait pour garantir la perméabilité des communications et le mélange des sangs désoxygénés et oxygéné (Beca et al., 2009). La TGV nécessite une correction anatomique néonatale par chirurgie à cœur ouvert sous circulation extracorporelle (CEC ou *bypass*). L'opération est appelée « *switch artériel* » car il s'agit de corriger l'inversion des vaisseaux. Cette opération est réalisée le plus tôt possible en

¹³ Le pourcentage des nouveau-nés diagnostiqués avec une malformation cardiaque congénitale isolée, le plus souvent complexe est d'environ 40%. Pour la TGV, ce pourcentage atteint aujourd'hui les 70% en région parisienne (Khoshnood et al., 2012).

¹⁴ L'atrioseptostomie de Rashkind est une intervention en cathétérisme effectuée chez certains nouveau-nés avec une TGV avant l'opération à cœur ouvert et seulement dans le cas où la désaturation en oxygène est trop importante pour attendre l'intervention chirurgicale. Cette manœuvre est réalisée sous échocardiographie et consiste à insérer un cathéter muni d'un ballonnet gonflable par la veine fémorale ou ombilicale jusqu'au cœur (foramen ovale) pour ensuite le retirer « de force » afin de déchirer les parois qui permettront l'ouverture de la communication atriale et le mélange des sangs saturé et désaturé.

période néonatale, habituellement entre 2 à 7 jours de vie. L'utilisation d'une CEC est indispensable et implique le recours à un arrêt cardiaque avec ou sans hypothermie. Les fonctions pulmonaires sont alors remplacées par un oxygénateur et le cœur par une pompe artificielle qui assure la circulation dans le corps. Différentes techniques peuvent être utilisées, mais les plus courantes dans le cas des TGV sont les CEC à flux bas ou à flux continu sans hypothermie profonde qui limitent le temps d'arrêt circulatoire (Karl et al., 2004 ; Martin & Castela, 2010). Ci-dessous une illustration de 1) le système de CEC utilisée dans les opérations et 2) la correction anatomique par *switch artériel*.

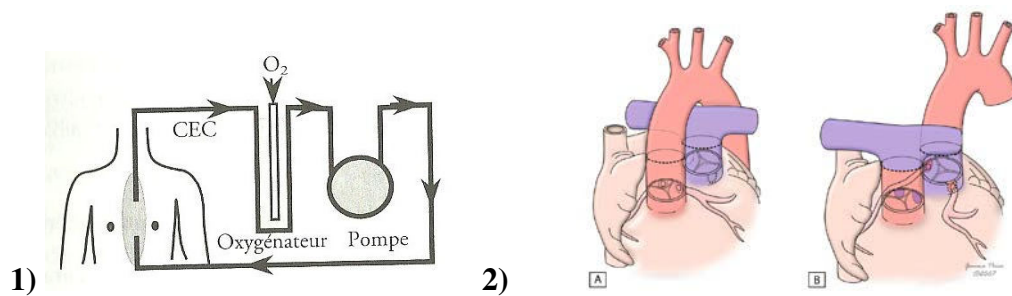


Figure 22. 1) Circulation extracorporelle miniaturisée pour chirurgie néonatale à cœur ouvert. Elle comporte l'association d'un oxygénateur remplaçant les poumons ; d'une pompe remplaçant le cœur ; d'un circuit reliant l'ensemble, le plus souvent connecté aux veines caves et à l'aorte. Dans le cas de la TGV, la voie d'abord chirurgicale est une sternotomie médiane (extrait de Batisse & Lévy, 2008). 2) Illustration de la procédure du switch artériel pour correction anatomique d'une TGV. Les gros vaisseaux ainsi que les artères coronaires sont déconnectés de la base du cœur pour être repositionnés correctement (Extrait de Martin & Castela, 2010).

La correction anatomique par *switch artériel* permet de restaurer la circulation normale chez les nouveau-nés. Le succès de cette opération est aujourd'hui entre 95% et 98% dans les centres de chirurgie cardiaque spécialisés avec très peu de morbidités cardiaques résiduelles (de Koning et al., 2008). Le suivi cardiologique des patients se prolonge cependant toute la vie afin de s'assurer d'un fonctionnement cardiaque normal. Malgré le succès des opérations cardiaques néonatales, les CC cyanogènes y compris la TGV sont très souvent associées à de multiples risques neurologiques dont certains ont lieu avant même l'opération. Ces risques neurologiques précoces ont des retentissements sur le développement neurocognitif, faisant des conséquences cognitives délétères une des principales causes de morbidité résiduelle après chirurgie cardiaque réparatrice néonatale (Marino et al., 2012). Nous proposons de présenter l'état neurologique de ces patients ainsi que les facteurs de risque néonataux évoqués jusqu'à présent en se focalisant uniquement sur les cardiopathies cyanogènes et plus particulièrement sur la TGV en période pré-, intra-, et postopératoire.

2. Anomalies neurologique en période néonatale

Les nouveau-nés ayant des CC cyanogènes dont la TGV sont exposés à diverses vulnérabilités neurologiques à différents moments notamment en période préopératoire où des lésions cérébrales de type hypoxique-ischémique peuvent survenir (Owen, Shevell, Majnemer, Limperopoulos, 2011). Des risques supplémentaires liés aux techniques intra-opératoires (CEC) comme le risque d'embolie ou des réactions inflammatoires du système nerveux ou bien des suites postopératoires difficiles pour certains nouveau-nés (arrêts cardiaques, hypotension artérielle) peuvent compliquer le pronostic neurologique néonatal de ces patients (Miller & McQuillen, 2007 ; Wernovsky, 2006).

2.1 Anomalies neurologiques en préopératoire : immaturité cérébrale et risque hypoxique

Des études ont indiqué que 28% à 59% des nouveau-nés ayant une CC cyanogène dont la TGV ont des lésions cérébrales de type hypoxique-ischémique avant la chirurgie (Owen et al., 2011). Les CC cyanogènes sans comorbidités génétiques partagent un profil relativement similaire d'anomalies cérébrales touchant particulièrement la substance blanche (McQuillen & Miller, 2010 ; Wernovsky, 2006). Nous présenterons des études réalisées en IRM anatomique (IRMa) en préopératoire, des recherches s'intéressant à caractériser la maturité cérébrale des nouveau-nés ainsi que des études qui ont investigué la présence d'anomalies micro-structurelles et métaboliques à l'aide de l'imagerie par diffusion (DTI) et de l'imagerie par spectroscopie (MRIs).

Les études réalisées en IRMa en préopératoire font part de lésions prédominantes de la substance blanche notamment sous la forme de leucomalacie périventriculaire (LPV) (lésions des fibres axonales de la région adjacente aux ventricules latéraux) (Beca et al., 2009 ; Mahle et al., 2002; McQuillen et al., 2007; Petit et al., 2009). La nature des lésions communément rapportées chez des nouveau-nés nés à terme avec une CC cyanogène dont la TGV est similaire à celle des nouveau-nés prématurés où les lésions de la substance blanche sont prédominantes (McQuillen & Miller, 2010). Il a été avancé que ces lésions cérébrales néonatales seraient liées aux risques ischémiques causés par la cyanose après la naissance

mais également associées à un bas débit cérébral dès la période fœtale (Limperopoulos et al., 2010). La figure 24 présente un comparatif des lésions de la substance blanche communément observées chez les nouveau-nés nés grands prématurés et chez les nouveau-nés nés à terme avec une CC cyanogène, en l'occurrence une TGV.

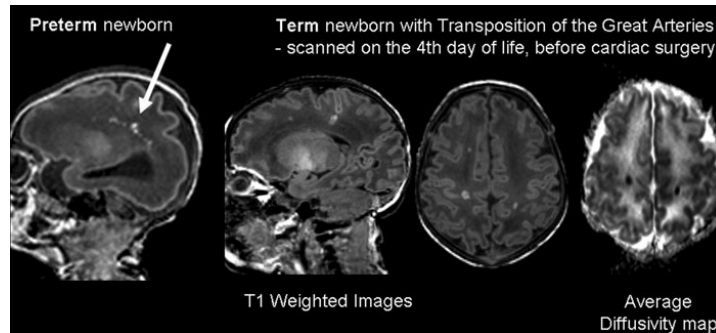


Figure 23. Lésions de la substance blanche observée en IRMa. A gauche, la coupe en IRM sagittale montre des lésions de la substance blanche chez un nouveau-né prématuré de 28 semaines d'âge gestationnel et à droite des lésions de la substance blanche chez un nouveau-né né à terme avec une TGV, scanné au 4^{ème} jour de vie avant la chirurgie cardiaque (coupes sagittale et axiale). A droite (Average diffusivity map= carte des diffusions du signal) les lésions chez le nouveau-nés avec une TGV sont souvent aiguës et focales (Extrait de McQuillen & Miller, 2010).

L'étude de Petit et al. (2009) en IRMa a étudié 26 nouveau-nés nés à terme avec une TGV en préopératoire et a observé que 38% de ces enfants avaient des lésions hypoxiques-ischémiques sous la forme de LPV mais qu'aucun d'entre eux ne présentait de lésions hémorragiques. Une association significative entre un niveau d'oxygénation faible et la présence de lésions de la substance blanche avant la chirurgie a été observée (Petit et al., 2009). Des conclusions similaires ont été rapportées par Beca et al. (2009) sur 44 nouveau-nés non prématurés avec une TGV. Dans cette étude, 33% des enfants présentaient des lésions de la substance blanche périventriculaire et 5% des hémorragies cérébrales modérées. La présence d'hémorragies notamment au niveau de la région périventriculaire suggère, entre autres, une certaine fragilité vasculaire liée à une immaturité cérébrale malgré une naissance à terme (Owen et al., 2011). En effet, des études ont démontré que les CC cyanogènes dont la TGV sont associées à une immaturité cérébrale macro et micro-structurelle équivalente à environ à un mois d'âge gestationnel en moins (Licht et al., 2009 ; Miller et al., 2004).

Miller et al. (2004) ont proposé la première caractérisation du métabolisme cérébral chez un groupe de nouveau-nés avec une TGV à l'aide de l'IRM par spectroscopie¹⁵. Cette technique mesure les niveaux des marqueurs neuronaux (métabolites) comme le N-Acetylaspartate (NAA) et les lactates. Le niveau de NAA augmente avec la maturation cérébrale et par conséquent un niveau bas de ce marqueur indique une intégrité cérébrale compromise. Les lactates sont le résultat des processus anaérobies en lien avec des perturbations du métabolisme oxydatif et constituent le marqueur des lésions de type hypoxiques-ischémiques (Owen et al., 2011). Les résultats de Miller et al. (2004) révèlent que les niveaux de lactates sont significativement élevés chez plus de 40% des nouveau-nés ayant une TGV. L'étude de Miller et al. (2007) offre une perspective plus large en analysant à la fois les résultats préopératoires de l'IRMa, spectroscopique et par diffusion (DTI) chez des nouveau-nés avec une CC cyanogène dont la TGV. Les résultats en spectroscopie ont montré que la TGV était associée à une réduction significative du ratio NAA/choline et à une augmentation significative du niveau de lactates. Les données en DTI ont montré qu'un pourcentage significatif de ces nouveau-nés a présenté une augmentation de la vitesse de diffusion¹⁶ et une diminution significative de l'anisotropie de la substance blanche. Enfin, des lésions de la substance blanche ont été également observées à un niveau structurel macroscopique en IRMa, confirmant ainsi l'hypothèse d'une immaturité cérébrale couplée à des anomalies de la substance blanche de type hypoxique-ischémiques (Miller et al., 2004). Plus récemment, Licht et al. (2009) ont classifié le niveau total de maturation cérébrale en IRMa d'une cohorte de nouveau-nés nés à terme avec une TGV. Le score de maturité évaluait quatre paramètres dont la myélinisation et les circonvolutions corticales. Les résultats ont montré qu'en plus des lésions de la substance blanche chez près de 40% des nouveau-nés avec une TGV, l'ensemble de la cohorte présentait un score de maturité cérébrale significativement plus faible que la norme (Licht et al., 2009). Ces études montrent que leur cerveau est en général moins mature structurellement à la naissance en absence de prématurité. Bien que l'écart ne dépasse pas l'équivalent d'un mois d'âge gestationnel, ceci décuple les risques de lésions hypoxiques néonatales (Licht et al., 2009).

¹⁵ L'IRM par spectroscopie (Proton Magnetic Resonance Spectroscopy) est une technique non invasive qui permet de mesurer les métabolites cérébraux afin d'étudier les changements développementaux. Le N-Acetylaspartate (NAA) et les lactates sont deux composants principaux mesurés par cette technique et sont comparés aux niveaux d'un autre composant (choline), ce dernier étant stable dans le cerveau au cours du développement.

¹⁶ Le DTI permet de mesurer deux propriétés de diffusion de l'eau le long des fibres nerveuses. D'une part, la vitesse de diffusion (qui diminue avec la maturation car elle rencontre plus d'obstacles dans la diffusion) et d'autre part, l'anisotropie (qui augmente avec la maturation, en réponse à la croissance neuronale).

Très récemment, deux études se sont intéressées à caractériser les anomalies de la substance blanche en fonction des régions cérébrales à l'aide du DTI chez les nouveau-nés avec une TGV (Makki et al., 2013; Ortinau et al., 2012). L'étude de Makki et al. (2013) s'est intéressée à décrire les anomalies dans les faisceaux du corps calleux, une région qui entretient des connexions bilatérales inter-hémisphériques ainsi que des nombreuses connexions corticales notamment avec les aires préfrontales (Narberhaus et al., 2008). Plus particulièrement, les auteurs se sont intéressés à comparer la microstructure des fibres des deux extrémités du corps calleux, le genu (extrémité antérieure) et le splenium (extrémité postérieure) afin de déterminer des éventuels changements dans la connectivité cérébrale inter-hémisphérique. Les résultats de cette étude montrent que, comparés aux nouveau-nés sans malformation cardiaque, les nouveau-nés avec une TGV ont un retard significatif de myélinisation spécifique aux fibres antérieures du corps calleux. Ces retards sont expliqués, en outre, par un élagage anormal des fibres axonales et des gaines de myéline plus fines (Makki et al., 2013). Tout comme la maturation cérébrale générale, les faisceaux du corps calleux suivent un gradient de développement postéro-antérieur. Les fibres antérieures seraient davantage touchées dans la TGV car elles auraient une maturation plus tardive qui les rend vulnérables aux déficits de croissance dans le cadre d'une altération circulatoire comme dans la TGV. Il a été suggéré que ces anomalies de connectivité antérieure dans le corps calleux peuvent avoir des conséquences importantes sur la myélinisation des fibres reliant les structures internes aux cortex préfrontal (Makki et al., 2013). En effet, Ortinau et al. (2012) ont démontré qu'il existe une vulnérabilité spécifique accrue des régions frontales chez les nouveau-nés nés avec une CC cyanogène dont la TGV. Ces auteurs ont cherché à caractériser les anomalies macro- et micro-structurelles de la substance blanche en préopératoire à l'aide de l'IRMa et du DTI. Les résultats confirment qu'environ 40% des nouveau-nés ont des lésions focales de la substance blanche réparties dans différentes zones notamment dans les régions péri-ventriculaires. Plus spécifiquement, l'analyse en IRMa et en DTI des anomalies régionales corticales ont révélé des volumes cérébraux significativement plus réduits ainsi qu'une connectivité neuronale diminuée dans les lobes frontaux et pariétaux, avec une vulnérabilité accrue des structures les plus antérieures (Ortinau et al., 2012). Ces réductions de volume traduisent une croissance neuronale anormale qui affecterait plus particulièrement les régions qui ont un développement plus tardif sur le plan ontogénétique. En figure 25 nous pouvons voir une illustration des régions cérébrales qui ont montré une réduction de volume et de connectivité neuronale en néonatal. Le mécanisme exact de vulnérabilité des structures frontales après une CC

cyanogène comme la TGV demeure mal connu, cependant, comme pour les nouveau-nés grands prématurés, il pourrait être expliqué par des altérations sélectives dans la circulation cérébrale antérieure (Ortinou et al., 2012).

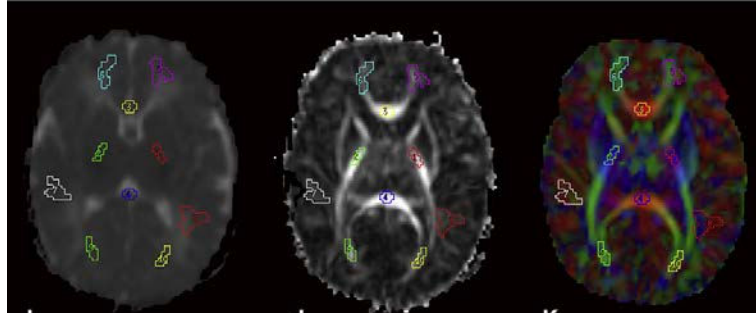


Figure 24. Images DTI en coupe axiales des régions cérébrales montrant des anomalies de la substance blanche et une perte de volume. De gauche à droite, a). Diffusion moyenne ; b) Anisotropie ; c). Plots rouges, verts et bleus des régions d'intérêt. De haut en bas : Substance blanche frontale gauche et droite, genu et splénium du corps calleux, substance blanche sous-corticale gauche et droite et radiations optiques gauches et droites. Extrait et adapté de Ortinau et al., 2012.

En résumé, des lésions neurologiques préopératoires, notamment de la substance blanche, sont observées chez ces patients. Ces lésions, souvent focales et touchant les régions péri-ventriculaires, sont accompagnées d'un léger retard global de maturation cérébrale. Plus spécifiquement, des recherches récentes soulignent une vulnérabilité accrue des régions antérieures notamment des lobes frontaux qui seraient plus touchés par les retards de croissance neuronale dans les CC cyanogènes. L'état neurologique de ces nouveau-nés s'avère ainsi particulièrement vulnérable aux risques pouvant survenir au cours de l'opération et/ou en période postopératoire.

2.2 Etat neurologique en postopératoire

Les nouveau-nés ayant des CC cyanogènes dont la TGV peuvent être confrontés à des risques neurologiques intra- et postopératoires qui aggravent les lésions déjà présentes ou bien qui favorisent l'apparition de nouvelles (Ballweg Wernovsky, Gaynor, 2007). Les principaux risques évoqués pour la majorité des techniques opératoires de chirurgie cardiaque néonatale correspondent aux risques d'embolie liés aux éventuelles particules d'air mal filtrées par le système de bypass cardio-pulmonaire, une mauvaise perfusion sanguine cérébrale durant les périodes d'arrêt circulatoire ainsi que des réactions inflammatoires en réponse à la CEC

(Ballwell et al., 2007 ; Wernovsky, 2006). Les suites postopératoires difficiles peuvent également comporter des risques neurologiques supplémentaires pour certains enfants (Massaro, El-dib, Glass, Aly, 2008). Les anomalies neurologiques résultant de ces facteurs de risque sont dépendantes du type de cardiopathie et des stratégies opératoires correctives et/ou palliatives (McQuillen et al., 2007). Ainsi, contrairement aux nouveau-nés opérés plusieurs fois, ceux qui bénéficient d'une seule chirurgie cardiaque corrective, comme dans le cas de la TGV, ont en général moins de risques neurologiques liés aux complications intra- ou postopératoires (Ibuki et al., 2012). Cependant, malgré la variabilité, certaines conséquences peuvent être communes à tous les nouveau-nés opérés une première fois en néonatal.

En 2002, Mahle et collaborateurs ont comparé les lésions cérébrales observées en pré- et post-opératoire, puis à l'âge d'un an chez des enfants nés avec une TGV ou une autre CC cyanogène. Dans cette étude, 67% des nouveau-nés étudiés ont présenté soit de nouvelles lésions de la substance blanche, soit une aggravation de leurs lésions initiales (Mahle et al., 2002). Les lésions observées étaient pour la plupart légères à modérées observées quelques jours après l'opération et résolues pour la plupart cinq mois après.

Par ailleurs, les effets adverses des complications neurologiques intra-opératoires apparaissent significativement plus fréquents et plus sévères en période néonatale comparés à des opérations du même type effectuées entre 1 et 6 mois de vie (Galli et al., 2004). Ceci suggère que le cerveau immature est d'autant plus vulnérable en période néonatale face aux risques hypoxiques associés aux CC cyanogènes (Galli et al., 2004). Le pattern neurologique lésionnel postopératoire correspond ainsi majoritairement à une aggravation des lésions hypoxiques de la substance blanche avec une incidence relativement réduite de nouveaux épisodes hémorragiques (5%) (Chen et al., 2009).

Enfin, des études récentes en IRMa ont permis de caractériser des différences de maturation cérébrale régionale quelques mois ou années après la chirurgie néonatale (Ibuki et al., 2012 ; Watanabe et al., 2009). Watanabe et al. (2009) ont observé que le volume de substance grise était significativement réduit chez les nouveau-nés après CC cyanogène dont la TGV. Plus précisément, cette perte de volume était plus apparente dans les lobes frontaux en comparaison au reste du cerveau et elle était d'autant plus importante que l'hypoxie néonatale était sévère (Watanabe et al., 2009). Ibuki et al. (2012) ont obtenu des données similaires sur des enfants ayant une TGV examinés en IRMa à 1 an puis à 3 ans. Les résultats montrent qu'à

1 an, les enfants ayant une TGV ont des volumes cérébraux frontaux significativement réduits comparés à ceux d'enfants sains. Néanmoins, à 3 ans, les volumes étaient normaux pour la plupart des patients et notamment pour ceux qui n'avaient pas eu d'épisodes hypoxiques prolongés en période néonatale (Ibuki et al., 2012). Ces résultats sont en accord avec ceux d'Ortinaux et al. (2012) en préopératoire et suggèrent qu'il existerait une vulnérabilité neurologique accrue pour les régions cérébrales à maturation tardive, notamment les lobes frontaux. Ces vulnérabilités pourraient avoir un impact délétère sur la trajectoire développementale de fonctions cognitives de haut niveau, telles que les FE et les ToM, qui nécessitent l'intégrité neuronale des réseaux frontaux.

2.3 Risques neurologiques néonataux: rôle crucial du diagnostic prénatal

Les facteurs de risque neurologiques néonataux pouvant impacter négativement le devenir cognitif des enfants sont nombreux dans les CC cyanogènes. Certains de ces facteurs sont liés au patient (e.g. immaturité cérébrale prénatal, type de cardiopathie) et d'autres sont des facteurs potentiellement modifiables (e.g. moment du diagnostic de la CC, techniques intra-opératoires). Les premières heures de vie sont décisives pour le pronostic des CC cyanogènes du fait du risque élevé d'instabilité hémodynamique et d'hypoxie néonatale (Bonnet et al., 1999). La survie et le degré de morbidité à la naissance de ces enfants dépend dans un premier temps du traitement rapide et anticipé en milieu cardiologique spécialisé (Bonnet, 2009 ; Kumar, Newburger, Gauvreau, Kamenir, Hornberger, 1999). De plus, les lésions cérébrales observées en préopératoire reflètent le risque élevé du aux épisodes hypoxiques dès les premiers jours de vie qui peuvent prédisposer l'enfant à une moins bonne tolérance de la chirurgie cardiaque (Kumar et al., 1999). Les retards dans le diagnostic et le traitement des CC cyanogènes peuvent ainsi être associés à des lésions ischémiques préopératoires importantes (Barlett et al., 2004). Le diagnostic prénatal des CC cyanogènes limite ainsi les risques néonataux à plusieurs stades de la prise en charge en évitant des effets négatifs en cascades sur le plan neurologique (Verheijen et al., 2001). L'effet bénéfique du diagnostic prénatal des CC cyanogènes dont la TGV a été mis en avant par plusieurs études qui ont observé une réduction significative des morbidités et un meilleur pronostic neurologique néonatal (Bonnet et al., 1999 ; Kumar et al., 1999 ; Levey et al., 2010 ; Verheijen et al., 2001). Plus précisément, les nouveau-nés ayant été diagnostiqués en prénatal avec une CC cyanogène ont significativement moins recours à des chirurgies d'urgence

(Levey et al., 2010) et sont en meilleur état général postopératoire avec des temps d'hospitalisation plus courts (Kumar et al., 1999). De plus, le diagnostic prénatal de la CC cyanogène a été également associé à une diminution significative de l'incidence d'acidose métabolique¹⁷ en préopératoire, un facteur connu pour être directement lié aux dommages cérébraux chez les enfants avec malformations cardiaques (Verheijen, Lisowski, Wassink, Visser, Meijboom, 2010). En effet, l'acidose métabolique traduit un déséquilibre acido-basique et peut significativement majorer les lésions vasculaires en perturbant directement les membranes lipidiques des cellules cérébrales (Verheijen et al., 2001).

Chez les nouveau-nés avec une TGV, le diagnostic prénatal s'avère particulièrement crucial dans la prévention des morbidités cardiaques et des risques neurologiques (Bonnet et al., 1999). L'état neurologique de la TGV dépend en grande partie des risques préopératoires car cette malformation est, dans la très grande majorité des cas, totalement corrigée avec une seule opération en période néonatale (Barlett et al., 2004). Les risques postopératoires, bien qu'existants, sont toutefois réduits (Kussman et al., 2010). La TGV a ainsi une fenêtre de risque neurologique limité dans le temps et potentiellement amélioré par un diagnostic prénatal qui offre la possibilité de réduire significativement les morbidités hémodynamiques impactant directement le pronostic neurologique des enfants (Bonnet et al., 1999). Les effets potentiellement bénéfiques de ce facteur de prévention sur le développement neurocognitif restent mal connus (Barlett et al., 2004) mais constituent une priorité fondamentale dans la détection des variables modifiables pouvant améliorer le pronostic.

II. Devenir neurocognitif des CC cyanogènes

Plusieurs types de morbidités neurocognitives ont été associés aux CC et en particulier à celles impliquant une cyanose néonatale. Des caractéristiques communes dans le profil neurocognitif sont retrouvées chez cette catégorie de patients avec néanmoins des variations dans le degré de sévérité et l'étendue des dysfonctionnements en fonction notamment de la complexité de la CC cyanogène. Une grande majorité d'études ont suivi des cohortes hétérogènes en termes de type de malformation et de prise en charge opératoire. Ceci

¹⁷ L'acidose métabolique survient suite à l'hypoxie tissulaire. Le diagnostic se fait avec la mesure du pH, de la PCO₂ (pression partielle en dioxyde de carbone) et du déficit de base. Les niveaux seuils chez le nouveau né sont un pH <7.15 ; PCO₂ (mmHg) > 65 et Déficit en base (mEq/l) >8.

complique la généralisation des conclusions, le pronostic pouvant être très dépendant de ces variables. Néanmoins, des patterns communs indiquent qu'il existe des domaines de grande vulnérabilité à différents moments du développement. Nous proposons de décrire les données neurodéveloppementales après une CC cyanogène (y compris la TGV) en fonction des périodes développementales (0-3 ans, période préscolaire, période scolaire). Cette première partie sera consacrée aux résultats concernant le développement cognitif et psychomoteur dans son ensemble puis nous proposons de présenter de façon plus ciblée, les résultats disponibles concernant les FE et la cognition sociale. Enfin, les répercussions scolaires et le recours aux prises en charges paramédicales et éducatives seront abordés en tant que conséquences cliniques des dysfonctionnements cognitifs.

1. De 0 à 3 ans

Plusieurs études ont observé des anomalies neurologiques et comportementales chez des nouveau-nés avec CC cyanogènes (Limperopoulos et al., 1999 ; Massaro et al., 2011 ; Newburger et al., 1993 ; Owen et al., 2011). Une incidence plus élevée de microcéphalie a été ainsi détectée chez les nouveau-nés avec des CC cyanogènes en comparaison aux malformations non cyanogènes (Owen et al., 2011). L'étude longitudinale de Sananes et al. (2012) a caractérisé le développement psychomoteur (motricité globale et fine) et cognitif global (score aux échelles de Bayley) des enfants ayant des CC complexes âgés entre 8 et 24 mois, opérés à cœur ouvert avant l'âge de 3 mois. Leurs résultats vont dans le sens de la plupart des recherches à cet âge, à savoir des retards légers à modérés en motricité globale et en motricité fine dès l'âge de 8 mois malgré des niveaux de développement cognitif dans la norme (QI entre 90 et 95 toutes CC confondues). Cependant, selon un questionnaire rempli par les parents des enfants pour évaluer différents domaines cognitifs (capacités de résolution des problèmes, progrès dans la communication verbale et la socialisation), le pourcentage d'anomalies cognitives augmentait significativement avec l'âge, notamment pour les difficultés spécifiques de résolution des problèmes et les scores de socialisation et de communication ainsi que les retards en motricité générale. Ci-dessous en figure 26 une illustration de cette aggravation chez l'ensemble de la cohorte avec CC complexes cyanogènes.

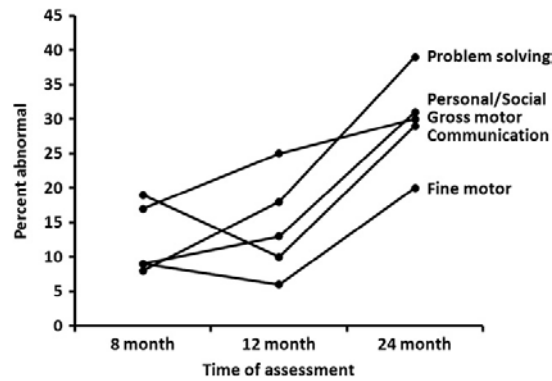


Figure 25. Proportions des scores déficitaires au questionnaire parental (ASQ=Age & Stages Questionnaire) sur les différents aspects du développement des enfants avec une CC cyanogène entre 8 mois et 24 mois. Les aspects analysés en longitudinal correspondent aux capacités de résolution des problèmes, capacités sociales et capacités de communication, motricité générale et motricité fine. Extrait de Sananaes et al. (2012).

Par ailleurs, la revue systématique réalisée par Snookes et al. (2010) a comparé les résultats de plusieurs études prospectives réalisées sur des cohortes d'enfants avec des CC complexes corrigées ou palliées avant l'âge de 6 mois. Leurs analyses pour des enfants âgés entre 1 an et 3 ans ont confirmé l'existence d'un retard précoce du développement moteur pour un pourcentage significatif de ces enfants (environ 40%) malgré des scores de développement cognitif dans la norme (Majnemer et al., 2009). Plusieurs études ont permis de mieux comprendre les altérations à l'âge préscolaire et scolaire chez ces enfants en utilisant diverses mesures. A cet âge, les difficultés dans certains domaines neurocognitifs spécifiques tendent à s'accroître ou à émerger, ce qui souligne l'importance d'un suivi sur le long terme.

2. A l'âge préscolaire

Le profil neurocognitif des enfants ayant une CC cyanogène est souvent caractérisé par des dysfonctionnements dans plusieurs domaines cognitifs, comme les FE, les capacités visuo-spatiales, l'adaptation sociale ainsi que des difficultés du langage notamment sous le versant expressif (Bellinger & Newburger, 2010; Gerdes & Flynn, 2010). Le quotient intellectuel général est quant à lui très majoritairement préservé, malgré certaines variations autour de la norme pour les cardiopathies les plus sévères (Gerdes & Flynn, 2010). Généralement, les études conduites à l'âge préscolaire chez ces patients ont utilisé des mesures cognitives générales pouvant amener parfois à une sous-estimation des difficultés précoces (Bellinger & Newburger, 2010). Aussi, elles ont été réalisées sur des cohortes

d'enfants avec diverses CC dont certaines présentent des risques hypoxémiques au delà de la période néonatale, ce qui limite la généralisation des résultats concernant les vulnérabilités neurologiques précoces circonscrites aux premiers jours de vie.

Les études portant sur le développement neurocognitif entre 3 et 6 ans ont systématiquement fait part de niveaux intellectuels globalement dans la moyenne pour les CC cyanogènes comme pour les non cyanogènes (Forbess, Visconti, Handcock-Friesen, Howe, Bellinger, Jonas, 2002 ; McCusker et al., 2006 ; Wray & Sensky, 1999). Ceci suggère que l'état de cyanose néonatal et les risques hypoxiques-ischémiques ne semblent pas avoir une influence marquante sur l'efficacité cognitive générale bien que des déficits spécifiques notamment dans les domaines du langage expressif et des troubles du comportement soient observés (Brosing, Mussatto, Kuhn, Tweddell, 2007 ; Majnemer, Limperopoulos, Shevell, Rohlicek, Rosenblatt, Tchervenkov, 2008).

L'étude longitudinale incluant la plus grande cohorte d'enfants ayant une TGV correspond au protocole de suivi neurodéveloppemental de Boston (Bellinger et al., 1999 ; Bellinger & Newburger, 2010). Cette équipe a suivi de la naissance à l'adolescence plus de 150 nouveau-nés sans co-morbidités génétiques opérés à quelques jours de vie. Leur objectif était, en outre, de déterminer l'impact de deux techniques opératoires impliquant soit un arrêt circulatoire avec hypothermie profonde soit une CEC à bas débit sanguin pendant la correction anatomique par *switch artériel*. A l'âge de 4 ans, tous les enfants ont été évalués à l'aide de tests cognitifs généraux (comme les échelles de Wechsler de quotient intellectuel) ainsi que des tests de motricité (eg. *Peadbody developmental motor scales*) et de langage spécifiques (tests d'oro-praxies et de vocabulaire par exemple). Leurs résultats ont montré un QI dans la norme avec cependant une différence significative entre les scores à l'échelle verbale et à l'échelle de performances (raisonnement non verbal), ces derniers étant significativement plus bas (Bellinger et al., 1999). D'importantes difficultés oro-praxiques et du langage expressif en général ainsi que des dysfonctionnements visuo-moteurs ont été également observés pour l'ensemble de la cohorte avec une sévérité plus importante pour les enfants ayant eu recours à l'arrêt circulatoire avec hypothermie profonde (Bellinger et al., 1999).

L'étude de cohortes plus récentes ayant une TGV et opérées avec des techniques chirurgicales de CEC à bas débit avec ou sans hypothermie profonde a confirmé un QI dans la norme chez

des enfants de 3 à 5 ans (Hövels-Gürich et al., 2001). L'étude de Gaynor et al. (2010) a évalué le développement du langage, de la motricité fine et des capacités visuo-motrices ainsi que les habilités émergentes en mathématiques et en reconnaissance des lettres. Leurs résultats montrent que 17% des enfants ayant une TGV présentent au moins un domaine cognitif en dessous de la norme, la plupart des déficits étant légers (Gaynor et al., 2010). Parmi l'ensemble des facteurs de risque neurologique néonatal étudiés (facteurs pré- ; intra- et post-opératoires), certains liés au patient semblent expliquer d'avantage de variabilité. C'est le cas par exemple, de l'âge gestationnel qui serait associé à des meilleurs résultats en QI, langage, capacités visuo-spatiales et de motricité fine chez ces enfants (Goff et al., 2012). Les épisodes neurologiques adverses en préopératoire (faible saturation en oxygène par exemple), en intra-opératoire (durée de la CEC avec hypothermie profonde) (Majnemer et al., 2008) ou en postopératoire (épilepsie repérée à l'EEG) (Bellinger et al., 1999) semblent également associés au pronostic cognitif général. Enfin, l'exposition à des périodes prolongées de cyanose au delà de la période néonatale (cœurs univentriculaires) empire significativement le pronostic et dans ce cas, il est difficile de distinguer précisément la part de vulnérabilité neurologique précoce (néonatale) et la part de la cyanose chronique dans l'apparition des troubles neurocognitifs. En résumé, le profil neurocognitif des enfants ayant des CCC dont la TGV à l'âge préscolaire est caractérisé par une préservation de l'efficacité intellectuelle générale avec néanmoins une altération des capacités non-verbales et du langage expressif (certaines difficultés oro-praxiques).

3. A l'âge scolaire

Le pronostic neurocognitif observé après CC cyanogène dont la TGV entre 6 ans et 16 ans est également caractérisé par un QI général dans la norme [malgré certains écarts à la moyenne, notamment pour les CC cyanogènes plus sévères (Karsdorp, Everaerd, Kindt, Mulder, 2007)] ainsi que par divers déficits spécifiques dans les domaines sensori-moteur, des FE, du langage expressif, du traitement visuo-spatial et du comportement (Miatton, De Wolf, François, Thiery, Vingerhoets, 2006).

Les études portant sur les enfants avec une TGV corrigée en période néonatale permettent d'exclure un certain nombre de facteurs confondants et proposent ainsi une interprétation plus claire du pronostic cognitif à long terme (Karl et al., 2004). Deux études longitudinales ont

exploré le développement neurocognitif des enfants avec une TGV à l'âge scolaire en offrant par ailleurs une comparaison avec des données obtenues à l'âge préscolaire (Bellinger et al., 2003a ; Hövels-Gürich et al., 2002). Hövels-Gürich et al. (2002) ont suivi 60 enfants ayant une TGV corrigée en période néonatale (avec une technique intra-opératoire combinée de CEC à flux bas et d'arrêt circulatoire avec hypothermie profonde). Tous les enfants dans cette cohorte ont été évalués à un âge moyen de 5 ans puis à un âge moyen de 10 ans (rangs de 8 à 14 ans). Les auteurs se sont intéressés aux capacités intellectuelles générales, de langage et de motricité ainsi qu'aux anomalies neurologiques repérées à l'examen clinique et aux différents facteurs de risque néonataux pré-, intra- et postopératoire. Les résultats de cette étude ont mis en évidence des scores au test d'intelligence (Echelles de Kauffman, K-ABC) dans la norme (seulement 3% avaient une réduction significative à moins -1 écart-type de la moyenne). Par ailleurs, près de 20% des enfants ayant une TGV présentaient des déficits globaux en expression orale ainsi que des difficultés modérées en motricité générale (équilibre, coordination). L'examen clinique neurologique a révélé une microcéphalie pour 8% des enfants ainsi que des difficultés relevant de dyspraxies motrices développementales pour environ 10% des enfants. La grande majorité de ces anomalies cliniques neurologiques étaient considérées comme légères à modérées. Les facteurs de risque médicaux qui se sont avérés significativement associés aux déficits cognitifs étaient la présence d'acidose métabolique et d'hypoxie importante en préopératoire, la durée de circulation extracorporelle et les épisodes cardiologiques adverses en soins postopératoires (Hövels-Gürich et al., 2002). Enfin, la comparaison des dysfonctionnements observés à 10 ans avec ceux observés à l'âge de 5 ans a permis de démontrer une aggravation significative des difficultés avec l'âge. Le taux de déficits dans au moins un domaine neurocognitif est passé de 26% à 55% entre l'âge de 5 et 8 ans. Le taux d'anomalies repérées à l'examen neurologique a aussi augmenté de 9% à 5 ans contre 26% à 10 ans. Les résultats de cette étude longitudinale vont dans le sens d'une augmentation des difficultés neurocognitives après une TGV chez l'enfant d'âge scolaire, néanmoins, ces conclusions ne s'appliquent pour ces données, que dans les domaines moteur et langagier (Hövels-Gürich et al., 2002).

Le suivi longitudinal de la cohorte examinée par l'équipe de Boston à l'âge de 8 ans, a permis de répondre de façon plus précise à un certain nombre d'interrogations dans d'autres domaines cognitifs, jusqu'à présent peu évalués chez ces enfants (Bellinger et al., 2003a). Ainsi, Bellinger et al. (2003a) ont évalué ces enfants à l'aide de divers tests

neuropsychologiques incluant un examen de QI (WISC III) et une évaluation du langage (expressif et test de fluence des échelles de McCarthy par exemple), de la motricité fine et des capacités visuo-motrices (e.g. Grooved Pegboard), de l'attention, des FE ainsi que de l'intégration visuo-spatiale (test de figure de Rey, copie). Rappelons que l'un des objectifs principaux de cette étude était de comparer les résultats cognitifs des enfants selon la technique opératoire utilisée, à savoir une circulation extra-corporelle à flux bas versus une hypothermie profonde avec arrêt circulatoire. Dans cette étude, aucun enfant n'avait de troubles sensoriels ou de limitations motrices importantes, ils n'avaient pas de comorbidités notamment génétiques et étaient tous opérés avant deux semaines de vie. L'analyse des résultats a montré que ce groupe d'enfants avait un QI dans la norme (97), le QI de performance (94) était significativement plus bas que le QI verbal (99), cette différence étant marquée pour près de 80% des enfants. Plus précisément, les sous-tests du WISC III qui étaient significativement inférieurs à ce qui est attendu à l'âge de 8 ans, concernaient le score arithmétique, la mémoire de travail, le score de complètement et d'arrangement d'images, et précision visuo-motrice. Cette atteinte sélective confirme la vulnérabilité particulière des processus non-verbaux. Les résultats dans les tests de la figure complexe de Rey-Osterrieth ont démontré que la proportion des copies classées au niveau le plus élémentaire était de 52%, ce qui correspond à deux fois ce qui est attendu à cet âge. Par ailleurs, les scores de mémoire étaient significativement inférieurs à la norme notamment pour les tests de mémoire visuelle de figures. Le domaine du langage expressif était également significativement altéré avec des scores aux tests de praxies du langage (programmation oro-motrice), de fluence verbale et d'expression verbale narrative (organisation et langage pragmatique) en dessous des normes. Des difficultés attentionnelles et d'organisation ont été également repérées pour une majorité d'enfants. En conclusion, malgré un QI dans la norme, les scores dans les tests neuropsychologiques spécifiques et les observations cliniques laissaient voir des nombreuses difficultés significatives. Cependant, malgré des variations mineures selon la technique opératoire, les résultats montrent qu'il est possible de dresser un pattern relativement homogène des dysfonctionnements cognitifs pour les enfants d'âge scolaire avec une TGV opérés en période néonatale (Bellinger et al., 2003a). Ce pattern de dysfonctionnements montre une certaine continuité entre ce qui a été observé pour les mêmes enfants à l'âge de 4 ans concernant une altération des capacités de langage expressif, du raisonnement non-verbal et du domaine psychomoteur. Néanmoins, d'autres difficultés émergeraient plus tardivement et seraient repérées à l'âge de 8 ans, ce qui souligne le fait que

les enfants ayant une TGV auraient potentiellement une aggravation de l'étendue des difficultés neurocognitives avec l'âge (Bellinger et al., 2003a). Ceci souligne le besoin de réaliser systématiquement un suivi longitudinal afin de repérer des déficits tardifs chez ces patients, d'autant plus que le diagnostic des retards précoces de développement (examens de contrôle à l'âge de un an) ne permettent pas de détecter l'ensemble des enfants à risque neurocognitif (McGrath et al., 2004). En effet, dans cette même cohorte d'enfants avec une TGV corrigée, près de la moitié des enfants pour lesquels aucun problème développemental (psychomoteur ou cognitif) n'avait été détecté à l'âge de 1 an, ont néanmoins présenté des déficits dans plusieurs domaines neuropsychologiques à l'âge de 8 ans (McGrath et al., 2004). Enfin, parmi les facteurs médicaux associés aux dysfonctionnements cognitifs à l'âge de 8 ans, les facteurs intra-opératoires semblent avoir peu de poids prédictif. En revanche, d'autres facteurs liés au patient comme l'état neurologique préopératoire (hypoxie) (Bellinger et al., 2003a) et postopératoires (durée d'hospitalisation en soins intensifs) sont significativement associés au pronostic cognitif à cet âge (Newburger et al., 2003).

En résumé, le profil neurocognitif des enfants ayant une CCC dont une TGV est caractérisé par une préservation de l'efficacité cognitive générale (QI) malgré des dysfonctionnements spécifiques qui se manifestent précocement (dès l'âge préscolaire) ou de façon plus tardive. Les évaluations neuropsychologiques réalisées dans cette population ont été, pour la plupart, axées sur des aspects cognitifs généraux et très peu d'études se sont intéressées aux domaines cognitifs complexes tels que les FE et la cognition sociale. Dans les deux points suivants, nous nous focaliserons sur ces aspects en détaillant les résultats des quelques études disponibles.

4. Pronostic spécifique des fonctions exécutives

Les conséquences que les vulnérabilités neurologiques survenues en période néonatale peuvent avoir sur le développement des FE (FE) chez des enfants présentant des CC cyanogènes restent mal connues (Bellinger & Newburger, 2010). Les FE, étant des capacités de haut niveau à développement tardif, les déficits peuvent apparaître à différentes étapes du développement en fonction de la maturation des structures cérébrales antérieures qui les soutiennent. Chez l'enfant avec une CC cyanogène, les régions antérieures, notamment les lobes frontaux présenteraient une diminution de volume cortical et une altération de la connectivité

neuronale repérées en période néonatale et à l'âge de 1 an (Ibuki et al., 2012 ; Ortinaux et al., 2012; Watanabe et al., 2009). Ces données impliquent potentiellement un risque pour le développement futur des FE chez l'enfant ayant une CC cyanogène.

Quatre études jusqu'à présent, ont testé directement les FE à l'aide de tests neuropsychologiques ciblés. La seule étude réalisée à l'âge préscolaire est celle de Gaynor et al. (2010) sur une cohorte hétérogène d'enfants âgés de 4 ans en moyenne avec CC cyanogènes comprenant des CC palliées (cœurs univentriculaires) et des CC corrigées (TGV et Tétralogie de Fallot). Le domaine des FE a été évalué à l'aide d'un seul test d'inhibition motrice, à savoir le sub-test « Statue » de la NEPSY. Dans ce test, l'enfant doit inhiber une réponse motrice (« bouger, parler, ouvrir les yeux ») potentiellement déclenchée par des stimulations exogènes. Les résultats montrent que les scores à ce test sont significativement altérés pour les enfants avec une CC cyanogène palliée (cœurs univentriculaires) mais pas pour les enfants ayant une TGV ou une autre CC cyanogène corrigée en néonatal. Cependant, aucune autre composante exécutive n'ayant été évaluée, ces données limitent les conclusions quant à l'altération ou la préservation des processus exécutifs à cet âge pour cette population.

L'étude de Miatton et al. (2007a) conduite auprès d'enfants âgés de 6 à 12 ans avec un type de CC cyanogène (dont la TGV) montre des dysfonctionnements exécutifs significatifs observés avec les sub-tests de la NEPSY (domaine des FE). Plus précisément, les sous-tests « *tour* » et « *attention visuelle* » montraient des scores significativement en dessous de la norme. En revanche, les scores au test d'attention auditive de la NEPSY étaient dans la norme. Le test des *tour* demande à l'enfant de reproduire un modèle visuel tout en respectant un certain nombre de contraintes (nombre de mouvements autorisés par exemple). Pour réussir, l'enfant doit planifier son action avant son exécution tout en inhibant une réponse impulsive et en se rappelant des contraintes exposées. Que ce soit dans le domaine de l'attention visuel ou de la planification de l'action, les patients montraient souvent un taux très élevé de réponses impulsives, ce qui les amenait à produire souvent des mauvaises réponses (Miatton et al., 2007a). Ces premiers résultats vont dans le sens d'une altération des FE et des processus attentionnels (sous format visuel) (Bellinger et al., 2003b). Cependant, l'absence d'évaluation systématique de l'ensemble des composantes exécutives (inhibition motrice et cognitive, mémoire de travail, flexibilité cognitive) ne permet pas de caractériser l'origine et l'étendue des dysfonctionnements. Aussi, les CC étant mélangées dans cette étude, il est difficile de

déterminer les facteurs de risque neurologique limités à la période néonatale associés à l'émergence de ces difficultés.

Hövels-Gürich et al., (2007) ont étudié précisément les difficultés attentionnelles et du contrôle exécutif chez un groupe relativement homogène de 20 enfants, avec un type de CC cyanogène (la tétralogie de Fallot) opérés à cœur ouvert avant l'âge de un an et âgés de 7 ans en moyenne lors de l'évaluation. Ces enfants ont été comparés à la fois à un groupe contrôle d'enfants sains et aux résultats d'un groupe d'enfants avec une cardiopathie non cyanogène (la communication inter-ventriculaire), opérés aussi à cœur ouvert à un âge équivalent. L'objectif des auteurs était de détecter les déficits attentionnels en lien avec différents facteurs de risque neurologique notamment celui de l'hypoxie liée au caractère cyanogène de la cardiopathie. Tous les enfants ont passé le test d'attention « Attention Network Test -ANT » qui offre une mesure des trois réseaux attentionnels selon le modèle de Posner & Petersen (1990) : l'alerte, l'orientation et le contrôle exécutif. Ci-dessous une représentation du test utilisé dans cette étude.

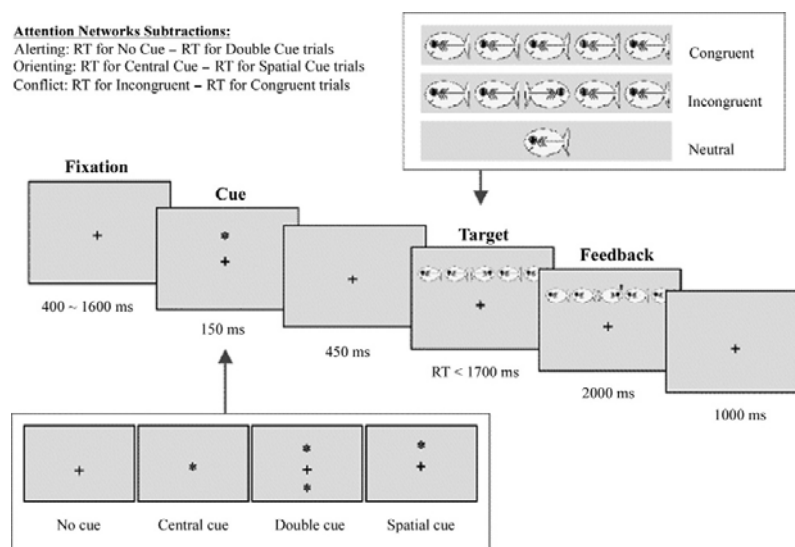


Figure 26. Test d'attention informatisé "Attention Network Test -ANT", paradigme expérimental (RT=reaction time). Extrait de Hövels-Gürich et al., (2007)

Selon le modèle attentionnel de Posner & Petersen (1990), trois réseaux neuronaux indépendants sous-tendraient ces trois composantes attentionnelles (postérieur pour l'alerte, temporo-pariétal pour l'orientation et antérieur (cingulaire et préfrontal latéral) pour le contrôle exécutif). Dans ce test, trois conditions sont présentées à l'enfant : une condition

neutre, où seul un stimulus (un poisson) apparaît sur l'écran; une condition congruente, où plusieurs stimuli sont présentés avec la même orientation spatiale et enfin une condition incongruente, où le stimulus cible est présenté dans une orientation spatiale contraire aux distracteurs. La consigne donnée à l'enfant était de répondre en fonction de l'orientation spatiale du poisson cible en appuyant sur le bouton droit ou gauche. Les auteurs ont mesuré le temps de réaction (TR) et le nombre d'erreurs dans les trois conditions. Les résultats de cette étude ont montré que seuls les scores (TR et erreurs) dans la condition incongruente (mesurant les capacités de contrôle exécutif des interférences) étaient significativement inférieurs pour les enfants avec une CC cyanogène en comparaison aux enfants sains et aux enfants avec une CC non cyanogène. Ces données ont ainsi confirmé directement un lien entre la présence d'hypoxie préopératoire et l'atteinte sélective des FE en dehors d'altérations des processus attentionnels plus élémentaires.

Bellinger et collaborateurs (2003a) ont étudié certains domaines des FE chez l'enfant d'âge scolaire avec une TGV corrigée à quelques jours de vie. Ils ont réalisé une évaluation de la mémoire de travail à l'aide du sous-test de la WISC III « empan des chiffres », de la flexibilité cognitive avec le test Trail Making Test (TMT A et B) et avec le Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Un test d'attention visuelle soutenue (TOVA) a été également proposé pour mesurer les capacités à détecter rapidement une cible donnée (toute en inhibant la réponse antérieure quand la cible changeait). Par ailleurs, des observations qualitatives en termes de capacités d'organisation et de planification ont été effectuées sur le test de la figure complexe de Rey-Osterrieth. Les résultats montrent que, à 8 ans, les enfants ayant une TGV présentent des scores significativement plus bas en mémoire de travail verbale (déficits légers à modérés, -1 à -2 écarts-types en dessous de la norme), ainsi que des scores souvent à -1 écart-type en dessous de la norme pour le WCST. Plus précisément pour ce test, près de 40% des enfants présentent un nombre de catégories réussies significativement inférieures à la norme, 25% font significativement plus d'erreurs persévératives que la norme et près de 40% commettent des erreurs non-persévératives. Ceci suggère une difficulté importante, non seulement pour inhiber une réponse inappropriée et pour basculer sur la bonne réponse mais également pour structurer les buts à atteindre lors de cette tâche. Ces résultats contrastent avec une préservation des scores au TMT B où les enfants ayant une TGV ne présentent pas de difficulté particulière à alterner entre des séquences lettre-chiffre. L'état des capacités de flexibilité cognitive pour ces enfants demeure ainsi contradictoire selon le test utilisé (WCST

et TMT). Par ailleurs, les résultats au test d'attention visuelle soutenue TOVA, ont montré que les erreurs d'omission et de commission étaient deux fois plus nombreuses que celles attendues pour leur âge et que les enfants ayant une TGV étant significativement plus lents que la norme (les TR étaient en général à -1 écart-type en dessous de la norme). Enfin, les observations réalisées lors du test de la figure complexe de Rey-Osterrieth, ont mis en évidence un défaut de structuration et de monitoring de leurs actions. Ainsi les sujets se perdaient dans les détails et avait du mal à intégrer les informations dans un tout cohérent. Ces difficultés d'organisation et de structuration des actions dirigées vers un but ont été observées également dans d'autres tests proposés dans cette étude (e.g. en langage narratif, les enfants avaient des difficultés importantes à structurer leurs récits en un tout cohérent pour l'interlocuteur).

En conclusion, le domaine des FE a été peu exploré chez l'enfant avec une CC, pourtant il constitue un domaine de vulnérabilité neurocognitive accrue. Les données actuelles ne permettent pas de dresser un profil détaillé des dysfonctionnements dans l'ensemble des composantes exécutives chez ces enfants. Des informations seraient nécessaires quant à la nature exacte de leurs dysfonctionnements et la dynamique d'évolution de ces difficultés. Ceci d'autant plus que des troubles du comportement et de l'attention avec hyperactivité ont été rapportés dès l'âge préscolaire, ce qui indique que les dysfonctionnements exécutifs pourraient avoir des conséquences négatives concrètes dans la vie quotidienne de ces patients (Shillingford, Glanzman, Ittenbach, Clancy, Gaynor, Wernovsky, 2008).

5. Troubles du comportement et de l'attention avec hyperactivité

Les problèmes de comportement peuvent être fréquents chez un pourcentage important d'enfants avec une CC cyanogène (Shillingford et al., 2008). Généralement, des difficultés attentionnelles et du contrôle du comportement sont rapportées et ce dès l'âge préscolaire (Gaynor et al., 2010 ; Goff et al., 2012). A l'âge de 4 ans, 13 à 15% des enfants ayant été opérés à cœur ouvert pour une CC cyanogène (dont la TGV) sont considérés à très haut risque de présenter des problèmes généraux du comportement (Gaynor et al., 2010). Plus spécifiquement, selon les résultats à l'échelle diagnostique d'attention et d'hyperactivité

(Attention-Deficit/Hyperactivity disorder rating scale IV, preschool version¹⁸), à l'âge de 4 ans, environ 30% des ces enfants ont des déficits d'attention et 22% en plus ont des scores d'hyperactivité (Gaynor et al., 2010). Ces problèmes d'attention et d'hyperactivité ont été observés aussi bien pour des enfants avec une CC cyanogène (toutes cardiopathies confondues) d'âge scolaire (entre 7 et 12 ans) que pour des sous-groupes isolés de CC cyanogène (comme la tétralogie de Fallot) (Miatton et al., 2007a ; Miatton et al., 2007b). Dans ces deux dernières études, en utilisant un questionnaire de comportement (le CBCL¹⁹), les parents des enfants ont rapporté des difficultés importantes dans le domaine de l'attention (e.g. problèmes d'attention soutenue, difficultés accrues à rester sur une tâche) ainsi que dans les capacités à résoudre des problèmes (dans un sens académique mais également dans la vie quotidienne). Ces difficultés étaient significativement associées aux scores obtenus aux tests d'évaluation neuropsychologique (NEPSY, domaine des FE), ce qui démontre une cohérence entre l'évaluation subjective des difficultés de l'enfant dans ce domaine rapportée par les parents et l'examen formel à l'aide de tests neuropsychologiques standardisés (Miatton et al., 2007a). Dans ce sens, l'étude de Hövels-Gürich et al. (2007) ont observé que les difficultés spécifiques dans le domaine de l'attention/concentration rapportées par les parents corrélaient significativement avec les scores dans la condition incongruente du test ANT mesurant les capacités de contrôle exécutif (Hövels-Gürich et al., 2007).

L'étude de Shillingford et al. (2008) a évalué spécifiquement la prévalence de troubles de l'attention et de l'hyperactivité chez un groupe d'une centaine d'enfants âgés de 5 à 10 ans incluant plusieurs types de cardiopathies corrigées ou palliées avant l'âge de 2 mois. L'objectif des auteurs était de caractériser les problèmes d'attention et d'hyperactivité selon les rapports des parents et des enseignants des enfants à l'aide de deux questionnaires standardisés ciblés (Behavior Assessment System for children, BASC et le ADHD-IV)²⁰. Les

¹⁸ L'échelle Attention-Deficit/Hyperactivity disorder rating scale IV (ADHD-IV) mesure les symptômes d'ADHD selon les critères du manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux (DSM-IV). Il existe une version préscolaire et une version scolaire pour les enfants de plus de 6 ans.

¹⁹ Le « Child Behavior Checklist, CBCL » est un questionnaire qui vise à identifier des difficultés de comportement et de problèmes sociaux chez des enfants de 4 à 18 ans. Des sous-échelles sont calculées à partir des items correspondent au domaine psychosomatique, comportements dépressifs/anxieux, comportements agressifs, isolement social et problèmes attentionnels et de concentration. Trois scores globaux peuvent être obtenus: internalisation des problèmes, externalisation des problèmes et score global total de troubles du comportement.

²⁰ Le questionnaire BASC et le ADHD-IV évaluent précisément un ensemble de symptômes dans différents contextes (familial et scolaire) qui permettent de classifier le niveau de risque en « risque élevé » pour les scores au dessus de 2 écarts-types de la norme de référence ; « risque intermédiaire » pour les scores entre 1 et 2 écarts

résultats montrent que dans le domaine des troubles de l'attention, 28% des enfants étaient classés à risque par les parents et les enseignants (dont 11% à risque élevé par les parents et 8% par les enseignants). Dans le domaine de l'hyperactivité, 20% des enfants étaient classés à risque (dont 10% pour les parents et 12% pour les enseignants). Ces résultats indiquent que le pourcentage d'enfants à risque dans ce groupe avec CC est 3 à 4 fois supérieur de ce qui est attendu dans la population générale. Au questionnaire spécifique d'ADHD-IV, les données de cette étude ont montré un pourcentage plus élevé d'enfants à risque de troubles de l'attention (35% par les parents et 15% par les enseignants) et d'hyperactivité (près de 30% pour les parents et 20% pour les enseignants) (Shillingford et al., 2008). Ci-dessous une illustration des résultats au questionnaire ADHD-IV pour l'ensemble de la cohorte d'enfants avec malformation cardiaque opérée avant 2 mois de vie.

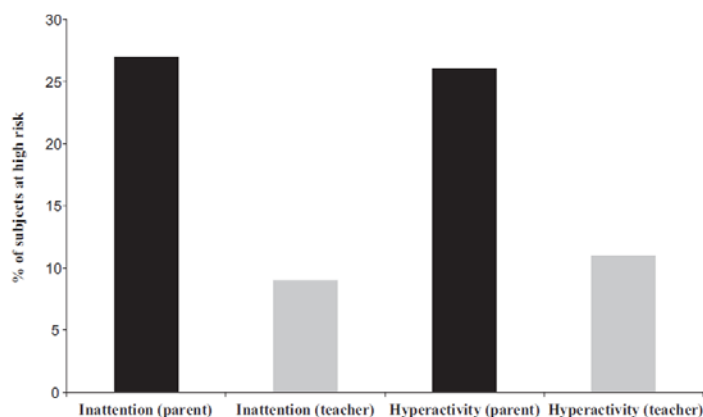


Figure 27. Distribution des scores à risque élevés à l'échelle ADHD-IV pour les enfants avec une CC notée par les parents et les enseignants. Selon les seuils donnés par cet échelle, 15% des enfants avec une CC aurait un risque de diagnostic d'ADHD et 5% rempliraient tous les critères de diagnostic d'ADHD. Extrait de Shillingford et al. (2008).

Les études évaluant les problèmes de comportement chez des enfants avec une TGV rapportent également un pourcentage élevé de dysfonctionnements à l'âge scolaire (à partir de 7/8 ans) (Bellinger, Newburger, Wypij, Kuban, duPlessis, Rappaport, 2009 ; Hövels-Gürich et al., 2002 ; Karl et al., 2004). Parmi les facteurs de risque associés aux troubles de comportement, l'hypoxie préopératoire s'avère spécifiquement associée aux problèmes de comportement social. D'autres facteurs semblent également influencer les résultats comme

types au dessus de la norme et « risque faible » pour les scores aux alentours de la moyenne dans la population de référence selon l'âge de l'enfant

l'insuffisance cardio-circulatoire postopératoire qui prédit significativement les problèmes d'attention chez ces enfants.

Bellinger et al. (2009) ont rapporté des données concernant les troubles du comportement après une TGV chez des enfants de 4 à 8 ans. Dans cette étude, les auteurs mettent en évidence des problèmes d'attention et des problèmes sociaux récurrents dans cette population. En utilisant deux questionnaires remplis par les parents et par les enseignants des enfants (CBCL et Connors' Parent and Teacher Rating Scale)²¹, les auteurs ont mesuré la fréquence des troubles dans ce groupe d'enfants avec TGV en comparaison aux normes de référence. Les données ont montré que les parents et les enseignants rapportaient des scores significativement supérieurs à la norme et classés dans la catégorie de troubles importants (« clinical concern disorders») pour environ 1 enfant sur 5. Plus généralement, 1 enfant sur 4 était décrit par ses parents et ses enseignants comme présentant au moins un trouble important du comportement notamment en terme de problèmes d'attention, d'apprentissages scolaires et des problèmes interpersonnels (isolement ou agressivité sociale). Plus précisément, ces données montrent qu'il existe une aggravation des troubles du comportement entre 4 et 8 ans évalués à l'aide de l'échelle CBCL. L'ensemble de ces résultats suggère qu'il existe une prévalence importante des troubles du comportement chez les enfants avec une CC cyanogène dont la TGV. Ces troubles concernent particulièrement les capacités d'attention et les problèmes d'hyperactivité mais peuvent aussi toucher les domaines sociaux (Bellinger et al., 2009). En effet, des difficultés d'intégration sociale (isolement et retrait social, conduites inadaptées) touchent également un pourcentage élevé d'enfants opérés précocement pour une malformation cardiaque, et ce, à différents âges de la vie notamment à partir de 6/7 ans (Marino et al., 2012; Spijkerboer, Utens, Bogers, Verhulst, Helbing, 2008). La prévalence des dysfonctionnements psycho-sociaux chez ces patients a été décrite comme « alarmante » (Bellinger, 2008; Williams, McCrindle, Ashburn, Jonas, Mavroudis, Blackstone, 2003). Parmi les facteurs qui pouvant être à l'origine de ces difficultés, les dysfonctionnements de la cognition sociale, c'est-à-dire des difficultés à se mettre à la place d'autrui, ont été évoquées, mais très peu d'études ont évalué ce domaine neurocognitif (Bellinger, 2008).

²¹ Le Connors' Parent and Teacher Rating scales évaluent les troubles du comportement des enfants d'âge scolaire en donnant lieu à huit sous-échelles : troubles de conduites, anxiété-timidité, désorganisation-agitation, problèmes d'apprentissage, problèmes psycho-somatiques, troubles obsessionnels-compulsifs, troubles sociaux, hyperactivité.

6. Pronostic spécifique de la cognition sociale

Bellinger (2008) a émis comme hypothèse que des déficits de la cognition sociale feraient partie des morbidités neurocognitives des enfants avec une CC cyanogène comme la TGV. Il a basé cette hypothèse sur un ensemble d'observations réalisées lors des évaluations du langage pragmatique et narratif (comme dans le cas de récits personnels formulés par les enfants) et dans des situations d'interaction avec un parent (jeu symbolique). Ces observations ont mis en évidence une difficulté importante des enfants de 4 puis 8 ans à adapter leurs récits et leurs actions à leur interlocuteur ou partenaire de jeu, suggérant ainsi la présence de déficits des ToM. Plus spécifiquement, l'observation qualitative et quantitative des échanges communicatifs a révélé que, dès l'âge de 4 ans, les enfants avec une TGV avaient des difficultés à produire des jeux symboliques en interaction libre avec un des parents. Ils produisaient significativement moins de langage de type « symbolique » en comparaison au langage fonctionnel. Quand leurs échanges (parent-enfant) étaient comparés à ceux observés dans un groupe contrôle du même âge sans malformation cardiaque, le nombre total des productions verbales n'étaient pas différent. Néanmoins, le contenu de ces échanges étaient significativement différents entre les groupes, à savoir les enfants ayant une TGV utilisaient des actions concrètes et faisaient rarement dans des jeux de « faire semblant ». Ces premiers résultats pourraient aller dans le sens de difficultés initiales à faire coexister deux représentations de la même réalité (l'objet réel et sa fonction symbolique), cette capacité étant un pré-requis pour se mettre à la place d'autrui et inférer ses états mentaux et émotionnels.

