



Thèse

2011

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Déficits cognitifs chez les enfants et adolescents souffrant de
drépanocytose

Ruffieux, Nicolas

How to cite

RUFFIEUX, Nicolas. Déficits cognitifs chez les enfants et adolescents souffrant de drépanocytose.
Doctoral Thesis, 2011. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:16874

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:16874>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:16874](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:16874)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 14.03.2023 17:53



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE PSYCHOLOGIE
ET DES SCIENCES DE L'ÉDUCATION

Sous la direction du Professeur Claude-Alain Hauert

DÉFICITS COGNITIFS CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS SOUFFRANT DE DRÉPANOCYTOSE

THESE

Présentée à la Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation de
l'Université de Genève

Pour l'obtention du grade de Docteur en Psychologie

Par

Nicolas RUFFIEUX

de

Fribourg (Suisse)

Juin 2011



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE PSYCHOLOGIE
ET DES SCIENCES DE L'ÉDUCATION

DÉFICITS COGNITIFS CHEZ LES ENFANTS ET ADOLESCENTS SOUFFRANT DE DRÉPANOCYTOSE

Nicolas RUFFIEUX
Candidat au titre de Docteur en Psychologie

Directeur de thèse : Professeur Claude-Alain HAUERT, Université de Genève

Co-directeur de thèse : Dr Roman SZTAJZEL, Hôpitaux Universitaires de Genève

Membres de la commission:

Professeur Pascal ZESIGER, Université de Genève

Dr Marie-Dominique MARTORY, Hôpitaux Universitaires de Genève

Table des matières

Remerciements	5
RESUME.....	7
1. INTRODUCTION.....	8
2. LA DREPANOCYTOSE	10
2.1. Généralités.....	10
a. Histoire de la maladie	10
b. Description de la maladie	12
c. Transmission génétique	13
d. Drépanocytose, paludisme, polygamie, sédentarisation et alimentation	15
e. Epidémiologie.....	18
f. Aspects culturels	21
2.2. Symptômes cliniques.....	27
a. Crises vaso-occlusives (CVO).....	29
b. Anémie	30
c. Aspects développementaux	31
2.3. Complications cérébro-vasculaires.....	33
a. Accidents vasculaires cérébraux (AVC).....	36
b. Infarctus silencieux (IS)	37
c. Détection des risques de complications cérébro-vasculaires	38
d. Prévention des AVC.....	40
3. LES TROUBLES COGNITIFS DANS LA DRÉPANOCYTOSE.....	43
3.1. Domaines cognitifs.....	43
a. Intelligence générale.....	43
b. Attention et fonctions exécutives	46
c. Mémoire.....	47
d. Langage	50
e. Aptitudes visuo-spatiales et motrices	52
f. Performances scolaires.....	54
3.2. Développement cognitif des bébés drépanocytaires.....	55

3.3. Cognition chez l'enfant drépanocytaire sans infarctus cérébral	56
3.4. Fonctionnement cognitif des adultes drépanocytaires.....	59
3.5. Limites méthodologiques des études sur les troubles cognitifs dans la drépanocytose	60
3.6. Aspects psycho-sociaux	62
3.7. Synthèse de la littérature sur les troubles cognitifs dans la drépanocytose	69
4. LE PROJET AU CAMEROUN	71
4.1. Etapes	71
4.2. Principaux obstacles rencontrés	73
4.3. Objectifs du projet	73
4.4. Hypothèses théoriques/opérationnelles	74
5. RESULTATS	77
5.1. Article 1	77
5.2. Article 2.....	85
5.3. Article 3.....	105
5.4. Article 4.....	124
6. DISCUSSION	144
6.1. Discussion article 1	144
6.2. Discussion article 2	148
6.3. Discussion article 3	154
6.4. Discussion article 4	160
7. SYNTHÈSE.....	161
7.1. Discussion des hypothèses	161
7.2. Modèle des principaux mécanismes liés aux déficits cognitifs dans la drépanocytose.....	167
7.3. Modèle pour l'évaluation neuropsychologique des drépanocytaires	169
7.4. Bilan du projet au Cameroun.....	171
8. PERSPECTIVES.....	174
8.1. Développement de nouvelles épreuves psychométriques pour les enfants de 4-6 ans.....	174
8.2. Prise en charge des troubles cognitifs	176
9. CONCLUSION	180
10. REFERENCES.....	183
11. LISTE DES ANNEXES.....	199
12. ANNEXES	200

Remerciements

En premier lieu, un grand merci aux nombreux enfants au Cameroun, en Suisse et en France qui ont participé aux différentes recherches liées à ce travail.

Un grand merci au Professeur Claude-Alain Hauert pour son encadrement, ses conseils et ses encouragements, ainsi que pour son humour qui m'a toujours permis de relativiser les quelques difficultés rencontrées dans la réalisation de cette thèse.

Un grand merci au Professeur Alfred K. Njamnshi qui est à l'origine de ce projet et qui l'a rendu possible grâce à son esprit d'initiative, son expertise et son enthousiasme.

Un grand merci au Dr Roman Sztajzel pour le temps consacré à la correction des articles et à l'amélioration de la qualité scientifique du projet.

Un grand merci à Marie-Dominique Martory pour sa collaboration et son encadrement des étudiants de Maîtrise, ainsi que pour ses franches remarques toujours bienvenues.

Un grand merci au Professeur Pascal Zesiger pour avoir accepté de faire partie de la commission de thèse.

Un grand merci au Dr Arnaud Roy pour ses précieux conseils et son enthousiasme, ainsi que pour avoir accepté de participer au jury de thèse.

Un grand merci au Dr Ambroise Wonkam pour son soutien scientifique et moral lors de mon séjour à Yaoundé.

Un grand merci au Dr Julien Chanal et au Dr Vincent Verdon pour leur aide dans l'analyse des données.

Un grand merci aux quatre psychologues de l'Hôpital Central de Yaoundé, sans qui ce projet n'aurait jamais pu aboutir et qui se sont beaucoup engagés même lorsque les conditions de travail n'étaient pas optimales. Merci également à toute l'équipe du service de Neurologie de l'Hôpital Central de Yaoundé.

Un grand merci aux étudiantes qui ont participé aux recherches menées en Suisse : Vanille Apotheloz, Anaëlle Blum, Félicia Schmid, Patricia Barras, Patricia Laurencet et Sylvie Richard. Merci pour leur engagement et leur grand professionnalisme dans leurs recherches.

Un grand merci aux collègues du couloir Salève du 5e étage (Michael, Diego, Clara, Mathias, Francesco, Mathieu et Chloé) avec qui nous avons chaque jour découvert la richesse de l'offre gastronomique du quartier de Plainpalais.

Un grand merci à Mme Maria-Pia Tschopp, ma (bientôt?) belle-mère, pour son excellente pêche aux coquilles sur la version finale du manuscrit.

Un grand merci à la touche "Ctrl z", sans qui ce document n'aurait jamais vu le jour.

Un grand merci aux Mamans préparant les divins poissons braisés à Yaoundé, qui ont largement contribué à maintenir un niveau de motivation élevé durant mon séjour.

Enfin, un énorme merci à Delphine, à toute ma famille et à mes amis pour leurs conseils et encouragements durant toute la durée de ce projet.

Ce travail est dédié à Eugène Mayer et à mon fils Yanis. Le premier a malheureusement disparu trop tôt pour que je puisse le remercier de son investissement dans ce projet et de tous ses conseils. Le deuxième a vécu de l'intérieur les dernières étapes de ce travail et a motivé chaque jour sa progression.

RESUME

La drépanocytose compte parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde. Comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent l'une des complications les plus handicapantes de cette maladie, les drépanocytaires sont particulièrement à risque de présenter des déficits cognitifs.

L'objectif de ce travail était de mettre en place un examen neuropsychologique systématique pour les enfants et adolescents souffrant de drépanocytose au Cameroun, où la drépanocytose constitue un problème majeur de santé publique. Une batterie de 10 tests psychométriques évaluant 4 domaines cognitifs (fonctions exécutives, attention, mémoire et dextérité manuelle) a été adaptée au contexte socio-culturel camerounais et des données normatives ont été récoltées à Yaoundé auprès de 125 sujets en bonne santé. La batterie a ensuite été administrée à 96 enfants et adolescents souffrant de drépanocytose.

Les principaux résultats indiquent que 1) la prévalence des déficits cognitifs chez les drépanocytaires au Cameroun est élevée, même chez les patients n'ayant pas souffert d'AVC; 2) la maladie a un impact négatif sur le fonctionnement exécutif et attentionnel, alors que la mémoire et la dextérité manuelle sont relativement préservées; 3) les déficits exécutifs augmentent avec l'âge; 4) l'anémie a un effet négatif sur les fonctions exécutives, alors que l'hémoglobine fœtale exerce un effet "protecteur" sur les fonctions exécutives et attentionnelles.

Ces résultats démontrent que les déficits cognitifs sont fréquents chez les enfants souffrant de drépanocytose au Cameroun. Ils indiquent également qu'il ne faut pas attendre la survenue de signes cliniques d'AVC pour effectuer une évaluation neuropsychologique. De plus, une attention particulière devrait être portée à l'évaluation des fonctions exécutives et attentionnelles. Par ailleurs, au vu de l'évolution des déficits cognitifs avec l'âge, l'évaluation et la réhabilitation neuropsychologiques ne devraient pas concerner uniquement les jeunes enfants, mais s'adresser aussi aux adolescents et aux adultes drépanocytaires. Enfin, les analyses montrent qu'il existe des liens étroits entre les données hématologiques et les performances cognitives, d'où l'importance de la collaboration entre hématologues et neuropsychologues pour le suivi des drépanocytaires.

L'ensemble de ce travail suggère que l'examen neuropsychologique peut contribuer à l'amélioration de la prise en charge des drépanocytaires et qu'il constitue un instrument particulièrement bien adapté pour les pays en voie de développement. Ce projet a permis d'établir les premières bases de l'utilisation de l'examen neuropsychologique au Cameroun. Dans la continuité de ce travail, nous projetons de développer dans ce pays un programme de réhabilitation cognitive pour les enfants drépanocytaires.

1. INTRODUCTION

L'objectif de ce travail est de mettre en place un examen neuropsychologique systématique pour les enfants souffrant de drépanocytose au Cameroun. La drépanocytose fait partie des maladies génétiques les plus répandues dans le monde et est particulièrement fréquente en Afrique. Les accidents vasculaires cérébraux constituent l'une des complications majeures de cette maladie et peuvent engendrer des déficits neurologiques et cognitifs, d'où l'importance de l'évaluation neuropsychologique pour ces patients. Ce travail est né de l'initiative du Professeur Alfred Njamnshi, médecin-chef du service de neurologie de l'Hôpital Central de Yaoundé, et s'inscrit dans le cadre du projet global de détection et de prévention des complications cérébro-vasculaires chez les drépanocytaires camerounais. Les données expérimentales présentées dans ce travail ont été recueillies à Yaoundé durant l'année 2007.

Le manuscrit est structuré de la manière suivante. Dans une première partie théorique, nous décrirons les caractéristiques de la drépanocytose et de ses principaux symptômes cliniques, avec un accent particulier sur les complications cérébro-vasculaires. Suivra une revue de la littérature orientée sur les troubles cognitifs associés à la drépanocytose, en considérant les différentes phases développementales (bébé, enfant d'âge scolaire et adulte). Les limites de la recherche sur les troubles cognitifs dans la drépanocytose et une synthèse de la littérature seront exposées. Par la suite, nous détaillerons les principales étapes et obstacles du projet réalisé au Cameroun, ainsi que les objectifs et les hypothèses du travail.

La méthodologie et les résultats seront présentés sous la forme de quatre articles publiés ou soumis dans des revues scientifiques. Ces articles reprendront les principales étapes franchies au cours du projet: les premiers résultats obtenus, les normes récoltées auprès d'enfants camerounais en bonne santé, les performances cognitives et les données biomédicales des drépanocytaires camerounais, et les aspects culturels liés à l'évaluation neuropsychologique en Afrique. Dans la discussion, nous développerons des résultats qui n'ont pas pu être insérés dans les articles scientifiques en raison des limites inhérentes à la publication scientifique. Une synthèse des principaux résultats sera ensuite effectuée en reprenant les hypothèses établies au début du projet. Au vu de cette synthèse, nous proposerons deux modèles originaux : le premier modèle décrira

les principaux mécanismes liés aux déficits cognitifs dans la drépanocytose et le deuxième modèle schématisera les possibilités d'évaluation neuropsychologique des drépanocytaires. Nous développerons enfin les perspectives pour la suite du projet au Cameroun, à savoir la réhabilitation des déficits cognitifs et l'application d'épreuves psychométriques adaptées aux enfants de quatre à six ans. Les principaux enseignements de ce travail seront repris dans la conclusion générale.

Dans le but de faciliter la lecture, les principales abréviations et leur signification sont présentées sur le *Marque-page*.

Ce projet a bénéficié du soutien financier de la KFPE (Commission fédérale pour le partenariat scientifique avec les pays en développement) et de la Fondation Eagle.

2. LA DREPANOCYTOSE

2.1. Généralités

a. Histoire de la maladie

En 1910, Walter Clement Noel, originaire des Caraïbes, emménagea à Chicago pour étudier la médecine dentaire dans l'une des meilleures écoles du pays. Lors de sa formation, il fut hospitalisé pour un souffle court, des palpitations cardiaques, ainsi que des douleurs abdominales et musculaires. Le patient rapporta également une fatigue chronique, des maux de tête et des ulcères sur les jambes. Une analyse de son sang fut effectuée et le Dr J.B. Herrick utilisa pour la première fois le terme « faucille » (de l'anglais « sickle ») pour décrire les globules rouges particulièrement allongés chez ce « nègre intelligent de 20 ans » (1910). Trois ans plus tard, W. Noel termina ses études et retourna dans les Caraïbes où il travailla comme dentiste et décéda à l'âge de 32 ans à la suite d'une pneumonie. Le terme « faucille » utilisé par le Dr Herrick allait en 1922 officiellement donner le nom d'« anémie falciforme » (« sickle cell anemia ») à cette maladie après que trois nouveaux cas eurent été décrits.

Viennent ensuite quelques dates importantes dans l'évolution de la compréhension de cette maladie. En 1949, Pauling (prix Nobel de chimie en 1954 et prix Nobel de la paix en 1962) mit en évidence le caractère anormal de l'hémoglobine par l'électrophorèse, décrivant ainsi la première « maladie moléculaire ». En 1956, Ingram détermina l'anomalie biochimique responsable par la méthode de « finger-prints » ou « peptide-mapping ». Dans les années 1950, Diggs contribua à la description clinique des complications dues à la maladie. En 1966, Robinson (5) mit en évidence la susceptibilité des drépanocytaires vis-à-vis du pneumocoque et Barrett-Connor souligna la fréquence des infections en 1971. A partir de 1972, le diagnostic prénatal de la maladie fut envisagé par Kan et Valenti (Beauvais, 1982).

La prise en charge de la drépanocytose ne se développa véritablement que dans les années 1960 avec l'émancipation de la population afro-américaine aux Etats-Unis. En 1972 dans ce pays, le président Nixon promit des crédits pour la recherche et la prise en charge de la drépanocytose:

«Notre indifférence quant à la recherche sur cette maladie est une histoire triste et honteuse que nous ne pouvons pas réécrire. Mais nous pouvons modifier notre politique : c'est pour cette raison que notre administration va augmenter le budget alloué pour la recherche et la prise en charge de la drépanocytose.» (Tchernia, 2004).

Suite à cette décision politique, la prise en charge de la drépanocytose connaîtra des progrès considérables aux Etats-Unis, notamment en matière de dépistage précoce et de prévention de certaines complications. D'autres auteurs (Fullwiley, 2004) considèrent que, même si l'intention était louable, cette décision allait avoir des conséquences néfastes car les efforts étaient concentrés sur le dépistage de la maladie (83% du budget total) chez les Noirs Américains, alors que peu de moyens étaient alloués à l'amélioration de la prise en charge. Cela laissait également présager des discriminations des individus identifiés « SS », biologiquement inférieurs, ainsi que l'angoisse que le dépistage du trait ne devienne un moyen de contrôler la reproduction des afro-américains. Linus Pauling, qui avait mis en évidence le caractère anormal de l'Hb par l'électrophorèse, avait même fait cette déclaration publique :

« Je suggère qu'on appose un symbole tatoué sur le front de chaque jeune personne porteuse du gène...Si cela était fait, deux jeunes gens portant le même gène réellement délétère, seraient informés de la situation au premier coup d'œil et se retiendraient de tomber amoureux l'un de l'autre.... La législation dans ce domaine, le dépistage obligatoire avant le mariage, quelque forme de marque publique ou semi-publique de ce caractère, doit être adoptée (1969 : 269) » (Lainé, 2004).

Les drépanocytaires seront longtemps marginalisés, rencontrant des refus d'emploi, de prêt bancaire, ou d'assurance. Le fait que la maladie touche principalement les couches sociales les plus défavorisées et peu solvables, tant en Occident qu'en Afrique, explique probablement en partie le manque d'intérêt dont souffre encore la drépanocytose. Ainsi, selon Lainé (2004), ce sont principalement les associations de drépanocytaires qui ont permis de développer la connaissance et la prise en charge de cette maladie.

b. Description de la maladie

Les syndromes drépanocytaires (du grec « drepanon », faucille) sont des maladies génétiques définies par la présence dans les globules rouges d'une hémoglobine anormale, appelée hémoglobine S (HbS). La mutation responsable se situe au niveau du 6^e codon de la chaîne β -globine et se traduit sur le plan protéique par la substitution d'une valine à un acide glutamique, entraînant la production d'une hémoglobine altérée (Giroto, Bégué, & Galacteros, 2003). L'hémoglobine, principal constituant du globule rouge, est une protéine dont la fonction prioritaire est le transport de l'oxygène des poumons jusqu'aux tissus de l'organisme. L'HbS a la propriété de polymériser lorsque la saturation en oxygène baisse, déformant le globule rouge et lui donnant la forme d'une faucille (Giroto, Bégué, & Galacteros, 2003) (Figure 1). La polymérisation de l'HbS est au centre du processus physiopathologique de la maladie drépanocytaire et est à l'origine des principales complications liées à la maladie (Giroto, Bégué, & Galacteros, 2003) (voir chapitre 2.2).

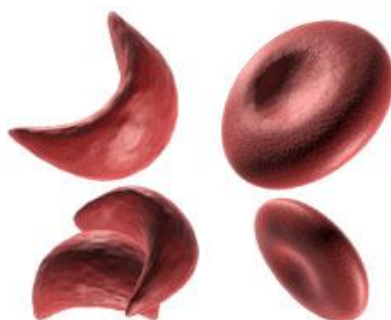


Figure 1. Comparaison d'un globule rouge de drépanocytaire (à gauche) et d'un globule rouge normal.

Il existe plusieurs types de syndromes drépanocytaires, l'HbS pouvant être associée à une autre anomalie de l'Hb (Tableau 1). Nous nous concentrerons dans ce travail sur la forme la plus courante (65% des cas) et la plus sévère: la drépanocytose homozygote (dite forme « SS »). Dans l'ensemble de ce travail, le terme « drépanocytose » sera utilisé en faisant référence à ce syndrome drépanocytaire particulier.

Classification et désignation des principaux syndromes drépanocytaires	
1. Drépanocytose homozygote (SS)	SS
2. HbS associée à un autre mutant de la chaîne β globine	SC SD Punjab SO Arab
3. HbS associée à une β thalassémie	S β^0 thalassémie S β^+ thalassémie S $\beta\delta$ thalassémie
4. HbS associée à une Hb thalassémique	SE S Lepore
5. HbS associée à une persistance héréditaire de l'Hb F	Mutations délétionnelles Mutation non délétionnelles
6. Cas des mutants « S like » avec double mutation β	AS Antilles, SS Antilles, CS Antilles, SC Harlem

Tableau 1. Classification et désignation des principaux syndromes drépanocytaires. Adapté de Girot, Bégué, & Galacteros (2003).

Le **diagnostic** de drépanocytose repose sur l'identification formelle de l'HbS. Le dépistage est effectué à partir d'une prise de sang et la mise en évidence de l'hémoglobine S, la méthode la plus couramment utilisée étant l'électrophorèse de l'hémoglobine en pH alcalin (Girot, Bégué, & Galacteros, 2003). La réalisation d'un hémogramme et d'une étude phénotypique complète de l'Hb permet de préciser le type de syndrome drépanocytair. Dans les pays en voie de développement, le dépistage systématique n'est pas couramment pratiqué et le diagnostic est généralement posé lorsque le patient se présente avec une complication grave (OMS, 2006).

c. Transmission génétique

La drépanocytose fait partie des hémoglobinopathies, maladies héréditaires de la formation de l'hémoglobine. L'atteinte liée à la drépanocytose se situe au niveau du gène qui code la structure de la chaîne bêta de l'hémoglobine. La version mutée de ce gène (allèle S) est responsable de la drépanocytose, alors que les allèles normaux sont appelés A. L'être humain possède les gènes de

son patrimoine génétique en double exemplaire, et donc pour l'hémoglobine deux gènes bêta qui peuvent être AA, AS ou SS.

La drépanocytose se transmet selon le mode autosomique récessif. Le gène muté étant localisé sur un autosome, la maladie atteint autant les filles que les garçons. Le mode de transmission est récessif : il faut que les deux copies de ce gène anormal soient transmises pour que l'individu soit malade. Quand la drépanocytose est transmise par les deux parents, elle est dite homozygote ou SS. Le sujet est alors à risque de présenter les symptômes de la drépanocytose.

Quand la drépanocytose est transmise par un seul des parents, elle est dite hétérozygote ou AS. Les individus hétérozygotes, également appelés porteurs sains, ne présentent habituellement pas de symptômes liés à la maladie. Ils possèdent généralement 40% d'HbS, ainsi que 60% d'HbA (hémoglobine « normale ») qui exerce un effet protecteur sur l'organisme. Les hétérozygotes peuvent présenter des complications dans certaines situations particulières : par exemple lors d'un voyage en avion non pressurisé à haute altitude, d'une hypoxie par anesthésie mal réglée, ou lors d'activités physiques intenses et prolongées (Bitanga & Rouillon, 1998). Ces faits sont exceptionnels, les hétérozygotes étant généralement asymptomatiques et leur taux de mortalité aux Etats-Unis n'étant pas plus élevé que celui de la population générale (Ohene-Frempong, 1991).

La Figure 2 illustre la situation où les parents sont deux porteurs sains (AS). Les ronds rouges représentent les allèles drépanocytaires et les ronds bleus les allèles « normaux ». Ces parents ont un risque sur quatre d'avoir un enfant non porteur du gène drépanocytaire (AA, dessiné en bleu), deux risques sur quatre d'avoir un enfant hétérozygote (AS, en violet) et un risque sur quatre d'avoir un enfant homozygote (SS, en rouge).

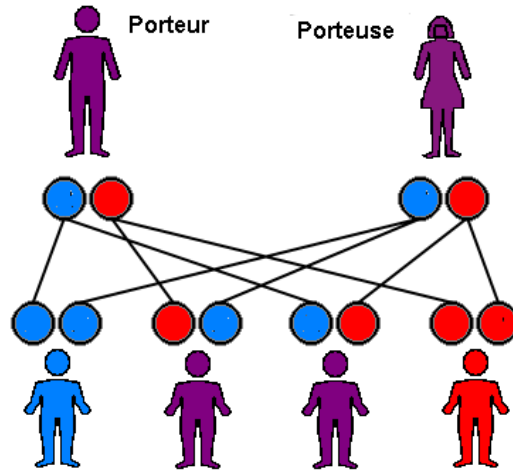


Figure 2. Transmission génétique de la drépanocytose

d. Drépanocytose, paludisme, polygamie, sédentarisation et alimentation

La persistance de cette maladie génétique s'explique principalement par ses liens avec le **paludisme**. En effet, un gène aussi défavorable et aussi fréquent ne pourrait subsister s'il ne conférait pas des avantages compensateurs aux individus concernés. Dans le cas de la drépanocytose, les individus hétérozygotes sont dans une certaine mesure protégés contre les formes pernicieuses mortelles du paludisme à *plasmodium falciparum*. En effet, les globules rouges des drépanocytaires, plus fragiles, vont se rompre plus rapidement lorsqu'ils sont infectés par le plasmodium. Comme le plasmodium doit passer une partie de son cycle de vie dans les globules rouges, sa reproduction est interrompue en raison de la rupture précoce de la cellule, ce qui limite le développement d'une forte parasitémie responsable des paludismes mortels.

Il faut toutefois préciser que les drépanocytaires homozygotes contractent le paludisme comme toute personne exposée à cette maladie infectieuse. La malaria serait même la première cause de crises vaso-occlusives chez les drépanocytaires en Afrique (Konotey-Ahulu, 1991). La protection est surtout favorable aux individus hétérozygotes et est exercée uniquement contre les formes pernicieuses mortelles du paludisme à *falciparum*, particulièrement avant l'âge de 4 ans (Konotey-Ahulu, 1991). Sachant que le paludisme cause chaque année entre un et trois millions de morts (Bremner, 2001) (maladie la plus répandue en Afrique) et que la grande majorité des

victimes sont des enfants de moins de 5 ans (Greenwood, Bojang, Whitty, & Targett, 2005), on comprend l'importance de l'avantage sélectif conféré aux drépanocytaires hétérozygotes qui, ainsi, pérennisent la tare.