D'autre part, l'évaluation du langage pragmatique, c'est-à-dire l'utilisation du langage dans un contexte communicatif et social, a montré que les performances des enfants avec TGV âgés de 4 ans puis réévalués à 8 ans, aux épreuves où ils devaient raconter à l'oral des récits personnels (par exemple « qu'est-ce que tu as fait pendant les vacances ? ») étaient significativement en dessous de ce qui était attendu à leur âge (Bellinger, 2008 ; Hemphill, Uccelli, Winner, Chang, Bellinger, 2002). Dans ce type d'évaluation, l'expérimentateur fournissait toujours un exemple de récit puis donnait l'opportunité à l'enfant d'élaborer le sien. Le discours des enfants étaient alors analysé, entre autres, en fonction de la qualité de l'organisation du langage et du caractère informatif et adapté de celui-ci. Contrairement aux enfants du groupe contrôle, les enfants avec une TGV de 4 puis de 8 ans produisaient significativement moins d'énoncés informatifs, et surtout leur énoncés étaient désorganisés et

difficilement interprétables pour l'interlocuteur. Ils faisaient souvent omission des éléments clés qui auraient permis à l'interlocuteur de les comprendre. Par ailleurs, les enfants ayant une TGV faisaient significativement moins référence aux états affectifs et émotionnels (« étaient-ils contents ou tristes lors des vacances » ?) et contrairement aux enfants contrôles, ils ne faisaient que très rarement allusion aux intentions des protagonistes. Globalement, Bellinger (2008) a ainsi constaté que les enfants ayant une TGV présentaient en moyenne un à deux ans de retard dans les capacités de langage pragmatique lorsqu'ils étaient âgés de 4 ans et de trois ans de retard à l'âge de 8 ans. Cette majoration des difficultés à 8 ans a été mise en évidence par le biais d'un test (avec un support visuel) où l'enfant devait rédiger l'histoire de trois ours qui font voler un cerf-volant (voir illustration en figure 29). Ceci donnait l'occasion aux enfants de prendre le temps de décrire l'histoire en évitant d'être limités par des problèmes éventuels d'expression orale. Dans ce test, en comparaison au groupe contrôle, les enfants ayant une TGV avaient des difficultés à garder une cohérence temporelle des événements et surtout faisaient très peu référence aux émotions et intentions des personnages (Bellinger, 2008).

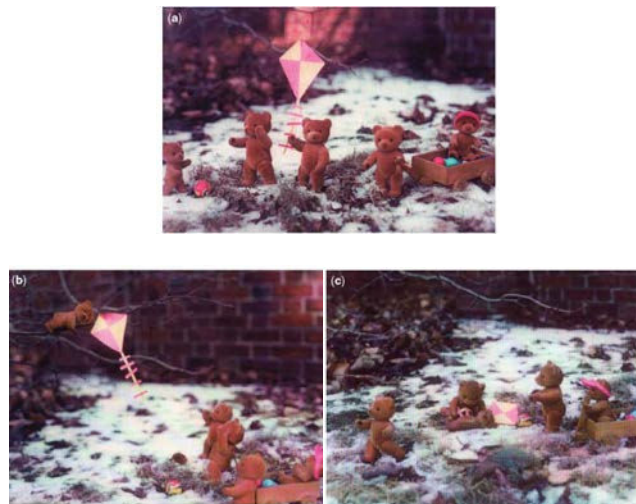


Figure 28. Illustration des trois photos utilisées dans le test « l'histoire de l'ours » utilisé pour explorer les capacités narratives et du langage pragmatique chez les enfants ayant une TGV à l'âge de 8 ans. Extrait de Bellinger (2008).

Ces résultats soulignent que la cognition sociale peut constituer un domaine de vulnérabilité potentielle, bien qu'aucune évaluation directe de la capacité à comprendre les états mentaux ou les états affectifs n'ait été effectuée. Récemment, Marino et al. (2012) rapportent que des difficultés de la cognition sociale pourraient n'être révélées qu'à l'âge scolaire lorsque l'enfant commence à être confronté à des exigences sociales plus importantes. Cependant, les TdE, qui ont une émergence précoce peuvent présenter des altérations détectables avant l'âge

scolaire. Comme il a été suggéré par Bellinger (2008), les difficultés en langage pragmatique pourraient s'expliquer, du moins en partie, par des dysfonctionnements des ToM, et ce dès l'âge de 4 ans. Ceci est d'autant plus plausible qu'une étude récente a démontré chez des enfants de 18 mois avec une CC cyanogène (une grande majorité de TGV) corrigée en période néonatale, des difficultés de communication et des interactions sociales (Brandlistuen, Stene-Larsen, Holmstrom, Landolt, Eskedal, Vollrath, 2010). Dans cette dernière étude, les parents d'enfants avec une CC décrivaient significativement des scores plus bas pour des acquisitions attendues à cet âge, notamment en attention conjointe ou imitation (Brandlistuen et al., 2010). L'origine précoce et la trajectoire développementale des déficits potentiels en TdE, notamment dans la compréhension d'état mentaux et affectifs, nécessitent d'être objectivées de façon directe dans cette population. La présence d'éventuelles comorbidités avec d'autres capacités cognitives de haut niveau à développement tardif comme les FE renforce la nécessité d'investiguer ce domaine chez l'enfant avec une CC cyanogène ayant présenté un risque neurologique limité à la période néonatale.

7. Répercussions cliniques des difficultés cognitives: prise en charge éducative et neurodéveloppementale

Les déficits cognitifs chez des enfants ayant des CC cyanogènes ont des répercussions délétères dans leur intégration scolaire et sociale qui nécessitent souvent une prise en charge (Shillingford et al., 2008). Les morbidités liées au pronostic cardiaque ont été significativement réduites depuis les dernières décennies, ce qui a permis de céder la place à des préoccupations grandissantes quant au devenir neurodéveloppemental de ces enfants. Le dépistage et la prise en charge paramédicale et éducative sont devenus à présent une priorité pour les enfants à haut risque notamment pour ceux qui ont présenté des épisodes neurologiques adverses en période néonatale (e.g. cyanose et hypoxie) (Marino et al., 2012). Les déficits neurocognitifs observés constituent ainsi un problème de santé publique dans cette population et ont des implications psycho-éducatives et socio-démographiques importantes (Gerdes & Flynn, 2010).

Dans la cohorte avec une TGV évaluée par Bellinger et al. (2003a) à l'âge de 8 ans, 34% des enfants avaient déjà été évalués en orthophonie, 16% en psychomotricité et 9% en psychologie. 10% de ces enfants avaient déjà redoublé une classe et 8% recevaient un

traitement pharmacologique pour troubles de l'attention avec hyperactivité (Bellinger et al., 2003a). Shillingford et al. (2008) ont rapporté des données quant à la prévalence des prises en charges éducatives chez une cohorte d'enfants avec plusieurs types de malformations cardiaques à l'âge moyen de 7 ans. Dans ce groupe d'enfants, 15% étaient placés dans une classe spécialisée, 21% recevaient une aide éducative en mathématiques ou en lecture pendant les cours (équivalent d'Auxiliaire de vie scolaire) et 13% recevaient une aide éducative en dehors des cours (soutien scolaire).

Ces données mettent en évidence un besoin de remédiation suite à des difficultés scolaires parfois importantes. Il faut cependant souligner que les enfants inclus dans cette cohorte (Shillingford et al., 2008) ne constituent pas une population homogène en termes de risques néonataux (plusieurs types et conditions cyanogènes et non cyanogènes), de prises en charges chirurgicales (certains enfants étant opérés plusieurs fois à cœur ouvert, d'autres uniquement une fois par cathétérisme) ainsi qu'en termes d'âge (rang d'âge allant de 5 à 11 ans). Ces variabilités ne permettent donc pas de comprendre les degrés potentiels des répercussions selon la gravité du risque neurologique et selon l'âge (besoins précoces de prise en charge dès l'âge préscolaire versus une expression tardive des difficultés engendrant une prise en charge seulement à l'âge scolaire). L'étude de Majnemer et al. (2008) a évalué directement les patterns de prise en charge paramédicale chez un groupe d'enfants d'âge homogène (entre 7 et 8 ans) avec des CCC dont la TGV. Les auteurs cherchaient à identifier la prévalence de remédiation ainsi que les différents facteurs de risque cognitif et/ou médical associés. Leurs résultats montrent que seulement 23% (effectif) des enfants recevaient des aides paramédicales, principalement une prise en charge en orthophonie et en suivi psychologique pour des difficultés de comportement. La comparaison des scores aux tests cognitifs entre les enfants recourant ou non à une aide paramédicale a montré que les premiers avaient des scores significativement inférieurs. Cependant, la majorité des enfants présentant des déficits ne recevaient aucune prise en charge. De plus, compte tenu du faible effectif et de la variabilité des conditions opératoires et des risques neurologiques (plusieurs types et sévérités de CC), l'analyse des facteurs de risque médicaux n'a pas révélé de variables pouvant prédire le recours à ces prises en charge (Majnemer et al., 2008). Ces données mettent en avant la nécessité d'une identification précoce des dysfonctionnements cognitifs permettant de cibler des stratégies de rééducation et de prise en charge neuropsychologique.

OBJECTIFS DE LA THESE

La vulnérabilité des fonctions neurocognitives de haut niveau à développement progressif suite à des risques neurologiques précoces demeure une interrogation centrale dans l'étude de leur développement typique et atypique (Anderson et al., 2011 ; Jacobs et al., 2007). Comme nous l'avons vu dans notre premier chapitre, les FE sont des capacités cognitives qui connaissent d'importants progrès durant l'enfance. Selon le modèle intégratif hiérarchisé des FE (Diamond, 2013), les trois principales composantes (inhibition, MDT et flexibilité cognitive) ont un calendrier développemental hétérochrone en termes d'émergence et de consolidation. D'une part, les capacités d'inhibition auraient une trajectoire développementale plus précoce, avec d'importants progrès au cours des années préscolaires (Carlson, 2005 ; Wright et al., 2003). D'autre part, la MDT et la flexibilité cognitive auraient des progressions plus tardives avec d'importants changements à partir des années scolaires (Diamond, 2013 ; Gathercole et al., 2004). Ainsi, la fin des années préscolaires et le début des années scolaires (entre 5 et 7 ans) constituent une période charnière dans l'évolution et la construction dynamique de ces capacités (Hughes et al., 2010). En effet, les mécanismes soutenant le développement des FE complexes telles que la flexibilité cognitive ont été décrits comme s'appuyant sur des capacités initiales d'inhibition et de MDT de plus en plus robustes, ce qui souligne une interdépendance de ces composantes à cette période dans le développement typique (Diamond, 2013).

Les conséquences délétères que peuvent avoir les risques neurologiques survenus à une période d'immaturité cérébrale maximale comme la période néonatale sur le développement des FE restent mal comprises et constituent l'objet de cette thèse. Les enfants nés avec une TGV forment une population homogène présentant un risque hypoxique-ischémique lié à la cyanose circonscrite à la période néonatale, ce qui permet d'évaluer spécifiquement son impact à long terme sur le développement progressif et prolongé des FE. Il a été rapporté que les enfants ayant une TGV corrigée présentent certains dysfonctionnements exécutifs à l'âge de 8 ans (Bellinger et al., 2003a). Néanmoins, aucune étude jusqu'à présent n'a permis de caractériser précisément le profil de ces anomalies dans chacune des composantes exécutives principales et surtout nous ne disposons pas de données

concernant la trajectoire développementale de ces capacités dans cette population vulnérable. Récemment, il a été proposé que le profil neurocognitif de ces enfants soit caractérisé par des retards légers qui auraient tendance à s'accroître avec l'âge. Ce profil serait défini selon un principe d'aggravation progressive (« *Growing into a deficit profile* ») et concernerait des domaines variés tels que le langage et les difficultés scolaires et du comportement (Bellinger & Newburger, 2010 ; Hövels-Gurich et al., 2002). Néanmoins, la généralisation de ce principe pour les fonctions neurocognitives complexes telles que les FE reste inexplorée. Ainsi, une approche longitudinale est nécessaire pour déterminer l'évolution de ces capacités à une période cruciale de leur construction (entre l'âge préscolaire et scolaire) ainsi que pour estimer l'incidence, le pattern et le degré des dysfonctionnements à chaque étape. Ceci est particulièrement important pour des capacités ayant des calendriers de développement différents. Plus précisément, il est important de déterminer si la trajectoire développementale des FE chez l'enfant ayant une TGV est caractérisée par des déficits persistants (aggravation ou stagnation des capacités) ou bien est simplement « retardée », à savoir caractérisée par des progressions suivant un pattern typique mais à émergence plus tardive ou nécessitant une période de consolidation plus étendue. De plus, l'impact que la TGV peut avoir sur les mécanismes de développement de la flexibilité cognitive reste très largement inexploré. La flexibilité cognitive étant une FE complexe s'appuyant sur des capacités initiales en inhibition et en MDT (Diamond, 2013), il est essentiel de comprendre si la fragilité éventuelle de ses précurseurs a des effets délétères sur sa construction ou bien si une progression typique peut être préservée. En effet, des résultats en apparence contradictoires ont été rapportés concernant les capacités de flexibilité cognitive après une TGV. Ainsi, les déficits ne seraient observables que dans certaines épreuves d'alternance complexe basée sur l'utilisation d'indices externes (le WCST) contrairement à d'autres épreuves d'alternance simple non indicée (TMT-B). Une étude approfondie paraît nécessaire afin d'investiguer les éventuels facteurs à l'origine de ces données contradictoires.

Par ailleurs, les FE sont liées de façon déterminante au développement d'autres processus cognitifs de haut niveau tels que les TdE (Carlson et al., 2001 ; Hughes, 1998a). Comme présenté lors de notre deuxième chapitre, les études longitudinales conduites chez l'enfant typique à l'âge préscolaire mettent en évidence un lien directionnel où les FE, principalement les capacités d'inhibition cognitive, seraient nécessaires à la construction ultérieure des TdE notamment de premier ordre (Flynn et al., 2004 ; Flynn, 2007). Le développement des TdE de

deuxième ordre, plus complexes en matière d'emboîtement des représentations mentales et d'exigences exécutives notamment en MDT et flexibilité cognitive, ont été moins étudiées (Miller, 2009). Des interrogations persistent quant aux changements développementaux qui s'opèrent en termes d'avancement conceptuel selon un principe de récursivité des représentations mentales (entre le premier et le deuxième ordre) et/ou en termes d'une augmentation d'exigences exécutives sous-jacentes. Des études corrélationnelles ont jusqu'à présent permis de démontrer un lien entre les FE et les TdE de deuxième ordre chez l'enfant sain d'âge scolaire (Charman et al., 2001 ; Perner et al., 2002) mais aucune étude longitudinale n'a permis de comprendre le rôle causal potentiel des capacités exécutives initiales dans l'émergence ultérieure d'une compréhension d'états mentaux de deuxième ordre. Plus précisément, les conséquences des risques neurologiques néonataux, dans le cas de la TGV, sur la dynamique des processus de développement pour les TdE demeurent inconnues. En se basant sur des observations qualitatives, Bellinger (2008) a émis l'hypothèse que des déficits en TdE feraient partie des morbidités neurocognitives des enfants avec une TGV. Ils auraient ainsi des difficultés à prendre en compte le point de vue d'autrui et à adapter leur comportement en conséquence. Ces observations ont permis de mettre en lumière une vulnérabilité potentielle de ce domaine après une TGV, bien qu'aucune évaluation directe n'ait été effectuée. Ainsi, il est nécessaire d'objectiver ces difficultés en proposant des mesures directes des TdE de premier et de deuxième ordre afin d'évaluer le pattern et l'étendue des dysfonctionnements ainsi que leur éventuelle co-morbidité avec des déficits exécutifs. Plus précisément, il est aussi essentiel d'investiguer la trajectoire développementale de ces capacités à un âge clé dans la transition entre une TdE de premier ordre et celle de deuxième ordre (entre 5 et 7 ans). L'approche longitudinale, permettrait de rendre compte des changements graduels méta-représentationnels et des contributions différenciées des composantes exécutives selon les contraintes posées par les structures des tâches de TdE. Elle permettrait également de déterminer s'il existe une typicité dans les contributions exécutives aux TdE chez l'enfant avec une TGV en comparaison à l'enfant sans malformation cardiaque.

Ainsi, un des enjeux principaux de cette thèse est de comprendre si le modèle de vulnérabilité neurologique précoce (Anderson et al., 2011) est également applicable aux TdE quand les risques surviennent dans la période néonatale dans le cas de la TGV et dans quelle mesure il conditionne le degré des dysfonctionnements, leur moment d'apparition (précoce *versus* tardive) et leur éventuelle rattrapage ou aggravation avec le temps.

Comme indiqué précédemment, la cognition sociale met en jeu des aspects épistémiques (compréhension des fausses croyances) mais s'appuie également sur des aspects affectifs (compréhension des émotions) (Hughes & Dunn, 1998 ; Pons et al., 2004 ; Wellman & Liu, 2004). Comme décrit lors de notre deuxième chapitre, le statut des émotions dans le développement des TdE serait très dépendant du type d'épreuves utilisées (compréhension des désirs *versus* de FC) et de la période développementale à laquelle on s'intéresse. Ainsi, l'enfant accéderait à une compréhension des émotions primaires et des désirs avant de disposer d'une compréhension des croyances puis des FC épistémiques (Wellman & Liu, 2004). De même, la séquence développementale des contenus affectifs des TdE n'est pas totalement parallèle à celle des contenus non émotionnels (Parker et al., 2007). Dans les TdE de premier ordre, la compréhension d'états épistémiques aurait une émergence plus précoce que les états mentaux ayant un contenu émotionnel. Le cas contraire serait observé pour les contenus de deuxième ordre où la composante affective faciliterait l'expression des TdE (Parker et al., 2007). Les TdE *cognitives* et *affectives* seraient ainsi en partie dissociables d'un point de vue ontogénétique mais également neuronal (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011) et pourraient avoir des patterns d'altérations différents suite à des lésions neurologiques acquises chez l'enfant (Dennis et al., 2013). Chez l'enfant avec une TGV, il est important de déterminer si les dysfonctionnements en TdE sont modulés par le contenu émotionnel des épreuves en termes de majoration des difficultés ou de facilitation des performances. De plus, afin de dresser un profil caractéristique de la cognition sociale après une TGV, il est nécessaire d'examiner l'éventuelle altération des processus élémentaires dans la compréhension des émotions (reconnaissance des expressions faciales par exemple) qui permettraient de trancher entre des atteintes généralisées ou bien sélectives.

Par ailleurs, les dysfonctionnements exécutifs et/ou en TdE chez l'enfant avec une TGV peuvent avoir diverses étiologies. Comme nous l'avons vu lors du 3^{ème} chapitre de cette thèse, certains facteurs pré-, intra- ou post-opératoires peuvent expliquer une partie des variabilités observées dans les profils neurocognitifs chez ces enfants. Bien que la plupart des facteurs mis en cause par les études précédents soit peu modifiables (les variables intra-opératoires ne sont que très peu impliquées dans le pronostic), certains facteurs de risque le sont et méritent d'être investigués. Tel est le cas pour le diagnostic prénatal de la TGV qui, comme décrit précédemment, joue un rôle crucial dans la tolérance à la cyanose du nouveau-né et dans l'optimisation des soins hospitaliers dès la naissance (Bonnet et al., 1999). Il s'agit d'un

facteur décisif dans la réduction de la morbidité néonatale pouvant affecter directement l'état neurologique du nouveau-né et par conséquent le devenir des fonctions cognitives suspectées d'être vulnérables aux épisodes d'hypoxie néonatale comme les FE ou les TdE. Enfin, il y a désormais un intérêt majeur en neuropsychologie pédiatrique à caractériser les répercussions sur la scolarité et sur les autres difficultés de développement chez cette population d'enfants « cardiaques » (Marino et al., 2012). Ainsi, nous nous intéressons particulièrement à la prévalence de prises en charge neurodéveloppementales et au rôle potentiel des difficultés exécutives comme signe d'appel dans l'utilisation de systèmes de remédiation. Ceci a une haute importance dans l'identification des facteurs de risque qui pourraient favoriser le dépistage d'enfants vulnérables et leur suivi clinique ultérieur.

En résumé, le premier objectif général de ce travail de thèse est d'investiguer, en utilisant une approche longitudinale, le profil et la trajectoire développementale des FE et des TdE chez l'enfant avec une CC cyanogène (la TGV) corrigée en période néonatale en comparaison à l'enfant typique. Nous cherchons à comprendre dans quelle mesure le modèle de vulnérabilité neurologique précoce pendant la période néonatale est également applicable aux domaines des FE et des TdE dans cette population à une période critique d'émergence et de consolidation de ces fonctions. Le deuxième objectif général est d'identifier les facteurs de risque associés aux dysfonctionnements cognitifs ainsi qu'à la prise en charge clinique de cette population.

Objectifs spécifiques des études

Nous avons conduit **6 études** afin de répondre aux objectifs décrits ci-dessus. Dans un premier temps et compte tenu du très faible nombre de recherches dans le domaine, une **étude pilote** a été réalisée auprès d'un échantillon de 21 enfants avec une TGV et d'une population équivalente d'enfants typiques. Cette étude pilote constitue la première évaluation directe des TdE après une TGV ainsi que la première exploration d'une éventuelle co-morbidité avec des dysfonctionnements exécutifs chez l'enfant porteur de cardiopathie. **Cinq études**, dont deux longitudinales, ont été ensuite menées sur un autre échantillon de 45 enfants avec une TGV et de 45 enfants typiques, qui ont été suivis pendant 3 années consécutives. Une représentation schématique des études est présentée ci-dessous en figure 31.

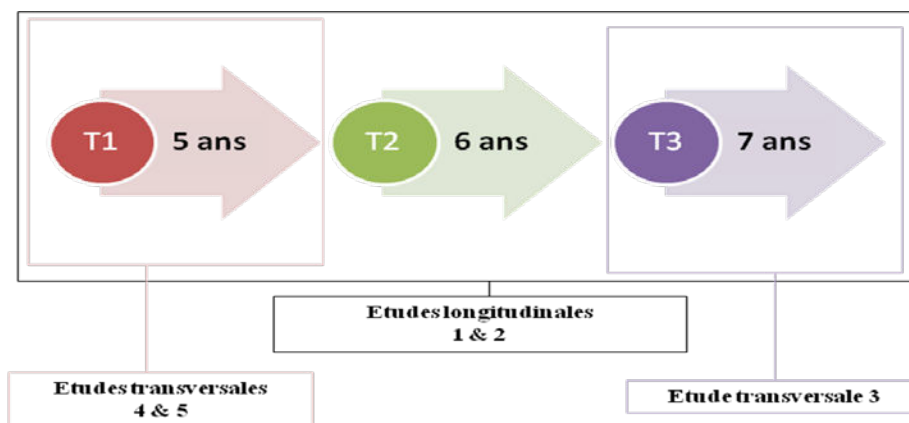


Figure 29. Récapitulatif schématique du déroulement des études 1 à 5 avec un échantillon de 90 enfants (n=45 ayant une TGV ; n=45 enfants typiques).

La méthodologie comprend une évaluation des trois principales composantes exécutives (inhibition, MDT et flexibilité cognitive) en utilisant différents formats (moteur, verbal, visuo-spatial) ainsi qu'un examen approfondi des TdE cognitives et affectives de complexité croissante. Des épreuves d'efficacité intellectuelle globale ainsi que de compréhension du langage ont été également incluses. Seront étudiés les facteurs de risque néonataux pré-, intra- et post-opératoires avec un focus particulier sur le moment du diagnostic de la TGV (pré- versus post-natal).

Etude Pilote – Fonctions exécutives et théories de l'esprit chez l'enfant d'âge scolaire après chirurgie cardiaque néonatale pour une TGV

Calderon, J., Bonnet, D., Courtin, C., Concordet, S., Plumet, M-H, Angeard, N. (2010) Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52: 1139–1144.

Cette étude constitue la première recherche chez l'enfant avec une TGV visant à investiguer de façon simultanée l'état des FE et des TdE cognitives de premier et deuxième ordre à l'âge de 7 ans. L'objectif est de réaliser un premier examen général de ces deux domaines et de confirmer, par une évaluation directe, les domaines altérés ou préservés. Cette étude, réalisée en amont de notre étude longitudinale, visait par ailleurs à identifier, pour la première fois, l'existence d'un lien corrélationnel entre les FE et les TdE dans cette population.

Etude 1- Développement des fonctions exécutives chez l'enfant ayant une TGV opérée à cœur ouvert en période néonatale : approche longitudinale

Calderon, J., Jambaqué, I., Bonnet, D., Angeard, N. (soumis). Executive functions development in children with transposition of the great arteries: A longitudinal study. *Developmental Neuropsychology*.

Cette étude longitudinale vise à explorer la dynamique développementale, entre 5 et 7 ans, de l'inhibition motrice et cognitive, de la MDT verbale et visuo-spatiale et de la flexibilité cognitive (sous un format moteur et verbal-sémantique) chez l'enfant ayant une TGV en comparaison à groupe d'enfants sains. Plus précisément, nous cherchons à déterminer, en temps réel, le caractère typique ou atypique de la trajectoire développementale de ces différentes composantes exécutives à un moment clé de leur construction. Cette recherche a ainsi pour objectif principal de caractériser la nature et l'évolution en temps réel des dysfonctionnements exécutifs dans cette population. Plus précisément, elle cherche à tester la perspective d'aggravation de certains déficits avec l'âge proposée pour les enfants ayant une cardiopathie congénitale. Elle vise également à tester l'hypothèse d'une contribution des capacités initiales en inhibition et en MDT au développement ultérieur de FE plus complexes comme la flexibilité cognitive pour les deux groupes.

Etude 2 - Théories de l'esprit cognitives chez l'enfant après cardiopathie cyanogène opérée en période néonatale (TGV): rôle des processus exécutifs et changements développementaux

Calderon, J., Jambaqué, I., Bonnet, D., Angeard, N. (soumis). Cognitive theory of mind in children with neonatal corrected congenital heart disease: executive function contributions and developmental trajectories. *Child neuropsychology*

Cette étude longitudinale a pour objectif principal d'investiguer les trajectoires de développement, entre 5 et 7 ans, des TdE cognitives notamment des fausses croyances (FC) de premier et de deuxième ordre chez l'enfant avec une TGV comparé à l'enfant typique. Plus spécifiquement, cette recherche vise à explorer le pattern de dysfonctionnements et leur évolution avec l'âge selon la complexité de la tâche de TdE (versions standards versus version simplifiée). De plus, cette étude vise à caractériser les relations corrélationnelles et prédictives entre les différentes composantes exécutives à 5 et 6 ans et la compréhension des FC de premier et deuxième ordre à l'âge de 7 ans.

Etude 3- Théories de l'esprit affectives et compréhension des émotions chez l'enfant ayant une TGV après chirurgie à cœur ouvert en période néonatale

Calderon, J., Angeard, N., Pinabiaux, C., Bonnet, D., Jambaqué, I. (*en révision*). Facial expression recognition and emotion understanding in children after neonatal open-heart surgery for transposition of the great arteries. *Developmental Medicine and Child Neurology*.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la TGV sur le versant émotionnel des TdE. Plus précisément, l'objectif de cette recherche est de déterminer s'il existe une modulation des performances en TdE en fonction de la nature de l'état mental sur lequel porte la FC (FC à valence affective positive et négative versus FC à contenu épistémique) et d'autre part, d'évaluer les capacités dans la compréhension des émotions chez l'enfant ayant une TGV. Plus spécifiquement, un examen des capacités de reconnaissance des expressions faciales ainsi qu'une évaluation de la compréhension des divers contenus émotionnels de complexité croissante seront effectués afin de caractériser les niveaux élémentaires et de mieux comprendre les dysfonctionnements. Cette étude, réalisée avec une méthodologie transversale à un âge moyen de 7 ans, devrait nous permettre d'estimer les éventuels retards résiduels dans les processus les plus élémentaires mais également les difficultés touchant des niveaux plus complexes des TdE affectives.

Etude 4- Impact du diagnostic prénatal de la TGV dans le devenir neurocognitif des enfants: focus sur les fonctions exécutives et les théories de l'esprit

Calderon, J., Angeard, N., Moutier, S., Plumet, M-H., Jambaqué, I., Bonnet, D. (2012). Impact of prenatal diagnosis on neurocognitive outcomes in preschool children with transposition of the great arteries. *The Journal of Pediatrics*, 161, 94-99.

Dans cette étude, les facteurs médicaux associés aux dysfonctionnements exécutifs et des TdE sont examinés chez l'ensemble des enfants avec une TGV corrigée au premier moment d'évaluation (5 ans en moyenne). Plus particulièrement, il s'agit de déterminer l'influence d'un facteur potentiellement modifiable (le diagnostic prénatal de la TGV) sur le pronostic cognitif des enfants à un âge où les difficultés en FE & TdE seraient émergentes. L'examen détaillé selon le moment du diagnostic de la malformation cardiaque est réalisé sur des facteurs pré-, intra- et postopératoires. L'objectif de cette recherche est de caractériser la nature et la sévérité des dysfonctionnements cognitifs en fonction du moment de diagnostic de la cardiopathie (pré- versus post-natal).

Étude 5- Recours aux prises en charges neurodéveloppementales chez les enfants avec une transposition des gros vaisseaux

Calderon, J., Bonnet, D., Pinabiaux, C., Jambaqué, I., Angeard, N. (2013). Early remedial services use in children with transposition of the great arteries: prevalence and associated factors. *The Journal of Pediatrics*, doi: 10.1016/j.jpeds.2013.04.065

Cette dernière étude vise à déterminer l'influence des facteurs de risque médicaux démographiques et cognitifs (FE) sur la prévalence des prises en charge (psychologie, orthophonie, psychomotricité, aides éducatives et prises en charges en neurologie et/ou psychiatrie) des enfants avec une TGV à l'âge préscolaire. Dans cette étude, nous examinons une dimension clinique du suivi de cette population et nous nous intéressons particulièrement à l'identification précoce des facteurs qui pourraient faciliter le dépistage des enfants à haut risque neurodéveloppemental.

Contributions expérimentales

Etude Pilote

**Fonctions exécutives et théories de l'esprit chez l'enfant
d'âge scolaire après chirurgie cardiaque néonatale pour
une TGV**

**Executive function and theory of mind in school-aged children after
corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries**

Calderon, J., Bonnet, D., Courtin, C., Concordet, S., Plumet, M-H,

Angeard, N. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2010

Editorial en annexe 1

Présentation étude Pilote

Les enfants avec des malformations cardiaques congénitales, notamment cyanogènes, ont un risque élevé de présenter divers dysfonctionnements neurocognitifs ainsi que des difficultés académiques, comportementales et sociales (Bellinger et al., 2003a, 2003b, Miatton et al., 2007 ; Hövels-Gürich et al., 2002 ; Bellinger & Newburger, 2010). Une première étude, réalisée sur une cohorte d'enfants de 8 ans avec une TGV corrigée en néonatale, a démontré que cette population est particulièrement à risque dans le domaine des FE (Bellinger et al., 2003). Ces résultats soulèvent néanmoins des interrogations sur le pattern précis des dysfonctionnements et leur degré de sévérité. Parallèlement, s'appuyant sur des observations qualitatives mettant en évidence des difficultés importantes à se mettre à la place de l'autre, Bellinger (2009) a émis l'hypothèse d'une altération du développement de la cognition sociale dans cette population. Cependant aucun examen direct des capacités à comprendre les états mentaux d'autrui (TdE) n'a été effectué. Comme tenu du lien ontogénétique entre les FE et les TdE (Carlson et al., 2001 ; Hughes & Ensor, 2007 ; Perner et al., 2002), il paraît essentiel de déterminer s'il existe une co-morbidité des dysfonctionnements exécutifs et des TdE chez l'enfant ayant une TGV à l'âge scolaire.

La présente étude pilote constitue ainsi une première exploration transversale des FE et des TdE chez une cohorte homogène d'enfants âgés de 7 ans ayant une TGV corrigée à cœur ouvert en période néonatale. Afin d'objectiver les difficultés en TdE, deux épreuves princeps de fausse croyance (premier et deuxième ordre) couramment utilisées en clinique et en recherche (Wimmer & Perner, 1983 ; Perner & Wimmer, 1985) ont été proposées à 21 enfants avec une TGV et à un groupe de comparaison apparié en nombre, âge moyen et genre. Une évaluation de l'inhibition cognitive et motrice, de la mémoire de travail verbale et visuo-spatiale ainsi que des capacités exécutives plus complexes telles que la planification des actions a été effectuée dans les 2 groupes. Cette étude vise à : 1) déterminer l'étendue des déficits exécutifs ; 2) objectiver les éventuels dysfonctionnements des TdE cognitives de premier et deuxième ordre et enfin 3) mettre en évidence, pour la première fois, une éventuelle co-morbidité des dysfonctionnements exécutifs et des TdE dans cette population pédiatrique.

Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries

JOHANNA CALDERON^{1,2,3} | DAMIEN BONNET¹ | CYRIL COURTIN³ | SUSAN CONCORDET¹ | MARIE-HELENE PLUMET² | NATHALIE ANGEARD²

1 Referral Center for Complex Congenital Cardiac Malformations, Paris Descartes University, Paris, France. **2** Unit 663, Inserm & Paris Descartes University, Department of Developmental Neuropsychology, Boulogne-Billancourt, France. **3** UMR 6232, (CI-NAPS), CNRS, CEA, University of Caen and University of Paris Descartes, Sorbonne, 46 rue Saint Jacques, 75005 Paris, France.

Correspondence to Dr Nathalie Angeard at Inserm U663, Paris Descartes University, Department of Developmental Neuropsychology, 71 Avenue Edouard Vaillant, 92774 Boulogne-Billancourt Cedex, France. E-mail: nathalie.angeard@parisdescartes.fr

This article is commented on by Bellinger on page 1079 of this issue.

PUBLICATION DATA

Accepted for publication 22nd May 2010.
Published online 30th August 2010.

ABBREVIATIONS

TGA Transposition of the great arteries
ToM Theory of mind

AIM Cardiac malformations resulting in cyanosis, such as transposition of the great arteries (TGA), have been associated with neurodevelopmental dysfunction. The purpose of this study was to assess, for the first time, theory of mind (ToM), which is a key component of social cognition and executive functions in school-aged children with TGA.

METHOD Twenty-one children (14 males, seven females; mean age 7y 4mo; SD 3mo) who underwent neonatal open-heart surgery for TGA using full-flow cardiopulmonary bypass were compared with 21 typically developing age-matched children (12 males, nine females; mean age 7y 6mo; SD 3.8mo) using different neuropsychological measures specifically designed to assess executive function (cognitive and response inhibition, verbal and spatial working memory, and planning). They were also given two ToM tasks (first- and second-order false belief understanding).

RESULTS General IQ was within the normal range in both the TGA group and the comparison group (mean IQ 113 [SD 9.3] and 118 [SD 10.1] respectively), but performance on all executive functions and on ToM (first and second level) was significantly lower in the TGA group (p values of 0.02, 0.01, and 0.004 respectively). A discriminant multivariate analysis provided evidence for cognitive and behavioural inhibition as well as performance on false belief tasks as being the most important contributors to the differentiation between the groups ($p=0.03$).

INTERPRETATION Children with TGA demonstrate great difficulties in exerting cognitive and behavioural inhibition. They also present specific deficits in false belief understanding, which were related to immature executive abilities.

Transposition of the great arteries (TGA) is one of the most common congenital cardiac malformations causing cyanosis and is characterized by atrioventricular concordance and ventriculoarterial discordance. The onset and severity of cyanosis depend on anatomical and functional variants that influence the degree of mixing between the two circulations. Surgical correction is performed using the arterial switch operation procedure.¹ Multiple mechanisms may contribute to the high frequency of atypical neurodevelopmental outcomes observed in infants and children with congenital heart disease. Among the medical risk factors are preoperative brain injury² and intraoperative (management strategies and method of vital organ support) and postoperative haemodynamic factors.³ Indeed, recent magnetic resonance imaging (MRI) studies found focal strokes before and after the surgery in children with congenital heart disease including TGA,⁴ diffuse disturbances in cerebral

oxidative metabolism in newborn infants with TGA,² and mild to moderate periventricular leukomalacia in infants with TGA and hypoplastic left heart syndrome preoperatively.⁵ The brains of children with TGA are also smaller and structurally less mature than normal, which may render them susceptible to white matter lesions.⁵ The cumulative neurological risk factors described in this population suggest the need to evaluate neurocognitive dysfunction in such children, as this may result not necessarily in reduced IQ, but in more subtle cognitive deficits.

Children with congenitally malformed hearts are at higher risk of academic, behavioural, cognitive, and social difficulties. Despite being of normal intelligence, problems with psychomotor and language development,⁶ attentional and behavioural outcomes,^{7,8} and visuospatial skills have been described.⁹ It has been reported that nearly half of these children require

remedial school services.¹⁰ More specifically, Bellinger et al.⁷ reported that, in a cohort of children with TGA assessed at 8 years, executive function performance was below that expected for age. Among the areas of relative weakness were working memory, hypothesis generation, vigilance, and sustained attention. In addition, psychosocial development and adjustment in children with congenital heart disease, including TGA, has commonly been evaluated using questionnaires completed by parents and/or teachers. The results generally demonstrated a higher incidence of behavioural, social, and emotional problems,⁸ inattention, and hyperactivity.¹⁰ According to Bellinger et al.,⁸ one-quarter of children with TGA were functioning in the borderline/clinical range on an index that integrated activities, social relationships, and school performance.

Recently, Bellinger¹¹ raised a critical question concerning the development of social cognition in children with TGA. Children with TGA showed difficulties in their ability to accomplish communication goals within the context of social interaction. They consistently performed at below age-expected levels in ways that suggested the presence of a 'theory of mind' (ToM) dysfunction. ToM is a key component of social cognition and refers to the ability to make inferences about other people's mental state (such as beliefs, feelings, and intentions) and to use them to understand what other people know and how they will act.¹² It is an essential cognitive capacity that underlies the ability to engage in complex social interactions. It develops in distinct stages across childhood and can be measured with social reasoning tests of increasing difficulty.¹³ Moreover, the development of ToM, whether typical or atypical, suggests that it is functionally interdependent with executive function development.^{14,15} Several studies have highlighted the importance of inhibitory control and working memory as key elements of the emergence and expression of ToM from the preschool years to adolescence.¹⁶⁻¹⁸ Recent research in typically developing school-aged children demonstrated a strong association between inhibitory control measured by Stroop tests and ToM tasks.¹⁷ Moreover, continued progress in perspective-taking, which depends on ToM, throughout childhood and adolescence has been explained by the continuing maturation of executive functions, such as inhibiting a prepotent response.¹⁸

These points suggest that there is an increasing need for executive function assessment in children with TGA, knowing its crucial role in academic achievement, self-regulating behaviour, and adaptive social functioning throughout childhood.^{16,19} Although some executive function impairments have been found,⁷ the lack of specific studies does not allow for viable interpretation, and thus it is a domain that remains largely underinvestigated.²⁰ In addition, to our knowledge no study to date has directly evaluated ToM in children with TGA. Therefore, it would be of interest to investigate how these skills develop and how they may be linked, taking into account that there may be a plausible comorbidity of cognitive dysfunction in this population.

The present research aimed to simultaneously investigate, for the first time, executive function (cognitive and response

What this paper adds

- It extends knowledge about the cognitive deficits present in children with corrected TGA.
- Mild to moderate impairment of executive function exists even in individuals with a normal IQ; theory of mind was also found to be dysfunctional.
- It provides evidence for a possible comorbidity of neurodevelopmental impairments in children with corrected TGA.

inhibition, verbal and spatial working memory, and planning) and ToM (false belief understanding levels 1 and 2) outcomes in school-aged children with TGA.

METHOD

Participants

Twenty-one children with TGA (14 males, seven females; mean age 7y 4mo; SD 3mo) were evaluated in a single-centre trial at Necker Children's Hospital in Paris. No MRI data were collected. Eligibility criteria included a diagnosis of TGA with intact ventricular septum or ventricular septal defect in individuals who underwent the neonatal arterial switch operation between January 2001 and April 2002, using a single method of vital organ support (continuous full-flow cardiopulmonary bypass). Exclusion criteria were birthweight less than 2.5kg, the presence of genetic syndromes (including 22q11 deletion), an associated extracardiac anomaly, or associated cardiovascular anomalies requiring aortic arch reconstruction, and the use of deep hypothermic circulatory arrest or additional open surgical procedures. In addition, age at evaluation (7y-7y 11mo), typical cardiac condition (typical coronagraphy at age 6y), French as a first language, and geographic location (region of Paris) were also taken into account during the recruitment of children. A total of 61.9% of the children had a prenatal diagnosis of TGA.

After reviewing the medical records, the parents of all children with TGA who met the selection criteria were contacted by the hospital's psychologists, and were sent an information letter written by a cardiologist and a psychologist, explaining the aim of the study and the procedure. Fifty-nine children were identified in the database. The parents of 42 eligible children were contacted, of whom 23 gave authorization for their child's participation. Two families who had accepted could not come for the evaluation. Remedial school services (language therapist, psychologist, school aids) were used by 52% of the children.

Comparison children were randomly recruited in two Parisian primary schools over the same time period and were matched to the study group according to age and sex (12 males, nine females; mean age 7y 6mo; SD 3.8mo). Written informed consent was obtained from the parents of all the participants. This study was approved by the ethics committee of Necker Children's Hospital. All children were evaluated by a developmental psychologist.

Cognitive assessment

Global cognitive abilities were evaluated with the Columbia Mental Maturity Scale.²¹ All children took a battery of five standardized neuropsychological measures of executive function (cognitive and behavioural inhibition, verbal and spatial

working memory, and planning): the animal Stroop test,²² the statue subtest of the NEPSY (a developmental neuropsychological assessment manual),²³ the digit span backwards,²⁴ the Corsi block-tapping task,²⁵ and the Tower of London.²³

ToM was measured by testing the children's comprehension of standardized false belief stories. The two most common versions of the false belief task with different levels of difficulty (first- and second-order)^{13,26} were used to test their understanding of complex social interactions. These tasks are commonly used in clinical and experimental settings and have age standardized scores based on scores of the general population of typically developing children. Both stories were mimed using small puppets. Children had to infer the characters' false belief to correctly predict their behaviour. Test questions were assessed by non-verbal responses: children had to point to one of the two possible locations presented. No feedback was given. The stories are presented in Appendix S1 (published online). The executive function and ToM task items were not presented in a fixed order.

Data analysis

All data gathered were analysed using Statistica software (version 6.1; StatSoft Inc., Maisons-Alfort, France). A *p* value of 0.05 or less was considered to be statistically significant. Independent χ^2 tests were used to investigate possible differences between the study and comparison groups regarding parental educational level and socioeconomic status. Executive function measures in both groups were compared using means and standard deviations, and they were tested with a one-way analysis of variance (ANOVA) and analysis of covariance (ANCOVA). The number of errors on the Stroop test was asymmetrically distributed and so we applied normalization. ToM tasks were coded in binary fashion (0 for failure, 1 for success) and logistic regression analyses were performed to determine the probability of association with group membership. χ^2 tests were therefore used to test for significant differences. A multiple logistic regression model was used to determine the best executive function predictors for each of the ToM tasks expressed by odds ratio (OR) values and Wald's χ^2 tests for general model significance. Adjustments to models were introduced for IQ, socioeconomic status, and parental educational level. All standardized tests were also compared with normative values for the general population.

A discriminant function analysis (forward stepwise analysis) was performed to evaluate which of the variables contributed the most to the discrimination between groups. This analysis was interpreted in terms of significance by Wilks' lambda test.

RESULTS

Table I summarizes the demographic characteristics of both groups. Children with TGA did not significantly differ from comparison children with regard to sex, parental educational level, or socioeconomic status, but there was a significant difference in age, with the comparison group being, on average, 2 months older.

Standard IQ scores did not significantly differ between the groups. TGA standard scores on the Columbia Mental

Table I: Demographic characteristics of children with transposition of the great arteries (TGA) and of comparison individuals

Variable	TGA	Comparison group	<i>p</i> value ^a
Number of individuals	21	21	
Age, y:mo			
Mean	7:4	7:6	0.02
SD	3mo	3.8mo	
Sex (males/females), <i>n</i>	14/7	12/9	0.52
Parental educational level			
Mean	1.95 ^b	2.09 ^b	0.06
SD	0.80	0.88	
SES			
Mean	1.76 ^c	2.04 ^c	0.42
SD	0.99	1.07	

Scores were grouped into four categories: 'very low socioeconomic status (SES)=0', 'low SES=1', 'intermediate SES=2', and 'high SES=3'. ^aIndependent samples *t*-tests and χ^2 tests. ^bParental educational level was scored according to the French National Education Diploma classification (0=primary school education, middle education; 1=high school diploma; 2=college undergraduate; 3=college graduate/masters degree, and 4=postgraduate/doctoral degree). ^cSES was scored according to the index from the French National Demographic Statistical Institute (INSEE). Parental occupation is divided into nine levels, and each child's family situation was assigned to one of these levels.

Maturity Scale fall within the typical range. Conversely, children with TGA had significantly lower scores in all executive function tests than the comparison group, as indicated by univariate ANOVA (see Table II). This was confirmed by a post hoc multivariable ANCOVA, with adjustments for IQ, socioeconomic status, and parental educational level ($F=2.51,^{6,27} p=0.027$).

Performances on ToM tasks (Fig. 1) differed significantly between the groups, as demonstrated by independent logistic regression analysis for both task levels. In the case of first-order false belief understanding (level 1), the failure rate was significantly higher in the TGA group (33%) than in the comparison group (5%; Wald's $\chi^2=6.12;^1 p=0.013$). Children with TGA also performed significantly less well on the second-order false belief understanding test (level 2), with the failure rate being 90% compared with 52% in the comparison group (Wald's $\chi^2=7.98;^1 p=0.004$).

To determine the possible association between executive function components and ToM tasks, multiple logistic regression models were calculated for each level of false belief understanding in both groups; independent analyses for each group did not meet statistical feasibility because of the small number of children passing or failing either level of ToM tasks (only one comparison child failed at the first level and only two children with TGA passed at the second level).

Adjustments for IQ, socioeconomic status, and parental educational level were taken into account in both regression models. The results demonstrated that performance on the level 1 false belief understanding test was significantly linked to performance on executive function tasks ($\chi^2=17.36;^9 p=0.04$), with number of errors on the Stroop test (OR=7.63) and score on the statue subtest of the NEPSY (OR=1.08) being the main contributors. Performance on the level 2 false

Table II: IQ, executive function (EF), and theory of mind (ToM) performances in children with transposition of the great arteries (TGA) and in comparison individuals

Cognitive functions	Test	ANOVA <i>F/χ² (df)</i>	Groups, mean (SD)		<i>p</i> value
			TGA	Comparison	
IQ ^a	CMMS	2.8 (1.40)	113 (9.35)	118 (10.15)	0.1
Cognitive inhibition	Incongruent Stroop (RT)	4.69 (1.40)	56.9 (24.7)	44.2 (10.4)	0.03
	Incongruent Stroop errors normalized ^b	10.02 (1.40)	1.32 (0.70)	0.65 (0.66)	0.002
Behavioural control	Statue (NEPSY)	9.002 (1.40)	24.3 (3.57)	27.1 (2.49)	0.004
Verbal working memory	Digit span	4.87 (1.40)	5.42 (1.39)	6.38 (1.39)	0.03
Spatial working memory	BEM-144 blocks	10.11 (1.40)	4.85 (1.27)	6.19 (1.43)	0.002
Planning	Tower of London	5.91 (1.39)	10.65 (2.18)	12.28 (2.12)	0.01
Theory of mind	First-order false belief task	6.12 ^c (1)	67% ^d	95% ^d	0.013
	Second-order false belief task	7.98 ^c (1)	10% ^d	48% ^d	0.004

Raw scores are given for all EF and TOM measures. ^aStandard IQ scores for both groups fall within the normal range on normative values. ^bRaw values for number of errors for incongruent Stroop were 2.23 (1.70) for children with TGA and 0.85 (0.96) for comparison individuals. ^cWald's χ^2 . ^dPercentage of children passing the tasks. ANOVA, analysis of variance; BEM, Battery of Memory Evaluation; CMMS, Columbia Mental Maturity Scale; RT, reaction time; NEPSY, a developmental neuropsychological battery of tests.

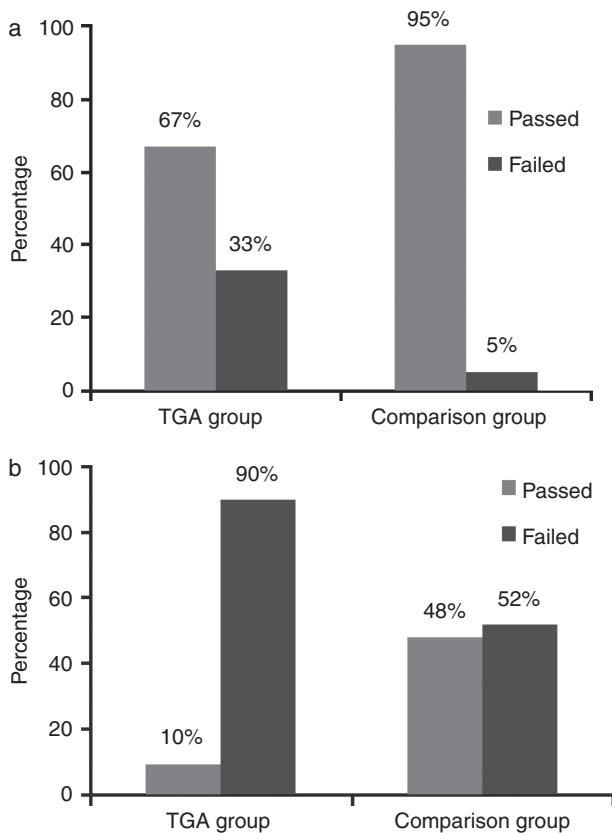


Figure 1: Performance of children with transposition of the great arteries (TGA) and of comparison individuals on theory of mind tasks. (a) First-order false belief task (level 1). (b) Second-order false belief task (level 2).

belief understanding test was also significantly associated with performance on executive function tasks ($\chi^2=24.44$; $p=0.003$) with verbal working memory (OR=5.1), with Stroop number of errors (cognitive control; OR=3.86) and spatial working memory (OR=3.27) being the main contributors in this case. To evaluate which of the cognitive variables contributed most

to the discrimination between the groups, a discriminant forward stepwise analysis was carried out. Among the variables tested for executive function and ToM, four were included in the analysis (Wilks' lambda test=0.63; $p=0.002$): behavioural and cognitive control, as well as both levels of false belief understanding. However, if taken individually, a significant contribution was found only for cognitive control (Wilks' lambda=0.79, $p=0.003$). Moreover, there was no significant difference in any cognitive measures between children who were diagnosed pre- or postnatally ($\chi^2=9.67$; $p=0.3$).

DISCUSSION

The aim of the study was to examine, for the first time, executive function and ToM outcomes in school-aged children who as neonates underwent surgery for TGA. The results confirmed, in accordance with previous studies,²⁰ normal intellectual capacity in these children, with IQ within the normal range. Mild to moderate deficits were, however, found in the domain of executive function. Overall scores were significantly lower in the TGA group than in the comparison group, although only two components of executive function (cognitive and behavioural inhibition) were considered to be impaired according to the normative values (2SD and 1SD respectively, below the expected mean). In addition, ToM was also found to be dysfunctional in a significant number of children with TGA. The age at which children meeting the standard passing criteria for the first-order false belief understanding task is usually around 4 to 5 years.¹³ One-third of our children with TGA failed to meet these criteria at around 7 years of age, revealing a minimum of 2 years' delay. When asked for a justification of their answer, they based their judgement on the current and perceptually salient state of reality, which made them produce an incorrect response. The failure rate on the second-order false belief understanding task was significantly higher in TGA group than in comparison group ($p=0.004$); almost all 7- to 9-year-old typically developing children are able to mentally represent and understand second-order false beliefs.²⁶ However, 52% of the children in the

comparison group (90% in the TGA group) failed this task because their average was nearer 7 years which corresponds to the beginning of second-order false belief understanding. Additionally, a significant association was found between performance in executive function tasks and performance in ToM tasks (levels 1 and 2).

The current study provides evidence for a specific executive function impairment related to the capacity to inhibit interference in order to accomplish a goal. Children with TGA made significantly more errors when confronted with conflicting stimuli (incongruent Stroop condition) and had significantly longer reaction times. Behavioural control was also found to be impaired in the group with TGA. They found it more difficult to maintain a self-regulating behaviour during a determined period of time and significantly failed to restrain body movements and facial and verbal expressions. This is in accordance with the findings that Bellinger et al.⁷ described for the cohort of children with TGA as a whole in a continuous test of attention and vigilance. In this study, we could detect deficits similar to those found in previous studies of computerized measures in other populations with cyanotic cardiac disease.²⁸ Our ecological tests were specifically chosen to provide an indication of executive function development, keeping verbal responses to a minimum and controlling for material that would not impose additional visuospatial or perceptual processing loads.

Bellinger¹¹ reported important deficits concerning the development of pragmatic language in children with TGA. He hypothesized that these deficits might reflect the presence of a ToM dysfunction, even though he did not assess this component directly. Our study aimed to specifically test ToM using false belief tasks without asking children to elaborate a verbal response. The stories were short and used simple vocabulary appropriate for school-age children. Many authors consider this task to be the litmus test²⁹ of a representational ToM. Our results provide evidence of a developmental delay in processing social information in a significant number of children with TGA.

Consistent with previous studies in typically developing children, a significant association was found between executive function and ToM in children with TGA, confirming a high incidence of comorbidity in this population. Circumstantial evidence for a link between executive function and ToM comes from several sources.^{14,15} False belief tasks require children to inhibit a salient aspect of reality (the actual location of an object) in favour of a less tangible mental representation (the character's false belief) in order to point to the correct location.¹⁶ This conflicting situation may overtax children's immature inhibitory skills. Children with TGA may be experiencing some difficulty in disengaging from their own perspective, which might cause them to produce a typical failure response seen in preschool children.¹⁴ These types of deficits may have practical repercussions in the everyday life of these children because executive function is associated with academic performance and social development.¹⁹

Moreover, recent research has suggested that successful development of ToM in children appears to be subserved not

only by the right temporal–parietal junction, but also by medial prefrontal regions.³⁰ Furthermore, studies in children with an acquired brain injury suggest that the development of ToM and executive function are mediated by the same single pathway.³¹ Multiple factors are likely to contribute to brain injury in children with TGA.⁴ Despite the lack of consensus on classification of the lesions found on brain MRI, recent studies consistently demonstrate that neonates with congenital heart disease are at risk of preoperative brain injury.²⁷ Although no study to date has specifically reported focal damage to the prefrontal cortex in children with TGA, it is widely assumed that prefrontal brain areas are especially sensitive to reduced oxygen supply.²⁸

Limitations

The psychologist who administered the tests was not blind to children's group status because the study group was a homogeneous group evaluated at the hospital, in contrast to the comparison group, who were evaluated in school. However, it is unlikely that this lack of blinding would have interfered with our results, as a strict standardized procedure was followed when administering the tests and scoring responses. In addition, all tests used required non-verbal responses to avoid misinterpretations. Further studies could improve the procedure by filming the evaluations, which could allow for interobserver agreement. Moreover, in an effort to minimize confounders, we limited inclusion criteria to one cardiac defect successfully repaired with a single arterial switch operation, excluding other cardiac anomalies and preterm birth and thus somewhat reducing the sample of children who could be tested. This affects the generalizability of our results not only with respect to the larger population of children with congenital heart disease, but also to children with TGA who did not meet the selection criteria. This study did not address the impact of perioperative variables, mostly because of the uniform bypass modalities and the small number of participants. Nevertheless, recent research has shown that intraoperative management strategies explain only a small portion of the variability in neurocognitive outcomes, suggesting that participant-specific factors, such as type of cardiac malformation, low birthweight, and the presence of a genetic syndrome, are the strongest predictors.³² In addition, our discriminant function analysis may constitute a possible limitation, as we, like other authors in cognitive research,¹⁶ used a forward stepwise rather than a stepdown procedure. The former may not be the optimal choice as it requires deciding a priori which predictor variables differentiate the participant groups. A cautionary note on interpreting these results might be necessary.^{33–35}

CONCLUSION

Great progress in operative techniques has improved the cardiac and physical condition of children with TGA, although specific neurocognitive impairments continue to be reported in recently operated children. This study provides further evidence for a specific executive function impairment related to control of interference and self-regulatory capacity in children with TGA, as well as specific impairment in false belief

understanding. Further research is needed to identify the neurological and cognitive pathways underlying interindividual variation in outcomes in this population. Early neuropsychological intervention could thus be developed to provide effective targeted remedial programmes fitting their specific needs.¹⁹

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank all the children, their families, and the teachers for their involvement. This study was supported by the

Association pour la Recherche en Cardiologie du Foetus à l'Adulte (ARCFA) – Necker Children's Hospital.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Please note: Wiley-Blackwell is not responsible for the content or functionality of any supporting information supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author of the article.

REFERENCES

- Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries, a review. *Orphanet J Rare Dis* 2008; **3**: 27.
- Miller S, McQuillen P, Vigneron D, et al. Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 1698–706.
- Hsia T, Gruber P. Factors influencing neurological outcomes after neonatal cardiopulmonary bypass: what we can and cannot control. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 2381–8.
- Mahle W, Tavani F, Zimmerman R, et al. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation* 2002; **106**: 109–14.
- Licht D, Shera D, Clancy R, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital cardiac defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: 529–37.
- Hövels-Gürich H, Seghaye M, Schnitker R, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **124**: 448–58.
- Bellinger D, Wypij D, du Plessis A, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston circulatory arrest trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**: 1385–96.
- Bellinger D, Newburger J, Wypij D, Kuban K, duPlessis A, Rappaport L. Behaviour at eight years in children with surgically corrected transposition: the Boston Circulatory Arrest Trial. *Cardiol Young* 2009; **19**: 86–97.
- Bellinger D, Bernstein J, Kirkwood M, Rappaport L, Newburger J. Visual-Spatial skills in children after open heart surgery. *J Dev Behav Pediatr* 2003; **24**: 169–79.
- Shillingford A, Glanzman M, Ittenbach R, Clancy R, Gaynor W, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 2008; **121**: 759–67.
- Bellinger D. Are children with congenital cardiac malformations at increased risks of deficits in social cognition? *Cardiol Young* 2008; **18**: 3–9.
- Melot A, Angeard N. Theory of mind, is training contagious? *Dev Sci* 2003; **6**: 178–84.
- Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representations and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 1983; **13**: 103–28.
- Carlson S, Moses L, Breton C. How specific is the relation between executive function and theory of mind? Contributions of inhibitory control and working memory. *Infant Child Dev* 2002; **11**: 73–92.
- Russell J. How executive function can bring about an inadequate theory of mind. In: Russell J, editor. *Autism as an executive disorder*. Oxford: Oxford University Press, 1997: 256–304.
- Carlson S, Moses L. Individual differences in inhibitory control and children's theory of mind. *Child Dev* 2001; **72**: 1032–53.
- Yang J, Zhou S, Yao S, McWhinnie C. The relationship between theory of mind and executive function in a sample of children from mainland china. *Child Psychiatry Hum Dev* 2009; **40**: 169–82.
- Dumontheil I, Apperly I, Blakemore S. Online usage of theory of mind continues to develop in late adolescence. *Dev Sci* 2010; **13**: 331–8.
- Diamond A, Barnett W, Thomas J, Munro S. Preschool program improves cognitive control. *Science* 2007; **318**: 1387–8.
- Miatton M, De Wolf D, François K, Thierry E, Vingerhoets G. Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: a review. *Neuropsychol Rev* 2006; **16**: 65–85.
- Burgemeister L, Blum H, Lorge I. *Columbia Mental Maturity Scale*. New York: Psychological Corporation, 1972.
- Wright I, Waterman M, Prescott H, Murdoch-Eaton D. A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical developmental trends. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; **44**: 561–75.
- Korkman M, Kirk U, Kamps S. *NEPSY: A Developmental Neuropsychological Assessment Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1998.
- Wechsler D. *Manual of Wechsler Intelligence Scale for Children*, 4th edn. New York: Psychological Corporation, 2003.
- Berch DB, Krikorian R, Huha EM. The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain Cogn* 1998; **38**: 317–38.
- Perner J, Wimmer H. 'John thinks that Mary thinks that...' Attribution of second order beliefs by 5- to 10-year-old children. *J Exp Child Psychol* 1985; **38**: 437–71.
- Petit C, Rome J, Wernovsky G, et al. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation* 2009; **119**: 709–16.
- Hövels-Gürich H, Konrad K, Skorzinski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer B, Seghaye M. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: 1425–30.
- Wellman H, Cross D, Watson J. Meta-analysis of theory of mind development: the truth about false belief. *Child Dev* 2001; **72**: 655–84.
- Sabbagh M, Bowman L, Evraire L, Ito J. Neurodevelopmental correlates of theory of mind in preschool children. *Child Dev* 2009; **80**: 1147–62.
- Dennis M, Agostino A, Roncadin C, Levin H. Theory of mind depends on domain-general executive functions of working memory, cognitive inhibition in children with traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009; **10**: 1–13.
- Gaynor W, Wernovsky G, Jarvik G, et al. Patients characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **133**: 1344–53.
- Mantel N. Why stepdown procedures in variable selection. *Technometrics* 1970; **12**: 621–62.
- Miller AJ. Selection of subsets of regression variables. *J R Stat Soc Ser A* 1984; **147**: 389–425.
- Murray GD. A cautionary note on selection of variables in discriminant analysis. *Appl Stat* 1977; **26**: 246–50.

Etude 1 :

Développement des fonctions exécutives chez l'enfant ayant une TGV opéré à cœur ouvert en période néonatale : approche longitudinale

**Executive functions development in 5 to 7 year-old children with transposition of
the great arteries: A longitudinal study**

Calderon, J., Jambaqué, I., Bonnet, D., Angeard, N.

*Soumis à **Developmental Neuropsychology***

Présentation de l'étude 1

Les résultats de notre étude pilote ont confirmé la présence de déficits des FE dans les domaines de l'inhibition motrice et cognitive, de la mémoire de travail et de la planification chez des enfants de 7 ans en moyenne opérés d'une TGV en période néonatale. Néanmoins, un grand nombre de questions nécessitent d'être explorées. Ainsi, compte tenu du fait que les FE connaissent un développement progressif au cours de l'enfance avec notamment des périodes d'importants progrès durant les années préscolaires et le début des années scolaires (Diamond, 2013 ; Hughes et al., 2010), il est essentiel de caractériser leur trajectoire développementale aux moments où les difficultés sont susceptibles d'émerger. Le calendrier développemental des différentes composantes exécutives n'étant pas synchrone, une variation dans l'étendue et dans le degré de sévérité des dysfonctionnements en fonction de l'âge des enfants pourrait être observée. Selon Hövels-Gürich et al., (2002) et Bellinger & Newburger, (2010), le profil de dysfonctionnements neurocognitifs des enfants avec une cardiopathie congénitale (y compris la TGV) serait caractérisé par une aggravation progressive des difficultés observables dès l'âge préscolaire et/ou par une révélation tardive de nouveaux dysfonctionnements cognitifs. Néanmoins, aucune donnée ne permet de confirmer cette caractérisation dans le domaine spécifique des FE. Les données rapportés sur d'autres populations d'enfants exposés également à des risques neurologiques très précoces, notamment les enfants nés grands prématurés, ont révélé que les composantes exécutives ne sont pas altérées de façon homogène (Aarnoudse-Moens et al., 2011). En effet, chez ces enfants nés prématurés, une normalisation des capacités en inhibition motrice, dont le calendrier développemental est le plus précoce, serait possible à l'âge scolaire. Ceci suggère que les vulnérabilités neurologiques néonatales peuvent affecter le rythme de développement des capacités de haut niveau, notamment en le ralentissant.

De plus, l'impact de la TGV sur le développement des FE plus complexes, telles que la flexibilité cognitive reste mal connu. Bellinger et al. (2003a) ont rapporté des déficits dans des tests complexes comme le WCST mais aussi des performances préservées aux tests tels que le TMT-B. Ces données contradictoires suggèrent qu'il pourrait exister une hétérogénéité des dysfonctionnements des capacités de flexibilité cognitive dans cette population. Ainsi, il est important de comprendre cette divergence en explorant les mécanismes de développement de

la flexibilité cognitive à l'âge scolaire, en termes notamment de contributions initiales des capacités d'inhibition et de mémoire de travail à l'âge préscolaire.

L'étude longitudinale 1 vise ainsi à investiguer le pattern et la nature des progressions développementales des trois composantes exécutives principales (inhibition, mémoire de travail et flexibilité cognitive) chez l'enfant ayant une TGV comparé à l'enfant typique. Cette recherche propose de tester l'hypothèse d'un retard développemental précoce et généralisable à toutes les composantes exécutives avec néanmoins une évolution hétérochrone des dysfonctionnements selon les composantes. Ainsi, les FE ayant un calendrier développemental plus précoce (comme les capacités d'inhibition) présenteront un pattern de normalisation progressive avec l'âge contrairement à des capacités à développement plus lent et tardif (telles que la mémoire de travail et la flexibilité cognitive) pour lesquelles une certaine majoration des retards sera observée. Par ailleurs, les mécanismes exécutifs sur lesquels repose le développement de la flexibilité cognitive seront explorés chez l'enfant ayant une TGV. Il est prédit une typicalité des contributions précoces (à l'âge préscolaire) des capacités d'inhibition et de mémoire de travail dans le développement ultérieur de la flexibilité cognitive.

Cette étude longitudinale inclut un échantillon de 45 enfants ayant une TGV opérés à cœur ouvert en période néonatale âgés en moyenne de 5 ans et de 45 enfants sains de même âge. Tous les sujets ont été évalués une première fois à 5 ans (T1) puis ont été réévalués pendant deux années consécutives (T2 et T3) (âges entre 5 et 7 ans en moyenne pendant la période d'évaluation). Les résultats seront discutés selon le modèle de vulnérabilité neurologique précoce et ses effets sur la dynamique développementale des FE.