En Afrique tropicale, Edelstein (1988) a estimé en utilisant les équations de la génétique des populations appliquées au « polymorphisme équilibré » que pour 10 personnes AS, seulement 9 personnes AA survivent jusqu'à la maturité sexuelle. L'auteur explique qu'il est relativement difficile de quantifier l'avantage des porteurs sains AS, car cet avantage dépend fortement du milieu dans lequel ils évoluent. La résistance au paludisme serait selon cet auteur faiblement accrue par le gène S, contrairement à ce que l'on avait pensé suite à l'expérience d'Allison réalisée en 1954 en Afrique Orientale, qui révélait un énorme accroissement de la résistance au paludisme pour les drépanocytaires hétérozygotes. Dans cette expérience, Allison avait inoculé le parasite du paludisme à des volontaires et constaté que quatorze sujets AA sur quinze avaient contracté le paludisme alors que seulement deux sujets AS sur quinze avaient été atteints. Outre les évidentes critiques sur le plan éthique, la méthodologie de cette étude a été fortement remise en cause.

La Figure 3 montre les cartes de fréquence de la malaria et de la drépanocytose dans le monde. On observe que les zones de fréquences élevées pour la drépanocytose sont également des zones où la malaria est très présente, suggérant que ces deux maladies sont fortement liées. Une autre preuve du rôle joué par le paludisme vient des analyses en laboratoire, qui ont démontré que le parasite du paludisme ne se multiplie pas aussi bien dans les globules rouges AS que dans les AA, surtout lorsque le milieu est pauvre en oxygène (Edelstein, 1988).

Pour résumer, le gène drépanocytaire, qui est délétère pour les homozygotes, confère un léger avantage sélectif aux hétérozygotes et, par là, favorise le maintien de la tare par un mécanisme de sélection naturelle vis-à-vis du paludisme.

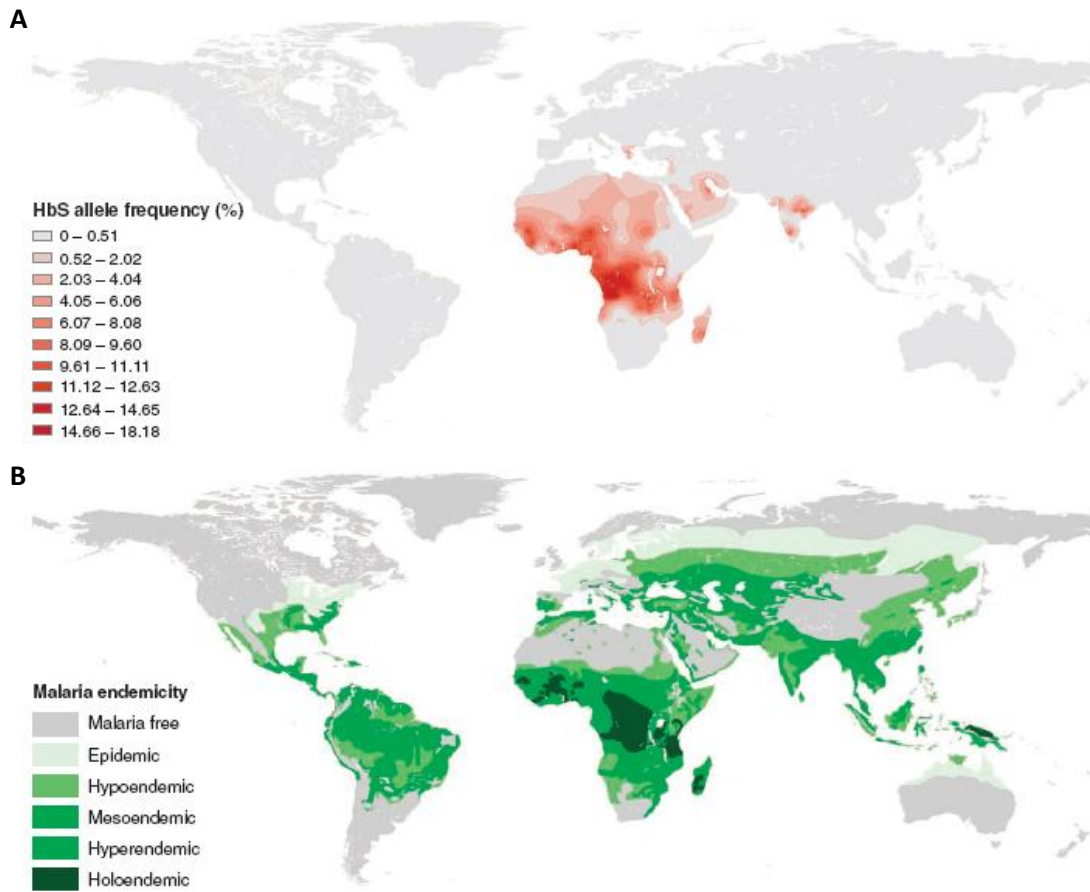


Figure 3. Cartes de fréquence de la drépanocytose (A) et de la malaria (B) dans le monde (Piel et al., 2010)

Si le paludisme est reconnu comme le facteur principal du maintien du gène drépanocytaire, d'autres facteurs ont également joué un rôle non négligeable dans la propagation de la maladie.

La propagation de la drépanocytose sur l'ensemble de la planète est à mettre en lien avec les **migrations**. La présence de la maladie en Occident résulte en premier lieu du commerce des esclaves, ce qui explique la fréquence élevée du gène aux Etats-Unis par exemple.

La **polygamie** aurait aussi joué un rôle non négligeable dans la propagation du gène S en Afrique (Edelstein, 1988), notamment parce qu'elle est plus fréquente en cas de décès des enfants du premier lit. Les hommes porteurs du gène S ont donc plus tendance à pratiquer la polygamie, ce qui augmente la propagation du gène anormal.

La **sédentarisation** des peuples au moment de l'apparition de la mutation génétique aurait favorisé son développement. Le passage à l'agriculture et la plantation de tubercules sont à l'origine de cultures en brûlis, qui créent des terrains de reproduction propices pour le moustique transmettant le paludisme (Edelstein, 1988).

Edelstein toujours (1988) relève que les hypothèses ci-dessus n'expliquent pas pourquoi la drépanocytose est absente dans certaines régions de la planète qui sont fortement touchées par la malaria. Cet auteur évoque le rôle de **l'alimentation** pour l'expliquer. L'igname est cultivée en Afrique depuis des millénaires et constitue l'une des denrées de base de l'alimentation. Il a été observé que la fréquence du gène S est plus élevée dans les régions où la consommation d'igname est forte que dans les régions où le riz est l'aliment de base. Ce tubercule a comme propriété de libérer une substance appelée cyanate, qui atténue la falciformation des globules rouges. Mais si l'igname était consommée toute l'année, les individus hétérozygotes AS perdraient leur protection contre le paludisme car leurs globules rouges ne se déformeraient plus et l'infection du paludisme pourrait se répandre normalement. La combinaison idéale serait donc de ne pas manger d'igname durant la période d'activité la plus intense des anophèles (la saison humide). Durant cette période les individus AS seraient alors « protégés » du paludisme en bénéficiant de la déformation des globules rouges. Durant le reste de l'année, la consommation d'igname aurait un effet positif sur la santé des individus SS et le trait aurait ainsi le plus de chances de se développer. Il semblerait que les populations africaines aient adopté ce mode de fonctionnement puisque, par exemple dans les ethnies kwas, il est interdit de consommer les ignames nouvelles avant que ne soit passée la première période des pluies. De même, les fêtes de l'igname, qui comptent parmi les plus importantes de l'année et qui sont célébrées dans de nombreux pays d'Afrique, marquent le moment où les ignames nouvelles peuvent être mangées après la première période de pluies (Livingstone, 1973).

e. Epidémiologie

La drépanocytose touche principalement les individus vivant dans les régions tropicales et sous-tropicales, ou ayant des origines dans ces régions (Figure 3, Tableau 2). C'est en Afrique que l'on trouve le plus de personnes touchées par la drépanocytose, avec plus de 200 000 cas recensés

selon les chiffres de l’OMS (2006). Ce chiffre sous-évalue probablement le nombre de cas réels, car la maladie n’est souvent pas diagnostiquée. Il est estimé que 80% des enfants drépanocytaires naissent sur le continent africain (Modell & Darlison, 2008). Une revue de la littérature montre que la prévalence de la maladie varie considérablement d’une région africaine à l’autre (Ohene-Frempong, 1991). Le trait drépanocytaire est particulièrement fréquent dans les régions de l’ouest, du centre et de l’est africain où 10 à 30% des individus sont porteurs (AS) de la maladie, correspondant à 1-2% d’enfants naissant avec la drépanocytose (SS)¹. En Ouganda, la prévalence des porteurs sains atteindrait même 45 % de la population chez les Baambas de l’ouest du pays (OMS, 2006). C’est le Nigéria qui compte le plus grand nombre de malades, avec 24 % de la population porteuse du gène mutant et environ 150'000 naissances drépanocytaires chaque année (Anie, Egunjobi, & Akinyanju, 2010). Le trait est moins fréquent dans les pays du Nord et du Sud du continent (entre 0 et 5% de porteurs).

Pays à prévalence homogène	
Afrique Centrale	1.65%
Afrique « Béninoise »	2.5 à 3%
Afrique « Malienne »	2%
Antilles françaises	0.35%
Réunion – Ile Maurice	0.05%
Pays à prévalence hétérogène	
Afrique du Nord (Est Algérien, Nord Tunisie)	0.04 à 0.02%

Tableau 2. Taux de prévalence de la drépanocytose à la naissance dans les principales régions d’Afrique et des îles de France. Adapté de Galacteros, 2000.

¹Si l’on connaît la proportion de personnes porteuses du trait drépanocytaire, il est possible d’évaluer assez précisément le nombre d’individus homozygotes SS. Prenons par exemple un taux de porteurs de 25% dans une région donnée, 6% ($25/100 \times 25/100$) de tous les couples seront composés de deux porteurs et un enfant sur quatre de ces couples naîtra homozygote SS, soit 1,5% de toutes les naissances dans cet exemple ($6/100 \times 25/100$).

Au Cameroun, la drépanocytose est un problème majeur de santé publique, avec des taux de porteurs du trait allant de 8 à 34% (Weatherall & Clegg, 2001) et une prévalence d'individus homozygotes d'environ 2-3%. A Yaoundé, capitale du Cameroun, il y aurait au moins 40'000 personnes souffrant de cette maladie. Le pays a récemment développé un programme national de contrôle de la drépanocytose (Ministry-of-Public-Health, 2005).

En Europe, en raison des migrations, la drépanocytose fait partie des maladies héréditaires les plus communes (Fleming, 1992). En France, on compte environ 220 à 250 naissances drépanocytaires dépistées chaque année et 5000 malades sur le territoire français (dont environ 40% dans les départements d'Outre-mer) (Galacteros, 2000). En Angleterre, 1.4% des nouveau-nés d'origine africaine naissent avec la drépanocytose. Il existe également en Europe des régions dans lesquelles la drépanocytose est indigène : dans le sud de l'Italie, du Portugal et de la Turquie, en Grèce et en Albanie (fréquences de porteurs du trait entre 1 et 5 % de la population). Contrairement à une idée reçue, la drépanocytose ne touche donc pas uniquement les individus de couleur noire. Par ailleurs, les populations d'Arabie Saoudite, d'Inde, du Pakistan, du Bangladesh et de la Chine sont également très touchées (Hickman et al., 1999). En réalité, la prévalence la plus élevée du trait drépanocytaire ne se trouverait pas en Afrique, mais en Inde et en Arabie Saoudite (Konotey-Ahulu, 1991).

Aux Etats-Unis, dans la population afro-américaine, on compte environ une naissance drépanocytaire sur 375 à 600 nouveau-nés et environ 8 à 10% de la population afro-américaine est porteuse du trait drépanocytaire (Michlitsch et al., 2009). La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente aux Etats-Unis (Charache, Lubin, & Reid, 1992), ce qui explique qu'elle est bien connue de la population et qu'elle fait l'objet d'un grand nombre d'études scientifiques.

f. Aspects culturels

La prise en charge et le vécu de la drépanocytose sont très différents selon le contexte culturel dans lequel se trouve le malade. Etant donné que l'essentiel de ce travail a été réalisé au Cameroun, nous avons choisi de présenter dans ce chapitre uniquement les aspects culturels liés au vécu de la drépanocytose en Afrique.

Si la drépanocytose a été identifiée tardivement comme une entité clinique en Occident (voir chapitre *Histoire de la maladie*), qu'en est-il dans les régions les plus touchées par la maladie ? La mutation du gène drépanocytaire serait apparue il y a environ 2400 ans (Edelstein, 1988), les habitants de ces régions ont donc été confrontés à cette maladie depuis très longtemps. Avaient-ils identifié la drépanocytose en tant qu'entité clinique avant le 20^e siècle ? Si oui, quels moyens utilisaient-ils pour s'en prémunir et pour la traiter ? Très peu d'études se sont directement intéressées à la prise en charge traditionnelle de la drépanocytose en Afrique. Ces questions sont pourtant importantes car elles pourraient apporter des indices pour améliorer la prise en charge de ces malades aujourd'hui.

Quelle est la place de la drépanocytose dans les nosographies africaines traditionnelles ? Les principaux symptômes qui caractérisent la maladie sont les douleurs violentes et récurrentes. Elle est décrite comme « la maladie des os que l'on fend, que l'on brise, la maladie qui tape, qui cogne, qui broie les os, qui pique, qui brûle, qui vrille, qui perfore le corps et les membres » (Lainé, 2004). Selon les ethnies, la maladie est aussi nommée en fonction des circonstances des crises (« la maladie du froid ») ou en fonction d'autres symptômes (« la maladie des enfants pâles »). Mais ces symptômes ne sont généralement pas distingués d'autres douleurs osseuses (dus par exemple à une crise d'arthrose ou à des rhumatismes aigus). On retrouve le même problème pour les autres symptômes de la maladie (anémie ou couleur jaune des yeux due à l'ictère). La drépanocytose est donc difficile à identifier car les symptômes sont multiples et peuvent se confondre avec ceux d'autres maladies comme le paludisme, par exemple. De plus, les décès en bas âge sont très fréquents et souvent dus à des infections qui « cachent » la maladie sous-jacente. Les enfants très jeunes ne pouvant pas ou peu parler, exprimant difficilement leurs symptômes, il est très difficile de les différencier cliniquement d'une crise liée au paludisme (Lainé, 2004). Williams (2009) estime qu'en Afrique sub-saharienne, plus de 90% des enfants drépanocytaires décèdent sans que le diagnostic de la maladie n'ait été posé.

Les premiers cas de drépanocytose décrits dans la littérature en Afrique n'apparaissent qu'en 1944, soit 35 ans après que les tests de dépistage avaient été mis au point aux Etats-Unis. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette latence. D'une part, le fait que la drépanocytose ne touche que très peu les blancs a probablement induit une certaine indifférence de la part du corps médical européen établi en Afrique. Ce corps médical devait ainsi donner la priorité au traitement d'autres maladies. Mais le facteur ayant probablement le plus retardé la prise en charge de la drépanocytose est la difficulté à la distinguer des autres maladies.

En Afrique, les connaissances sont souvent transmises par voie orale. Ceci explique peut-être que des traces écrites sur la maladie n'aient pas été retrouvées avant 1944. Selon Konotey-Ahulu (1991), spécialiste ghanéen de l'anémie falciforme, la maladie aurait été identifiée depuis très longtemps par un grand nombre d'ethnies africaines qui en connaissaient les symptômes particuliers et utilisaient des termes spécifiques pour les décrire (Tableau 3).

<i>Nom</i>	<i>Langue</i>
Chwechweechwe	Ga
Hemkom	Adangme, Krobo, Shai, Ada
Ahotutuo	Iwi, Akan, Akwapin
Nuidudui ou Chichi	Ewe
Nwiiwii ou Kwaha	Fante
Dobakotiri	Dagbani
Amosani	Hausa
Kob-Tuem	Buli
Paa	Kassena-Nankani
Itaangmi	Bassari (Togo)
Dongadonga	Dialecte du Nord du Togo
Lakuregbee	Yoruba
Orengua	Isokko
Aju-oyi	Igbo, Item
Adep	Banyangi (Cameroun)

Tableau 3. Termes utilisés en Afrique occidentale pour décrire la drépanocytose. Tiré de Edelstein (1988).

Lainé et Dorie (2009) relèvent que très souvent en Afrique, même aujourd'hui, les habitants n'ont aucune connaissance sur la drépanocytose. L'auteur explique cela par le fait que, d'une part, l'information n'est pas accessible à tous (notamment dans les régions rurales) et que, d'autre part, une grande partie des enfants drépanocytaires meurent jeunes et sans diagnostic. Toutefois, la connaissance de la maladie varie aussi selon les pays. Dans certains pays d'Afrique centrale, la drépanocytose ayant fait l'objet de campagnes d'information et de dépistage, les personnes vivant en milieu rural possèdent de bonnes connaissances biomédicales sur cette maladie. Par ailleurs, la maladie est évidemment mieux connue dans les pays où elle est plus fréquente.

Quelle est l'image de la drépanocytose en Afrique ? Selon Lainé et Dorie (2009), la drépanocytose est perçue différemment selon les zones géographiques. Les causes attribuées à la maladie varient selon les croyances populaires qui vont orienter la prise en charge et les attitudes sociales vis-à-vis de la maladie. Lainé distingue trois grandes zones géographiques de croyances populaires en Afrique.

En Afrique centrale subéquatoriale (Congo, République démocratique du Congo, Cameroun, Gabon), les maladies sont généralement attribuées à la malveillance d'esprits ancestraux (malédiction) ou à l'agression d'un sorcier. Pour soigner la maladie, les individus s'orienteront vers des contre-sorciers ou des exorcistes (en plus des soins médicaux).

En Afrique de l'Ouest sahélienne (de Saint-Louis au Burkina Faso jusqu'au Niger et de Ziguinchor au Sénégal jusqu'à l'ouest de la Côte d'Ivoire), la population s'en remet plus fréquemment à Dieu pour expliquer la maladie et les symptômes sont généralement expliqués par des causes environnementales (le froid, le vent, l'eau, les moustiques, la contagion d'un autre malade, la transgression d'un interdit hygiénique ou social). Dans certains cas, les crises de douleurs peuvent également être expliquées par l'attaque d'un djinn (particulièrement en milieu rural musulman). De manière générale, les individus relativiseraient davantage le sens de la maladie et la vivraient avec moins d'angoisse en Afrique de l'Ouest qu'en Afrique centrale où le malade est plus stigmatisé.

La troisième zone correspond à l'intérieur de la boucle du Niger (région plus animiste et plus chrétienne) qui intègre des aspects sociaux et religieux plus anciens. En raison de son mode de transmission, la drépanocytose peut provoquer les décès de plusieurs enfants dans une même

famille. Dans cette région, ces décès répétés sont expliqués par de mauvaises réincarnations : les « ogbanjes », appelés en français les « enfants revenants » (Lainé, 2004). Au Nigeria, Edelstein (1988) a observé que dans les familles ayant perdu plusieurs enfants à la naissance, les personnes estiment que des esprits malins renaissent à chaque enfant pour faire souffrir les parents. Pour éloigner ce mauvais esprit, les tradipraticiens amputent la dernière phalange de l'auriculaire gauche ou un orteil des enfants reconnus comme étant des « enfants revenants ». Par cette amputation, le guérisseur protège l'enfant et l'incite à rester sur terre.

Les origines de ce rituel sont intéressantes. L'un des premiers symptômes de la drépanocytose est la tuméfaction douloureuse des articulations, qui peut notamment empêcher la croissance des doigts (dactylite), et survient en général avant cinq ans (Figure 4).



Figure 4. Doigt atrophié d'un adulte atteint de drépanocytose. Tiré d'Edelstein (1988).

L'hypothèse reprise par Edelstein (1988) est que, il y fort longtemps, la population locale aurait détecté une maladie qui causait la mort de plusieurs enfants dans une même famille. Si un enfant SS de cette famille survivait et qu'il avait un doigt anormalement court, il en était déduit que le doigt court empêchait la mort. Cela aurait conduit au rite d'amputation qui est encore effectué aujourd'hui. Ce rite a également été associé à l'idée que les esprits n'aiment pas les corps défigurés et ne rappellent pas les enfants mutilés. Ce rite a été observé dans d'autres pays de l'Afrique de l'Ouest, notamment au Sénégal où l'on opère de petites amputations ou entailles au

niveau des oreilles des enfants revenants. Selon les cultures, ce rite peut aussi être réalisé sur des enfants décédés. L'objectif de ces mutilations peut aussi être d'identifier les enfants revenants pour mieux s'occuper d'eux, car la croyance populaire est que les futurs enfants de la famille naîtront avec la même mutilation, prouvant par là que l'esprit est revenu dans le corps de l'enfant venant de naître. Voici le témoignage d'un individu appartenant à l'ethnie des Serers au Sénégal (Edelstein, 1988) :

« Dieu, la force suprême, créateur de toute vie, a doté l'homme de deux corps : un pour le monde des vivants et un pour le monde des morts. Le second est la matrice du premier. Toutes les marques faites sur le corps dans le monde des vivants sont également reproduites dans le monde des morts. Les enfants qui meurent en bas âge sont marqués pour que l'on puisse les reconnaître lorsqu'ils reviennent. L'on coupe un morceau de l'oreille ou du doigt, l'on entaille la joue ou la poitrine, ou l'on fiche une épine dans le pied de l'enfant. Bien que le corps de l'enfant pourrisse dans la terre, la matrice dans le monde des morts sera marquée de cette mutation, de même que le nouveau corps qu'elle engendrera. »

Lainé et Dorie (2009) relèvent que ces grandes zones géographiques de croyances populaires sont fortement liées aux influences religieuses, avec pour l'Afrique de l'Ouest l'influence de l'islam et pour l'Afrique Centrale la prépondérance des cultes ancestraux (même si des religions monothéistes s'y sont implantées). Par ailleurs, dans la recherche des causes et de leur traitement, les femmes ont souvent une position plus fragile. En effet, s'il est accepté que les caractères physiques sont reçus du père et de la mère, la femme sera plus fréquemment « accusée » lorsque naît un enfant drépanocytaire, car c'est elle qui conçoit, porte, met au monde et nourrit les enfants (Lainé & Dorie, 2009).

Comment la drépanocytose est-elle considérée au Cameroun ? Nous n'avons pas spécifiquement étudié cette question dans le cadre de notre projet. Nous pouvons néanmoins rapporter notre impression sur l'attitude et les connaissances des malades et de la population de Yaoundé à ce sujet. Rappelons que Yaoundé est un grand centre urbain (environ 3 millions d'habitants) et que

nos observations ne peuvent en aucun cas être généralisées à l'ensemble de la population camerounaise, le mode de vie en milieu rural étant difficilement comparable.

De manière générale, nous avons été surpris par le manque d'informations concernant la drépanocytose, non seulement dans la population générale, mais aussi parmi les malades eux-mêmes. Dans la population générale, la plupart des gens ont déjà entendu parler de cette maladie, mais ils ne savent généralement pas ce qu'elle désigne. Même si un programme national de contrôle de la drépanocytose a été établi par le ministère de la santé en 2005, la maladie reste donc peu connue du grand public. Chez les malades, nous avons constaté que les enfants ne connaissent souvent pas les mesures simples permettant de diminuer les crises vaso-occlusives. A Yaoundé, certains drépanocytaires bénéficient d'un suivi régulier par un hématologue à l'Hôpital Central ou au Centre International de Référence Chantal Biya, mais de nombreuses familles n'ont pas des moyens financiers suffisants pour payer cette prise en charge. Les malades dans ces familles sont par conséquent peu informés sur la maladie.

C'est dans ce contexte que nous avons développé une bande dessinée dans le but d'apporter une modeste contribution à l'amélioration des connaissances de la drépanocytose au Cameroun. Cette bande dessinée est destinée tant aux malades qu'à la population générale (annexe 1).

L'ensemble de ces éléments soulignent l'importance d'améliorer la connaissance de la maladie. La méconnaissance de la drépanocytose vient en premier lieu de la difficulté à l'identifier en l'absence d'analyses en laboratoire. En découlent les nombreuses croyances populaires et les traitements paramédicaux qui sont souvent coûteux et dont l'efficacité est fortement mise en doute dans notre conception occidentale de la médecine. L'amélioration du vécu de ces malades passe obligatoirement par une meilleure connaissance et une plus grande considération de leur maladie à tous les niveaux de la population.

2.2. Symptômes cliniques

La déformation des globules rouges est au centre du processus physiopathologique de la maladie drépanocytaire et à l'origine des principales complications liées à la maladie (Giro, Bégue, & Galacteros, 2003). On peut distinguer trois phases dans la maladie drépanocytaire. Une phase stationnaire, qui associe une anémie hémolytique chronique, une pâleur, un ictère, une asthénie, une dyspnée, un retard de croissance et de puberté. Deuxièmement, des phases aiguës associant des crises vaso-occlusives (CVO), une aggravation de l'anémie et des infections bactériennes graves qui sont responsables d'une part importante de la mortalité infantile. Finalement, on peut observer des complications chroniques au niveau de tous les organes (Giro, Bégue, & Galacteros, 2003).

L'une des particularités de la maladie concerne l'hétérogénéité de son expression, tant sur le plan intra-individuel qu'inter-individuel. Les manifestations pathologiques de la maladie varient en fréquence et en nature au cours de la vie d'un même individu, mais aussi d'un individu à l'autre. Il est ainsi possible d'observer de grandes disparités d'un malade à l'autre, alors qu'en apparence rien ne les différencie sur le plan génétique.