Executive functions development in 5 to 7 year-old children with transposition of the great arteries:

A longitudinal study

Article submitted to Developmental Neuropsychology

Johanna Calderon¹, Isabelle Jambaqué¹, Damien Bonnet², Nathalie Angeard¹

¹Inserm U663, Paris, France; University Paris Descartes, PRES Sorbonne Paris Cité, France; CEA, Gif sur Yvette, France

²Unité Médico-Chirurgicale de Cardiologie Congénitale et Pédiatrique, Centre de référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes – M3C
Hôpital Necker Enfants Malades

Abstract

This longitudinal study investigates developmental trajectories of executive functions (EF) in children with transposition of the great arteries (TGA) compared to typically developing children at a transitional period between the ages of 5 and 7 years. We sought to identify the presence and evolution of specific impairments for the group with TGA on the three core EF components (inhibition, working memory and cognitive flexibility). Early predictors of cognitive flexibility were also explored. Ninety children (n=45 with TGA and n=45 comparisons) were evaluated for three consecutive years (T1, T2 and T3; mean age of 5, 6 and 7 respectively) on various EF measures. Results demonstrated significant developmental delays in inhibition and cognitive flexibility despite normal working memory after TGA. However, delays did not systematically worsen with age, suggesting possible normalization for motor inhibition. Early contributions of inhibition and working memory to later cognitive flexibility were similarly observed for both groups. EF impairments after TGA are dynamic in nature and affect selective components. The role of neonatal neurologic vulnerabilities on long term EF development for children with cyanotic congenital heart disease is discussed.

Key words: Executive functions, cyanotic congenital heart disease, longitudinal study, neurologic vulnerability

Introduction

Transposition of the great arteries (TGA) constitutes one of the most pertinent forms of congenital heart disease (CHD) to study in regards to neurodevelopmental outcomes (Miller et al., 2004). Neonates born with TGA undergo a single neonatal open-heart surgery that restores normal circulation and arterial oxygenation (Barlett et al., 2004) which limits the number of confounding variables including later chronic cyanosis and offers an ideal opportunity to study the impact of early neonatal cerebral vulnerability to hypoxic-ischemic insults on later neurocognitive development (McQuillen & Miller, 2010). Focal stroke, hypoxic-ischemic injury, diffuse disturbances in cerebral oxidative metabolism (Donofrio and Massaro, 2010; Mahle et al., 2002; Miller et al., 2004), delayed brain maturation and mild to moderate white matter injuries primarily in the form of periventricular leukomalacia (PVL) (Licht et al., 2009; Petit et al., 2009) have been reported in neonates with cyanotic CHD. There is an increasing body of literature reporting long term neurocognitive outcomes at school age and adolescence in CHD including TGA (Bellinger et al., 2003a, 2003b; Bellinger and Newburger, 2010; Bellinger et al., 2011; Hovels-Gurich et al., 2002, 2007; Miatton et al., 2007; Shillingford, Glanzman, Ittenbach, Clancy, Gaynor, Wernovsky, 2008). These studies generally find normal IQ levels (Bellinger et al., 2003a; Hovels Gurich et al., 2002) but specific impairments in motor function (Hovels Gurich et al., 2001, 2002), expressive language and visual-spatial skills (Bellinger et al., 2003b), social cognition (Bellinger et al., 2011; Calderon et al., 2010) and executive functions (EF) (Bellinger et al., 2003a; Calderon et al., 2010). Behavioral difficulties (internalizing and externalizing problems) (Bellinger et al., 2008) as well a high prevalence of hyperactivity/impulsivity symptoms consistent with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) have also been reported in these children at a mean age of 7 to 8 years (Shillingford et al., 2008). There is a recent growing awareness of EF and behavioral regulation difficulties in these children (Marino et al., 2012), however, very few studies have focused on EF development in spite of their crucial influence on academic achievement (Bull, Espy, Wiebe, 2008; Monette, Bigras, Guay, 2011) and social adaptation (Hughes & Ensor, 2007) during childhood.

In a large cohort study of neurodevelopmental outcomes after d-TGA at age 8, children displayed weak performances in a verbal working memory (WM) test (digit span forwards and backwards) and below age expected levels on a test of vigilance and sustained attention.

Based on observations conducted on the Rey-Osterrieth Complex figure test, these children seemed to get lost in the details and had difficulties structuring tasks as a whole. They had significant difficulties in organizing, implementing strategies or plans and in modifying them as needed (Bellinger et al., 2003a). These difficulties relate to problems integrating or coordinating simple skills to accomplish higher-order goals, suggesting that school-aged children with TGA may have specific deficits in EF (Bellinger & Newburger, 2010). A recent study confirmed these previous results in a group of 7 year-olds with TGA compared to typically developing same-aged peers (Calderon et al., 2010). These latter results showed significantly lower scores on tests of cognitive and motor inhibition (e.g. animal stroop test and statue test from the NEPSY), lower verbal and visuo-spatial WM spans and lower scores on complex EF such as planning (e.g Tower from the NEPSY). Although these results offer similar conclusions compared to a previous study (Bellinger et al., 2003a), they do not allow to fully characterize the pattern of EF difficulties as consistent data are lacking concerning the status of other EF components such as cognitive flexibility. Indeed, EF organization during childhood has been commonly suggested to be characterized by three partially dissociable components (inhibition, WM and cognitive flexibility) (Diamond, 2013; Garon, Bryson, Smith, 2008; Lehto et al., 2003). Cognitive flexibility is thought to build upon early inhibition and WM skills (Diamond, 2013) and therefore could be particularly vulnerable after TGA. Interestingly, divergent results for this EF component have been observed at school age, in which children with TGA exhibited deficits on the Wisconsin Card Sorting Test (preservative and non-perseverative errors and number of categories achieved) but no impairment on the Trail Making test part B (Bellinger et al., 2003). No other study has explored cognitive flexibility after CHD which prevents from drawing valid conclusions on the exact nature of its impairment.

Moreover, it is currently poorly understood how these deficits emerged in early childhood for children with TGA and how they evolve as they grow older. Data from 16 year-old adolescents with TGA suggest that mild to moderate impairments in EF as reported by parents and teachers using the BRIEF continue to be problematic in this population (Bellinger et al., 2011). These general findings may underline the existence of long term EF vulnerabilities but they are not sufficient to understand the specific developmental trajectory of core EF subcomponents from early childhood. As suggested by Bellinger & Newburger (2010), some

cognitive impairments in this population may be somehow latent early in development, only becoming evident at a later age (from the beginning of formal primary education), thus being referred to as the child “growing into a deficit” (Bellinger & Newburger, 2010). Two longitudinal studies of neurodevelopmental outcomes after TGA (Bellinger et al., 2003a; Hövels-Gürich et al., 2002) support this statement as the impairments detected at school-age for domains such as language, psycho-motor development and academic achievement are twice the rate of those detected in early childhood. No longitudinal data are available concerning the online path of development for EF impairments. Thus, it is currently unknown if EF impairments observed at a given age may worsen as children get older or on the contrary may catch-up, and if so, what exactly normalizes and what does not, taking into account the variety of executive processes.

In typical development, EF undergo crucial improvements in early and middle childhood, paralleling the progressive maturation of prefrontal structures (Durstun et al., 2006; Luciana & Nelson, 1998; Moriguchi & Hiraki, 2011). However, a wealth of cross-sectional studies has demonstrated that progressions in core EF components are not linear and their developmental timetable may not be synchronous (Diamond, 2013; Garon et al., 2008; Huizinga, Dolan, van der Molen, 2006). *Motor inhibition* emerges in infancy (Kochanska et al., 1998) and undergoes large improvements between the ages of 3 to 5 years (Carlson & Moses, 2001; Simpson & Riggs, 2005) where children can control more efficiently prepotent motor responses. *Cognitive inhibition*, which pertains to more complex inhibitory control, involves holding a rule in mind, responding according to that rule and inhibiting a dominant response (Garon et al., 2008). Rapid improvements in early childhood have been reported in tasks such as Day/Night (Gerstadt, Hong & Diamond, 1994) or other stroop-like tests applicable from the preschool years such as the Animal Stroop task (Wright, Waterman, Prescott, Murdoch-Eaton, 2003). In these tasks, striking gains in performance are typically observed during the preschool years until around the age of 6 (Gerstadt et al., 1994) followed by slower and smaller progressions in later childhood, particularly in terms of reaction times (RT) (Best & Miller, 2010; Wright et al., 2003). Variation in the developmental timetable of inhibitory skills also may be dependent on the test modality (Best, Miller, Jones, 2009). Tests under a motor presentation such as Luria’s hand game (e.g. “hand game” from Hughes, 1998), undergo the most important improvement between the ages of 3 to 4 (Hughes, 1998) contrary

to verbal or semantically-based tests such as the Animal Stroop test which progressions extend beyond the preschool period (Best & Miller, 2010). *WM* refers to the ability to store and manipulate a certain amount of information (verbal or visuo-spatial) during a limited time (Baddeley, 2012). Contrary to inhibitory skills, WM does not undergo crucial improvements early in the preschool years, instead this EF component is reported to increase gradually across childhood with a relative steep acceleration between 6 to 11 years (Alloway, Gathercole, Pickering, 2006 ; Gathercole, Pickering, Ambridge, Wearing, 2004). The typical structure of WM described in adults (Baddeley, 2012) including both slaves systems (the phonological loop and the visuo-spatial sketchpad) and the central executive may also be applied to children as young as 4 years (Alloway et al., 2006 ; Gathercole et al., 2004). Nevertheless, the developmental emergence and consolidation of these subsystems would be itself heterogeneous (Gathercole et al., 2004). Indeed, storing information (such as recalling a series of numbers in the same order as heard) develops much earlier and faster during the preschool years than the ability to mentally manipulate these information (recalling the same series of numbers backwards) which begins to be more efficient from 6 years on (Gathercole et al., 2004). Finally, *cognitive flexibility* has been described as the most complex and late developing EF component that undergoes a critical period of progression in late preschool to middle childhood (Diamond, 2013). Set-shifting tasks involve not only switching from one mental representation to another but also require applying inhibition to suppress attention to the no longer pertinent representation and WM to actively maintain the rules related to the upcoming task (Chevalier, Sheffield, Nelson, Clark, Wiebe, Espy, 2012; Diamond, 2013; Garon et al., 2008). Children aged 4 to 5 typically succeed at shifting from one rule to another within a simple set (e.g. “sort by color then sort by shape”) as measured for example with the standard Dimensional Change Card Sort (DCCS) (Zelazo, 2006). However, performances on more advanced tasks such as the DCCS including mixed trials (trials in which a shift is needed and trials in which it is not) undergo key important progressions from 6 years to 9 years (Chevalier, Blaye, Dufau, Lucenet, 2010; Davidson et al., 2006; Diamond, 2013). In this advanced task, children need to decide on the basis of an external visual cue when to switch and what to switch to, therefore imposing to mentally set a goal to achieve while continually re-setting rules (Chevalier et al., 2009; Diamond, 2013). This more complex cognitive flexibility task may be highly dependent on early inhibition and WM abilities. However, no study to date has documented the specific contributions of these skills in a longitudinal

approach, particularly at a transitional age where key quantitative and qualitative changes take place (preschool period to the first school-years) (Best & Miller, 2010). More importantly, we do not know how this developmental dynamics would be disrupted after early neurological vulnerabilities such as those experienced by children with TGA.

All of these data on typical developmental trajectories suggest that deficits in EF components may not manifest themselves synchronously as the progressions of these abilities may follow distinct developmental timetable. A longitudinal study of core EF components in children with TGA should allow us to determine with more precision if these children are indeed “growing into a deficit” or instead if a maturational lag is evident in early development and how it evolves with time in the same individuals. Data from children born very preterm, who share some of the neonatal neurologic vulnerabilities (white matter injuries and cerebral immaturity) with children with cyanotic CHD, have indirectly demonstrated that the developmental timetable of EF components may play a role in the deficits observable at a given age (Aarnoudse-Moens et al., 2009 ; Ritter et al., 2012). Children born very preterm display a variety of EF deficits but seem to catch up with peers on the earliest developing EF component (inhibition) at a mean age of 8 (Aarnoudse-Moens et al., 2012). As pointed out by Bellinger & Newburger (2010), it is now necessary not only to describe general impairments but to clarify the underpinnings of the different forms of morbidity associated to TGA, including atypical mechanisms of development of core neurocognitive domains such as executive functioning.

Aims of this study

The first aim of this longitudinal 3-year study was twofold. We sought to determine the extent and nature of developmental progressions in all EF components and to quantify these changes at a key transitional age (between the mean ages of 5 to 7 years) in children with TGA compared to typically developing children. Our objective here was not only to describe specific EF impairments in the group with TGA but also to determine the degree and pattern of these difficulties across EF components as well as to examine the potential aggravation or normalization of these problems.

Based on previous studies in typical development, we hypothesized significant general improvements in all EF components at the within-group level. Children with TGA would

progress in all components even though their developmental changes are predicted to be smaller, thus characterizing a general delay. However, as pointed out in several longitudinal studies in typical preschool and school-age (Best et al., 2009; Davidson et al., 2006; Lehto et al., 2003), the extent of developmental progressions across EF subcomponents would not be identical in younger and older children as inhibition undergoes greater progress during the preschool years contrary to WM and flexibility demonstrating a longer trajectory. We therefore hypothesized that in comparison children, our measures of inhibition would have important gains in performance from Time 1 to Time 2 (5 to 6 years) and no major increases afterwards contrary to WM and cognitive flexibility that would have greater improvements when children are older (from Time 2 to Time 3, from 6 to 7 years). This pattern of within-group progression would also be observed in children with TGA with the exception of inhibition for which progressions would go beyond Time 2 contrary to comparison children. This would mean that children with TGA would need more time to achieve same-level maturation of inhibitory skills as measured by these tests. Further, we hypothesized that children with TGA would present significantly lower performances in all EF components. However, we predicted that contrary to inhibition impairments that would tend to decrease in severity with time (possible delay normalization), impairments in WM and in cognitive flexibility would tend to increase with time, as these abilities become more efficient and developmental gaps become more apparent.

The second aim of this study was to determine the initial cognitive mechanisms underlying the later development of the most complex EF (cognitive flexibility). Given that early inhibition and WM have been suggested to be main precursors of cognitive flexibility, our purpose was to examine the contributions of these EF components in each group and to identify differences in these predictors as possible markers of atypical development of complex EF in children with TGA. We predicted that cognitive flexibility at Time 3 (at a mean age of 7 years) would be predicted by initial performances in inhibition and WM measures at Time 1 and 2 (at mean age of 5 years and 6 years respectively) for both groups.

Method

Participants

This is a single center longitudinal study of neurocognitive outcomes in children born between 2003 and 2005 with D-transposition of the great arteries. Inclusion criteria was a diagnosis of TGA requiring a single neonatal open-heart surgery (arterial switch operation) under cardiopulmonary bypass (CPB) support with no requirements for deep hypothermic circulatory arrest (mean age at operation= 7 days, mean CPB duration=131.7 min; SD=21.9 min). Exclusion criteria were birth-weight less than 2500 g, the presence of genetic syndromes, complex associated cardiovascular anomalies or extra-cardiac pathologies as well as additional surgical procedures. In addition, normal cardiac condition, age at the first cognitive evaluation (4 years old to 6 years, 11 months), parent's consent to participation and geographic location were also taken into account for patients' enrollment in the study. The research was approved by the local hospital ethics committee. Sixty eligible children were identified in the database. Parents of six children declined participation in the study and two children were excluded due to developmental disorders not previously identified (autism spectrum disorder and severe language disability). Six families could not be contacted due to a change of address and one child refused to cooperate with the administration of the tests.

Forty-five eligible children (75%) participated in the study (15 female, 30 male). No significant differences were found between participants (n=45) and non participants (n=15) for all medical-related variables ($p>.05$) including time of diagnosis of the cardiac malformation, gestational age, birth weight, duration of CPB, presence of preoperative metabolic acidosis and ICU stay. A comparison group of healthy same-aged children was recruited in public kindergartens and primary schools in the same geographic area. An informed consent letter was addressed to all parents of children included in the same age range as patients. Parents and children who gave consent to participate were randomly chosen. A sex ratio of 1.5 male was applied in order to match patients' sex ratio. 45 typically developing children were included and the group comprised 17 females and 28 males. All children underwent a neuropsychological evaluation once a year for a 3-year period. All evaluations were individual and were conducted in a single session (with regular breaks) every year on the same time period. Evaluations at time 1 (T1) lasted approximately two

hours. Evaluations at Time 2 (T2) and Time 3 (T3) took approximately 3 hours with regular and fixed pauses for both groups. Parental educational level and socio-economic status were recorded for all children. No significant differences were found between patients and comparisons in any of these variables ($p>0.05$).

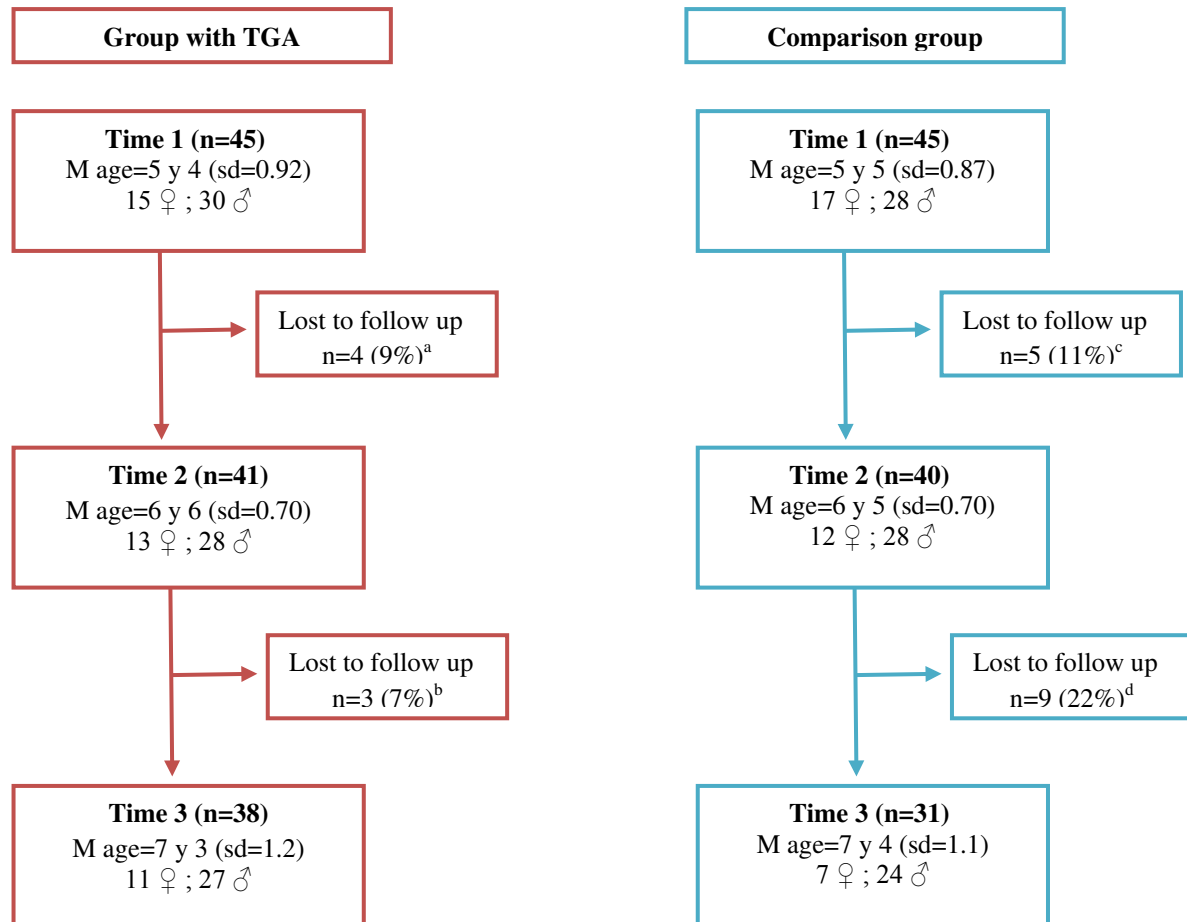


Figure 1. Flow chart of participants in the study from intake (Time 1) to follow-up at Time 3.

Longitudinal gaps between Time 1 and 2 have a mean of 14 months and between Time 2 and Time 3 a mean of 13 months for both groups. ^a 3 children with TGA were lost to follow-up due to family change of residence area and 1 due to parental refusal to continue participation. ^b 3 children with TGA were lost to follow-up due to lost contact with family. ^c 5 comparison children were lost to follow-up due to change of school in the transition between kinder-garden and primary school (n=4) and one child due to parental refusal to give written consent for continuing participation. ^d 4 children were lost to follow-up due to a family change of area or children change of school, 3 due to parental refusal to continue participation, 1 child refused to complete the tests and 1 child had repeated absence to school during the examination schedule.

Procedure and Measures

Children were individually scheduled for assessment as soon as written informed consent was obtained from the parent(s). Every year, children with TGA were evaluated at our cardiology unit and comparison children at their schools. All children completed a general evaluation of IQ using the Columbia Mental Maturity test (Burgemeister, Blum, Lorge, 1972) at Time 1 and Time 3 as well as an assessment of receptive language using the comprehension subtest from the NEPSY (Korkman, Kirk, Kemp, 1998) and a comprehensive battery of EF measures (motor and cognitive inhibition, verbal and visuo-spatial WM, cognitive flexibility).

Table 1. Summary of EF tasks used at each time of evaluation for both groups

Cognitive domain	Tests	Time of evaluation
Motor Inhibition	Hand Game (Hughes, 1998)	T1
	Hearts and Flowers (HF) Incongruent Trials (Diamond et al., 2007)	T2, T3
Cognitive Inhibition	Day/Night (Gerstadt et al., 1994)	T1
	Animal Stroop test (Wright et al., 2003)	T1,T2, T3
Verbal working memory	Digit Span forwards and Backwards (Wechsler, 2003)	T1,T2, T3
Visuo-spatial Working Memory	Visuo-spatial span (BEM-144) (Berch, Krikorian, Huha, 1998)	T1,T2, T3
Cognitive flexibility	Dimensional Card Sorting Test standard and advanced version (Zelazo, 2006)	T1, T2, T3
	Hearts and Flowers Mixed Trials (Diamond et al., 2007)	T2, T3

This battery was administered by a neurodevelopmental psychologist (JC) who was not blind to children's group membership but who did not review children's medical or demographic

information during the time of evaluations. The order of presentation of tests was randomly counterbalanced.

Motor inhibition measures:

The Hand Game (Hughes et al., 1998b) comprised two conditions (a control and a conflict condition). In the control condition, the experimenter shows hand shapes (either making a fist or pointing a finger) to the child and asks him to do exactly as shown. Once the child made six consecutive correct responses, the conflict condition was introduced. In this condition the experimenter asked the child to do the opposite hand shape as shown. A total of 15 trials were administered and children were awarded a point if they produced the correct hand action immediately (or if they self-corrected their action without feedback immediately). Score ranges between 0 and 15. As this test was specifically designed for preschoolers (with reported ceiling effects beyond 6-7 years), it was only presented at Time 1.

Hearts and Flowers incongruent condition (Diamond, Barnett, Thomas, Munro, 2007): This was a computerized test, adapted from Davidson et al. (2006) originally named “the Dots task”. It requires the inhibition of a behavioral tendency to press on the same side where a stimulus appears. It comprises three conditions (a congruent, an incongruent and a mixed condition). In all conditions of the Hearts and Flowers task, a red heart or flower appears on the right or left side of the computer screen. The presentation time for each stimulus for children aged 7 years or younger was 1500 ms and 750 ms for older children. In the congruent condition, the rule was (“press the button on the same side as the heart”). The incongruent also required remembering a rule (“press the button on the side opposite the flower”) but in addition it required inhibiting the automatic tendency to respond on the side where a stimulus appears based on the spatial compatibility effect. All conditions were presented after a practice session where children could get feedback (from two to six trials). The congruent and incongruent conditions included 12 trials each. Two dependent measures were analyzed: Number of correct responses /12 (accuracy) and mean reaction times (RT) for each condition (speed, in ms). Responses faster than 200 ms were excluded from the analyses (anticipatory responses, too fast to be related to the stimulus). No feedback was given during test trials.

Cognitive inhibition measures:

Day and Night (Gerstadt, Hong & Diamond.,1994): Children were presented with a white card with a yellow sun and a black card with a white moon and stars on it. Children were told that in this game they had to say “night” for the sun card and “day” for the moon/stars card. After a brief warm-up, there were 15 test trials with each card presented in a pseudorandom order. Accuracy (number of correct responses out of 15) was recorded.

Animal stroop test (Wright et al., 2003): It consists of a pictorial version of the Stroop task that does not require reading abilities. Visual stimuli (four exemplar images of farm animals: a cow, a sheep, a duck, a pig) are congruent in the first condition, neutral in the second condition and then incongruent in the third condition, where each animal’s head is substituted with another animal’s head. Children are required to name the body and inhibit a preferred response based on the identification of the animal’s head. Scores are given in terms of Reactions Times (RT, in seconds) as well as the number of errors committed in the incongruent condition.

WM measures:

Digit span forwards and backwards (Wechsler, 2003). It measures the ability to retain and manipulate information for a short time. The forward part requires the child to repeat numbers as they were stated by the experimenter whereas the backward part requires the child to repeat in the reverse order (scores range from 0 to 16 for each condition). The backwards part of this test included results from children aged 5 and older.

Spatial span task (Berch et al., 1998). This test is analogous to the verbal WM task; the stimuli are a set of small squares randomly positioned. Children reproduce a sequence of squares locations in the same order as they saw it and then backwards. (Scores range from 0 to 12 for each condition). The backwards part of this test included results from children aged 5 and older.

Cognitive flexibility measures:

Dimensional change card sorting test (DCCS) standard level 1 version and advanced border level 2 version (Zelazo, 2006). All children received level 1 version in which children were

required to sort a series of bidimensional cards (depicting a red rabbit or a blue boat) into two trays (depicting a blue rabbit or a red boat), first, in a pre-switch phase, according to one dimension (e.g. shape, “*If it’s a boat, put it here*”), then in a post-switch phase, according to the other dimension (e.g. color “*if it’s blue, put it here*”). Scores for level 1 go from 0 to 6 (post-switch phase). Children who obtained a score higher than 4 (passing criteria) were given immediately after a more difficult border level 2 version. Children were first shown two test cards like those used in the standard version as well as two new test cards that had additionally black borders. Children were then told that the black borders indicated that they must play a new game (e.g., “*If there’s a black border, you have to play the shape game; if there is no black border, you have to play the color game*”). No feedback was provided. The score for the advanced border version (level 2) ranges between 0 and 12.

Hearts and Flowers Mixed condition (Diamond et al., 2007): This condition was presented after the incongruent condition. In this condition, incongruent and congruent trials were intermixed. The rules were unchanged for each stimulus but needed to be alternated between trials (“*if you see a heart, press on the same side*” and “*if you see a flower, press on the opposite side*”). The presentation time for each stimulus for children aged 7 years or younger was 1500 ms and 750 ms for older children. Two dependent measures were analyzed: Number of correct responses /33 (accuracy) and mean reaction times for each condition (speed, in ms). Responses faster than 200 ms were excluded from the analyses (anticipatory responses, too fast to be related to the stimulus). No feedback was given during test trials.

Data analysis

Independent t-tests and non parametric X² tests were used for numerical and categorical variables (SES, PEL, Age, IQ and Language scores). In order to determine significant differences in performances between children with TGA and comparisons at all time points, repeated measures ANOVA for each EF task was performed with group (TGA *versus* comparison) as the between-subject factor and time point (T1, T2, T3) as the within-subject factor. Planned comparisons at each time point were conducted when significant differences between groups were observed. When a datum was missing, a case-wise deletion method was used. Effect sizes were also estimated for each measure by means of partial eta squared (η_p^2).

Conventionally, large effects correspond to ($\eta_p^2 \geq 0.14$); moderate effects to ($\eta_p^2 \geq 0.06$ and $\eta_p^2 < 0.14$) and weak effects to ($\eta_p^2 < 0.06$) (Cohen, 1992). Developmental progressions within each group between transition points from T1 to T2 and from T2 to T3 were compared using the partial eta squared from repeated measures ANOVA for each group independently. The effect sizes provided a clinical estimation of developmental progressions for each measure and thus allowed to compare the pattern of progression across measures and between groups. Moreover, in order to characterize the degree of impairment and its extent for children with TGA when compared to typical values from the comparison group, effect sizes for significant differences in terms of standardized mean differences (SMD) were calculated. The SMD refer to the differences between the two groups means divided by an estimate of the within group standard deviation. Effect sizes of 0.2, 0.5 and 0.8 refer to small, medium and large effects respectively. These latter analyses provide information regarding potential longitudinal aggravation or normalization of significant impairments that may be detected. Finally, a series of stepwise hierarchical regression analyses were conducted to determine the potential early predictors of later complex EF tasks such as DCCS 2 and HF mixed at T3. One model was conducted with variables at the first time point and another model was calculated with variables at T2. All measures of inhibition and WM as well as language were included in the models. Values were considered significant when P value $< .05$. Statistical analyses were performed with Statistica software (version 9.1; Stat Soft Inc.).

Results

Table 1. Descriptive statistics for age, language comprehension, and non verbal IQ for children with TGA (n=45) and comparison children (n=45) at three time points.

Variable	Group with	Comparison	<i>p value</i>
	TGA	Group	
	M(SD)	M (SD)	
Age			
Time 1	5 y 4 mo (0.92)	5y 5 mo (0.87)	<i>ns</i>
Time 2	6 y 6 mo (0.77)	6y 5 mo (0.72)	<i>ns</i>

	7 y 3 mo	7y 4 mo	
Time 3	(1.21)	(1.13)	<i>ns</i>
Language ^a			
Time 1	12,54 (0,81)	12,4 (0,81)	<i>ns</i>
Time 2	19,92 (2,55)	21,51 (2,62)	0,008
Time 3	21 (1,87)	22,88 (2,6)	0,008
Non-verbal IQ ^b			
Time 1	113 (8,3)	116 (8,8)	<i>ns</i>
Time 3	112 (8,4)	115 (9,6)	<i>ns</i>

Values are mean (SD). P values were calculated by using the independent-sample t-test.

^a Subtest comprehension from the NEPSY, at Time 1, scores range between 0 to 13 and at Time 2 and 3, score range between 0 and 28. ^b CMMS (M=100; SD=15).

As shown in Table 1, children with TGA did not significantly differ from comparison children in age and non-verbal IQ at all time points. However, receptive language scores were significantly lower at T2 and T3.

Executive functions

Children's performances on all EF measures are shown in Table 2.

Table 2. Mean EF scores for children with TGA and the comparison group at T1, T2 & T3

EF	Variable, range	Group with TGA			Comparison Group		
		M (SD)			M (SD)		
		T1 (5, 4 y) n=45	T2 (6, 6 y) n=41	T3 (7, 3) (n=38)	T1 (5, 5 y) n=45	T2 (6, 5 y) n=40	T3 (7, 4 y) n=31
	<i>Hand Game</i>						
	Number Correct (0-15)	12.73 (1.95) [§]	-	-	13.68 (1.32)	-	-
Motor Inhibition	<i>Hearts and Flowers</i>						
	Incongruent Correct (0-12)	-	9,72 (2,9)	10,4 (1,48)	-	10,36 (1,58)	10,9 (1,06)
	Incongruent RT, ms	-	699,64 (190,79)	597,9 (117,54)	-	724,54 (207,86)	551,4 (116,7)

Cognitive inhibition	<i>Day/Night</i>						
	Number Correct (0-15)	13.24 (2.36) [§]	-	-	14.26 (0.96)	-	-
	<i>Animal Stroop</i>						
	RT	82,42 (31,61)*	60,30 (31,75)*	42,45 (18,14)*	61,03 (20,54)	45,15 (18,56)	33,36 (9,55)
	Number of Errors	3,08 (2,77)*	1,56 (1,2)	1,10 (1,17)	1,42 (1,48)	1,37 (1,51)	1,16 (1,55)
	<i>Digit Span (0-16)</i>						
	Forwards	5,46 (1,77)	6,85 (1,86)*	7,45 (1,65)*	6,11 (1,80)	7,74 (1,83)	8,61 (1,47)
	Backwards	4,17 (1,98)	5,19 (1,58)	6,02 (1,31)	4,67 (2,10)	5,42 (1,05)	6,45 (1,17)
Working Memory	<i>Spatial Span (0-12)</i>						
	Forwards	4,46 (1,34)	6,12 (1,36)	6,27 (1,59)	5,04 (1,26)	6,15 (1,60)	6,29 (1,29)
	Backwards	4,14 (1,53)	5,02 (1,47)	5,27 (1,57)	4,8 (1,62)	5,34 (1,4)	5,51 (1,31)
	<i>DCCS</i>						
	Level 1 (0-6)	5,64 (1,03)	5,54 (1,21)		5,9 (0,2)	5,85 (0,5)	
	Level 2 (0-12)	7,28 (2,86)*	8,62 (2,63)*	9,45 (2,21)*	8,6 (2,09)	10,3 (1,94)	10,6 (1,27)
Cognitive Flexibility	<i>Hearts and Flowers</i>						
	Mixed Correct (0-33)	-	22,4 (4,39)	24,2 (6,03)*	-	24,5 (3,7)	25,9 (4,8)
	Mixed RT, ms	-	947,86 (200,25)	718,2 (135,59)	-	977,2 (213,82)	711,79 (113,52)

[§]p<0.5 for comparisons between groups in independent t-tests. *p<0.05 for comparisons between groups in ANOVA repeated measures specific comparisons.

Inhibitory control measures

Results on **elementary motor and cognitive inhibition** (Hand Game and Day/Night) demonstrated that at a mean age of 5, children with TGA had significantly lower performances than comparison group on both tests ($t(88)=2.7$; $p<0.01$ and $t(88)=2.68$; $p<0.01$ respectively).

In the **Hearts and Flowers test incongruent condition**, neither the number of correct responses nor the RT were significantly different between the groups at any time point ($F(1, 63)=2.54$; $p=0.1$, $\eta^2=0.03$; $F(1,63)=0.19$; $p=0.66$, $\eta^2=0.003$ respectively). There was a significant increase for both groups in the number of correct responses from T2 to T3 ($F(1, 63)=4.26$;

$p=0.04$, $\eta^2=0.06$) and a significant decrease in RT ($F(1, 63)=50.53$; $p=0.00001$, $\eta^2=0.44$). No interactions between group and time point was observed for either measure ($F(1,63)=0.34$; $p=0.55$, $\eta^2=0.005$ for number of correct responses; $F(1, 63)=2.26$; $p=0.13$, $\eta^2=0.03$ for RT).

In the **Animal stroop test** RT, results showed a significant main effect of group ($F(1, 66)=9.49$; $p<0.001$, $\eta^2=0.12$) as well as a significant effect of time of evaluation ($F(2,132)=83.67$; $p<0.001$, $\eta^2=0.55$) but no significant interaction ($F(2,132)=2.48$; $p=0.08$, $\eta^2=0.03$). Planned comparisons revealed that children with TGA had significantly longer RT than comparisons at all time points ($F(1, 66)=10.58$; $p<0.001$ in T1; $F(1, 66)=5.32$; $p<0.05$ in T2 and $F(1, 66)=6.29$; $p<0.01$ in T3). The number of errors in this test significantly decreased across time points for both groups ($F(2,132)=6.26$; $p<0.01$, $\eta^2=0.08$). A significant interaction between group and time point was observed ($F(2,132)=3.37$; $p<0.05$, $\eta^2=0.08$) and planned comparisons demonstrated that children with TGA produced significantly more errors than comparisons only in T1 ($F(1, 66)=5.33$; $p<0.05$).

WM measures

In the **digit span forwards**, a significant effect of group ($F(1,65)=6.54$; $p<0.01$, $\eta^2=0.09$) as well as a significant effect of time ($F(2, 130)=68.8$; $p<0.001$, $\eta^2=0.51$) were observed, without any interaction ($F(2, 130)=1.34$; $p=0.26$, $\eta^2=0.02$). Planned comparisons showed that scores of children with TGA significantly differed from controls in T2 ($F(1,65)=5.87$; $p<0.05$) and T3 ($F(1,65)=9.03$; $p<0.05$) but not in T1 ($F(1,65)=1.71$; $p=0.19$). In the **digit span backwards**, data showed a significant effect of time point ($F(2, 90)=33.8$; $p<0.001$, $\eta^2=0.42$) but no significant effect of group ($F(1,45)=0.47$; $p=0.49$, $\eta^2=0.01$) and no significant interaction ($F(2,90)=0.10$; $p=0.89$, $\eta^2=0.002$).

In the **spatial span forwards**, data showed a significant effect of time point ($F(2, 128)=39.7$; $p<0.001$, $\eta^2=0.38$), without an effect of group ($F(1,64)=1.32$; $p=0.25$, $\eta^2=0.02$) or no interaction ($F(2, 128)=1.60$; $p=0.20$, $\eta^2=0.02$). In the **spatial span backwards**, there was a significant effect of time ($F(2,86)=15.42$; $p<0.001$, $\eta^2=0.26$), no significant effect of group ($F(1,43)=0.12$; $p=0.72$, $\eta^2=0.002$) and no significant interaction ($F(2,86)=0.13$; $p=0.87$, $\eta^2=0.003$).

Cognitive Flexibility Measures

In the **Hearts and Flowers mixed condition**, for the number of correct responses (accuracy), analyses revealed a significant main effect of group ($F(1, 63)=4.26$; $p<0.05$, $\eta^2=0.07$) and a significant main effect of time point ($F(1, 63)=7.43$; $p<0.01$, $\eta^2=0.10$) but no significant interactions ($F(1, 63)=0.005$; $p=0.94$, $\eta^2=0.0006$). Planned comparisons revealed that children with TGA's accuracy was significantly lower than controls' only in T3 ($F(1,63)=4.11$; $p<0.05$). RT in this condition did not significantly differ between groups ($F(1, 63)=0.03$; $p=0.85$, $\eta^2=0.0005$) however they significantly decreased from T2 to T3 for all children ($F(1, 63)=122.18$; $p<0.001$, $\eta^2=0.66$). No significant interaction was observed for this measure ($F(1, 63)=0.18$; $p=0.66$, $\eta^2=0.002$ for RT).

Analyses on the **DCCS 2** revealed a significant effect of group ($F(1,56)=11.21$; $p<0.001$, $\eta^2=0.16$) and a significant effect of time ($F(2,112)=20.75$; $p<0.001$, $\eta^2=0.27$) but no significant interaction between group and time ($F(2,112)=0.67$; $p=0.51$, $\eta^2=0.01$). Planned comparisons demonstrated that children with TGA had significantly lower scores at all time points: T1 ($F(1,56)=5.56$; $p<0.05$), T2 ($F(1,56)=8.62$; $p<0.01$) and T3 ($F(1,56)=4.54$; $p<0.05$).

Developmental progressions of each EF sub-component: when and where does greater improvement take place?

The previous analyses for both groups showed that there is a significant increase in performances in all EF measures between T1 and T3 overall. However, we sought to determine the specific pattern and extent of progression for each EF sub-component at the first transition (T1 to T2 – mean age of 5 to 6 ½ years) and at the second transition (T2 to T3, mean age of 6 ½ to 7 ½ years). We sought to quantify these developmental changes using effect sizes (partial η^2) in order to compare them across measures, moment of transition and groups (figure 2 and 3).

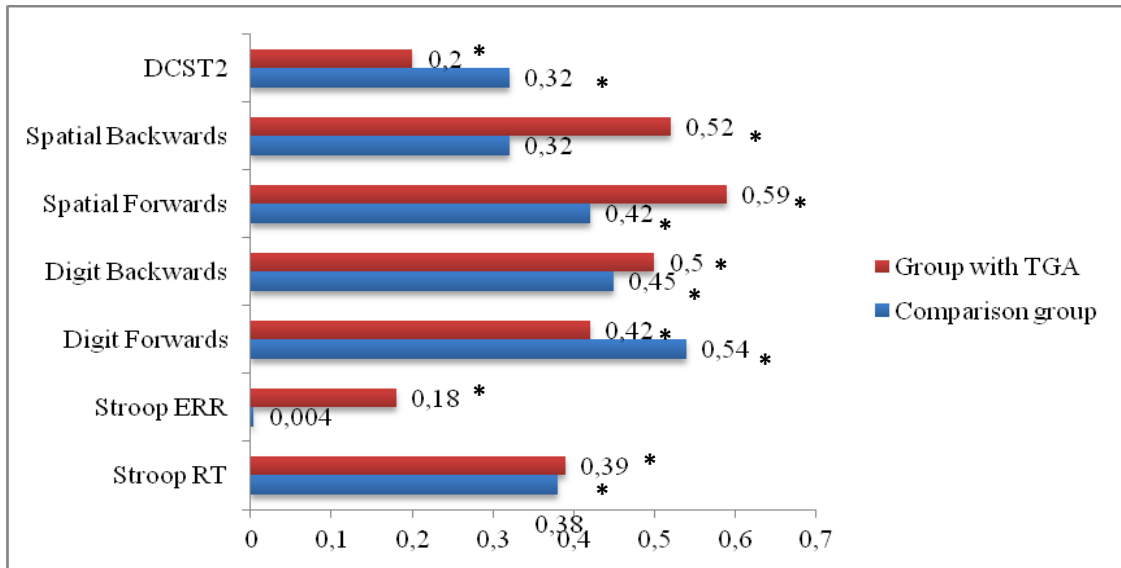


Figure 2. Partial Eta-squared (η^2) effect sizes of repeated measures ANOVA from T1-T2 (5-6 years) for both groups separately

Partial Eta-squared effect size (η^2); small effect = .02–.06; medium effect = .06–.14; large effect > .14. HF Inc CR= Hearts and Flowers Incongruent Correct Responses; HF Inc= Hearts and Flowers Incongruent Reaction Times; Stroop ERR= Number of errors at the Stroop Incongruent condition ; DCCS 2= Dimensional Card Sorting Test advanced version . * $p < .05$ for within group analyses between time points.

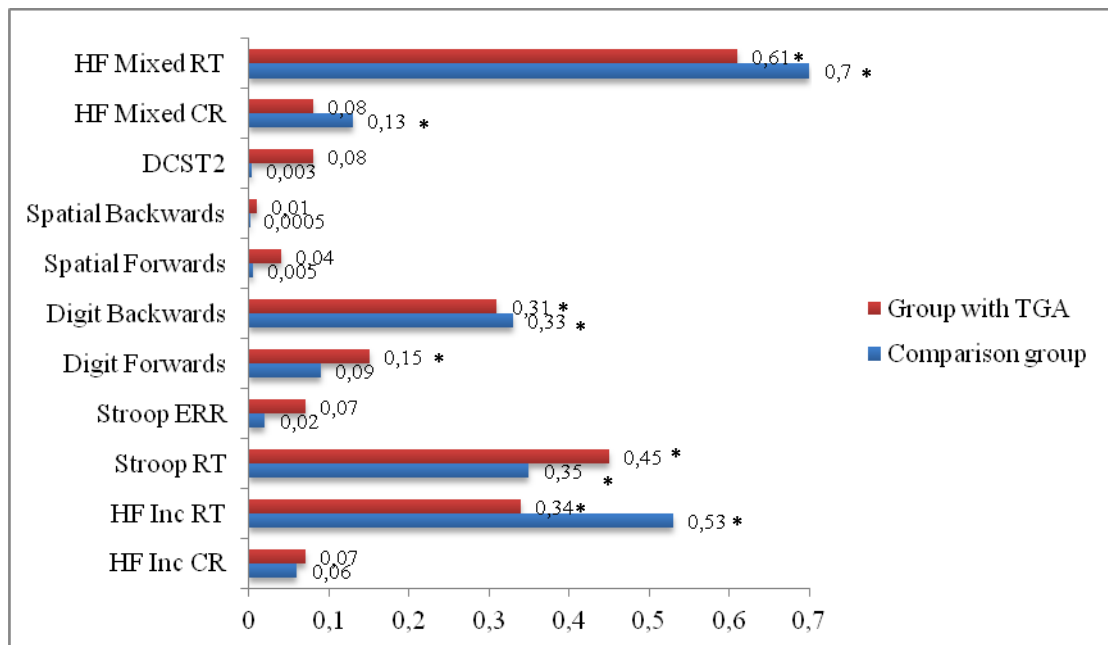


Figure 3. Partial Eta-squared (η^2) effect sizes of repeated measures ANOVA from T2-T3 (6-7 years) for both groups separately

Partial Eta-squared effect size (η^2); small effect = .02–.06; medium effect = .06–.14; large effect > .14. HF Inc CR= Hearts and Flowers Incogruent Correct Responses; HF Inc= Hearts and Flowers Incongruent Reaction Times; Stroop ERR= Number of errors at the Stroop Incongruent; DCCS 2= Dimensional Card Sorting Test Advanced version. * $p < .05$ for within group analyses between time points.

Overall, significant progressions had a large effect sizes in both groups. Longitudinal developmental progressions in motor inhibition were only available from T2 to T3. In both groups, no significant differences were found for accuracy in motor inhibition (HF incongruent), however, RT significantly decreased from T2 to T3 with large effects for both groups. Cognitive inhibition (Animal stroop) RT also significantly decreased with a large effect sizes at both transitions for both groups. Cognitive inhibition (Animal stroop) accuracy (number of errors) significantly improved only for the group with TGA from T1 to T2. Developmental progressions in verbal short-term memory underwent significant improvements with large effect sizes from T1 to T2 and T2 to T3 for children with TGA. Significant change operated only from T1 to T2 for the comparison group. Significant and large improvements were seen in verbal WM for all transitions in both groups. Visuo-spatial short-term memory and WM underwent significant and large improvements only from T1 to T2 for both groups. Finally, cognitive flexibility as measured by the DCCS 2 underwent significant developmental progressions with large effect sizes from T1 to T2 in both groups. In addition, important developmental changes in HF mixed condition (only for RT) were significant and large from T2 to T3. Contrary to comparisons, children with TGA did not display significant effects on HF mixed condition accuracy.

Degree of EF impairments across measures

In order to clinically characterize the degree of EF dysfunction and its extent in children with TGA (e.g. are there some EF measures more severely affected than others?) and how it evolves with time (aggravation or catch-up of impairments), we compared their scores at tasks found to be significantly impaired to a standardized mean difference (SMD). We used this measure in order to have the same scale of comparison across EF tasks. For this, we calculated effect sizes for significant differences in terms of SMD (differences between the two groups' means divided by an estimate of the within group SD, corresponding to the comparison group's SD). Effect sizes of 0.2, 0.5 and 0.8 refer to small, medium and large effects respectively. Results are shown in figure 4.

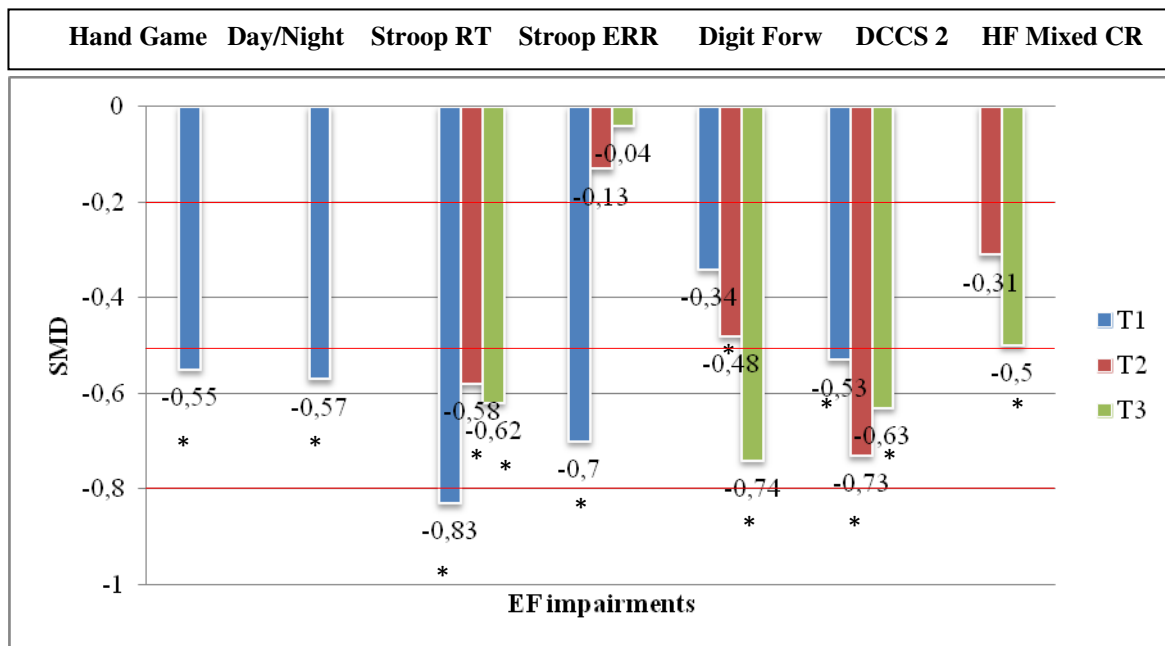


Figure 4. Profile of EF dysfunctions in children with TGA as expressed by standardized mean difference (SMD) score, with the comparison group as the reference group (SMD=0.0). SMD range from small (0.2), medium (0.5) to large (0.8). Stroop RT=Reaction Times; Stroop ERR= Number of errors; Digit Forw= Digit forward; DCCS 2= Dimensional Card Sorting Test level 2; HF Mixed CR= Correct responses.

At T1, results show that impairments in motor and cognitive inhibition as well as in cognitive flexibility as measured with the DCCS 2 are clinically important as they have medium to large effect sizes (>.5; >.8 for Stroop RT). A small effect size was found for verbal short-term memory at T1 as well. At T2, the degree of impairments in cognitive inhibition (Stroop RT and ERR) tend to decrease and children with TGA present medium effects sizes for Stroop RT and no longer effects difference for Stroop Errors. However, the severity of impairments in verbal short-term memory and in cognitive flexibility (DCCS 2) increased. Effect sizes for cognitive flexibility under a motor format (HF mixed) were small and not significant at this time point. At T3, the severity of impairments in cognitive inhibition (Stroop RT) and cognitive flexibility (DCCS 2) remained relatively stable (from T2 to T3) whereas impairments in verbal short-term memory and cognitive flexibility under a motor format tend to increase to a medium size.

Predictors of complex EF

In these analyses we sought to identify the early predictors of later complex EF performances for both groups independently. More specifically, we test the hypothesis that early performances in motor and cognitive inhibition and WM at T1 and/or T2 would predict later progress on more complex EF such as cognitive flexibility at T3. We carried out a series of hierarchical multiple regressions analyses with the cognitive flexibility measure as the dependent variable. One model was conducted with variables at T1 and another model was calculated with variables at T2. In all models, two steps were conducted. In the first step, cognitive and motor inhibition measures as well as WM measures were included as potential predictors. In a second step, language scores were included. Results from the final models for DCCS 2 are presented in table 3, for HF mixed RT in table 4 and HF mixed Correct responses in table 5.

Table 3. Stepwise regression analyses for DCCS 2 at T3 with all inhibition, WM and language measures at T1 and T2 included as predictors.

Variable	Children with TGA			Comparison children		
	β	t	p	β	t	p
<i>DCCS 2 at T3 as the dependent variable</i>						
<i>Model T1 a</i>						
Day Night	0,15	0,72	0,48	0,01	0,02	0,98
Hand Game	-0,38	-1,68	0,11	-0,09	-0,30	0,77
Stroop RT	-0,13	-0,58	0,57	0,31	1,10	0,29
Stroop ERR	-0,02	-0,12	0,90	-0,02	-0,12	0,91
Digit Span Forward	0,02	0,11	0,92	-0,37	-1,45	0,17
Digit Span Backwards	0,10	0,43	0,67	0,79	2,58	0,02
Spatial Span Forwards	0,51	3,18	0,01	-0,25	-0,94	0,36
Spatial Span Backwards	0,31	1,44	0,16	0,03	0,12	0,91
Language	-0,14	-0,79	0,44	0,51	1,94	0,07
<i>DCCS 2 at T3 as the dependent variable</i>						
<i>Model T2 b</i>						

HF incongruent Correct						
Responses	-0,09	-0,48	0,64	-0,16	-0,74	0,47
HF incongruent RT	-0,46	-2,41	0,02	0,04	0,12	0,91
Stroop RT	-0,11	-0,47	0,64	0,18	0,62	0,54
Stroop ERR	-0,02	-0,09	0,93	0,10	0,39	0,71
Digit Span Forward	0,16	0,69	0,50	0,34	1,41	0,18
Digit Span Backwards	-0,26	-0,94	0,36	0,00	0,00	1,00
Spatial Span Forwards	0,28	1,43	0,17	0,54	1,89	0,08
Spatial Span Backwards	0,25	1,16	0,26	0,28	0,80	0,44
Language	-0,17	-0,74	0,47	-0,50	-1,65	0,12

For children with TGA: Model a. Multiple R=.73 ; R²=.53 ; adjusted R²=.40 ; SE=1.17. Model b. Multiple R=.62 ; R²=.39 ; adjusted R²=.18 ; SE=2. For comparison children: Model a. Multiple R=.73 ; R²=.54 ; adjusted R²=.22 ; SE=1.17. Model b. Multiple R=.63 ; R²=.40 ; adjusted R²=.04 ; SE=1.26. Significant predictors Bêta and p are highlighted.

Table 4. Stepwise regression analyses for Hearts and Flowers Mixed RT (cognitive flexibility under a motor format) at T3 with all inhibition, WM and language measures at T1 and T2 included as predictors.

Variable	Children with TGA			Comparison children		
	β	t	p	β	t	p
<i>HF RT mixed at T3 as the dependent variable</i>						
<i>Model T1 c</i>						
Day Night	0,31	0,97	0,34	-0,05	-0,20	0,85
Hand Game	0,54	2,00	0,05	-0,39	-1,37	0,19
Stroop RT	-0,02	-0,09	0,92	0,30	1,10	0,29
Stroop ERR	-0,18	-0,64	0,53	0,01	0,05	0,96
Digit Span Forward	-0,34	-1,58	0,13	0,14	0,57	0,58
Digit Span Backwards	-0,03	-0,09	0,92	-0,51	-1,70	0,11
Spatial Span Forwards	0,33	-1,29	0,21	-0,05	-0,20	0,85
Spatial Span Backwards	-0,32	-1,20	0,24	0,14	0,59	0,57
Language	-0,35	1,22	0,24	0,09	0,34	0,74
<i>HF RT mixed at T3 as the dependent variable</i>						
<i>Model T2 d</i>						
HF incongruent Correct						
Responses	-0,07	-0,45	0,66	0,17	0,99	0,34
HF incongruent RT	0,55	3,43	0,00	0,57	2,13	0,05
Stroop RT	-0,23	-1,21	0,24	0,47	1,94	0,07
Stroop ERR	-0,10	-0,61	0,55	-0,38	-1,84	0,09
Digit Span Forward	-0,11	-0,56	0,58	-0,03	-0,16	0,88
Digit Span Backwards	-0,11	-0,47	0,64	0,34	1,35	0,20
Spatial Span Forwards	0,17	1,03	0,31	-0,07	-0,32	0,75
Spatial Span Backwards	-0,16	-0,92	0,37	0,31	1,13	0,28
Language	-0,08	-0,42	0,68	-0,26	-1,05	0,31

For children with TGA: Model c. Multiple R=.69; R²=.48; adjusted R²=.16 ; SE=89.08. Model d. Multiple R=.75 ; R²=.56 ; adjusted R²=.41 ; SE=103. For comparison children: Model c. Multiple R=.77 ; R²=.59 ; adjusted

$R^2=.29$; $SE=83,5$. Model d. Multiple $R=.75$; $R^2=.57$; adjusted $R^2=.33$; $SE=98$. Significant predictors $B\hat{e}ta$ and p are highlighted.

Table 5. Stepwise regression analyses for Hearts and Flowers Mixed Correct Responses (cognitive flexibility under a motor format) at T3 with all inhibition, WM and language measures at T1 and T2 included as predictors.

Variable	Children with TGA			Comparison children		
	<i>b</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>b</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>HF Correct Responses mixed at T3 as the dependent variable</i>						
<i>Model T1 e</i>						
Day Night	-0,38	-1,51	0,14	-0,08	-0,29	0,78
Hand Game	0,81	2,04	0,01	0,01	0,02	0,98
Stroop RT	0,18	0,62	0,54	-0,47	-1,72	0,11
Stroop ERR	-0,08	-0,39	0,70	-0,10	-0,50	0,62
Digit Span Forward	-0,22	-1,16	0,26	-0,24	-1,00	0,34
Digit Span Backwards	0,23	0,79	0,44	-0,37	-1,24	0,24
Spatial Span Forwards	-0,02	-0,10	0,92	0,35	1,37	0,20
Spatial Span Backwards	0,03	0,12	0,90	0,03	0,11	0,91
Language	0,14	0,65	0,52	0,66	2,59	0,02
<i>HF Correct Responses mixed at T3 as the dependent variable</i>						
<i>Model T2 f</i>						
HF incongruent Correct						
Responses	-0,08	-0,42	0,68	0,26	1,24	0,23
HF incongruent RT	0,11	0,52	0,61	-0,07	-0,20	0,84
Stroop RT	-0,34	-1,37	0,18	-0,26	-0,87	0,40
Stroop ERR	-0,25	-1,27	0,21	0,23	0,90	0,38
Digit Span Forward	0,30	1,26	0,22	0,24	1,05	0,31
Digit Span Backwards	0,72	2,44	0,02	0,24	0,77	0,45
Spatial Span Forwards	0,34	1,62	0,12	-0,28	-0,96	0,35
Spatial Span Backwards	0,28	1,23	0,23	0,22	0,64	0,53
Language	0,11	0,46	0,65	0,07	0,23	0,82

For children with TGA: Model e. Multiple $R=.56$; $R^2=.31$; adjusted $R^2=.09$; $SE=4,1$. Model f. Multiple $R=.55$; $R^2=.31$; adjusted $R^2=.07$; $SE=4,2$. For comparison children: Model e. Multiple $R=.77$; $R^2=.60$; adjusted $R^2=.31$; $SE=3,2$. Model f. Multiple $R=.58$; $R^2=.34$; adjusted $R^2=.33$; $SE=3,8$. Significant predictors β and p are highlighted.

Regression analyses showed a relative different contribution of inhibition, WM and language variables to the performance of the most complex EF tasks according to the group. Performances on the DCCS 2 at T3 (mean age of 7 ½ years old) for the comparison group is significantly predicted by verbal WM at T1 whereas motor inhibition and short-term visuo-spatial memory predicts performances at this test for children with TGA. Surprisingly, a different pattern of predictors was found between HF mixed RT and Correct responses at T3. In both groups, RT at this test was predicted by motor inhibition whereas correct responses were predicted by language scores in the comparison group and by motor inhibition and verbal WM in the group with TGA.

Discussion

The present study is the first longitudinal research conducted on EF development after cyanotic CHD. Our aims were to 1) characterize the developmental progressions of the three main EF components in children with TGA compared to a control group at a key transitional period between the ages of 5 to 7. We also sought to determine the degree of EF impairments in children with TGA and more importantly investigate how these impairments evolve (potential aggravation versus normalization of difficulties); 2) identify the early EF contribution to later cognitive flexibility development in both groups.

Developmental progressions within groups

We confirmed our general hypothesis concerning age related improvements for all EF components in both groups between T1 (mean age of 5 years) and T3 (mean age of 7 years). However, contrary to our prediction, children with TGA did not systematically display smaller progressions as measured by effects sizes. In fact, similar to comparisons, children with TGA underwent large progressions in most EF components at the same timetable observed in typical development. Further we predicted that major gains in performances across EF components would be heterochronous as inhibition abilities are expected to develop earlier than WM and cognitive flexibility which have a longer developmental trajectory (Diamond, 2013). Our results show that the timing of major developmental progressions in

inhibition (motor and cognitive) depends on the measure examined (RT *versus* accuracy). In both groups, a large and significant decrease in RT at motor inhibition (HF incongruent) and cognitive inhibition (Animal stroop) tasks was observed at both transition points (T1-T2; T2-T3) suggesting that this measure undergoes gradual improvements until at least 7 years. Conversely, children in the comparison group displayed small improvements in *accuracy* for cognitive and motor inhibition suggesting that the control of impulsive responses in a conflicting context may attain ceiling effects from age 5 in typical development. It has been reported that large improvements for both measures take place between 4 and 6 years (Davidson et al., 2006; Wright et al., 2003). However, RT undergo a more progressive reduction suggesting that even though from age 4/5 children can successfully exert inhibitory control, they require more time to sort out the conflict generated by these tasks (Davidson et al., 2006). In our group with TGA, significant improvements in accuracy (number of errors at the stroop task) were still observed at T2 (6 years) suggesting a generally longer path of development for cognitive inhibition in this group.

Major progress in verbal and visuo-spatial short term memory and WM occurred earlier than predicted for both groups, between T1 and T2 (5 to 6 years) and continued from T2 to T3 only for verbal WM. This suggests that an important shift in performances for these tasks take place at the intersection between preschool and school age (Garon et al., 2008). In our study, **verbal WM** seems to have a continuous developmental trajectory from 5 to 7 years with major advances throughout this period for both groups. **Visuo-spatial WM** on the contrary, seems to undergo crucial improvements from 5 to 6 but remained relatively stable afterwards. It has been demonstrated that visuo-spatial WM has a slower rate of development in childhood compared to verbal WM, as manipulation of visual stimuli in WM requires a higher implication of the central executive (Baddeley, 2012). Children may need more time to develop strategies such as applying a phonological recoding of visuo-spatial material in order to store and manipulate the information more efficiently (Gathercole et al., 2004).

Finally, our hypothesis regarding later major improvements in cognitive flexibility occurring mainly between T2 and T3 for both groups was only partially confirmed. On the one hand, in HF mixed trials, large developmental progressions for both groups in RT (children became faster) occurred between T2 and T3. Accuracy had also significant developmental changes in the same period, though they were much smaller. However, as we did not propose this test for

5 year-olds, we could not directly assess earlier progressions at this task. On the other hand, the largest improvements in DCCS 2 advanced version took place between T1 and T2 with smaller progressions between T2 and T3 for both groups. Research in typical development showed that the DCCS advanced version undergoes improvements between the ages of 5/6 and 9 years where around 60% to near 90% respectively succeed at this task (Carlson, 2005; Chevalier & Blaye, 2009; Zelazo, 2006). Although, it is unclear why major progressions did not take place between 6 to 7 in our groups, we could suggest that progress at the DCCS 2 may be attained at a different speed at school-age. It could be proposed that major shifts in performances take place at an early age (between 5 to 6) followed by more progressive and subtle improvements afterwards.

Pattern of EF impairments in children with TGA

EF three core components are dissociable and undergo heterochronous progressions during childhood (Diamond, 2013). We hypothesized that general EF impairments would be evident from an early age though they would not evolve in the same manner for children with TGA. Contrary to our hypothesis, results demonstrated that not all EF components are altered after TGA as performances in verbal and visuo-spatial WM did not differ between groups at any time point. However, children with TGA displayed significantly lower scores in motor inhibition (T1 only), cognitive inhibition and cognitive flexibility during the three consecutive years. More specifically, we predicted that impairments in inhibition (cognitive and motor) would tend to catch up with age evidencing possible delay normalization contrary to WM and cognitive flexibility impairments that were hypothesized to increase with time, as these abilities become more efficient and developmental gaps more apparent. Our results partly confirmed these hypotheses. As predicted, children with TGA caught up on motor inhibition as the impairments observed at T1 were no longer apparent at T2 and T3. Cognitive inhibition as measured by the number of errors committed at the animal stroop task also normalized from T2. However, significantly slower RT at this task were consistently reported and ranged from severe to moderate degrees at all time points, showing that, even if they gave a correct response, children with TGA were abnormally slow in dealing with visual interference. WM (verbal and visuo-spatial) were not significantly different from comparisons' scores and demonstrated normal increases throughout the time. However, it is worth noting that children with TGA demonstrated significant lower scores in short-term verbal memory at T2 that were

aggravated at T3. Finally, as predicted, moderate impairments in cognitive flexibility were present from T1 (at the DCCS 2) and tended to increase as children got older for both measures of flexibility.

Motor and cognitive inhibition impairments were reported in previous cohorts of children with TGA at age 7 and 8 years (Bellinger et al., 2003a ; Calderon et al., 2010). Our current data demonstrates an early developmental onset of these deficits as observed in 5 year-olds with TGA. Nevertheless, motor inhibition impairments caught up at age 6 and thus differ from previous findings (Calderon et al., 2010). The tests used to measure motor inhibition in these two cohorts were not the same and differences could stem from this methodological issue. In Calderon et al. (2010), motor inhibition was measured using the Statue test from the NEPSY that evaluated general behavioral control (“stay still despite auditory distracters”) whereas in the present study, motor inhibition was evaluated using interference tasks where the child had to inhibit a prepotent response (making the same hand gesture for the Hand Game and pressing on the same side of the stimulus in the HF).

Our current results on WM differ from previous findings. It was reported that 8 year-olds with TGA displayed significantly lower scores on the digit span task compared to normative data (Bellinger et al., 2003a). Also, data from a smaller cohort with TGA at age 7 (Calderon et al., 2010) reported significant differences in verbal and visuo-spatial WM. It is unclear why our group with TGA did not present significant impairments in both verbal and visuospatial WM at a mean age of 7. Differences in operative management with the Boston Circulatory Arrest Trial (the use of deep hypothermic circulatory arrest *versus* low-flow CPB in their study and full-flow CPB in our study) (Bellinger et al., 2003a) or sample size (Calderon et al., 2010) could perhaps account for these divergences. However, according to our data, the early emergence of WM seems to undergo a normal developmental path, at least until age 7. Nevertheless, taking into account conflicting results in WM for these children from 7 years and beyond, special attention should be directed towards screening the long term development of this EF component.

Regarding cognitive flexibility, our results showed that children with TGA had normal scores at DCCS level 1 at age 5 showing that they did not have impairments on shifting from one rule to another within a simple set. The DCCS 2 and the HF mixed involve more complex

cognitive flexibility as children are not explicitly reminded of the rules during the post-switch trials and thus have to set a goal in mind to succeed (Chevalier et al., 2010; Davidson et al., 2006; Diamond et al., 2007). Moreover, in these later tasks, shifting occurs in an unpredictable way and children need to guide their behavior based on external cues to decide which task is relevant on each trial (Chevalier et al., 2010). Children with TGA displayed significant and persistent impairments in these advanced versions. Findings from Bellinger et al. (2003a) offered divergent results on cognitive flexibility at age 8. In this later study, children with TGA exhibited significant impairments on the WCST (40% of the children attained a significantly lower number of correct categories and a third of them display perseverative errors) but normal performances on the TMT B. In regard to Cragg & Chevalier (2012), the difference in this pattern of performance could be explained by the structure of the task. The TMT B is a typical *alternating-run task* where children need to switch between rules on the basis of a predictable sequence of variables (number, letter, number, letter and so on). The WCST (as well as the DCCS 2 and the HF mixed) is an *alternating-cued task* where children switch unpredictably on the basis of external cues. Thus, the WCST imposes higher demands on goal maintenance (as it varies across trials unpredictably) which is highly dependent on inner speech development and verbal WM (Chevalier et al., 2009; Cragg & Chevalier, 2012). Even if children with TGA in our sample did not display selective impairments in verbal WM, they did display significantly lower scores on storing verbal information that could account for some of these difficulties. Moreover, children with TGA show significant difficulties in structuring tasks as a whole and in implementing strategies as reported by observations in the Rey Osterieth Figure (Bellinger et al., 2003a) and more directly on the NEPSY Tower planning subtest (Calderon et al., 2010). Late preschool and school-age children with TGA, as younger typically developing children, may struggle to monitor performance and end up neglecting the task goal, especially in the presence of conflicting interference (bivalent cards or spatially incompatible responses for example) (Crone, Ridderinkhof, Worm, Somsen, van der Molen, 2004).

Are children with TGA “growing into a deficit” for EF?

It has been suggested that some cognitive difficulties after TGA have a relative late emergence and tend to worsen with age (Bellinger & Newburger, 2010; Gerdes & Flynn, 2010; Hövels-Gürich et al., 2002). Hövels-Gürich et al. (2002) demonstrated that deficits in

domains such as speech, motor development and academic skills significantly worsen between the ages of 5 and 8 years. The rate of impairment at school age (55%) was twice the rate of impairment at age 5 (26%) supporting the fact that these children may have more difficulties in certain abilities as they grow older. The results of the current longitudinal study on EF do not agree with these previous findings and show that most EF impairments have an early onset during the preschool years. Nevertheless, these impairments do not systematically worsen with age as maturational lags on motor inhibition caught up one year later. However, impairments found at age 5 in cognitive inhibition and cognitive flexibility demonstrate that early difficulties persist and continue to have a moderate to important severity.

The pattern of cognitive inhibition and flexibility delay after TGA is consistent with data reported in school-age children born very preterm. Indeed, children who were born very preterm present some neonatal neurological commonalities with children born at term with cyanotic CHD (Donofrio & Massaro, 2010; Licht et al., 2009). Term neonates with TGA have been reported to have general mild brain immaturity (around one month difference) suggesting that altered fetal circulation may have restricted brain growth in utero (Limperopoulos et al., 2010). Both populations have a higher incidence of neonatal white matter injury and elevated risks of hypoxic-ischemic injuries (McQuillen, Goff, Licht, 2010). Interestingly, children born very preterm also display important EF difficulties but generally compensate on motor inhibition when they reach school-age (Aarnoudse-Moens et al., 2009; 2012; Ritter et al., 2012). This could suggest that neonatal brain vulnerabilities related to immaturity and/or hypoxic-ischemic injuries following cyanosis, as seen in the context of prematurity and/or TGA, slow down the pace of acquisitions for this particular EF but does not impede a progressive normalization. However, it is worth noting that the pattern of EF dysfunction after very premature birth and TGA may be similar regarding inhibitory control (Aarnoudse-Moens et al., 2012) but differs on the presence and timing of WM and cognitive flexibility impairments. Children born very preterm usually display early impairments in visuo-spatial and verbal WM (Woodward et al., 2005; 2011) and these impairments persist into school-age (Aarnoudse-Moens et al., 2012). This may indicate that cyanotic CHD, in the absence of increased brain immaturity at birth, may not affect WM development, at least during the first 7 years. Moreover, children born very preterm have relatively mild impairments in cognitive flexibility at preschool age (Woodward et al., 2011) but significant

difficulties in this EF ability when they are older (between 8 – 12) (Ritter, Perrig, Steinlin, Everts, 2013). Our results in children with TGA demonstrate that cognitive flexibility impairments are clinically important from age 5 and thus we could speculate that this component may be particularly vulnerable to neonatal cyanotic risks, even in the absence of significant brain immaturity. This assumption should be confirmed by investigating different parameters of cyanosis-related risks in regards to later EF dysfunction in these children.

Early predictors of later cognitive flexibility development after TGA

Our second main objective was to investigate if children with TGA would present early atypical mechanisms of cognitive flexibility development as evaluated with the DCCS 2 and the HF mixed. Our multiple regression analyses showed that DCCS 2 at T3 was significantly predicted by early verbal short-term memory and motor inhibition in children with TGA and by verbal WM in comparison children. As reported in the literature, efficient memory spans and verbal WM abilities during the preschool years significantly determine later flexibility capacities in tests such as DCCS level 1 and 2 (Chevalier, 2010; Espy & Bull, 2005; Espy, Bull, Martin & Stroup, 2006). The DCCS 2 advanced version imposes high requirements in verbal WM, particularly on the central executive and phonological loop in order to build and maintain verbal representations of task goals (Chevalier et al., 2012). Children with TGA may be predominantly relying on the phonological loop to repeat switching rules and on inhibitory control to block impulse responses, however, they may be lacking aspects of goal maintenance and resetting of these rules in WM.

HF mixed RT at T3 was significantly predicted by early motor inhibition in both groups. HF mixed accuracy (number of correct responses at the mixed trials) at T3 was significantly predicted by motor inhibition and verbal WM in children with TGA and by language comprehension in comparison children. The structure of this task is similar to the DCCS 2 advanced version though the rules in this task involve motor responses (press same side/opposite side). It is worth noting that language comprehension NEPSY subtest may measure not only a child's ability to understand oral instructions but it also could imply active verbal maintenance of sentences of increasing length. It is thus not surprising to observe that, in comparison children, performances at this task may predict later cognitive flexibility in

terms of verbal WM contributions. Similarly, in children with TGA, initial performances in verbal WM, with additional contributions in motor inhibition, significantly predict performances at this task. In conclusion, despite some variations, our results demonstrated that children with TGA had generally similar contributions of early inhibitory skills and verbal short term/ WM to later development of cognitive flexibility at T3. These results demonstrate that the mechanisms underlying cognitive flexibility are not atypical but instead may be significantly delayed after TGA.

Conclusions and perspectives

Neonatal neurological vulnerabilities as experienced by children with TGA may significantly alter the development of EF from an early age. White matter injury and global brain immaturity have commonly been reported in term neonates with TGA (Petit et al., 2009) and recently studies begin to demonstrate that infants with cyanotic CHD may be at high risk of reduced anterior cortical volumes including frontal and parietal regions (Makki et al., 2013; Ortinau et al., 2012). A delayed brain maturation of these structures could then compromise the long term development of executive processes in these children.

However, EF cannot be investigated as a unitary process as impairments can be heterogeneous and emerge at different developmental periods. Particularly, impairments observed in children with TGA are dynamic and do not necessarily worsen as children grow up, suggesting that not all aspects of EF have the same degree of long term risk. Indeed, children with TGA caught up on age-expected maturation for the earliest developing EF component (e.g. motor inhibition). WM also seem preserved at least until 7 years. However, despite these positive aspects, children with TGA displayed persistent moderate to severe impairments in cognitive inhibition and flexibility from preschool to early school-years. This may suggest that the developmental progressions underwent for these EF components are not enough to compensate for these significant weaknesses and that more time is needed for them to achieve age-expected milestones. We could thus hypothesize that catch up may take place at different rates for different EF components which would in turn support that EF development after TGA is merely delayed and not atypical. Nevertheless, even if EF delays are progressively normalized, we cannot exclude potential cascading effects on later

development into adolescence, where an important consolidation and refinement of EF functioning may take place (Diamond, 2013). In fact, it has been reported that 16-year olds with TGA still present significant EF vulnerabilities as reported by parents and teachers on the BRIEF (Bellinger et al., 2011). Further research is required to apprehend the extent and exact nature of these later difficulties in these patients.

Our research has some limitations that should be acknowledged. Our study cannot discriminate the exact correlates of neurological neonatal risks as no brain MRI was obtained from patients. Also, we did not address impairments in processing speed as potential confounders in our data concerning EF. Motor slowness (longer times to initiate and execute movements) have been reported in school-age children with CHD (van der Rijken, Hulstijn, Hulstiojn-Dirkmaat, Daniëls, Maassen, 2011). It is currently unknown if slow processing speed may explain at least partially, difficulties in EF after TGA. Our study focused on a homogenous cyanotic CHD corrected in the neonatal period that restricted the risk of prolonged cyanosis or other potential confounding variables. As a consequence of these inclusion criteria, our data cannot be generalized to all forms of cyanotic or non cyanotic CHD, as timing of neurological insult and intra-operative management may not be equivalent. However, our results are in agreement with findings reported in school-age children with tetralogy of Fallot (ToF), another cyanotic CHD corrected early in infancy (Hövels-Gürich et al., 2007).

In conclusion, EF screening in children with cyanotic CHD should constitute a priority as weaknesses in this domain could have broad repercussions in academic and social adaptation (Bull et al., 2008; Hughes & Ensor, 2007; Monette et al., 2011). As recommended by scientific statements from the American Heart Association (Marino et al., 2012), early identification of cognitive challenges in high-risk children with CHD should ideally include complete assessments of EF development at key age periods where significant difficulties may be emerging such as the preschool years. Follow-up of older children is also necessary as it may offer a long term perspective on specific developmental catch-up for some abilities and/or the potential emergence of new cumulative delays.

Acknowledgements

The authors wish to thank all children and their families who participated in this longitudinal study. This study was supported by the ARCEFA (Association pour la recherche du foetus à l'adulte) Necker Children's Hospital and by a Paris Descartes University doctoral fellowship to first author.

References

1. Aarnoudse-Moens, C. S. H., Smidts, D. P., Oosterlaan, J., Duivenvoorden, H. J., & Weisglas-Kuperus, N. (2009). Executive function in very preterm children at early school age. *Journal of abnormal child psychology*, *37*(7), 981–993.
2. Aarnoudse-Moens, C. S. H., Duivenvoorden, H. J., Weisglas-Kuperus, N., Van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2012). The profile of executive function in very preterm children at 4 to 12 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *54*(3), 247–253.
3. Alloway, T. P., Gathercole, S. E., & Pickering, S. J. (2006). Verbal and Visuospatial Short-Term and Working Memory in Children: Are They Separable? *Child Development*, *77*(6), 1698–1716.
4. Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*(1), 1–29.
5. Bartlett, J. M., Wypij, D., Bellinger, D. C., Rappaport, L. A., Heffner, L. J., Jonas, R. A., & Newburger, J. W. (2004). Effect of Prenatal Diagnosis on Outcomes in D-Transposition of the Great Arteries. *Pediatrics*, *113*(4), e335–e340.
6. Bellinger, D. C. (2008). Are children with congenital cardiac malformations at increased risk of deficits in social cognition? *Cardiology in the Young*, *18*(1), 3–9.
7. Bellinger, D. C., Bernstein, J. H., Kirkwood, M. W., Rappaport, L. A., & Newburger, J. W. (2003b). Visual-spatial skills in children after open-heart surgery. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, *24*(3), 169–179.
8. Bellinger, D. C., & Newburger, J. W. (2010). Neuropsychological, psychosocial, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*, *29*(2), 87–92.
9. Bellinger, D. C., Wypij, D., duPlessis, A. J., Rappaport, L. A., Jonas, R. A., Wernovsky, G., & Newburger, J. W. (2003a). Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *126*(5), 1385–1396.
10. Bellinger, D. C., Wypij, D., Rivkin, M. J., DeMaso, D. R., Robertson, R. L., Jr, Dunbar-Masterson, C., ... Newburger, J. W. (2011). Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation*, *124*(12), 1361–1369.
11. Berch, D. B., Krikorian, R., & Huha, E. M. (1998). The Corsi block-tapping task: Methodological and theoretical considerations. *Brain and Cognition*, *38*(3), 317–338.
12. Best, J. R., & Miller, P. H. (2010). A Developmental Perspective on Executive Function. *Child Development*, *81*(6), 1641–1660
13. Best, J. R., Miller, P. H., & Jones, L. L. (2009). Executive functions after age 5: Changes and correlates. *Developmental Review*, *29*(3), 180–200.
14. Bull, R., Espy, K. A., & Wiebe, S. A. (2008). Short-term memory, working memory, and executive functioning in preschoolers: longitudinal predictors of mathematical achievement at age 7 years. *Developmental neuropsychology*, *33*(3), 205–228.

15. Burgemeister L, Blum H, Lorge I. Columbia Mental Maturity Scale. New York: Psychological Corporation, 1972.
16. Calderon, J., Bonnet, D., Courtin, C., Concordet, S., Plumet, M.-H., & Angeard, N. (2010). Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(12), 1139–1144.
17. Carlson, S. M. (2005). Developmentally Sensitive Measures of Executive Function in Preschool Children. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 595–616.
18. Carlson, S. M., & Moses, L. J. (2001). Individual Differences in Inhibitory Control and Children's Theory of Mind. *Child Development*, 72(4), 1032.
19. Chevalier, N. (2010). Les fonctions exécutives chez l'enfant : concepts et développement. (French). *Canadian Psychology*, 51(3), 149–163.
20. Chevalier, N., & Blaye, A. (2009). Setting goals to switch between tasks: Effect of cue transparency on children's cognitive flexibility. *Developmental Psychology*, 45(3), 782–797
21. Chevalier, N., Blaye, A., Dufau, S., & Lucenet, J. (2010). What visual information do children and adults consider while switching between tasks? Eye-tracking investigation of cognitive flexibility development. *Developmental Psychology*, 46(4), 955–972.
22. Chevalier, N., Dauvier, B., & Blaye, A. (2009). Preschoolers' use of feedback for flexible behavior: Insights from a computational model. *Journal of Experimental Child Psychology*, 103(3), 251–267.
23. Chevalier, N., Sheffield, T. D., Nelson, J. M., Clark, C. A. C., Wiebe, S. A., & Espy, K. A. (2012). Underpinnings of the costs of flexibility in preschool children: The roles of inhibition and working memory. *Developmental Neuropsychology*, 37(2), 99–118.
24. Cragg, L., & Chevalier, N. (2012). The processes underlying flexibility in childhood. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 65(2), 209–232.
25. Crone, E. A., Ridderinkhof, K. R., Worm, M., Somsen, R. J. M., & van der Molen, M. W. (2004). Switching between spatial stimulus-response mappings: A developmental study of cognitive flexibility. *Developmental Science*, 7(4), 443–455.
26. Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037–2078.
27. Cohen, J (1992). "A power primer". *Psychological Bulletin* 112 (1): 155–159.
28. Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168.
29. Diamond, A., Barnett, W. S., Thomas, J., & Munro, S. (2007). Preschool program improves cognitive control. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5855), 1387–1388.
30. Donofrio, M. T., & Massaro, A. N. (2010). Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome. *International Journal of Pediatrics*, 1–13.
31. Durston, S., Davidson, M. C., Tottenham, N., Galvan, A., Spicer, J., Fossella, J. A., & Casey, B. J. (2006). A shift from diffuse to focal cortical activity with development. *Developmental Science*, 9(1), 1–8.
32. Espy, K. A., & Bull, R. (2005). Inhibitory Processes in Young Children and Individual Variation in Short-Term Memory. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 669–688.
33. Espy, K. A., Bull, R., Martin, J., & Stroup, W. (2006). Measuring the development of executive control with the shape school. *Psychological Assessment*, 18(4), 373–381.
34. Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M. (2008). Executive Function in Preschoolers: A Review Using an Integrative Framework. *Psychological Bulletin*, 134(1), 31–60.
35. Gathercole, S. E., Pickering, S. J., Ambridge, B., & Wearing, H. (2004). The Structure of Working Memory From 4 to 15 Years of Age. *Developmental Psychology*, 40(2), 177–190.
36. Gerdes, M., & Flynn, T. (2010). Clinical assessment of neurobehavioral outcomes in infants and children with congenital heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*, 29(2), 97–105.
37. Gerstadt, C. L., Hong, Y. J., & Diamond, A. (1994). The relationship between cognition and

- action: Performance of children 3 1/2-7 years old on a Stroop-like day-night test. *Cognition*, 53(2), 129–153.
38. Hövels-Gürich, H H, Seghaye, M. C., Sigler, M., Kotlarek, F., Bartl, A., Neuser, J., ... von Bernuth, G. (2001). Neurodevelopmental outcome related to cerebral risk factors in children after neonatal arterial switch operation. *The Annals of thoracic surgery*, 71(3), 881–888.
 39. Hövels-Gürich, Hedwig H, Seghaye, M.-C., Schnitker, R., Wiesner, M., Huber, W., Minkenberg, R., ... Von Bernuth, G. (2002). Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery*, 124(3), 448–458.
 40. Hövels-Gürich, Hedwig H., Konrad, K., Skorzinski, D., Herpertz-Dahlmann, B., Messmer, B. J., & Seghaye, M.-C. (2007). Attentional Dysfunction in Children After Corrective Cardiac Surgery in Infancy. *The Annals of Thoracic Surgery*, 83(4), 1425–1430.
 41. Hughes, C. (1998a). Finding your marbles: Does preschoolers' strategic behavior predict later understanding of mind? *Developmental Psychology*, 34(6), 1326.
 42. Hughes, C., & Ensor, R. (2007). Executive Function and Theory of Mind: Predictive Relations From Ages 2 to 4. *Developmental Psychology*, 43(6), 1447–1459.
 43. Huizinga, M., Dolan, C. V., & van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44(11), 2017–2036. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.010
 44. Kochanska, G., Coy, K. C., Tjebkes, T. L., & Husarek, S. J. (1998). Individual differences in emotionality in infancy. *Child Development*, 69(2), 375.
 45. Korkman M, Kirk U, Kemps S. NEPSY: A Developmental Neuropsychological Assessment Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1998.
 46. Lehto, J. E., Juujarvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21(1), 59.
 47. Licht, D. J., Shera, D. M., Clancy, R. R., Wernovsky, G., Montenegro, L. M., Nicolson, S. C., ... Vossough, A. (2009). Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 137(3), 529–536; discussion 536–537.
 48. Limperopoulos, C., Tworetzky, W., McElhinney, D. B., Newburger, J. W., Brown, D. W., Robertson, R. L., Jr, ... du Plessis, A. J. (2010). Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation*, 121(1), 26–33.
 49. Luciana, M., & Nelson, C. A. (1998). The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four- to eight-year-old children. *Neuropsychologia*, 36(3), 273–293.
 50. Mahle, W. T., Tavani, F., Zimmerman, R. A., Nicolson, S. C., Galli, K. K., Gaynor, J. W., ... Kurth, C. D. (2002). An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*, 106(12 Suppl 1), I109–I114.
 51. Makki, M., Scheer, I., Haggmann, C., Liamlahi, R., Knirsch, W., Dave, H., ... Latal, B. (2013). Abnormal interhemispheric connectivity in neonates with D-transposition of the great arteries undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 34(3), 634–640.
 52. Marino, B. S., Lipkin, P. H., Newburger, J. W., Peacock, G., Gerdes, M., Gaynor, J. W., ... Mahle, W. T. (2012). Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 126(9), 1143–1172.
 53. McQuillen, P. S., Goff, D. A., & Licht, D. J. (2010). Effects of congenital heart disease on brain development. *Progress in Pediatric Cardiology*, 29(2), 79–85.
 54. McQuillen, P. S., & Miller, S. P. (2010). Congenital heart disease and brain development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184, 68–86.
 55. Miatton, M., De Wolf, D., François, K., Thiery, E., & Vingerhoets, G. (2007).

- Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*, 151(1), 73–78, 78.e1.
56. Miller, S. P., McQuillen, P. S., Vigneron, D. B., Glidden, D. V., Barkovich, A. J., Ferriero, D. M., ... Karl, T. R. (2004). Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. *The Annals of thoracic surgery*, 77(5), 1698–1706.
 57. Monette, S., Bigras, M., & Guay, M.-C. (2011). The role of the executive functions in school achievement at the end of Grade 1. *Journal of experimental child psychology*, 109(2), 158–173.
 58. Moriguchi, Y., & Hiraki, K. (2011). Longitudinal development of prefrontal function during early childhood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(2), 153–162.
 59. Ortinau, C., Beca, J., Lambeth, J., Ferdman, B., Alexopoulos, D., Shimony, J. S., ... Inder, T. (2012). Regional alterations in cerebral growth exist preoperatively in infants with congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 143(6), 1264–1270.
 60. Petit, C. J., Rome, J. J., Wernovsky, G., Mason, S. E., Shera, D. M., Nicolson, S. C., ... Licht, D. J. (2009). Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation*, 119(5), 709–716.
 61. Ritter, B. C., Nelle, M., Perrig, W., Steinlin, M., & Everts, R. (2012). Executive functions of children born very preterm--deficit or delay? *European journal of pediatrics*, 172(4), 473–483.
 62. Shillingford, A. J., Glanzman, M. M., Ittenbach, R. F., Clancy, R. R., Gaynor, J. W., & Wernovsky, G. (2008). Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics*, 121(4), e759–767.
 63. Simpson, A., & Riggs, K. J. (2005). Inhibitory and working memory demands of the day-night task in children. *British Journal of Developmental Psychology*, 23(3), 471–486.
 64. Van der Rijken, R., Hulstijn, W., Hulstijn-Dirkmaat, G., Daniëls, O., & Maassen, B. (2011). Psychomotor slowness in school-age children with congenital heart disease. *Developmental neuropsychology*, 36(3), 388–402.
 65. Wechsler D. Manual of Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edn. New York: Psychological Corporation, 2003.
 66. Woodward, L. J., Clark, C. A. C., Pritchard, V. E., Anderson, P. J., & Inder, T. E. (2011). Neonatal White Matter Abnormalities Predict Global Executive Function Impairment in Children Born Very Preterm. *Developmental Neuropsychology*, 36(1), 22–41.
 67. Woodward, L. J., Edgin, J. O., Thompson, D., & Inder, T. E. (2005). Object working memory deficits predicted by early brain injury and development in the preterm infant. *Brain: a journal of neurology*, 128, 2578–2587.
 68. Wright, I., Waterman, M., Prescott, H., & Murdoch-Eaton, D. (2003). A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical developmental trends. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 44(4), 561–575.
 69. Zelazo, P. D. (2006). The Dimensional Change Card Sort (DCCS): a method of assessing executive function in children. *Nature protocols*, 1(1), 297–301.

Etude 2 :

**Théories de l'esprit chez l'enfant après cardiopathie
cyanogène (TGV) opérée en période néonatale : rôle des
processus exécutifs et changements développementaux**

**Theory of mind in 5- to 7-year old children with neonatal corrected
congenital heart disease : executive function contributions and
developmental trajectories**

Calderon, J., Jambaqué, I., Bonnet, D., Angeard, N.

Article soumis à Child Neuropsychology

Présentation de l'étude 2

Les résultats de notre étude pilote ont permis d'objectiver des performances significativement inférieures pour les enfants âgés de 7 ans aux épreuves de fausses croyances cognitives de premier et deuxième ordre (Calderon et al., 2010). Comme prédit par les observations qualitatives initiales de Bellinger (2009), ceci suggère que les TdE seraient significativement altérées après une TGV opérée en période néonatale. Nos données exploratoires ont mis en évidence une co-morbidité des déficits exécutifs et des TdE dans cette population à l'âge scolaire. Néanmoins, l'existence d'un lien corrélationnel entre ces deux domaines n'implique pas obligatoirement une relation causale. De même, la détection des dysfonctionnements des TdE à l'âge de 7 ans, ne permet pas de caractériser leur émergence précoce ni leur dynamique développementale, notamment à une période clé de transition. En effet, entre 4-5 et 6-7 ans des progrès déterminants ont lieu dans la compréhension d'états mentaux de premier ordre puis de deuxième ordre (Hughes, 1998 ; Miller, 2009). Il est ainsi important d'investiguer ces dysfonctionnements à un âge où ils sont susceptibles d'émerger et de suivre leur évolution en temps réel chez l'enfant ayant une TGV.

Cette étude longitudinale, conduite sur notre échantillon de 45 enfants ayant une TGV et de 45 enfants typiques, a pour objectif d'explorer les progressions développementales des TdE cognitive de premier et de deuxième ordre avec un focus particulier sur la compréhension des fausses croyances. Le suivi longitudinal a été effectué sur trois années consécutives (entre un âge moyen de 5 à 7 ans) pour tous les enfants. Nous nous intéressons d'une part, au profil des dysfonctionnements en fonction des contraintes exécutives des tâches de TdE, notamment de deuxième ordre (versions standards versus version allégée en mémoire de travail). Plus précisément, cette étude vise à déterminer si les dysfonctionnements observés relèvent d'un retard dans le développement des TdE ou au contraire d'un déficit spécifique qui aurait tendance à s'aggraver avec le temps. D'autre part, cette étude vise à caractériser les liens corrélationnels et prédictifs de chacune des composantes exécutives principales avec les performances en fausses croyances de premier et deuxième ordre. Les résultats seront discutés en termes de typicité ou atypicité de la trajectoire développementale des TdE après une TGV et des contributions exécutives dans la réussite/échec à ces tâches.

Theory of mind in 5- to 7-years-old children with neonatal corrected congenital heart disease: executive function contributions and developmental trajectories

Article soumis à Child Neuropsychology

Johanna Calderon¹, Isabelle Jambaqué¹, Damien Bonnet², Nathalie Angeard¹

¹Inserm U663, Paris, France; University Paris Descartes, PRES Sorbonne Paris Cité, France; CEA, Gif sur Yvette, France

²Unité Médico-Chirurgicale de Cardiologie Congénitale et Pédiatrique, Centre de référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes – M3C
Hôpital Necker Enfants Malades

Abstract

Theory of Mind (ToM) and executive functions (EF) have a parallel and functional inter-dependent protracted development with marked improvements during preschool and early school-age in typical children. The impact of neurological vulnerability limited to the neonatal period on the ontogenesis and the inter-relations of these complex abilities remains unknown. Children with cyanotic congenital heart disease (CHD) such as transposition of the great arteries (TGA) are exposed to a limited period of brain hypoxic-ischemic risks in the first days of life followed by open-heart surgery that restores normal oxygenation. The main aims of this longitudinal study were to 1) investigate the developmental trajectory of first- and second-order false belief (FB) in children with TGA in comparison to same-aged typical children between the ages of 5 and 7 years. More specifically, we sought to explore the pattern of dysfunction after TGA according to FB level of complexity 2) characterize concurrent and predictive relationships between EF (inhibition, working memory and cognitive flexibility) and FB in both groups across time points. Ninety children (n=45 with TGA and n=45 comparisons) were evaluated for three consecutive years (T1, T2 and T3; mean age of 5, 6 and 7 respectively) on FB tasks of different complexity and EF tests. Results showed significant intra-individual progressions for both groups at FB tasks. Children with TGA did not display an atypical pattern of performances. They displayed significantly lower scores in all first-order FB tasks at T1, though a developmental catch-up for most tasks was observed from T2. Children with TGA generally failed on FB tasks with higher executive demands (first-order unexpected transfer and standard second-order FB task). Conversely, their performances were normal for the second-order FB task with lower processing demands. Concurrent relations were found between different EF components and first- and second-order FB in both groups. Longitudinal associations revealed that early working memory and cognitive flexibility significantly predict second-order FB in children with TGA. In the comparison group, early working memory predominantly predicted later second-order FB. Our findings demonstrate that cyanotic CHD negatively impacts the developmental timetable of ToM milestones. However, delays seem to catch up progressively suggesting that neonatal brain vulnerabilities, as reported following TGA, may slow the rate of acquisitions without disrupting the typical ToM trajectory.

Key words: Theory of mind, Executive functions, congenital heart disease, hypoxic-ischemic injury, neonatal cyanosis

Introduction

In typical development, theory of mind (ToM) undergoes crucial improvement during the preschool years as reported by studies usually conducted between the ages of 3 to 5, where steep progressions take place for first-order ToM (understanding of desires, true beliefs, and then false beliefs) (Wellman & Liu, 2004). Authors have argued that conceptual changes in mental state understanding may explain this developmental progression (Wellman, 2001). However, it has also been demonstrated that ToM development may be underpinned by concomitant progress on domain-general processes such as executive functioning (Moses, 2001). Most of the studies investigating the relationship between ToM and executive functions (EF) in typical and atypical development have been cross-sectional (Carlson & Moses, 2001; Dennis, Agostino, Roncadin, Levin, 2009; Hala, Hug, Henderson, 2003; Perner, Lang & Kloo, 2002) and only a handful of data come from longitudinal research (Carlson, Moses & Breton, 2002; Carlson, Moses, Claxton, 2004, Flynn, 2007; Flynn, O'Malley & Wood, 2004; Hughes, 1998, Müller, Liebermann-Finestone, Carpendale, Hammond, Bibok, 2012; Pellicano, 2010 for children with autism). These studies have generally pointed out the fact that EFs and ToM not only share a developmental timetable during the preschool years but also have an ontogenetic link (Hennings, Spinath, Aschersleben, 2010). EFs have been proposed to facilitate children's performances at these tasks, which refer to "the *expression account*" (Hughes & Russell, 1993; Russell, Mauthner, Sharpe & Tidswell, 1991). This account argues that first-order ToM tasks involve high levels of interference between one's own perspective and somebody else's point of view. Thus, in order to give a correct response, children need to inhibit a prepotent tendency to refer to salient reality cues. Instead, they have to focus on mental states that do not have a physical counterpart while holding in mind the events presented, as for instance in false belief (FB) stories (Sabbagh, Xu, Carlson, Moses, Lee, 2006). Thus, young children (or children with executive weaknesses) may fail at these tasks because their EF skills are not sufficiently developed to express their latent knowledge (Carlson, Moses, Hix, 1998). EFs have been also described in terms of facilitating the *emergence* of ToM (Carlson et al., 1998; Carlson et al., 2004). In order to build metarepresentational concepts in ToM, children need a certain level of inhibitory control to override their own egocentric perspective. EFs provide children with enhanced abilities to engage and learn from these everyday experiences and therefore indirectly foster ToM

competency (Moses, Carlson, & Sabbagh, 2005). Longitudinal studies have provided evidence that early EF skills predict later ToM rather than the reverse (Carlson et al., 2002; Carlson et al., 2004; Flynn, 2007; Flynn et al., 2004, Hughes, 1998; Muller et al., 2012). More specifically, some EF tasks seem to have a higher impact on ToM development, namely “conflict tasks” that involve not only inhibitory control but also working memory (WM) to a certain extent (Hala et al., 2003). All longitudinal studies conducted so far in typical development (Carlson et al., 2002; Carlson et al., 2004; Flynn, 2007; Flynn et al., 2004, Hughes, 1998; Muller et al., 2012) do not extend to the school-age period. Indeed, ToM development prolongs beyond the preschool years where important acquisitions in second-order FB are critical aspects of children’s socio-cognitive milestones.

Second-order FB is seen as a structure-like yet more complex first-order task where instead of dealing with a single target for belief attribution, children need to deal with two targets (“*A believes that B believes...*”) where one is embedded within the other (Miller, 2009). Whether the difference between first- and second-order lays on a matter of complexity or further conceptual change, it is a fact that scenarios are necessarily longer in the second-order tasks, they contain more information and may put higher demands on children’s limited WM capacities (Miller, 2009). In that respect, EFs impact on second-order FB has been very rarely studied, with the exceptions of Perner, Kain & Barchfeld (2002) who used a shorten modified version of a second-order FB task (Sullivan, Zaitchik, Tager-Flusberg, 1994). These authors reported significant correlations with inhibition, WM and planning measures in school-aged typically developing children. In atypical development, Pellicano (2010) reported significant longitudinal associations between early EFs (particularly planning abilities) during preschool age and later second-order FB performance in children with autism. However, not all studies have agreed on the importance of EFs for second-order ToM development (Charman, Carroll, Sturge, 2001) suggesting a potential dissociation between motor inhibition deficits and intact second-order ToM observed in boys with ADHD (Charman et al., 2001). Moreover, as EFs do not undergo a synchronous development (e.g. inhibition capacities and to a certain extent, WM have an earlier emergence than cognitive flexibility (Diamond, 2013; Garon et al., 2008), it could be hypothesized that specific EF components may be more “challenged” than others by second-order FB tasks. Indeed, aside the need to mentally manipulate the important amount of information given by the scenario, children need to inhibit their own knowledge

and to switch perspectives twice (e.g. infer what a person believes on the beliefs of a second person). This could exert great demands on emergent cognitive flexibility. Therefore, even if school-age children display more efficient inhibitory skills, failure at second-order tasks could stem from a variety of other EFs weaknesses, including immature capacities to flexibly switch from one perspective to another.

ToM and EFs have a parallel protracted developmental trajectory underlined by neural maturation of the prefrontal cortex and fronto-parietal networks in childhood (Kobayashi, Glover, Temple, 2007; Liu, Sabbagh, Gehring, Wellman, 2009). Improvements in first-order ToM (Sabbagh, Bowman, Evraire, Ito, 2009) as well as second-order (Kobayashi et al., 2007) have been directly associated to neurofonctionnal changes in these regions suggesting that ongoing normal maturation of grey and white matter determine the emergence of higher-order cognitive functions (Gogtay et al., 2004). Disruption of these neural processes, as seen in children after traumatic brain injury (TBI), result in concomitant ToM and EFs deficits at school-age (Dennis et al., 2009). However, the pattern of ToM dysfunction considerably varies according to the timing of insult. Brain injury occurring in the early preschool years (3-4 years) has been associated to deleterious effects on first-order ToM in young children (Walz, Yeates, Taylor, Stancin and Wade, 2009). Conversely, school-aged children with TBI occurring after the age of 5-6 seem to have spared first-order ToM performances though higher-order ToM remained altered (Snodgrass & Knott, 2006). “Early vulnerability model” argues that across a range of central nervous system conditions, neurological risks (e.g. TBI, hypoxic-ischemic injury, extreme premature birth) occurring very early in development (perinatal or infancy) have the most devastating cognitive effects contrary to risks later in childhood that usually are associated to better global outcomes (Anderson et al., 2010, Anderson, Spencer-Smith, Wood, 2011). Little is known about neurological risks circumscribed to the neonatal period even though the weeks surrounding birth have been described as particularly vulnerable to brain insults as ongoing dendritic growth and early synaptic formation are critical for later maturation (Luciana, 2003).

Cyanotic congenital heart disease (CHD) is associated to significant neurological risks during the neonatal period with low levels of arterial oxygenation and a high risk of hypoxemia and metabolic disturbances (Donofrio and Massaro, 2010). Most neonates with complex cyanotic CHD require open-heart surgery to correct the cardiac malformation and restore normal

circulation and oxygenation levels during the first months of life. Transposition of the great arteries (TGA) is the most common complex cyanotic CHD requiring neonatal open-heart surgery due to the elevated risk of cyanosis. However, survival rates are above 95% with no major cardiac morbidities and a normal life expectancy (McQuillen and Miller, 2010). This population of term neonates represents a homogeneous group in regards to neonatal neurological vulnerability as cyanosis and potential hypoxemia are limited to the first days of life (Martins and Castela, 2008). Moreover, TGA is usually free from associated genetic syndromes, extra-cardiac anomalies, chronic cyanosis or other confounding factors offering an opportunity to study the impact of early neonatal cerebral vulnerability to hypoxic-ischemic insults on later neurocognitive development (McQuillen & Miller, 2010). Neonates with cyanotic CHD including TGA have been reported to present brain hypoxic-ischemic injuries (Donofrio and Massaro, 2010; Mahle et al., 2002; Miller et al., 2004), delayed brain maturation and mild to moderate white matter injuries primarily in the form of periventricular leukomalacia (PVL) (Licht et al., 2009; Petit et al., 2009). Despite normal global IQ levels, children with TGA have been reported to display specific neurocognitive morbidities as they grow older (Hövels-Gürich, Seghaye, Schnitker, 2002). Social cognition impairment was first hypothesized by Bellinger (2008). He reported systematic pragmatic language deficits such as difficulties assessing the information needs of a naïve listener when asked to retell a story, which suggested problems in considering somebody else's perspective (Bellinger, 2008). Calderon, Bonnet, Courtin, Concordet, Plumet and Angeard (2010) provided the first direct evidence of concomitant deficits in EF and in first- and second-order FB understanding in school-age children with TGA. It was suggested that ToM deficits after cyanotic CHD might be secondary to the neurodevelopmental profile recently described for children with CHD including EF deficits (Bellinger, 2010; Bellinger and Newburger, 2010). However, such co-occurrence in a cross-sectional study cannot constitute a proof of mediation or causal relations. Therefore it is essential to determine if ToM deficits in children with TGA can be predicted by earlier EF difficulties. In addition, the study of first- and second-order ToM developmental trajectories implies focusing on an important transition period between the preschool and school-age years where first-order is normally being mastered and second-order is emerging. More specifically, age of acquisition of second-order tasks seems highly dependent on task constrains (Coull, Leekam and Bennett, 2006; Miller, 2009; Sullivan et al., 1994). Indeed, success at the standard second-order FB task proposed by Perner &

Wimmer (1985) is expected to occur around the ages of 7 to 9 years, contrary to modified versions of this task (Coull et al., 2006; Sullivan et al., 1994) expected to be passed from 5 to 6 years. These modified versions are designed to capture the first emergences on second-order FB understanding by highlighting the character's mental states or involving less characters and episodes thus making stories easier to follow for young children without denaturalizing the task. These modifications may reveal potential competencies in children with TGA as they lower information-processing demands.

Aim of this study

The aim of this longitudinal study was twofold. The first objective was to investigate the developmental trajectory of first- and second-order ToM development with a particular focus on FB understanding in children with TGA compared to typical children. All children were followed-up for three consecutive years where important changes are expected (between a mean age of 5 to 7 years). Our objective was to determine within-group developmental progressions at first- and second-order FB tasks as well as potential differences in performances between children with TGA and comparison children. Our aim was to characterize the profile of potential dysfunction across measures of ToM of different complexity at three time points (T1, T2 and T3 corresponding to 5, 6 and 7 years respectively) for children with TGA. More specifically, we sought to explore if dysfunction would be aggravated over time. This developmental pattern would support recent statements arguing that children with TGA would have a “growing into a deficit” profile, where difficulties tend to worsen with age and skill complexity (Bellinger & Newburger, 2010). We hypothesized that children with TGA would display a significant developmental lag in all first-order FB attribution tasks through all time points. This developmental lag would be persistent for second-order FB tasks though performances at the modified (short) version of second-order FB are hypothesized to be better due to a reduction of processing-demands. We predict that children with TGA would not display an atypical pattern of developmental progressions in terms of regressions or abnormal stagnation of performances; instead we predict that their progress would parallel that of typical children, only with a developmental chronological lag throughout the 3 year-evaluation.

Our second main objective was to characterize concurrent and predictive relations between EFs and first- and second-order FB tasks in both groups. We specifically aimed at investigating early EF predictors among each component (motor and cognitive inhibition, verbal and visuo-spatial WM and cognitive flexibility) to FB attribution at age 6 and 7 for both groups. As commonly reported in typical development, we hypothesize that cognitive inhibition measures would predict first-order FB developmental progressions contrary to WM and cognitive flexibility measures that are thought to have a higher contribution to second-order FB development. Similar EF contributions are expected for both groups.

Methods

Participants

This is a single center longitudinal study of ToM and EF development in children born between 2003 and 2005 with D-transposition of the great arteries. Inclusion criteria were a diagnosis of TGA requiring a single neonatal open-heart surgery (arterial switch operation) under cardiopulmonary bypass (CPB) support with no requirements for deep hypothermic circulatory arrest (mean age at operation= 7 days, mean CPB duration=131.7 min; SD=21.9 min). Exclusion criteria were birth-weight less than 2500g, the presence of genetic syndromes, complex associated cardiovascular anomalies or extra-cardiac pathologies as well as additional surgical procedures. In addition, normal cardiac condition, age at the first evaluation (4 years old to 6 years, 11 months), parent's consent to participation and geographic location were also taken into account for patients' enrollment in the study. This study was approved by the hospital ethics committee. Sixty eligible children were identified in the database. Parents of six children declined participation in the study and two children were excluded due to developmental disorders not previously identified (autism spectrum disorder and severe language disability). Six families could not be contacted due to a change of address and one child refused to cooperate with the administration of the tests. Forty-five eligible children (75%) participated in the study (15 female, 30 male). No significant differences were found between participants (n=45) and non participants (n=15) for all medical-related variables ($p>.05$) including time of diagnosis of the cardiac malformation, gestational age, birth weight, duration of CPB, presence of preoperative metabolic acidosis and ICU stay. A comparison group of healthy same-aged children was recruited in public

kindergartens and primary schools in the same geographic area. An informed consent letter was addressed to all parents of children included in the same age range as patients. Parents and children who gave consent to participate were randomly chosen. A sex ratio of 1.5 male was applied in the choice in order to match patients' sex ratio. 45 typically developing children were included and the group comprised 17 females and 28 males. All children underwent a neuropsychological evaluation once a year for a 3-year period. All evaluations were individually conducted in a single session (with regular breaks) every year on the same time period. Evaluations at time 1 lasted approximately two hours. Evaluations at Time 2 and Time 3 took approximately 3 hours with regular and fixed pauses for both groups. Parental educational level and socio-economic status were recorded for all children. No significant differences were found between patients and comparisons in any of these variables ($p>0.05$).

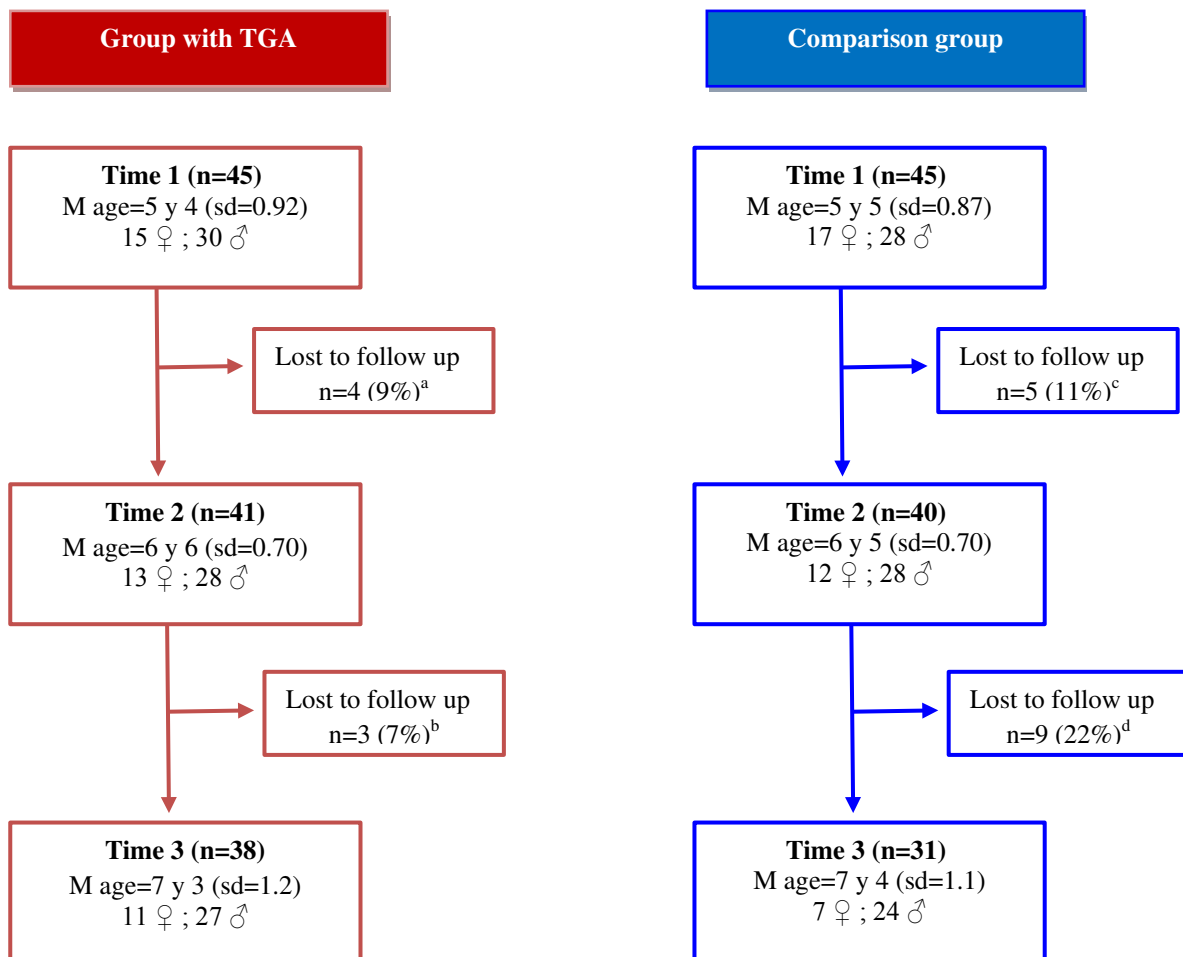


Figure 1. Flow chart of participants in the study from intake (Time 1) to follow-up at Time 3.

Longitudinal gaps between Time 1 and 2 have a mean of 14 months and between Time 2 and Time 3 a mean of 13 months for both groups. ^a 3 children with TGA were lost to follow-up due to family change of residence area and 1 due to parental refusal to continue participation. ^b 3 children with TGA were lost to follow-up due to lost contact with family. ^c 5 comparison children were lost to follow-up due to change of school in the transition between kinder-garden and primary school (n=4) and one child due to parental refusal to give written consent for continuing participation. ^d 4 children were lost to follow-up due to a family change of area or children change of school, 3 due to parental refusal to continue participation, 1 child refused to complete the tests and 1 child had repeated absence to school during the examination schedule.

Procedure and Measures

Children were individually scheduled for assessment as soon as written informed consent was obtained from the parent(s). Every year, children with TGA were evaluated at our cardiology unit and comparison children at their schools on a comprehensive battery of ToM (first and second-order) and EF (see table 1 for a summary of tests used). All children completed a general evaluation of non-verbal IQ using the Columbia Mental Maturity test (Burgemeister, Blum, Lorge, 1972) at Time 1 and Time 3 as well as an assessment of receptive language using the comprehension subtest from the NEPSY (Korkman, Kirk, Kemps, 1998). Details of EF tasks and exact scores for both groups are presented in a previous study (Calderon et al., submitted).

Table 1. Summary of ToM tasks and EF measures used at each time of evaluation for both groups

Cognitive domain	Tests	Time of evaluation
ToM elementary levels	Visual-perspective taking level 1 and 2 (Flavell et al., 1981) Appearance-Reality distinction (Flavell, 1983)	T1

First-order false belief	Unexpected transfer (Wimmer & Perner, 1983)	T1, T2, T3
	Unexpected contents self and other (Flavell et al., 1983; Gopnik & Astington, 1988)	
	False belief on Appearance-reality distinction (Flavell, 1981)	
Second-order false belief	Standard second-order unexpected transfer (Perner & Wimmer, 1985)	T2, T3
	Modified (shorten) second-order unexpected transfer (Coull et al., 2006; Sullivan et al., 1994)	
Motor Inhibition	Hand Game (Hughes, 1998)	T1
	Hearts and Flowers (HF) incongruent trials (Diamond et al., 2007)	T2, T3
Cognitive Inhibition	Animal Stroop test (Wright et al., 2003)	T1, T2, T3
Verbal WM	Digit Span forwards and Backwards (Wechsler, 2003)	T1, T2, T3
Visuo-spatial WM	Visuo-spatial span (BEM-144) (Berch, Krikorian, Huha, 1998)	T1, T2, T3
Cognitive flexibility	Dimensional Change Card Sort (Zelazo, 2006)	T1, T2, T3
	Hearts and Flowers mixed trials (Diamond et al., 2007)	T2, T3

This battery was administered by a neurodevelopmental psychologist who was not blind to children's group membership but who did not review children's medical or demographic information during the time of evaluations. The order of tests presentation was randomly counterbalanced.

Theory of Mind Tasks

All ToM tasks have been widely used in the developmental psychology literature and were administered and scored according to the validated procedures described in published research (Carlson & Moses, 2001; Flavell, Flavell, & Green, 1983; Wimmer & Perner, 1983). Characters' names and puppets used in false belief tasks were changed at each evaluation. For all FB tasks, performances were coded in a binary fashion according to children's response at the test question (0 for failure, 1 for success). Children were awarded a success point at the test question only if they also answered all control questions correctly.

Visual-perceptive taking was assessed with level 1 & 2 of visual-perspective coordination measures developed by Flavell, Everett, Croft, Flavell (1981). In level 1, a card with a picture of a dog on one side and a bear on the other side was shown to children. Then the card was held vertically between the child and the experimenter and the child's task was to indicate which animal the experimenter saw. In level 2, a picture of a turtle was placed horizontally on the table between the child and the experimenter. The child's task was to indicate in which orientation it appeared to the experimenter ("on its feet or on its back"). Children were awarded one point if they succeeded at both questions and 0 if they gave an incorrect response for one of them or for both.

The appearance reality task (Flavell et al., 1983). Children were shown an object with misleading appearance (a box that looked like a book). Children were first shown how the object looked and then the true identity of the object. Then, they were asked the appearance question, "when you look at this right now, does it look like a book or does it look like a box?", and the reality question, "what is this really and truly, a box or a book?". Success was awarded if both questions were answered correctly (range from 0 to 1).

Fist-order false belief was evaluated using four FB tasks including unexpected transfer, unexpected contents *self* and *other* and FB after appearance-reality distinction. In order to pass a task, children were required to answer the test question as well as the memory/control questions correctly (ranging score from 0 to 1 for all FB measures). **In the unexpected transfer** task (Wimmer and Perner, 1983), a character ("Maxi") puts a chocolate in a blue container and leaves the scene. In his absence, another character ("the mother") moves the

chocolate to a different location (a green container) and leaves. Maxi returns, wanting to eat his chocolate, and the test question is asked (“Where is Maxi going to look for his chocolate”), followed by two memory/control questions (“Where was the chocolate at the beginning of the story?”; “Where is it now?”). **In the contents FB**, children were shown a well-known Candy box (“smarties”) and asked what they thought was inside. After discovering that the box actually contained crayons, children were asked about their own former FB: “When you first saw this box, before you opened it, what did you think was inside? Smarties or crayons?”. Children’s responses were used as the score for “*unexpected content self*” (range from 0-1). Then they were told that a puppet, “Mary”, had never looked inside the box before and were asked, “What does she think it is inside? Smarties or crayons?” (test question for the “*unexpected content other*” measure). Then, children were asked the control question “what is really inside the box?”. Finally, the **appearance-reality false belief** question right after the appearance-reality task, consisted on asking children what would a new character think the object was really “Anne has never seen this object before, when she first sees it, what would she think it is?”.

Second-order false belief was evaluated using two tasks commonly reported in the literature (Coull et al., 2006; Perner et Wimmer, 1985; Sullivan et al., 1994) where children had to infer a false-belief held by a character based on the beliefs of a second character. In the **standard long version task** (Perner et Wimmer, 1985) children were told a story of two characters (“John and Mary”) who live in a village where there is a park, Mary’s house and a church. The two characters are in the park when they see an ice-cream van. Mary goes back to her house to get some money. In her absence, John finds out that the ice-cream van is moving to the church. In the meantime, Mary sees the ice-cream van through the window (but John does not know that she did) and she independently finds out that the ice-cream van will be at the church and not at the park. At that time children are told that John does not know that Mary had talked to the ice-cream man. John then goes to look for Mary at her house and meets her Mom, who told him that she had gone to get some ice-cream. At that point, children are asked a test question “Where does John think Mary has gone?” followed by a justification question “Why does he think she has gone to the -?”. Three control questions are also asked (“Does Mary know that the ice-cream van is at the church?”; “Does John know that the ice-cream man has talked to Mary?” and “Where did Mary go for her ice-cream?”). Children received

one point if they pointed to/ or named the correct location (the park) and were correct on all control questions, but no points if they pointed to/named the incorrect location (the church).

In the *modified shorten second-order task* (Coull et al., 2006; Sullivan et al., 1994), children were told a story about two siblings characters (“Paul and Anne”) who were playing in their room. Paul shows his new basketball to Anne and they play a while with it. They both have to go to school and Paul then puts his basketball in one of the boxes in his room (the blue one). Later, Anne comes back earlier from school and wants to play with her brother’s toy so she gets it out of the box, plays with it and puts it in another box (the green one) and leaves the room. While Anne is hiding the basketball in the other box, Paul is actually looking at her by the window, but Anne doesn’t know that Paul is watching, she doesn’t see him. Children are then told that Paul is back in the room alone and asked a test question “Where does Anne think Paul will look for the basketball?” followed by a justification question “Why does Anne think Paul will look for the toy in the - ?”. Three control questions are then asked (“Does Paul know that the basketball is the green box?”; Does Anne know that Paul saw her hide the basketball?; Where will Paul look for the basketball?”).

Data analyses

Age, language comprehension scores and non verbal IQ scores were compared between the groups (TGA *versus* comparison) across T1, T2 and T3 using independent t tests for numerical variables. ToM tasks were all dichotomous variables (coded as success/failure) and were thus analyzed by comparing the proportions of children succeeding at each task across all three time points. In order to determine differences between children with TGA and comparison children, we conducted independent X^2 tests. In order to characterize the developmental progressions across the three times of evaluation for each group, we conducted non-parametric Q Cochran tests for multiple paired-groups and McNemar X^2 tests for two paired-groups for binary data. We sought to investigate the intra-individual pattern of developmental changes for both groups. More specifically, we aimed at identifying children who progressed, regressed or remained unchanged using sign tests for within group changes and X^2 tests for between group differences in the proportions improving or regressing. We further tested the internal consistency of first-order FB tasks for each group at each time of evaluation using the inter-task agreement (Cronbach’s alpha) in which each task is treated as a

test item. We conducted these analyses in order to determine if tasks could be grouped into an aggregate score. $\alpha > .70$ indicates a good internal consistency. However, as expected with a school-age sample for first-order tasks, children in the comparison group had several ceiling effects (some of the tasks attaining a 100% success rate). Thus, calculating the internal consistency of these tasks was not possible as there was no variation among them. For the group with TGA, there was a good internal consistency only at Time 1 ($\alpha = .70$) however α Cronbach for T2 and T3 was very poor ($\alpha = .38$; $\alpha = .45$; respectively). Taking into account these properties, we presented results from individual tasks. Second-order FB tasks have been reported to produce significantly different performances within our age group (Sullivan et al., 1994) and thus no aggregate score was calculated. Concurrent relations between all EF variables and FB performances at first- and second order FB tasks were examined using partial correlations controlling for age and language abilities at each time of evaluation for each group independently. We finally sought to determine significant early EF predictors for later ToM performances (first and second-order). As ToM tasks were dichotomous dependent variables, we conducted multiple logistic regression analyses for each group using Wald's X^2 tests for general model of significance. All EF contributors to the model were identified by means of Odds Ratios (OR) > 1 among of which significant variables were identified using individual post-hoc Wald's X^2 logistic comparisons. All multiple logistic regression models controlled for age and language effects. Models were calculated for data from T1 and/or T2 to T2 and/or T3. Values were considered significant when P value $< .05$. Statistical analyses were performed with Statistica software (version 9.1; Stat Soft Inc.).

Results

Table 2. Descriptive statistics for age, language comprehension, and non verbal IQ for children with TGA and comparison children at three time points.

Variable	Group with	Comparison	<i>p value</i>
	TGA	Group	
	M(SD)	M (SD)	
Age			
Time 1	5 y 4 mo (0.92)	5y 5 mo (0.87)	<i>ns</i>
Time 2	6 y 6 mo (0.77)	6y 5 mo (0.72)	<i>ns</i>

Time 3	7 y 3 mo (1.21)	7y 4 mo (1.13)	<i>ns</i>
Language ^a			
Time 1	12,54 (0,81)	12,4 (0,81)	<i>ns</i>
Time 2	19,92 (2,55)	21,51 (2,62)	< 0,01
Time 3	21 (1,87)	22,88 (2,6)	< 0,01
Non-verbal IQ ^b			
Time 1	113 (8,3)	116 (8,8)	<i>ns</i>
Time 3	112 (8,4)	115 (9,6)	<i>ns</i>

Values are mean (SD). P values were calculated by using the independent-sample t-test.

^a Subtest comprehension from the NEPSY, at Time 1, scores range between 0 to 13 and at Time 2 and 3, score range between 0 and 28. ^b CMMS (M=100; SD=15)

Children with TGA did not significantly differ from comparisons regarding age and non-verbal IQ scores across all time points (see table 2). Language comprehension was significantly lower for children with TGA at Time 2 and 3, though within normal values when compared to NEPSY normative data of 6 and 7 year-old children.

ToM development

Table 3. Number (percentages) of children succeeding at ToM tasks in both groups across T1, T2 & T3

ToM Task	T1 (n=31)		T2 (n=28)		T3 (n=31)	
	M age= 5 years		M age= 6 years		M age= 7 years	
	TGA (n=45)	Comparisons (n=45)	TGA (n=41)	Comparisons (n=40)	TGA (n=38)	Comparisons (n=31)
Visual Perspectives level 1	44 (98%)	45 (100%)	-	-	-	-
Visual Perspectives level 2	44 (98%)	45 (100%)	-	-	-	-
Appearance-Reality	42 (93%)	43 (95%)	-	-	-	-
First-order FB Unexpected transfer	15 (33%)*	34 (75%)	26 (63%)*	37 (92%)	30 (79%)* [§]	31 (100%) [§]
First-order FB contents self	28 (62%)*	41 (91%)	39 (95%)	36 (90%)	31 (81%) [§]	29 (93%)
First-order FB contents other	31 (69%)*	42 (93%)	39 (95%)	40 (100%)	36 (95%) [§]	30 (97%)
First-order FB on appearance-reality	31 (69%)*	43 (95%)	40 (97%)	40 (100%)	34 (89%) [§]	30 (97%)
Standard Second-order FB	-	-	3 (7%)*	13 (32%)	5 (13%) [§]	9 (29%)

Modified Second-order FB	-	-	28 (68%)	31 (77%)	24 (63%) [§]	25 (81%)
--------------------------	---	---	----------	----------	-----------------------	----------

* χ^2 tests for significant differences between children with TGA and comparison children at each time of evaluation independently (T1; T2; T3).

§ McNemar tests for significant differences within-groups (within the TGA group and the comparison group) from T1 to T2 and from T2 to T3

As shown in table 3, Visual perceptive tasks (level 1 and 2) and appearance-reality task did not significantly differ between the groups at T1 ($X^2(1)=0.7$; $p=0.5$). The percentage of children with TGA that succeeded at the first-order unexpected transfer task was significantly lower than that of comparisons at T1 ($X^2(1)=15.54$; $p < 0.0001$), T2 ($X^2(1)=9.9$; $p < 0.001$) and T3 ($X^2(1)=7.59$; $p < 0.01$). Results on first-order unexpected contents self was significantly lower only at T1 ($X^2(1)=6.68$.; $p < 0.01$) but not at T2 nor T3 ($X^2(1)=1.19$; $p=0.27$; $X^2(1)=2.71$; $p=0.09$ respectively). The same pattern was observed for Contents other for which a significant difference was found only at T1 ($X^2(1)=9.40$; $p < 0.01$; $X^2(1)=1.7$; $p=0.19$ at T2; $X^2(1)=0.25$; $p=0.61$ at T3). The percentage of success on first-order FB on Appearance/reality distinction was also significantly different between the groups only at T1 ($X^2(1)=10.61$; $p < 0.001$; $X^2(1)=0.85$; $p=0.35$ at T2; $X^2(1)=1.66$; $p=0.19$ at T3).

Comparisons between groups for second-order FB tasks revealed that success rates for children with TGA were significantly lower for the standard second-order task at T2 ($X^2(1)=8.10$; $p < 0.01$) but this difference did not remain at T3 ($X^2(1)=2.48$; $p=0.11$). Conversely, the percentage of children with TGA succeeding at the modified second-order task was not significantly different from that observed in the control group at either time of evaluation ($X^2(1)=0.86$; $p=0.35$ at T2 ; $X^2(1)=2.77$; $p=0.09$ at T3).

Within-group developmental progressions

Results demonstrate that for the group with TGA, the percentage of success significantly increased with time for all first-order FB tasks [unexpected transfer ($Q(2)=17.5$; $p < 0.001$), unexpected contents self ($Q(2)=10.11$; $p < 0.01$, unexpected contents other ($Q(2)=12.46$; $p < 0.001$) and FB on appearance/reality distinction ($Q(2)=9.25$; $p < 0.01$)]. For second-order FB tasks, results showed that children with TGA significantly progressed from T2 to T3 for the standard version (X^2 McNemar (1)=27.03; $p < 0.001$). However, a significant decrease in success rate was observed from T2 to T3 for the modified second-order FB task ($X^2(1)=4.32$; $p < 0.05$).

Within-group analyses for the comparison group demonstrated that performances significantly increased across time points for first-order FB unexpected transfer task ($Q(2)=11.14$; $p=0.003$) but not for the other first-order FB tasks ($Q(2)=1.33$; $p=0.51$ for unexpected contents self; $Q(2)=2$; $p=0.36$ for unexpected contents other and $Q(2)=2$; $p=0.33$ for FB on appearance/reality distinction). Contrary to children with TGA, performances of children in the comparison group did not significantly improved from T2 to T3 for the standard second-order FB task (X^2 McNemar (1) =0.6; $p=0.9$) and they did not significantly change for the modified second-order FB task (X^2 McNemar (1)=0.03; $p=0.85$).

ToM developmental pattern across T1, T2 and T3

We further sought to characterize more precisely the intra-individual pattern of developmental changes for children with TGA compared to controls, and more specifically, we aimed at identifying children who progressed, regressed or remained unchanged. Each child's performance on his/her first evaluation (T1 for all first-order tasks and T2 for all second-order tasks) was compared to his/her performance on the last evaluation (T3 for all tasks) using a sign test.

Table 4. Evolution of children's performances on first and second-order ToM across T1, T2 and T3

ToM Task	Improved		Regressed		Unchanged	
	TGA (n=38)	Controls (n=31)	TGA (n=38)	Controls (n=31)	TGA (n=38)	Controls (n=31)
First-order FB unexpected transfer	16 (42%)*§	7 (18%)*	1 (3%)	0 (0%)	21 (55%)	24 (63%)
First-order FB contents self	10 (26%)§	3 (10%)	4 (11%)	1 (3%)	24 (63%)	27 (87%)
First-order FB contents other	10 (26%)*§	2 (7%)	1 (3%)	1 (3%)	27 (71%)	28 (90%)
First-order FB on appearance-reality	6 (16%)§	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	31 (82%)	30 (97%)
Standard Second-order FB	5 (13%)	6 (19%)§	3 (8%)	8 (26%)§	30 (79%)	17 (55%)
Modified Second-order FB	3 (8%)	5 (16%)§	5 (13%)	5 (16%)	30 (79%)	21(68%)

* $p<.05$ for significant sign tests, within-group differences between proportions which improved, regressed or remained unchanged § X^2 tests for significant differences between the groups in the proportions improving and regressing at all tasks.

For children with TGA, sign tests demonstrate a significant improvement in FB unexpected transfer and FB contents other between the first and the last evaluations (T1 vs. T3). For the comparison group, only improvement in FB unexpected transfer was significant.

Between-group analyses revealed that, for all first-order tasks, the proportion of children with TGA who improved was higher than that of comparison children. For second-order tasks, comparison children were significantly more numerous at improvement. No significant differences were found regarding regressions in performance between the groups for all first-order tasks and for the modified second-order task. Finally, the proportion of children in the comparison group who regressed in the standard second-order task was significantly higher than the proportion in the group with TGA (see table 4).

Concurrent relations between EF and first- and second-order FB tasks

Concurrent relations between all EF variables and performances at unexpected transfer and second order FB standard and modified versions were examined using partial correlations controlling for age and language abilities at each time of evaluation for each group independently. Other first-order FB tasks were not analyzed as ceiling performances were almost systematical in comparison children and in children with TGA from T2. Thus, we chose to focus on the first-order task that offered the greatest variability across time points and between groups. We report here significant partial correlations for both groups.

First-order unexpected transfer FB task performances were significantly correlated with measures of cognitive flexibility at T1 (DCCS 2, $r=.37$; $p<0.01$), visuo-spatial short-term memory at T2 (spatial span forwards, $r=.34$; $p<0.05$) and cognitive inhibition at T3 (stroop number of errors, $r=.35$; $p<0.05$) in children with TGA and with cognitive flexibility at T2 (HF mixed RT and Correct responses, $r=.52$; $p<0.05$ and $r=.50$; $p<0.05$) in comparison children.

Standard second-order FB was significantly associated to visuo-spatial WM at T3 (spatial span backwards, $r=.37$; $p<0.05$) in the group with TGA and to cognitive flexibility at T2 and T3 respectively (HF mixed RT, $r=.40$; $p<0.05$; DCCS 2, $r=.59$; $p<0.05$) and cognitive inhibition at T3 (stroop number of errors, $r=.47$; $p<0.05$) in the comparison group. Finally, performances at the **modified second-order FB task** were significantly correlated with visuo-spatial short-term memory at T3 (spatial span forwards, $r=.46$; $p<0.01$) for children with TGA

and with cognitive flexibility (HF mixed correct responses, $r=.54$; $p<0.001$; DCCS 2, $r=.47$; $p<0.05$) for comparison children.