Les principales causes de décès sont les infections bactériennes, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), le syndrome pulmonaire aigu et la séquestration splénique (Giro, Bégue, & Galacteros, 2003). Les AVC sont la première cause de décès chez les patients âgés de plus de 10 ans et représentent donc une grande menace pour les enfants atteints de cette maladie, qui ont 220 fois plus de risques de présenter un AVC que les enfants ne souffrant pas de drépanocytose (Earley et al., 1998).

Nous ne décrivons pas en détails toutes les complications liées à cette maladie. Le Tableau 4 résume les principales complications chroniques et aiguës liées à la drépanocytose. Dans la suite, nous nous concentrerons sur la description des deux principales complications de la drépanocytose, qui peuvent également avoir des répercussions sur le plan cognitif : les crises vaso-occlusives et l'anémie.

Complications chroniques	Ostéonécrose	Epaules, hanches, vertèbres
	Cœur	Cardiomyopathie dilatée
	Poumon	Insuffisance respiratoire chronique, hypertension artérielle pulmonaire, hypoxie chronique
	Rein	Tubulopathie distale, glomérulopathie, insuffisance rénale
	Foie	Hépatite C chronique post-transfusionnelle, hémochromatose secondaire
	Lithiase biliaire pigmentaire, cholécystite	
	Rétinopathie drépanocytaire	
	Impuissance post-priapisme	
	Oreille interne	Syndrome vestibulaire, surdité
Complications aiguës	Crises vaso-occlusives douloureuses	Syndrome pieds-mains ou dactylite ; douleurs des os longs des membres ; douleurs abdominales pseudo-chirurgicales
	Accidents vaso-occlusifs graves	Syndrome thoracique aigu (condensation pulmonaire récente fébrile et douloureuse) ; accident vasculaire cérébral ; priapisme ; ischémie rétinienne ; ischémie rénale
	Episodes infectieux	Pneumopathie ; ostéomyélite ; méningite
	Aggravation aiguë de l'anémie	Séquestration splénique aiguë ; érythroblastopénie aiguë transitoire (liée à une infection à parvovirus B19)

Tableau 4. Principales complications chroniques et aiguës liées à la drépanocytose. Adapté de Habibi et al. (2004)

a. Crises vaso-occlusives (CVO)

Les CVO résultent de l'obstruction de vaisseaux sanguins par les hématies falciformes rigides et à haute viscosité (Figure 5). Ces obstructions provoquent un infarctus en aval dans le territoire correspondant, avec anoxie tissulaire (Beauvais, Verlhac, & Bernaudin, 2003). L'élasticité des globules rouges drépanocytaires est diminuée et cette rigidité altère leur capacité à circuler dans les vaisseaux de petit diamètre. De plus, l'adhésivité de la paroi du globule rouge à l'endothélium vasculaire est augmentée.

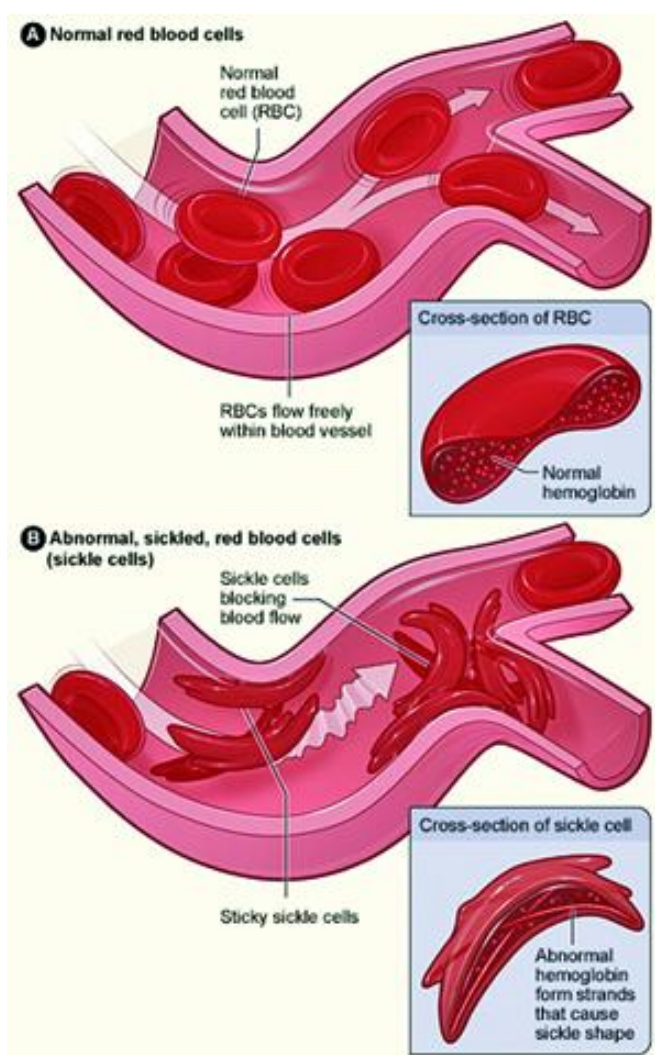


Figure 5. Circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins. A. Globules rouges normaux. B. Globules rouges drépanocytaires provoquant une obstruction des vaisseaux. Tiré de Dreyer (2011).

Ces épisodes sont particulièrement douloureux et constituent la première cause d'hospitalisation pour les malades. Les CVO sont au centre de la pathologie et, par conséquent, au centre de la vie des malades. Elles sont très difficiles à vivre, car elles sont extrêmement douloureuses et peuvent survenir à tout moment, provoquant une angoisse permanente chez ces malades. En outre, les CVO ne sont pas visibles pour l'entourage et les drépanocytaires ont souvent peur de passer pour des simulateurs.

Presque tous les patients ont des crises douloureuses, mais la fréquence des crises est très variable d'une personne à l'autre. La fréquence des CVO est un indicateur relativement fiable de la gravité de la maladie (Bégué & Grimprel, 2003). Elles peuvent se déclencher dans toutes les parties du corps, le squelette et l'abdomen étant le plus souvent atteints chez l'enfant. Elles sont également responsables d'ischémie tissulaire aiguë et chronique pouvant provoquer un dysfonctionnement de la rate et favorisant les infections bactériennes. Enfin, les CVO peuvent survenir au niveau cérébral, provoquant des accidents vasculaires cérébraux qui constituent la complication la plus dramatique de la maladie (voir chapitre Complications neurologiques).

Les circonstances engendrant une hypoxie (altitude, insuffisance respiratoire, etc.) ou une déshydratation (forte chaleur, effort prolongé, etc.) peuvent favoriser la survenue des CVO. Ces circonstances sont évoquées plus en détails dans la bande dessinée réalisée au Cameroun (annexe 1).

b. Anémie

Les drépanocytaires présentent une anémie hémolytique chronique. Cette anémie résulte de la destruction prématurée des globules rouges en raison de leur plus grande fragilité. La durée de vie des globules rouges falciformes est donc amoindrie. Par un mécanisme de compensation, un plus grand nombre de globules rouges est produit par la moelle (hyperproduction médullaire), mais cela ne permet généralement pas de compenser la destruction des hématies (Beauvais, Verlhac, & Bernaudin, 2003). Les globules rouges normaux subsistent en moyenne 120 jours dans l'organisme, alors que les globules rouges faucilles sont détruits après environ 10 à 20 jours. Comme leur remplacement ne peut pas être effectué assez rapidement, le sang manque

chroniquement de globules rouges. Le taux d'hémoglobine varie en moyenne de 6 à 10 g/dl chez les drépanocytaires, alors que les valeurs normales chez l'adulte se situent entre 12 et 18 g/dl.

Cette anémie chronique est généralement bien supportée par les malades, mais elle peut s'aggraver notamment lors de séquestration splénique ou de crise aplastique en présence d'une infection à Parvovirus B19 (Schmutz, 2000). Ces cas d'aggravation aiguë sont responsables d'une part non négligeable de la mortalité chez les enfants drépanocytaires.

Les conséquences de l'anémie chronique sont généralement visibles chez les jeunes enfants drépanocytaires, avec la triade pâleur, ictère et splénomégalie modérée. L'anémie chronique favorise le retard staturopondéral et le retard pubertaire à l'adolescence (Giro, 2003). La fatigabilité liée à l'anémie chronique est une des plaintes les plus fréquentes et peut contribuer à l'apparition de difficultés scolaires (Giro, Bégué, & Galacteros, 2003). Statistiquement, un taux faible d'hémoglobine est un facteur associé à une mortalité précoce et à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (Miller, Wright et al., 2001). L'anémie engendre une baisse de l'oxygénation sanguine dans le cerveau, pouvant entraîner une hypoxie cérébrale chronique (Nahavandi, Tavakkoli, Hasan, Wyche, & Castro, 2004). Sur le plan cognitif, l'anémie a également été associée à une baisse du quotient intellectuel général chez les drépanocytaires (Bernaudin et al., 2000) et les non drépanocytaires (Otero, Aguirre, Porcayo, & Fernandez, 1999; Pollitt, 1993).

c. Aspects développementaux

A la naissance, au niveau du développement staturo-pondéral, il n'existe pas de différence majeure par rapport au développement normal, que ce soit pour la taille, le poids, le périmètre crânien ou le score d'Apgar. Au cours de l'enfance, des troubles de croissance prépubertaire peuvent apparaître au niveau du poids, de la taille, du pannicule adipeux et de l'âge osseux. Les enfants drépanocytaires sont ainsi fréquemment plus petits et plus minces que les autres enfants de leur âge. Chez les adolescents, on observe généralement une puberté différée, dont la survenue moyenne se situe entre 14 et 16 ans pour les filles et un peu plus tardivement pour les garçons. Une étude congolaise (M'Pemba-Loufoua, Nzingoula, Moubouh-Akouala, & Oba, 2001) réalisée

auprès de 53 drépanocytaires confirme que le retard pubertaire concerne particulièrement les garçons et indique que le taux d'hématocrite bas est un facteur de risque.

Chez les adultes, les masses musculaires sont comparables à celles des sujets normaux, mais le poids reste généralement inférieur à la moyenne en raison de la diminution de la graisse sous-cutanée. La taille rattrape progressivement la norme et la dépasse même souvent en raison du retard osseux et du retard pubertaire qui permettent une croissance prolongée. La morphologie des adultes drépanocytaires est donc celle d'individus assez grands et minces (Beauvais, 1982).

L'espérance de vie des drépanocytaires a nettement augmenté ces 30 dernières années avec l'usage des vaccins et des antibiotiques prophylactiques. Par exemple, en 1973 aux Etats-Unis, l'espérance de vie médiane des drépanocytaires était estimée à 14 ans, avec 20% des décès survenant lors des deux premières années de vie (Diggs, 1973). Dans les années 80, l'espérance de vie médiane était estimée à 42 ans pour les hommes et 48 ans pour les femmes (Platt, 2005). On observe une augmentation progressive de l'âge de survie des drépanocytaires, et aujourd'hui, la grande majorité de ces malades atteignent l'âge adulte dans les pays industrialisés. Mais l'espérance de vie des drépanocytaires reste diminuée par rapport à la population générale. Une étude réalisée en Jamaïque en 2001 (Wierenga, Hambleton, & Lewis, 2001) rapporte une espérance de vie médiane de 53 ans pour les hommes et de 58 ans pour les femmes. En Jamaïque, la mortalité touche surtout les enfants entre 6 et 12 mois, période pendant laquelle 10 % des drépanocytaires meurent malgré l'absence de paludisme et malgré l'expérience considérable qu'on y a du diagnostic et du traitement de cette affection (OMS, 2006). En Afrique, on ne dispose d'aucune donnée solide sur l'espérance de vie des drépanocytaires (OMS, 2006). Les conséquences de la drépanocytose pour la santé peuvent être évaluées par rapport à la mortalité des enfants de moins de cinq ans. Dans son rapport de 2006, l'OMS estime que la drépanocytose est à l'origine de 5 % des décès d'enfants de moins de cinq ans sur le continent africain, atteignant jusqu'à 16 % dans certains pays d'Afrique de l'Ouest.

Une étude américaine s'est intéressée aux liens entre le développement physique des drépanocytaires et le fonctionnement cognitif (E. S. Puffer, Schatz, & Roberts, 2010). Les auteurs ont mesuré la taille et le poids (évalués en fonction de l'âge) de 64 drépanocytaires âgés de 4 à 8 ans sans antécédent d'AVC, ainsi que leurs performances cognitives à une batterie de tests évaluant les capacités visuo-motrices, langagières et attentionnelles. Ils constatent qu'un indice

de masse corporelle élevé est un facteur prédictif de bonnes capacités académiques et de scores élevés aux tests visuo-moteurs chez les drépanocytaires. Ce lien n'était pas retrouvé chez les enfants du groupe contrôle (enfants non drépanocytaires appariés démographiquement). En outre, la taille des enfants est un facteur prédictif important des performances dans tous les domaines cognitifs chez les drépanocytaires, les enfants plus petits obtenant de moins bonnes performances. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus par Knight et al. (1995), qui ont montré que la taille était un facteur prédictif du QI chez les adolescents drépanocytaires. Les auteurs voient en ces résultats des indications importantes pour une meilleure prise en charge (médicale et nutritionnelle) des drépanocytaires présentant des retards de croissance, et soulignent l'importance de l'évaluation neuropsychologique pour la prise en charge de ces patients.

2.3. Complications cérébro-vasculaires

Les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont les atteintes du système nerveux central. Les complications majeures au niveau du système nerveux central sont les accidents vasculaires cérébraux (AVC, ou attaques cérébrales), les accidents ischémiques transitoires (AIT) et les infarctus dits « silencieux » (Beauvais, Verlhac, & Bernaudin, 2003). Chez les drépanocytaires, les AVC constituent l'une des causes les plus fréquentes de décès, tant chez les enfants (Leikin et al., 1989) que chez les adultes (Platt, 2005). Un AVC est défini comme un syndrome neurologique aigu dû à une ischémie vasculaire ou à une hémorragie, dans lequel les symptômes neurologiques durent plus de 24 heures (R. J. Adams, 2001). Les AVC constituent les complications les plus invalidantes de la maladie. Une étude a été réalisée sur 10 enfants drépanocytaires ayant été hospitalisés suite à un premier AVC. Au retour à domicile, deux enfants avaient un handicap sévère, cinq présentaient un handicap modéré et deux enfants présentaient des symptômes résiduels sans handicap, alors qu'un seul enfant était asymptomatique.

Trois types d'AVC peuvent être distingués : l'infarctus, l'hémorragie et l'embolie graisseuse. Chez les drépanocytaires, les infarctus représentent la majorité des cas (70 à 80% des cas, tous âges confondus). Vingt à 30% des AVC sont dus à des hémorragies intracrâniennes, qui peuvent

être intracérébrales ou intraventriculaires. Ces hémorragies sont extrêmement dangereuses, avec environ 50% de décès. Enfin, les embolies graisseuses sont les cas les plus rares (Giroto, Bégue, & Galacteros, 2003).

L'étude coopérative sur la drépanocytose (« Cooperative Study of Sickle Cell Disease », CSSCD) constitue la plus importante cohorte de patients suivis longitudinalement, avec 4000 enfants souffrant de drépanocytose recrutés entre 1978 et 1988 et suivis sur une période de plus de 20 ans. Les données de la CSSCD montrent que les infarctus sont plus fréquents durant les 20 premières années de vie et au-delà de 30 ans, alors que les drépanocytaires âgés entre 20 et 30 ans sont plus à risque de présenter des hémorragies cérébrales (Ohene-Frempong et al., 1998). Dans cette cohorte, 54% des premiers AVC sont causés par des infarctus cérébraux, 11% par des accidents ischémiques transitoires, 34% par des hémorragies intracrâniennes et 1% par infarctus et hémorragie combinés. Par ailleurs, il a été démontré que plus un AVC intervient tôt dans le développement, moins le pronostic clinique est bon (D. Powars, Wilson, Imbus, Pegelow, & Allen, 1978).

Deux mécanismes pathogéniques distincts sont évoqués pour expliquer les lésions cérébro-vasculaires : l'obstruction des gros troncs et l'atteinte des petits vaisseaux (Pavlakakis, Prohovnik, Piomelli, & DeVivo, 1989). Lorsque les gros troncs sont obstrués, la perfusion cérébrale est altérée et les zones les plus sensibles à l'hypoxie (les territoires frontières) seront les premières touchées. Le manque d'oxygène dans ces territoires va en outre favoriser la déformation des globules rouges contenant l'hémoglobine S, ce qui va provoquer des obstructions dans les petits vaisseaux (Pavlakakis, Prohovnik, Piomelli, & DeVivo, 1989). Ainsi, les territoires vasculaires les plus touchés sont ceux irrigués par les branches distales de l'artère carotide interne (ACI), et plus particulièrement les petits vaisseaux des zones frontières entre l'artère cérébrale antérieure (ACA) et l'artère cérébrale moyenne (ACM) (Rothman, Fulling, & Nelson, 1986) (Figure 6). L'atteinte des gros vaisseaux n'est pas habituelle dans les manifestations vaso-occlusives extracérébrales de la drépanocytose, suggérant un mécanisme physiopathologique différent au niveau cérébral (Beauvais, Verlhac, & Bernaudin, 2003). La fréquence des AVC n'est d'ailleurs pas corrélée avec la fréquence des autres crises vaso-occlusives (Kato, Gladwin, & Steinberg, 2007).

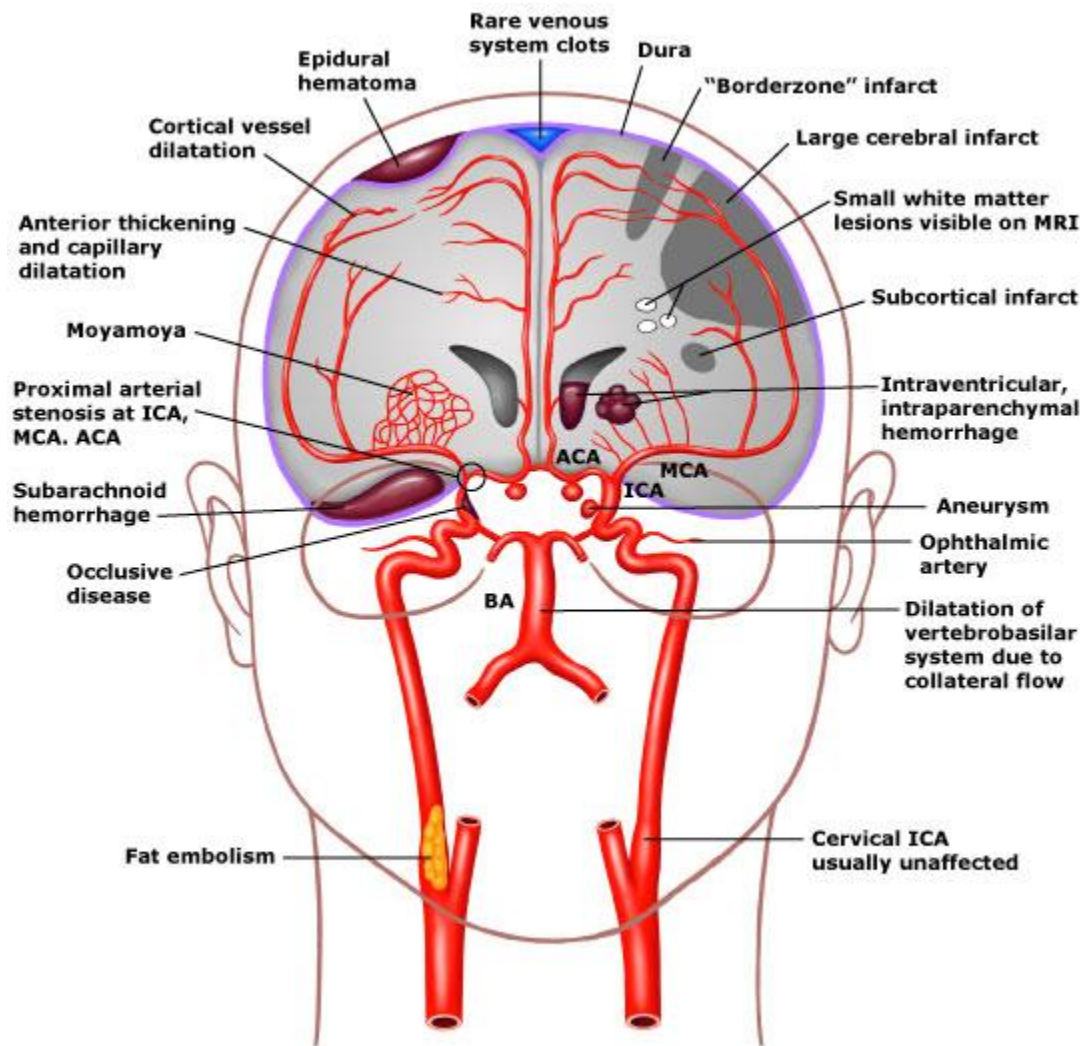


Figure 6. Complications cérébro-vasculaires des grands et petits vaisseaux cérébraux et leurs territoires correspondants. MCA : artère cérébrale moyenne ; ACA : artère cérébrale antérieure ; BA : artère basilaire ; ICA : carotide interne. Tiré de Dreyer (2011).

Trois types de lésions sont majoritairement observées (Beauvais, Verlhac, & Bernaudin, 2003) :

- 1) L'infarctus massif superficiel et profond en rapport avec une sténose sévère ou une occlusion d'un gros tronc, le plus souvent dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne.
- 2) L'infarctus à la jonction des territoires des artères cérébrales moyennes et antérieures, et à la jonction des territoires des artères cérébrales moyennes et postérieures.
- 3) Les petits infarctus jonctionnels profonds des noyaux gris centraux, de la capsule interne et de la substance blanche périventriculaire et du centre semi-ovale.

Les AVC peuvent provoquer les trois types de lésions, alors que les infarctus silencieux provoquent habituellement le troisième type de lésion.

a. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Les probabilités d'avoir un AVC patent avant les âges de 20, 30 et 45 ans sont respectivement de 11, 15 et 24% (Ohene-Frempong et al., 1998) (Figure 7). Les enfants drépanocytaires ont 300 fois plus de risques de présenter un AVC que les enfants non drépanocytaires (Fullerton, Adams, Zhao, & Johnston, 2004). Selon les études, l'incidence annuelle varie de 0.28 à 0.76% (selon que les AIT sont inclus ou non). Au Cameroun, l'étude de Njamnshi et al. (2006) a rapporté une prévalence d'AVC de 6 à 7 % chez 120 drépanocytaires âgés de 7 mois à 35 ans.

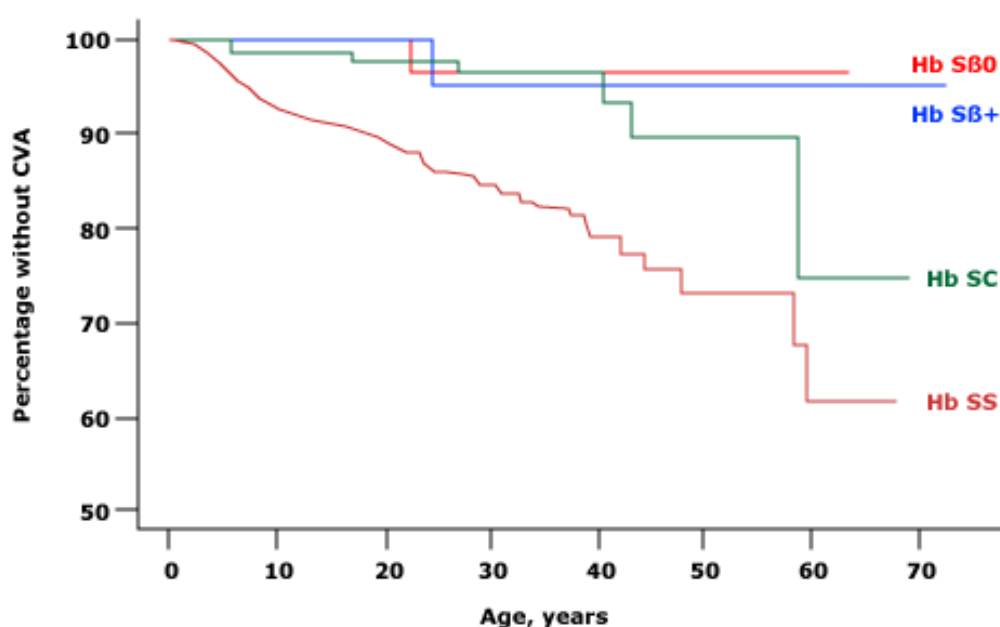


Figure 7. Incidence cumulée des AVC dans les principaux syndromes drépanocytaires. Les AVC surviennent plus tôt dans le développement et sont plus fréquents chez les patients souffrant de drépanocytose SS. Adapté de Ohene-Frempong et al. (1998).

Les patients ayant présenté un premier AVC ont un risque plus élevé de développer des attaques ultérieurement. Dans les deux ans qui suivent un premier AVC, les drépanocytaires ont 60% à 80% de risque de faire un deuxième AVC si aucune intervention thérapeutique n'est mise en place (Balkaran et al., 1992; D. Powars, Wilson, Imbus, Pegelow, & Allen, 1978; Russell et al., 1984). Le risque de récurrence est nettement plus élevé si le premier AVC a lieu avant l'âge de 20 ans (Ohene-Frempong et al., 1998).

Les principaux facteurs de risque de survenue des AVC sont les antécédents d'accidents ischémiques transitoires, le faible taux habituel d'hémoglobine, la fréquence élevée de syndrome thoracique aigu, un épisode de syndrome thoracique aigu récent (avec l'hypoxie qu'il entraîne) et une pression systolique élevée (Ohene-Frempong et al., 1998). Beauvais, Verlhac, & Bernaudin (2003) évoquent en outre les apnées du sommeil qui entraînent des hypoxies récurrentes et dont le rôle serait sous-estimé. Le rôle protecteur du taux élevé d'hémoglobine fœtale reste discuté (Balkaran et al., 1992; Kinney et al., 1999; Ohene-Frempong et al., 1998).

b. Infarctus silencieux (IS)

Avec l'arrivée des nouvelles techniques d'imagerie cérébrale (IRM, angiographie par résonance magnétique (ARM), Doppler transcrânien), il a progressivement été mis en évidence que les drépanocytaires sont à risque de présenter des atteintes plus subtiles du système nerveux central. On qualifie ces atteintes d'« infarctus silencieux » (IS) (DeBaun, 2005; Steen et al., 2003). On parle d'IS pour les patients dont l'IRM présente des anomalies de signal en séquence T2 ou Flair (hyper-intensités), alors qu'ils ont un examen neurologique normal et aucun antécédent d'AVC.

Les IS sont fréquents chez les drépanocytaires: dans la cohorte CSSCD (Moser et al., 1996), 17% des enfants entre 6 et 12 ans présentent des signes d'IS, avec un âge moyen d'installation du premier IS avant 6 ans. Les études plus récentes sont encore plus alarmantes. Une étude reprenant les IRM et les ARM de 146 enfants drépanocytaires (Steen et al., 2003) montre qu'à l'âge moyen de 10 ans, 46% des patients présentent des signes d'infarctus, d'atteinte ischémique ou d'atrophie, alors que 64% des patients présentent des signes de vasculopathie. Seulement 28% des malades de cette cohorte avaient des IRM et ARM normales. Par ailleurs, les IS sont plus fréquents chez les drépanocytaires ayant présenté des crises d'épilepsie (Kinney et al., 1999; Liu, Gzesh, & Ballas, 1994; Prengler et al., 2005).

Les IS sont présents dès le plus jeune âge. En effet, dans une étude réalisée auprès de 65 jeunes drépanocytaires (âgés de 1.3 à 5.9 ans) sans symptômes neurologiques, 25% des malades avaient déjà des signes d'IS à l'IRM/ARM (Kwiatkowski et al., 2009).

La localisation des AVC « silencieux » et des AVC cliniques diffère : les AVC cliniques impliquent généralement le cortex cérébral et/ou la substance blanche, alors que les infarctus silencieux sont le plus souvent confinés dans les territoires frontières ou dans la substance blanche profonde des lobes frontaux, pariétaux et temporaux (Beauvais, Verlhac, & Bernaudin, 2003). Les infarctus silencieux sont associés à une atteinte cérébrale moins importante, en termes de localisation et de volume lésionnel, par rapport aux infarctus cliniques (Moser et al., 1996). Dans la CSSCD, la majorité des lésions silencieuses touche le lobe frontal (81%) et le lobe pariétal (45%) (Pegelow et al., 2002).

Il est particulièrement important de dépister les IS, car ils constituent un facteur de risque indépendant pour l'avènement d'AVC dans le futur. Selon une étude de Miller et al. (2001), les drépanocytaires ayant subi un infarctus silencieux ont 14 fois plus de risques de développer un AVC que les enfants n'ayant pas d'anomalies à l'IRM. Le traitement préventif des IS reste aujourd'hui discuté. Une étude actuellement en cours permettra d'évaluer l'effet des transfusions sanguines régulières (Casella et al., 2010). Cette étude comprend 204 patients avec IS, dont la moitié recevra des transfusions sanguines régulières et l'autre moitié n'aura pas de traitement particulier. Le suivi de ces patients sur trois ans permettra d'évaluer si les transfusions sanguines régulières réduisent le taux de complications cérébro-vasculaires et ainsi d'établir des nouvelles directives pour la prise en charge des drépanocytaires avec IS.

c. Détection des risques de complications cérébro-vasculaires

Le Doppler transcrânien (Dt) est aujourd'hui l'instrument de choix pour la détection des patients à risque de présenter un AVC. Le Dt est une technique non-invasive qui permet de mesurer les vitesses du flux sanguin dans les principales artères cérébrales, une augmentation focale de la vitesse suggérant habituellement une sténose artérielle. Chez les enfants, une vitesse moyenne au-delà de 170 cm/sec est inquiétante et une vitesse moyenne au-delà de 200 cm/sec dans l'artère cérébrale moyenne ou dans l'artère carotidienne interne est hautement associée à un risque d'AVC (même en l'absence d'anomalie à l'ARM). Les patients ayant une ARM et un Dt anormaux sont encore plus à risque de présenter un AVC (Abboud et al., 2004).

La capacité du Dt à identifier les patients drépanocytaires à risque de présenter un AVC a notamment été démontrée dans l'étude d'Adams et al. (1992). Dans un premier temps, 190 drépanocytaires ont été soumis à un Dt, 23 patients (12%) présentant un Dt anormal. Dans les 29 mois qui suivirent, sept patients développèrent un AVC. Six de ces sept patients avaient présenté un Dt anormal au début de l'étude, démontrant une très bonne sensibilité du Dt pour la détection des patients à risque de présenter un AVC ultérieurement.

L'IRM cérébrale et le scanner CT permettent de confirmer le diagnostic d'infarctus ou d'hémorragie cérébrale (Moser et al., 1996; Steen et al., 1996). L'IRM cérébrale a l'avantage d'être plus précise et de mettre en évidence une anomalie plus rapidement (2 à 4 heures après l'infarctus), mais elle est plus coûteuse et requiert la coopération du patient sur une plus longue durée. Le problème de la sédation des jeunes enfants se pose également pour cet examen. Comme expliqué ci-dessus, le Dt est un bon outil pour l'identification des patients à risque de présenter des complications cérébro-vasculaires, par contre sa sensibilité pour la détection des infarctus ayant déjà eu lieu reste discutée (DeBaun, Glauser, Siegel, Borders, & Lee, 1995; Kogutt, Goldwag, Gupta, Kaneko, & Humbert, 1994). L'ARM permet d'identifier les vasculopathies avec la même précision que l'IRM (DeBaun, Glauser, Siegel, Borders, & Lee, 1995; Wiznitzer et al., 1990). La tomographie par émission de positrons (PET) peut être utilisée pour mesurer la circulation sanguine dans les micro-vaisseaux. Selon une étude de Powars et collaborateurs (2000), l'utilisation combinée du PET et de l'IRM permet d'identifier un plus grand nombre de patients avec infarctus silencieux que si l'on utilise seulement l'IRM.

Est-ce que l'examen neuropsychologique est un outil efficace pour la détection des infarctus cliniques et silencieux ? L'étude de White et al. (2006) montre que l'administration d'une batterie de tests neuropsychologiques permet de détecter les attaques silencieuses chez les drépanocytaires avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 76%. Les tests les plus sensibles dans la batterie utilisée par ces auteurs sont le « California Verbal Learning Test-Children's Version » (test d'apprentissage sur matériel verbal) et le sous-test des « Cubes » de la WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children ; Wechsler, 1991). La critique que l'on pourrait faire à ces auteurs est qu'ils n'ont pas utilisé des tests évaluant spécifiquement les fonctions exécutives et attentionnelles qui sont pourtant les plus touchées en cas d'IS (Berkelhammer et al., 2007). Avec le même objectif, DeBaun et al. (1998) ont utilisé une batterie mesurant les fonctions

exécutives, attentionnelles, visuo-spatiales, langagières, mnésiques et motrices. Les auteurs ont comparé les performances cognitives aux résultats de l'IRM pour 28 drépanocytaires (dont sept avec infarctus silencieux et 21 avec infarctus clinique), ainsi qu'un groupe contrôle de 17 frères et sœurs non drépanocytaires. Parmi les tests administrés, le TOVA (Test of Variables of Attention, Greenberg, 1987) montrait le meilleur rapport sensibilité/spécificité pour la détection des infarctus silencieux. Sur les sept patients avec infarctus silencieux, six présentaient des résultats pathologiques à la TOVA (sensibilité de 86%). Il faut également noter que le patient avec infarctus silencieux qui présentait des performances dans la norme à la TOVA était également le seul à avoir une lésion cérébrale postérieure et que l'ensemble de ses performances cognitives étaient dans la norme. Le TOVA a également la meilleure spécificité, 13 des 16 patients sans infarctus ayant des performances dans la norme à ce test (spécificité de 81%). Ce test avait en outre une excellente sensibilité (95%) pour la détection des infarctus cliniques. Aucun autre test de la batterie ne montre une sensibilité/spécificité satisfaisante pour la détection des infarctus silencieux. Les auteurs indiquent que le coût d'administration de ce test informatisé ne dépasse pas 25\$ et que deux heures de formation sont suffisantes pour expliquer à un soignant comment l'utiliser. Même si la cohorte de patients avec infarctus silencieux est réduite (sept patients), ces résultats suggèrent qu'un bref examen cognitif pourrait permettre un screening sensible pour la détection des IS, à moindre coût et à moindre effort pour le patient.

d. Prévention des AVC

La problématique de la prévention des AVC est particulièrement importante pour les drépanocytaires, étant donné le risque important de récurrence à distance de l'épisode initial. Les principales méthodes actuelles de prévention des AVC sont les transfusions sanguines régulières, l'hydroxyurée et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

La possibilité de prévenir les AVC par les transfusions sanguines régulières a été démontrée par l'étude STOP I (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia) (R. J. Adams et al., 1998). Une cohorte de 130 enfants drépanocytaires ayant des vitesses pathologiques au Dt a été séparée en deux groupes : le premier groupe recevait des transfusions sanguines régulières et le deuxième groupe ne recevait aucun traitement. L'étude a dû être interrompue précocement après 20 mois

pour des motifs éthiques en raison du bénéfice évident pour le groupe transfusé : un seul patient présenta un AVC dans le groupe transfusé alors que 10 patients souffrirent d'un AVC dans le groupe contrôle. Il a été démontré que les transfusions sanguines régulières permettent de réduire le risque de récurrence à environ 10% (Pegelow et al., 1995).

Les transfusions sanguines régulières comportent toutefois certains effets secondaires, comme la surcharge en fer, l'allo-immunisation et l'infection. Il se pose également la question du risque de récurrence si la transfusion régulière est interrompue. L'étude d'Adams (2005) a démontré que les drépanocytaires redevenaient à risque de présenter des AVC si on interrompait les transfusions. Il est donc déconseillé d'arrêter les transfusions avant la fin de l'adolescence (W. C. Wang et al., 1991). D'où un choix difficile lorsque se pose la question d'instaurer un programme de transfusion chez ces patients.

Etant donné les problèmes liés aux transfusions sanguines régulières, d'autres méthodes de prévention ont été recherchées. L'une des solutions récentes concerne l'administration de l'hydroxyurée, médicament administré par voie orale qui stimule la synthèse d'hémoglobine fœtale (HbF) (Kratovil et al., 2006; Lefevre et al., 2008; Zimmerman, Schultz, Burgett, Mortier, & Ware, 2007). L'HbF est présente pendant la période fœtale dans le processus de transformation de l'hémoglobine (Murray, 1998). Pendant cette période, elle est modulée par le gène gamma globine, qui devient un gène silencieux après la naissance, ce qui explique la disparition de la production de l'HbF quelques mois après la naissance. De manière générale, les nourrissons drépanocytaires développent peu de symptômes de la maladie jusqu'à ce que leur taux d'HbF diminue d'une façon significative vers 4-5 mois (Miekountima, 2004). Chez l'enfant et l'adulte, les observations cliniques démontrent une relation inverse entre l'augmentation de l'HbF et la gravité de la maladie (Platt et al., 1991). En stimulant la synthèse d'HbF, l'hydroxyurée permet de réduire significativement le nombre de crises douloureuses et la mortalité de la maladie (Steinberg et al., 2003). Une revue de la littérature (Segal et al., 2008) montre que l'administration de l'hydroxyurée permet d'augmenter significativement le taux d'HbF et de réduire la fréquence des hospitalisations et des crises douloureuses. Il faut relever que l'utilisation de l'hydroxyurée pour la prévention des AVC est en phase d'essai, son efficacité n'ayant pas encore été confirmée (W. C. Wang, 2007b). D'autre part, il n'existe actuellement pas

suffisamment d'études longitudinales pour se prononcer clairement sur les effets secondaires liés à la prise à long terme de ce médicament (Steinberg et al., 2003).

La troisième méthode de prévention concerne la transplantation des cellules souches hématopoïétiques. La transplantation est efficace dans 85% des cas (survie sans maladie avec une électrophorèse identique à celle du donneur AA ou AS), mais les taux élevés de rejet (10%) et de décès (7%) limitent son utilisation aux cas les plus graves.

Nous avons vu dans ce chapitre sur les complications neurologiques liées à la drépanocytose que d'énormes avancées ont été réalisées ces 20 dernières années dans la compréhension et la prise en charge des effets de la maladie sur le système nerveux central. L'utilisation des nouvelles techniques d'imagerie a permis une meilleure description des atteintes cérébrales et le Doppler transcrânien est un outil extrêmement utile pour la détection des patients à risque de présenter des AVC. La prévention des AVC dans cette population devrait être encore améliorée ces prochaines années avec les résultats des études cliniques actuellement en cours. Dans le chapitre suivant, les troubles cognitifs liés à la drépanocytose sont détaillés et nous verrons dans quelle mesure l'utilisation de l'examen psychologique participe à la détection des AVC.

3. LES TROUBLES COGNITIFS DANS LA DRÉPANOCYTOSE

Les complications cérébro-vasculaires sont fréquentes chez les drépanocytaires. De façon corollaire, ces patients sont à risque de présenter des troubles cognitifs. Dans ce qui suit, nous détaillerons les déficits observés dans les principaux domaines cognitifs : l'intelligence générale, les fonctions exécutives et attentionnelles, la mémoire, le langage, les aptitudes visuo-spatiales et académiques. Pour ce faire, nous reprendrons largement les résultats de la revue de la littérature de Berkelhammer et al. (2007) sur les troubles cognitifs chez l'enfant drépanocytaire. Cette revue de littérature reprend 28 études publiées entre 1991 et 2005 ayant évalué les performances cognitives et comportant des examens de neuro-imagerie. Les mots clés utilisés sur Pubmed et PsychInfo étaient : « sickle cell AND neurocognitive, neuropsychology, cognitive, academic, education, memory, language, and visual-spatial deficits. » Nous étendons ici cette recherche en reprenant les mêmes termes pour les années 2004-2010 et en ajoutant les termes « executive » et « attention ». Seules les études comportant une imagerie cérébrale ont été retenues. Pour chaque domaine, nous distinguerons les performances des drépanocytaires avec antécédents d'AVC et d'infarctus silencieux, ainsi que celles des patients sans antécédent de complications cérébro-vasculaires.

Nous relèverons ensuite quelques études réalisées chez les bébés drépanocytaires et considérerons l'évolution des déficits cognitifs avec l'âge pour nous intéresser au fonctionnement cognitif des adultes drépanocytaires. Finalement, nous verrons dans quelle mesure les capacités cognitives des drépanocytaires sans infarctus cérébral sont préservées et nous discuterons des principales limites méthodologiques liées à l'évaluation du fonctionnement cognitif dans cette pathologie.

3.1. Domaines cognitifs

a. Intelligence générale

Les premières études neuropsychologiques sur la drépanocytose se basaient principalement sur l'évaluation du quotient intellectuel (QI). De très nombreuses études ont rapporté une baisse du

QI général (QIG), du QI verbal (QIV) et du QI performance (QIP) chez les enfants drépanocytaires. Dans leur revue de la littérature, Berkelhammer et al. (2007) observent que seules 4 des 19 études ayant utilisé des tests de QI ne font pas état de différence significative entre les drépanocytaires et les enfants en bonne santé (Boni, Brown, Davis, Hsu, & Hopkins, 2001; R. T. Brown et al., 2000; Grueneich et al., 2004; Kral & Brown, 2004).

Le QI varie selon le degré d'atteinte neurologique. Quatre études ont comparé le fonctionnement intellectuel d'enfants drépanocytaires en les divisant en trois groupes : avec antécédents d'AVC (groupe 1), d'infarctus silencieux (groupe 2) et sans antécédent d'infarctus cérébral (groupe 3) (Armstrong et al., 1996; Thompson et al., 2003; W. Wang et al., 2001; Watkins et al., 1998). Dans l'étude d'Armstrong et collaborateurs, le groupe 1 obtient un QIG moyen de 70, le groupe 2 un QIG de 82 et le groupe 3 un QIG de 90 (Tableau 5). Trois de ces quatre études montrent des différences significatives entre les groupes 1 et 3 au niveau des QIG, QIV et QIP. Trois études montrent des différences significatives entre les groupes 2 et 3 au niveau des QIG et QIV, et seules deux études montrent des différences au niveau du QIP entre les groupes 2 et 3. Lorsque les groupes 1 et 2 sont comparés, Armstrong et al. (1996) observent une différence en défaveur du groupe 1 pour les QIG et QIP.

	MRI Status			Significance		
	Clinical (C) LSM (SEM)	Silent (S) LSM (SEM)	Normal (N) LSM (SEM)	C < N	C < S	S < N
WISC-R						
FSIQ	70.8 (5.0)	82.8 (2.9)	90.0 (1.7)	.0002	.02	.03
VIQ	72.1 (5.5)	79.9 (3.2)	88.8 (1.8)	.003	NS	.02
PIQ	74.1 (5.0)	88.1 (2.9)	92.9 (1.7)	.0003	.01	NS
WJ-R						
Reading	75.3 (8.0)	81.8 (4.5)	91.2 (2.5)	.05TR	NS	.04TR
Math	65.7 (7.9)	83.6 (4.4)	93.1 (2.4)	.0009	.04TR	.04TR
CBCL						
Total	57.1 (4.0)	55.6 (2.3)	55.9 (1.3)	NS	NS	NS
Internalizing	53.9 (4.0)	55.6 (2.3)	56.9 (1.3)	NS	NS	NS
Externalizing	56.9 (3.9)	54.6 (2.3)	54.0 (1.3)	NS	NS	NS

Tableau 5. Performances de 135 drépanocytaires âgés de 6 à 12 ans, avec antécédents d'AVC (C), infarctus silencieux (S) ou sans anomalie IRM (N). Tests utilisés : WISC-R, capacités académiques (WJ-R) et questionnaire sur les troubles du comportement (CBCL); TR=Trend (.05>TR>.017). Tiré d'Armstrong et al. (1996).

Bernaudin et al. (2000) se sont intéressés aux liens entre les performances aux tests d'intelligence générale et les vitesses du flux sanguin mesurées au Doppler transcrânien. Ils observent que les patients ayant des vitesses anormales obtenaient de moins bons résultats au QIP que les enfants ayant des vitesses normales. Kral et al. (2003) observent quant à eux une différence entre ces deux groupes au niveau du QIV, mais pas du QIP. Aucune des deux études ne constate de différence significative en ce qui concerne le QIG en se basant sur le Dt.

Schatz et al. (2002) ont regroupé des enfants drépanocytaires avec AVC selon le **volume lésionnel et ventriculaire**. Ils ont observé que le volume lésionnel est négativement corrélé avec le QIG (les patients avec un grand volume lésionnel ont des QIG plus bas), alors que le volume ventriculaire est négativement corrélé avec le QIP. Les lésions bilatérales sont associées à de plus importants déficits cognitifs (Hariman, Griffith, Hurtig, & Keehn, 1991).

Les scores d'intelligence générale peuvent varier selon la **latéralisation lésionnelle**. Dans l'étude de Cohen et collaborateurs (1994), les drépanocytaires avec lésion hémisphérique gauche sont déficitaires sur le QIG, le QIV et le QIP, alors que les drépanocytaires avec lésion droite sont déficitaires sur le le QIG et le QIP, mais pas sur le QIV. Selon cette étude, les patients avec lésion gauche seraient plus atteints que les patients avec lésion droite uniquement sur le QIV. Les auteurs observent également que les cérébro-lésés gauches ont des déficits dans les tests de mémoire verbale/auditive alors que les cérébro-lésés droites ont des performances dans la norme dans ce domaine. Par ailleurs, les cérébro-lésés droites ont des déficits dans tous les domaines académiques alors que les cérébro-lésés gauches ont des déficits uniquement en arithmétique. Notons que les critères méthodologiques de cette étude ont été critiqués (Schatz & McClellan, 2006) et que ces résultats n'ont pas été répliqués.

Globalement, on constate que la majorité des études rapporte une baisse du quotient intellectuel chez les drépanocytaires avec complications cérébro-vasculaires. En outre, l'intensité des déficits varie selon le degré d'atteinte neurologique : les drépanocytaires avec antécédents d'AVC obtiennent de moins bons résultats que les enfants avec antécédents d'infarctus silencieux, qui eux-mêmes présentent de moins bons scores que le groupe de patients sans antécédent d'AVC, qui à leur tour présentent des scores plus bas que la population générale. La question du fonctionnement intellectuel des drépanocytaires sans atteinte neurologique sera reprise plus en détail à la fin de ce chapitre.

b. Attention et fonctions exécutives

Les fonctions attentionnelles et exécutives semblent être les fonctions cognitives les plus fréquemment touchées par la maladie. Ces deux fonctions sont généralement regroupées dans les études sur la drépanocytose. Dans la revue de littérature de Berkelhammer et al. (2007), 11 des 13 études prises en compte mettent en évidence des déficits attentionnels et exécutifs significatifs chez les drépanocytaires.

L'étude de Schatz et al. (2001) montre des déficits attentionnels et exécutifs chez 53% des enfants avec infarctus silencieux, contre seulement 13% chez les drépanocytaires sans infarctus et 0% chez les frères et sœurs non drépanocytaires. Brown et al. (2000) observent que les enfants drépanocytaires avec infarctus silencieux et/ou AVC font significativement plus d'omissions dans une tâche de barrage de signes que les drépanocytaires sans infarctus. Watkins et collaborateurs (1998) constatent que les enfants drépanocytaires avec infarctus clinique font significativement plus de persévérations à une tâche de tri de cartes que les drépanocytaires sans infarctus et leurs frères et sœurs non drépanocytaires. Dans une tâche d'apprentissage verbal, les drépanocytaires avec AVC faisaient significativement plus d'erreurs d'intrusions que les frères et sœurs non drépanocytaires (Craft, Schatz, Glauser, Lee, & DeBaun, 1993). De plus, les enfants avec infarctus silencieux frontal faisaient plus d'intrusions à ce test et présentaient plus d'erreurs à une épreuve d'attention auditive.

Kral et al. (2003) ont étudié les performances de drépanocytaires sans antécédent d'AVC dans une épreuve évaluant l'attention soutenue (CPT) en fonction des vitesses circulatoires au Doppler transcrânien. Les auteurs observent que les drépanocytaires ayant des vitesses « conditionnelles » (légère augmentation des vitesses circulatoires) obtiennent des temps de réaction plus élevés et une variabilité plus importante au CPT que les enfants ayant des vitesses normales au Doppler. Etonnamment, les patients ayant des vitesses anormales ne se distinguent pas des patients avec vitesses conditionnelles ou normales. Les auteurs expliquent cela par le fait que le groupe de patients ayant des vitesses anormales recevait des transfusions sanguines régulières, ce qui pourrait améliorer leurs performances cognitives. DeBaun et al. (1998) observent qu'une épreuve similaire (TOVA) a une sensibilité et une spécificité élevées pour distinguer les enfants avec infarctus silencieux. Parmi une large batterie évaluant l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire, les aptitudes visuo-spatiales et motrices, le test TOVA montre le meilleur rapport

sensibilité/spécificité pour l'identification des patients avec infarctus silencieux (voir chapitre *Détection des AVC*).

Considérant d'autres pathologies pédiatriques (VIH, paludisme, traumatismes crânio-cérébraux, exposition neurotoxique), Boivin et al. (2009) estiment que l'attention (et plus spécialement la vigilance) est une composante fragile de la cognition et qu'elle est particulièrement vulnérable en cas d'atteinte cérébrale, même minime. Dans une étude sur les effets de l'exposition chronique au plomb, Boivin et al. (2009) relèvent que les signes les plus envahissants sont les problèmes attentionnels. Ces déficits attentionnels étaient détectables alors que les scores de QI étaient dans la norme et qu'aucun déficit neurologique n'était observable.

Les fonctions attentionnelles et exécutives sont particulièrement vulnérables dans cette maladie. L'atteinte des circuits frontaux engendre des difficultés à gérer les situations demandant un traitement cognitif complexe. Les drépanocytaires avec infarctus clinique présentent plus de déficits exécutifs et attentionnels que les drépanocytaires avec infarctus silencieux, qui eux-mêmes présentent plus de déficits que les drépanocytaires sans infarctus. Le site lésionnel est déterminant, Schatz et al. (2002) ayant montré que le degré d'atteinte exécutive et attentionnelle était plus dépendant de la localisation de la lésion que de son volume.

c. Mémoire

Mémoire à court terme / mémoire de travail

Chez les drépanocytaires sans atteinte cérébrale, les études sur les capacités en mémoire à court terme ont produit des résultats inconstants, avec des déficits de mémoire de travail pour certaines études (Knight, Singhal, Thomas, & Serjeant, 1995; Noll et al., 2001; Schatz, Finke, & Roberts, 2004; Swift et al., 1989; Wasserman, Wilimas, Fairclough, Mulhern, & Wang, 1991) et pas pour d'autres (Bernaudin et al., 2000; R.T. Brown et al., 1993; Craft, Schatz, Glauser, Lee, & DeBaun, 1993). Schatz et Roberts (2005) expliquent cette disparité dans les résultats par 1) l'inclusion de patients avec infarctus silencieux dans les groupes contrôles (en raison de l'absence d'imagerie cérébrale), 2) l'utilisation de tests évaluant uniquement la mémoire de travail en modalité auditivo-verbale (empan de chiffres et de mots), alors que le traitement auditif (notamment la

discrimination de sons proches) pourrait être altéré dans cette population (Steen et al., 2002) (voir sous-chapitre *Langage*). Plusieurs études montrent que l'hypoacousie est plus fréquente chez les adultes drépanocytaires (Ajulo, Osiname, & Myatt, 1993; Crawford et al., 1991), mais elle serait relativement peu fréquente chez l'enfant drépanocytaire, avec une prévalence de 3,5 % dans une cohorte de 85 drépanocytaires avec un âge moyen de 7,8 ans (MacDonald, Bauer, Cox, & McMahon, 1999). Précisons que les hypoacousies habituellement observées chez les drépanocytaires sont d'intensité modérée et ne nécessitent pas de prothèse auditive.