Predictive relations between EF performances in T1 and FB performances at T2 and T3

A general logistic regression model for each FB task including all EF variables with controls for age and language at each time point was conducted. We focused on predictive relations from T1 to T2/T3 and from T2 to T3. Results are presented for FB tasks that displayed enough variation to be statistically feasible. Thus for first-order tasks, **only unexpected transfer** in the group with TGA was analyzed. All other first-order tasks had ceiling or near-ceiling scores at T2 and T3 for both groups.

Multiple logistic regression analyses controlling for age and language levels revealed that EF tasks at T1 did not significantly predict performances at unexpected transfer task at T2 ($X^2(10)=9.08$; $p=0.52$) nor at T3 ($X^2(10)=14.37$; $p=0.10$). Also, EF performances at T2 did not predict performances at T3 for this task ($X^2(11)=0.68$).

EF and Standard Second-order FB Task

In the group with TGA, EF scores at T1 significantly predicted standard second-order FB performances at T2 ($X^2(9)=20.48$; $p=0.01$). Significant predictors in this model were Digit span forwards (OR=2.28; Wald's $X^2(1)=4.05$; $p=0.05$); Digit Span backwards (OR=1.96; Wald's $X^2(1)=3.42$; $p=0.05$) and DCCS 2 (OR= 1.51; Wald's $X^2(1)=6.57$; $p=0.01$). EF scores at T1 did not significantly predict performances at this task at T3 ($X^2(9)=7.20$; $p=0.61$). Comparatively, EF scores at T2 did not predict performances at T3 ($X^2(11)=11.04$, $p=0.43$).

In the comparison group, EF scores at T1 did not significantly predict performances at the standard second-order task at T2 ($X^2(10)=5.46$; $p=0.85$). However, EF scores at T1 significantly predicted performances at this task at T3 ($X^2(10)=35.77$; $p=0.00009$) with visuo-spatial span forwards as a significant predictor (OR=79; Wald's $X^2(1)=4.4$; $p=0.05$). In addition, EF scores at T2 significantly predicted later performances at this task at T3 ($X^2(11)=22.48$; $p=0.02$) with significant contributions being digit span backwards (OR=57; Wald's $X^2(1)=14.2$; $p=0.0001$), Hearts and Flowers incongruent correct responses (OR=42; Wald's $X^2(1)=3.95$; $p=0.04$).

EF and Modified Second-order FB task

In the group with TGA, modified second-order FB performances at T2 were significantly predicted by EF scores at T1 ($X^2(9)=21.29$, $p=0.01$), however, individual contributions revealed only Hand Game scores as a significant predictor ($OR=2.7$; Wald's $X^2(1)=2.8$; $p=0.05$). In addition, second-order FB performances at T3 were also significantly predicted by EF scores at T1 ($X^2(9)=33.3$, $p=0.0001$) with the main contributions of visuo-spatial span forwards ($OR=45$; Wald's $X^2(1)=7.35$; $p=0.006$) and backwards ($OR=3.59$; Wald's $X^2(1)=3.84$; $p=0.04$), digit span forwards ($OR=32.4$; Wald's $X^2(1)=4.2$; $p=0.03$) and DCCS 2 ($OR=4$; Wald's $X^2(1)=5.22$; $p=0.02$). Finally, EF scores at T2 did not significantly predict performances at this task at T3 for children with TGA ($X^2(11)=17.7$; $p=0.08$).

In the comparison group, only EF scores at T1 significantly predicted later scores at the modified second-order FB task in T2 ($X^2(10)=24.13$; $p=0.002$) with the main contribution of digit span forwards ($OR=6$; Wald's $X^2(1)=2.7$; $p=0.05$). No other significant EF predictors were found between T1 and T3 ($X^2(10)=3.16$; $p=0.97$) nor T2 to T3 ($X^2(11)=0.6$; $p=0.9$).

Discussion

The present study investigated the developmental trajectory of first- and second-order ToM as well as its concomitant and predictive relations with EFs in children with TGA during a crucial period of progression between the ages of 5 to 7 years. We tested all children for three consecutive years on a battery of ToM tasks including elementary levels such as visual perspective taking (only at T1) and first- and second-order FB understanding (T1, T2 & T3). It was hypothesized that children with TGA would have a significant developmental delay across all times of evaluation for all first- and second-order FB tasks, although performances at the modified second-order FB were predicted to be better. We also specifically sought to investigate if these developmental lags would worsen with age or instead would compensate in children with TGA. Results demonstrated that, at intake (T1), children with TGA did not exhibit any difficulties on visual perspective taking (1 & 2) and appearance-reality distinction confirming our hypothesis that the most elementary levels of first-order ToM would be acquired by age 5. It has been argued that all first-order ToM tasks require an understanding that one object or event can be conceptualized in multiple ways depending on one's perspective, whether it is based on visual or epistemic states (Gopnik & Astington, 1988). However, evidence for an heterochronous developmental timetable points out that contents

such as desires or visual perspectives are understood earlier than epistemic states such as understanding FB (Astington & Gopnik, 1991; Courtin & Melot, 2005; Moll & Meltzoff, 2011; Wellman & Liu, 2004.). In line with this gradual mental state complexity, children with TGA showed significantly impaired performances at all first-order FB tasks at T1. Indeed, at age 5, whereas comparison children had almost ceiling effects on FB related to unexpected contents (self and other) and appearance/reality distinction, children with TGA did not reach 70% of success rate. A particular status was observed for unexpected transfer FB task for which only a third of children with TGA succeeded and success rates were also lower for comparison children as only 75% gave a correct response. These results contrast with the findings reported by Wellman et al. (2001) in typical development and suggest that the unexpected transfer FB task could impose a greater difficulty for young children and thus a more important challenge for children with TGA. Carlson et al. (2001) had already reported lower success rates for this task in 4 year-old children (49%) compared to the success rates at the same age for contents FB tasks (62%).

Our results showed that, contrary to the prediction that children with TGA may be growing into a deficit, our sample with TGA caught up with their peers for three out of four first-order FB tasks, the exception being unexpected transfer FB. This demonstrated that for most first-order tasks, children with TGA attained normal performances only one year later than expected in typical development. Nevertheless, significant differences in performances were observed for unexpected transfer FB task at all times of evaluation, where around 20% of children with TGA at T3 were still failing at this task. These results are in agreement with Calderon et al. (2010) data on another sample of children with TGA aged 7, for whom significant impairments were found on first-order unexpected transfer task (30% of failure). In this previous study, motor and cognitive inhibition deficits were significantly associated to failure at this task which suggests that children with TGA, as young preschoolers (Carlson et al., 2001), may have particular difficulties sorting out two conflicting representations that do not have the same amount of salience (Calderon et al., 2010). The greater difficulty observed for first-order unexpected transfer task was also found in the present study for comparison children whose performances at this task significantly improved from T1 (5 years) to T2 (6 years) contrary to the other tasks that demonstrated ceiling effects from T1. This shows that overcoming a higher degree of conflict may take longer to develop. This suggests that

children with TGA have early developmental delays in ToM but these delays seem to catch up with age, depending on task complexity. Indeed, our data showed that the proportion of children with TGA who improved was higher compared to that of comparisons for all first-order tasks, evidencing a delayed but progressive developmental catch up on these abilities.

Our hypothesis concerning a persistent developmental lag for second-order FB was only partially confirmed. Indeed, children with TGA at a mean age of 6 years had significant difficulties in the standard second-order task (Perner & Wimmer, 1985). This standard task has been described in the literature as particularly difficult due to high WM demands (long story, many characters) (Miller, 2009). In typical development, children begin to succeed at around 6 years old (Hughes, 1998) and mastery of this task usually takes until 8 to 9 years to reach (Perner & Wimmer, 1985). We can suggest that the early emergence of second-order FB, as measured by this standard task may be impaired after TGA. This is coherent when compared to Calderon et al. (2010) results where only 10% of 7 year-old children with TGA succeeded at the same standard second-order FB task. Nevertheless, our current data also demonstrated that performances in the modified second-order FB version were normal in children with TGA, arguing against a specific early conceptual deficit in second-order mental state attribution. As demonstrated in typical development, this task version provides an ideal opportunity to assess second-order FB with reduced information-processing demands, thus allowing children to focus their attention on the character's mental states (Coull et al., 2006; Sullivan et al., 1994). Using this procedure not only allowed comparison children to improve their performances from 32% (at the standard task) to 77% (at the modified task) but also it revealed normal competency in children with TGA (whose performance went from 7% success in the standard task to 68% in the modified version). In fact, success at the modified second-order version (68%) were similar than at first-order unexpected transfer (63%) suggesting that difficulties for children with TGA in second-order FB may not be exclusively related to conceptual advances in FB understanding. Indeed, as postulated by Carlson & Moses (2001) and Perner & Lang (1999), conceptual changes underlying complex mental state attribution may be dependent on the ongoing maturation of EFs for *emergence* but also for *expression* under some challenging contexts. In our study, children with TGA at age 6 and 7 can engage in higher-order recursive reasoning if EF demands are lowered. On the contrary, when EF demands are high (as it may be the case for first-order unexpected transfer as well as

for the standard second-order task), negative effects can be seen even for ToM first levels, otherwise acquired when tested with relatively easier task formats. It is worth noting that developmental progressions in the group with TGA, although sometimes chronologically delayed, followed a trajectory similar to the comparison group for most tasks.

It is commonly argued that early follow-up during the first years of life do not allow to assess certain late-maturing skills such as EF or social cognition in children with CHD as latent impairments are usually thought to be evident later suggesting that they are likely “growing to a deficit” (Bellinger & Newburger, 2010). Hovels-Gürich et al. (2002) demonstrated that deficits in domains such as speech, motor development and academic skills significantly worsen between the ages of 5 and 8 to 14 years. The rate of impairment at school age (55%) was twice the rate of impairment at age 5 (26%) supporting the fact that these children may have more difficulties in certain abilities as they grow older. Our results demonstrated that early impairments in higher-order cognitive skills are indeed observable before school-age and thus are not necessarily latent but rather have an early onset. Moreover, contrary to Hovels-Gürich et al. (2002), children with TGA in our sample may not be “growing into a deficit” for first- and second-order ToM as they tend to catch up on most tasks by age 7, at least in the case of complex epistemic mental state understanding. Nevertheless, this optimistic view should take into account that the developmental course of ToM extends beyond 7 years and we cannot exclude the possibility of cumulating subtle gaps that may reveal a later dysfunction. Also, as EF development is commonly associated to ToM development in childhood (Carlson et al., 2001; Sabbagh et al., 2006), it is unknown if comorbidities especially EF deficits after TGA could predispose these children to specific vulnerabilities in higher-order ToM later in development.

Concurrent and predictive relations between EF and first and second-order FB understanding

The present study predicted that, as in typical preschool development, cognitive inhibition measures would predict first-order FB longitudinal progressions. However, our hypothesis was not confirmed for either group. In the comparison group, analyses were not feasible because children had ceiling effects. In the group with TGA, EFs at T1 and T2 did not significantly predict performances at first-order unexpected transfer at T2 or T3. Our results

contrast with longitudinal findings in typical preschool development that demonstrate that cognitive and motor inhibition at age 2 and 3 significantly predict FB performances at age 4 (Flynn, 2007; Flynn et al., 2004; Hughes, 1998; Hughes & Ensor, 2007; Muller et al., 2012). This suggests that early EFs impact the onset of first-order FB at age 4, when dramatic increases in performances usually take place. Our group of children with TGA had a mean age of 6 years at T2 and had already caught up on other first-order FB tasks. Thus, we could argue that conceptual changes, if necessary to access first-order mental state attribution, were already in place by that time and therefore EFs role in the emergence of such concepts may have occurred at an earlier typical timetable (around 4 years old). Nevertheless, EF efficiency at age 6 or 7 can concomitantly impact the consolidation of first-order ToM by allowing children to succeed at tasks involving high levels of interference. This was indeed confirmed by our partial correlation analyses in the group with TGA. Our data showed that scores at the DCCS 2, visuo-spatial span forwards and stroop number of errors were associated to performances at the first-order unexpected transfer task in children with TGA at T1, T2 and T3 respectively. These results are in agreement with several studies exploring first-order ToM understanding in typical preschool children that underline the concurrent functional dependence of EF and ToM within an *expression* account (Muller, Zelazo, Imrisek, 2005; Perner, Lang, Kloo, 2002). It is worth noting that residual difficulties in cognitive inhibition specifically pertaining to impulse control (stroop number of errors) in our group with TGA are significantly associated to impaired performances at the first order unexpected transfer task for 7 year-olds. This suggests that the children who failed (20% at T3) at this task while passing the other first-order tasks, may indeed have specific difficulties overwriting the automatic tendency to respond based on reality cues.

It has been argued that different EF components may impact ToM development differentially according to their level of EF maturation and ToM task complexity (first- and second-order) (Miller, 2009). Crucial improvements in inhibition take place around the ages of 4-5 whereas key changes in WM and complex cognitive flexibility, occur later, around 6 years) (Alloway, Gathercole, Pickering, 2006; Diamond, 2013). Second-order tasks necessarily imply a higher level of complexity as children deal with embedded mental states that impose switching perspectives twice. Even if children are capable of inhibiting a prepotent response, they can still fail second-order tasks because their immature flexibility skills are overtaxed by this

double *shifting*. Moreover, second-order tasks are necessarily longer and impose additional burden in WM. Our results from multiple regression models showed that, in the group with TGA, performances at the standard second-order task were significantly predicted by earlier scores in verbal WM and cognitive flexibility. In the comparison group, main contributions were observed for spatial immediate memory, verbal WM and motor inhibition, suggesting some variation in the pattern of EF contributions. EF predictors for the modified second-order FB version in the group with TGA were numerous and included motor inhibition, visuo-spatial WM, verbal immediate memory and cognitive flexibility. This suggests that even though this modified task was much easier than the standard task for children with TGA, a certain level of EF ability is still required for them to correctly engage in second-order reasoning. Conversely, our data showed that comparison children did not significantly rely on EFs for development at the modified second-order task, at least between the mean ages of 6 to 7. Very few studies have been conducted on the associations between EF and second-order ToM which limits contrasts for our findings. However, our results for both groups are in agreement with findings observed by Perner et al. (2002) in typical development. They observed significant correlations between second-order FB modified version and a battery of EF tasks including all main components between 4 and 6 years (Perner et al., 2002). Surprisingly, our results diverge from findings reported in children with ADHD (Charman et al., 2002). In these children, inhibition deficits were observed with intact higher-order ToM performance. However, Charman et al. (2001) explored motor inhibition tasks (e.g Go/no go) which are hypothesized to be unrelated to second-order ToM contrary to more complex EF skills such as cognitive flexibility (Miller, 2009).

Early neurological vulnerability after cyanotic CHD and ToM development

It has been reported that early brain insults occurring during the first 3 years of life have a detrimental impact on first-order ToM development (e.g. Walz et al., 2009 for children with TBI). However, no study to date had explored the potential deleterious effects on ToM developmental course after neurological vulnerabilities limited to the neonatal period, such as those experienced by children with TGA. Children born at term with TGA are exposed to neonatal hypoxic-ischemic injuries (mainly white matter injuries) even before undergoing open-heart surgery (Mahle et al., 2002; Miller et al., 2004; Wernovsky, Shillingford, Gaynor, 2005). Cyanosis during the first days of life is significantly associated to the development of

preoperative periventricular leukomalacia in about 40% of these neonates (Petit et al., 2009). Our findings suggest that neonatal neurological vulnerability related to cyanotic CHD could negatively impact the developmental timetable of higher-order cognitive abilities such as ToM and EF. Nevertheless, developmental delays reported here are not worsening with age, instead they seem to progressively catch up. This suggests that neonatal brain vulnerabilities may slow the rate of acquisitions of age-expected milestones in higher-order cognitive domains. ToM and EF rely on the progressive maturation of anterior fronto-parietal networks (Liu et al., 2009) that display a protracted development throughout childhood (Gogtay et al., 2004). Despite this late-maturing schedule, higher-order cognitive functions such as EF have been described to be disturbed after neonatal white matter injury in children born very preterm, showing that adverse events in the neonatal period can have long lasting repercussions (Woodward et al., 2011).

This study has several limitations that should be acknowledged. Although TGA is a representative sample of cyanotic CHD without genetic or other medical co-morbidities, our results may not generalize to other types of CHD, as management strategies and levels of neurological risks may not be equivalent. Our study cannot discriminate the exact correlates of neurological neonatal risks as no brain MRI was obtained from patients. Finally, this study does not report outcomes in affective ToM and thus our present results cannot be extrapolated to the emotional domain in mental state understanding. Only one study have reported impaired mental state understanding based on emotional cues in 16-year old adolescents with TGA (Bellinger et al., 2011), however, data are lacking concerning the development of emotion comprehension and affective ToM during childhood in this population. In conclusion, ToM evaluation in children after cyanotic CHD at key ages of developmental progressions may help identify children at risk of socio-cognitive dysfunction in order to develop targeted neuropsychological intervention and clinical support.

Acknowledgements

The authors wish to thank all children and their families who participated in this longitudinal study. We also thank Nicolas Bodeau for statistical support. This study was supported by the ARCFA (Association pour la recherche en cardiologie du fœtus à l'adulte) Necker Children's Hospital and by a Paris Descartes University doctoral fellowship to first author.

References

1. Alloway, T. P., Gathercole, S. E., & Pickering, S. J. (2006). Verbal and Visuospatial Short-Term and Working Memory in Children: Are They Separable? *Child Development, 77*(6), 1698–1716.
2. Anderson, V., Jacobs, R., Spencer-Smith, M., Coleman, L., Anderson, P., Williams, J., ... Leventer, R. (2010). Does early age at brain insult predict worse outcome? Neuropsychological implications. *Journal of Pediatric Psychology, 35*(7), 716–727.
3. Anderson, V., Spencer-Smith, M., & Wood, A. (2011). Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain: A Journal of Neurology, 134*(8), 2197–2221.
4. Astington, J. W., & Gopnik, A. (1991). Theoretical explanations of children's understanding of the mind. *British Journal of Developmental Psychology, 9*(1), 7–31.
5. Bellinger, D. C. (2008). Are children with congenital cardiac malformations at increased risk of deficits in social cognition? *Cardiology in the young, 18*(1), 3–9.
6. Bellinger, D. C. (2010). Theory of mind deficits in children with congenital heart disease. *Developmental medicine and child neurology, 52*(12), 1079–1080.
7. Bellinger, D. C., & Newburger, J. W. (2010). Neuropsychological, psychosocial, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology, 29*(2), 87–92.
8. Bellinger, D. C., Wypij, D., Rivkin, M. J., DeMaso, D. R., Robertson, R. L., Jr, Dunbar-Masterson, C., ... Newburger, J. W. (2011). Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation, 124*(12), 1361–1369.
9. Berch, D. B., Krikorian, R., & Huha, E. M. (1998). The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain And Cognition, 38*(3), 317–338.
10. Burgemeister L, Blum H, Lorge I. Columbia Mental Maturity Scale. New York: Psychological Corporation, 1972.
11. Calderon, J., Bonnet, D., Courtin, C., Concordet, S., Plumet, M.-H., & Angeard, N. (2010). Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. *Developmental Medicine & Child Neurology, 52*(12), 1139–1144.
12. Calderon, J., Jambaqué, I., Bonnet, D., Angeard, N. (submitted) Executive functions development in 5 to 7 year-old children with transposition of the great arteries : a longitudinal study.
13. Carlson, Stephanie M., Moses, L. J., & Hix, H. R. (1998). The role of inhibitory processes in young children's difficulties with deception and... *Child Development, 69*(3), 672.
14. Carlson, Stephanie M, Moses, L. J., & Claxton, L. J. (2004). Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *Journal of experimental child psychology, 87*(4), 299–319.
15. Carlson, Stephanie M., & Moses, L. J. (2001). Individual Differences in Inhibitory Control and Children's Theory of Mind. *Child Development, 72*(4), 1032.
16. Carlson, Stephanie M., Moses, L. J., & Breton, C. (2002). How specific is the relation between executive function and theory of mind? Contributions of inhibitory control and working memory. *Infant and Child Development, 11*(2), 73–92.
17. Charman, T., Carroll, F., & Sturge, C. (2001). Theory of mind, executive function and social competence in boys with ADHD. *Emotional & Behavioural Difficulties, 6*(1), 31–49.
18. Coull, G. J., Leekam, S. R., & Bennett, M. (2006). Simplifying Second-order Belief Attribution: What Facilitates Children's Performance on Measures of Conceptual Understanding? *Social Development, 15*(2), 260–275.
19. Courtin, C., & Melot, A.-M. (2005). Metacognitive development of deaf children: lessons from the appearance–reality and false belief tasks. *Developmental Science, 8*(1), 16–25.

20. Dennis, M., Agostino, A., Roncadin, C., & Levin, H. (2009). Theory of mind depends on domain-general executive functions of working memory and cognitive inhibition in children with traumatic brain injury. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, *31*(7), 835–847.
21. Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, *64*(1), 135–168.
22. Diamond, A., Barnett, W. S., Thomas, J., & Munro, S. (2007). Preschool program improves cognitive control. *Science (New York, N.Y.)*, *318*(5855), 1387–1388.
23. Donofrio, M. T., & Massaro, A. N. (2010). Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome. *International Journal of Pediatrics*, 1–13.
24. Flavell, J H, Flavell E R, Green, F. (1983). Development of the appearance-reality distinction. *Cognitive Psychology*, *15*, 95-120.
25. Flavell, J. H., Everett, B. A., Croft, K., & Flavell, E. R. (1981). Young children’s knowledge about visual perception: Further evidence for the Level 1–Level 2 distinction. *Developmental Psychology*, *17*(1), 99–103.
26. Flynn, E. (2007). The role of inhibitory control in false belief understanding. *Infant & Child Development*, *16*(1), 53–69.
27. Flynn, E., O’Malley, C., & Wood, D. (2004). A longitudinal, microgenetic study of the emergence of false belief understanding and inhibition skills. *Developmental Science*, *7*(1), 103–115.
28. Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M. (2008). Executive Function in Preschoolers: A Review Using an Integrative Framework. *Psychological Bulletin*, *134*(1), 31–60.
29. Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(21), 8174–8179.
30. Gopnik, A., & Astington, J. W. (1988). Children’s Understanding of Representational Change and Its Relation to the Understanding of False Belief and the Appearance-Reality Distinction. *Child Development*, *59*(1), 26–37.
31. Hala, S., Hug, S., & Henderson, A. (2003). Executive Function and False-Belief Understanding in Preschool Children: Two Tasks Are Harder Than One. *Journal of Cognition & Development*, *4*(3), 275–298.
32. Hövels-Gürich, H. H., Seghaye, M.-C., Schnitker, R., Wiesner, M., Huber, W., Minkenber, R., ... Von Bernuth, G. (2002). Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *The Journal Of Thoracic And Cardiovascular Surgery*, *124*(3), 448–458.
33. Hughes, C. (1998a). Finding your marbles: Does preschoolers’ strategic behavior predict later understanding of mind? *Developmental Psychology*, *34*(6), 1326.
34. Hughes, C. (1998b). Executive function in preschoolers: links with theory of mind and verbal ability. *British Journal of Developmental Psychology*, *16*, 233-253.
35. Hughes, C., & Ensor, R. (2007). Executive Function and Theory of Mind: Predictive Relations From Ages 2 to 4. *Developmental Psychology*, *43*(6), 1447–1459.
36. Hughes, C., & Russell, J. (1993). Autistic children’s difficulty with mental disengagement from an object: Its implications for theories of autism. *Developmental Psychology*, *29*(3), 498–510.
37. Kobayashi, C., Glover, G. H., & Temple, E. (2007). Children’s and adults’ neural bases of verbal and nonverbal ‘theory of mind’. *Neuropsychologia*, *45*(7), 1522–1532.
38. Korkman M, Kirk U, Kemps S. NEPSY: A Developmental Neuropsychological Assessment Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1998.
39. Licht, D. J., Shera, D. M., Clancy, R. R., Wernovsky, G., Montenegro, L. M., Nicolson, S. C., ... Vossough, A. (2009). Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *137*(3), 529–536
40. Liu, D., Sabbagh, M. A., Gehring, W. J., & Wellman, H. M. (2009). Neural Correlates of

- Children's Theory of Mind Development. *Child Development*, 80(2), 318–326.
41. Luciana, M. (2003). Cognitive development in children born preterm: Implications for theories of brain plasticity following early injury. *Development and Psychopathology*, 15(4), 1017–1047.
 42. Mahle, W. T., Tavani, F., Zimmerman, R. A., Nicolson, S. C., Galli, K. K., Gaynor, J. W., ... Kurth, C. D. (2002). An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*, 106; 109–114.
 43. Martins, P., & Castela, E. (2008). Transposition of the great arteries. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, 3, 27–27.
 44. McQuillen, P. S., & Miller, S. P. (2010). Congenital heart disease and brain development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184, 68–86.
 45. Miller, S. A. (2009). Children's understanding of second-order mental states. *Psychological bulletin*, 135(5), 749–773.
 46. Miller, S. P., McQuillen, P. S., Vigneron, D. B., Glidden, D. V., Barkovich, A. J., Ferriero, D. M., ... Karl, T. R. (2004). Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. *The Annals of thoracic surgery*, 77(5), 1698–1706.
 47. Moll, H., & Meltzoff, A. N. (2011). How Does It Look? Level 2 Perspective-Taking at 36 Months of Age. *Child Development*, 82(2), 661–673.
 48. Moses, L. J. (2001). Executive Accounts of Theory of Mind Development. *Child Development*, 72, 688–691.
 49. Moses, L. J., Carlson, S. M., & Sabbagh, M. A. (2005). On the specificity of the relation between executive function and children's theories of mind. In W. Schneider, R. Schumann-Hengsteler, & B. Sodian (Eds.), *Young children's cognitive development: Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and theory of mind*. (pp. 131–145). Mahwah, NJ US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
 50. Müller, U., Liebermann-Finestone, D. P., Carpendale, J. I. M., Hammond, S. I., & Bibok, M. B. (2012). Knowing minds, controlling actions: The developmental relations between theory of mind and executive function from 2 to 4 years of age. *Journal of Experimental Child Psychology*, 111(2), 331–348.
 51. Müller, U., Zelazo, P. D., & Imrisek, S. (2005). Executive function and children's understanding of false belief: how specific is the relation? *Cognitive Development*, 20(2), 173–189.
 52. Pellicano, E. (2010). Individual Differences in Executive Function and Central Coherence Predict Developmental Changes in Theory of Mind in Autism. *Developmental Psychology*, 46(2), 530–544.
 53. Perner, J., Kain, W., & Barchfeld, P. (2002). Executive control and higher-order theory of mind in children at risk of ADHD. *Infant & Child Development*, 11(2), 141–158.
 54. Perner, J., Lang, B. (1999). Development of theory of mind and executive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 3, 337–344.
 55. Perner, J., Lang, B., & Kloo, D. (2002). Theory of Mind and Self-Control: More than a Common Problem of Inhibition. *Child Development*, 73(3), 752. Perner, J., & Wimmer, H. (1985). "John thinks that Mary thinks that...": Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39(3), 437–471.
 56. Perner J., Wimmer, H. (1985). "John thinks that Mary thinks that...": Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*. 39(3):437–71.
 57. Petit, C. J., Rome, J. J., Wernovsky, G., Mason, S. E., Shera, D. M., Nicolson, S. C., ... Licht, D. J. (2009). Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation*, 119(5), 709–716.
 58. Russell, J., Mauthner, N., Sharpe, S., & Tidswell, T. (1991). The "windows task" as a measure of strategic deception in preschoolers and autistic subjects. *British Journal of Developmental*

- Psychology*, 9(2), 331–349.
59. Sabbagh, M. A., Bowman, L. C., Evraire, L. E., & Ito, J. M. B. (2009). Neurodevelopmental Correlates of Theory of Mind in Preschool Children. *Child Development*, 80(4), 1147–1162.
 60. Sabbagh, M. A., Fen Xu, Carlson, S. M., Moses, L. J., & Kang Lee. (2006). The Development of Executive Functioning and Theory of Mind. *Psychological Science*, 17(1), 74–81.
 61. Snodgrass, G., & Knott, F. (2006). Theory of mind in children with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 20(8), 825–833.
 62. Sullivan, K., & Zaitchik, D. (1994). Preschoolers can attribute second-order beliefs. *Developmental Psychology*, 30(3), 395.
 63. Walz, N. C., Yeates, K. O., Taylor, H. G., Stancin, T., & Wade, S. L. (2009). First-Order Theory of Mind Skills Shortly After Traumatic Brain Injury in 3- to 5-Year-Old Children. *Developmental Neuropsychology*, 34(4), 507–519.
 64. Wellman, H. M., Cross, D., & Watson, J. (2001). Meta-Analysis of Theory-of-Mind Development: The Truth about False Belief. *Child Development*, 72(3), 655.
 65. Wellman, H. M., & Liu, D. (2004). Scaling of theory-of-mind tasks. *Child development*, 75(2), 523–541.
 66. Wernovsky, G., Shillingford, A. J., & Gaynor, J. W. (2005). Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Current opinion in cardiology*, 20(2), 94–99.
 67. Wechsler D. Manual of Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edn. New York: Psychological Corporation, 2003.
 68. Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13(1), 103–128.
 69. Woodward, L. J., Clark, C. A. C., Pritchard, V. E., Anderson, P. J., & Inder, T. E. (2011). Neonatal White Matter Abnormalities Predict Global Executive Function Impairment in Children Born Very Preterm. *Developmental Neuropsychology*, 36(1), 22–41.
 70. Wright, I., Waterman, M., Prescott, H., & Murdoch-Eaton, D. (2003). A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical developmental trends. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 44(4), 561–575.
 71. Zelazo, P. D. (2006). The Dimensional Change Card Sort (DCCS): a method of assessing executive function in children. *Nature protocols*, 1(1), 297–301.

Etude 3 :

Théories de l'esprit affectives et compréhension des émotions chez l'enfant ayant une TGV après chirurgie à cœur ouvert en période néonatale

Facial expression recognition and emotion understanding in children after neonatal open-heart surgery for transposition of the great arteries

Calderon, J., Angeard, N., Pinabiaux, C., Bonnet, D., Jambaqué, I.

Article en révision dans *Developmental Medicine and Child Neurology*

Présentation de l'étude 3

Notre deuxième étude longitudinale a démontré que les retards observés dans la compréhension des fausses croyances cognitives de premier ordre ont tendance à être rattrapés avec l'âge et en fonction des contraintes exécutives intrinsèques. De même, les altérations en TdE cognitives de deuxième ordre dépendent du format de la tâche, à savoir les tâches facilitées en termes de mémoire de travail (histoires plus courtes) ne s'avèrent pas altérées après une TGV. Comme illustré dans notre partie théorique, les TdE peuvent concerner des aspects épistémiques (TdE cognitives) et des aspects émotionnels (TdE affectives). Ces deux types de contenus seraient en partie dissociables d'un point de vue ontogénétique (Parker et al., 2007) mais également d'un point de vue neurofonctionnel (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Ainsi, nos résultats concernant les TdE cognitives peuvent ne pas s'appliquer aux contenus émotionnels chez l'enfant avec une TGV.

L'objectif de cette étude transversale effectuée en T3 (à un âge moyen de 7 ans), était de déterminer si les dysfonctionnements en TdE après une TGV seraient modulés par le contenu émotionnel des épreuves et de spécifier le sens de cette variation potentielle (facilitation vs aggravation). Plus précisément, nous avons cherché à évaluer si, comme observé dans le développement typique, les enfants avec une TGV bénéficient d'un contexte émotionnel dans les épreuves de fausses croyances de deuxième ordre. De plus, afin de caractériser le profil plus large des dysfonctionnements de la cognition sociale après une TGV, cette étude vise à examiner l'éventuelle altération ou préservation de processus élémentaires. Ainsi, nous proposons de réaliser la première évaluation des capacités de reconnaissance des expressions faciales primaires et de compréhension des émotions dans divers contextes sociaux.

Facial expression recognition and emotion understanding in children after neonatal open-heart surgery for transposition of the great arteries

Article en Révision dans Developmental Medicine and Child Neurology

Johanna Calderon^{1*}, Isabelle Jambaqué¹, Damien Bonnet², Nathalie Angeard¹

¹Inserm U663, Paris, France; University Paris Descartes, PRES Sorbonne Paris Cité, France; CEA, Gif sur Yvette, France

²Unité Médico-Chirurgicale de Cardiologie Congénitale et Pédiatrique, Centre de référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes – M3C
Hôpital Necker Enfants Malades

Abstract

Aim Theory of mind impairments are part of the cognitive morbidities associated to transposition of the great arteries (TGA). We sought to assess core components of social cognition in school-aged children with TGA.

Methods Thirty-eight children with neonatal corrected TGA (27 males; mean age of 7y 3mo, SD 1y 2mo) and a comparison group (n=31; 24 males, mean age of 7y 4 mo, SD 1y 1mo) participated in this study. All children completed measures of facial expression recognition, emotion comprehension, second-order cognitive and affective false-belief (FB) tasks. The association of medical pre-, intra-, and post-operative variables to cognitive outcomes was explored.

Results After controlling for potential covariates, children with TGA performed significantly less accurately in the mental category of the emotion comprehension battery ($p=0.002$) and on second-order affective FB tasks ($ps<0.05$). Preoperative variables including a ventricular septal defect ($p=0.02$), a younger age at the open-heart surgery ($p=0.03$) and a prenatal diagnosis of TGA ($p=0.02$) were significantly associated to better outcomes.

Interpretation School-aged children with TGA display significant impairment on complex affective mental state understanding even though facial expression recognition was generally preserved. Pre-operative factors may be important determinants for long term outcomes after cyanotic congenital heart disease.

Term neonates born with cyanotic congenital heart disease (CHD) including transposition of the great arteries (TGA) have been reported to have significant disturbances in cerebral oxidative metabolism¹ and mild to moderate white matter injuries primarily in the form of periventricular leukomalacia before and after neonatal open heart surgery^{2,3}. Several medical and patient-related risk factors including pre-, intra-, and post-operative variables may contribute to their neurological status and long term neurocognitive outcomes⁴. Despite overall normal general intelligence⁵, long-term cognitive impairments as well as a high prevalence of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)⁶, “externalizing” problems (e.g. aggressive behavior) and “internalizing” difficulties (i.e., social withdrawal)⁷ have been reported. Recent studies have also demonstrated significant impairments in understanding other people’s inner mental states, suggesting deficits in social cognition⁸. Compared to their typically-developing peers, children with TGA display impairments on mental state attribution (first and second-order theory of mind (ToM) tasks) as they had significant difficulties on making correct inferences on the false-beliefs (FB) held by others and on understanding and predicting their behavior^{9,10}. Adolescents with TGA had also significantly worse performances on a test of complex inner state attribution (“reading the mind in the eyes test”) and exhibit more autistic traits than expected in the general population¹¹. These findings opened a new window for the study of neurocognitive consequences associated to CHD, however, important questions remain concerning the extent and generalization of these difficulties to the broad domain of social cognition.

Social cognition is a multifaceted concept that includes elementary processes such the recognition of facial emotion expressions and more complex abilities referring to the comprehension of mental and affective states¹². In typical development, early improvements on basic facial emotion recognition are reported in preschool children¹³. This progress parallels the comprehension of some affective states such as the understanding that people may hold different desires¹⁴ or that emotions may have external causes (e.g. “if somebody gets a present for their birthday, how would they feel?”)¹⁵. Cognitive mental state attribution also undergoes significant progress during this period as children can attribute first-order FB¹⁶. Further in middle childhood, at around 7-8 years, children are able to understand the possibility of hiding emotions (e.g. “showing a happy face but feeling sad inside”)¹⁵ and they come to understand second-order FB with affective contents (e.g. “Paul thinks that Mary

feels”) followed by epistemic contents (“Paul thinks that Mary thinks”)^{17,18}. Finally, at around 9 to 11 years, they begin to master mixed emotions (e.g. “feeling happy and sad at the same time”) and some aspects of morality (e.g. “feeling guilt after telling lies”)¹⁵. From a neurofunctional point of view, emotion recognition and comprehension in typical development involves networks including the amygdala¹⁹ and the prefrontal cortex²⁰. Furthermore, concomitant deficits in facial expression recognition and emotion understanding as well as in affective and cognitive ToM have been found in 6 to 8-year-old children after traumatic brain injury²¹ and in children with ADHD²². Despite the growing concern regarding neurocognitive systematical screening and remediation strategies for children with CHD²³, no data concerning the extent and nature of social cognition impairments including emotional processing are available.

The objective of this study is to assess core components of social cognition including elementary aspects such as basic facial expression recognition (perceptual identification and labeling) as well as main milestones on emotion comprehension hierarchically organized according to their developmental path of acquisition (e.g. from desires to moral feelings comprehension). In addition, as school-aged children with TGA have been reported to have significant delays on the litmus test of ToM (cognitive FB attribution)⁹, we sought to investigate if delays would also be observed for same-structured tests with an affective component (second-order FB tasks with a positive or a negative emotional outcome). In typical development, affective components in second-order FB understanding seem to facilitate children’s performances¹⁷. We sought to assess if children with TGA would also benefit from this affective effect. Finally, we investigated potential neonatal medical risk factors including pre-, intra-, and post-operative variables associated with emotional and cognitive outcomes.

Methods

Participants

All eligible children born between 2003-2005 at the French referral center for complex congenital heart diseases were enrolled in a prospective study of neurocognitive outcomes after neonatal open-heart surgery for D-transposition of the great arteries. No MRI data were collected. Inclusion criteria included a diagnosis of TGA with or without a ventricular septal

defect requiring one arterial switch operation under full-flow cardiopulmonary bypass (CPB) support (mean CPB duration=131.7 min; SD=21.9 min) with no requirements for deep hypothermic circulatory arrest (mean age at operation= 7 days). Exclusion criteria were birth-weight less than 2500 g, the presence of genetic syndromes, complex associated cardiovascular anomalies including aortic arch reconstruction or extra-cardiac pathologies as well as additional surgical procedures. All exclusion criteria information was extracted from medical records. Among children who met one or more of these criteria, 2 were excluded due to presence of a 22q11 deletion. Genetic screening was conducted if clinical concerns were reported. Normal cardiac condition, parent's consent to participation and geographic location (Paris region) were also taken into account for children's enrollment in the study. Forty-five eligible children were initially enrolled and first examined in 2009 (see Calderon et al.¹⁰ for further information on this cohort), among of which 7 were lost for follow-up for the present study. Thirty-eight children with TGA (84%) participated in this study (11 females and 27 males; mean age of 7 y 3 mo, SD= 1 y 2 mo). Medical related variables were examined. These included time of diagnosis (prenatal versus postnatal), presence or absence of a VSD, birth weight, gestational age, Apgar score at 5 minutes, preoperative metabolic acidosis (pH<7.2), the need for balloon-atrial septostomy, age at arterial switch operation, total bypass time, total cross-clamp time and total postoperative intensive care unit stay. No significant differences were found between participants and non-participants for all medical related variables (ps>0.05).

Forty-five comparison children were also initially enrolled and first examined at a mean age of 5 years, among of which 14 were lost to follow up for the present study. Comparison children were recruited in public kindergartens and elementary schools in the same geographic area of children with TGA over the same time period. One or two classrooms per school were randomly chosen and exclusion criteria were a known developmental or physical impairment and confirmed or suspected learning disabilities and/or mother language other than French. Parents of all children meeting the inclusion criteria received a letter of information and a consent form. A rational of 1:3 males was applied to match TGA sex ratio by means of simple randomization among girls in each classroom. 80% of eligible families gave consent for participation. Data from the current study presents the last evaluation at a mean age of 7 years. A total of 31 comparison children were re-evaluated (7 females and 24

males; mean age= 7y 4 mo, SD=1 y 1 mo) representing a participation rate of 69%. Families of all comparison children included in this study provided information on children's health status, medical antecedents and demographic variables. No abnormal data were reported for any child in the comparison group. The hospital ethics committee approved this study. Parental educational level and socio-economic status (SES) were recorded for all children.

Neuropsychological assessment

Global non-verbal IQ was evaluated with the Columbia Mental Maturity Scale²⁴ and Language was explored with the comprehension subtest from the NEPSY²⁵. Facial expression recognition was assessed with the Test of Facial Recognition of Emotions for Children (TREFE)^{26,27}. The Test of Emotion Comprehension (TEC)^{15,28} was used to assess different components of emotion understanding with gradual complexity. Affective FB was evaluated with a positive and with a negative outcome task¹⁷. Cognitive FB was evaluated with a standard first- and second-order FB task^{29,30}. All tests are commonly used in clinical and experimental settings with typical and atypical populations and have aged-standardized scores based on scores of the general population reported in the literature. First author (JC), a trained neurodevelopmental psychologist, conducted all assessments. Details are presented in appendix 1.

Test of Facial Recognition of Emotions for Children (TREFE)

The TREFE^{26,27} is composed of 102 faces, 18 per emotional expression (happiness, fear, anger, disgust, sadness, neutrality). The tasks began with 6 training trials where children received positive or negative feedback depending on their accuracy. No feedback was given during the further trials. Assessment order remained fixed across participants and no time limit was set. First, during the *labeling task*, each face is presented one by one to the participant, who is asked to label the emotion expressed by the face. Then, a *verbal matching task* is proposed to control for correct visuo-perceptive processing of facial emotional expressions. The participant is asked to choose the faces that express the three emotions enunciated successively by the experimenter. Six faces (one per emotion, 3 targets and 3 foils) are presented at a time. For both tasks, accuracy is evaluated by the number of correct answers per emotions (/8) and a total score of emotion recognition is computed (/48) for the labeling task and the verbal matching task separately.

Test of Emotion Comprehension (TEC)

The TEC^{15,28} is administered by using a picture book with cartoon scenarios in the upper section and four possible facial emotional expressions among five possible outcomes (sad, angry, scared, happy, and neutral) beneath each scenario. A short story is read about the depicted character(s) whose face was left blank and children were asked to make an emotion attribution by pointing to the correct outcome below. Participants' responses were nonverbal and closed. No feedback was given. General level of emotion comprehension is measured by the number of correct answers for all components (range 0-9) which are also grouped into three main categories according to their level of complexity. The first category "external emotions" includes the recognition of facial expressions, understanding of the causes of emotions and the impact of external events on emotions. The second category "mental emotions" includes the comprehension of desires, affective first-order false belief and the distinction between outwardly shown and inner emotions. The third and more complex category "reflective emotions" focuses on the comprehension of concurrent mixed feelings, strategies for emotional regulation and morality. For each category scores can range from 0 (all components are failed) to 3 (all components are passed).

False-belief tasks

One first- and three second-order false belief tasks were used. All tasks were mimed using small puppets in a standardized scenario. The two most common versions of the standard FB task (first and second-order)^{29,30} were proposed to evaluate children's ability to attribute cognitive mental states to a character. Two second-order affective FB tasks adapted from the standard version were selected in order to assess children's ability to attribute mental emotional states¹⁷. In these tasks, two stories involving a positive and a negative affective outcome for the main character were presented. Children had to infer the character's false belief about a second character's emotions ("How does Peter think Mary *feels* now?"). For all tasks, control questions and one test question per story were asked. Responses were non-verbal for the cognitive FB tasks where children pointed to one of the two possible locations and forced-choice verbal for the emotional FB tasks where two possible outcomes were given (e.g. "He thinks she feels happy or sad?"). Test responses were coded in a binary fashion for all tasks (0 for failure, 1 for success). No feedback was given.

Data Analyses

Group (children with TGA vs. comparison children) differences were analyzed using student t-test for independent measures or non-parametric X^2 tests, respectively for numerical and categorical variables. Statistical analyses were performed separately on scores on the TREFE labeling and matching tasks, using a mixed analysis of variance (ANOVA) with group as a between subject factor, and emotion (happiness vs. fear vs. anger vs. disgust vs. sadness vs. neutral) as a within subject factor. A one-way ANOVA was computed to elicit the effect of group on the number of categories achieved on the TEC. Analyses of covariance (ANCOVAs) were then used to determine the possible confounding effect of language comprehension, age, SES and gender on the group effects for both TREFE and TEC measures. Post hoc comparisons were conducted using Tukey HSD test with a $p < .05$ threshold. Proportions of children who succeeded or failed on the FB tasks were compared between groups using non-parametric X^2 tests. Multiple logistic regression analyses for group differences in FB tasks controlled for language, age, SES and gender. McNemar X^2 tests for paired groups were used to compare success rates between affective and non-affective second-order FB tasks. Influences of medical variables including all pre-, intra-, and postoperative factors were analyzed using multivariate regression analysis and multiple logistic regression analysis depending on the nature of the score analyzed (numeric for the TREFE and TEC, dichotomic for the ToM tasks). Finally, when a datum was missing, a method of case-wise deletion was used. Effect sizes for significant results were also estimated for each measure by means of partial eta squared (η_p^2). Conventionally, large effects correspond to ($\eta_p^2 \geq 0.14$); moderate effects to ($\eta_p^2 \geq 0.06$ and $\eta_p^2 < 0.14$) and weak effects to ($\eta_p^2 < 0.06$). Statistical analyses were performed with Statistica software (version 9.1; Stat Soft Inc.).

Results

Demographic characteristics, IQ and language scores

As shown in table 1, children with TGA did not significantly differ from comparisons for SES scores, father's educational level and mother's educational level. Age was not significantly different between groups and neither was gender. Non-verbal IQ levels were within normal ranges for all children and did not significantly differ between groups. Raw language

comprehension scores were significantly lower for children with TGA. However, when converted to normalized scores reported by the NEPSY for 7 year-olds, children with TGA had a mean standard score of 11 which is considered within the normal range.

Table 1. Demographic characteristics of children with transposition of the great arteries (TGA) and of comparison individuals.

Variable	Group with TGA (n=38)	Comparison group (n=31)	<i>p</i> value ^a
Age, y:m			
Mean	7:3	7:4	0.72
SD	1:2	1:1	
Sex (male/female), n	27/11	24/7	0.54
Father's educational level ^b			
Mean (SD)	3.37 1.56	3.83 0.97	0.20
Mother's educational level ^b			
Mean	3.38	3.16	0.58
SD	1.67	1.50	
SES ^c			
Mean	2.15	2.09	0.78
SD	0.91	0.97	
Non verbal IQ			
Mean	113	116	0.22
SD	8.4	9.6	
Language comprehension ^d			
Mean	21.1	22.8	0.01
SD	1.87	2.6	

^a Independent samples t-tests and X² tests.

^b Parental educational level was scored according to the French National Education Diploma classification (0=primary school education, middle education; 1=high school diploma; 2=college undergraduate; 3=college graduate/masters degree, and 4=postgraduate/doctoral degree).

^c SES was scored according to the index from the French National Demographic Statistical Institute (INSEE). Scores were grouped into four categories: 'very low socioeconomic status (SES)=0', 'low SES=1', 'intermediate SES=2', and 'high SES=3'. ^d Language was tested using the NEPSY language comprehension subtest. Raw scores are reported here (range 0-28).

Test of facial emotion recognition (TREFE)

Analyses of variance indicated that children with TGA had a significantly lower total score on the TREFE labeling task ($m=41.5$; $SD=2.58$) than comparison children ($m=42.8$; $SD=2.02$) ($F(1,66)=5.35$; $p=0.02$; $\eta_p^2=0.07$). However, when confounding variables (age, SES, gender and language scores) were included in an analysis of covariance (ANCOVA), this difference between the groups was no longer significant ($F(1,51)=1.80$; $p=0.18$; $\eta_p^2=0.04$). Moreover, there was no significant difference between groups on the TREFE matching task for the group with TGA ($m=45.4$, $SD=2.75$) and for comparisons ($m=45.9$, $SD=1.98$) ($F(1,66)=1.01$; $p=0.32$; $\eta_p^2=0.01$).

Results show that accuracy on the recognition of negative emotions such as sadness and disgust were significantly worse for both groups at both parts of the TREFE (respectively for the labeling task ($F(5,330)=62.59$; $p<.0001$) and for the matching task ($F(5,330)=11.02$; $p<.0001$; Tukey HSD $ps<0.01$) indicating that these two negative emotions were generally more difficult to identify for all children.

Test of emotion comprehension (TEC)

Results indicate that the general level of emotion comprehension as measured by the mean number of components (0 to 9) correctly achieved is significantly lower in the group of children with TGA ($m=6.7$, $SD=1.22$) than in the comparison group ($m=7.4$, $SD=0.91$) ($F(1,67)=5.4$; $p=0.02$; $\eta_p^2=0.08$). Analyses of covariance (ANCOVA) controlling for age, language scores, SES and gender showed a significant effect of language ($F(1,54)=7.79$, $p=0.008$) but no significant effect of age ($F(1,54)=0.80$, $p=0.37$), SES ($F(1,54)=0.11$, $p=0.73$), gender ($F(1,54)=1.05$, $p=0.30$), and no differences between the groups ($F(1,54)=2.47$, $p=0.12$).

Components of the TEC were grouped into 3 categories of gradual complexity. Results from analyses of variance with post-hoc testing (Tukey HS difference) indicated that performances of children with TGA ($m=2.4$, $SD=0.60$) are significantly lower than comparisons' ($m=2.9$; $SD=0.37$) only for the mental emotions category ($F(3, 65)=4.22$; $p=0.002$; $\eta_p^2=0.13$). This

difference persisted in an analysis of covariance (ANCOVA) after controlling for age, language scores, SES and gender ($F(1,54)=6.19$; $p=0.01$). Results for all three categories are shown in figure 1.

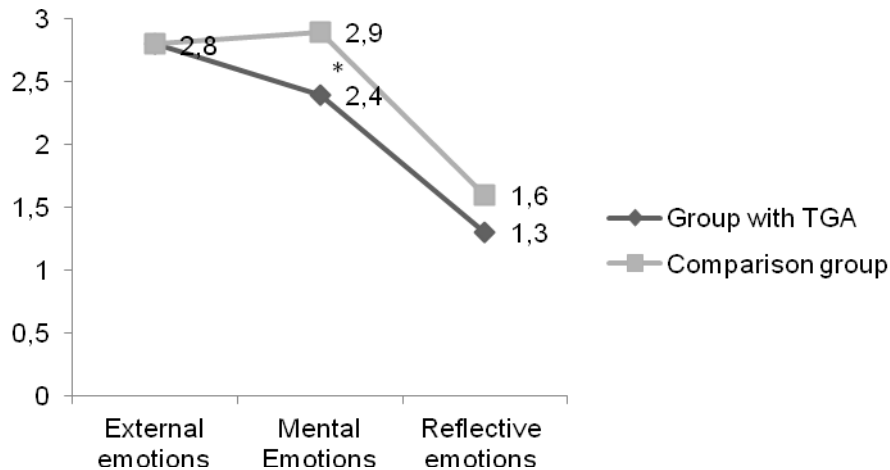


Figure 1. Mean number of components achieved in each category of emotions (external, mental and reflective) for children with TGA compared to the comparison group. * $p<.05$.

False-belief tasks

All children from the comparison group succeeded at the first-order ToM task compared to 79% of the children with TGA ($X^2(1)=7.38$; $p=0.006$) (see figure 2). There was no significant difference in success rates between the groups for the cognitive second-order FB task. The percentage of children succeeding at the positive affective second-order FB task was significantly lower in the group with TGA ($X^2(1)=4.28$, $p=0.03$). Similarly, in the negative affective second-order FB task, the percentage of children with TGA succeeding was significantly lower ($X^2(1)=6.52$, $p=0.01$).

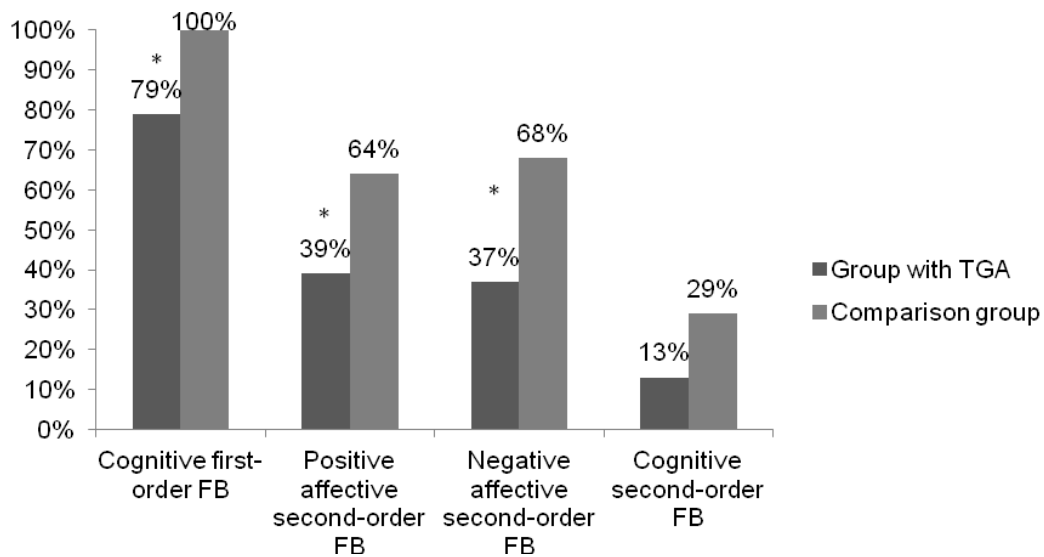


Figure 2. Percentage of children with TGA who succeeded at each ToM task compared to comparisons. * $p < .05$

Logistic regression analyses also revealed a significant effect of language comprehension score on performances on the first-order task (Walds $X^2(1)=4.13$; $p=0.04$) and on the negative affective FB (Walds $X^2(1)=7.17$, $p=0.007$) tasks. Age, SES and gender did not have a significant effect on performances on any ToM task. Finally, success rates on the positive and negative affective second-order FB tasks were significantly higher compared to the higher order cognitive FB task for both groups (respectively McNemar test $(1)=8.59$, $p=.003$ and McNemar test $(1)=9.5$, $p=.002$).

Associated medical factors

Multivariate regression analysis including all medical-related variables indicated that the presence of a ventricular septal defect (VSD) ($\beta=0.48$, $p=0.02$; $R^2=0.32$) and a younger age at the arterial switch operation were significantly associated with better scores at the TREFE labeling task ($\beta=-0.59$, $p=0.03$; $R^2=0.56$) ($F(9,23)=2.54$, $p=0.03$). Multiple logistic regression analysis showed that prenatal diagnosis of TGA is significantly associated with better performances at the positive emotion FB task (Walds' $X^2(1)=5.22$, $p=0.02$). No other significant associations were found between cognitive scores and medical factors.

Discussion

There is a recent growing concern for social cognition impairments after CHD^{23,31}, yet no research to date has investigated the extent of these deficits. The aim of the current study was to assess the recognition of facial expressions, the gradual comprehension of emotions as well as the understanding of affective and cognitive false-belief. When compared to the comparison group, children with TGA had significantly lower scores on the test of facial expression labeling in spite of normal identification of the same emotions when the verbal label was explicitly given. However, when a series of potential covariates (age, language scores, SES and gender) was controlled, this difference was no longer significant. In typical development, the visuo-perceptive recognition of emotion facial expressions precedes the capacity to produce and correctly retrieve verbal labels for these emotions¹³. The current results suggest that facial expression recognition may generally be preserved after TGA. Moreover, children with TGA did not exhibit an atypical pattern of performance according to the type of emotion. As observed in typical early development³² negative emotions are less accurately recognized than positive ones and this also applies to our cohort with TGA.

Results demonstrated that children with TGA achieved significantly less components in the test of emotion comprehension (TEC) than comparisons. However, when language comprehension scores, age, SES and gender were controlled, this group difference disappeared. Indeed, it has been reported that language comprehension levels may explain a significant portion of variance of this test in normal development³³. However, when children's performances were compared according to each category specifically, the group with TGA performed significantly worse than the comparison group for the "mental emotions" category even after controlling for all covariates mentioned including language scores. Children with TGA exhibit significantly lower scores on components such as dealing with desires, affective first-order FB or understanding concealed emotions normally acquired at around 6 to 7 years²⁸. According to the gradual complexity of the TEC, our cohort displayed normal scores on the most elementary category taxing external emotions usually achieved at around 5 years²⁸. This developmental pattern indicates that basic processing of emotion is not impaired and difficulties apply to age-expected milestones. In this line, their performances were not significantly lower than those observed in the comparison group for the "reflective emotions" category which is expected to be acquired later in development. This suggests that children

with TGA do not necessarily have an atypical early onset of complex emotion comprehension as their performances were similar to comparisons in the reflective category at age 7. Instead, it could be hypothesized that developmental lags may become apparent once these abilities have consolidated enough to age-expected levels, even if it is still unclear how these weaknesses may evolve in the long term. Bellinger et al.¹¹ reported that 16-year olds with TGA are significantly impaired in “reading the mind in the eyes” test suggesting that the processing of complex cognitive or affective mental states may have long lasting difficulties. Our data showed that success rates on first-order cognitive FB and second-order affective (positive and negative) FB were significantly lower for children with TGA and are in accordance with previous findings showing significant impairments in cognitive first- and second-order FB understanding in 7 year-old children with TGA⁹. Taken together, these results add evidence for a potential generalization of impairments to emotional and affective components of social cognition. However, it is worth noting that success rates on affective second-order FB understanding were significantly higher than those on cognitive, yet same structured, second-order FB task. This may suggest that the emotional outcome of the task facilitates inner states attribution for children with TGA, comparable to what is observed in typical development¹⁷. The success rates of our comparison children at the cognitive second-order task (29%) was lower than that reported in previous study on typical development (in Parker et al.¹⁷ 78% at age 7) and lower than our previous cohort of typical 7 year-olds⁹. This could partially be explained by the fact that the current study included 6 year-olds who systematically failed at this task. It is commonly admitted that typical children can pass second-order FB between the ages of 7 to 9 years³⁰. It is also important to note that second-order ToM tasks, especially standard cognitive versions³⁰ have been reported to entail high language comprehension and information processing requirements. Failure at this task could reflect not only difficulties on ToM conceptual understanding per se but also deficits decoding and integrating this information due to limited linguistic and/or executive abilities¹⁸. An important step in dissociating these deficits would be to test children with linguistically facilitated version of second-order tasks that have been reported to elicit better performances in typically developing children³⁴

Neural correlates of emotion processing including decoding facial emotion expressions and emotional ToM in typical development have been reported to involve cortical and sub-cortical

structures including the amygdala¹⁹, the orbitofrontal cortex²⁰, medial prefrontal cortex and right temporo-parietal junction³⁵. These studies have reported an increased neural specialization of these structures³⁵ and more importantly a crucial role of neural connectivity as white matter volumes progressively increase with age during childhood³⁶. The functional relationships between regions underlying higher-order cognitive skills such as social cognition may require the integrity of association white matter tracts as it has been proposed in adult-models^{37,38}. Term neonates with cyanotic CHD requiring neonatal interventions have been reported to present white matter anomalies and delays in myelination, similar to what it can be observed for premature neonates^{1,2}. No study to date has established an association between neonatal white matter disturbances and long term neurocognitive outcomes in the cardiac patient. It would be critical to understand the impact that these early anomalies could have on the development of complex cognitive skills known to rely on intact brain connectivity throughout childhood.

Our data showed that among the pre-, intra-, and post-operative variables examined, preoperative factors only (presence of a VSD, younger age at the arterial switch operation and a prenatal diagnosis of TGA) were significantly associated to better cognitive results on facial expression recognition and affective FB. An associated VSD plays a crucial role in cyanosis tolerance in the newborn as it allows for the mixing of the arterial and pulmonary circulations and therefore improving oxygen saturation before cardiac surgery³⁹. Younger age at the arterial switch operation has been associated with a reduced risk for white matter injury in the form of periventricular leukomalacia in neonates with TGA and overall preoperative brain injury seems related to severity and duration of exposure to hypoxemia in these patients³. Finally, our results are in accordance with previous data showing a beneficial impact of prenatal diagnosis on neurocognitive outcomes in preschool-age children with TGA¹⁰. Indeed, prenatal diagnosis of cyanotic CHD is associated with a reduced neonatal morbidity including better hemodynamic stability and neurologic status as it reduces the odds of prolonged cyanosis before cardiac surgery³⁹.

Data from this study may suggest concomitant vulnerabilities in all core aspects of social cognition including age-expected emotion-processing abilities. Nevertheless, several limitations should be considered. As we sought to limit potential medical confounding variables including multiple cardiac operations and chronic cyanosis, we focused on TGA as

they constitute a homogeneous group with cyanotic CHD and no associated genetic syndromes. Our results cannot be generalized to all children with CHD as variations in hemodynamic instability and operative management should be noted. Our study does not allow for investigation of the neuropathology related to cognitive dysfunction because no brain imaging was available for our patients. In addition, as ToM is also dependent on language development⁴⁰, future evaluations should systematically test this factor not only as a control variable but also including less demanding ToM tasks in terms of linguistic abilities. Finally, future studies should determine the association of social cognition and emotion processing impairments assessed with neuropsychological testing to more ecological parental reports of children's functioning. This is particularly relevant since children with heart disease may display high levels of behavioral and emotional problems^{8,41}, indicating that daily-life social functioning may be vulnerable in these patients. Recently, a scientific statement from the American Heart Association²³ categorized children requiring open-heart surgery at high risk for developmental disorders and recommended formal evaluations for these children. Social cognition screening should also be routinely conducted in all patients with CHD at high-risk, as deficits could impact social and emotional outcomes. Remediation or preventive interventions based on formal cognitive training such as “thought-bubble ToM training” including pictures to visually depict mental states⁴² or interventions based on reinforcement of executive functions^{43,44} may help reduce social cognition deficits after CHD.

Acknowledgments

We are grateful to all families who participated in this study. This study was supported by the Association pour la Recherche en Cardiologie du Foetus à l'Adulte (ARCFA) and by a university doctoral fellowship to J. Calderon.

References

1. Miller SP, McQuillen PS, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;77(5):1698–706.
2. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;137(3):529–536

3. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, Mason SE, Shera DM, Nicolson SC, et al. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation*. 2009 10;119(5):709–16.
4. Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Curr. Opin. Cardiol*. 2005;20(2):94–9.
5. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2003;126(5):1385–96.
6. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics*. 2008;121(4):e759–767.
7. Bellinger DC. Are children with congenital cardiac malformations at increased risk of deficits in social cognition? *Cardiol Young*. 2008;18(1):3–9.
8. Bellinger DC, Newburger JW, Wypij D, Kuban KCK, duPlessis AJ, Rappaport LA. Behaviour at eight years in children with surgically corrected transposition: The Boston Circulatory Arrest Trial. *Cardiol Young*. 2009;19(1):86–97.
9. Calderon J, Bonnet D, Courtin C, Concordet S, Plumet M-H, Angeard N. Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(12):1139–44.
10. Calderon J, Angeard N, Moutier S, Plumet M-H, Jambaqué I, Bonnet D. Impact of prenatal diagnosis on neurocognitive outcomes in children with transposition of the great arteries. *J. Pediatr*. 2012;161(1):94–98.e1
11. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, DeMaso DR, Robertson RL Jr, Dunbar-Masterson C, et al. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation*. 2011 20;124(12):1361–9.
12. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2002;12(2):169–77.
13. Vicari S, Reilly JS, Pasqualetti P, Vizzotto A, Caltagirone C. Recognition of facial expressions of emotions in school-age children: the intersection of perceptual and semantic categories. *Acta Paediatr*. 2000;89(7):836–45.
14. Wellman HM, Liu D. Scaling of theory-of-mind tasks. *Child Dev*. 2004;75(2):523–41.
15. Pons F, Harris PL, de Rosnay M. Emotion comprehension between 3 and 11 years: Developmental periods and hierarchical organization. *European Journal of Developmental Psychology*. 2004;1(2):127–52.
16. Carlson SM, Moses LJ, Claxton LJ. Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *J Exp Child Psychol*. 2004 ;87(4):299–319
17. Parker JR, MacDonald CA, Miller SA. “John thinks that Mary feels. . .” False belief in

- children across affective and physical domains. *J Genet Psychol.* 2007;168(1):43–61.
18. Miller SA. Children's understanding of second-order mental states. *Psychol Bull.* 2009 ;135(5):749–73.
 19. Somerville LH, Fani N, McClure-Tone EB. Behavioral and neural representation of emotional facial expressions across the lifespan. *Dev Neuropsychol.* 2011;36(4):408–28.
 20. Brink TT, Urton K, Held D, Kirilina E, Hofmann MJ, Klann-Delius G, et al. The role of orbitofrontal cortex in processing empathy stories in 4- to 8-year-old children. *Front Psychol.* 2011;2:80.
 21. Tonks J, Williams WH, Frampton I, Yates P, Wall SE, Slater A. Reading emotions after childhood brain injury: case series evidence of dissociation between cognitive abilities and emotional expression processing skills. *Brain Inj.* 2008;22(4):325–32.
 22. Da Fonseca D, Seguier V, Santos A, Poinso F, Deruelle C. Emotion understanding in children with ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2009;40(1):111–21.
 23. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 28;126(9):1143–72.
 24. Burgemeister L, Blum H, Lorge I. *Columbia Mental Maturity Scale.* New York: Psychological Corporation, 1972.
 25. Korkman M, Kirk U, Kemps S. *NEPSY: A Developmental Neuropsychological Assessment Manual.* San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1998.
 26. Golouboff N, Fiori N, Delalande O, Fohlen M, Dellatolas G, Jambaqué I. Impaired facial expression recognition in children with temporal lobe epilepsy: impact of early seizure onset on fear recognition. *Neuropsychologia.* 2008;46(5):1415–28.
 27. Pinabiaux C, Bulteau C, Fohlen M, Dorfmueller G, Chiron C, Hertz-Pannier L, et al. Impaired emotional memory recognition after early temporal lobe epilepsy surgery: The fearful face exception? *Cortex.* 2012 Jul 16;
 28. Pons F, Harris PL. Longitudinal change and longitudinal stability of individual differences in children's emotion understanding. *Cognition and Emotion.* 2005;19(8):1158–74.
 29. Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representations and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 1983; 13: 103– 28.
 30. Perner J, Wimmer H. "John thinks that Mary thinks that...": Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology.* 1985;39(3):437–71.
 31. Bellinger DC. Theory of mind deficits in children with congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(12):1079–80.
 32. Gao X, Maurer D. A happy story: Developmental changes in children's sensitivity to facial expressions of varying intensities. *J Exp Child Psychol.* 2010;107(2):67–86.