De nombreuses études montrent que la mémoire de travail est souvent altérée chez les drépanocytaires ayant souffert d'une atteinte cérébrale (Brandling-Bennett, White, Armstrong, Christ, & DeBaun, 2003; W. Wang et al., 2001; White, Salorio, Schatz, & DeBaun, 2000). A une épreuve de mémoire de chiffres, Brandling-Bennett et al. (2003) observent que les drépanocytaires avec infarctus frontal obtiennent de significativement moins bons résultats que des drépanocytaires sans infarctus pour l'empan de chiffres à l'envers, alors que les deux groupes ne se distinguent pas au niveau de l'empan à l'endroit. White et collaborateurs (2000) n'ont pas retrouvé cette baisse de l'empan à l'envers, mais ils ont observé que les drépanocytaires avec infarctus frontal ne présentaient pas l'effet de longueur habituellement observé dans ce type de tâche (meilleur rappel des mots dont la durée de prononciation est courte), suggérant une atteinte de la boucle phonologique. Dans cette même étude, les auteurs ont constaté que les drépanocytaires avec lésions diffuses montraient des résultats opposés : l'effet de longueur était observé chez ces patients, mais l'empan à l'envers était diminué par rapport aux enfants sans lésion cérébrale, suggérant une atteinte de l'administrateur central. Concernant les drépanocytaires avec lésions postérieures, les auteurs n'observent aucune différence au niveau de l'effet de longueur ou de la mémoire de travail par rapport aux enfants sans lésion cérébrale. Des déficits au niveau des capacités de mémoire de travail ont également été mis en évidence chez des drépanocytaires très jeunes (de 12 à 40 mois) dans une tâche de réponse différée (Schatz & Roberts, 2005).

Schatz et collaborateurs (2005) ont effectué l'étude la plus détaillée sur les capacités de mémoire de travail des drépanocytaires. Ils ont utilisé des tests d'empans visuo-spatiaux et verbaux à

l'endroit et à l'envers, ainsi que la tâche « Pointer et mémoriser »² en modalité verbale (images verbalisables) et non-verbale (images difficilement verbalisables). Les auteurs observent des performances déficitaires des drépanocytaires sans AVC uniquement dans l'épreuve d'empan verbal à l'envers (par rapport à un groupe contrôle composé d'enfants sans maladie chronique). Ces résultats suggèrent des déficits en mémoire de travail spécifiques à la modalité verbale, dont l'origine reste à déterminer. Notons qu'une évaluation du traitement auditif était incluse dans cette étude, mais que les résultats n'étaient que faiblement liés aux performances cognitives.

Mémoire à long terme

Peu d'études se sont intéressées au fonctionnement de la mémoire à long terme chez les drépanocytaires. Cela s'explique probablement par le temps important requis pour son évaluation, mais aussi par le grand nombre d'études ayant uniquement utilisé des batteries d'évaluation générale de l'intelligence, qui ne comprennent pas d'évaluation spécifique de la mémoire à long terme.

Dans la revue de littérature de Berkelhammer (2007), seulement 7 des 29 études considérées comportent une évaluation de la mémoire à long terme. L'étude de Watkins et al. (1998) compare les performances en mémoire à long terme de drépanocytaires avec AVC, infarctus silencieux, sans infarctus, et d'un groupe contrôle composé de frères et sœurs non drépanocytaires. Dans cette étude, le groupe d'enfants avec AVC présente des déficits en mémoire visuelle et verbale à long terme par rapport aux trois autres groupes. Les performances en mémoire à long terme des enfants avec infarctus silencieux ne diffèrent pas des autres groupes, ce qui a également été rapporté dans d'autres études (Kugler et al., 1993; Schatz, Brown, Pascual, Hsu, & DeBaun, 2001; Watkins et al., 1998).

Les résultats de White et al. (2006) suggèrent que les capacités d'apprentissage verbal des drépanocytaires avec infarctus silencieux sont altérées. Leur travail avait pour but de déterminer la sensibilité et la spécificité d'une batterie de tests neuropsychologiques pour la détection des infarctus silencieux chez les drépanocytaires. Parmi les 30 variables cognitives évaluées par leur

² Dans cette tâche, l'enfant doit pointer à chaque page d'un cahier une image qu'il n'a pas déjà pointée ; une image s'ajoute à chaque nouvelle page et la configuration des images change à chaque nouvelle page.

batterie, la variable la plus discriminante était la pente d'apprentissage au test du California Verbal Learning Test-Children's Version (i.e. la différence entre le nombre de mots rappelés aux cinquième et premier essais d'apprentissage). Ce groupe de recherche avait observé que dans la même épreuve les enfants avec antécédents d'infarctus frontaux étaient moins bons pour l'apprentissage et le rappel libre, alors que la reconnaissance et le rappel indicé de ce matériel étaient dans les normes, suggérant des difficultés dans la récupération des informations associées à de bonnes capacités d'encodage et de stockage (Brandling-Bennett, White, Armstrong, Christ, & DeBaun, 2003). Ces deux travaux suggèrent que l'atteinte frontale altère les processus stratégiques impliqués dans le fonctionnement de la mémoire à long terme. Notons cependant que l'analyse détaillée des performances des patients avec infarctus silencieux révèle que ceux-ci utilisaient autant les stratégies de récupération (sémantiques et sérielles) que les patients sans infarctus.

Pour résumer, les études récentes suggèrent que les déficits mnésiques ne sont pas limités aux enfants ayant souffert d'un AVC clinique mais que les patients avec infarctus silencieux présentent également des déficits en mémoire à long terme, avec au premier plan une atteinte de la récupération des informations. Précisons toutefois que le nombre d'études s'intéressant directement à ce domaine est encore réduit.

d. Langage

Dans la revue de littérature de Berkelhammer et al. (2007), sur les huit études sélectionnées, cinq rapportent des déficits langagiers chez les drépanocytaires. Les auteurs signalent que les trois études n'ayant pas constaté de déficit langagier (Craft, Schatz, Glauser, Lee, & DeBaun, 1993; Kugler et al., 1993; Martin-Jackson, Gentry, & Dancer, 2000) comprennent un nombre limité de sujets et de mesures. La plupart des études ont utilisé les échelles d'intelligence générale et ont observé des différences au niveau du QI verbal. Ces études nous renseignent principalement sur le niveau de vocabulaire de ces enfants, tel qu'il est évalué dans ces échelles. En utilisant un test évaluant spécifiquement le niveau de vocabulaire, Hariman et al. (1991) ont observé que les drépanocytaires avec infarctus cliniques obtiennent des scores à la limite inférieure de la norme (cohorte de 14 patients avec un âge moyen de 11 ans). Notons toutefois que ces patients

présentaient également une baisse significative de l'intelligence générale et qu'il n'est donc pas possible de conclure à une atteinte spécifique du langage. A un test de dénomination rapide, les drépanocytaires avec infarctus clinique présentaient significativement plus d'erreurs (R. T. Brown et al., 2000).

Schatz et al. (2009) se sont intéressés à la nature et au type de déficits langagiers dans cette population. Les auteurs ont évalué les capacités sémantiques, syntaxiques et phonologiques de drépanocytaires âgés de 5 à 7 ans sans antécédent d'AVC patent. Ces auteurs ont comparé les performances de patients drépanocytaires « à haut risque neurologique » (i.e. des drépanocytaires SS), de drépanocytaires « à faible risque neurologique » (i.e. des drépanocytaires SC) et d'un groupe contrôle (enfants non drépanocytaires appariés sur l'âge et le niveau socio-économique). Ils ont observé que les drépanocytaires SS présentaient des déficits dans ces trois domaines langagiers, montrant que les déficits langagiers ne concernent pas seulement le niveau de vocabulaire, mais aussi les aptitudes langagières de base. Ces enfants avaient des difficultés particulières en compréhension syntaxique. Les auteurs ont également constaté que les drépanocytaires SC (nettement moins à risque sur le plan neurologique mais souffrant également d'une maladie chronique) obtenaient des scores comparables au groupe contrôle dans ces épreuves, suggérant que les déficits langagiers des drépanocytaires SS n'étaient pas dus aux effets de la maladie chronique mais au risque neurologique lié à la maladie. Il faut relever que dans cette étude les auteurs ne contrôlent pas directement le degré d'atteinte cérébrale des deux groupes de patients.

Chez des enfants fréquentant l'école maternelle, Steen et collaborateurs (2002) ont montré que les drépanocytaires obtenaient de moins bonnes performances à un test de discrimination auditive. Cette épreuve évalue les capacités de segmentation de mots en syllabes et en phonèmes, de complétion de phrases avec des rimes et de discrimination de sons proches. Relevons que cette épreuve fait partie du test « Developing Skills Checklist », qui est administré par l'enseignante et dont les propriétés psychométriques n'ont pas été clairement établies. Ce test est utilisé dans de nombreuses écoles maternelles américaines pour évaluer le niveau de développement des capacités de base pour la lecture, l'écriture et le calcul des enfants de 4 à 6 ans.

Concernant les performances langagières des drépanocytaires avec infarctus silencieux, les résultats sont contradictoires. Deux études portant sur cette population ne trouvent pas d'atteinte

mise en évidence dans les tests évaluant les capacités langagières (Schatz, Brown, Pascual, Hsu, & DeBaun, 2001; White et al., 2006). Au contraire, sur cinq études ayant utilisé les échelles d'intelligence de Wechsler pour évaluer les capacités langagières de drépanocytaires (Armstrong et al., 1996; Bernaudin et al., 2000; Schatz, White, Moinuddin, Armstrong, & DeBaun, 2002; Steen et al., 2005; W. Wang et al., 2001), quatre études observent une baisse significative du QI verbal chez les patients avec IS. L'ampleur des déficits langagiers dépend du volume lésionnel, et surtout de la latéralisation de la lésion, avec plus de déficits observés lorsque la lésion se situe dans l'hémisphère gauche (Cohen, Branch, McKie, & Adams, 1994).

Sanchez et al. (2010) ont exploré le lien entre les vitesses de circulation sanguine mesurées au moyen du Doppler transcrânien et les capacités cognitives (langage, capacités visuo-motrices, attention et mémoire de travail) chez des drépanocytaires âgés de 5 à 8 ans. Seules les capacités verbales syntaxiques étaient prédites par les vitesses circulatoires, les patients avec des vitesses pathologiques ayant de significativement moins bonnes performances en analyse syntaxique.

L'ensemble de ces études suggère que les drépanocytaires sont à risque de présenter des déficits langagiers, tant au niveau du développement du vocabulaire que des aptitudes langagières de base. Selon les données les plus récentes (Schatz, Puffer, Sanchez, Stancil, & Roberts, 2009), les déficits seraient présents dès l'entrée à l'école et seraient liés au degré d'atteinte neurologique plutôt qu'à un effet de la maladie chronique. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser l'origine de ces déficits langagiers.

e. Aptitudes visuo-spatiales et motrices

Les capacités visuo-spatiales et motrices sont difficilement dissociables dans la littérature sur la drépanocytose, la majorité des études s'étant intéressées aux deux domaines conjointement. Le nombre d'études sur ce domaine étant relativement limité, nous les présenterons dans ce même chapitre. Selon Grueneich et al. (2004), les drépanocytaires sans antécédent d'AVC présentent des habiletés visuo-spatiales dans les normes (capacités évaluées au moyen du Visual Motor Integration Test) et des aptitudes visuo-motrices à la limite inférieure des normes (capacités évaluées avec le Purdue Pegboard).

Deux études (Craft, Schatz, Glauser, Lee, & DeBaun, 1993; Schatz, White, Moinuddin, Armstrong, & DeBaun, 2002) ont évalué l'influence de la localisation cérébrale sur les capacités spatiales en comparant les performances de drépanocytaires avec infarctus antérieur et infarctus diffus. Les tests utilisés par ces auteurs évaluaient deux domaines de traitement visuo-spatial : les capacités de localisation spatiale et de perception de forme. Si l'on combine ces deux études, les patients avec infarctus diffus présentaient des performances déficitaires dans 10 des 11 tests visuo-spatiaux, alors que les patients avec infarctus antérieur présentaient principalement des déficits exécutifs et attentionnels sans atteinte des capacités visuo-spatiales. Parmi les patients avec infarctus diffus, les auteurs ne mettent pas en évidence de dissociation entre les deux types de traitement visuo-spatial évalués. Concernant les patients avec lésions silencieuses, Schatz et collaborateurs (2002) ont observé des déficits visuo-spatiaux dans deux des cinq tests administrés, comparativement aux patients avec infarctus silencieux antérieurs et au groupe contrôle (frères et sœurs non drépanocytaires).

Des études montrent que les performances motrices des enfants avec antécédents d'AVC sont inférieures à celles des enfants avec infarctus silencieux et des enfants sans antécédent d'AVC (Armstrong et al., 1996; Bernaudin et al., 2000; Hariman, Griffith, Hurtig, & Keehn, 1991), alors que d'autres études ne retrouvent pas cette différence (R. T. Brown et al., 2000; Craft, Schatz, Glauser, Lee, & DeBaun, 1993; Martin-Jackson, Gentry, & Dancer, 2000). Hariman et collaborateurs (1991) ont observé chez des drépanocytaires avec antécédents d'AVC de légers déficits dans les capacités motrices générales et une atteinte plus sévère dans la motricité fine.

En ce qui concerne les drépanocytaires avec infarctus silencieux, Kugler et al. (1993) n'observent pas de baisse des performances motrices chez ces enfants. A l'inverse, l'étude de Schatz et al. (2001) montre que 30% des drépanocytaires avec infarctus silencieux ont des déficits visuo-moteurs et visuo-spatiaux par rapport au groupe contrôle (frères et sœurs non drépanocytaires). Ces auteurs observent également que 33% des drépanocytaires sans antécédent d'infarctus ont des déficits moteurs, suggérant une atteinte de ce domaine même sans déficit neurologique. Parmi les cinq domaines cognitifs évalués dans cette étude, le domaine visuo-moteur/visuo-spatial est celui qui était le plus fréquemment atteint chez les drépanocytaires sans anomalie sur le plan neurologique.

Pour résumer, on constate que les résultats concernant les capacités motrices et visuo-spatiales des drépanocytaires sont assez variables. Toutefois, plusieurs travaux suggèrent que les drépanocytaires sont à risque de présenter des difficultés dans ces domaines, même en l'absence d'atteinte cérébrale. Précisons qu'aucune des études citées n'a évalué spécifiquement les capacités visuo-spatiales ou visuo-motrices.

f. Performances scolaires

Les enfants drépanocytaires sont à risque de présenter des difficultés scolaires. Schatz et al. (2001) ont comparé les résultats scolaires de trois groupes d'enfants (âge moyen : 11 ans) souffrant de drépanocytose : patients avec infarctus silencieux, sans antécédent d'infarctus, et frères et sœurs non-drépanocytaires. Dans le premier groupe, 58% des enfants ont redoublé une classe ou bénéficié d'un soutien scolaire, contre seulement 27% pour le deuxième groupe et 6% du dernier groupe. Cette étude indique que le risque de présenter des difficultés scolaires est doublé chez les drépanocytaires avec infarctus silencieux par rapport aux drépanocytaires sans infarctus silencieux. Cette étude souligne aussi le fait que plus d'un quart des drépanocytaires sans antécédent d'infarctus présentent des difficultés scolaires. Ces résultats ne sont pas surprenants, puisque les difficultés scolaires sont fréquentes chez les enfants souffrant de maladie chronique (Bennett, 1994).

En ce qui concerne le calcul (Armstrong et al., 1996) et la lecture (Armstrong et al., 1996; W. Wang et al., 2001), les études mettent en évidence que les patients avec AVC ont de moins bonnes performances que les patients avec infarctus silencieux, qui, à leur tour, ont de moins bonnes performances que les drépanocytaires sans lésion cérébrale. Cohen et al. (1994) ont analysé les performances académiques des drépanocytaires en fonction de la latéralisation lésionnelle. Ils ont observé que les enfants présentant des lésions hémisphériques gauches obtenaient de moins bons scores dans les tests de lecture, d'épellation et de mathématique, alors que les cérébraux-lésés droits ne présentaient des difficultés que dans les aptitudes mathématiques. Les déficits scolaires seraient déjà présents chez les jeunes drépanocytaires. Schatz et collaborateurs (2009) ont relevé des déficits significatifs dans les compétences de base

pour la lecture et les mathématiques chez des drépanocytaires de 5 à 7 ans, suggérant que les retards dans l'acquisition de ces compétences se développent déjà dans la jeune enfance.

Ces études convergent pour signaler que les enfants drépanocytaires sont particulièrement à risque de rencontrer des difficultés scolaires, même en l'absence de lésion cérébrale. Elles soulignent l'importance d'un dépistage précoce de ces déficits afin de mettre en place un soutien scolaire efficace. La baisse des capacités académiques reflèterait l'interaction entre des déficits au niveau des capacités intellectuelles générales et des capacités cognitives plus spécifiques telles que l'attention et le fonctionnement exécutif (Berkelhammer et al., 2007). Selon Schatz et collaborateurs (2001), les déficits scolaires observés chez ces malades peuvent en partie être expliqués par la localisation des lésions cérébrales. En effet, la majorité des complications cérébro-vasculaires surviennent dans les lobes frontaux et provoquent des déficits attentionnels et exécutifs, qui conduisent à des difficultés d'apprentissage en raison d'une mauvaise attention soutenue, de difficultés d'organisation et d'une baisse des capacités de résolution de problèmes. La prise en charge de ces élèves devrait donc cibler l'amélioration de ces capacités cognitives spécifiques. Si de telles interventions n'ont pas encore été réalisées pour les drépanocytaires, il a été démontré que la rééducation ciblée sur des déficits cognitifs spécifiques pour les jeunes élèves était efficace dans d'autres pathologies (Parrila, Das, Kendrick, Papadopoulos, & Kirby, 1999).

Par ailleurs, différentes études (DeBaun et al., 1998; Schatz, Brown, Pascual, Hsu, & DeBaun, 2001) ont observé que la présence de lésions silencieuses augmentait nettement le risque de présenter des difficultés scolaires. Ce dernier élément suggère que la présence des difficultés scolaires chez un drépanocytaire est en soi un argument pour la recherche de lésions cérébrales silencieuses au moyen de l'imagerie cérébrale. Un examen neuropsychologique détaillé devrait également être prévu afin de préciser la nature des déficits.

3.2. Développement cognitif des bébés drépanocytaires

La plupart des études sur le fonctionnement cognitif des drépanocytaires se sont intéressées aux enfants d'âge scolaire. Seulement quatre recherches ont été réalisées auprès de très jeunes drépanocytaires. Une première étude utilisant l'échelle de développement BINS (Aylward, 1995) montre que les drépanocytaires obtiennent de moins bonnes performances que le groupe contrôle

(enfants appariés) déjà aux âges de 3, 9 et 12 mois (Hogan et al., 2006). Dans une étude réalisée auprès d'enfants légèrement plus âgés avec la même échelle, Wang et al. (1998) n'observent pas de retard développemental, la grande majorité des performances étant dans la norme. En utilisant une autre échelle de développement (BSID, Bayley, 1993), Thompson et collaborateurs (2002) ont effectué une étude longitudinale auprès de drépanocytaires âgés de 6 mois, d'1, 2 et 3 ans. Ils ont observé une baisse significative des scores standardisés de développement mental entre 1 et 2 ans. Les auteurs ne retrouvent pas cette baisse au niveau des scores de développement psychomoteur. Schatz et collaborateurs ont administré à des enfants âgés de 12 à 40 mois des tests évaluant le langage, les capacités motrices et les fonctions exécutives. Les auteurs ont uniquement observé une atteinte des capacités de mémoire de travail dans cette tranche d'âge (tâche de réponse différée, Diamond, 1988).

3.3. Cognition chez l'enfant drépanocytaire sans infarctus cérébral

Les drépanocytaires sans infarctus cérébral présentent-ils aussi des déficits cognitifs ? Cette question est importante car elle permet d'évaluer la part des troubles cognitifs qui n'est pas directement liée aux complications cérébro-vasculaires.

Même si certains travaux suggèrent que les drépanocytaires sans infarctus ne présentent pas de baisse des performances cognitives (Craft, Schatz, Glauser, Lee, & DeBaun, 1993; Fowler et al., 1988; Kugler et al., 1993; Martin-Jackson, Gentry, & Dancer, 2000), la majorité des études récentes met en évidence une altération du fonctionnement cognitif chez ces patients. Ces études indiquent que les drépanocytaires sans anomalies à l'IRM cérébrale présentent de légers déficits sur les mesures de QI (taille d'effet d'environ $r = .15$, voir Tableau 6), ainsi que des déficits modérés sur les mesures de capacités cognitives spécifiques (taille d'effet d'environ $r = .34$ à $.43$) (Gold, Johnson, Treadwell, Hans, & Vichinsky, 2008; Schatz, Finke, Kellett, & Kramer, 2002; Steen et al., 2005; Steen et al., 2003). Steen et al. (2005) observent que ces enfants obtiennent des résultats significativement moins bons que la norme aux QIG, QIP et QIV. Dans cette étude, les drépanocytaires obtenaient en moyenne 12,9 points de moins que le groupe contrôle au score de QIG et les scores standardisés baissaient avec l'âge. Gold et collaborateurs (2008) relèvent que les drépanocytaires sans anomalies IRM ont des scores dans la norme aux scores d'intelligence

générale, mais 45% d'entre eux se situent à un écart-type en-dessous de la moyenne aux scores de QIP et QIV (contre 16% dans la population générale) suggérant une baisse des performances sans atteinte massive du fonctionnement cognitif.

Study	IQ-SCD	IQ-Controls	Difference	Effect size (<i>d</i>)
Chodorkoff & Whitten (1963)	84.4	87.3	-2.9	-0.243
Gilbert (1970)	75.2	86.7	-11.5	-1.057
Fowler et al. (1988)	na	na	na	na
Swift et al. (1989)	77.7	94.3	-16.7	-1.423
Wasserman et al. (1991)	82.7	88.0	-5.3	-0.358
Brown et al. (1993)	93.9	91.4	+2.5	+0.174
Craft et al. (1993)	87.7	93.8	-6.2	-0.469
Goonan et al. (1994)	97.3	91.9	+5.4	+0.476
Knight et al. (1995), WAIS	72.3	73.5	-1.2	-0.091
Knight et al. (1995), WISC	80.8	89.2	-8.4	-0.727
Midence et al. (1996)	101.4	106.1	-4.7	-0.361
Nabors (1996)	81.9	88.3	-6.4	-0.540
Schatz et al. (1997, 1999)	87.4	95.3	-7.9	-0.892
Steen et al. (1998)	78.9	88.0	-9.1	-0.700
Watkins et al. (1998)	86.0	92.1	-6.0	-0.499
Bernaudin et al. (2000)	86.6	90.3	-3.7	-0.235
Noll et al. (2001)	85.6	92.0	-6.4	-0.518
Wang et al. (2001)	84.8	91.8	-7.0	-0.464
Weighted grand mean	86.4	90.7	-4.3	-0.313

Tableau 6. Scores standardisés moyens pour les tests de QI des drépanocytaires sans antécédent d'AVC (n total = 631) par rapport à leur groupe contrôle (n total = 446). La différence est en moyenne de 4.3 points en défaveur du groupe de drépanocytaires (taille d'effet légère). Tiré de Schatz (2002)

Les mesures des capacités cognitives spécifiques sont deux à trois fois plus sensibles que les mesures de QI pour la mise en évidence de déficits cognitifs chez les drépanocytaires sans infarctus (Schatz & McClellan, 2006). Comme chez les patients avec infarctus silencieux, les domaines les plus touchés sont les capacités de langage, de mémoire de travail, de fonctionnement exécutif et de vitesse de traitement (Bernaudin et al., 2000; Schatz, White, Moinuddin, Armstrong, & DeBaun, 2002; Steen et al., 2003). Les drépanocytaires avec infarctus silencieux et sans infarctus semblent donc différer dans l'intensité des déficits cognitifs, mais pas dans le type de déficits qu'ils présentent.

Ces études montrent que la maladie peut avoir un effet délétère sur le fonctionnement intellectuel général, même en l'absence de complications cérébro-vasculaires. Elles soulignent également l'importance de l'examen neuropsychologique, qui permet de mettre en évidence des déficits cognitifs qui auraient pu être négligés sur la seule base de l'imagerie cérébrale.