33. Pons F, Lawson J, Harris P, de Rosnay. Individual differences in children's emotions understanding: Effects of age and language. *Scan J Psychol.* 2003, 44, 347-353.
34. Coull G, Leekam, SR, Bennett M. Simplifying second-order belief attribution: What facilitates children's performances on measures of conceptual understanding?. *Social Dev.* 2006; 15(3):548-563.
35. Saxe RR, Whitfield-Gabrieli S, Scholz J, Pelphrey KA. Brain regions for perceiving and reasoning about other people in school-aged children. *Child Dev.* 2009;80(4):1197-209.
36. Durston S, Hulshoff Pol HE, Casey BJ, Giedd JN, Buitelaar JK, van Engeland H. Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(9):1012-20.
37. Philippi CL, Mehta S, Grabowski T, Adolphs R, Rudrauf D. Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. *J. Neurosci.* 2009 2;29(48):15089-99.
38. Carrington SJ, Bailey AJ. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(8):2313-35
39. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation.* 1999 23;99(7):916-8.
40. Astington J.W. & Baird J. (Eds.) (2005). *Why Language Matters for Theory of Mind.* Oxford University Press: Oxford
41. Spijkerboer AW, Utens EMWJ, Bogers AJJC, Verhulst FC, Helbing WA. Long-term behavioural and emotional problems in four cardiac diagnostic groups of children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2008 28;125(1):66-73.
42. Paynter J, Peterson, C. Further evidence of benefits of thought-bubble training for theory of mind development in children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord.* 2013; 7:344-348.
43. Benson J, Sabbagh M, Carlson S, Zelazo P. Individual differences in executive functioning predict preschoolers' improvement from Theory-of-Mind training. *Dev Psychol.* 2012
44. Diamond A, Barnett W, Thomas J, Munro S. Preschool program improves cognitive control. *Science* 2007; 318: 1387-8.

Appendix 1.

The Columbia Mental Maturity Scale (CMMS) is an individually administered test designed to assess the general reasoning ability of children between the ages of 3 to 9 years. This test includes 100 pictorial and figural classification items arranged in levels of complexity. It evaluates general non-verbal intellectual abilities. Raw scores are converted to a standard IQ with a mean of 100 and a SD of 15.

The NEPSY is a developmental neuropsychological assessment battery. Each subtest assesses a specific neuropsychological domain for children from 3 to 12 years old. Language comprehension subtest assesses receptive language through the comprehension of verbal instructions with gradual increasing syntactic complexity. For each item, the child points to appropriate stimuli in response to oral instructions.

Test of Facial Recognition of Emotions for Children (TREFE)

The TREFE (Golouboff et al., 2008; Pinabiaux et al., 2012) is composed of 102 faces, 18 per emotional expression (happiness, fear, anger, disgust, sadness, neutrality). All stimuli were accurately labeled in terms of emotional facial expression at least by 80% of 36 young adult judges. First, participants had to read the printed labels of the emotions and give synonyms or examples of situations in which they might feel these emotions. The tasks began with 6 training trials where subjects received positive or negative feedback depending on their accuracy. No feedback was given during the further trials. Assessment order remained fixed across participants and no time limit was set. First, during the labeling task, each face is presented one by one to the participant, who is asked to label the emotion expressed by the face. The labeling task is composed of 48 trials, 8 per emotion. Then, during the verbal matching task, 6 faces (one per emotion, 3 targets and 3 foils) are presented at a time. The participant is asked to choose the faces that express the three emotions enunciated successively by the experimenter. The task comprises 48 trials, 8 per emotion. For both tasks, accuracy is measured by the number of correct answers per emotions (/8) and a total score of emotion recognition is computed (/48) for the labeling task and the verbal matching task separately.

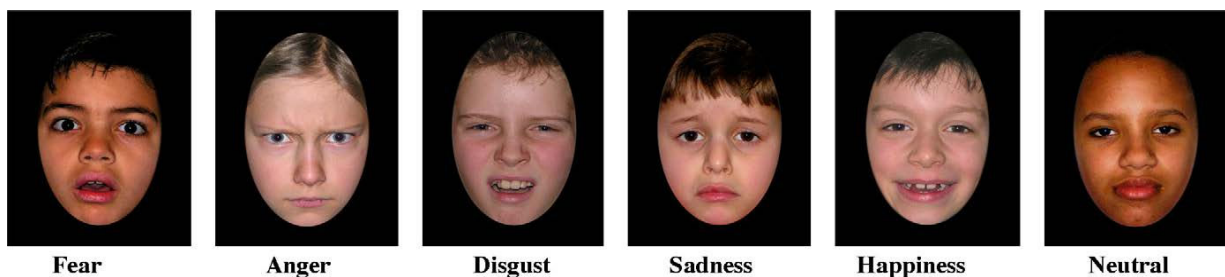


Figure 3. Example of stimuli used in the TREFE (Golouboff et al., 2008).

Test of Emotion Comprehension (TEC)

The TEC (Pons & Harris, 2005; Pons, Harris & de Rosnay, 2004) assesses nine different components of emotion comprehension. A A4 black and white picture book was used with simple cartoon scenarios in the upper section and four possible emotional outcomes representing primary facial

emotions (sad, angry, scared, happy and neutral) beneath each scenario. For each of the nine components tested a short story was read about the depicted character(s) whose face was systematically left blank. After hearing the story, participants were asked to make an emotion attribution to the main character by pointing to the correct emotional outcome depicted below. Participants' responses were nonverbal and closed. No feedback was given. Control questions were asked to check understanding of the stories and nine test questions awarded one point for each component were recorded. General level of emotion understanding is measured by the number of correct answers for all components (range 0-9). Components are also grouped into three main categories according to their level of difficulty. The first category refers to the understanding of "external emotions" and it includes the recognition of facial expressions, understanding of the situational causes of emotions and the impact of external events or reminders on emotions. The second category is labeled "mental emotions" and includes the comprehension of the role of desires and beliefs on emotional states and the distinction between outwardly shown and inner emotions. The third category is labeled "reflective emotions" and focuses on the understanding of more complex emotional situations including the comprehension of concurrent mixed feelings, strategies for emotional regulation and morality (guilt). For each category scores can range from 0 (all components are failed) to 3 (all components are passed).

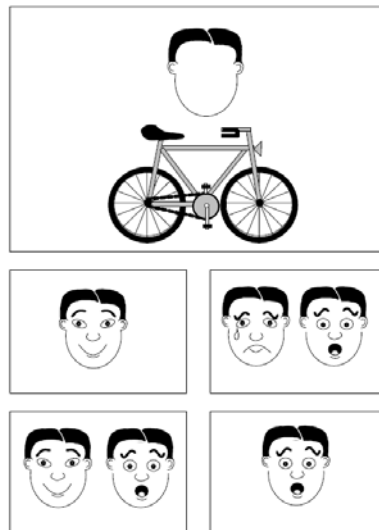


Figure. Item example from the TEC mixed emotions component (Pons et al., 2004).

Cognitive first-order false belief task

The standard and most common version was used (Wimmer & Perner, 1983). A little boy called Maxi is given a bar of chocolate by his mother. He puts his chocolate in the blue kitchen cupboard and leaves the room to play in the park. While he is away (and cannot see) his mother moves the chocolate from the cupboard to a green drawer in the kitchen and leaves the scene. Maxi returns ...

Test question: Can you show me where Maxi will look for his chocolate?

Justification question: Why will he look there?

Control questions:

- Can you show me where was the chocolate at the beginning of the story?
- Can you show me where it is now?

Children received one point if they answered the test question (pointing to the correct location) and the control questions and no points if their answer was incorrect (pointing to the incorrect location) or if they failed the control questions.

Cognitive second-order false belief task

The standard and most commonly used version was presented (Perner & Wimmer, 1985). The story is called 'The ice-cream story'. This is a story about John and Mary who live in this village. This morning John and Mary are together in the park. In the park there is also an ice-cream man in his van. Mary would like to buy an ice-cream but she has left her money at home. So she's very sad. 'Don't be sad', says the ice-cream man, 'you can fetch your money and buy some ice-cream later. I'll be here in the park all afternoon'. 'Oh good', says Mary, 'I'll be back in the afternoon to buy some ice-cream'.

So, Mary goes home ... She lives in this house. She goes inside the house. Now John is on his own in the park. To his surprise he sees the ice-cream man leaving the park in his van. 'Where are you going?' asks John. The ice-cream man says 'I'm going to drive my van to the church. There is no one in the park to buy ice-cream, so perhaps I can sell some outside the church'. The ice-cream man drives over to the church. On his way he passes Mary's house. Mary is looking out the window and spots the van. 'Where are you going?', she asks. 'I'm going to the church. I'll be able to sell more ice-cream there', answers the man. 'It's a good thing I saw you', says Mary. Now John doesn't know that Mary talked to the ice-cream man. He doesn't know that!

Now John has to go home. After lunch he goes over to Mary's house to play with Mary. Mary's mother answers the door. 'Is Mary in?', asks John. 'Oh' says Mary's mother, 'She just left. She said she was going to get an ice-cream.'

Test question: So John runs to look for Mary. Can you show me where he thinks she has gone?

Justification question: Why does he think she has gone to the –?

Control questions:

- Does Mary know that the ice-cream van is at the church?
- Does John know that the ice-cream man has talked to Mary?
- Where did Mary go for her ice cream?

Children received one point if they pointed to the correct location (the park) and were correct on the control questions, but no points if they pointed to the incorrect location (the church).

Affective second-order false belief task: positive emotion

Both affective (positive and negative emotion tasks) were adapted from the standard most used version (Perner & Wimmer, 1985) by Parker et al.2007.

Mark and Samantha are in the schoolyard before the bell rings and they are very excited. Today their class is taking a trip to the zoo. Mark likes to go on class trips a lot, but Samantha is extra happy today because she really really likes animals. Then Mark decides to go play soccer while Samantha plays a game of catch. While Samantha is playing, Miss Smith comes and tells her that the trip to the zoo has been cancelled because the school bus that was going to take them broke down. This news makes Samantha very sad because she was looking forward to the trip. She goes to find her friend Mark.

Then, while Miss Smith is walking around the schoolyard she runs into Mark. "Are you coming on the zoo trip with us?" Mark asks. "Haven't you heard?" says Miss Smith. "The zoo trip was cancelled because the school bus broke down." Mark hopes that the bus will be fixed by tomorrow. *Now Mark doesn't know that Samantha has talked to Miss Smith. He does not know that.* He goes to find Samantha so he can tell her the bad news.

Reality question: How is Samantha feeling right now?

Control question: How was Samantha feeling before she talked to Miss Smith?

Test question, forced-choice: How does Mark think Samantha is feeling before he finds her? Does Mark think Samantha is feeling happy or sad?

Affective second-order false belief task: negative emotion.

Kate goes over to Tom's house because she has some bad news. She is very upset because her dog Herbie is very sick. Kate loves Herbie very much so she is very sad. "I'm sorry your dog is sick," says Tom. "I will come over later and visit you to see how you're doing." "I would like that," says Kate. "I will see you later." Then Kate walks home. When Kate gets home her phone rings. It's Herbie's vet. "Don't worry, Kate," he says, "Herbie's doing much better; he should be well again in no time." This makes Kate very happy, Herbie's going to be okay! Kate can't wait until Tom comes over so she can tell him that good news. Later, Tom starts to head to Kate's house and on the way he stops into the vet's office to check in on Herbie. The vet tells Tom the good news—Herbie is going to be okay! *Now Tom doesn't know that Kate has talked to her vet. He does not know that.* Tom can't wait to get to Kate's house so he can tell her.

Reality Question: How does Kate feel right now?

Memory Question: How was Kate feeling when she left Tom's house?

Test Question: How does Tom think Kate is feeling as he walks to see her?

Forced Choice: Does Tom think Kate is feeling happy or sad?

Etude 4 :

**Impact du diagnostic prénatal de la TGV dans le devenir
neurocognitif des enfants : focus sur les fonctions
exécutives et les théories de l'esprit**

**Impact of Prenatal Diagnosis on Neurocognitive Outcomes in Children
with Transposition of the Great arteries**

***Calderon, J., Angeard, N., Moutier, S., Plumet, M-H., Jambaqué, I.,
Bonnet, D.***

The Journal of Pediatrics, 2012

Editorial en annexe 2

Présentation de l'étude 4

Les difficultés neurocognitives des enfants nés avec une TGV peuvent avoir une étiologie multifactorielle. Cependant les risques neurologiques sont en très grande partie liés à l'état de cyanose néonatale auquel ils sont confrontés. Les premières heures de vie sont ainsi décisives non seulement pour la survie du nouveau-né mais également pour son pronostic neurologique en termes de stabilité hémodynamique et de saturation d'oxygène (Bonnet et al., 1999). Comme présenté dans notre partie théorique, des lésions de la substance blanche de type hypoxique-ischémique ont été observées avant même l'opération à cœur ouvert en néonatal (Miller et al., 2004). Ceci suggère qu'une grande partie des risques neurologiques peut être associée à la rapidité et à l'anticipation avec lesquelles le nouveau-né est traité en milieu cardiologique spécialisé. Plus tôt la cardiopathie est détectée, moins le risque de décompensation hémodynamique est important. Le diagnostic en anténatal de la TGV a été ainsi associé à une réduction significative de la morbidité neurologique en néonatale mais aucune étude n'a permis de déterminer son impact sur le devenir neurocognitif à long terme en particulier sur le pronostic des FE et des TdE.

L'étude 4 vise à investiguer l'impact de ce facteur, déterminant dans la tolérance à la cyanose du nouveau-né, sur l'étendue des déficits en FE et en TdE ainsi que sur leur sévérité à une période clé de leur développement. Utilisant une méthodologie transversale, cette recherche a été conduite en T1 auprès de 45 enfants ayant une TGV âgés de 5 ans. Notre objectif était de comparer les résultats cognitifs des enfants qui ont bénéficié d'un diagnostic anténatal de leur malformation cardiaque à ceux qui ont été diagnostiqués après la naissance.

Impact of Prenatal Diagnosis on Neurocognitive Outcomes in Children with Transposition of the Great Arteries

Johanna Calderon, MS¹, Nathalie Angeard, PhD¹, Sylvain Moutier, PhD², Marie-Hélène Plumet, PhD¹,
Isabelle Jambaqué, PhD¹, and Damien Bonnet, MD, PhD³

Objectives To assess the effect of prenatal diagnosis of congenital heart disease on neurocognitive outcomes in children with d-transposition of the great arteries (TGA) after surgical correction.

Study design A prospective study of children born with a TGA between 2003 and 2005 and aged 4 to 6 years was conducted. General intelligence, language, executive functions, and social cognition scores and preoperative, intraoperative, and postoperative factors were evaluated according to time of TGA diagnosis. Neurocognitive data were also compared with a control group.

Results Forty-five eligible patients (67% male) were examined; 29 had a prenatal diagnosis of TGA and 16 did not. All children were comparable in age, sex, and demographic variables. Diagnostic groups did not differ in preoperative, intraoperative, and postoperative variables. Preoperative acidosis was more frequent in the postnatal group (18% versus 3%). All patients had normal IQ scores, language, and verbal working memory. However, neurocognitive deficits were more prevalent and more severe in children with a postnatal-TGA. Prenatal diagnosis was associated with better outcomes in executive functions.

Conclusions Prenatal diagnosis of TGA is associated with better neurocognitive outcomes. Time of diagnosis may influence the development of early complex cognitive skills such as executive functions. (*J Pediatr* 2012;161:94-8).

See editorial, p 7

Prenatal diagnosis of congenital cardiac malformations has been associated with decreased neonatal morbidity because it allows for optimal early preoperative management.^{1,2} Prompt treatment of the cardiac condition in a controlled environment has proven to reduce the risk of multiorgan failure, metabolic acidosis, and neurological preoperative insult in a large cohort of children in whom transposition of the great arteries (TGA) was prenatally diagnosed.³ To date, data on the effect of prenatal diagnosis on neurocognitive development are limited to one study conducted in children at 1 year of age.⁴ Long-term predictive validity of outcomes may be limited because normal development at 1 year does not always predict later cognitive outcomes.^{5,6} Follow-up at an age at which cognitive deficits may be emerging is necessary to determine patient-specific risk factors for developmental dysfunction.

Children with d-transposition after surgical correction are at higher risk for specific neurocognitive deficits in domains such as language, visual-spatial skills, executive functions, and social cognition despite being of normal intelligence.⁷⁻¹⁰ This study sought to evaluate the impact of time of TGA diagnosis on long-term cognitive outcomes in 4- to 6-year-old children who, as neonates, underwent an arterial switch operation between 2003 and 2005. Our study not only concerns general intellectual outcome, but also focuses on the emergence of early higher-order cognitive skills such as executive functions, receptive language, and social cognition that are known to be associated with important changes during the preschool years. We address these questions: (1) Does time of TGA diagnosis influence preoperative, intraoperative, and postoperative variables?; and (2) Is prenatal diagnosis of TGA associated with better long-term cognitive outcomes for IQ and specific higher-order cognitive skills such as executive functions and social reasoning?

Methods

All children born with a TGA between 2003 and 2005 were screened for enrollment in a single-center prospective study of neurocognitive outcomes conducted at Necker Children's Hospital (Paris, France). Eligibility criteria included a diagnosis of TGA with intact ventricular septum or ventricular septal defect (VSD) in

CHD	Congenital heart disease
TGA	Transposition of the great arteries
VSD	Ventricular septal defect

From the ¹Inserm, University Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculty of Medicine, and APHP, Necker Hospital; ²UMR, CNRS, CEA, University of Caen and University of Paris Descartes, Sorbonne; and ³Referral Center for Complex Congenital Cardiac Malformations, University Paris Descartes, Paris, France

Supported by the association for research in cardiology from Foetus to Adults (Association pour la Recherche en Cardiologie du Foetus à l'Adulte), Necker Children's Hospital, Paris, France. The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2012 Mosby Inc. All rights reserved. 10.1016/j.jpeds.2011.12.036

children who underwent a neonatal arterial switch operation with a single method of vital organ support (continuous full-flow cardiopulmonary bypass grafting). Exclusion criteria were birth weight <2.5 kg, the presence of genetic syndromes (including 22q11 deletion), an associated extra-cardiac anomaly or cardiovascular anomalies requiring aortic arch reconstruction and the use of deep hypothermic circulatory arrest, or additional open surgical procedures. In addition, normal cardiac condition, age at evaluation (4-6 years), French as a first language, parent's consent to participation, and geographic location (region of Paris) were also taken into account for patients' enrollment in the study. This study was approved by the ethics committee of Necker Children's Hospital. Cognitive performance was compared with a control group of children (n = 45) recruited and examined in the same period and same geographic area. Parental educational level and socioeconomic status were recorded for all children.

All medical data were extracted from hospital records. Time of diagnosis (prenatal-TGA versus postnatal-TGA), presence or absence of a VSD, birth weight, gestational age, Apgar score at 5 minutes, hemodynamic condition (metabolic acidosis), and the need for balloon-atrial septostomy were part of the preoperative data. Metabolic acidosis was defined with a pH level <7.2. Age at the arterial switch operation, total bypass time and total cross-clamp time, and postoperative intensive care unit stay were examined.

All tests were administered by a single examiner (J.C.) who did not review patient-related medical factors, including time of diagnosis, before conducting the evaluations.

General intelligence was assessed with the Columbia Mental Maturity Scale.¹¹ Receptive language was evaluated with a comprehension subtest from the Neuropsychological Assessment.¹² The executive function domain included a thorough evaluation of 5 principal components. Cognitive inhibition was assessed with the Animal Stroop Test¹³; behavioral inhibition was evaluated with the knock and tap subtest from the Neuropsychological Assessment¹²; working memory was measured with the digit span task from the Wechsler Intelligence Scale for Children 4th edition¹⁴ and with a spatial span task¹⁵; and cognitive flexibility was evaluated with the Dimensional Card Sorting Test,¹⁶ a well-known neuropsychological test for preschool children. Social cognition development was measured with 3 tests of Theory of Mind, which assessed children's comprehension of false belief.¹⁷ These tasks are commonly used in clinical settings and have age-standardized scores on the basis of scores of the general population. For these tests, children had to infer a character's false belief to correctly predict their behavior, beliefs, and knowledge (Appendix; available at www.jpeds.com).

Statistical Analyses

One-way ANOVA with post hoc testing (Tukey HSD [Honestly Significant Difference] test) for specific comparisons across groups was used to compare patients' results for continuous variables that were distributed normally. Non-parametric χ^2 tests were used for dichotomous variables. A discriminant function analysis was conducted to determine

the patient-specific factors that differentiated the prenatal from the postnatal group the most. Linear multiple regression analyses were used to compare both groups of patients according to time of diagnosis for continuous variables, and logistic regression analyses were used on dichotomous variables. Adjustments for socioeconomic status and parental educational level were applied to all models of regression. Values were considered significant when *P* value <.05. Statistical analyses were performed with Statistica software (version 6.1; StatSoft Inc, Maisons-Alfort, France).

Results

Sixty eligible children were identified in the database. Parents of 6 children declined to participate in the study, and two children were excluded because of developmental disorders not previously identified (autism spectrum disorder and severe language disability). Six families could not be contacted because of a change of address, and one child refused to cooperate with the administration of the tests. Therefore, 45 eligible children (75%) participated in the study. No significant differences were found between participants (n = 45) and non-participants (n = 15) for all medical-related variables (*P* > .05). Twenty-nine children had a prenatal diagnosis of TGA (64%), and 16 children did not (36%).

We compared children with and without a prenatal diagnosis for preoperative, intraoperative, and postoperative variables and demographic characteristics (Table I). The percentage of children who were currently using remedial school services (psychologist, language therapist, special school aids) is reported in Table I.

The two groups did not differ significantly in the incidence of any of the preoperative, intraoperative, and postoperative

Table I. Characteristics of children with TGA according to time of diagnosis

	Prenatal diagnosis (n = 29)	Postnatal diagnosis (n = 16)
Birth weight, g	3210 (449)	3280 (476)
Gestational age, weeks	38.57 (1.92)	39.54 (1.15)
Apgar score, 5 minutes	8.9 (1.1)	8.7 (1.8)
Associated diagnosis of VSD, %	31	31
Acidosis, %	3	18
Atrial septostomy, %	58	62
Age at surgery, days	7.5 (3.9)	6.6 (2.9)
Bypass time, minutes	131 (22)	138 (19)
Aortic clamp time, minutes	86.6 (15)	84 (11)
Intensive care unit stay, days	6.5 (5)	6.3 (3)
Family socioeconomic status*	2.1 (0.90)	1.69 (0.94)
Father's educational level†	3.3 (1.44)	2.9 (1.61)
Mother's educational level†	3.5 (1.57)	2.8 (1.75)
Children receiving remedial school services, %	45%	69%

Values are means (SD). Analyses were calculated by using the independent-sample *t* test and χ^2 tests. No significant differences were found for any of the variables.

*Socioeconomic status was scored according to the index from the French National Demographic Statistical Institute in a scale from 0 to 3, with a higher score indicating a higher socioeconomic status.

†Parental educational level was scored according to the French National Education Diploma classification (0 = primary school education; 1 = middle education; 2 = high school diploma; 3 = college undergraduate; 4 = college graduate/masters degree, and 5 = postgraduate/doctoral degree).

variables. Demographic characteristics, including the family's socioeconomic status and parental educational level, were higher in the prenatal group, but again without reaching statistical significance. However, the parametric *t* test used lacked sufficient power to detect significant differences in family's socioeconomic status and parental educational levels in both TGA subgroups. In addition, to further examine the possible patient-specific factors (medical and demographic) that may contribute the most to group differentiation (prenatal versus postnatal TGA), a discriminant function analysis was conducted. Results from this multivariate model indicate that only the presence of metabolic acidosis at birth significantly predicts group membership (Wilks Lambda test = 0.82; *P* = .04).

Table II shows neurocognitive mean scores of patients with TGA as a group, TGA according to time of diagnosis, and control subjects. Comparisons were made for the TGA group as a whole to the control group and for each TGA diagnosis subgroup (prenatal and postnatal) independently to the control group. Moreover, comparisons between prenatal-TGA and postnatal-TGA are also presented. All scores for the control group are in the reference range. When the TGA group, regardless of time of diagnosis, is compared with the control group, significant differences are observed for most cognitive domains. Children with TGA had significantly lower scores in response motor inhibition, made more errors, and had longer reaction times in the Stroop test. Performances in spatial working memory, cognitive flexibility, and all tests of social cognition are also significantly lower for the TGA group regardless of time of diagnosis. However, children with TGA as a group did not significantly differ from control subjects in IQ, verbal working memory, and receptive language scores.

When comparing children with a prenatal diagnosis alone with the control group, significant differences are limited to cognitive inhibition for reaction times and performance in one test of social cognition: theory of mind unexpected transfer. Conversely, in comparison with control values, children with a postnatal diagnosis of TGA performed significantly

lower in all executive functions (except response motor inhibition and verbal working memory) and in all social cognition tests. Furthermore, children in whom TGA was diagnosed before birth showed significantly better performances than children with a postnatal diagnosis in cognitive flexibility and in two tests of social cognition: unexpected contents and unexpected transfer theory of mind.

To determine the severity of deficits observed in both groups (prenatal- and postnatal-TGA), the percentage of children who obtained scores -2 SD below normal control values were compared. Scores for IQ, verbal working memory, and language were in the reference range for all children, regardless of time of diagnosis. However, in the executive function domain, children with a prenatal diagnosis, compared with children without, had significantly fewer scores -2 SD below normal values for cognitive inhibition for number of errors (10% in the prenatal group versus 56% in the postnatal group). Moreover, children in the prenatal group obtained significantly fewer scores -2 SD below normal values in two social cognition tasks: in appearance/reality task (20% versus 49%) and in unexpected content task (13% versus 72%).

We performed multivariate regression analyses to determine the possible influence of preoperative, intraoperative, and postoperative factors including time of TGA diagnosis on cognitive outcomes. All medical factors aforementioned with adjustments for socioeconomic status and parental educational levels were included in the analyses, with each cognitive variable as the dependent variable. Results show that prenatal diagnosis of TGA is significantly associated with better scores at cognitive flexibility and social cognition tests. Lower scores at spatial span were significantly associated with lower gestational age. Also, the presence of a VSD was significantly associated with fewer errors in the Stroop test.

Discussion

Neurocognitive deficits in children with a d-TGA after surgical correction continue to be reported despite great progress in

Table II. Neurocognitive outcomes of patients with TGA as a group, prenatal TGA and postnatal TGA diagnosis subgroups, and control subjects

Cognitive domain	Test	TGA (n = 45)	Prenatal diagnosis (n = 29)	Postnatal diagnosis (n = 16)	Control group (n = 45)
IQ	Columbia Mental Maturity Scale	113 (8.3)	114.5 (8.50)	112.4 (8.06)	116 (8.85)
Receptive language	NEPSY-Comprehension	12.4 (0.80)	12.65 (0.55)	12.25 (1.12)	12.5 (0.81)
Response motor inhibition	NEPSY-Knock and tap	24.25 (3.81)*	24.31 (2.46)	24.14 (5.82)	25.97 (2.12)
Cognitive inhibition	Stroop test (number of errors)	3.08 (3.02)*	2.41 (2.48)	4.31 (3.59)*	1.42 (1.48)
	Stroop test (reaction time)	82.42 (31.61)*	77.82 (28.05)*	90.74 (36.71)*	61.03 (20.53)
Verbal working memory	Digit span Weschler Intelligence Scales for Children IV	2.84 (2.49)	2.96 (2.48)	2.62 (2.57)	3.64 (2.55)
Spatial working memory	BEM-144 blocks	3.06 (2.12)*	3.62 (2.0)	2.06 (2.01)*	4 (2.03)
Cognitive flexibility	Dimensional Card Sorting Test	7.28 (2.86)*	8.10 (2.65)	5.64 (2.61)*†	8.66 (2.09)
Theory of mind 1	Appearance/reality distinction	2.02 (1.21)*	2.31 (1.03)	1.50 (1.36)*	2.68 (0.55)
Theory of mind 2	Theory of mind—unexpected contents	1.91 (1.23)*	2.34 (0.97)	1.12 (1.31)*†	2.68 (0.59)
Theory of mind 3	Theory of mind—unexpected transfer	0.95 (1.27)*	1.31 (1.33)*	0.31 (0.87)*†	2.15 (1.24)

NEPSY, a developmental neuropsychological assessment; BEM-144, battery of memory efficiency 144 blocks (batterie d'efficience mnésique). Mean scores with SD in parentheses.

**P* < .05 for comparisons in each group of patients with control subjects.

†*P* < .05 for comparisons between prenatal-TGA and postnatal TGA.

surgical management. Children with ductal-dependent lesions are at risk of ductal closure and therefore at high risk of acidosis, hypoxemia, and hypoxic-ischemic injury.¹⁸ Several studies have demonstrated an association between prenatal diagnosis of congenital heart disease (CHD), including TGA, and a significant decrease in preoperative morbidity.^{2,3,19} It has been argued that prenatal diagnosis of cyanotic cardiac defects allows for optimal management, such as planned delivery at a specialized cardiac center, prompt administration of prostaglandin, and balloon atrial septostomy when required. Prenatal diagnosis of CHD has been related to a minimized risk of metabolic acidosis and perhaps prevention of cerebral damage.²⁰ Potential long-term benefits of prenatal diagnosis on cognitive development have never been reported in children with TGA after the first year of life.⁴

Our results showed that time of diagnosis was not significantly related to medical or demographic variables when each variable was taken independently in between-group comparisons. However, when all patients' characteristics, including preoperative, intraoperative, and postoperative factors were analyzed simultaneously in a multivariate model, presence of preoperative acidosis significantly predicted group membership. The percentage of children with a postnatal diagnosis of TGA with a pH level <7.2 was 18%, compared with 3% in the prenatal group. In addition, children with a prenatal diagnosis obtained significantly better scores in 3 of the measures administered when compared with the postnatal group. They obtained significantly higher scores in cognitive flexibility and in 2 of 3 tests of theory of mind (social cognition). Furthermore, children with a prenatal diagnosis significantly differ from control subjects only for cognitive inhibition capacities and one-third tests of theory of mind. In contrast, children with a postnatal diagnosis demonstrated significantly worse performance in all tests except IQ, language, response motor inhibition, and verbal working memory. In addition, a higher percentage of children with a postnatal diagnosis had scores below -2 SD on executive and social cognition tests.

The effect of prenatal diagnosis on long-term cognitive outcomes can provide an ideal opportunity to determine the potential influence of preoperative factors, including timely medical management, on children's development. This population had a low incidence of co-existing anomalies including genetic syndromes, underwent corrective surgery at a very early age, and usually had normal cardiac function after the operation. The only earlier study on development in children with TGA according to time of diagnosis did not find significant differences in outcomes with the Bailey Scales of infant development at 1 year of age.⁴ In that study, however, children with a prenatal diagnosis were less likely to have Psychomotor index scores at least 2 SD below normative values, even when this difference did not reach statistical significance. Only 7% of the children had a prenatal diagnosis of TGA. In our study, 64% of the children had a prenatal diagnosis of their malformation, which allowed us to compare more proportionally equivalent groups of children born during a limited and recent period (2003-2005). Furthermore, children who are at risk for poor cognitive development

may not be identified on the basis of 1-year test scores.⁶ This particularly applies for complex cognitive function, which is known to have progressive development throughout early childhood. It has been shown that children with TGA may be vulnerable to diminished executive function and may be at risk for impairments of social cognition.¹⁰ Delays in diagnosis may expose these children to a higher prevalence of these deficits. In our study, children with a postnatal diagnosis exhibited generally more severe deficits, because a higher proportion obtained scores -2 SD below control values. More important, children with a prenatal diagnosis displayed only specific impairments in one executive domain, namely, cognitive inhibition capacities. This shows that all executive components are not compromised and that deficits may be limited for this group.

Executive function and social cognition are known to have a great influence on school achievement and social adaptation. These core components of cognition are necessary to produce goal-directed behaviors and to develop the ability to understand other people's mental states and emotions. These abilities involve the protracted development of prefrontal brain structures.^{21,22} Recent research shows that early brain insult during the first months of life is strongly related to cognitive long-term sequelae in a variety of pediatric populations.²³ During early brain development, including the prenatal period, processes such as synaptogenesis, dendritization, and myelination, which are critical for brain connectivity and functional networks, are highly active.²⁴ Early insults, including hypoxic-ischemic moderate injuries, may potentially lead to disruption of these processes that can affect optimal future maturation.²³ Executive function appears to be highly compromised in the long-term when a very early brain insult has occurred, supporting the concept of early brain vulnerability.²³ Moreover, prefrontal brain structures that play a key role in the development of these skills have been described as highly sensitive to lack of oxygen supply.²⁵ The degree to which deficits are observable may also depend on the early onset of adverse oxygen-related risk. This may be the case for neonates with TGA who present a risk for hemodynamic instability and hypoxic-ischemic injury, especially when the diagnosis is delayed. In this study, higher-order cognitive skills appear to be affected in all children with TGA. However, the extent to which these deficits can be defined as severe and affecting broader and more numerous domains is modulated by a prompt diagnosis of TGA. Furthermore, early white matter abnormalities recently have been related to executive disfunctions in preschool children born preterm.²⁶ Similar cerebral anomalies have been found in children with TGA,²⁷ the deficits of which may resemble those found in preterm children.

Several limitations should be considered when interpreting this study. We studied a single cardiac defect successfully corrected in the neonatal period; therefore our results cannot be generalized to all children with CHD. Also, variability in preoperative, intraoperative, and postoperative factors may differ across centers, and results may only be applicable for children receiving similar treatment. Furthermore, although

acidosis was more common in children with a postnatal diagnosis, only 4 of 45 children had a pH level <7.2. Finally, we do not know whether these deficits reflect a maturational lag or a permanent impairment. Longitudinal research is ongoing to determine how these deficits evolve as children get older and the potential association of these deficits to time of diagnosis with time.

Higher-order cognitive skills such as executive function and social cognition reasoning appear to be impaired in patients with worse outcomes for children with a postnatal diagnosis of TGA. Longitudinal follow-up is necessary to determine long-term outcomes in this vulnerable population. ■

We thank all the parents and children for their participation and all teachers for their collaboration in the control group recruitment. We also thank Philippe Bonnet and Denis Corroyer for their statistical support.

Submitted for publication Jul 29, 2011; last revision received Nov 11, 2011; accepted Dec 20, 2011.

Reprint requests: Dr Nathalie Angeard, Institut de Psychologie, Inserm U663, Paris Descartes University, Department of Developmental Neuropsychology, 71 Avenue Edouard Vaillant, 92774 Boulogne-Billancourt Cedex, Paris, France. E-mail: nathalie.angeard@parisdescartes.fr

References

- Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger LK. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999;83:1649-53.
- Fuchs IB, Müller H, Abdul-Khaliq H, Harder T, Dudenhausen JW. Immediate and long term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:38-43.
- Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermon L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916-8.
- Bartlett J, Wypij D, Bellinger DC, Rappaport L, Heffner L, Jonas R, et al. Effects of prenatal diagnosis on outcomes in D-transposition of the great arteries. *Pediatrics* 2004;113:335-40.
- Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, Donath S, Hunt R, Galea M, et al. A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease. *Pediatrics* 2010;125:818-27.
- McGrath E, Wypij D, Rappaport LA, Newburger JW, Bellinger DC. Prediction of IQ and achievement at age 8 years from neurodevelopmental status at age 1 year in children with D-transposition of the great arteries. *Pediatrics* 2004;114:572-6.
- Bellinger D, Wypij D, du Plessis A, Rappaport L, Jonas R, Wernovsky G, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston circulatory arrest trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1385-96.
- Bellinger D. Are children with congenital cardiac malformations at increased risks of deficits in social cognition? *Cardiol Young* 2008;18:3-9.
- Bellinger DC, Newburger JW. Neuropsychological, psychosocial, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 2010;29:87-92.
- Calderon J, Bonnet D, Courtin C, Concordet S, Plumet M-H, Angeard N. Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:1139-44.
- Burgemeister L, Blum H, Lorge I. Columbia Mental Maturity Scale. New York: Psychological Corporation; 1972.
- Korkman M, Kirk U, Kamps S. NEPSY: a developmental neuropsychological assessment manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1998.
- Wright I, Waterman M, Prescott H, Murdoch-Eaton D. A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical developmental trends. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:561-75.
- Wechsler D. Manual of Wechsler Intelligence Scale for Children. 4th ed. New York: Psychological Corporation; 2003.
- Berch DB, Krikorian R, Huha EM. The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain Cogn* 1998;38:317-38.
- Zelazo PD, Carter A, Reznick JS, Frye D. Early development of executive function: a problem-solving framework. *Rev Gen Psychol* 1997;1:198-226.
- Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representations and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 1983;13:103-28.
- Ballweg JA, Wernovsky G, Gaynor JW. Neurodevelopmental outcomes following congenital heart surgery. *Pediatr Cardiol* 2007;28:126-33.
- Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, Lefebvre S, Chen J, Gersony W, et al. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol* 2010;31:587-97.
- Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock J, Brennel J, Copel G, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects pre-operative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:798-803.
- Diamond A, Barnett W, Thomas J, Munro S. Preschool program improves cognitive control. *Science* 2007;318:1387-8.
- Carlson S, Moses L, Breton C. How specific is the relation between executive function and theory of mind? Contributions of inhibitory control and working memory. *Infant Child Dev* 2002;11:73-92.
- Anderson V, Spencer-Smith M, Coleman L, Anderson P, Williams J, Greenham M, et al. Children's executive functions: are they poorer after very early brain insult. *Neuropsychologia* 2010;48:2041-50.
- De Luca S, Anderson W, Buchanan J, Proffitt T, Mahoney K, Mahoni K, et al. Normative data from the CANTAB: Development of executive function over the lifespan. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:242-54.
- Hövels-Gurich H, Konrad K, Skorzinski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer B, Seghaye M. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1425-30.
- Woodward L, Clark C, Pritchard V, Anderson P, Inder T. Neonatal white matter abnormalities predict global executive function impairment in children born very preterm. *Dev Neuropsychol* 2011;36:22-41.
- Licht D, Shera D, Clancy R, Wernovsky G, Montenegro L, Nicolson S, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital cardiac defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:529-37.

Appendix

The Columbia Mental Maturity Scale¹¹ is an individually administered test designed to assess the general reasoning ability of children between the ages of 3 and 9 years. This test includes 100 pictorial and figural classification items arranged in levels of complexity. It evaluates general non-verbal intellectual abilities. Raw scores are converted to a standard IQ with a mean of 100 and a SD of 15.

Each subtest of the developmental neuropsychological assessment (NEPSY) assesses a specific neuropsychological domain for children from 3 to 12 years old. The Language Comprehension Subtest assesses receptive language through the comprehension of verbal instructions, with gradual increasing syntactic complexity. Reliability ranges from 0.73 to 0.89. The Knock and Tap Subtest assesses the capacity to control motor actions in response to a contradictory visual stimulus. The child learns a pattern of motor sequences and has to inhibit the automatic tendency to imitate the experimenter's contradictory motor actions. Validity studies show that there is a weak correlation between the executive function subtests of the NEPSY and tests of general intelligence. NEPSY is commonly used in clinical populations, including children with a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. Subtests of executive functions have been described as good predictors of attention and hyperactivity disorders.

The Animal Stroop test¹³ is used to assess cognitive inhibition capacities in young children from 3 years old. It consists of a pictorial version of the Stroop task, and it does not require reading abilities. It was designed to be sensitive to individual and age-related differences in impulse control and visual interference sensitivity. Visual stimuli (4 exemplar images of animals) are congruent in the first condition, neutral in the second condition and then incongruent in the third condition, in which each animal's head is substituted with another animal's head. Interference is elicited from the well-documented preferential processing of facial information over body information. Children are required to name the body and inhibit a preferred response on the basis of the identification of the animal's head. Scores are given for Reactions Times and the number of errors committed. Validity studies of populations with frontal lobe epilepsy,

traumatic brain injury, or attention-deficit/hyperactivity disorder support this task as a sensitive measure of cognitive inhibition.

Digit Span is a subtest from the Wechsler Scales 4th edition.¹⁴ It measures verbal working memory skills: retaining and manipulating information for a short time. It includes two parts: forward and backward. The forward part requires the child to repeat numbers as they were stated by the experimenter, whereas the backward part requires the child to repeat in the reverse order as they were stated. When scores in the forward part are within the reference range, Digit Span backward is taken as the reference for verbal working memory. In the spatial span task,¹⁵ analogous to the verbal working memory task, the stimuli are visual (a set of small squares randomly positioned). Children reproduce a sequence of squares locations in the same order as they saw it and then backward.

The Dimensional Card Sorting Test¹⁶ is a widely used measure of cognitive flexibility capacities in young children. Children are required to sort a series of bivalent cards, first according to one dimension (eg, shape), then according to the other (eg, color), and finally a combination of trials with rapid switches in dimensions. Performances progressively increase between 4 and 6 years and are commonly impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, prefrontal cortical damage, and autism.

Theory of Mind¹⁷ was used to measure social cognition. Three standardized false belief tasks were used to test children's ability to attribute thoughts and intentions to others that differ from their own. They assess the ability to consider mental states as a cause for explaining behavior in others. Appearance/reality distinction, unexpected contents, and unexpected transfer measure the capacity to understand another person's mistaken belief on a situation in which the child knows the final outcome, but the character does not. Developmental studies show that these 3 tasks strongly correlate in both, typical and atypical populations. Children younger than 4 years old typically fail these tests by attributing their own egocentric perspective to the character. Deficits in theory of mind understanding are common in children with autism, and they refer to difficulties to determine the intentions of others, a lack of understanding of how their behavior affects others, and problems with social reciprocity.

Etude 5:

Recours aux prises en charges neurodéveloppementales chez les enfants ayant une transposition des gros vaisseaux

Use of Early Remedial Services in Children with Transposition of the Great Arteries

Calderon, J., Bonnet, D., Pinabiaux, C., Jambaqué, I., Angeard, N.

The Journal of Pediatrics, 2013

Présentation de l'étude 5

Les cardiopathies congénitales constituent la première cause de malformations pédiatriques (1% des naissances vivantes). Grâce aux progrès en cardiologie pédiatrique et en chirurgie cardiaque, le pourcentage d'adolescents et d'adultes avec une cardiopathie dépasse aujourd'hui celui des enfants, traduisant ainsi des réussites considérables en matière d'augmentation de la survie et de réduction des morbidités dans cette population. Néanmoins, les dysfonctionnements neurocognitifs couramment rapportés constituent une des principales morbidités résiduelles et un problème de santé publique dans le suivi et la prise en charge de ces patients. Les différentes études que nous avons menées dans cette population pédiatrique indiquent que le domaine des FE est particulièrement vulnérable, pouvant se traduire par des conséquences négatives dans les processus d'apprentissage et plus largement dans le comportement de l'enfant. Très peu d'études ont recensé l'impact de telles difficultés sur le recours à des prises en charge médicales, paramédicales et/ou éducatives chez ces patients, bien que cela constitue une priorité dans leur suivi intégral.

Cette étude vise à répondre à une interrogation clinique concernant le recours à un suivi neurodéveloppemental chez ces enfants. L'objectif de cette recherche est de caractériser la prévalence des prises en charge médicales, paramédicales (neurologie, psychiatrie, psychologie, orthophonie, psychomotricité) et éducatives des enfants avec une TGV à l'âge préscolaire. Plus précisément, nous nous intéressons aux facteurs cognitifs (dysfonctionnements exécutifs), médicaux (diagnostic prénatal) et socio-démographiques (niveaux socio-économiques et genre de l'enfant) qui pourraient être associés à ces prises en charge. Enfin, cette recherche vise à mieux comprendre l'association entre l'étendue et la sévérité des difficultés exécutives dans les différentes composantes étudiées (inhibition, mémoire de travail et flexibilité cognitive) et le recours à une aide rééducative. Afin de répondre à ces interrogations, nous avons comparé les résultats cognitifs et les caractéristiques cliniques et démographiques des 45 enfants avec une TGV inclus dans notre étude longitudinale au premier temps d'évaluation (moyenne d'âge de 5 ans).

Use of Early Remedial Services in Children with Transposition of the Great Arteries

Johanna Calderon, MS¹, Damien Bonnet, MD, PhD², Charlotte Pinabiaux, PhD¹, Isabelle Jambaqué, PhD¹, and Nathalie Angeard, PhD¹

Objectives To characterize the prevalence of use of early remedial services and its associated demographic, medical, and cognitive factors in children aged 4-6 years with corrected transposition of the great arteries (TGA). **Study design** This was a prospective study of neurocognitive outcomes after TGA. Children underwent formal neuropsychological testing including general intelligence and a comprehensive battery of executive functions (EF) including motor and interference control, short-term memory, and working memory as well as cognitive flexibility. Parental reports on the children's behavior and EF were also evaluated. Demographic factors and preoperative, intraoperative, and postoperative factors as well as cognitive factors were examined according to the current use of remediation. **Results** Forty-five patients (67% male) and their parents participated in this study. Twenty-four (53%) patients were receiving remedial services. Male sex, a postnatal diagnosis of TGA, and a longer postoperative intensive care unit stay were significantly associated with use of remediation. Children receiving remediation had lower EF scores, had more severe EF deficits as observed by formal testing, and were rated as having more behavioral daily life difficulties. However, in the group without remediation, 13 children (43%) also displayed EF deficits rated as moderate to severe. **Conclusions** Demographic and medical factors could help identify children at higher risk for neurocognitive delays. Evaluation of executive functioning from an early age may influence referral for remediation. (*J Pediatr* 2013; ■: ■-■).

Progress in survival rates and physical outcomes has led to the important recognition of neurobehavioral and cognitive impairments for children with congenital heart disease (CHD). The most recent studies suggest the presence of a distinctive neurodevelopmental pattern of dysfunction including mild motor deficits, impaired social interaction and communication skills, inattention, and deficits in executive functions (EF).¹⁻⁴ These impairments can have detrimental repercussions on academic achievement, psychosocial development, and ultimately quality of life.¹ It has been reported that nearly one-half of school-aged children with CHD were receiving some form of educational service⁵ and that 65% of adolescents with transposition of the great arteries (TGA) had a frequent history of special services use.⁶ However, very few studies have addressed this question systematically, and only 1 study focused on the pattern and characteristics of remedial service use, with only 23% benefiting from services.⁷

The prevalence and predictors of the use of remediation use at an earlier age where cognitive and behavioral impairments are emerging such as during the preschool years remain unknown. Children with CHD including TGA display significant behavioral and EF dysfunction^{2-4,8} observable even before entry to primary school.⁹ A high prevalence of hyperactivity/impulsivity symptoms consistent with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)⁵ has also been reported. EF including motor and interference control, short-term memory, and working memory as well as cognitive flexibility undergo crucial improvements in the preschool period and are important precursors of children's behavioral and social adaptation.¹⁰⁻¹² These higher-order cognitive skills are strong predictors of later academic achievement including verbal and math learning in children.¹⁰⁻¹⁷ It has been shown that early interventions in children with cognitive disability promote greater achievement.¹⁸ The aim of this study was to characterize the prevalence of use of remedial services and associated factors in children with TGA. We sought to determine the association of demographic and pre-, intra-, and postoperative factors as well as cognitive outcomes to the use of early remedial services.

Methods

All neonates born with TGA between 2003 and 2005 and operated at the referral center for complex congenital heart malformations, Necker Children's Hospital

ADHD	Attention-deficit hyperactivity disorder
CHD	Congenital heart disease
EF	Executive functions
ICU	Intensive care unit
NEPSY	Developmental Neuropsychological Assessment
TGA	Transposition of the great arteries

From the ¹Inserm U663, Paris, France; University Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Necker Hospital; and ²Referral Center for Complex Congenital Cardiac Malformations, University Paris Descartes, Paris, France

Supported by the Association pour la Recherche en Cardiologie du Foetus à l'Adulte (Association for Research in Cardiology from Fetus to Adults), Necker Children's Hospital, Paris, France. J.C. is supported by a university PhD fellowship. The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2013 Mosby Inc. All rights reserved. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.065>

(Paris, France), were screened for participation in a single center prospective study of neurocognitive outcomes. Patients meeting inclusion criteria received a diagnosis of TGA with intact ventricular septum or ventricular septal defect and underwent a neonatal arterial switch operation under continuous full-flow cardiopulmonary bypass. Neonates with associated genetic syndromes (including 22q11 deletion), associated extra-cardiac pathologies or cardiovascular anomalies requiring aortic arch reconstruction, and the use of deep hypothermic circulatory arrest or additional open surgical procedures as well as neonates with a birth weight less than 2.5 kg were excluded. Children whose native language was not French and/or who were living outside the Paris area at the time of enrollment were also excluded from participation. Data from a control group of same aged children ($n = 45$) living in the same geographic area was used as a reference to compare the prevalence of remedial service use.

The institutional ethics committee of Necker Children's Hospital approved the protocol and informed consent. Eligible families were contacted by a letter explaining the aim of the study with telephone follow-up to further explain the protocol. Families who agreed to participate were scheduled for a 2 to 2.5-hour visit at the hospital, and written informed consent was obtained from the parent(s) and the child. A cognitive evaluation was performed on all children by a trained neurodevelopmental psychologist who did not review medical records before conducting the neuropsychological battery.

Cognitive assessment included a nonverbal IQ evaluation using the Columbia Mental Maturity Scale.¹⁹ Motor control was assessed with the knock and tap subtest from the Developmental Neuropsychological Assessment (NEPSY)²⁰; interference control and impulse control were measured with the Animal Stroop test,²¹ a pictorial version of the Stroop task that does not require reading abilities. This test provides an evaluation of interference sensitivity and control of attention expressed by reaction times as well as an evaluation of cognitive impulse control skills expressed by the total number of incorrect responses. Verbal short-term memory and verbal working memory were assessed with the forward and backwards digit span subtests from the *Wechsler Intelligence Scale for Children-fourth edition*.²² Spatial immediate memory and spatial working memory were assessed with the spatial span task.²³ In this test, analogous to the verbal working memory task, the stimuli are visual (a set of small squares randomly positioned). Children reproduce a sequence of squares locations in the same order as they saw it and then backwards. Finally, cognitive flexibility was evaluated with the Dimensional Card Sorting Test,²⁴ a well-known neuropsychological test for preschool children. Normative values for all tests were obtained from national standardizations and previous references published.^{2,9,21} Parental reports on the children's behavior and EF were obtained using the Behavior Rating Inventory of Executive Function-preschool and school-age versions²⁵ for children between 4 and 6 years 11 months. For this scale we analyzed the global executive composite

score, a T score (expected mean = 50; SD = 10) with a higher T score indicating greater impairment (**Appendix**; available at www.jpeds.com).

Information regarding remedial services use was gathered through parental reports during the visits. A short written survey with a multiple-choice format was used to collect diverse data regarding health status, demographic variables, and developmental information including current remedial service use. Patient's medical records were reviewed for potential risk factors associated with cognitive deficits and remedial service use. Preoperative medical factors included pre- vs postnatal diagnosis of TGA, presence or absence of a ventricular septal defect, birth weight, gestational age, Apgar score at 5 minutes, hemodynamic condition (metabolic acidosis defined with a pH level <7.2), and the need for balloon-atrial septostomy. Age at the arterial switch operation, total bypass time and total cross-clamp time, and postoperative intensive care unit (ICU) stay duration were also examined. Demographic variables including sex, age at evaluation, family socioeconomic status, and parental educational levels were also recorded.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed with Statistica software (v. 9.1; StatSoft Inc, Maisons-Alfort, France). Descriptive results are presented with means (SD) and proportions in each group. Demographic and medical variables were compared between groups by using χ^2 tests for categorical variables and ANOVA for numerical variables. Differences in cognitive scores were assessed using ANOVA with post-hoc testing (Tukey Honestly Significant Difference Test) for specific comparisons across groups for all continuous variables. Multivariate logistic regression analyses including separate analyses with demographic and medical variables were performed to identify significant predictors of remedial service use. Scores in each EF subtest were compared with normative values and deficits were described according to their severity as "mild" (-1 SD) or "moderate to severe" (-2 SD or below). The total number of mild and moderate to severe deficits were calculated for each individual, each one ranging from 0 = no deficits to 8 = deficits in all EF subtests. Mean numbers of mild and moderate to severe deficits were then calculated for the groups (with and without remediation), and Poisson regression analyses were used for comparisons between the groups. Multiple logistic regression analyses were used to determine significant determinants (medical and demographic) once the severity of EF deficits was adjusted. A P value of .05 was considered significant.

Results

A total of 60 eligible children born between 2003 and 2005 were identified in the database. Six families could not be contacted because of a change of address. Fifty-four families were contacted for enrollment in a single-center prospective study of neurocognitive outcomes. Parents of 6 children declined

participation in the study, 2 children were excluded due to developmental disorders not previously identified (autism spectrum disorder and severe language disability), and 1 child refused to cooperate with the administration of the tests. Forty-five children participated in the study (mean age = 5 years; SD = 4 months, 30 [67%] males and 15 [33%] females). No significant differences were found between participants and nonparticipants for all medical related variables (all $P > .05$).

Twenty-four (53%) children with TGA were receiving at least 1 remedial service. Among children using remedial services ($n = 24$), 15 (62%) were receiving special educational support, 10 (42%) were using speech and language therapy, 9 (37%) psychology/psychiatry therapy, 4 (17%) occupational therapy, and 2 (8%) were followed-up by a pediatric neurologist.

No significant differences between the groups were found regarding children's age ($t[43] = 0.04$; $P = .96$), parental socioeconomic status ($t[43] = 0.02$; $P = .98$), or parental educational levels (father's [$t\{43\} = 0.63$; $P = .53$]; mother's [$t\{43\} = 0.81$; $P = .42$]). The proportion of males and females significantly differed between the groups ($\chi^2 [1] = 3.61$; $P = .05$). A logistic regression analysis model including all demographic variables confirmed sex as the only significant demographic predictor for the use of remedial services (Walds $\chi^2 [df = 1] = 4.15$; $P = .04$). Results are summarized in **Table I**. The prevalence of children with TGA using services (53%) was significantly higher than that observed in a reference control group of same-aged children (18%) ($\chi^2 [1] = 12.41$; $P = .0004$) in which the majority were also boys (75%). The results concerning medical related variables are presented in **Table II**.

In our sample, 29 (64%) children were prenatally diagnosed with TGA against 16 (36%) who were diagnosed after birth. All children with prenatal diagnosis were delivered on site; the median age at admission for those diagnosed postnatally was 16 hours. As shown in **Table II**, results indicated that the proportion of children prenatally diagnosed was significantly higher in the group without remedial services ($\chi^2 [1] = 4.68$; $P = .03$). Moreover, ICU stay was significantly longer for the group with remedial services (Wald $\chi^2 [1] = 3.48$; $P = .05$). No other significant differences were found. A logistic regression analysis model including all categorical and numerical medical factors revealed that postnatal diagnosis of TGA and ICU stay significantly predicted the use of remedial services in this cohort (Wald $\chi^2 [1] = 5.53$; $P = .01$ and Wald $\chi^2 [1] = 3.88$; $P = .04$).

Formal Testing

ANOVA with post hoc testing (Tukey Honestly Significant Difference Test) for specific comparisons including all cognitive variables showed that children with TGA who were using remedial services had significantly lower scores in motor control ($P = .04$), short-term spatial memory ($P = .03$), spatial working memory ($P = .01$), and cognitive flexibility ($P = .04$; **Table III**).

Table I. Group characteristics regarding sociodemographic variables

	Remedial service (n = 24)	No remedial service (n = 21)
Sex, % males	19 (79%)*	11 (52%)
Age, m (SD)	5.47 (0.93)	5.49 (1.18)
SES, m (SD) [†]	1.96 (0.95)	1.95 (0.90)
Father's educational level, m (SD) [‡]	3.3 (1.60)	3.0 (1.39)
Mother's educational level, m (SD) [‡]	3.5 (1.61)	3.0 (1.72)

SES, socioeconomic status.

Values are n (%) and means (SD).

* $P < .05$ for comparisons between patients with and without remedial services. Analyses were calculated by using one-way ANOVAs and χ^2 tests.

[†]Socioeconomic status was scored according to the index from the French National Demographic Statistical Institute in a scale from 0-3, with a higher score indicating a higher socioeconomic status.

[‡]Parental educational level was scored according to the French National Education Diploma classification (0 = primary school education; 1 = middle education; 2 = high school diploma; 3 = college undergraduate; 4 = college graduate/masters degree, and 5 = postgraduate/doctoral degree).

More specifically, according to type of remediation, lower scores on motor control (Wald $\chi^2 [1] = 0.04$), interference control (Wald $\chi^2 [1] = 0.009$), short-term verbal (Wald $\chi^2 [1] = 0.04$), and spatial memory (Wald $\chi^2 [1] = 0.05$) were significantly associated with the use of special educational support. No other significant association with other types of remediation (language therapy, psychology/psychiatry therapy, occupational therapy, and neurologic follow-up) was found ($P > .05$).

As deficits in EF are rarely isolated and their potential accumulation may suggest a higher cognitive risk, we sought to determine if the mean number of executive deficits across the 8 EF components differed between the groups with and without remediation. As shown in **Table III**, children with TGA who were receiving remedial services did not have more cumulated mild EF deficits than those who had no current remedial service (Walds $\chi^2 [1] = 0.63$; $P = .42$). However, when compared on moderate to severe deficits, children currently using remedial services had significantly more cumulated EF deficits than children who were not using

Table II. Pre-, intra-, and postoperative factors according to remedial services use

	Remedial service (n = 24)	No remedial service (n = 21)
Prenatal diagnosis, n (%)	12 (50%)*	17 (81%)
Birth weight, kg	3.25 (0.49)	3.23 (0.42)
Gestational age, wk	39.1 (1.89)	38.7 (1.64)
Apgar score, 5 min	8.5 (1.75)	9.2 (0.85)
Associated VSD, n (%)	6 (30%)	8 (38%)
Acidosis, n (%)	2 (10%)	2 (10%)
Atrial septostomy, n (%)	14 (70%)	13 (62%)
Age at surgery, d	6.4 (3.39)	8.05 (3.70)
Bypass time, min	128.65 (23.26)	131.76 (19.63)
Aortic clamp time, min	84.1 (16.01)	86.3 (11.53)
ICU stay, d	7.25 (5.68)*	5.76 (2.77)

VSD, ventricular septal defect.

One-way ANOVA and χ^2 were used to determine significant differences between groups with and without remedial services for medical related variables.

* $P < .05$ for comparisons between patients with and without remedial services.

Table III. Cognitive scores and total number of EF deficits according to the use of remedial services

Cognitive domain	Cognitive test	Remedial service (n = 24)	No remedial service (n = 21)
		Mean (SD)	Mean (SD)
IQ	Columbia Mental Maturity Scale	110.3 (7.15)	111.9 (8.89)
Motor control	NEPSY-Knock/Tap	23 (4.49)*	25 (2.30)
Interference control	Stroop test (reaction time)	84.1 (32.54)	80.49 (31.20)
Impulse control	Stroop test (number of errors)	3.54 (3.68)	2.57 (2.01)
Short-term verbal memory	Digit span forward WISC-IV	5.45 (2.02)	5.47 (1.50)
Verbal working memory	Digit span backwards WISC-IV	2.50 (2.73)	3.23 (2.18)
Short-term spatial memory	BEM-144 spatial span forward	4.08 (1.24)*	4.90 (1.33)
Spatial working memory	BEM-144 spatial span backwards	2.33 (2.03)*	3.90 (1.94)
Cognitive flexibility	DCST	6.45 (3.18)*	8.2 (2.19)
Total mean number of EF mild deficits (−1 SD) (0-8)	-	1.8 (1.16)	1.5 (1.03)
Total mean number of EF moderate to severe deficits (−2 SD or below) (0-8)	-	2.4 (2.06)*	1.09 (1.44)

BEM-144, battery of memory efficiency 144 blocks; DCST, Dimensional Card Sorting Test; WISC-IV, Wechsler Intelligence Scale for Children-fourth edition. Mean scores with SD in parentheses.

* $P < .05$ for comparisons between patients with and without remedial services.

any remediation (Wald $\chi^2 [1] = 10.81$; $P = .001$). Moreover, despite the fact that deficits below -2 SD were less numerous in the group without remediation, analyses revealed that among these 21 children, 13 (43%) had at least 1 moderate to severe EF deficit.

Finally, to determine if the factors associated with the remediation use remained significant once the severity of EF deficits was controlled, we conducted a multiple logistic regression analysis with adjustment for the severity of the EF dysfunction (number of deficits below -2 SD). We included in this model all variables that were significantly associated with the use of remediation services (sex, postnatal diagnosis of TGA, and postoperative ICU stay). Analyses revealed that for children with similar severity of EF deficits, those who were diagnosed after birth still had a significantly higher prevalence of remediation use (Wald $\chi^2 [1] = 3.84$; $P = .04$). The significant effects of other factors did not remain once the severity of EF deficits was controlled.

The findings on the Behavior Rating Inventory of Executive Function reported a significantly higher general executive composite score indicating greater impairment for children with TGA currently receiving remedial services ($m = 54.75$; $SD = 11.62$) compared with those without current remediation ($m = 47.42$; $SD = 10.49$) ($F[1,39] = 6.28$; $P = .01$). In addition, the proportion of children in the whole cohort with scores greater than the cut-off for clinical concern (60) was 18%. Among children in the clinical concern range, 4 out of 8 were not currently receiving remediation. Parents of children receiving special educational support and psychology/psychiatric therapy reported significantly more behavior and EF impairments ($F[1,39] = 6.41$; $P = .01$; $F[1,39] = 25.2$; $P = .00001$).

Discussion

Our results show that 53% of the children in our cohort received at least 1 remedial service. This percentage was significantly higher than that observed in a same-aged control group recruited in the same geographic area (18%). In the

Boston Circulatory Arrest Trial,⁸ more than one-third of children with TGA aged 4-8 years were evaluated by a speech pathologist, one-sixth by an occupational therapist, and less than 10% by a psychiatrist and by a physical therapist. No information regarding associated patient-related factors to the use of these services was provided.⁸ Our proportion using remediation at a mean age of 5 is higher than the proportion reported in children with various types of CHD aged 8 (23%).⁷ In this later study, the majority of developmentally delayed children were not receiving any resource support. In France, systematic general pediatric and developmental examinations of all preschool children before the transition to primary school may help refer children with important delays (eg, language or psychomotor) with or without EF dysfunction. However, mild deficits and specific impairments in attention and EF, when not associated with other disabilities, can easily go undetected.

Our results demonstrate that male sex was significantly associated with remedial service use. Boys with CHD have been reported to be twice as likely to exhibit neurologic abnormalities on examination as well as poorer fine motor skills. They were at significantly greater risk for dependency in functional daily tasks (self care, age-appropriate communication skills, problem solving tasks).²⁶ Evidence of a male disadvantage has been reported in preterm infants²⁷ and in very low birth weight preterm male neonates who presented worse neurologic outcomes and higher rates of abnormal neurodevelopment compared with female neonates.²⁸ However, it is worth noting that the majority of children requiring remediation in the reference group in Paris region are also boys (75%) suggesting that the gender difference in the CHD population may perhaps only reflect the fact that males are generally more likely to require these services.

Data from this study also demonstrate that a postnatal diagnosis of TGA and longer postoperative ICU stay are significantly associated with the use of remediation. These results support previous findings indicating a beneficial impact of prenatal diagnosis of TGA on neurocognitive results.^{9,29} Delayed diagnosis of the cardiac condition may

be a surrogate for vulnerability as children diagnosed after birth display more adverse neonatal risk factors²⁹ including a higher incidence of preoperative acidosis.⁹

In our sample, children who were receiving remedial services had significantly worse scores on motor control, spatial short-term, and working memory, as well as on cognitive flexibility. More specifically, motor and interference control, short-term verbal memory, and spatial memory were significantly associated with special educational support use, suggesting a relationship between EF vulnerability and general early learning difficulties. Moreover, parental reports on children's everyday behavioral and EF difficulties were also found to be significantly associated with remediation use. In typical early childhood, difficulty with self-regulation and delay in EF maturation (rather than general intelligence levels) are main causes of lack of school readiness.³⁰ Children with TGA who display EF impairments may encounter difficulties in various aspects of academic and daily life including problem solving, retaining pertinent information, focusing attention, shifting between alternatives, and carrying out step-by-step processes. Our analyses revealed a significant effect of cumulating multiple moderate to severe deficits in EF on receiving developmental remediation. However, not receiving rehabilitation or educational services does not necessarily reflect an absence of dysfunction as 13 children in the group without remediation still presented at least one important EF deficit.

A scientific statement from the American Heart Association categorized children requiring open-heart surgery at high risk for developmental disorders or disabilities and recommended that they should be referred for formal developmental and medical evaluations at key stages where important transitions are made such as school-age and adolescence.⁴ Evaluations should ideally also include early identification of specific behavioral and executive impairments that may have a direct impact on the onset of interventions for these patients. Parental reports and formal assessments of these domains before primary school entry have demonstrated to be good indicators of further learning and adaptation disabilities and therefore should be considered when evaluating young children with CHD. It has been demonstrated that training of working memory and executive control through computerized programs can result in significant improvement in these abilities³¹ and also may have a positive impact on emotional and social development.³²

Results from this study should be considered in light of several limitations. TGA constitutes a cardiac defect successfully corrected in the neonatal period, and therefore, our results concerning the prevalence and factors associated with remediation utilization may not be generalized to all children with CHD. However, including a sample with very homogeneous medical characteristics allowed us to control for adverse variables such as chronic hypoxemia, number of operations, or hospitalizations. The predictive value of other potential isolated or associated language or psychomotor delays on the use of services remains to be investigated. Differences in health care accessibility and

insurance coverage should be taken into account when interpreting these findings as the prevalence of remediation use may also be highly dependent on resources available to families according to geographic and cultural settings.