Comment expliquer ces déficits en l'absence d'atteinte cérébro-vasculaire ? L'étiologie de ces déficits est multifactorielle, complexe et difficile à déterminer (Bernaudin et al., 2000; Steen et al., 2005). Selon Schatz et collaborateurs (2004), les déficits cognitifs et les difficultés scolaires pourraient être dus au moins en partie aux effets indirects des désavantages sociaux et environnementaux liés à la maladie, ainsi qu'aux conséquences de la maladie chronique avec notamment les fréquentes hospitalisations et absences scolaires (Eaton, Haye, Armstrong, Pegelow, & Thomas, 1995). Une étiologie organique a également été évoquée. Selon l'étude de Baldeweg et al. (2006), les drépanocytaires sans infarctus cérébral présentent une réduction du volume de matière blanche dans les régions diffuses et dorsales qui sous-tendent le fonctionnement des cortex frontaux et pariétaux. Dans cette étude, les drépanocytaires avec infarctus silencieux avaient les mêmes profils que les drépanocytaires sans infarctus cérébral au niveau de la morphométrie cérébrale. Relevant le fait que les drépanocytaires sans infarctus cérébral présentent le même type de déficits cognitifs (déficits exécutifs, attentionnels et langagiers) que les patients avec infarctus silencieux, Schatz (2009) a récemment soutenu l'idée que les profils de ces deux groupes sont similaires, tant au niveau du fonctionnement cognitif que des déficits tissulaires cérébraux. Ces deux groupes ne différeraient que par l'intensité de leurs déficits cognitifs et tissulaires.

Le rôle de l'hypoxie cérébrale chronique a également été évoqué pour expliquer les déficits cognitifs chez les drépanocytaires sans infarctus cérébral. Les drépanocytaires sont à risque de présenter une hypoxie cérébrale chronique, principalement en raison de l'anémie chronique et des fréquentes apnées du sommeil auxquelles ils sont sujets (Brooks, Koziol, Chiarucci, & Berman, 1996; Hill et al., 2006; Kirkham et al., 2001). Même en l'absence d'infarctus cérébral, la sévérité de l'anémie est associée à une baisse du QIG (Bernaudin et al., 2000; Steen et al., 2003). L'étude de Hogan (2006), investiguant les liens entre le niveau de saturation du sang en oxygène et les performances intellectuelles générales, suggère que l'hypoxie cérébrale chronique est un facteur

prédictif indépendant de la baisse du fonctionnement cognitif des drépanocytaires sans infarctus cérébral.

Au vu de l'état actuel de la littérature, on peut supposer qu'il existe une fragilité de base du fonctionnement cérébral chez les drépanocytaires, à laquelle peuvent se surajouter les infarctus silencieux et les AVC. De façon corollaire, les déficits cognitifs observés dans cette population sont généralement d'intensité légère pour les drépanocytaires sans infarctus, modérée pour les infarctus silencieux et sévère pour les AVC. En outre, les drépanocytaires avec infarctus silencieux et sans infarctus semblent présenter le même type de déficits cognitifs et tissulaires, mais d'intensité différente.

3.4. Fonctionnement cognitif des adultes drépanocytaires

Une question encore ouverte concerne l'évolution des déficits cognitifs avec l'âge. Plusieurs études montrent que plus les enfants drépanocytaires sont âgés, plus ils présentent de déficits cognitifs (R.T. Brown et al., 1993; Kral et al., 2006; Schatz, White, Moinuddin, Armstrong, & DeBaun, 2002; W. Wang et al., 2001), alors que d'autres travaux ayant spécifiquement étudié cet effet de l'âge ne l'ont pas retrouvé (Noll et al., 2001; Steen, Xiong, Mulhern, Langston, & Wang, 1999; Swift et al., 1989; Wasserman, Wilimas, Fairclough, Mulhern, & Wang, 1991). Une meilleure compréhension de l'effet de l'âge est importante, d'une part pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents, et d'autre part pour planifier des prises en charge adaptées.

En raison de l'apparition précoce des symptômes et de la forte mortalité en l'absence de soins adéquats, la drépanocytose est d'abord une maladie de l'enfance. Par conséquent, la grande majorité des études évaluant le fonctionnement cognitif dans cette pathologie ont porté sur la population pédiatrique. L'amélioration de la prise en charge des drépanocytaires a considérablement augmenté l'espérance de vie de ces malades, laissant apparaître de façon corollaire d'autres problèmes tels que les déficits cognitifs. Les effets à long terme des complications cérébro-vasculaires sur le développement à l'âge adulte n'ont pas été étudiés spécifiquement. Chez l'adulte drépanocytaire, une corrélation positive a été observée entre les infarctus silencieux et le nombre d'absences au travail (Schatz, White, Moinuddin, Armstrong, & DeBaun, 2002; Steen et al., 2002).

Dans une étude récente, Vichinsky et collaborateurs (2010) ont comparé les capacités cognitives et les données d'IRM structurale de 150 drépanocytaires adultes sans antécédent d'AVC à un groupe contrôle apparié pour le niveau socio-économique et l'ethnie. Les résultats montrent que les drépanocytaires ont des scores significativement plus bas au niveau du QIP (86 vs 95), de la mémoire de travail, de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives. Les IRM structurales des deux groupes étaient globalement comparables. De plus, les auteurs relèvent que l'anémie était significativement associée à de moins bonnes performances chez les drépanocytaires plus âgés. Cette étude montre que les adultes drépanocytaires présentent également des déficits cognitifs, même en l'absence d'antécédent de complications cérébro-vasculaires. Ces résultats suggèrent aussi que les déficits cognitifs ne sont pas uniquement liés à des troubles psychosociaux, mais que des processus organiques en expliquent au moins une partie.

3.5. Limites méthodologiques des études sur les troubles cognitifs dans la drépanocytose

Les principales limites méthodologiques des études sur les troubles cognitifs dans la drépanocytose concernent la variabilité dans le choix des groupes contrôles et dans les instruments de mesure.

Deux types de groupes contrôles sont généralement utilisés : les frères et sœurs (soit porteurs sains, soit non porteurs d'hémoglobine S) ou des pairs appariés démographiquement (généralement sur l'âge, l'ethnie et sur un indice du statut socio-économique). Selon White et Debaun (1998), le meilleur groupe contrôle serait constitué des frères et sœurs car ils ont une plus grande similarité avec les malades au niveau de l'environnement familial et du niveau socio-économique. Toutefois, les groupes contrôles constitués de frères et sœurs comportent également des inconvénients. En effet, tous les drépanocytaires n'ont pas un frère ou une sœur dans la tranche d'âge de l'étude réalisée. Dans les études utilisant ces groupes contrôles, il y a donc généralement moins de sujets contrôles que de patients.

Un autre problème méthodologique concerne l'inclusion de patients dont on ne connaît que les antécédents médicaux et qui n'ont pas été soumis à une imagerie cérébrale. L'absence d'atteinte cérébrale est inférée à partir de l'absence de manifestations cliniques d'AVC. Il en résulte

l'inclusion de patients avec des lésions silencieuses, qui passent inaperçues tant pour le neurologue que pour la famille du patient. Dans ces études, les auteurs ont souvent conclu à des troubles du fonctionnement cognitif en l'absence d'atteinte cérébrale, alors qu'en réalité les déficits étaient peut-être en lien avec des infarctus silencieux.

Une difficulté méthodologique supplémentaire dans l'évaluation des facteurs expliquant les troubles cognitifs concerne les effets confondus liés à la maladie chronique. En effet, dans les études comportant des groupes contrôles composés de frère et sœurs non drépanocytaires ou de pairs appariés démographiquement, le groupe contrôle ne présente ni les risques neurologiques ni les inconvénients associés à la maladie chronique, alors que le groupe de patients est influencé par ces deux variables. Les patients souffrant de maladies chroniques sont généralement à risque de présenter des déficits cognitifs et des difficultés scolaires, Eaton et al. (1995) ayant par exemple rapporté un nombre moyen de 25 jours d'absence scolaire chez les drépanocytaires en raison des fréquentes hospitalisations. Les douleurs récurrentes dont souffrent les enfants drépanocytaires peuvent également interférer avec le suivi des cours lorsque les enfants sont en classe (Schatz, Puffer, Sanchez, Stancil, & Roberts, 2009). Pour réellement pouvoir interpréter l'effet des atteintes neurologiques sur la cognition, il faudrait inclure un groupe contrôle avec une maladie chronique et qui ne serait pas à risque sur le plan neurologique. La méthodologie utilisée par Schatz et collaborateurs (2009) est intéressante car elle inclut comme groupe contrôle des drépanocytaires SC, qui sont peu à risque sur le plan neurologique mais qui présentent les inconvénients liés à la maladie chronique. C'est également le cas pour les études incluant un groupe contrôle composé de drépanocytaires sans atteinte neurologique objectivée à l'IRM. Un autre moyen de contourner ce problème consiste à évaluer des drépanocytaires au plus jeune âge, afin d'éviter les biais comme l'absentéisme scolaire lié à la maladie chronique (Schatz, White, Moinuddin, Armstrong, & DeBaun, 2002).

Le choix des instruments de mesure pose également des difficultés sur le plan méthodologique. L'utilisation presque systématique des batteries d'évaluation de l'intelligence générale rend difficile le dégagement d'un profil cognitif spécifique chez les drépanocytaires. Il faut relever deux problèmes principaux dans l'évaluation du fonctionnement cognitif en utilisant des batteries d'évaluation de l'intelligence générale. Premièrement, ces batteries n'évaluent pas tous les domaines de la cognition ; il manque notamment une évaluation détaillée de la mémoire à long

terme et des fonctions exécutives (Wechsler, 1991). Notons que les versions plus récentes de ces batteries corrigent en partie ce problème. Deuxièmement, s'il existe un déficit dans un domaine spécifique de la cognition, les scores du QI pourraient le sous-estimer en moyennant les scores des tests altérés et préservés (Schatz, White, Moinuddin, Armstrong, & DeBaun, 2002). Les limites de ces batteries sont donc particulièrement problématiques dans le cas de la drépanocytose, puisque ces patients sont particulièrement à risque de présenter des déficits dans des aptitudes spécifiques telles que les fonctions exécutives, attentionnelles ou visuo-spatiales. La seule administration d'une batterie d'évaluation de l'intelligence ne semble donc pas suffisante pour évaluer correctement le fonctionnement cognitif des drépanocytaires.

3.6. Aspects psycho-sociaux

L'évaluation cognitive des drépanocytaires est indissociable des facteurs psycho-sociaux liés à cette maladie. Avec les progrès dans la prise en charge de la drépanocytose, le statut de cette pathologie est passé d'une maladie pédiatrique extrêmement grave avec mortalité et morbidité précoces à une maladie chronique de l'âge adulte (dans les pays industrialisés). Cette évolution a également fait apparaître d'autres complications liées à la maladie. Cela explique qu'il existe relativement peu d'études sur le domaine des troubles psycho-sociaux dans cette pathologie. La drépanocytose est une maladie chronique, au même titre que l'asthme, le cancer ou le diabète par exemple. Le vécu des maladies chroniques est caractérisé par une perturbation des capacités physiques, de l'identité sociale et des trajectoires de vie (Bury, 1982). Parmi les différentes maladies chroniques touchant les enfants, la drépanocytose fait partie des maladies provoquant le plus de troubles psycho-sociaux (plus que le cancer ou le diabète par exemple) (Bennett, 1994). Dans ce qui suit, nous distinguerons les études portant sur les troubles sociaux et sur les troubles thymiques.

En apparence, les adolescents drépanocytaires ne semblent pas présenter de difficultés particulières au niveau du fonctionnement social. Une étude réalisée aux Etats-Unis (Noll, Kiska, Reiter-Purtill, Gerhardt, & Vannatta, 2010) a suivi durant deux ans un groupe de 60 adolescents drépanocytaires et un groupe contrôle composé de 66 adolescents sans maladie chronique. L'objectif de cette étude était d'évaluer les relations sociales des adolescents drépanocytaires

avec leurs pairs, avec comme hypothèse que les drépanocytaires seraient perçus comme plus sensibles et plus isolés. Les auteurs ont utilisé des questionnaires évaluant deux dimensions: la réputation sociale (comment est l'enfant ?) et l'acceptation sociale (est-ce que l'enfant est accepté ?). Ces questionnaires ont été administrés à des pairs (n = 2067) et à des enseignants (n = 120) des enfants concernés. Les résultats ont montré que les drépanocytaires étaient perçus comme étant moins agressifs que leurs pairs, mais aucune différence n'était observée au niveau des relations sociales ou de l'acceptation sociale. Ces évaluations restaient stables durant les deux ans de suivi. Les auteurs expliquent ces résultats par un possible effet protecteur de la maladie par rapport aux environnements à risque. L'étude de Gold et al. (2008) montre également que les drépanocytaires ne présentent pas plus de troubles du comportement social que leurs frères et sœurs non drépanocytaires (évaluation réalisée par le personnel soignant).

Lorsqu'on interroge directement les patients quant au vécu de leur maladie sur le plan social, les résultats sont très différents. En effet, lorsque les drépanocytaires (Rodrigue, Streisand, Banko, Kedar, & Pitel, 1996) ou leurs parents (Morgan & Jackson, 1986; Trzepacz, Vannatta, Gerhardt, Ramey, & Noll, 2004) répondent aux questionnaires, d'importantes difficultés sur le plan social sont rapportées. Etant donné que les adolescents drépanocytaires présentent fréquemment des retards pubertaires, ils sont à risque de présenter une augmentation de la timidité et une altération de l'image corporelle (Morgan & Jackson, 1986). La fatigabilité peut également réduire la participation aux activités sportives, et par là augmenter l'isolation sociale et diminuer l'estime de soi. Les déficits cognitifs peuvent aussi avoir un impact négatif sur les performances scolaires et le sentiment de compétence. En outre, les crises douloureuses récurrentes pouvant conduire à des hospitalisations engendrent de l'absentéisme scolaire et social, ce qui peut entraîner un certain retrait social. En résumé, si l'entourage (pair, enseignant et soignant) des drépanocytaires ne perçoit pas de difficultés au niveau du fonctionnement social, les drépanocytaires eux-mêmes et leurs parents en rapportent.

Sur le plan thymique, une revue de la littérature (Benton, Ifeagwu, & Smith-Whitley, 2007) montre que la prévalence des troubles dépressifs et anxieux est nettement plus élevée chez les drépanocytaires que dans la population générale (Tableau 7). Cette revue de la littérature suggère en outre que les adolescents drépanocytaires ont plus de difficultés d'adaptation, que ces difficultés augmentent avec l'âge et qu'elles concernent plus souvent les garçons. Ces auteurs

relèvent encore que les troubles thymiques auraient un effet plus important sur la qualité de vie des drépanocytaires que l'atteinte physique due à la maladie. Une étude récente d'Edwards et al. (2009) réalisée aux Etats-Unis montre que le taux de dépression, d'idéation suicidaire et de tentatives de suicides est nettement plus élevé chez les drépanocytaires que dans la population générale. Un tiers des patients interrogés dans cette étude étaient suivis par un psychothérapeute.

<i>Etude</i>	<i>Taux de prévalence (%)</i>
Hasan et al. (adultes)	44 (modéré-sévère); 26 (sévère)
Wilson Schaeffer et al. (adultes)	43.4
Hilton et al. (adultes)	29
Grant et al. (adultes)	25.6
Belgrave et Molock (adolescents)	56.5 (modéré-sévère)
Yang et al. (adolescents)	29
Barbarin et al. (adolescents)	25

Tableau 7. Prévalences estimées des troubles dépressifs chez les adolescents et adultes drépanocytaires. Adapté de Benton et al. (2007).

La drépanocytose a également un effet sur l'entourage des patients. L'étude de Lee et al. (1997) montre d'une part que les enfants drépanocytaires ont le sentiment d'avoir des capacités physiques réduites, et d'autre part que leurs frères et sœurs non drépanocytaires ont des scores de dépression significativement plus élevés. Les auteurs expliquent ces résultats par le fait que plus d'attention serait attribuée à l'enfant malade, « laissant de côté » l'enfant en bonne santé. Même si ces résultats sont difficilement généralisables car l'étude a été réalisée sur un petit échantillon (n = 14), ils soulignent l'importance d'apporter du soutien à l'ensemble de la famille du malade.

Le vécu des maladies chroniques est différent selon le contexte socio-culturel. En Afrique subsaharienne, les maladies chroniques sont caractérisées par la dépression (de-Graft Aikins, 2005; Green, Greenblatt, Plit, Jones, & Adam, 2001; Ohaeri, Shokunbi, Akinlade, & Dare, 1995), la « tristesse chronique » (Ellis, 1996), la « détresse spirituelle » (Ohaeri, Shokunbi, Akinlade, & Dare, 1995), les troubles psychiatriques (Ebigbo & Oli, 1985) et les idéations suicidaires (Ohaeri,

Shokunbi, Akinlade, & Dare, 1995). Ces troubles peuvent survenir même lorsque le patient bénéficie d'un fort soutien familial et vont souvent perturber les relations avec le corps médical et la prise en charge de la maladie (Young, Critchley, Johnstone, & Unwin, 2009). L'attitude et la perception de la maladie de la part de l'entourage varie aussi selon la culture. Cela est illustré par l'étude d'Anie et collaborateurs (2010) réalisée sur l'impact psycho-social de la drépanocytose au Nigéria. Cette étude montre que les drépanocytaires nigériens estiment que la société a une perception et une attitude extrêmement négative vis-à-vis de leur maladie. Par ailleurs, ces patients ne rapportaient pas d'anxiété ni de haine d'eux-mêmes, mais près de la moitié présentait des symptômes dépressifs.

Nous n'avons pas spécifiquement étudié la problématique des troubles psycho-sociaux chez les drépanocytaires camerounais. Nous pouvons toutefois donner ici notre impression quant au vécu de la maladie dans ce pays. Notre premier contact avec ces patients est relaté dans le « story telling » écrit pour le site internet de la KFPE, qui nous avait demandé de décrire un épisode marquant de notre travail au Cameroun :

Le blanc en blouse blanche

« Mon collègue médecin m'avait averti : « Tu verras, les réactions seront peut-être violentes, quoi qu'il arrive reste calme ! ».

Yaoundé, avril 2007, début du projet de détection et de prévention des attaques cérébrales chez les enfants et adolescents souffrant de drépanocytose au Cameroun. Une réunion est organisée à l'Hôpital Central de Yaoundé avec la principale association de drépanocytaires afin d'informer les membres sur le projet en cours. Le but de la réunion est de voir s'ils sont intéressés à participer à notre étude. La petite salle de réunion est pleine (une cinquantaine de personnes) et je suis le seul homme de couleur pâle dans la pièce. Les dossiers explicatifs du projet distribués à l'entrée sont rapidement convertis en éventail, tant la chaleur est intense.

Le Prof. Njamshi, principal instigateur du projet et médecin-chef du service de Neurologie, ouvre la séance. Il présente le projet d'étude et les différents examens qui seront réalisés. Assis devant, face à l'assistance, j'observe les membres de l'association. Ne voyant aucune réaction particulière, je m'interroge sur l'avertissement de mon collègue au début de la séance et je me sens rassuré. L'assistance est calme et semble fatiguée, voire légèrement lassée. Dans le fond de la salle, seul un jeune homme retient mon attention car il semble

particulièrement concentré sur la présentation. Vient mon tour de présenter l'examen neuropsychologique qui sera effectué dans le cadre de ce même projet. Les yeux sont un peu curieux, mais une IRM fonctionnelle ne révélerait pas une attention soutenue dans les cerveaux de l'assistance...

Le Prof. Njamnshi termine la présentation et lance la discussion : « Avez-vous des questions ? ». Quelques mains se lèvent, trois questions sont posées. Le ton est excessivement respectueux, le médecin étant placé juste après Dieu et les fonctionnaires ministériels dans la hiérarchie sociale camerounaise. Dans le fond, la main levée du jeune homme attentif s'agite et s'impatiente. Le docteur lui donne la parole. Visiblement très diminué, il se lève lentement et s'appuie sur sa canne. Il prend son temps et semble se contenir. Avec une voix forte et chargée d'émotion, il lance : « Et nous, les drépanocytaires, qu'est-ce qu'on va retirer de votre étude ? Qu'est-ce qu'on a à gagner ? ». Patient et didactique, le Professeur lui répond que les résultats des examens leur seront communiqués, que l'étude permet de faire avancer les connaissances sur la maladie, que le dépistage diminue les risques de présenter des attaques cérébrales... Le malade le coupe avec véhémence : « Chaque année on nous dit ça ! ». Il explose. « Chaque année des chercheurs viennent de tous les pays pour nous « examiner » ! L'année dernière c'étaient des Chinois, l'année d'avant c'étaient des Américains... quels résultats pour nous les malades ? Rien ! ». A présent il hurle : « Rien que des paroles et des heures à attendre pour des examens gratuits ! On nous promet à chaque fois monts et merveilles, et à chaque fois on n'est que des ... cobayes ! »

Le dernier mot est lâché avec une telle froideur qu'il glace tous les globules rouges de l'assistance, qu'ils soient en forme de faucille ou non. Je suis pétrifié sur ma chaise, abasourdi par la rage et la douleur que cet homme vient de déverser sur nos trois blouses blanches. Même si ses voisins tentent de le calmer et que les membres de l'association s'indignent de son intervention, l'on sent bien qu'il vient d'exprimer là un sentiment général. Après quelques minutes de confusion, un drépanocytaire se lève courageusement pour défendre la cause médicale avec une détermination et une colère identiques. J'apprendrai plus tard que ce malade est lui-même médecin-assistant. Un long débat entre les différents membres de l'association s'engage alors. Au final, la plupart des malades désirent participer à l'étude, mais à la stricte condition d'en voir les résultats. Cet épisode n'était pas surprenant pour mes collègues médecins. Pour moi, ce fut un choc rempli d'enseignements. Pour la première fois j'étais confronté à la sensibilité des patients souffrant d'une maladie

chronique, et à l'importance de les inclure à part entière dans la recherche. Pour la première fois également, j'étais confronté concrètement à la question épineuse de la recherche scientifique dans les pays en voie de développement. »

Yaoundé, avril 2007

Ce texte donne une idée de notre premier contact avec les malades souffrant de drépanocytose. Il est également intéressant de noter que si nous n'avions pas assisté à cette réunion et uniquement effectué les consultations à l'hôpital, nous n'aurions peut-être pas perçu le réel sentiment de ces malades. En effet, lors d'une consultation de 90 minutes consistant essentiellement en la passation d'épreuves psychométriques, peu de place est laissée à la discussion et à l'expression des émotions. Cet épisode illustre également l'importance des associations de malades, qui leur permettent d'exprimer leurs sentiments et de se faire entendre. Ceci est généralement difficile lorsque les patients sont en contact direct avec le corps médical, qui est souvent surchargé et qui (d'un point de vue occidental) est en quelque sorte placé sur un piédestal et se comporte de manière assez distante avec les malades.

De manière générale, l'on peut dire que les drépanocytaires camerounais souffrent d'un manque de reconnaissance de leur maladie. Tout d'abord de la part de la population générale, qui connaît peu la drépanocytose et qui lui attribue des fausses croyances qui sont difficiles à vivre pour les malades. Mais aussi de la part des autorités et du ministère de la santé qui, même si un programme national de lutte contre la drépanocytose a été mis en place en 2005, accordent relativement peu d'importance et de moyens pour la prise en charge de cette maladie. Un contraste saisissant concerne la prise en charge des patients souffrant du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), pour lesquels il existe à l'Hôpital Central de Yaoundé un bâtiment exclusivement destiné à leur prise en charge et qui bénéficient de traitements médicaux totalement subventionnés. La prise en charge de ces patients étant nettement plus coûteuse que pour les drépanocytaires, on comprend que ces derniers puissent se sentir délaissés par les pouvoirs publics. Cette comparaison n'a évidemment pas pour but de critiquer la prise en charge des patients VIH, mais plutôt de relever le fait que la drépanocytose reste une maladie marginale

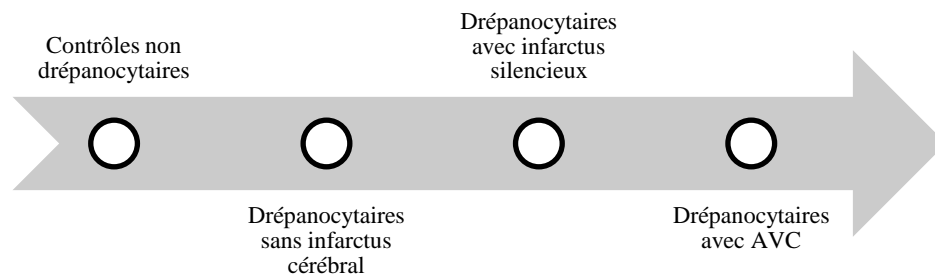
et peu considérée, quand bien même elle est extrêmement grave et très fréquente dans la population camerounaise.

Pour résumer, tant la littérature récente que notre expérience du vécu de cette maladie au Cameroun nous indiquent que la considération des aspects psycho-sociaux est cruciale pour la prise en charge des drépanocytaires.

3.7. Synthèse de la littérature sur les troubles cognitifs dans la drépanocytose

Cette revue de la littérature permet de dégager un certain nombre de points principaux quant aux troubles cognitifs liés à la drépanocytose:

1. L'intensité des déficits cognitifs chez les drépanocytaires peut être schématisée ainsi :



2. Chez les drépanocytaires avec AVC, le fonctionnement intellectuel général et les capacités cognitives spécifiques sont significativement altérés.
3. Chez les drépanocytaires avec infarctus silencieux, le fonctionnement intellectuel général est dans la norme inférieure, alors que les fonctions exécutives et attentionnelles sont fréquemment altérées.
4. Les études récentes suggèrent que la mémoire à court et long terme, le langage et les aptitudes visuo-motrices peuvent aussi être altérées chez les drépanocytaires avec infarctus silencieux.
5. Les drépanocytaires sans infarctus cérébral sont aussi à risque de présenter des déficits cognitifs ; des facteurs organiques ont été évoqués pour expliquer ces déficits cognitifs (réduction du volume tissulaire, hypoxie cérébrale chronique), tout comme des facteurs psycho-sociaux liés aux effets indirects de la maladie chronique.

6. Les drépanocytaires sans infarctus cérébral et les drépanocytaires avec infarctus silencieux ont des déficits cognitifs et tissulaires similaires, mais d'intensité moindre pour les patients sans antécédent d'infarctus.
7. Des déficits cognitifs sont déjà présents chez les drépanocytaires d'âge pré-scolaire (4-6 ans) ; peu d'études ont été réalisées chez les très jeunes drépanocytaires.
8. Les adultes drépanocytaires présentent également des déficits cognitifs, même en l'absence d'atteinte cérébrale.
9. L'intensité des déficits cognitifs augmente avec l'âge, notamment en raison de l'accumulation des atteintes cérébrales (hypoxie chronique, répétition d'infarctus silencieux/AVC).
10. La prévalence des troubles dépressifs et anxieux est nettement plus élevée chez les drépanocytaires que dans la population générale.
11. Les enfants drépanocytaires sont particulièrement à risque de rencontrer des difficultés scolaires, même en l'absence de lésion cérébrale.
12. La présence des difficultés scolaires est en soi un argument pour la recherche de lésions cérébrales silencieuses au moyen de l'imagerie cérébrale.
13. La seule évaluation de l'intelligence générale est insuffisante ; l'évaluation des domaines cognitifs spécifiques est plus sensible, particulièrement pour les drépanocytaires avec infarctus silencieux et sans infarctus.
14. Sur le plan cérébral, l'atteinte fréquente des circuits sous-cortico-frontaux explique la prépondérance des déficits exécutifs et attentionnels.
15. L'examen neuropsychologique permet de mettre en évidence des déficits cognitifs qui auraient pu être négligés sur la seule base de l'imagerie cérébrale.

Fort de ces données de référence sur la drépanocytose, nous pouvons nous tourner vers notre projet au Cameroun dans le chapitre suivant.

4. LE PROJET AU CAMEROUN

4.1. Etapes

Afin de comprendre les conditions dans lesquelles s'est déroulé notre travail au Cameroun, il nous semble important d'en expliquer les principales étapes. L'annexe 2 présente le premier compte-rendu, qui avait été écrit six semaines après le début du projet afin de tirer un premier bilan.

Ce projet est né de l'initiative du Professeur Alfred Njamnshi, neurologue camerounais ayant effectué sa spécialisation en neurologie aux Hôpitaux Universitaires de Genève et actuel médecin-chef du service de neurologie de l'Hôpital Central de Yaoundé. En 2006, le professeur Njamnshi nous a fait part de son envie de développer l'examen neuropsychologique pour les drépanocytaires camerounais lors d'un colloque de l'équipe de neuropsychologie des HUG. Ce projet nous a tout de suite intéressé et nous avons très rapidement commencé la recherche de fonds pour le réaliser.

Un premier séjour de « reconnaissance » de deux semaines à Yaoundé a conforté l'idée que ce projet était réalisable. Il a également permis de poser les premières bases de la recherche, qui a réellement débuté en mars 2007 avec mon départ pour une année à Yaoundé. La première étape a concerné l'engagement et la formation de quatre psychologues camerounais : Mlle Célestine Sabine Eta, Mlle Anne-Marie Kengne, M. Rodrigue Njengoue Ngamaleu et M. Roland Foncham Doh (Figure 8). Ces psychologues ont par la suite assuré la continuité du travail, Sabine Eta ayant été nommée cheffe de projet sur place. Le Dr Eugène Mayer (Hôpitaux Universitaires de Genève, unité de neuropsychologie) a présenté un cours d'introduction à la neuropsychologie à l'université de Yaoundé durant deux semaines en mars 2007. Ce cours a été suivi d'un examen théorique formel, réussi par les quatre psychologues retenus pour le projet. Parallèlement, nous avons effectué des travaux pratiques afin que les psychologues camerounais se familiarisent avec l'utilisation des épreuves psychométriques.



Figure 8. Equipe de neuropsychologie de l'Hôpital Central de Yaoundé. Depuis la gauche : N. Ruffieux, S.C. Eta, R.N. Ngamaleu, E. Mayer, R.F. Doh et A.-M. Kengne.

Nous nous sommes ensuite attelés à la sélection et à l'adaptation des tests psychométriques durant une phase pré-test avec une vingtaine de sujets en bonne santé. Une fois la batterie constituée, nous avons commencé la récolte des données normatives dans les écoles publiques de Yaoundé. Cette phase a duré environ 5 mois. Nous avons ensuite organisé deux campagnes gratuites de prévention des complications cérébro-vasculaires pour les drépanocytaires camerounais à l'Hôpital Central de Yaoundé. Les campagnes se déroulaient sur deux semaines et comportaient un examen neurologique clinique, un examen électro-encéphalographique, une consultation génétique, une analyse sanguine, un examen Doppler transcrânien et un examen neuropsychologique. Ces campagnes ont permis d'examiner plus de 200 patients souffrant de drépanocytose, dont 96 ont été soumis à un examen neuropsychologique. Le nombre de patients examinés en neuropsychologie était principalement limité par les critères d'âge que nous avons établis (de 6 à 24 ans).

4.2. Principaux obstacles rencontrés

Même si nous n'avons pas rencontré de difficulté majeure durant la réalisation du projet au Cameroun, quelques points furent parfois difficiles à gérer.

1. L'impossibilité, dans un premier temps, de rémunérer les psychologues pour leur travail.
2. Un engagement parfois fluctuant de certains membres de l'équipe de psychologues. Ce problème était en partie lié à l'obstacle précédent et au fait qu'ils avaient d'autres activités professionnelles qui ne leur permettaient pas toujours de s'investir dans ce projet.
3. Quelques difficultés sur le plan matériel : pannes d'ordinateurs, difficultés d'installation du programme informatisé, panne du Doppler transcrânien en 2008 (ce qui a considérablement ralenti l'avancée du projet car il avait été prévu que les examens du Doppler transcrânien et de neuropsychologie soient administrés ensemble).
4. Le suivi des malades n'a pas pu être organisé comme nous l'avions prévu. L'objectif de départ était de suivre les malades avec le Doppler transcrânien et l'examen neuropsychologique sur une période de 3 ans. Cela nous aurait notamment permis d'évaluer la contribution de l'examen neuropsychologique pour la prévention des complications cérébro-vasculaires en comparant l'évolution clinique des malades et l'évolution des performances cognitives. Le suivi des patients n'est actuellement pas effectué dans l'unité de neurologie, pour des raisons diverses. Nous espérons que le suivi des patients pourra être mis en place dans le futur.

4.3. Objectifs du projet

Cinq objectifs ont été établis au début de ce projet:

1. Constituer une batterie de tests neuropsychologiques adaptée au contexte camerounais et établir des normes en administrant cette batterie auprès d'enfants camerounais en bonne santé âgés de 6 à 20 ans.
2. Former une équipe de psychologues camerounais à l'utilisation et à l'interprétation de la batterie.

3. Utiliser la batterie dans le cadre du projet de détection et de prévention des attaques cérébrales chez les enfants souffrant de drépanocytose au Cameroun.
4. Administrer cette même batterie auprès d'enfants drépanocytaires suivis aux Hôpitaux Universitaires de Genève.
5. Evaluer la sensibilité et la spécificité de la batterie de tests neuropsychologiques pour la détection des complications cérébro-vasculaires chez les drépanocytaires au Cameroun.

4.4. Hypothèses théoriques/opérationnelles

Au vu de la littérature sur les troubles cognitifs liés à la drépanocytose, nous pouvons formuler un certain nombre d'hypothèses théoriques et opérationnelles :

1. La drépanocytose a un impact négatif sur la cognition.

→ Les drépanocytaires camerounais obtiendront en moyenne de moins bonnes performances cognitives par rapport au groupe contrôle.

2. a) L'impact de la drépanocytose sur les fonctions cognitives dépend du degré d'atteinte cérébrale.

→ Les drépanocytaires avec antécédents d'AVC obtiendront de moins bonnes performances que les drépanocytaires sans antécédent d'AVC.

- b) Les drépanocytaires sans antécédent d'AVC présentent également des déficits cognitifs.

→ Les drépanocytaires sans antécédent d'AVC obtiendront de moins bonnes performances que les enfants du groupe contrôle.

3. Les drépanocytaires ont plus de difficultés dans les domaines des fonctions exécutives et attentionnelles, du fait que les AVC et l'hypoxie cérébrale chronique touchent principalement les territoires sous-cortico-frontaux.

→ Les déficits seront plus marqués dans les épreuves évaluant les fonctions exécutives et attentionnelles.

4. L'impact de la drépanocytose sur les fonctions cognitives est plus marqué chez les enfants plus âgés en raison notamment de l'accumulation des atteintes cérébrales (hypoxie chronique, répétition d'infarctus silencieux/AVC).

→ Nous attendons une corrélation positive entre l'âge et les déficits cognitifs : plus les enfants seront âgés plus ils présenteront de déficits cognitifs.

5. Les enfants drépanocytaires sont particulièrement à risque de rencontrer des difficultés scolaires.

→ Les drépanocytaires répéteront significativement plus d'années scolaires et obtiendront de moins bonnes notes que le groupe contrôle.

6. L'examen neuropsychologique permet de mettre en évidence des déficits cognitifs qui peuvent passer inaperçus lors de l'examen neurologique clinique.

→ Une proportion significative des drépanocytaires présentant des déficits cognitifs à l'examen neuropsychologique auront un examen neurologique normal.

7. Les épreuves évaluant les fonctions attentionnelles sont les plus sensibles pour la détection des déficits cognitifs en cas de légère atteinte du fonctionnement cérébral.

→ L'épreuve du CPT sera le test le plus sensible de la batterie pour la détection des troubles cognitifs.

8. L'anémie sévère est un facteur de risque pour le développement cognitif des drépanocytaires.

→ Les drépanocytaires ayant une anémie sévère (taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl) présenteront plus de déficits cognitifs que les patients souffrant d'une anémie modérée/légère (taux d'hémoglobine supérieur à 7g/dl).

9. L'hémoglobine fœtale exerce un rôle protecteur sur le fonctionnement cognitif.

→ Les drépanocytaires ayant un taux d'hémoglobine fœtale élevé présenteront moins de déficits cognitifs.

10. Les résultats du Doppler transcrânien sont corrélés au fonctionnement cognitif, le lien entre ces deux dimensions s'exerçant à travers des mécanismes sur lesquels nous ne sommes pas en mesure de formuler une hypothèse théorique.

→ Les patients ayant un examen Doppler transcrânien pathologique présenteront plus de déficits cognitifs.

Enfin, aucune des hypothèses ci-dessus ne saurait être soutenue si nous ne vérifions pas que:

11. les tests psychométriques occidentaux peuvent être adaptés au contexte socio-culturel camerounais.

→ Les performances cognitives des enfants du groupe contrôle présenteront la même structure générale que celle des enfants occidentaux.

5. RESULTATS³

5.1. Article 1

Détection des risques d'attaques cérébrales chez les enfants drépanocytaires camerounais : Adaptation d'une batterie de tests neuropsychologiques

N. Ruffieux^(1,3), E. Mayer^(1,2), A.K. Njamnshi^(3,4), R. Sztajzel⁽²⁾, A. Wonkam⁽⁴⁾, E.N. Mbong⁽³⁾, R.F. Doh⁽³⁾, C.S. Eta⁽³⁾, A.M. Kengne⁽³⁾, R. N. Ngamaleu⁽³⁾, J. Chanal⁽¹⁾, & C.-A. Hauert⁽¹⁾

¹Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation, Université de Genève, Boulevard du Pont d'Arve 40, 1204, Genève, Suisse. Courriel : Nicolas.Ruffieux@unige.ch

²Service de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

³Département de Neurologie, Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun

⁴Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales (FMBS), Université de Yaoundé 1, Cameroun

Ruffieux, N., Mayer, E., Njamnshi, A. K., Sztajzel, R., Wonkam, A., Mbong, E. N., et al. (2010). Détection des risques d'attaques cérébrales chez les enfants drépanocytaires camerounais : Adaptation d'une batterie de tests neuropsychologiques. In A. De Ribaupierre, P. Ghisletta, T. Lecerf & J.-L. Roulin (Eds.), *Identités et spécificités de la psychologie différentielle*. Rennes: Presses Universitaires de Rennes.

³ Précisons que la numérotation des figures et des tableaux est indépendante au sein de chaque article scientifique.

INTRODUCTION

La drépanocytose (ou anémie falciforme) est une maladie génétique très répandue en Afrique, plus particulièrement au Cameroun où elle touche 2-3% de la population (Ministère de la Santé du Cameroun). Dans l'anémie falciforme, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont fréquents et sont parmi les complications les plus handicapantes. Ils touchent aussi bien les enfants que les adultes et peuvent engendrer des déficits neurologiques et cognitifs. Il est crucial de détecter au plus vite ces AVC car le risque de récurrence est très élevé. Lorsqu'un AVC est mis en évidence, un traitement préventif peut être instauré (transfusions sanguines, hydroxyurée).

Les drépanocytaires sont en outre très à risque de présenter des attaques dites « silencieuses ». On parle d'« infarctus silencieux » pour les patients dont l'IRM cérébrale présente des anomalies, alors qu'ils n'ont pas d'antécédents d'AVC ou d'examen neurologique anormal. Les attaques silencieuses constituent un facteur de risque indépendant pour l'avènement d'AVC dans le futur. Selon une étude de Miller et al. (2001), les drépanocytaires ayant subi un AVC silencieux ont 14 fois plus de chance de développer un AVC que les enfants n'ayant pas d'anomalies à l'IRM. Les attaques silencieuses ne provoquent pas de déficits sensori-moteurs et sont par conséquent difficiles à détecter par un examen neurologique standard. Ces attaques ne sont toutefois pas totalement silencieuses puisqu'elles engendrent des déficits cognitifs que l'on peut déceler à l'aide d'un examen neuro-psychologique détaillé (Armstrong et al., 1996; Wang et al., 2001). White et al. (2006) montrent que l'administration d'une batterie de tests neuropsychologiques permet de détecter les attaques silencieuses chez les drépanocytaires avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 76%. L'IRM (seul moyen d'objectiver les attaques silencieuses) étant difficilement accessible au Cameroun, nous avons entrepris de mettre sur pied un examen neuro-psychologique destiné aux enfants camerounais souffrant de drépanocytose.

L'objectif de cette étude est ainsi d'adapter une batterie de tests neuro-psychologiques au contexte culturel et linguistique camerounais, pour l'utiliser dans le dépistage des enfants drépanocytaires à risque de présenter un AVC. Nous présentons ici les résultats de la première partie de l'étude : la réalisation des normes et les premiers résultats obtenus auprès de 100 drépanocytaires camerounais. La deuxième partie (le suivi longitudinal des patients) est actuellement en cours au Cameroun.

METHODE

Participants

La population contrôle est composée de 125 enfants (54 garçons) camerounais en bonne santé, âgés de 3 à 20 ans ($M = 11.4$ ans, $é-t = 4.2$). Ces enfants ont été recrutés dans des écoles publiques de Yaoundé. Ce groupe de référence a été réparti en 7 tranches d'âge d'environ 20 enfants. La batterie a ensuite été administrée à 100 patients âgés de 6 à 24 ans ($M = 13.4$ ans, $é-t = 4.9$) souffrant de drépanocytose.

Quatre psychologues camerounais ont été formés à l'utilisation de la batterie et assurent le suivi des drépanocytaires sur une période de deux ans. Ce suivi permettra de signaler d'éventuels fléchissements des performances cognitives, indiquant la survenue d'un accident cérébro-vasculaire et contribuant à l'adaptation de la prise en charge de l'enfant.

Epreuves

Douze épreuves psychométriques ont été adaptées au contexte culturel et linguistique camerounais. Les épreuves ont été retenues sur la base de leur sensibilité attestée par des travaux antérieurs dans ce domaine (Berkelhammer et al., 2007; White et al., 2006). Pour l'essentiel, elles évaluent le fonctionnement sous-cortico-frontal, qui est le plus fréquemment atteint dans cette pathologie. Il s'agit des épreuves suivantes : le *Purdue Pegboard Test*, le *California Verbal Learning Test (CVLT)*, les *Color Trails 1 et 2*, le test des Mouvements de mains (K-ABC), un test de *fluence verbale* sur indiçage sémantique et phonémique, un test de *barrage de signes* (test des cloches), le *Continuous Performance Task (CPT)*, et 4 sous-tests de la WISC-IV (*Mémoire de Chiffres, Code, Cubes, Séquences Lettres-Chiffres*). Une version parallèle de la batterie a été élaborée afin d'éviter les effets test-retest dans le suivi des patients.

Analyse statistique

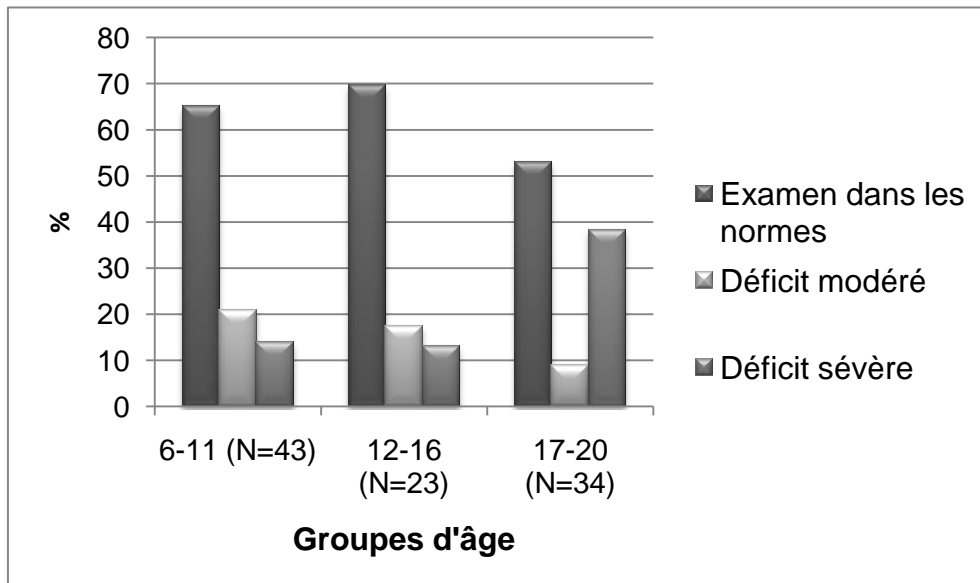
En référence aux normes, un seuil statistique pathologique (centile 5) a été fixé pour chaque test. Les malades sont classés en fonction du nombre de tests échoués (0-2 échecs = examen dans les normes ; 3-4 échecs = examen modérément déficitaire ; >4 échecs = examen sévèrement déficitaire). A terme, le seuil retenu sera validé en fonction des statistiques d'AVC dans cette

population. Par ailleurs, une analyse factorielle exploratoire avec rotation Promax incluant les 23 variables des tests neuropsychologiques a été conduite sur les données du groupe de référence afin d'évaluer la validité de contenu de la batterie. Le logiciel statistique SPSS a été utilisé pour le traitement des données.

RESULTATS

Les premiers résultats indiquent que les déficits cognitifs sont élevés chez les drépanocytaires au Cameroun. Selon notre classification, seulement 62% des drépanocytaires présentent des performances dans les normes, alors que 38% des malades ont un examen modérément ou sévèrement déficitaire (tableau 1). Vingt-deux pourcents des malades présentent des déficits cognitifs sévères.

Tableau 1 : Classification des participants drépanocytaires (N=100) selon leurs résultats à l'ensemble de la batterie, et en fonction de leur groupe d'âge.



Il existe toutefois une forte variabilité dans cette population: les profils cognitifs diffèrent selon l'âge. L'examen des résultats par groupes d'âge montre que les déficits cognitifs sont particulièrement importants chez les malades plus âgés. Alors que 13% des enfants de 6 à 16 ans présentent un examen sévèrement déficitaire, le groupe des 17-20 ans comporte plus de 40% de malades classés sévèrement déficitaires.

En ce qui concerne l'analyse factorielle exploratoire, un modèle à quatre facteurs a été retenu (tableau 2). Ce modèle explique 69% de la variance totale et correspond bien aux mesures attendues des tests. Les valeurs propres de ces facteurs sont respectivement de 11.3, 1.8, 1.5 et 1.3. Le premier facteur regroupe les mesures évaluant le fonctionnement exécutif de niveau élevé. Ce premier facteur comporte la valeur propre la plus élevée et pourrait être considéré comme l'expression d'un facteur sous-tendant les performances à tous les tests psychométriques. Le deuxième facteur adresse les fonctions mnésiques (CVLT), le troisième facteur les capacités de vigilance (CPT) et le quatrième la dextérité manuelle (Purdue Pegboard). Toutefois, on ne peut pas exclure que ces trois derniers facteurs soient spécifiques aux trois tests ci-dessus. Les résultats de cette analyse factorielle sont importants car ils indiquent que les tests de cette batterie évaluent les mêmes processus dans le contexte camerounais que dans leur contexte d'origine.

Tableau 2 : Coefficients de saturation de l'analyse factorielle exploratoire. Seuls les coefficients de saturation au-dessus de 0.35 sont rapportés.

Tests	Facteurs			
	Facteur 1 Fonctions exécutives	Facteur 2 Apprentissage verbal	Facteur 3 Vigilance	Facteur 4 Dextérité manuelle
Cubes	.931			
Mémoire de chiffres-Endroit	.855			
Fluence phonémique	.833			
Code	.823			
Séquences Lettres-Chiffres	.782			
Color Trails 2-Temps	-.733			
Fluence sémantique	.727			
Color Trails 1-Temps	-.625			
Mouvements de mains	.606			
Mémoire de chiffres-Envers	.475			
CPT-Commissions	-.379			
CVLT-Rappel Court		.950		
CVLT-Rappel Long		.863		
CVLT-Essai 1		.805		
CVLT-Total		.730		
CPT-Erreur standard			1.085	
CPT-Temps de réaction			.784	
CPT-Omissions			.727	
CPT-Persévérations			.644	
Pegboard MD				.919
Pegboard-MG				.902
Pegboard-MD+MG				.589
Pegboard-Assemblage				.486

Note. Méthode d'extraction : Maximum likelihood. Méthode de rotation : Promax. Abréviations: CVLT=California Verbal Learning Task ; CPT=Continuous Performance Task ; MD=main droite ; MG=main gauche.

CONCLUSION

Les résultats suggèrent que la drépanocytose a un impact négatif extrêmement sévère sur le fonctionnement cognitif dans le contexte camerounais. En effet, plus d'un tiers des patients présentent des déficits cognitifs marqués. Cette prévalence de déficits cognitifs est nettement plus élevée que ce qui a pu être observé dans des études similaires réalisées auprès de drépanocytaires vivant dans des pays occidentaux (Kral et al., 2003; White et al., 2006). L'analyse des données complémentaires (examens sanguins, Doppler transcrânien, examens neurologiques et entretiens génétiques) permettra d'avancer des hypothèses explicatives sur cet état de fait⁴. En outre, la mise en évidence des déficits cognitifs liés à la maladie est un argument de plus pour la mise en place d'un programme national de lutte contre la drépanocytose au Cameroun.

Les résultats montrent que les déficits sont plus marqués chez les patients plus âgés, ce qui suggère un ralentissement du développement cognitif chez les drépanocytaires. Sur le plan de la prise en charge, cela signifie qu'il est crucial de mettre en place un suivi scolaire précoce pour les malades présentant des difficultés (mêmes légères) déjà au début de leur scolarité car ces enfants sont à risque de présenter des difficultés plus importantes ultérieurement.

Notes

Les accords de la commission nationale d'éthique du Cameroun et de la commission d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Genève ont été obtenus pour cette étude. Par ailleurs, ce projet a reçu un soutien financier de la Commission Fédérale pour le Partenariat Scientifique avec les Pays en Développement (KFPE) et de la fondation Eagle.

Ce travail est dédié au Dr Eugène Mayer, qui était l'un des principaux acteurs du projet et qui est décédé tragiquement en décembre 2008.

⁴ Voir article 3.

Bibliographie

- Armstrong, F. D., Thompson, R. J., Jr., Wang, W., Zimmerman, R., Pegelow, C. H., Miller, S., et al.** (1996). Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*, 97(6 Pt 1), 864-870.
- Berkelhammer, L. D., Williamson, A. L., Sanford, S. D., Dirksen, C. L., Sharp, W. G., Margulies, A. S., et al.** (2007). Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease: a review of the literature. *Child Neuropsychol*, 13(2), 120-131.
- Kral, M. C., Brown, R. T., Nietert, P. J., Abboud, M. R., Jackson, S. M., & Hynd, G. W.** (2003). Transcranial Doppler ultrasonography and neurocognitive functioning in children with sickle cell disease. *Pediatrics*, 112(2), 324-331.
- Miller, S. T., Macklin, E. A., Pegelow, C. H., Kinney, T. R., Sleeper, L. A., Bello, J. A., et al.** (2001). Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*, 139(3), 385-390.
- Wang, W., Enos, L., Gallagher, D., Thompson, R., Guarini, L., Vichinsky, E., et al.** (2001). Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*, 139(3), 391-397.
- White, D. A., Moinuddin, A., McKinstry, R. C., Noetzel, M., Armstrong, M., & DeBaun, M.** (2006). Cognitive screening for silent cerebral infarction in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28(3), 166-169.