Clearly, consequences of neurocognitive morbidities associated with CHD should become a high priority in these patients' follow-up. Particular attention should be drawn to early surveillance, screening, evaluation of specific cognitive and behavioral difficulties including executive functioning. ■

The authors thank all the families who participated in this study.

Submitted for publication Jan 7, 2013; last revision received Mar 28, 2013; accepted Apr 30, 2013.

References

- Bellinger D, Newburger J. Neuropsychological, psychosocial and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *Progress Pediatr Card* 2010;29:87-92.
- Calderon J, Bonnet D, Courtin C, Concordet S, Plumet M-H, Angeard N. Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:1139-44.
- Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzinski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye M-C. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1425-30.
- Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:1143-72.
- Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 2008;117:759-67.
- Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, DeMaso DR, Robertson RL Jr, Dunbar-Masterson C, et al. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation* 2011;124:1361-9.
- Majnemer A, Mazer B, Lecker E, Leduc Carter A, Limperopoulos C, Shevell M, et al. Patterns of use of educational and rehabilitation services at school age for children with congenitally malformed hearts. *Cardiol Young* 2008;18:288-96.
- Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, et al. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1385-96.
- Calderon J, Angeard N, Moutier S, Plumet M-H, Jambaqué I, Bonnet D. Impact of prenatal diagnosis on neurocognitive outcomes in children with transposition of the great arteries. *J Pediatr* 2012;161:94-8.
- Bull R, Espy KA, Wiebe SA. Short-term memory, working memory, and executive functioning in preschoolers: longitudinal predictors of mathematical achievement at age 7 years. *Dev Neuropsychol* 2008;33:205-28.
- Diamond A, Barnett WS, Thomas J, Munro S. Preschool program improves cognitive control. *Science* 2007;30:1387-8.
- Hughes C, Ensor R. Does executive function matter for preschoolers' problem behaviors? *J Abnorm Child Psychol* 2008;36:1-14.
- Monette S, Bigras M, Guay M-C. The role of the executive functions in school achievement at the end of grade 1. *J Exp Child Psychol* 2011;109:158-73.
- Johnson S, Wolke D, Hennessy E, Marlow N. Educational outcomes in extremely preterm children: neuropsychological correlates and predictors of attainment. *Dev Neuropsychol* 2011;36:74-95.

15. Rose SA, Feldman JF, Jankowski JJ. Modeling a cascade of effects: the role of speed and executive functioning in preterm/full-term differences in academic achievement. *Dev Sci* 2011;14:1161-75.
16. Marton K. Visuo-spatial processing and executive functions in children with specific language impairment. *Int J Lang Commun Disord* 2008;43:181-200.
17. Diamantopoulou S, Rydell A-M, Thorell LB, Bohlin G. Impact of executive functioning and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder on children's peer relations and school performance. *Dev Neuropsychol* 2007;32:521-42.
18. Majnemer A, Shevell MI, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Early rehabilitation service utilization patterns in young children with developmental delays. *Child Care Health Dev* 2002;28:29-37.
19. Burgemeister L, Blum H, Lorge I. Columbia Mental Maturity Scale. New York: Psychological Corporation; 1972.
20. Korkman M, Kirk U, Kamps S. NEPSY: A developmental neuropsychological assessment manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1998.
21. Wright I, Waterman M, Prescott H, Murdoch-Eaton D. A new Stroop-like measure of inhibitory function development: typical developmental trends. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:561-75.
22. Wechsler D. Manual of Wechsler Intelligence Scale for Children-fourth edition. New York: Psychological Corporation; 2003.
23. Berch DB, Krikorian R, Huha EM. The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain Cogn* 1998;38:317-38.
24. Zelazo PD. The Dimensional Change Card Sort (DCCS): a method of assessing executive function in children. *Nat Protoc* 2006;1:297-301.
25. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychol* 2000;6:235-8.
26. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. Gender differences in the developmental outcomes of children with congenital cardiac defects. *Cardiol Young* 2012;22:514-9.
27. Kent AL, Wright IMR, Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics* 2012;129:124-31.
28. Rose J, Butler E, Lamont L, Barnes P, Atlas S, Stevenson D. Neonatal brain structure on MRI and diffusion tensor imaging, sex and neurodevelopment in very-low-birth weight preterm children. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:526-35.
29. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;23:916-8.
30. Blair C, Diamond A. Biological processes in prevention and intervention: the promotion of self-regulation as a means of preventing school failure. *Dev Psychopathol* 2008;20:899-911.
31. Rueda MR, Rothbart MK, McCandliss BD, Saccomanno L, Posner MI. Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:14931-6.
32. Diamond A, Lee K. Interventions shown to aid executive function development in children 4 to 12 years old. *Science* 2011;19:959-64.

Appendix

The Columbia Mental Maturity Scale¹⁹ is an individually administered test designed to assess the general reasoning ability of children from the age of 3-9 years. This test includes 100 pictorial and figural classification items arranged in levels of complexity. It evaluates general nonverbal intellectual abilities. Raw scores are converted to a standard IQ with a mean of 100 and a SD of 15.

The NEPSY is a developmental neuropsychological assessment battery.²⁰ Each subtest assesses a specific neuropsychological domain for children from 3-12 years old. Knock and Tap Subtest, assess the capacity to control motor actions in response to a contradictory visual stimulus. The child learns a pattern of motor sequences and has to inhibit the automatic tendency to imitate the experimenter's contradictory motor actions. Validity studies show that there is a weak correlation between the executive function subtests of the NEPSY and tests of general intelligence. NEPSY is commonly used in clinical populations including children diagnosed with ADHD. Subtests of EF have been described as good predictors of attention and hyperactivity disorders.

Animal Stroop test²¹ is used to assess cognitive inhibition capacities in young children from 3 years old. It consists of a pictorial version of the Stroop task, and it does not require reading abilities. It was designed to be sensitive to individual and age-related differences in impulse control and visual interference sensitivity. Visual stimuli (4 exemplar images of animals) are congruent in the first condition, neutral in the second condition, and then incongruent in the third condition, where each animal's head is substituted with another animal's head. Interference is elicited from the well documented preferential processing of facial information over body information. Children are required to name the body and inhibit a preferred response based on the identification of the animal's head. Scores are given in terms of reaction times as well as the number of errors committed. Validity studies of populations with frontal lobe epilepsy, traumatic brain injury, or ADHD support this task as a sensitive measure of cognitive inhibition.

Digit span is a subtest from the *Wechsler Intelligence Scale for Children-fourth edition*²² It measures verbal working memory skills: retaining and manipulating information for a short time. It includes 2 parts: forwards and backwards. The forward part requires the child to repeat numbers as they were stated by the experimenter, whereas the backward part requires the child to repeat in the reverse order as they were stated. If scores in the forward part are within the normal range, digit span backwards is taken as the reference for verbal working memory. In the spatial span task,¹⁵ analogous to the verbal working memory task, the stimuli are visual (a set of small squares randomly positioned). Children reproduce a sequence of squares locations in the same order as they saw it and then backwards.

Dimensional Card Sorting Test²⁴ is a widely used measure of cognitive flexibility capacities in young children. Children are required to sort a series of bivalent cards, first according to one dimension (eg, shape), then according to the other (eg, color), and finally a combination of trials with rapid switches between dimensions. Performances progressively increase between 4 and 6 years and are commonly impaired in children with ADHD, prefrontal cortical damage, and autism.

Behavior Rating Inventory of Executive Function-preschool and school-age versions²⁵ is a questionnaire for parents of children aged 2 and one-half to 5 years (preschool version) and children aged 5-18 years (school-age version). It assesses executive function behavior in the home and school environments. Validity studies have been conducted on various pediatric populations including children with learning disabilities and attention disorders, traumatic brain injuries, lead exposure and other developmental, neurologic or medical conditions. The parent forms contain 63 items for the preschool version and 86 items for the school age version, both measuring different aspects of executive functioning: inhibition, shifting, emotional control, working memory, organization and planning skills, organization of materials, and monitoring abilities. Raw scores are converted to a standard score named Global Executive Composite with a mean of 50 and a SD of 10.

DISCUSSION GENERALE

Ce travail de thèse visait, d'une part, à investiguer l'impact de la CCC (TGV) corrigée en période néonatale sur le développement des FE et des TdE entre 5 et 7 ans. En utilisant une méthode transversale et longitudinale, notre objectif était de comprendre si le modèle de vulnérabilité neurologique précoce était applicable, dans le cadre d'une TGV, à ces fonctions cognitives complexes. Plus précisément, nous cherchions à déterminer le degré des dysfonctionnements, leur émergence (précoce *versus* tardive) et leur éventuel rattrapage ou aggravation avec le temps. D'autre part, cette thèse avait pour objectif d'identifier les facteurs de risque médicaux associés aux dysfonctionnements des FE et des TdE, notamment l'impact du diagnostic prénatal de la TGV. Enfin, nous nous sommes intéressés, dans une perspective clinique, aux répercussions des difficultés exécutives et à l'effet de certaines variables médicales et/ou démographiques sur le recours aux prises en charge neurodéveloppementales chez ces enfants. Nous proposons de débiter cette discussion générale autour du développement des FE pour ensuite nous intéresser au développement des TdE *cognitives* et au rôle des FE dans leur développement chez l'enfant ayant une TGV. Nous aborderons également dans cette deuxième partie, le statut des émotions dans les TdE *affectives* après une TGV. Par la suite, la discussion sera centrée sur le rôle déterminant du moment du diagnostic de la cardiopathie sur le devenir cognitif des enfants. Enfin, les implications cliniques en termes de prise en charge et de dépistage précoce des dysfonctionnements exécutifs et des TdE seront discutées.

I. Vulnérabilité des FE après une TGV: altérations spécifiques et dynamique de développement

L'étude pilote réalisée auprès d'enfants âgés de 7 ans ayant une TGV nous a permis de mettre en évidence des dysfonctionnements dans les capacités d'inhibition motrice et cognitive, dans la MDT verbale et visuo-spatiale ainsi que dans la capacité à planifier des actions. Ces premiers résultats exploratoires à l'âge scolaire confirmaient, non seulement les déficits en MDT et flexibilité (WCST) déjà rapportés par Bellinger et al., (2003) mais soulignaient également la vulnérabilité importante des FE dans cette population ayant un risque

neurologique circonscrit à la période néonatale. Il a été proposé que les risques neurologiques liés à la CCC auraient des conséquences négatives en cascade sur le développement ultérieur de certaines capacités cognitives dans le cadre d'un profil allant vers un déficit plus prononcé avec l'âge (Bellinger & Newburger, 2010 ; Hövels-Gürich et al., 2002). Les deux études longitudinales conduites par les équipes de Bellinger (2003a) et Hövels-Gürich (2002) chez des enfants ayant une TGV ont démontré que les déficits cognitifs avaient tendance à être plus nombreux et plus sévères à l'âge scolaire (entre 8 et 12 ans) en comparaison à l'âge préscolaire. Nos données à l'âge de 7 ans confirment la présence des déficits exécutifs à cette période. Néanmoins, des interrogations persistent quant à l'étendue et à la sévérité de ces déficits au moment de leur émergence ainsi qu'à leur éventuelle normalisation ou aggravation avec l'âge. Notre première étude longitudinale a permis de spécifier, pour la première fois dans cette population, la nature et le pattern d'évolution des déficits des FE à un âge charnière de leur développement.

Tout d'abord, nos résultats ont mis en évidence un profil hétérogène d'altérations des FE chez l'enfant ayant une TGV, ce qui pourrait remettre en cause la généralisation des dysfonctionnements à toutes les composantes exécutives principales, du moins à un âge précoce. En effet, les capacités de MDT verbale et visuo-spatiale étaient comparables à celles des enfants contrôles entre 5 et 7 ans. Dans le développement typique, la MDT connaît une progression relativement régulière au cours de l'enfance avec néanmoins une accélération aux alentours de 6 ans qui se prolonge jusqu'au début de l'adolescence (Alloway et al., 2006 ; Gathercole et al., 2004). Nos résultats démontrent que l'émergence de la MDT ne serait pas perturbée après une TGV. Cependant, les études antérieures réalisées sur des enfants un peu plus âgés (8 ans en moyenne), suggèrent que les difficultés peuvent se manifester plus tardivement (Bellinger et al., 2003a). La consolidation et le raffinement de la MDT nécessitent d'être investigués face au risque latent d'une éventuelle dégradation du pronostic. Ceci est particulièrement important compte tenu des difficultés croissantes dans le stockage des informations verbales à court terme observées dans notre échantillon dès l'âge de 6 ans.

L'analyse des données longitudinales a également mis en évidence des performances significativement plus faibles aux épreuves d'inhibition (motrice et cognitive) et de flexibilité cognitive chez les patients les plus jeunes. Cependant, l'évolution de ces dysfonctionnements semble varier en fonction de la complexité des composantes exécutives. Ainsi, les écarts

significatifs aux épreuves d'inhibition motrice et cognitive (exactitude de réponses – *accuracy*) observés à 5 ans (T1), ont été rattrapés à l'âge de 6 ans (T2), suggérant que les capacités les plus élémentaires, ayant un calendrier développemental plus précoce, auraient une chance de récupération plus importante. Il faut toutefois noter que les enfants ayant une TGV présentent des TR significativement plus longs aux tests d'inhibition et ce jusqu'à l'âge de 7 ans. Ceci indique que, tout comme les enfants plus jeunes, nos patients ont besoin d'un temps plus long pour résoudre le conflit cognitif lié aux interférences visuelles générées par cette tâche. D'autre part, on relève une altération des capacités de flexibilité cognitive dès l'âge préscolaire (T1), ces déficits persistant tout au long du suivi longitudinal.

Ces résultats ont mis ainsi en évidence une dynamique différenciée dans l'évolution des déficits exécutifs après une TGV qui est en accord avec la perspective structurelle et hiérarchisée du développement des FE chez l'enfant sain (Diamond, 2013). Ainsi, la flexibilité cognitive, qui requiert l'implication conjointe du contrôle inhibiteur, de la MDT ainsi que la gestion d'un but à atteindre (Chevalier, 2010 ; Diamond, 2013), serait davantage altérée sur le long terme chez nos patients. L'évaluation en T1 des capacités élémentaires de flexibilité (basculer d'une règle simple à une autre avec une consigne explicite, DCCS 1) (Zelazo, 2006) n'a montré aucune différence de performances entre les groupes soulignant ainsi que l'émergence des processus de « *shifting* » *per se* serait préservée. A l'inverse, une altération des processus plus complexes mettant en jeu une alternance aléatoire sur la base d'indices externes serait observable précocement après une TGV (e.g. DCCS 2 ; HF mixte). Nos résultats sont en accord avec ceux de Bellinger et al. (2003a) et peuvent fournir un nouvel éclairage sur l'apparente contradiction des profils observés (pour rappel, réussite au TMT-B et échec au WCST). Ces différences proviendraient du fait que dans le TMT-B l'alternance se fait dans un ordre prédéfini et régulier contrairement au WCST où l'enfant doit inférer une règle de classement en fonction du feedback relativement opaque de l'expérimentateur. Les enfants ayant une TGV auraient plus de difficultés lorsqu'il s'agit d'appliquer simultanément une conjonction de processus exécutifs pour diriger efficacement leurs actions vers un but. Nous pouvons envisager que les fragilités initiales dans les processus d'inhibition ajoutent une vulnérabilité supplémentaire à la construction et au raffinement des capacités de flexibilité. A ce sujet, nous avons cherché à déterminer s'il existait une typicité dans les mécanismes exécutifs initiaux en lien avec le développement ultérieur des capacités de

flexibilité cognitive après une TGV. Dans le développement typique, l'inhibition (motrice et cognitive) ainsi que les capacités en MDT émergentes contribuent au développement de la flexibilité cognitive aussi bien à l'âge préscolaire que scolaire (Diamond, 2013 ; Espy & Bull, 2005 ; Espy et al., 2006). Nos résultats indiquent que les scores en inhibition et en MDT à 5 et 6 ans prédisent les performances en flexibilité cognitive à 7 ans. Ces dernières données permettent de démontrer que la TGV corrigée en néonatale n'altère pas la structure des mécanismes sous-jacents au développement des FE plus complexes, même si elle peut en altérer la robustesse.

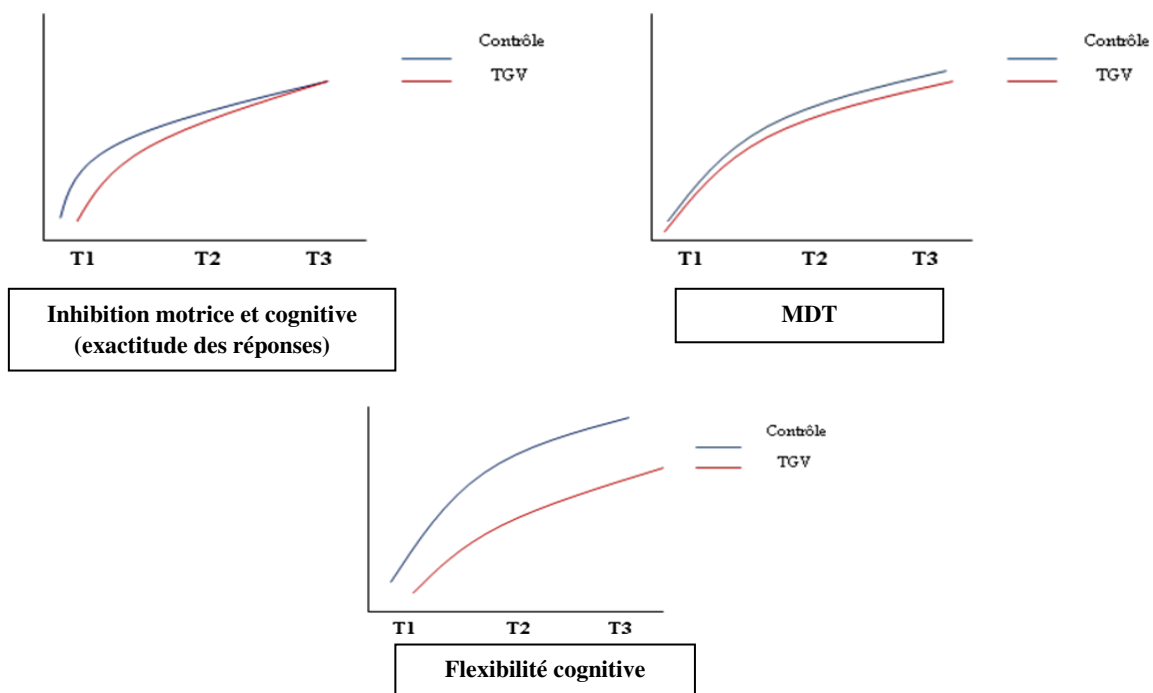


Figure 30. Représentation schématique de l'évolution générale des composantes exécutives chez l'enfant ayant une TGV en comparaison au groupe contrôle.

Comme illustré dans notre figure 30, le pattern d'évolution des différentes composantes exécutives après une TGV n'est pas homogène. L'hypothèse selon laquelle les difficultés neurocognitives s'amplifieraient avec l'âge (« *growing into a deficit profile* ») ne s'appliquerait pas pour des processus exécutifs à émergence précoce tels que l'inhibition motrice et dans une certaine mesure l'inhibition cognitive. L'hypothèse d'aggravation des difficultés pourrait toutefois s'appliquer aux FE complexes comme la flexibilité cognitive ou la planification qui présentent une trajectoire développementale plus étendue et qui sollicitent

activement une coordination des processus exécutifs plus élémentaires (Diamond, 2013). Nous proposons ainsi une modulation des conséquences potentielles des vulnérabilités neurologiques précoces survenues en période néonatale après une CCC, dans le domaine des FE. En effet, nos données suggèrent qu'une perspective de normalisation de certains retards portant sur des capacités plus élémentaires peut coexister avec une éventuelle majoration de certains déficits plus complexes. Contrairement à l'hypothèse de vulnérabilité maximale du cerveau immature (Anderson et al., 2005 ; Luciana, 2003), nos données mettent en lumière un certain degré de « plasticité » des dysfonctionnements touchant des processus exécutifs simples. Cependant, nos résultats suggèrent que les retards initiaux peuvent constituer, malgré tout, un risque pour la consolidation des capacités plus complexes et à maturation plus tardive.

Enfin, il serait nécessaire d'investiguer précisément l'étiologie neurologique de ces retards et/ou dysfonctionnements chez l'enfant ayant une TGV et plus largement chez l'enfant avec une CCC. Ceci est particulièrement important compte tenu du fait qu'une diminution du volume cortical des régions frontales et une altération de la connectivité neuronale ont été rapportées chez le nouveau-né et l'enfant d'un an avec une CCC (dont la TGV) (Ibuki et al., 2012 ; Ortinau et al., 2012; Watanabe et al., 2013). De telles anomalies neurologiques devraient être explorées en amont pour tenter d'expliquer un lien potentiel avec les difficultés exécutives observées. Ces dernières pourraient avoir également des conséquences sur l'incidence élevée de troubles de l'attention avec (T-DAH) ou sans hyperactivité (T-DA) rapportée chez les enfants ayant un CCC (Shillingford et al., 2008). Cette question est cruciale compte tenu de la fréquence élevée de recours aux psychostimulants (methylphénidate) dans cette population (Batra, Alexander, Silka, 2012). Le dépistage précoce des difficultés exécutives permettrait d'initier des remédiations cognitives alternatives et/ou en parallèle des traitements pharmacologiques, ces derniers devant être surveillés chez l'enfant à risque cardiaque (Batra et al., 2012).

II. Théories de l'esprit chez l'enfant avec une TGV : poids de contraintes exécutives et rôle des composantes émotionnelles

Selon Bellinger (2008), les enfants ayant une TGV corrigée en période néonatale présenteraient des altérations dans d'autres domaines neurocognitifs notamment dans les TdE. Nous nous sommes attachés à caractériser ce domaine en parallèle à celui des FE compte tenu de leur lien ontogénétique déterminant (Carlson & Moses, 2001 ; Hughes, 1998a). Il a été rapporté que les TdE seraient vulnérables lors de lésions cérébrales précoces (avant 3 ans), ces dernières provoquant des déficits significatifs dans leur construction initiale et leur développement ultérieur (Walz et al., 2009). L'impact des vulnérabilités neurologiques limitées à la période néonatale dans le cadre d'une CCC sur la dynamique de développement des TdE était jusqu'à présent inconnu.

Les résultats de notre étude pilote ont confirmé la présence de déficits des TdE après une TGV. En effet, le pourcentage de patients qui réussissait l'épreuve de FC de premier et de deuxième ordre était significativement inférieur à celui d'un groupe contrôle (Calderon et al., 2010). Par ailleurs, les corrélations significatives entre mesures d'inhibition cognitive et de TdE ont souligné une co-morbidité des déficits. Néanmoins, de tels liens corrélationnels dans une étude transversale ne renseignent pas sur la directionnalité du lien et des interrogations demeurent quant à la dynamique développementale de ces interrelations chez nos patients. A l'instar de notre étude sur le développement des FE, notre deuxième étude cherchait à comprendre si le modèle de vulnérabilité neurologique précoce (Anderson et al., 2011) était également applicable au domaine des TdE et dans quelle mesure il déterminait l'éventuelle normalisation des déficits ou en revanche leur aggravation. Plus précisément, notre objectif était d'explorer les performances des enfants en fonction de la complexité méta-représentationnelle des épreuves (e.g. inférer une FC chez autrui *versus* inférer une FC sur la croyance d'une deuxième personne) et selon leur format notamment pour les épreuves de deuxième ordre (format standard *versus* allégé en termes de contraintes exécutives).

Nos résultats dans le domaine des TdE *cognitives* après une TGV confirment l'hypothèse d'un retard dans le rythme de développement de ces capacités dès l'âge préscolaire avec néanmoins une normalisation progressive. Plus précisément, à l'âge moyen de 5 ans, les enfants ayant une TGV ont des performances significativement inférieures aux

enfants contrôles pour l'ensemble des épreuves de FC de premier ordre, habituellement réussies entre 4 et 5 ans (Carlson et al., 1998 ; Hughes, 1998a). Cependant, ce retard est rattrapé à l'âge de 6 ans à l'exception de l'épreuve princeps de transfert inattendu, pour laquelle un pourcentage significatif de patients échoue encore à l'âge de 7 ans. Bien que toutes les épreuves de FC de premier ordre impliquent la résolution d'un conflit cognitif entre ce que l'enfant sait de la réalité et la FC d'autrui (Carlson & Moses, 2001 ; Carlson et al., 2004), des variations dans la structure des tâches sont à noter. Ainsi, les épreuves de contenu inattendu et d'apparence/réalité génèreraient un niveau de conflit moins important que celui issu de l'épreuve de transfert inattendu. En effet, dans ces premières tâches, lorsque la question test est posée (« *Qu'est-ce Marie pense qu'il y a dans cette boîte* » alors que la boîte de smarties contient un crayon), l'enfant doit inhiber ce que lui-même sait de la situation (« en réalité, *il y a un crayon* »). Néanmoins, l'accès à la FC du personnage se trouverait facilitée du fait d'une congruence (ou correspondance) entre ce que l'enfant perçoit et la représentation du personnage (« des smarties » dans les 2 cas). Dans l'épreuve de transfert inattendu, la bonne réponse requiert de pointer une boîte vide dont la représentation n'est pas réactivée au moment de la question test. Ceci pourrait majorer la difficulté de résolution du conflit (réalité-FC). Notre interprétation par rapport à la difficulté supplémentaire de cette épreuve de transfert inattendu est appuyée par le fait qu'elle demeure plus difficile pour les jeunes enfants à développement typique de 4 ans comparativement aux autres épreuves de FC de premier ordre (Carlson & Moses, 2001). Ceci suggère que, tout comme chez l'enfant sain d'âge préscolaire (Hughes, 1998 ; Müller et al., 2012), les contraintes exécutives des épreuves de TdE conditionnent l'expression des capacités méta-représentationnelles chez nos patients. Il est possible ainsi d'envisager que la résolution de cette tâche nécessite un développement plus long chez nos patients, ce qui irait de pair avec le rattrapage progressif des capacités d'inhibition.

Les résultats aux TdE *cognitives* de 2^{ème} ordre sont également tributaires du niveau de contrainte exécutive de la tâche. En effet, les performances de nos patients sont inférieures à celles des enfants contrôles pour la tâche standard, ce qui est en accord avec nos résultats exploratoires (Etude pilote, Calderon et al., 2010). La tâche standard (Perner & Wimmer, 1985) constitue la version la plus complexe utilisée pour mesurer la capacité à comprendre des états mentaux récursifs. Dans le développement typique, les enfants réussissent cette

épreuve entre 7 et 9 ans (Perner & Wimmer, 1985). Néanmoins, selon certains auteurs (Coull et al., 2006 ; Sullivan et al., 1994), les caractéristiques intrinsèques de cette tâche pourraient créer des conditions particulièrement pièges pour les jeunes enfants et pour les enfants avec des difficultés notamment en MDT et/ou en flexibilité cognitive (Miller, 2009). En accord avec cette perspective, nos données révèlent des performances normales à l'épreuve allégée de FC de deuxième ordre dès l'âge de 6 ans pour nos patients. Ainsi, chez l'enfant ayant une TGV, tout comme chez le jeune enfant sain de 5 ans, la simplification des épreuves de FC de haut niveau permettrait de « filtrer » plus facilement les informations nécessaires pour inférer un état mental de deuxième ordre (Sullivan et al., 1994). Ceci met en évidence une dissociation dans les performances des enfants ayant une TGV en fonction de la complexité exécutive de l'épreuve et soulève une question cruciale quant à la distinction entre « *compétence* » et « *performance* ». Ainsi, nos résultats vont à l'encontre de la théorie du changement conceptuel proposée par Wellman et al. (2001) qui suppose l'acquisition par « paliers » des TdE de premier puis de deuxième ordre (Hogrefe et al., 1986 ; Perner & Wimmer, 1985). Nos données soulignent que les difficultés des enfants ayant une TGV ne sont pas uniquement liées au niveau de complexité méta-représentationnel de la tâche mais sont également liées à la charge exécutive intrinsèque. Dans ce sens, nos données rejoignent les théories d'expression des TdE (« *expression accounts* ») (Carlson & Moses, 2001) mettant en avant le rôle clé des FE dans la manifestation de capacités préexistantes à comprendre et manipuler les états mentaux. Nos données sont également en accord avec la théorie modulaire des TdE proposée par Leslie & Polizzi, (1998) et Scholl & Leslie (1999). Selon cette perspective, les enfants ayant une TGV pourraient disposer d'un module TOMM intact leur permettant d'attribuer des états internes dans des conditions de faible exigence exécutive. Cependant, comme proposé par cette théorie, le module SP (*selection processing*) pourrait être altéré, ce qui les amènerait à produire, dans certaines situations conflictuelles, une réponse erronée (biais réaliste). Il a été proposé d'un point de vue neuronal, une spécialisation des régions corticales postérieures telles que la jonction temporo-pariétale pour les contenus mentaux, notamment pour la compréhension de croyances (Saxe et al., 2004, 2009). Cette région correspondrait à un module spécifique de TdE prenant en charge l'attribution d'états mentaux à autrui (Gweon et al., 2012 ; Saxe et al., 2004 ; 2009). Cependant, dans le cas des FC, notamment lors d'épreuves très exigeantes en termes exécutifs (épreuves de transfert inattendu de 1^{er} et 2^{ème} ordre), il y aurait en plus une implication importante des processus de

contrôle sous-tendus par des structures préfrontales à maturation plus tardive (Kobayashi et al., 2007 ; Saxe et al., 2004). Ainsi, on peut formuler l'hypothèse selon laquelle les structures postérieures telles que la JTP seraient moins vulnérables aux épisodes hypoxiques-ischémiques néonataux en comparaison des structures préfrontales ayant une immaturité cérébrale maximale à la naissance (Luciana, 2003 ; Spencer-Smith & Anderson, 2009). Ce postulat demeure spéculatif et mériterait d'être exploré à l'aide des techniques d'imagerie cérébrale déjà utilisées dans cette population en période néonatale (DTI, MRIs) (Miller et al., 2004).

Enfin, en accord avec notre hypothèse concernant les inter-relations entre les FE et les TdE, nos résultats ont démontré, pour tous nos sujets, une association significative entre les scores en inhibition et flexibilité cognitive et les performances au test de premier ordre transfert inattendu d'objet. Ces données sont en accord avec les études antérieures chez l'enfant d'âge préscolaire (Carlson & Moses, 2001 ; Muller et al., 2005 ; Perner et al., 2002) et confirment que les enfants ayant une TGV présentent une co-morbidité de dysfonctionnements. De plus, les liens longitudinaux entre ces capacités nous ont permis de démontrer qu'il existe une relation prédictive entre les niveaux exécutifs initiaux à 5 et 6 ans (inhibition cognitive, MDT verbale et flexibilité cognitive) et les performances aux TdE de deuxième ordre standard à 7 ans. Cette relation persiste malgré le contrôle de certains covariants comme le niveau de compréhension verbale. Cela permet de confirmer que, tout comme pour l'enfant sain d'âge scolaire (Perner et al., 2002), les contributions exécutives s'avèrent déterminantes pour les progrès des TdE de deuxième ordre après une TGV.

En résumé, ces premiers résultats concernant les TdE *cognitives* dans notre population ayant une TGV corrigée, suggèrent que la vulnérabilité neurologique néonatale (liée à la cyanose et/ou à d'autres facteurs médicaux) ralentit la dynamique initiale de développement des TdE *cognitives* mais n'empêche pas leur normalisation ultérieure. De la même façon que pour les FE (étude 1), les TdE arrivant plus tôt à maturation et/ou ayant des contraintes exécutives plus faibles récupèrent un niveau normal environ un an après l'âge attendu (TdE de premier ordre) ou ne s'avèrent pas altérées entre 6 et 7 ans (TdE de deuxième ordre allégée). La question qui se pose est alors de savoir si les performances aux épreuves des TdE *cognitives* (épistémiques) pourraient être modulées par l'inclusion d'une composante affective. Plus largement, la question posée ici revient à déterminer si la compréhension des émotions peut

être altérée après une TGV. Cette interrogation est particulièrement importante compte tenu du fait que, dans le développement typique, les aspects cognitifs et émotionnels des TdE présentent une courbe initiale de développement différenciée, avec certes des inter-relations mais aussi une spécificité (Naito & Saki, 2009). Les TdE *cognitives* et *affectives*, en partie dissociables d'un point de vue neuronal (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011), pourraient avoir des patterns d'altérations différents suite à des lésions neurologiques acquises chez l'enfant (Dennis et al., 2013).

Les résultats de notre troisième étude montrent que la reconnaissance des expressions faciales de base et la compréhension des émotions externes (évaluées à l'aide de la TEC) seraient préservées après une TGV (à l'âge de 7 ans). Néanmoins, nos patients présentent des scores significativement inférieurs à ceux du groupe contrôle dans les épreuves mesurant les TdE *affectives* de premier ordre (catégorie mentale du test TEC) et de deuxième ordre à valence positive et négative.

Ces données suggèrent que, tout comme les épreuves de TdE *cognitive* à forte composante exécutive, l'ajout d'une composante émotionnelle pourrait révéler des difficultés plus durables (à 7 ans) après une TGV. Les écarts entre les performances de nos deux groupes dans la compréhension des émotions « mentales » (y compris les FC *affectives* de premier ordre) pourraient s'expliquer par le fait que dans le développement typique, les TdE de premier ordre *affectives* semblent émerger plus tardivement que les TdE *cognitives* de même niveau méta-représentationnel (Parker et al., 2007 ; Wellman & Liu, 2004). Selon le modèle hiérarchisé et intégratif proposé par Pons et al. (2004), la période développementale critique pour le développement des TdE *affectives* de premier ordre serait entre 5 et 7 ans, contrairement à celle des TdE *cognitives* de même niveau, qui se situerait entre 4 et 5 ans (Parker et al., 2007). Une explication à ce décalage pourrait résider dans le fait que dans les épreuves de FC *affectives*, l'état émotionnel du personnage ne peut pas découler des circonstances externes mais de son contenu mental (sa FC), imposant ainsi de faire une double résolution du conflit entre ce que l'enfant sait et ce que le personnage sait *puis* ressent (Bradmetz & Schenider, 1999 ; De Rosnay et al., 2004). Tout comme les enfants plus jeunes, les enfants ayant une TGV auraient encore des difficultés à réussir ce type d'épreuves à 7 ans. Par ailleurs, leurs performances aux tâches de FC *affective* de deuxième ordre sont également inférieures à celles des contrôles. Toutefois, il convient de noter que, pour tous les sujets (TGV et

contrôles), les performances aux épreuves de FC *affectives* de deuxième ordre sont meilleures que celles des FC *cognitives* (version standard). Ceci est en accord avec les résultats observés par Parker et al. (2007) rapportant une facilitation de l'attribution d'une FC de deuxième ordre lorsque l'épreuve comporte une composante *affective* plutôt que *cognitive*. Les patients bénéficieraient ainsi de cette facilitation bien que leurs performances restent en dessous de ce qui est attendu pour leur âge. Néanmoins, nous ne pouvons pas affirmer que leurs difficultés soient spécifiques aux TdE de deuxième ordre nécessitant la mise en œuvre d'un raisonnement récuratif, leurs performances étant dans la norme pour la version allégée d'épreuves de même complexité metareprésentationnelle (Coull et al., 2006 ; Sullivan et al., 1994).

A la lumière de nos résultats en TdE, le profil de dysfonctionnements après une TGV suivrait la dynamique de développement typique. Ainsi, les capacités à émergence plus précoce ne seraient pas altérées ou auraient des chances de normalisation plus importantes. Néanmoins, une fragilité des processus de compréhension d'états mentaux serait observée pour des contenus qui requièrent un traitement exécutif accru et/ou une progression développementale plus longue. La figure 31 ci-dessous illustre cette perspective.

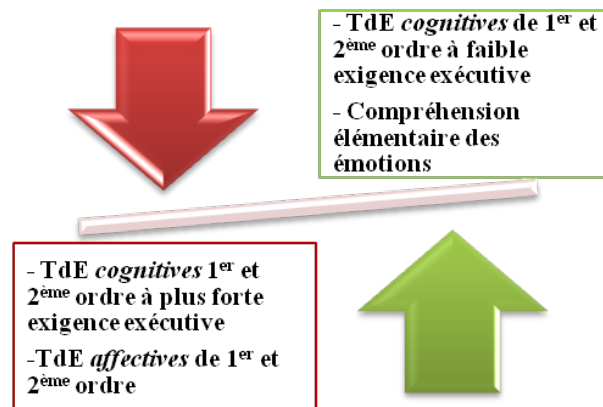


Figure 31. Profil général des dysfonctionnements des TdE *cognitives* et *affectives* chez l'enfant ayant une TGV à l'âge de 7 ans.

Enfin, il est nécessaire de déterminer, sur un rang d'âge plus étendu, si ces difficultés persistent ou s'aggravent notamment pour le développement ultérieur des TdE « de haut niveau » tels que la compréhension de faux-pas, de l'ironie ou du langage figuré par exemple.

Il a été démontré, que les lésions cérébrales survenues en période périnatale pouvaient altérer à la fois le développement de ces capacités de « haut niveau » et celui des FE (Caillies, Hody, Calmus, 2012). Ceci suggère que les difficultés exécutives rencontrées après une TGV pourraient continuer d'affecter les dernières étapes du développement des TdE à l'adolescence. La seule étude, conduite jusqu'à présent, sur des adolescents de 16 ans ayant une TGV a montré qu'ils ont des performances significativement inférieures aux normes dans des tests de compréhension des états internes avec une composante émotionnelle (« reading the mind in the eyes test »). Des recherches ultérieures devraient permettre de mieux comprendre les difficultés de cette population à l'adolescence ainsi que d'identifier leurs éventuelles répercussions sur leur vie sociale.

III. Facteurs de risque néonataux: le rôle déterminant du diagnostic prénatal de la TGV sur le pronostic des FE et des TdE

Les enfants nés avec des CCC dont la TGV sont exposés à un grand nombre de facteurs de risque neurologique durant la période néonatale en lien avec le caractère cyanogène de la malformation cardiaque (Wernovsky, 2006). Les nouveau-nés nés à terme avec une CCC présentent un risque neurologique accru avant même la chirurgie à cœur ouvert (Mahle et al., 2002 ; Miller et al., 2004). Des lésions neurologiques préopératoires (à quelques jours de vie), notamment de la substance blanche sont accompagnées d'un retard léger global de la maturation cérébrale (Licht et al., 2009). Dès la naissance, ces facteurs pourraient rendre le cerveau immature particulièrement vulnérable aux épisodes hypoxiques-ischémiques, pouvant ainsi compromettre le développement neurocognitif ultérieur de ces enfants.

Les premières heures de vie sont particulièrement importantes pour le pronostic de ces cardiopathies dû au risque élevé d'instabilité hémodynamique et d'hypoxie néonatale (Bonnet et al., 1999). Le diagnostic prénatal de la cardiopathie limite ainsi les risques néonataux de décompensation ou de cyanose prolongée car il permet une prise en charge spécialisée des nouveau-nés dès leur naissance. Ce facteur est significativement impliqué dans la réduction des morbidités neurologiques (Bonnet et al., 1999 ; Levey et al., 2010) car il peut regrouper un ensemble des variables associées à des effets délétères sur le système nerveux (acidose métabolique, faible saturation d'oxygène préopératoire). Notre quatrième étude avait ainsi

pour objectif d'investiguer l'impact de ce facteur sur l'efficacité de fonctions cognitives complexes auprès de notre groupe d'enfants ayant une TGV (au T1) âgés de 5 ans. Plus spécifiquement, il s'agissait de caractériser l'étendue et la sévérité des dysfonctionnements exécutifs et en TdE en fonction du moment du diagnostic de la TGV (pré- versus post-natal). Les résultats de notre étude ont montré que les enfants du groupe prénatal avaient de meilleurs scores en flexibilité cognitive et en TdE cognitives de premier ordre en comparaison à ceux ayant été diagnostiqués après la naissance (Calderon et al., 2012, étude 4). Cependant, ils avaient des scores significativement plus bas en inhibition cognitive (stroop animaux) et transfert inattendu d'objet en comparaison au groupe contrôle. A l'inverse, les enfants diagnostiqués d'une TGV après la naissance présentaient des écarts significatifs pour l'ensemble des FE (à l'exception de la MDT) et pour toutes les épreuves de TdE de premier ordre. Leurs déficits étaient également plus sévères. Nos données mettent ainsi en évidence que les difficultés en FE et en TdE manifestées à 5 ans sont considérablement modulées selon le moment du diagnostic suggérant que le risque hypoxique-ischémique préopératoire peut avoir un impact crucial sur la nature et le degré des séquelles cognitives observées. Il faut souligner toutefois, que malgré un diagnostic prénatal de la TGV, les enfants présentent des dysfonctionnements spécifiques dans les capacités d'inhibition cognitive et dans l'épreuve de transfert inattendu. Ceci pourrait indiquer que, même en absence d'un risque théorique important d'hypoxie néonatale, la TGV pourrait s'associer à des difficultés ciblées dans la gestion de conflits cognitifs à l'âge préscolaire. Il a été rapporté que les lésions cérébrales néonatales sont liées aux risques ischémiques provoqués par la cyanose après la naissance (Owen et al., 2011). Néanmoins, des recherches récentes ont montré que les risques neurologiques associés aux CCC se retrouvent dès la période fœtale notamment en lien avec un bas débit cérébral causé par l'anomalie cardiaque in-utero (Limperopoulos et al., 2009). Ces altérations circulatoires fœtales seraient à l'origine de l'immaturation cérébrale observée chez ces nouveau-nés malgré une naissance à terme. Dans ce sens, tous les enfants porteurs des CCC seraient exposés à ces risques et pourraient présenter en conséquence des séquelles cognitives à révélation tardive. La question qui se pose alors est de savoir s'il existe un phénotype cognitif unique après une TGV qui serait potentiellement aggravé en fonction des facteurs de risques survenant après la naissance (cyanose néonatale, management intra-opératoire, complications postopératoires entre autres). Des études ont montré que les facteurs intra-opératoires n'expliquent qu'une faible part de variabilité dans le devenir neurocognitif

de ces enfants (Bellinger et al., 2003a). Les variables postopératoires (Newburger et al., 2003) et préopératoires (Owen et al., 2011) conditionneraient ainsi davantage le pronostic.

IV. Prise en charge des difficultés neurocognitives après une TGV : implications cliniques

Il existe une préoccupation grandissante quant au devenir neurocognitif des enfants ayant des malformations cardiaques congénitales. L'identification de plus en plus répandue des divers troubles légers à modérés mais de très forte incidence dans cette population pose la question cruciale de leur prise en charge adaptée (Marino et al., 2012 ; Wernovsky, 2006). Les répercussions cliniques de ce type de troubles pour une population pédiatrique qui constitue 1% des naissances vivantes (toutes cardiopathies confondues) deviennent une priorité car elles constituent un problème de santé publique (Gerdes & Flynn, 2010). Il a été rapporté que près de 20% des enfants ayant des CCC pourraient présenter un trouble de l'attention avec hyperactivité (TDA-H) (Shillingford et al., 2007). Bellinger et al. (2003a) a ainsi rapporté qu'environ 10% des enfants recevait un traitement pharmacologique pour traiter des difficultés en lien avec un trouble TDA-H. Seulement deux études se sont intéressées directement à la prévalence des prises en charges éducatives et neurodéveloppementales sur des cohortes très hétérogènes avec plusieurs types de malformations cardiaques (cyanogènes et non cyanogène) (Majnemer et al., 2008 ; Shillingford et al., 2007). Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude n'avait caractérisé la prévalence de l'utilisation de ce type d'aides à un moment où les déficits cognitifs peuvent émerger et commencer à être systématiquement détectés, à savoir durant la période préscolaire.

Ainsi, les résultats de notre cinquième étude sur la prévalence des prises en charge neurodéveloppementales après une TGV a révélé que plus de la moitié des patients à l'âge de 5 ans recevaient au moins une prise en charge (orthophonie, psychologie, psychomotricité, neurologie, support éducatif) (Calderon et al., 2013, étude 5). La proportion des enfants ayant recours à ce type de prise en charge est deux fois plus importante que ce qui avait été observé dans une cohorte d'enfants avec divers types de cardiopathies congénitales à l'âge de 8 ans

(Majnemer et al., 2008). Nos données ont montré que les enfants qui recevaient une remédiation avaient en moyenne des scores significativement plus bas en inhibition motrice, MDT visuo-spatiale et flexibilité cognitive. Par ailleurs, les scores en FE (inhibition motrice et cognitive, MDT verbale et visuo-spatiale) étaient associés à l'utilisation d'une aide éducative (support à l'école). Les enfants pris en charge avaient une étendue des difficultés exécutives plus importante (plusieurs sous-composantes altérées) et de façon plus sévère. Néanmoins, il faut souligner que, plus de 40% des enfants qui n'étaient pas suivis avaient toutefois des difficultés exécutives importantes dans au moins une des composantes évaluées.

Nos données ont montré que certaines variables démographiques et médicales étaient associées à l'utilisation de ces aides. Les enfants de 5 ans ayant reçu un diagnostic de leur TGV en post-natal et/ou qui ont eu un temps d'hospitalisation plus long en postopératoire utilisent davantage ces remédiations. Ces résultats sont en accord avec l'impact bénéfique du diagnostic prénatal de la TGV sur les scores en FE et en TdE chez ces enfants (Calderon et al., 2012, étude 4). Par ailleurs, en accord avec les résultats de Majnemer et al. (2012), notre étude a identifié une forte prévalence masculine parmi les patients ayant recours aux remédiations. Les garçons nés avec des CCC, au même titre que les garçons nés très grands prématurés, auraient une probabilité plus importante d'avoir un moins bon pronostic neurologique et cognitif (Rose, Butler, Lamont, Barnes, Atlas, Stevenson, 2009). Les raisons précises de ce désavantage lié au sexe demeurent mal comprises, cependant il faut noter que dans la population générale, les garçons auraient un taux plus élevé de troubles d'extériorisation des conduites (hyperactivité par exemple), ce qui pourrait créer un biais à l'identification plus facile et plus précoce des troubles aussi bien par l'entourage que par les enseignants.

En résumé, notre étude 5 a montré que dès l'âge préscolaire, les enfants ayant une TGV ont recours à une variété d'aides paramédicales suggérant que les difficultés pourraient être repérées tôt dans l'enfance. Nos résultats ont permis de cibler certains facteurs qui pourraient être pris en compte pour identifier en amont des enfants à haut risque neurocognitif. Cependant, il faut souligner que l'accès aux soins, étant dépendant des systèmes d'assurance médico-sociale, des disparités selon le pays et lieu de résidence des patients ne sont pas exclues, ce qui peut affecter de façon indirecte leur pronostic cognitif. Le repérage précoce des difficultés cognitives et comportementales des enfants ayant une CCC constitue ainsi une

priorité dans leur suivi (Marino et al., 2012). Les recommandations pédiatriques actuelles mettent en avant la nécessité de réaliser un examen exhaustif des différentes capacités neurocognitives y compris des FE, notamment à l'âge scolaire (Marino et al., 2012). Nos résultats suggèrent que la surveillance des difficultés exécutives devrait être initiée dès l'âge préscolaire dans un but préventif mais également de remédiation pour les enfants à plus haut risque.

Conclusions et perspectives

En conclusion, ce travail de thèse offre des résultats pionniers dans la compréhension du devenir cognitif des enfants ayant une TGV et fournit un éclairage sur les conséquences à long terme des vulnérabilités neurologiques néonatales dans le cadre des cardiopathies congénitales cyanogènes. Nos données ont permis de caractériser le pronostic dynamique des FE et des TdE dans cette population à haut risque neurocognitif en démontrant que les dysfonctionnements n'étaient pas « en tout ou rien » mais au contraire modulés par le niveau de complexité des domaines et leur rythme de développement. Nos résultats ont montré que le profil des FE et des TdE après une TGV est caractérisé par un retard initial qui a tendance à se normaliser pour les capacités arrivant plus tôt à maturation. Cependant, les domaines ayant une trajectoire de développement plus longue tels que la flexibilité cognitive et les TdE de deuxième ordre demeurent particulièrement à risque de dysfonctionnement ultérieur.

Le profil exécutif observé après une TGV pourrait être retrouvé dans d'autres CCC avec des caractéristiques hémodynamiques similaires (Hövels-Gürich et al., 2007 ; Miatton et al., 2007a). En effet, l'état de cyanose auquel ces nouveau-nés sont exposés, notamment en période préopératoire, peut constituer un facteur déterminant pour la survenue de difficultés cognitives ultérieures. Nous avons démontré qu'il existe une association entre le diagnostic prénatal de la TGV et des meilleurs scores aussi bien en FE qu'en TdE. Il serait nécessaire de déterminer si ce facteur a un impact similaire chez d'autres enfants ayant différents types de CCC. De même, des mesures plus précises du risque neurologique néonatal pouvant expliquer les dysfonctionnements exécutifs et en TdE seraient nécessaires afin de mieux cibler des programmes de neuroprotection dès la période néonatale.

Enfin, l'identification précoce des difficultés cognitives et en particulier exécutives, s'avère cruciale dans une perspective de prévention et d'intervention dans cette population vulnérable

(Marino et al., 2012). Il a été démontré que les FE peuvent être améliorées par le biais des programmes d'entraînement chez l'enfant d'âge préscolaire à développement typique (Diamond et al., 2007) mettant ainsi en évidence une certaine plasticité de ces capacités tôt dans l'enfance. Des études conduites chez des populations ayant des déficits des FE comme les enfants nés très grand prématurés (Grunewaldt, Lohaugen, Austeng, Brubakk, Skranes, 2013) confirment l'efficacité des programmes de remédiation axés sur la stimulation des capacités exécutives. L'effet positif de tels programmes de remédiation semble se généraliser à d'autres domaines cognitifs y compris les TdE (Fisher, Happé, 2006), ce qui renforce l'intérêt de leur utilisation pour des enfants qui peuvent présenter plusieurs vulnérabilités cognitives comme notre population avec cardiopathie congénitale.

BIBLIOGRAPHIE

Aarnoudse-Moens, C. S. H., Duivenvoorden, H. J., Weisglas-Kuperus, N., Van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2012). The profile of executive function in very preterm children at 4 to 12 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *54*(3), 247–253.

Aarnoudse-Moens, C. S. H., Smidts, D. P., Oosterlaan, J., Duivenvoorden, H. J., & Weisglas-Kuperus, N. (2009). Executive function in very preterm children at early school age. *Journal of abnormal child psychology*, *37*(7), 981–993.

Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971–2984.

Adleman, N. E., Menon, V., Blasey, C. M., White, C. D., Warsofsky, I. S., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2002). A Developmental fMRI Study of the Stroop Color-Word Task. *NeuroImage*, *16*(1), 61-75.

Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current opinion in neurobiology*, *12*(2), 169–177.

Aksan, N., & Kochanska, G. (2004). Links Between Systems of Inhibition From Infancy to Preschool Years. *Child Development*, *75*(5), 1477–1490.

Alloway, T. P., Gathercole, S. E., & Pickering, S. J. (2006). Verbal and Visuospatial Short-Term and Working Memory in Children: Are They Separable? *Child Development*, *77*(6), 1698–1716.

Anderson, S. W., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (2000). Long-Term Sequelae of Prefrontal Cortex Damage Acquired in Early Childhood. *Developmental Neuropsychology*, *18*(3), 281–296.

Anderson, V., Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F., & Rosenfeld, J. (2005). Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *Pediatrics*, *116*(6), 1374–1382.

Anderson, V., Jacobs, R., Spencer-Smith, M., Coleman, L., Anderson, P., Williams, J., ... Leventer, R. (2010). Does early age at brain insult predict worse outcome? Neuropsychological implications. *Journal of pediatric psychology*, *35*(7), 716–727.

Anderson, V., Spencer-Smith, M., Leventer, R., Coleman, L., Anderson, P., Williams, J., ... Jacobs, R. (2009). Childhood brain insult: can age at insult help us predict outcome? *Brain: a journal of neurology*, *132*, 45–56.

Anderson, V., Spencer-Smith, M., & Wood, A. (2011). Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain: A Journal of Neurology*, *134*(8), 2197–2221.

Apperly, I. A., Samson, D., & Humphreys, G. W. (2009). Studies of adults can inform accounts of theory of mind development. *Developmental Psychology*, 45(1), 190–201.

Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 8(4), 170–177.

Astington, Janet W., & Gopnik, A. (1991). Theoretical explanations of children's understanding of the mind. *British Journal of Developmental Psychology*, 9(1), 7–31.

Astington, Janet Wilde, & Baird, J. A. (2005). *Why language matters for theory of mind*. (Janet Wilde Astington & J. A. Baird, Eds.). New York, NY US: Oxford University Press.

Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 1–29.

Baddeley, A.D., & Hitch, G. (1974). *Working memory*. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press.

Badre, D. (2008). Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(5), 193–200.

Ballweg, J. A., Wernovsky, G., & Gaynor, J. W. (2007). Neurodevelopmental outcomes following congenital heart surgery. *Pediatric cardiology*, 28(2), 126–133.

Baron, I. S., Kerns, K. A., Müller, U., Ahronovich, M. D., & Litman, F. R. (2012). Executive functions in extremely low birth weight and late-preterm preschoolers: effects on working memory and response inhibition. *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 18(6), 586–599.

Baron, I. S., & Rey-Casserly, C. (2010). Extremely preterm birth outcome: A review of four decades of cognitive research. *Neuropsychology Review*, 20(4), 430–452.

Bartlett, J. M., Wypij, D., Bellinger, D. C., Rappaport, L. A., Heffner, L. J., Jonas, R. A., & Newburger, J. W. (2004). Effect of prenatal diagnosis on outcomes in D-transposition of the great arteries. *Pediatrics*, 113(4), 335–340.

Bartsch, K., & Wellman, H. M. (1995). *Children talk about the mind*. New York, NY US: Oxford University Press.

Bates, E., Thal, D., Trauner, D., Fenson, J., Aram, D., Eisele, J., & Nass, R. (1997). From first words to grammar in children with focal brain injury. *Developmental neuropsychology*, 13(3), 275–343.

Batisse, A., Levy, M. (2008). *Cardiologie pédiatrique*. Wolters Kluwer France Press.

Batra, A., Alexander, M., & Silka, M. (2012). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder,

Stimulant Therapy, and the Patient with Congenital Heart Disease: Evidence and Reason. *Pediatric Cardiology*, 33(3), 394–401.

Beca, J., Gunn, J., Coleman, L., Hope, A., Whelan, L.-C., Gentles, T., ... Shekerdeman, L. (2009). Pre-operative brain injury in newborn infants with transposition of the great arteries occurs at rates similar to other complex congenital heart disease and is not related to balloon atrial septostomy. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(19), 1807–1811.

Bellinger, D C, Wypij, D., Kuban, K. C., Rappaport, L. A., Hickey, P. R., Wernovsky, G., ... Newburger, J. W. (1999). Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 100(5), 526–532.

Bellinger, David C, Bernstein, J. H., Kirkwood, M. W., Rappaport, L. A., & Newburger, J. W. (2003b). Visual-spatial skills in children after open-heart surgery. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 24(3), 169–179.

Bellinger, David C, Newburger, J. W., Wypij, D., Kuban, K. C. K., duPlessis, A. J., & Rappaport, L. A. (2009). Behaviour at eight years in children with surgically corrected transposition: The Boston Circulatory Arrest Trial. *Cardiology in the young*, 19(1), 86–97.

Bellinger, David C, Wypij, D., duPlessis, A. J., Rappaport, L. A., Jonas, R. A., Wernovsky, G., & Newburger, J. W. (2003a). Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 126(5), 1385–1396.

Bellinger, David C, Wypij, D., Rivkin, M. J., DeMaso, D. R., Robertson, R. L., Jr, Dunbar-Masterson, C., ... Newburger, J. W. (2011). Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation*, 124(12), 1361–1369.

Bellinger, David C. (2008). Are children with congenital cardiac malformations at increased risk of deficits in social cognition? *Cardiology in the Young*, 18(1), 3–9.

Bellinger, David C. (2010). Theory of mind deficits in children with congenital heart disease. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(12), 1079–1080.

Bellinger, David C., & Newburger, J. W. (2010). Neuropsychological, psychosocial, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*, 29(2), 87–92.

Benson, J. E., Sabbagh, M. A., Carlson, S. M., & Zelazo, P. D. (2013). Individual differences in executive functioning predict preschoolers' improvement from theory-of-mind training. *Developmental Psychology*, 49(9), 1615–1627.

Berch, D. B., Krikorian, R., & Huha, E. M. (1998). The Corsi block-tapping task: Methodological and theoretical considerations. *Brain and Cognition*, 38(3), 317–338.

- Best, J. R., & Miller, P. H. (2010). A Developmental Perspective on Executive Function. *Child Development, 81*(6), 1641–1660.
- Best, J. R., Miller, P. H., & Jones, L. L. (2009). Executive functions after age 5: Changes and correlates. *Developmental Review, 29*(3), 180–200.
- Birch, S. A. J., & Bloom, P. (2007). The Curse of Knowledge in Reasoning About False Beliefs. *Psychological Science, 18*(5), 382–386.
- Bonnet, D. (2009). Le diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales. *Archives de Pédiatrie, 16*(6), 625–627.
- Bonnet, D., Coltri, A., Butera, G., Fermont, L., Le Bidois, J., Kachaner, J., & Sidi, D. (1999). Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation, 99*(7), 916–918.
- Bowman, L. C., Liu, D., Meltzoff, A. N., & Wellman, H. M. (2012). Neural correlates of belief- and desire-reasoning in 7- and 8-year-old children: an event-related potential study. *Developmental science, 15*(5), 618–632.
- Boyatzis, C. J., Chazan, E., & Ting, C. Z. (1993). Preschool children's decoding of facial emotions. *Journal of genetic psychology, 154*(3), 375–382.
- Bradmetz, J., & Schneider, R. (1999). Is little red riding hood afraid of her grandmother? Cognitive vs. emotional response to a false belief. *British Journal Developmental Psychology, 17*(4), 501–514.
- Brandlistuen, R. E., Stene-Larsen, K., Holmstrøm, H., Landolt, M. A., Eskedal, L. T., & Vollrath, M. E. (2011). Symptoms of communication and social impairment in toddlers with congenital heart defects. *Child: care, health and development, 37*(1), 37–43.
- Brink, T. T., Urton, K., Held, D., Kirilina, E., Hofmann, M. J., Klann-Delius, G., ... Kuchinke, L. (2011). The role of orbitofrontal cortex in processing empathy stories in 4- to 8-year-old children. *Frontiers in psychology, 2*, 1-16.
- Brosig, C. L., Mussatto, K. A., Kuhn, E. M., & Tweddell, J. S. (2007). Neurodevelopmental outcome in preschool survivors of complex congenital heart disease: implications for clinical practice. *Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners, 21*(1), 3–12.
- Brown, T. T., Petersen, S. E., & Schlaggar, B. L. (2006). Does human functional brain organization shift from diffuse to focal with development? *Developmental Science, 9*(1), 9–11.
- Bull, R., Espy, K. A., & Senn, T. E. (2004). A comparison of performance on the Towers of London and Hanoi in young children. *Journal of Child Psychology & Psychiatry, 45*(4), 743–754.

Bull, R., Espy, K. A., & Wiebe, S. A. (2008). Short-term memory, working memory, and executive functioning in preschoolers: longitudinal predictors of mathematical achievement at age 7 years. *Developmental neuropsychology*, 33(3), 205–228.

Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Thomason, M. E., Vaidya, C. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Immature Frontal Lobe Contributions to Cognitive Control in Children: Evidence from fMRI. *Neuron*, 33(2), 301-312.

Burgemeister L, Blum H, Lorge I. Columbia Mental Maturity Scale. New York: Psychological Corporation, 1972.

Caillies, S., Hody, A., & Calmus, A. (2012). Theory of mind and irony comprehension in children with cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities*, 33(5), 1380–1388.

Calderon, J., Angeard, N., Moutier, S., Plumet, M.-H., Jambaqué, I., & Bonnet, D. (2012). Impact of prenatal diagnosis on neurocognitive outcomes in children with transposition of the great arteries. *The Journal of pediatrics*, 161(1), 94–98.

Calderon, J., Bonnet, D., Courtin, C., Concordet, S., Plumet, M.-H., & Angeard, N. (2010). Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. *Developmental medicine and child neurology*, 52(12), 1139–1144.

Carlson, Stephanie M., Moses, L. J., & Hix, H. R. (1998). The role of inhibitory processes in young children's difficulties with deception and... *Child Development*, 69(3), 672-691.

Carlson, Stephanie M., Moses, L. J., & Claxton, L. J. (2004). Individual differences in executive functioning and theory of mind: An investigation of inhibitory control and planning ability. *Journal of experimental child psychology*, 87(4), 299–319.

Carlson, Stephanie M. (2005). Developmentally Sensitive Measures of Executive Function in Preschool Children. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 595–616.

Carlson, Stephanie M., & Moses, L. J. (2001). Individual Differences in Inhibitory Control and Children's Theory of Mind. *Child Development*, 72(4), 1032-153.

Carlson, Stephanie M., Moses, L. J., & Breton, C. (2002). How specific is the relation between executive function and theory of mind? Contributions of inhibitory control and working memory. *Infant and Child Development*, 11(2), 73–92.

Carrington, S. J., & Bailey, A. J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human brain mapping*, 30(8), 2313–2335.

Casey, B. j., Davidson, M. C., Hara, Y., Thomas, K. M., Martinez, A., Galvan, A., ... Tottenham, N. (2004). Early development of subcortical regions involved in non-cued attention switching. *Developmental Science*, 7(5), 534–542.

Casey, B. J., Galvan, A., & Hare, T. A. (2005). Changes in cerebral functional organization

during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 239–244.

Charman, T., Carroll, F., & Sturge, C. (2001). Theory of mind, executive function and social competence in boys with ADHD. *Emotional & Behavioural Difficulties*, 6(1), 31–49.

Chen, J., Zimmerman, R. A., Jarvik, G. P., Nord, A. S., Clancy, R. R., Wernovsky, G., ... Ichord, R. (2009). Perioperative stroke in infants undergoing open heart operations for congenital heart disease. *The Annals of thoracic surgery*, 88(3), 823–829.

Chevalier, N. (2010). Les fonctions exécutives chez l'enfant : concepts et développement. (French). *Canadian Psychology*, 51(3), 149–163.

Chevalier, N., & Blaye, A. (2009). Setting goals to switch between tasks: Effect of cue transparency on children's cognitive flexibility. *Developmental Psychology*, 45(3), 782–797.

Chevalier, N., Blaye, A., Dufau, S., & Lucenet, J. (2010). What visual information do children and adults consider while switching between tasks? Eye-tracking investigation of cognitive flexibility development. *Developmental Psychology*, 46(4), 955–972.

Chevalier, N., Dauvier, B., & Blaye, A. (2009). Preschoolers' use of feedback for flexible behavior: Insights from a computational model. *Journal of Experimental Child Psychology*, 103(3), 251–267.

Chevalier, N., Sheffield, T. D., Nelson, J. M., Clark, C. A. C., Wiebe, S. A., & Espy, K. A. (2012). Underpinnings of the costs of flexibility in preschool children: The roles of inhibition and working memory. *Developmental Neuropsychology*, 37(2), 99–118.

Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159.

Collette, F., Salmon, E., Van der Linden, M., Chicherio, C., Belleville, S., Degueldre, C., ... Franck, G. (1999). Regional brain activity during tasks devoted to the central executive of working memory. *Cognitive Brain Research*, 7(3), 411–417.

Collette, Fabienne, & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(2), 105–125.

Collette, Fabienne, Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, 25(4), 409–423.

Coull, G. J., Leekam, S. R., & Bennett, M. (2006). Simplifying Second-order Belief Attribution: What Facilitates Children's Performance on Measures of Conceptual Understanding? *Social Development*, 15(2), 260–275.

Courtin, C., & Melot, A.-M. (2005). Metacognitive development of deaf children: lessons from the appearance–reality and false belief tasks. *Developmental Science*, 8(1), 16–25.

Cragg, L., & Chevalier, N. (2012). The processes underlying flexibility in childhood.

Quarterly Journal of Experimental Psychology, 65(2), 209–232.

Crone, E. A., Ridderinkhof, K. R., Worm, M., Somsen, R. J. M., & van der Molen, M. W. (2004). Switching between spatial stimulus-response mappings: A developmental study of cognitive flexibility. *Developmental Science*, 7(4), 443–455.

D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999). Maintenance versus Manipulation of Information Held in Working Memory: An Event-Related fMRI Study. *Brain and Cognition*, 41(1), 66–86.

Da Fonseca, D., Segquier, V., Santos, A., Poinso, F., & Deruelle, C. (2009). Emotion understanding in children with ADHD. *Child psychiatry and human development*, 40(1), 111–121.

Davidov, M., Zahn-Waxler, C., Roth-Hanania, R., & Knafo, A. (2013). Concern for Others in the First Year of Life: Theory, Evidence, and Avenues for Research. *Child Development Perspectives*, 7(2), 126–131.

Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037–2078.

Davis, D. N. (2001). Control States and Complete Agent Architectures. *Computational Intelligence*, 17(4), 621–650.

Davis, H. L., & Pratt, C. (1995). The development of children's theory of mind: The working memory explanation. *Australian Journal of Psychology*, 47(1), 25–31.

De Koning, W. B., van Osch-Gevers, M., Ten Harkel, A. D. J., van Domburg, R. T., Spijkerboer, A. W., Utens, E. M. W. J., ... Helbing, W. A. (2008). Follow-up outcomes 10 years after arterial switch operation for transposition of the great arteries: comparison of cardiological health status and health-related quality of life to those of the a normal reference population. *European journal of pediatrics*, 167(9), 995–1004.

De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J.-A., Proffitt, T. M., Mahony, K., & Pantelis, C. (2003). Normative Data From the Cantab. I: Development of Executive Function Over the Lifespan. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 25(2), 242–254.

De Rosnay, M., Pons, F., Harris, P. L., & Morrell, J. M. B. (2004). A lag between understanding false belief and emotion attribution in young children: Relationships with linguistic ability and mothers' mental-state language. *British Journal of Developmental Psychology*, 22(2), 197–218.

Dempster, F. N., & Corkill, A. J. (1999). Interference and Inhibition in Cognition and Behavior: Unifying Themes for Educational Psychology. *Educational Psychology Review*, 11(1), 1–88.

Dennis, M., Agostino, A., Roncadin, C., & Levin, H. (2009). Theory of mind depends on

domain-general executive functions of working memory and cognitive inhibition in children with traumatic brain injury. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 31(7), 835–847.

Dennis, M., Simic, N., Bigler, E. D., Abildskov, T., Agostino, A., Taylor, H. G., ... Yeates, K. O. (2013). Cognitive, affective, and conative theory of mind (ToM) in children with traumatic brain injury. *Developmental cognitive neuroscience*, 5, 25–39.

Diamantopoulou, S., Rydell, A.-M., Thorell, L. B., & Bohlin, G. (2007). Impact of executive functioning and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder on children's peer relations and school performance. *Developmental Neuropsychology*, 32(1), 521–542.

Diamond, A., & Doar, B. (1989). The performance of human infants on a measure of frontal cortex function, the delayed response task. *Developmental Psychobiology*, 22(3), 271–294.

Diamond, A., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research*, 74(1), 24-40.

Diamond, Adele. (1988). Abilities and Neural Mechanisms Underlying A&Btilde; Performance. *Child Development*, 59(2), 523–527.

Diamond, Adele. (2002). Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: Cognitive functions, anatomy, and biochemistry. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function*. (pp. 466–503). New York, NY US: Oxford University Press.

Diamond, Adele. (2009). All or None Hypothesis: A Global-Default Mode That Characterizes the Brain and Mind. *Developmental Psychology*, 45(1), 130–138.

Diamond, Adele. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135–168.

Diamond, Adele, Barnett, W. S., Thomas, J., & Munro, S. (2007). Preschool program improves cognitive control. *Science*, 318, 1387–1388.

Diamond, Adele, Carlson, S. M., & Beck, D. M. (2005). Preschool Children's Performance in Task Switching on the Dimensional Change Card Sort Task: Separating the Dimensions Aids the Ability to Switch. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 689–729.

Donofrio, M. T., & Massaro, A. N. (2010). Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome. *International Journal of Pediatrics*, 1–13.

Dumontheil, I. (2010). Online usage of theory of mind continues to develop in late adolescence. *Developmental Science*, 13(2), 331–338.

Dunn, J., Brown, J., Slomkowski, C., Tesla, C., & Youngblade, L. (1991). Young children's understanding of other people's feelings and beliefs: individual differences and their antecedents. *Child dev.*, 62(6), 1352–1366.

Dunn, J., & Hughes, C. (1998). Young Children's Understanding of Emotions within Close Relationships. *Cognition & Emotion*, 12(2), 171–190.

Durston, S., Davidson, M. C., Tottenham, N., Galvan, A., Spicer, J., Fossella, J. A., & Casey, B. J. (2006). A shift from diffuse to focal cortical activity with development. *Developmental Science*, 9(1), 1–8.

Durston, S., Thomas, K. M., Yang, Y., Uluğ, A. M., Zimmerman, R. D., & Casey, B. J. (2002). A neural basis for the development of inhibitory control. *Developmental Science*, 5(4), 9–16.

Espy, K. A., & Bull, R. (2005). Inhibitory Processes in Young Children and Individual Variation in Short-Term Memory. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 669–688.

Espy, K. A., Bull, R., Martin, J., & Stroup, W. (2006). Measuring the development of executive control with the shape school. *Psychological Assessment*, 18(4), 373–381.

Filippova, E., & Astington, J. W. (2008). Further development in social reasoning revealed in discourse irony understanding. *Child Development*, 79(1), 126–138.

Flavell, J. H., Flavell, E. R., & Green, F. L. (1983). Development of the appearance--reality distinction. *Cognitive Psychology*, 15(1), 95–120.

Flavell, John H. (1992). Perspectives on perspective taking. In H. Beilin & P. B. Pufall (Eds.), *Piaget's theory: Prospects and possibilities*. (pp. 107–139). Hillsdale, NJ England: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Flavell, John H. (1999). Cognitive development: Children's knowledge about the mind. *Annual Review of Psychology*, 50(1), 21–45.

Flavell, John H. (2000). Development of children's knowledge about the mental world. *International Journal of Behavioral Development*, 24(1), 15–23.

Flavell, John H., Everett, B. A., Croft, K., & Flavell, E. R. (1981). Young children's knowledge about visual perception: Further evidence for the Level 1–Level 2 distinction. *Developmental Psychology*, 17(1), 99–103.

Flavell, John H., & Miller, P. H. (1998). Social cognition. In W. Damon (Ed.), *Handbook of child psychology: Volume 2: Cognition, perception, and language*. (pp. 851–898).

Flynn, E. (2006). A microgenetic investigation of stability and continuity in theory of mind development. *British Journal of Developmental Psychology*, 24(3), 631–654.

Flynn, E. (2007). The role of inhibitory control in false belief understanding. *Infant & Child Development*, 16(1), 53–69.

Flynn, E., O'Malley, C., & Wood, D. (2004). A longitudinal, microgenetic study of the emergence of false belief understanding and inhibition skills. *Developmental Science*, 7(1),

103–115.

Forbess, J. M., Visconti, K. J., Hancock-Friesen, C., Howe, R. C., Bellinger, D. C., & Jonas, R. A. (2002). Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry. *Circulation*, *106*, 195–102.

Fox, S. E., Levitt, P., & Nelson, C. A., 3rd. (2010). How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child development*, *81*(1), 28–40.

Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., DeFries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not All Executive Functions Are Related to Intelligence. *Psychological Science*, *17*(2), 172–179.

Friedman, N. P., Miyake, A., Robinson, J. L., & Hewitt, J. K. (2011). Developmental trajectories in toddlers' self-restraint predict individual differences in executive functions 14 years later: A behavioral genetic analysis. *Developmental Psychology*, *47*(5), 1410–1430.

Frye, D., Zelazo, P. D., & Palfai, T. (1995). Theory of mind and rule-based reasoning. *Cognitive Development*, *10*(4), 483–527.

Fuchs, I. B., Müller, H., Abdul-Khaliq, H., Harder, T., Dudenhausen, J. W., & Henrich, W. (2007). Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *29*(1), 38–43.

Galli, K. K., Zimmerman, R. A., Jarvik, G. P., Wernovsky, G., Kuypers, M. K., Clancy, R. R., ... Galli, K. K. (2004). Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *127*(3), 692–704.

Gao, X., & Maurer, D. (2010). A happy story: Developmental changes in children's sensitivity to facial expressions of varying intensities. *Journal of experimental child psychology*, *107*(2), 67–86.

Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M. (2008). Executive Function in Preschoolers: A Review Using an Integrative Framework. *Psychological Bulletin*, *134*(1), 31–60.

Gathercole, S. E. (1999). Cognitive approaches to the development of short-term memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(11), 410–419.

Gathercole, S. E., Adams, A.-M., & Hitch, G. J. (1994). Do young children rehearse? individual-differences analysis. *Memory and cognition*, *22*(2), 201–207.

Gathercole, S. E., Pickering, S. J., Ambridge, B., & Wearing, H. (2004). The Structure of Working Memory From 4 to 15 Years of Age. *Developmental Psychology*, *40*(2), 177–190.

Gaynor, J. W., Gerdes, M., Nord, A. S., Bernbaum, J., Zackai, E., Wernovsky, G., ... Jarvik, G. P. (2010). Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac

surgery in infancy? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 140(6), 1230–1237.

Gerdes, M., & Flynn, T. (2010). Clinical assessment of neurobehavioral outcomes in infants and children with congenital heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*, 29(2), 97–105.

Gerstadt, C. L., Hong, Y. J., & Diamond, A. (1994). The relationship between cognition and action: Performance of children 3 1/2-7 years old on a Stroop-like day-night test. *Cognition*, 53(2), 129–153.

Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., ... Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature neuroscience*, 2(10), 861–863.

Gliga, T. (2003). La reconnaissance des visages par le nourrisson. *Médecine enfance*, 23(9), 553–564.

Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., & Le Gall, D. (2008). Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Revue Neurologique*, 164, 119–S127.

Goff, D. A., Luan, X., Gerdes, M., Bernbaum, J., D'Agostino, J. A., Rychik, J., ... Gaynor, J. W. (2012). Younger gestational age is associated with worse neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 143(3), 535–542.

Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–8179.

Golouboff, N., Fiori, N., Delalande, O., Fohlen, M., Dellatolas, G., & Jambaqué, I. (2008). Impaired facial expression recognition in children with temporal lobe epilepsy: impact of early seizure onset on fear recognition. *Neuropsychologia*, 46(5), 1415–1428.

Gopnik, A., & Astington, J. W. (1988). Children's Understanding of Representational Change and Its Relation to the Understanding of False Belief and the Appearance-Reality Distinction. *Child Development*, 59(1), 26–37.

Gordon, A. C. L., & Olson, D. R. (1998). The relation between acquisition of a theory of mind and the capacity to hold in mind. *Journal of Experimental Child Psychology*, 68(1), 70–82.

Gweon, H., Dodell-Feder, D., Bedny, M., & Saxe, R. (2012). Theory of mind performance in children correlates with functional specialization of a brain region for thinking about thoughts. *Child development*, 83(6), 1853–1868.

Hala, S., Hug, S., & Henderson, A. (2003). Executive Function and False-Belief Understanding in Preschool Children: Two Tasks Are Harder Than One. *Journal of Cognition & Development*, 4(3), 275–298.

- Hala, S., & Russell, J. (2001). Executive Control within Strategic Deception: A Window on Early Cognitive Development? *Journal of Experimental Child Psychology*, 80(2), 112-126.
- Hanania, R. (2010). Two types of perseveration in the Dimension Change Card Sort task. *Journal of Experimental Child Psychology*, 107(3), 325–336.
- Happaney, K., & Zelazo, P. D. (2003). Inhibition as a problem in the psychology of behavior. *Developmental Science*, 6(5), 468–470.
- Happé, F. G. E. (1993). Communicative competence and theory of mind in autism: A test of relevance theory. *Cognition*, 48(2), 101–119.
- Hebb, D. O. (1942). The effect of early and late brain injury upon test scores, and the nature of adult intelligence. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 85, 275–292.
- Hemphill, L., Uccelli, P., Winner, K., Chang, C., & Bellinger, D. (2002). Narrative discourse in young children with histories of early corrective heart surgery. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, 45(2), 318–331.
- Herba, C., & Phillips, M. (2004). Annotation: Development of facial expression recognition from childhood to adolescence: behavioural and neurological perspectives. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 45(7), 1185–1198.
- Hertz-Pannier, L. (1999). Brain plasticity during development: physiological bases and functional MRI approach. *Journal of Neuroradiology*, 26, 66–74.
- Hertz-Pannier, Lucie, Chiron, C., Jambaqué, I., Renaux-Kieffer, V., Van de Moortele, P.-F., Delalande, O., ... Le Bihan, D. (2002). Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain: A Journal of Neurology*, 125, 361–372.
- Hitch, G. J., Halliday, S., Schaafstal, A. M., & Schraagen, J. M. (1988). Visual working memory in young children. *Memory & Cognition*, 16(2), 120–132.
- Hoffman, J. I. E., Kaplan, S., & Liberthson, R. R. (2004). Prevalence of congenital heart disease. *American heart journal*, 147(3), 425–439.
- Hogrefe, G.-J., Wimmer, H., & Perner, J. (1986). Ignorance versus False Belief: A Developmental Lag in Attribution of Epistemic States. *Child Development*, 57(3), 567-582.
- Hongwanishkul, D., Happaney, K. R., Lee, W. S. C., & Zelazo, P. D. (2005). Assessment of Hot and Cool Executive Function in Young Children: Age-Related Changes and Individual Differences. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 617–644.
- Hövels-Gürich, H H, Seghaye, M. C., Sigler, M., Kotlarek, F., Bartl, A., Neuser, J., ... von Bernuth, G. (2001). Neurodevelopmental outcome related to cerebral risk factors in children after neonatal arterial switch operation. *The Annals of thoracic surgery*, 71(3), 881–888.

Hövels-Gürich, Hedwig H., Seghaye, M.-C., Schnitker, R., Wiesner, M., Huber, W., Minkenberg, R., ... Von Bernuth, G. (2002). Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *124*(3), 448–458.

Hövels-Gürich, Hedwig H., Konrad, K., Skorzenski, D., Herpertz-Dahlmann, B., Messmer, B. J., & Seghaye, M.-C. (2007). Attentional Dysfunction in Children After Corrective Cardiac Surgery in Infancy. *The Annals of Thoracic Surgery*, *83*(4), 1425–1430.

Hsia, T.-Y., & Gruber, P. J. (2006). Factors influencing neurologic outcome after neonatal cardiopulmonary bypass: what we can and cannot control. *The Annals Of Thoracic Surgery*, *81*(6), 2381–2388.

Hughes, C. (1998b). Executive function in preschoolers: Links with theory of mind and verbal ability. *British Journal of Developmental Psychology*, *16*(2), 233–253.

Hughes, C. (1998a). Finding your marbles: Does preschoolers' strategic behavior predict later understanding of mind? *Developmental Psychology*, *34*(6), 1326-1339.

Hughes, C., Adlam, A., Happé, F., Jackson, J., Taylor, A., & Caspi, A. (2000). Good test-retest reliability for standard and advanced false-belief tasks across a wide range of abilities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *41*(4), 483–490.

Hughes, C., & Dunn, J. (1998). Trick or Treat?: Uneven Understanding of Mind and Emotion and Executive Dysfunction in `Hard-to... *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, *39*(7), 981-995.

Hughes, C., & Ensor, R. (2007). Executive Function and Theory of Mind: Predictive Relations From Ages 2 to 4. *Developmental Psychology*, *43*(6), 1447–1459.

Hughes, C., Ensor, R., Wilson, A., & Graham, A. (2010). Tracking Executive Function Across the Transition to School: A Latent Variable Approach. *Developmental Neuropsychology*, *35*(1), 20–36.

Hughes, C., & Russell, J. (1993). Autistic children's difficulty with mental disengagement from an object: Its implications for theories of autism. *Developmental Psychology*, *29*(3), 498–510.

Huizinga, Mariëtte, Dolan, C. V., & van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, *44*(11), 2017–2036.

Huizinga, Mariëtte, & van der Molen, M. W. (2007). Age-Group Differences in Set-Switching and Set-Maintenance on the Wisconsin Card Sorting Task. *Developmental Neuropsychology*, *31*(2), 193–215.

Ibuki, K., Watanabe, K., Yoshimura, N., Kakimoto, T., Matsui, M., Yoshida, T., ... Ichida, F. (2012). The improvement of hypoxia correlates with neuroanatomic and developmental

outcomes: comparison of midterm outcomes in infants with transposition of the great arteries or single-ventricle physiology. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 143(5), 1077–1085.

Jacobs, R., Harvey, A. S., & Anderson, V. (2007). Executive function following focal frontal lobe lesions: impact of timing of lesion on outcome. *Cortex A Journal Devoted To The Study Of The Nervous System And Behavior*, 43(6), 792–805.

Jacques, S., & Zelazo, P. D. (2005). On the possible roots of cognitive flexibility. In B. D. Homer & C. S. Tamis-LeMonda (Eds.), *The development of social cognition and communication*. (pp. 53–81). Mahwah, NJ US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

Johnson, S., Wolke, D., Hennessy, E., & Marlow, N. (2011). Educational outcomes in extremely preterm children: neuropsychological correlates and predictors of attainment. *Developmental neuropsychology*, 36(1), 74–95.

Johnston, M. V. (2009). Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Developmental disabilities research reviews*, 15(2), 94–101.

Juan Yang, Shijie Zhou, Shuqiao Yao, Linyan Su, & Chad McWhinnie. (2009). The Relationship Between Theory of Mind and Executive Function in a Sample of Children from Mainland China. *Child Psychiatry & Human Development*, 40(2), 169–182.

Karl, T. R., Hall, S., Ford, G., Kelly, E. A., Brizard, C. P. R., Mee, R. B. B., ... Glidden, D. (2004). Arterial switch with full-flow cardiopulmonary bypass and limited circulatory arrest: neurodevelopmental outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 127(1), 213–222.

Karsdorp, P. A., Everaerd, W., Kindt, M., & Mulder, B. J. M. (2007). Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis. *Journal of pediatric psychology*, 32(5), 527–541.

Kemps, E., De Rammelaere, S., & Desmet, T. (2000). The Development of Working Memory: Exploring the Complementarity of Two Models. *Journal of Experimental Child Psychology*, 77(2), 89–109.

Kennard, M. A. (1936). Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *American Journal of Physiology*, 115, 138–146.

Khoshnood, B., Lelong, N., Houyel, L., Thieulin, A.-C., Jouannic, J.-M., Magnier, S., ... EPICARD Study Group. (2012). Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart*, 98(22), 1667–1673.

Kirkham, N. Z., Cruess, L., & Diamond, A. (2003). Helping children apply their knowledge to their behavior on a dimension-switching task. *Developmental Science*, 6(5), 449–476.

Klingberg, T. (2006). Development of a superior frontal-intraparietal network for visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia*, 44(11), 2171–2177.

Kobayashi, C., Glover, G. H., & Temple, E. (2007). Children's and adults' neural bases of verbal and nonverbal 'theory of mind'. *Neuropsychologia*, *45*(7), 1522–1532.

Kochanska, G., Coy, K. C., Tjebkes, T. L., & Husarek, S. J. (1998). Individual differences in emotionality in infancy. *Child Development*, *69*(2), 375–391.

Kolb, B. (1995). *Brain plasticity and behavior*. Hillsdale, NJ England: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Kolb, B., Comeau, W., & Gibb, R. (2008). Early brain injury, plasticity, and behavior. In C. A. Nelson & M. Luciana (Eds.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience (2nd ed.)*. (pp. 385–398). Cambridge, MA US: MIT Press.

Kolb, B., Gibb, R., & Gorny, G. (2000). Cortical Plasticity and the Development of Behavior After Early Frontal Cortical Injury. *Developmental Neuropsychology*, *18*(3), 423–444.

Kolk, A., Ennok, M., Laugesaar, R., Kaldoja, M.-L., & Talvik, T. (2011). Long-term cognitive outcomes after pediatric stroke. *Pediatric neurology*, *44*(2), 101–109.

Koppenol-Gonzalez, G. V., Bouwmeester, S., & Vermunt, J. K. (2012). The development of verbal and visual working memory processes: A latent variable approach. *Journal of Experimental Child Psychology*, *111*(3), 439–454.

Korkman M, Kirk U, Kemps S. NEPSY: A Developmental Neuropsychological Assessment Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1998

Kramer, A. F., Larish, J. F., & Strayer, D. L. (1995). Training for attentional control in dual task settings: A comparison of young and old adults. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, *1*(1), 50–76.

Kumar, R. K., Newburger, J. W., Gauvreau, K., Kamenir, S. A., & Hornberger, L. K. (1999). Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *The American journal of cardiology*, *83*(12), 1649–1653.

Kussman, B. D., Wypij, D., Laussen, P. C., Soul, J. S., Bellinger, D. C., DiNardo, J. A., ... Newburger, J. W. (2010). Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation*, *122*(3), 245–254.

Legerstee, M. (1992). A review of the animate–inanimate distinction in infancy: Implications for models of social and cognitive knowing. *Early Development & Parenting*, *1*(2), 59–67.

Lehto, J. E., Juujarvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, *21*(1), 59–81.

Leslie, A. M., & Polizzi, P. (1998). Inhibitory processing in the false belief task: Two

conjectures. *Developmental Science*, 1(2), 247-254.

Levey, A., Glickstein, J. S., Kleinman, C. S., Levasseur, S. M., Chen, J., Gersony, W. M., & Williams, I. A. (2010). The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatric cardiology*, 31(5), 587–597.

Levin, H. S., Wilde, E. A., Hanten, G., Li, X., Chu, Z. D., Vásquez, A. C., ... Hunter, J. V. (2011). Mental State Attributions and Diffusion Tensor Imaging After Traumatic Brain Injury in Children. *Developmental Neuropsychology*, 36(3), 273–287.

Licht, D. J., Shera, D. M., Clancy, R. R., Wernovsky, G., Montenegro, L. M., Nicolson, S. C., ... Vossough, A. (2009). Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 137(3), 529–536; discussion 536–537.

Limperopoulos, C, Majnemer, A., Shevell, M. I., Rosenblatt, B., Rohlicek, C., & Tchervenkov, C. (1999). Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics*, 103(2), 402–408.

Limperopoulos, Catherine, Tworetzky, W., McElhinney, D. B., Newburger, J. W., Brown, D. W., Robertson, R. L., Jr, ... du Plessis, A. J. (2010). Brain volume and metabolism in fetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation*, 121(1), 26–33.

Liston, C., Watts, R., Tottenham, N., Davidson, M. C., Niogi, S., Ulug, A. M., & Casey, B. J. (2006). Frontostriatal Microstructure Modulates Efficient Recruitment of Cognitive Control. *Cerebral Cortex*, 16(4), 553–560.

Liu, D., Sabbagh, M. A., Gehring, W. J., & Wellman, H. M. (2009). Neural Correlates of Children's Theory of Mind Development. *Child Development*, 80(2), 318–326.

Luciana, M. (2003). Cognitive development in children born preterm: Implications for theories of brain plasticity following early injury. *Development and Psychopathology*, 15(4), 1017–1047.

Luciana, M., Conklin, H. M., Hooper, C. J., & Yarger, R. S. (2005). The Development of Nonverbal Working Memory and Executive Control Processes in Adolescents. *Child Development*, 76(3), 697–712.

Luciana, M., & Nelson, C. A. (1998). The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four- to eight-year-old children. *Neuropsychologia*, 36(3), 273–293.

Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A., & Sweeney, J. A. (2004). Maturation of Cognitive Processes From Late Childhood to Adulthood. *Child Development*, 75(5), 1357–1372.

Maas, F. K. (2008). Children's Understanding of Promising, Lying, and False Belief. *Journal of General Psychology*, 135(3), 301–322.

Mahle, W. T., Tavani, F., Zimmerman, R. A., Nicolson, S. C., Galli, K. K., Gaynor, J. W., ... Kurth, C. D. (2002). An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*, *106*, I109–I114.

Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M. I., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., & Tchervenkov, C. (2009). A new look at outcomes of infants with congenital heart disease. *Pediatric neurology*, *40*(3), 197–204.

Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., & Tchervenkov, C. (2008). Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart defects. *The Journal of pediatrics*, *153*(1), 55–60.

Majnemer, A., Mazer, B., Lecker, E., Leduc Carter, A., Limperopoulos, C., Shevell, M., ... Tchervenkov, C. (2008). Patterns of use of educational and rehabilitation services at school age for children with congenitally malformed hearts. *Cardiology in the young*, *18*(3), 288–296.

Makki, M., Scheer, I., Hagmann, C., Liamlahi, R., Knirsch, W., Dave, H., ... Latal, B. (2013). Abnormal interhemispheric connectivity in neonates with D-transposition of the great arteries undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *34*(3), 634–640.

Marcovitch, S., & Zelazo, P. D. (2009). A hierarchical competing systems model of the emergence and early development of executive function. *Developmental Science*, *12*(1), 1–18.

Marino, B. S., Lipkin, P. H., Newburger, J. W., Peacock, G., Gerdes, M., Gaynor, J. W., ... Mahle, W. T. (2012). Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *126*(9), 1143–1172.

Martins, P., & Castela, E. (2008). Transposition of the great arteries. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*, *3*, 27–27.

Marton, K. (2008). Visuo-spatial processing and executive functions in children with specific language impairment. *International Journal Of Language & Communication Disorders / Royal College Of Speech & Language Therapists*, *43*(2), 181–200.

Massaro, A. N., El-Dib, M., Glass, P., & Aly, H. (2008). Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain & development*, *30*(7), 437–446.

Massaro, A. N., Glass, P., Brown, J., Chang, T., Krishnan, A., Jonas, R. A., & Donofrio, M. T. (2011). Neurobehavioral abnormalities in newborns with congenital heart disease requiring open-heart surgery. *The Journal of pediatrics*, *158*(4), 678–681.

Mcclure, E. B. (2000). A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychological bulletin*,

126(3), 424–453.

McCusker, C. G., Doherty, N. N., Molloy, B., Casey, F., Rooney, N., Mulholland, C., ... Stewart, M. (2007). Determinants of neuropsychological and behavioural outcomes in early childhood survivors of congenital heart disease. *Archives of disease in childhood*, 92(2), 137–141.

McGrath, E., Wypij, D., Rappaport, L. A., Newburger, J. W., & Bellinger, D. C. (2004). Prediction of IQ and achievement at age 8 years from neurodevelopmental status at age 1 year in children with D-transposition of the great arteries. *Pediatrics*, 114(5), 572–576.

McQuillen, P. S., Barkovich, A. J., Hamrick, S. E. G., Perez, M., Ward, P., Glidden, D. V., ... Miller, S. P. (2007). Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 38(2 Suppl), 736–741.

McQuillen, P. S., Goff, D. A., & Licht, D. J. (2010). Effects of congenital heart disease on brain development. *Progress in Pediatric Cardiology*, 29(2), 79–85.

McQuillen, P. S., & Miller, S. P. (2010). Congenital heart disease and brain development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184(1), 68–86.

Meiran, N. (1996). Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory & Cognition*, 22(6), 1423–1434.

Melot, A.-M., & Angeard, N. (2003). Theory of mind: Is training contagious? *Developmental Science*, 6(2), 178–184.

Miatton, M, De Wolf, D., François, K., Thiery, E., & Vingerhoets, G. (2006). Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review. *Neuropsychology review*, 16(2), 65–85.

Miatton, Marijke, De Wolf, D., François, K., Thiery, E., & Vingerhoets, G. (2007a). Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 133(2), 449–455.

Miatton, Marijke, De Wolf, D., François, K., Thiery, E., & Vingerhoets, G. (2007b). Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*, 151(1), 73–78.

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–203.

Miller, S. A. (2009). Children's understanding of second-order mental states. *Psychological bulletin*, 135(5), 749–773.

Miller, S. P., & McQuillen, P. S. (2007). Neurology of congenital heart disease: insight from brain imaging. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 92(6), 435–437.

Miller, S. P., McQuillen, P. S., Vigneron, D. B., Glidden, D. V., Barkovich, A. J., Ferriero, D.

- M., ... Karl, T. R. (2004). Preoperative brain injury in newborns with transposition of the great arteries. *The Annals of thoracic surgery*, 77(5), 1698–1706.
- Mischel, W., & Moore, B. (1973). Effects of attention to symbolically presented rewards on self-control. *Journal of Personality and Social Psychology*, 28(2), 172–179.
- Mitchell, P., & Lacohee, H. (1991). Children's early understanding of false belief. *Cognition*, 39(2), 107–127.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49–100.
- Miyake, Akira, & Friedman, N. P. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions Four General Conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8–14.
- Moll, H., & Meltzoff, A. N. (2011). How Does It Look? Level 2 Perspective-Taking at 36 Months of Age. *Child Development*, 82(2), 661–673.
- Monette, S., Bigras, M., & Guay, M.-C. (2011). The role of the executive functions in school achievement at the end of Grade 1. *Journal of experimental child psychology*, 109(2), 158–173.
- Moriguchi, Yoshiya, Ohnishi, T., Mori, T., Matsuda, H., & Komaki, G. (2007). Changes of brain activity in the neural substrates for theory of mind during childhood and adolescence. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61(4), 355–363.
- Moriguchi, Yusuke, & Hiraki, K. (2009). Neural origin of cognitive shifting in young children. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(14), 6017–6021.
- Moriguchi, Yusuke, & Hiraki, K. (2011). Longitudinal development of prefrontal function during early childhood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(2), 153–162.
- Morton, J. B., Bosma, R., & Ansari, D. (2009). Age-related changes in brain activation associated with dimensional shifts of attention: An fMRI study. *NeuroImage*, 46(1), 249–256.
- Morton, J. b., & Munakata, Y. (2002). Are you listening? Exploring a developmental knowledge–action dissociation in a speech interpretation task. *Developmental Science*, 5(4), 435–440.
- Moses, L. J. (2001). Executive Accounts of Theory-of-Mind Development. *Child Development*, 72(3), 688–689.
- Moses, L. J., Carlson, S. M., & Sabbagh, M. A. (2005). On the specificity of the relation between executive function and children's theories of mind. In W. Schneider, R. Schumann-Hengsteler, & B. Sodian (Eds.), *Young children's cognitive development: Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and theory of mind*. (pp. 131–

145). Mahwah, NJ US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

Mulder, H., Pitchford, N. J., Hagger, M. S., & Marlow, N. (2009). Development of executive function and attention in preterm children: a systematic review. *Developmental neuropsychology*, *34*(4), 393–421.

Müller, U., Liebermann-Finestone, D. P., Carpendale, J. I. M., Hammond, S. I., & Bibok, M. B. (2012). Knowing minds, controlling actions: The developmental relations between theory of mind and executive function from 2 to 4 years of age. *Journal of experimental child psychology*, *111*(2), 331–348.

Müller, U., Zelazo, P. D., & Imrisek, S. (2005). Executive function and children's understanding of false belief: how specific is the relation? *Cognitive Development*, *20*(2), 173–189.

Munakata, Y. (2001). Graded representations in behavioral dissociations. *Trends in Cognitive Sciences*, *5*(7), 309–315.

Mutter, B., Alcorn, M. B., & Welsh, M. (2006). Theory of Mind and Executive Function: Working-Memory Capacity and Inhibitory Control as Predictors of False-Belief Task Performance. *Perceptual & Motor Skills*, *102*(3), 819–835.

Nagahama, Y., Okada, T., Katsumi, Y., Hayashi, T., Yamauchi, H., Oyanagi, C., ... Shibasaki, H. (2001). Dissociable Mechanisms of Attentional Control within the Human Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, *11*(1), 85–92.

Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(7), 1227–1233.

Naito, M., & Seki, Y. (2009). The relationship between second-order false belief and display rules reasoning: The integration of cognitive and affective social understanding. *Developmental Science*, *12*(1), 150–164.

Narberhaus, A., Segarra, D., Caldú, X., Giménez, M., Pueyo, R., Botet, F., & Junqué, C. (2008). Corpus callosum and prefrontal functions in adolescents with history of very preterm birth. *Neuropsychologia*, *46*(1), 111–116.

Nelson, C. A. (1987). The Recognition of Facial Expressions in the First Two Years of Life: Mechanisms of Development. *Child Development*, *58*(4), 889-910.

Nelson, C. A., & Luciana, M. (2001). *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. (C. A. Nelson & M. Luciana, Eds.). Cambridge, MA US: The MIT Press.

Newburger, J W, Jonas, R. A., Wernovsky, G., Wypij, D., Hickey, P. R., Kuban, K. C., ... Constantinou, J. (1993). A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *The New England journal of medicine*, *329*(15), 1057–1064.

Newburger, Jane W, Wypij, D., Bellinger, D. C., du Plessis, A. J., Kuban, K. C. K., Rappaport, L. A., ... Wernovsky, G. (2003). Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years. *The Journal of pediatrics*, 143(1), 67–73.

Ni, T.-L., Huang, C.-C., & Guo, N.-W. (2011). Executive function deficit in preschool children born very low birth weight with normal early development. *Early human development*, 87(2), 137–141.

Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–246.

Norman, D., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. Davidson, R. G. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theory*(pp. 1–18). New York: Plenum Press.

O'Brien, M., Miner Weaver, J., Nelson, J. A., Calkins, S. D., Leerkes, E. M., & Marcovitch, S. (2011). Longitudinal associations between children's understanding of emotions and theory of mind. *Cognition & emotion*, 25(6), 1074–1086.

Odd, D. E., Lewis, G., Whitelaw, A., & Gunnell, D. (2009). Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age : a cohort study. *Lancet*, 373, 1615–1622.

Olesen, P. J., Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2003). Combined analysis of DTI and fMRI data reveals a joint maturation of white and grey matter in a fronto-parietal network. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 18(1), 48–57.

Ortinau, C., Beca, J., Lambeth, J., Ferdman, B., Alexopoulos, D., Shimony, J. S., ... Inder, T. (2012). Regional alterations in cerebral growth exist preoperatively in infants with congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 143(6), 1264–1270.

Owen, M., Shevell, M., Majnemer, A., & Limperopoulos, C. (2011). Abnormal brain structure and function in newborns with complex congenital heart defects before open heart surgery: a review of the evidence. *Journal of child neurology*, 26(6), 743–755.

Parker, J. R., MacDonald, C. A., & Miller, S. A. (2007). “John thinks that Mary feels. . .” False belief in children across affective and physical domains. *The Journal of genetic psychology*, 168(1), 43–61.

Paynter, J., & Peterson, C. C. (2013). Further evidence of benefits of thought-bubble training for theory of mind development in children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(2), 344–348.

Pellicano, E. (2010). Individual Differences in Executive Function and Central Coherence Predict Developmental Changes in Theory of Mind in Autism. *Developmental Psychology*, 46(2), 530–544.

Pelphrey, K. A., & Reznick, J. S. (2003). Working memory in infancy. *Advances In Child Development And Behavior*, 31, 173–227.

Pelphrey, K. A., Reznick, J. S., Davis Goldman, B., Sasson, N., Morrow, J., Donahoe, A., & Hodgson, K. (2004). Development of visuospatial short-term memory in the second half of the 1st year. *Developmental Psychology*, 40(5), 836–851.

Perner J, & Lang B. (1999). Development of theory of mind and executive control. *Trends In Cognitive Sciences*, 3(9), 337–344.

Perner, J. (1988). Higher-order beliefs and intentions in children's understanding of social interaction. In Janet W. Astington, P. L. Harris, & D. R. Olson (Eds.), *Developing theories of mind*. (pp. 271–294). New York, NY US: Cambridge University Press.

Perner, J. (1991). *Understanding the representational mind*. Cambridge, MA US: The MIT Press.

Perner, J. (2000). About + belief + counterfactual. In P. Mitchell & K. J. Riggs (Eds.), *Children's reasoning and the mind*. (pp. 367–401).

Perner, J., Kain, W., & Barchfeld, P. (2002). Executive control and higher-order theory of mind in children at risk of ADHD. *Infant and Child Development*, 11(2), 141–158.

Perner, J., Lang, B., & Kloo, D. (2002). Theory of Mind and Self-Control: More than a Common Problem of Inhibition. *Child Development*, 73(3), 752-768.

Perner, J., Leekam, S. R., & Wimmer, H. (1987). Three-year-olds' difficulty with false belief: The case for a conceptual deficit. *British Journal of Developmental Psychology*, 5(2), 125–137.

Perner, J., & Wimmer, H. (1985). “John thinks that Mary thinks that...”: Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39(3), 437–471.

Petit, C. J., Rome, J. J., Wernovsky, G., Mason, S. E., Shera, D. M., Nicolson, S. C., ... Licht, D. J. (2009). Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation*, 119(5), 709–716.

Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E., & Evans, A. C. (1993). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(3), 878–882.

Philippi, C. L., Mehta, S., Grabowski, T., Adolphs, R., & Rudrauf, D. (2009). Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(48), 15089–15099.

Pinabiaux, C., Bulteau, C., Fohlen, M., Dorfmueller, G., Chiron, C., Hertz-Pannier, L., ...

- Jambaqué, I. (2012). Impaired emotional memory recognition after early temporal lobe epilepsy surgery: The fearful face exception? *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. doi:10.1016/j.cortex.2012.06.008
- Pons, F., & Harris, P. L. (2005). Longitudinal change and longitudinal stability of individual differences in children's emotion understanding. *Cognition and Emotion*, 19(8), 1158–1174.
- Pons, F., Harris, P. L., & de Rosnay, M. (2004). Emotion comprehension between 3 and 11 years: Developmental periods and hierarchical organization. *European Journal of Developmental Psychology*, 1(2), 127–152.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25–42.
- Ritter, B. C., Nelle, M., Perrig, W., Steinlin, M., & Everts, R. (2013). Executive functions of children born very preterm--deficit or delay? *European journal of pediatrics*, 172(4), 473–483.
- Ritter, B. C., Perrig, W., Steinlin, M., & Everts, R. (2013). Cognitive and behavioral aspects of executive functions in children born very preterm. *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*. In press.
- Romine, C. B., & Reynolds, C. R. (2005). A Model of the Development of Frontal Lobe Functioning: Findings From a Meta-Analysis. *Applied Neuropsychology*, 12(4), 190–201.
- Rose, S. A. F. (2011). Modeling a cascade of effects: the role of speed and executive functioning in preterm/full-term differences in academic achievement. *Developmental Science*, 14(5), 1161–1175.
- Roth, D., & Leslie, A. M. (1998). Solving belief problems: toward a task analysis. *Cognition*, 66(1), 1–31.
- Rubia, K., Smith, A. B., Woolley, J., Nosarti, C., Heyman, I., Taylor, E., & Brammer, M. (2006). Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Human brain mapping*, 27(12), 973–993.
- Ruchkin, D. S., Canoune, H. L., Johnson, R., & Ritter, W. (1995). Working memory and preparation elicit different patterns of slow wave event-related brain potentials. *Psychophysiology*, 32(4), 399–410.
- Russell, J. (1997). How executive disorders can bring about an inadequate “theory of mind.” In J. Russell (Ed.), *Autism as an executive disorder*. (pp. 256–304). New York, NY US: Oxford University Press.
- Russell, J., Mauthner, N., Sharpe, S., & Tidswell, T. (1991). The “windows task” as a measure of strategic deception in preschoolers and autistic subjects. *British Journal of Developmental Psychology*, 9(2), 331–349.

Sabbagh, M. A., Bowman, L. C., Evraire, L. E., & Ito, J. M. B. (2009). Neurodevelopmental Correlates of Theory of Mind in Preschool Children. *Child Development, 80*(4), 1147–1162.

Sabbagh, M. A., Fen Xu, Carlson, S. M., Moses, L. J., & Kang Lee. (2006). The Development of Executive Functioning and Theory of Mind. *Psychological Science, 17*(1), 74–81.

Samánek, M. (2000). Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival, and quality of life. *Cardiology in the young, 10*(3), 179–185.

Sananes, R., Manlihot, C., Kelly, E., Hornberger, L. K., Williams, W. G., MacGregor, D., ... McCrindle, B. W. (2012). Neurodevelopmental outcomes after open heart operations before 3 months of age. *The Annals of thoracic surgery, 93*(5), 1577–1583.

Saxe, R. , Carey, S., & Kanwisher, N. (2004). Understanding other minds: Linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annual review of psychology, 55*, 87–124.

Saxe, R. R., Whitfield-Gabrieli, S., Scholz, J., & Pelphrey, K. A. (2009). Brain regions for perceiving and reasoning about other people in school-aged children. *Child development, 80*(4), 1197–1209.

Scholl, B. J., & Leslie, A. M. (2001). Minds, Modules, and Meta-Analysis. *Child Development, 72*(3), 696-702.

Sebastian, C. L., Fontaine, N. M. G., Bird, G., Blakemore, S.-J., Brito, S. A. D., McCrory, E. J. P., & Viding, E. (2012). Neural processing associated with cognitive and affective Theory of Mind in adolescents and adults. *Social cognitive and affective neuroscience, 7*(1), 53–63.

Selemon, L. D., & Goldman-Rakic, P. S. (1988). Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal Of The Society For Neuroscience, 8*(11), 4049–4068.

Shillingford, A. J., Glanzman, M. M., Ittenbach, R. F., Clancy, R. R., Gaynor, J. W., & Wernovsky, G. (2008). Inattention, Hyperactivity, and School Performance in a Population of School-Age Children With Complex Congenital Heart Disease. *Pediatrics, 121*(4), 759–e767.

Simpson, A., & Riggs, K. J. (2005). Inhibitory and working memory demands of the day-night task in children. *British Journal of Developmental Psychology, 23*(3), 471–486.

Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science, 283*(5408), 1657–1661.

Snodgrass, G., & Knott, F. (2006). Theory of mind in children with traumatic brain injury. *Brain Injury, 20*(8), 825–833.

Snookes, S. H., Gunn, J. K., Eldridge, B. J., Donath, S. M., Hunt, R. W., Galea, M. P., & Shekerdemian, L. (2010). A systematic review of motor and cognitive outcomes after early

surgery for congenital heart disease. *Pediatrics*, *125*(4), 818–827.

Snyder, H. R., & Munakata, Y. (2010). Becoming self-directed: Abstract representations support endogenous flexibility in children. *Cognition*, *116*(2), 155–167.

Sodian, B. (2011). Theory of Mind in Infancy. *Child Development Perspectives*, *5*(1), 39–43.

Somerville, L. H., Fani, N., & McClure-Tone, E. B. (2011). Behavioral and neural representation of emotional facial expressions across the lifespan. *Developmental neuropsychology*, *36*(4), 408–428.

Spencer-Smith, M., & Anderson, V. (2009). Healthy and abnormal development of the prefrontal cortex. *Developmental neurorehabilitation*, *12*(5), 279–297.

Spijkerboer, A. W., Utens, E. M. W. J., Bogers, A. J. J. C., Verhulst, F. C., & Helbing, W. A. (2008). Long-term behavioural and emotional problems in four cardiac diagnostic groups of children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. *International journal of cardiology*, *125*(1), 66–73.

Sullivan, K. (analytic), & Winner, E. (analytic). (1993). Three-year-olds' understanding of mental states: the influence of trickery (English). *Journal of experimental child psychology*, *56*(2), 135–148.

Sullivan, K., Zaitchik, D., & Tager-Flusberg, H. (1994). Preschoolers can attribute second-order beliefs. *Developmental Psychology*, *30*(3), 395–402.

Thomas, M. S. C. (2003). Limits on plasticity. *Journal of Cognition & Development*, *4*(1), 99–125.

Tonks, J., Williams, W. H., Frampton, I., Yates, P., Wall, S. E., & Slater, A. (2008). Reading emotions after childhood brain injury: case series evidence of dissociation between cognitive abilities and emotional expression processing skills. *Brain injury*, *22*(4), 325–332.

Van Boxtel, G. J. M., van der Molen, M. W., Jennings, J. R., & Brunia, C. H. M. (2001). A psychophysiological analysis of inhibitory motor control in the stop-signal paradigm. *Biological Psychology*, *58*(3), 229–262.

Van der Rijken, R., Hulstijn, W., Hulstijn-Dirkmaat, G., Daniëls, O., & Maassen, B. (2011). Psychomotor slowness in school-age children with congenital heart disease. *Developmental Neuropsychology*, *36*(3), 388–402.

Van der Ven, S. H. G., Kroesbergen, E. H., Boom, J., & Leseman, P. P. M. (2013). The structure of executive functions in children: A closer examination of inhibition, shifting, and updating. *British Journal of Developmental Psychology*, *31*(1), 70–87.

Vargha-Khadem, F., Salmond, C. h., Watkins, K. e., Friston, K. j., Gadian, D. g., & Mishkin, M. (2003). Developmental amnesia: Effect of age at injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(17), 10055–10060.

- Verheijen, P. M., Lisowski, L. A., Stoutenbeek, P., Hitchcock, J. F., Brenner, J. I., Copel, J. A., ... Bennink, G. B. (2001). Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 121(4), 798–803.
- Verheijen, P. M., Lisowski, L. A., Wassink, S., Visser, G. H. A., & Meijboom, E. J. (2010). Preoperative acidosis and infant development following surgery for congenital heart disease. *Herz*, 35(5), 358–363.
- Vicari, S., Reilly, J. S., Pasqualetti, P., Vizzotto, A., & Caltagirone, C. (2000). Recognition of facial expressions of emotions in school-age children: the intersection of perceptual and semantic categories. *Acta paediatrica*, 89(7), 836–845.
- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *NeuroImage*, 22(4), 1679–1693.
- Walz, N. C., Yeates, K. O., Taylor, H. G., Stancin, T., & Wade, S. L. (2009). First-Order Theory of Mind Skills Shortly After Traumatic Brain Injury in 3- to 5-Year-Old Children. *Developmental Neuropsychology*, 34(4), 507–519.
- Walz, N. C., Yeates, K. O., Taylor, H. G., Stancin, T., & Wade, S. L. (2010). Theory of mind skills 1 year after traumatic brain injury in 6- to 8-year-old children. *Journal of neuropsychology*, 4, 181–195.
- Watanabe, K., Matsui, M., Matsuzawa, J., Tanaka, C., Noguchi, K., Yoshimura, N., ... Gur, R. C. (2009). Impaired neuroanatomic development in infants with congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 137(1), 146–153.
- Watts, R. (2003). Fiber tracking using magnetic resonance diffusion tensor imaging and its applications to human brain development. *Mental Retardation & Developmental Disabilities Research Reviews*, 9(3), 168–177.
- Wechsler D. Manual of Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edn. New York: Psychological Corporation, 2003
- Wellman, H. M., & Bartsch, K. (1988). Young children's reasoning about beliefs. *Cognition*, 30(3), 239–277.
- Wellman, H. M., Cross, D., & Watson, J. (2001). Meta-Analysis of Theory-of-Mind Development: The Truth about False Belief. *Child Development*, 72(3), 655-685.
- Wellman, H. M., Fang, F., & Peterson, C. C. (2011). Sequential progressions in a theory-of-mind scale: Longitudinal perspectives. *Child Development*, 82(3), 780–792.
- Wellman, H. M., & Liu, D. (2004). Scaling of theory-of-mind tasks. *Child development*, 75(2), 523–541.

Welsh, M. C., Pennington, B. F., & Groisser, D. B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology*, 7(2), 131–149.

Wernovsky, G. (2006). Current insights regarding neurological and developmental abnormalities in children and young adults with complex congenital cardiac disease. *Cardiology in the young*, 16 Suppl 1, 92–104.

Wernovsky, G., Shillingford, A. J., & Gaynor, J. W. (2005). Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease. *Current opinion in cardiology*, 20(2), 94–99.

Westmacott, R., MacGregor, D., Askalan, R., & deVeber, G. (2009). Late Emergence of Cognitive Deficits After Unilateral Neonatal Stroke. *Stroke*, 40(6), 2012–2019.

Wiebe, S. A., Espy, K. A., & Charak, D. (2008). Using Confirmatory Factor Analysis to Understand Executive Control in Preschool Children: I. Latent Structure. *Developmental Psychology*, 44(2), 575–587.

Wiebe, S. A., Sheffield, T., Nelson, J. M., Clark, C. A. C., Chevalier, N., & Espy, K. A. (2011). The structure of executive function in 3-year-old children. *Journal of experimental child psychology*, 108(3), 436–452.

Williams, W. G., McCrindle, B. W., Ashburn, D. A., Jonas, R. A., Mavroudis, C., Blackstone, E. H., & Congenital Heart Surgeon's Society. (2003). Outcomes of 829 neonates with complete transposition of the great arteries 12-17 years after repair. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 24(1), 1–9.

Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13(1), 103–128.

Woodward, L. J., Clark, C. A. C., Bora, S., & Inder, T. E. (2012). Neonatal white matter abnormalities an important predictor of neurocognitive outcome for very preterm children. *PLoS one*, 7(12), e51879.

Woodward, L. J., Clark, C. A. C., Pritchard, V. E., Anderson, P. J., & Inder, T. E. (2011). Neonatal White Matter Abnormalities Predict Global Executive Function Impairment in Children Born Very Preterm. *Developmental Neuropsychology*, 36(1), 22–41.

Woodward, L. J., Edgin, J. O., Thompson, D., & Inder, T. E. (2005). Object working memory deficits predicted by early brain injury and development in the preterm infant. *Brain: a journal of neurology*, 128, 2578–2587.

Wray, J., & Sensky, T. (1999). Controlled study of preschool development after surgery for congenital heart disease. *Archives of disease in childhood*, 80(6), 511–516.

Wright, I., Waterman, M., Prescott, H., & Murdoch-Eaton, D. (2003). A new Stroop-like

measure of inhibitory function development: typical developmental trends. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 44(4), 561–575.

Zelazo, P. D. (2006). The Dimensional Change Card Sort (DCCS): a method of assessing executive function in children. *Nature protocols*, 1(1), 297–301.

Zelazo, P. D., & Frye, D. (1998). Cognitive Complexity and Control: II. The Development of Executive Function in Childhood. *Current Directions in Psychological Science*, 7(4), 121–126.

Zelazo, P. D., Müller, U., Frye, D., & Marcovitch, S. (2003). The development of executive function in early childhood: VI. The development of executive function: Cognitive complexity and control—revised. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 68(3), 93–119.

ANNEXES

- 1. Editorial Etude Pilote (*Developmental Medicine and Child Neurology*, 2010)**
- 2. Editorial Etude 4 (*The Journal of Pediatrics*, 2012)**

Theory of mind deficits in children with congenital heart disease

DAVID C BELLINGER

Children's Hospital Boston, Department of Neurology, Boston, Massachusetts, USA.

doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03734.x

This commentary is on the article by Calderon et al. To view this paper visit <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03735.x>

The cognitive and academic challenges faced by children with congenital heart disease (CHD) as they grow older have been extensively researched. Fewer studies have focused on characterizing the nature and severity of the psychosocial challenges, despite their potential importance for the children's quality of life. I recently speculated that deficits in social cognition and, in particular, theory of mind are among the morbidities of children with CHD.¹ This speculation was based primarily on the moderately severe and persistent pragmatic language deficits (e.g. storytelling, pretend play) of a group of children with d-transposition of the great arteries (d-TGA). Such deficits, which are usually discussed in the context of autism spectrum disorders, impair a child's ability to process social information and to read other people and discern their inner states, threatening success in establishing and sustaining social relationships. Calderon et al.² provide the first direct evidence to support aspects of this conjecture, showing that children with d-TGA were less accurate than typically developing children in analysing false belief stories, suggesting a reduced capacity to put themselves 'in the shoes' of story characters in order to predict their behavior.

This study is an important initial step in evaluating the broad domain of social cognition in children with CHD. It is a multifaceted concept, providing many avenues for future research. Do children with CHD have greater difficulty than their typically developing peers in discerning internal states on the basis of facial expression, nonverbal cues, or paralinguistic cues such as prosody? Do they have greater difficulty understanding jokes, sarcasm, irony, and other messages in which the literal interpretation conflicts with the intended interpretation? Do they have difficulty identifying and communicating their own emotions, as well as those of other people (i.e. alexithymia)?

In terms of prevention and remediation, it will be important in future research to address several potential explanations for

an increased risk of social cognition deficits in children with CHD. First, the embryological event that resulted in CHD might also affect the brain structures or circuits responsible for the processing of social and affective information. Children with CHD have concomitant brain abnormalities, particularly disorders of white matter, even before undergoing reparative interventions.³ It is noteworthy that other groups of children with such disorders (e.g. extremely low birthweight or preterm children) also tend to exhibit behaviors associated with autism spectrum disorders.⁴

Second, the social cognition deficits might be the result of interventions undertaken to correct or palliate CHD. This possibility seems unlikely, however, as such interventions tend to explain little of the variability in the cognitive outcomes of children with CHD.

Third, the social cognition deficits might be secondary to the neuropsychological deficits associated with CHD. Among the areas in which deficits are commonly reported are visual-spatial skills, attention, and executive function.⁵ Indeed, in the Calderon et al. study, children who performed poorly on the false belief stories also showed executive function deficits, specifically in self-regulation and inhibiting interference. Such co-occurrence in a cross-sectional study does not necessarily indicate mediation, but it is consistent with this hypothesis. Social cognition deficits are frequently observed in children with other neurodevelopmental disorders. For example, on a group basis, children with specific learning disabilities, traumatic brain injuries, and attention-deficit-hyperactivity disorder exhibit deficits in aspects of social cognition, including pragmatic language skills, social relationships, and interpretation of facial expressions. Interestingly, in the study by Calderon et al., as in most studies, the global intelligence scores of children with CHD were not strikingly different from those of the comparison group, suggesting that the deficits are specific rather than general.

Fourth, some children with complex CHD might not be able to participate in the interpersonal experiences that support the normal development of emotion regulation and intersubjectivity that serve as the foundation of social cognition skills.

Clearly, much remains to be learned.

REFERENCES

1. Bellinger DC. Are children with congenital cardiac malformations at increased risk of deficits in social cognition? *Cardiol Young* 2008; **18**: 3–9.
2. Calderon J, Bonnet D, Courtin C, Concordet S, Plumet M-H, Angeard N. Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. *Dev Med Child Neurol* (Published online 30 August) DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03735.x.
3. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1928–38.
4. Limperopoulos C, Bassam H, Sullivan NR, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and other risk factors. *Pediatrics* 2008; **121**: 758–65.
5. Bellinger DC, Newburger JW. Neuropsychological, psychosocial, and quality-of-life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* (Forthcoming)

13. Schmidt B, Gillie P, Caco C, Roberts J, Roberts R. Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? *J Pediatr* 1999;134:151-5.
14. Tyson JE. Use of unproven therapies in clinical practice and research: how can we better serve our patients and their families? 1995;19:98-111.
15. Vain N, Prudent L, Szyld E, Wiswell T. A difficult ethics issue. *Lancet* 2004;364(9447):1751. author reply 2.
16. Halila R. Assessing the ethics of medical research in emergency settings: how do international regulations work in practice? *Sci Eng Ethics* 2007;13:305-13.
17. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:597-602.
18. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, Weiss K, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics* 2000;1-7.
19. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122(Suppl. 2):S516-38.
20. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the RESAIR 2 study. *Pediatrics* 1998;102:e1.
21. Raymond TT, Carroll TG, Sales G, Morris MC. Effectiveness of the informed consent process for a pediatric resuscitation trial. *Pediatrics* 2010;125:e866-75.
22. Brierley J, Larcher V. Emergency research in children: options for ethical recruitment. *J Med Ethics* 2011;37:429-32.
23. Manning DJ. Presumed consent in emergency neonatal research. *J Med Ethics* 2000;26:249-53.

IQ may be Normal, but are there Future Neurocognitive Implications for Infants with d-TGA?

In this issue of *The Journal*, Calderon et al report long-term neurocognitive outcomes in a cohort of 45 patients with d-transposition of the great arteries (d-TGA), of whom 29 were diagnosed before birth. Ages of evaluation in this prospective study were 4-6 years.¹ There was a control group of normal children. Relative to others in the literature, which generally evaluated children with d-TGA sooner after intervention,²⁻⁸ this study offers a longer-term perspective.

The evaluation of intelligence and cognition by one unbiased examiner extended well beyond the standard IQ test measurements. One of the strengths of this study is that subjects were evaluated in multiple cognitive domains: nonverbal general intelligence, executive function (including cognitive flexibility, response inhibition, and working memory), and social functioning (theory of mind tests). Surgical factors vs time of diagnosis was also evaluated.

The authors found more preoperative acidosis (arterial pH <7.20) in the postnatally diagnosed group. Although all groups showed similar IQs, children with d-TGA generally had lower performance on the other neuropsychological measures than did their normal peers. These deficits included making more errors on the Knock-tap subtest of the Developmental Neuropsychological Assessment and being slower and making more errors on the Stroop animal naming task. Both of these deficits indicate issues with inhibitory control, a core deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).⁹ The Stroop test has been used in populations with frontal lobe epilepsy, traumatic brain injury, and ADHD. In addition to those deficits, these children also

were less able to successfully borrow another person's perspective, as measured by aspects of the Theory of Mind task. The entire group with d-TGA had lower performance versus controls in spatial working memory, cognitive flexibility, and social cognition. Such social deficits are common among autism spectrum disorders.¹⁰ These results carry implications regarding future peer interactions and success at school. Children with d-TGA may not be able to understand the feelings of others and may exhibit ADHD-like behaviors.

Those children whose d-TGA was diagnosed prenatally showed generally better outcomes relative to those who were diagnosed postnatally. Compared with controls, prenatally diagnosed patients had slower reaction times and Theory of Mind unexpected transfer, but results were better in this group than in the postnatally diagnosed d-TGA group. Executive functions were better in the prenatally diagnosed group than in the postnatally diagnosed patients. Neurocognitive deficits were more prevalent and severe in the postnatally diagnosed group.

What is the neurologic underpinning of these neuropsychological deficits? Executive function and social reasoning depend on intact prefrontal cortical function. The prefrontal cortex is vulnerable to hypoxic or other developmental insult. Delayed cortical maturation has been associated with deficits in executive functioning, as assessed in children with ADHD¹¹ and more recently in normally developing children with weaknesses in inhibitory control.¹²

The prefrontal brain structures tested in this study may be insulted by the cyanosis, acidosis, and surgery that are part

See related article, p 94

ADHD	Attention-deficit/hyperactivity disorder
d-TGA	d-Transposition of the great arteries

The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2012 Mosby Inc.
All rights reserved. 10.1016/j.jpeds.2012.02.008

of diagnosis and treatment of d-TGA, and the effects are exaggerated by delays in diagnosis and treatment. Brain white matter maturation and prefrontal cortical development are ongoing processes, continuing through the adolescent period. Therefore, longer-term testing is necessary to determine whether the deficits seen in this study constitute a developmental delay or a permanent deficit in function. The authors speculate that white matter development may also play a role in the deficits just mentioned based on evidence from other studies that show that (1) very preterm infants show similar neuropsychological profiles associated with white matter abnormalities; and (2) children with d-TGA show similar white matter abnormalities. This conclusion is consistent with studies of other vulnerable populations, including childhood leukemia survivors, who also show global impairment in executive function which is associated with white matter abnormalities.^{13,14}

There is always a question as to the clinical significance of these statistically significant findings; it is possible that even though the children with TGA perform statistically worse than their control counterparts, they nonetheless are unimpaired with regard to the test norms. In the case of the impairment in executive function in the postnatally diagnosed d-TGA group, this is clearly not the case, because nearly 50% of all children were greater than 2 SDs below the norm in cognitive inhibition, thereby showing clinically important impairment. The same can be said for the impairment in social cognition. Importantly, the percentage of children in the prenatally diagnosed group who fell into this impairment category dropped to between 10% and 20% depending on task, indicating that early diagnosis may somehow reduce the probability of developing such impairment.

This should not be the last study by these authors on this particular population of patients. From the neurologic perspective, prefrontal cortical development is an ongoing process that is particularly dynamic during the adolescent years.¹² Executive functioning correlates strongly with academic achievement.¹⁵⁻¹⁷ Furthermore, recent evidence suggests that early intervention and awareness can improve executive function in preschool-aged children.¹⁵ Thus, it is important to assess how the deficits seen in this population of children evolve over the years. The measures the authors used from the Developmental Neuropsychological Assessment are designed to assess skills across development. From the early measures used in this study, it is possible that children with d-TGA may be vulnerable to developing a syndrome not unlike ADHD or a mild autism spectrum disorder that may improve or regress over time.

Cyanotic congenital heart disease, at least d-TGA, may have a lifelong impact on neurodevelopment. Nonetheless, early diagnosis from fetal echocardiography does appear to create an advantage, not only for operative outcomes but also for neurologic outcomes. This prospective report underscores advantages from preterm diagnosis that were predicted for most forms of congenital heart disease by the father of fetal echocardiography, the late Dr Charles Kleinman. When an accurate fetal diagnosis is made (by qualified echocardiographers), the parents are better prepared for what to expect and are already counseled before the infant's birth, making

them participants in the process rather than being confused by emergently given information after birth. Additionally, the team of perinatologists, obstetricians, neonatologists, intensivists, pediatric cardiologists, and cardiac surgeons is prepared in advance to act promptly in the care of a baby who has been preidentified as having congenital heart disease, in this case, d-TGA. The birth can take place at a high-risk obstetrical center, proper care can be promptly initiated, and the infant can be safely transferred to cardiac care before the onslaught of acidosis, hypoxemia, and shock occur, which is often the case in previously unrecognized disease.

After the diagnostic work, intensive care, operation, postoperative recovery, and transition to home, the primary care physician, usually a pediatrician, has the long-term responsibility for the care of this child. Besides immunizations, respiratory syncytial virus prophylaxis, influenza vaccine, and routine care, the inference from this study is that the pediatrician must be familiar with the need for long-term and serial neurocognitive testing using properly chosen techniques. IQ testing is not enough. Knowing that the areas of the brain affected by this disease and its treatments may not develop properly, and that ADHD-like situations can occur, the parents can be informed in an ongoing fashion, tests can be interpreted for them, and prospective anticipatory care can be given.

Clearly this study puts light into the chasm of long-term ignorance regarding outcomes of children with d-TGA and opens a path for future long-term studies, not only of this disease but also of other forms of congenital heart disease. As stated by Calderon et al, it will be important to serially study the same study group that they reported to determine whether longer-term implications exist. ■

Hugh D. Allen, MD

Heart Center
Nationwide Children's Hospital
Columbus, Ohio

Jean A. Milstein, PhD

Department of Pharmacology and
Experimental Therapeutics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

Reprint requests: Hugh D. Allen, MD, Columbus Children's Hospital, Division of Cardiology, 700 Children's Drive, Columbus, OH 43205-2696. E-mail: hallen@chi.osu.edu; allen.13@osu.edu

References

1. Calderon J, Angeard N, Moutier S, Plumet MH, Jambaqué I, Bonnet D. Impact of prenatal diagnosis on neurocognitive outcomes in children with transposition of the great arteries. *J Pediatr* 2012;161:94-8.
2. McGrath E, Wypij D, Rappaport LA, Newburger JW, Bellinger DC. Prediction of IQ and achievement at age 8 years from neurodevelopmental status at age 1 year in children with D-transposition of the great arteries. *Pediatrics* 2004;114:572-6.
3. Freed DH, Robertson CMT, Sauve RS, Joffe AR, Rebeyka IM, Ross DB, et al. Intermediate-term outcomes of the arterial switch operation for transposition of great arteries in neonates: alive but well? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:845-63.

4. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J Pediatr* 2006;148:72-7.
5. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C, Darwish HZ. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr* 2002;141:51-8.
6. Dunbar-Masterson C, Wypij D, Bellinger DC, Rappaport LA, Baker AL, Jonas RA, Newburger JW. General health status of children with D-transposition of the great arteries after the arterial switch operation. *Circulation* 2001;104:1138-42.
7. Bellinger DC, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Newburger JW. Patterns of developmental dysfunction after surgery during infancy to correct transposition of the great arteries. *J Dev Behav Pediatr* 1997;18:75-83.
8. Bellinger D, Wypij D, du Plessis A, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, Newburger JW. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1385-96.
9. Barkley RA. ADHD and the nature of self-control. New York: Guilford Press; 1997.
10. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 1985;21:37-46.
11. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:19649-54.
12. Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2011;168:143-51.
13. Reddick WE, Shan ZY, Glass JO, Helton S, Xiong X, Wu S, et al. Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:941-9.
14. Carey ME, Haut MW, Reminger SL, Hutter JJ, Theilmann R, Kaemingk KL. Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia survivors: a voxel-based morphometry study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:792-7.
15. Willoughby MT, Blair CB, Wirth RJ, Greenberg M. The measurement of executive function at age 5: psychometric properties and relationship to academic achievement. *Psychol Assess* 2011;24:226-39.
16. Best JR, Miller PH, Naglieri JA. Relations between executive function and academic achievement from ages 5 to 17 in a large, representative national sample. *Learn Individ Differ* 2011;21:327-36.
17. Diamond A, Barnett W, Thomas J, Munro S. Preschool program improves cognitive control. *Science* 2007;318:1387-8.

Familial Hypercholesterolemia: A Decade of Progress, Part 2

Two years ago, in an editorial in *The Journal*, I discussed the dramatic progress made in understanding the natural history of familial hypercholesterolemia (FH) and the early efforts to prevent myocardial infarction, the most important consequence of elevated cholesterol of this disorder.¹ The heterozygous form, affecting 1:500 in the general population across the world with some variation in different societies, is caused by a defect in low-density lipoprotein (LDL) receptor function that limits the ability of the liver to use circulating cholesterol on LDL particles for metabolism. Those with the homozygous form, affecting 1:1 000 000, have 2 abnormal LDL receptor genes and more severe elevations of cholesterol with cardiovascular morbidity in childhood, adolescents, or the third decade of life. The Netherlands has been a pioneering country regarding the identification and treatment of FH and has attempted to screen the entire population for this disorder, conducted population-based epidemiologic research, conducted the highest quality clinical trials to assess outcomes, and elucidated the relationship of genotypic abnormalities to phenotypic disease expression.²

In this issue of *The Journal*, The Netherlands pediatric experience with cascade screening to identify affected individuals is reported.³ Cascade screening refers to a strategy that begins with an index case, preferentially confirmed by genotyping, and moves outward testing all previously un-

measured first-degree relatives. Theoretically, this would be the most efficient method for identifying affected individuals as once an index case is detected, all other potentially affected family members can be sought.⁴ In Great Britain, cascade screening in middle-age adults is cost effective. The National Institute for Health and Clinical Excellence guideline from the United Kingdom advocates identification of those with FH by this strategy, which is cost effective by their analysis.⁵ Older cholesterol screening guidelines in the United States, where positive family history of elevated cholesterol is an indication for testing a child, are not that different from cascade screening.⁶

The majority, but not all, of children with FH diagnosed through The Netherlands cascade screening program were seen by a range of medical providers, most received dietary advice, and a subset were started on statin treatment. Those who were older, had higher LDL cholesterol, and had positive family history for events were more likely to see a physician and start on treatment.³ Thus, The Netherlands screening glass can be viewed as half empty with many children who require treatment either not seeing a physician or not being treated after evaluation.

The reasons for this "failure" (most of the rest of the world lags well behind these rates of identification and treatment) are diverse and require careful consideration. Perhaps most important is the poor general awareness of FH as a serious genetic disease. Whereas cystic fibrosis,

See related article, p 99

FH	Familial hypercholesterolemia
LDL	Low-density lipoprotein

The author declares no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2012 Mosby Inc.
All rights reserved. 10.1016/j.peds.2012.01.051