5.2. Article 2

NEUROPSYCHOLOGY IN CAMEROON: FIRST NORMATIVE DATA FOR COGNITIVE TESTS AMONG SCHOOL-AGED CHILDREN

N. Ruffieux,¹ A. K. Njamnshi,^{2,3} E. Mayer,^{1,4} R. Sztajzel,⁴ S. C. Eta,² R. F. Doh,² A.-M. Kengne,² R. N. Ngamaleu,² J. Chanal,¹ V. Verdon,¹ and C.-A. Hauert¹

¹Faculty of Psychology and Educational Sciences, Geneva University, Switzerland,

²Neurology Department, Central Hospital of Yaoundé, Cameroon,

³Faculty of Medicine and Biomedical Sciences (FMBS), University of Yaoundé 1, Cameroon,

⁴Department of Neurology, Geneva University Hospital and Medical School, Switzerland

Introduction: Very few normative data on psychometric tests are available in sub-Saharan African countries, in spite of the obvious needs and potential benefits from psychological and neuropsychological examination in these contexts. The goal of the ongoing overall project is to assess the cognitive functioning of Cameroonian school-aged children suffering from Sickle Cell Disease. For this purpose, normative data on psychometric tests adapted to the Cameroonian cultural context had to first be established. ***Method:*** 125 “healthy” school-aged Cameroonian children were recruited from public schools in the city of Yaoundé and were given a battery of 14 cognitive tests assessing executive functions and memory. ***Criteria for tests inclusions were:*** simplicity of administration, few verbal demand, and broad cross-cultural applicability. ***Results allow concluding that the battery is appropriate for neuropsychological evaluation in Cameroon, with the exception of the Block Design test (WISC-IV) and a Verbal Phonemic Fluency test. A factor analysis shows a division of the tests in a four-factors model that is very consistent with the expected measures of the tests. Effects of gender, age, and education are also discussed. Conclusion:*** this study is the first to report normative data on neuropsychological tests among children in Cameroon and constitutes an initial step for the advancement of neuropsychology in this country in particular and in sub-Saharan Africa in general. The battery is currently used in Cameroon with children suffering from Sickle Cell Disease as an aid to detect cerebrovascular complications.

Ruffieux, N., Njamnshi, A. K., Mayer, E., Sztajzel, R., Eta, S. C., Doh, R. F., Kengne, A.-M., Ngamaleu, R.N., Chanal, J., Verdon, V. & Hauert, C.-A. (2009). Neuropsychology in Cameroon: First Normative Data for Cognitive Tests Among School-Aged Children. *Child Neuropsychol*, 1-19

Note: Les annexes de cet article (Appendix A-B) sont présentées dans l'annexe 3 du manuscrit.

INTRODUCTION

Recently, many efforts have been made to create cross-cultural normative databases for psychological and neuropsychological tests in non-Western countries (Boone, Victor, Wen, Razani, & Ponton, 2007; Uzzel, Ponton, & Ardila, 2007). However, very few normative data for psychometric tests are available in sub-Saharan African countries, in spite of the obvious needs and potential benefits from psychological and neuropsychological examination in these contexts. This is particularly true for children, as they are exposed to many diseases and environmental factors that can result in cognitive sequelae. In Cameroon for instance, there is a strong demand from institutions and health professionals for clinical psychological evaluation, as there is a need for cognitive examination to identify children with normal and atypical development. There is also an evident call for systematic research in the field of psychology to help identify the influence of risk factors (such as malnutrition or disease) on the cognitive development in Cameroonian children.

In Yaoundé, Cameroon's capital, Psychology is taught at the University. Students follow seminars on cognitive psychology and learn to administer psychometric tests used in Western countries. However, these tests cannot be used in practice, as no normative data are available for the Cameroonian socio-cultural context. This makes it impossible to compare the performance of a child with others of the same age to determine the presence or absence of cognitive difficulties. Furthermore, no psychological tests adapted to the local environment have been developed in Cameroon yet.

There is therefore an expressed need for neuropsychological assessment in Cameroon and clinicians are willing to develop this discipline, but the simple lack of the appropriate instruments is a major obstacle. This study is a first step at attempting to fill this knowledge gap. The results of normative data collected among "healthy" Cameroonian children on 14 cognitive tests commonly used in Western countries are presented in this paper.

Framework

The goal of the ongoing overall project is to assess the cognitive functioning of Cameroonian school-aged children suffering from Sickle Cell Disease (SCD). SCD is caused by abnormal haemoglobin called haemoglobin S which is inherited as an autosomal recessive trait. In Cameroon, the prevalence of this disease is 2 to 3 % (among 16 million inhabitants). Cerebro-vascular complications constitute one of the main causes of mortality for SCD patients, or is responsible for persistent neurological and/or neuropsychological deficits. A recent study reported a stroke prevalence of at least 6-7% in a sample of this population in Yaounde – Cameroon (Njamnshi et al., 2006). Moreover, many patients can repeatedly suffer from “silent” infarctions which are difficult to detect with a standard neurological examination. These silent infarcts are extremely recurrent and constitute a high risk factor for further cerebro-vascular complications, correlated with cerebral lesions on magnetic resonance imaging (MRI) (Wang, 2007), the latter technique being rather scarce or inaccessible in Cameroon. A detailed neuropsychological testing can however reveal some cognitive deficits and then motivate the initiation of treatment which would not have been started on the basis of the neurological examination alone (Kral et al., 2003; White et al., 2006).

To assess the cognitive functioning of Cameroonian children suffering from SCD, norms on psychometric tests had first to be established in a healthy population, as it is well-known that psychometric tests are very sensitive to socio-demographic bias (O'Bryant, O'Jile, & McCaffrey, 2004). These norms will allow the performances of SCD children to be compared with the “normal and average” cognitive functioning in the Cameroonian socio-cultural context.

Generally, neuropsychological tests in non-Western cultures have been produced in one of two ways: the development of new cognitive tests adapted to the specific cultures and ethnic groups or the collection of normative data within a specific culture for existing tests with broad cross-cultural applicability (Hsieh & Tori, 2007). In this study, the second option was adopted. The acquisition of normative data in non-Western cultures encounters many methodological problems (Manly & Echemendia, 2007; O'Bryant, O'Jile, & McCaffrey, 2004), but the main difficulty is not the content of the tests themselves nor their cross-cultural validity but rather to collect normative data in the specific ethnic group while respecting the

socio-demographic factors that influence the neuropsychological test performance (Rosselli & Ardila, 2003).

Normative data in Africa

As mentioned above, few normative data on neuropsychological tests are available among African populations, especially in children. A brief review of the literature addressing child neuropsychology issues and incorporating a control group in sub-Saharan countries is presented below (see Table 1 for summary).

In South Africa, Kodituwakku et al. (2006) investigated the effects of substantial prenatal alcohol exposure on letter and category fluency of children aged between 6 and 9 years old. The findings were consistent with those obtained in Western countries. Still in South Africa, Meyer and Sagvolden (2006) addressed the question whether motor problems were also associated with the Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms in African cultures. The fine motor skills of 264 South African children with symptoms of ADHD were assessed using the Grooved Pegboard, the Maze Coordination Task, and the Finger Tapping Test. The authors reported an association between the symptoms of ADHD and motor problems in terms of accuracy and speed in fairly complex tasks, but not in simple motor tests of speed.

Table 1 Research Addressing Child Neuropsychology Issues in Sub-Saharan Countries.

Country	Children's age (years)	Tests	Authors
South Africa	6–9	Letter and Category Fluency	Kodituwakku et al. (2006)
South Africa	6–13	Grooved Pegboard, the Maze Coordination Task, and the Finger Tapping Test	Meyer & Sagvolden (2006)
Democratic Republic of the Congo	7–10	Executive functions, attention, memory and motor skills	Kashala et al. (2005)
Democratic Republic of the Congo	4–6	Early Childhood Screening Profiles Battery	Boivin et al. (1996)
Zambia	9–11	NEPSY	Mulenga et al. (2001)
Democratic Republic of the Congo	6–7	K-ABC	Boivin & Giordani (1993)
Senegal	5–12	K-ABC & TOVA	Boivin (2002)
Uganda	5–12	K-ABC, TOVA, TPT	John et al. (2008)
Kenya	5–7	K-ABC	Holding et al. (2004)

In the Democratic Republic of the Congo, the cognition of 28 children aged between 7 and 17 years old with ADHD symptoms was assessed with a battery testing attention, memory, motor speed and coordination (Kashala, Elgen, Sommerfelt, Tylleskar, & Lundervold, 2005). For this study, a control group of 157 children was constituted. The findings indicate that ADHD children performed more poorly only on tests of motor skills and had more violations of rules on the planning task. Boivin et al. (1996) assessed 32 rural children from the Democratic Republic of the Congo with the Early Childhood Screening Profiles Battery adapted to the local Bantu dialect of Kituba, to evaluate the effect of a nutritional enrichment program on the intellectual development. The children in the enrichment program performed significantly better than their counterparts in nearby villages. Mulenga et al. (2001) performed a pilot study on the performances of 45 Zambian children aged 9 and 11 on the NEPSY battery (Korkman, Kirk, & Kemp, 1998). The authors found that in these urban literate children, the performances were relatively insensitive to language and cultural influences, with Zambian children performing slightly lower than their Western counterparts on most subtests except for the visuospatial processing domain.

The Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) is the battery mostly used in sub-Saharan countries to assess cognitive processing skills. This battery provides a structured

approach, incorporates many teaching items to increase familiarity with the test materials, and demands little verbalization from the children. In the Democratic Republic of the Congo, Boivin and Giordani (1993) adapted the K-ABC in the Kituba language and found an improvement of certain aspects of cognitive ability after iron supplement and treatment for intestinal parasites. The impact of cerebral malaria on cognition was demonstrated with the K-ABC and the Test of Variables of Attention (TOVA) in Senegalese children (Boivin, 2002). Using the K-ABC, the TOVA and the Tactual Performance Test (TPT), John et al. (2008) conducted a prospective study that showed the long-term cognitive impairments caused by cerebral malaria in Ugandan children. Holding et al. (2004) adapted and normalized the K-ABC in a rural Kenyan population to assess the cognitive repercussions of cerebral malaria. Their findings suggest that “Western” cognitive tests can be adapted to measure the effect of childhood neurological disease in rural African countries.

Objective of the study

In most of the studies reviewed above, the performances of the brain-damaged children were compared to a control group in the same population. However, the results of the control group are most often not available in the literature. In order to develop the use of neuropsychology in Africa, any normative data, even with small sample size or reduced validity, should be made available to all.

The main objective of this study is therefore to report the neuropsychological performances of 125 “healthy” school-aged Cameroonian children on 14 cognitive tests commonly used in Western neuropsychology. The specific objectives were to select and adapt appropriate test instruments and to use these to assess the normal neuropsychological performance of healthy children in Yaoundé. The rationale for choosing this set of tests was as follows. In children with SCD, attention and executive functions are particularly vulnerable (Berkelhammer et al., 2007). Consequently, it was decided not to evaluate the general intellectual functioning using one of the above-cited battery, but rather to constitute a new battery by selecting the tests that have been shown to be the most sensitive to the cognitive deficits in this pathology (Berkelhammer et al., 2007; White et al., 2006).

METHODS

Participants

Children ($N = 125$, 71 girls) aged 6 to 20 ($M = 11.4$, $SD = 4.2$) were recruited from public schools in the city of Yaoundé. Participants were randomly selected inside each class. Children had similar socio-demographic characteristics and were without any reported neurological impairments. The sample was divided in 6 age-groups of approximately 20 children (Table 2). The aim of the study and the content of the examination were explained and written consent was obtained from one of the parents of each child and from the head teacher of each school. For the majority of children, the local language spoken in the home was the primary language, and French was their second language. Last semester's grade, number of years repeated or skipped, number of brothers and sisters, position among the siblings and hand laterality were also recorded.

Table 2 Age-Groups and Gender Distribution, Number of School Years.

Age Group (years)	<i>N</i> Total	Gender		School Years	
		Boys <i>N</i>	Girls <i>N</i>	Mean	<i>SD</i>
6–7	20	8	12	1.9	.9
8–9	20	7	13	2.8	1.1
10–11	20	9	11	4.7	1.4
12–13	22	8	14	7.2	1.9
14–16	22	12	10	9.2	1.8
17–20	21	10	11	13.1	1.7

Tests

The battery was designed to predominantly measure aspects of attention and executive functions. Criteria for tests inclusions were: simplicity of administration, few verbal demand and broad cross-cultural applicability. The entire battery had to be short enough to be

administered in one session. All tests are commonly used in the neuropsychological evaluation of children in Western countries.

A pilot study with 20 children was performed to evaluate the adequacy of different tests in the Cameroonian socio-cultural context. This led to the selection and adaptation of 14 neuropsychological tests: Purdue Pegboard Test (Pgbd), California Verbal Learning Test for children (CVLT-C), Color Trails 1 and 2 (CT1 and CT2), Hand Movements (subtest from the K-ABC), Verbal Semantic and Phonemic Fluency Test, Bell Cancellation Task, Continuous Performance Test (CPT II), and 4 sub-tests from the WISC-IV (Digit Span, Coding, Block Design, Letter-Number Sequencing). The neuropsychological tests and cognitive skills measured are shown in Table 3. Appendix A (annexe 3) provides the description of the tests and their possible modifications.

Table 3 Neuropsychological Tests Battery and Cognitive Skills.

Cognitive Test	Measures
Purdue Pegboard Test	Motor skills
CVLT-C	Verbal Memory
Color Trails 1	Sustained attention
Color Trails 2	Sustained attention and mental flexibility
Hand Movements	Visual attention and working memory
Verbal Semantic Fluency	Verbal skills and mental flexibility
Verbal Phonemic Fluency*	Verbal skills and mental flexibility
Bell Cancellation Task	Selective attention and processing speed
Continuous Performance Test	Vigilance, inhibition, signal detection
Digit Span Forward	Auditory attention and short-term memory
Digit Span Backward	Auditory attention and working memory
Coding B	Processing speed, attention, and memory
Block Design*	Visuomotor coordination and spatial ability
Letter-Number Sequencing	Auditory attention and working memory

*Test excluded from the study after statistical analysis.

Procedure

Four Cameroonian psychologists from the University of Yaoundé 1 attended a theoretical course on neuropsychology and were trained for the use and interpretation of the cognitive tests. Three were French speakers and one was an English speaker with excellent language skills in French. Three psychologists were PhD students and one was working on his Master in Psychology. All had several years of professional and clinical experience.

The first author and the psychologists assessed children in the Yaoundé Central Hospital, in two rooms of the Neurology Department, set apart for this purpose. The rooms were air-conditioned and calm. The neuropsychological examinations were carried out in French and administered in one session, a full exam lasting approximately 1h30. Tests were always administered in the same order. The computerized test (CPT) was run using a Pentium 4. Psychometric data were collected between April and August 2007.

Cameroonian context and potential cultural bias

The socio-cultural context in Yaoundé could be described as being on the crossroads between African and Western cultures. On one hand Yaoundé is an urban area, with internet centres at every street corner, cellular phones and televisions sets widely spread. Cameroon has one of the highest school attendance rates in Africa (Mbaku, 2005) and schools follow the French and British educational systems. On the other hand, the traditional African cultural values are still highly present, with strong community and family links, more than 200 native languages and dialects as first language, and the popularity of traditional medicine.

The education of the children raised in Yaoundé is therefore a combination between Western influence and traditional Cameroonian education. We tried to take into account these particularities when choosing and adapting the neuropsychological tests, as the potential cultural bias in this environment should be considered with extreme care. The main measures adopted to lower the cultural bias were the following. Firstly, the examination was administered by “native” testers. Ardila (2005) has emphasized the importance of having

native testers to reduce “the distance” between the examiner and the examinee to lower testing bias. Secondly, tests with broad cross-cultural application were selected. The test instructions and contents were adapted to the Cameroonian linguistic particularities. As recommended by Nell (1999), learning trials were increased for some tests, until the child was as test-wise as possible with regard to the instrument. These modifications were made in cooperation with the Cameroonian psychologists and are described in Appendix A (annexe 3). Finally, the children of the control group were all attending school, reducing the effect of educational variability.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were conducted to screen the data and identify the outliers. T-tests were then performed to compare means across gender. The effects of age and years of education on test performances were examined with Pearson correlations. The subtests scores were subjected to a one-factor ANOVA to investigate tester effects. Finally, an exploratory factor analysis with promax rotation including all neuropsychological variables was performed to evaluate the construct validity of the battery. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16 was used for data management.

Ethical and Administrative Clearance

An ethical clearance was obtained from the National Ethics Committee of Cameroon and the Ethics Committee of the University Hospitals of Geneva. The series of studies of which this one is part of were authorised by the Ministry of Public Health Department of Disease Control within the framework of the National Sickle Cell Disease Control Programme.

RESULTS

Descriptive statistics

The number of subjects in each age-group, with their gender composition, is shown in Table 2. The sample does not differ in percentage of males (43.2%) and females (56.8 %, $\chi^2 = 0.12$, *ns*).

Extreme values were not deleted from the data. The effects of the extreme values on the distributions were evaluated by calculating the percentage of difference between the mean and the median (only means and medians above a raw score of 4 were taken into account for this calculation). In all tests and age-groups taken together (180 values), only 16 values exceeded 10% of difference between the mean and the median. As a consequence, in order to provide all information necessary to the reader to correctly interpret and make use of our data, the means, medians, standard errors and ranges (minimum and maximum values) for each age-group and subtest are presented in Table 4. As an indicator, the criterion for severe deficit score in our clinical group (not discussed in this paper) was set to 2 standard deviations from the mean.

The data distribution for each neuropsychological test was examined. From the 14 tests projected for the study, two had to be excluded of the clinical study because of high inter-individual variability of results and strong floor-effects: the Block Design test and the Verbal Phonemic Fluency test (see Discussion). The results on these two tests are nevertheless described in this paper as an indication for further studies.

Table 4 Descriptive Statistics.

	Age Groups (years)																																			
	6-7			8-9			10-11			12-13			14-16			17-20																				
	N	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Standard Deviation																		
Pgbd RH	20	10.9	11.0	2.0	17	8	20	12.2	12.0	1.0	14	10	20	12.5	12.5	1.4	15	9	21	13.7	13.0	1.3	16	12	22	13.5	13.0	1.9	20	11	21	13.6	13.0	2.2	20	9
Pgbd LH	20	9.1	9.0	2.0	15	6	20	10.6	11.0	1.3	13	8	20	11.4	11.0	1.2	14	10	21	13.0	13.0	1.5	16	11	22	12.8	12.0	2.2	21	10	21	13.4	13.0	2.2	19	10
Pgbd RH+LH	20	7.6	8.0	1.5	11	4	20	8.5	9.0	1.5	11	5	20	9.4	9.5	1.4	12	7	21	10.2	11.0	1.7	12	7	22	9.8	10.0	1.4	14	8	21	10.4	10.0	1.2	12	8
Pgbd Assembly	20	18.6	17.5	5.8	31	8	20	24.4	24.0	3.9	34	16	20	28.3	28.0	4.6	36	21	21	31.4	31.0	5.0	40	22	22	30.2	30.0	4.6	39	21	21	33.4	34.0	4.1	41	25
Pgbd Errors	20	2.6	2.0	2.0	6	0	20	2.7	2.0	1.7	6	0	20	3.3	2.5	3.2	12	0	21	3.7	3.0	2.3	10	1	22	3.2	3.0	1.9	7	0	21	3.2	3.0	2.2	8	0
CVLT Total	18	37.9	36.0	9.1	60	25	20	44.1	44.5	8.7	59	29	19	45.9	44.0	8.6	61	30	21	51.1	51.0	8.8	65	29	22	51.4	50.5	7.0	65	34	20	55.3	54.0	4.6	68	49
CVLT Trial 1	18	5.0	4.5	2.0	9	1	20	5.6	6.0	2.1	8	1	19	5.6	6.0	1.4	8	3	21	6.6	7.0	1.9	11	2	22	6.7	6.0	1.5	10	4	21	7.8	8.0	1.3	9	5
CVLT Trial 5	18	9.5	9.0	1.9	13	7	20	10.9	11.0	1.9	14	7	19	11.3	11.0	1.6	14	8	21	12.4	13.0	1.9	15	8	22	12.5	12.0	1.9	15	7	21	13.0	13.0	1.5	15	10
CVLT B	18	5.9	5.5	1.6	9	3	20	6.4	6.0	1.6	9	3	19	7.5	7.0	1.4	10	5	21	7.8	8.0	1.3	10	5	22	8.0	8.0	1.4	10	5	21	7.8	8.0	1.6	10	4
CVLT Short-Delay Free	18	7.5	8.0	2.6	13	2	20	10.1	10.5	1.8	13	7	19	9.9	10.0	2.2	13	6	21	11.1	12.0	2.6	15	4	22	10.5	11.0	2.2	14	6	21	10.9	11.0	2.2	15	6
CVLT Short-Delay Cued	18	5.8	6.0	2.6	10	1	19	7.5	8.0	2.0	12	5	19	9.0	10.0	2.1	12	5	21	10.3	10.0	2.5	15	7	22	10.5	11.0	2.2	14	5	21	11.0	11.0	1.9	15	8
CVLT Long-Delay Free	18	7.8	8.0	2.8	14	3	20	10.1	10.0	2.1	13	6	19	10.6	11.0	2.2	13	3	21	12.1	12.0	2.8	15	4	22	11.6	11.5	1.7	15	8	21	12.0	12.0	2.2	15	7
CVLT Long-Delay Cued	18	6.1	6.5	2.9	11	1	20	8.4	8.0	2.3	12	5	19	9.5	10.0	2.5	13	6	21	10.9	10.0	2.8	15	6	22	11.1	11.0	1.9	15	7	21	11.7	12.0	1.7	15	9
CT1 Time	15	198.9	158.0	106.1	441	74	19	143.7	127.0	65.1	336	65	20	113.5	112.0	44.6	241	33	21	77.4	75.0	27.2	135	41	22	68.3	66.5	20.6	100	32	21	46.2	42.0	16.8	100	26
CT2 Time	10	298.8	281.5	108.8	531	168	17	330.1	311.0	89.2	470	146	20	232.6	211.5	89.0	415	95	20	148.4	144.5	48.9	265	86	22	140.9	136.0	40.5	238	72	21	102.3	96.0	34.6	219	68
CT1 + CT2 Errors	10	1.8	.0	2.4	6	0	17	1.6	2.0	1.3	4	0	20	1.9	2.0	1.7	6	0	20	.9	1.0	1.0	3	0	22	1.0	.0	1.4	5	0	21	.7	.0	1.2	5	0
Hand Movements	19	8.7	8.0	2.5	13	6	20	9.1	8.0	3.2	16	5	20	11.1	11.0	2.7	16	7	21	12.9	13.0	3.3	18	7	22	13.1	13.5	3.0	19	7	21	14.6	14.0	2.9	20	10
Digit Span Forward	19	6.2	6.0	1.7	9	3	20	6.1	6.0	1.7	10	4	20	6.5	7.0	1.4	8	4	21	7.5	7.0	1.8	12	5	22	8.3	8.0	1.9	12	5	21	8.9	9.0	1.8	13	5
Digit Span Backward	16	4.8	5.0	.9	6	3	19	4.9	5.0	1.3	8	2	20	5.6	5.5	1.4	9	4	21	6.7	7.0	1.7	10	4	22	6.5	6.0	1.7	10	4	21	8.3	8.0	2.1	15	6
Digit Span Total	16	11.3	11.0	1.9	15	9	19	11.1	11.0	2.0	14	8	20	12.1	12.0	2.3	17	8	21	14.0	14.0	3.0	19	9	22	14.9	15.0	3.0	21	10	21	17.0	17.0	3.2	26	13
Coding B	10	33.2	29.5	11.5	50	18	18	27.2	26.5	6.9	41	12	20	37.3	36.5	10.4	58	21	21	45.1	47.0	10.7	63	26	22	53.7	52.5	11.4	75	33	21	65.5	59.0	14.9	99	44
Block Design *	20	10.3	10.0	7.3	30	2	20	11.6	9.0	8.6	31	2	20	18.6	18.0	10.9	44	4	21	27.2	30.0	11.7	43	9	22	30.0	30.0	11.2	58	10	21	36.7	36.0	9.8	51	22
Semantic Fluency	20	8.5	8.5	3.7	15	3	19	10.8	10.0	5.7	22	2	20	12.3	11.5	3.6	19	8	21	14.8	14.0	5.4	25	4	22	16.1	16.0	3.6	24	9	21	20.9	20.0	5.1	31	12
Phonemic Fluency *	14	2.7	2.0	2.1	7	0	19	4.3	4.0	2.5	10	1	20	6.2	6.0	3.1	12	1	21	7.3	7.0	4.4	16	1	22	11.0	10.0	4.9	26	5	21	16.0	15.0	4.4	24	7
Ball Cancellation Omissions	20	4.3	3.5	3.8	15	0	20	1.5	1.0	1.3	4	0	20	1.5	1.0	1.5	5	0	21	1.0	1.0	1.1	3	0	22	.5	.0	.6	2	0	21	.4	.0	.6	2	0
Letter-Number Sequencing	15	8.5	8.0	2.8	15	5	19	10.9	11.0	4.4	18	6	20	13.6	13.0	4.0	20	6	21	16.8	18.0	4.0	22	6	22	17.9	18.5	4.2	23	6	21	20.2	21.0	2.4	24	15
CPT Omissions	18	35.9	33.5	18.6	74	12	20	25.9	23.0	16.5	73	4	20	20.9	18.5	13.3	55	5	21	10.8	8.0	8.8	33	0	20	10.4	6.5	10.6	48	2	19	3.2	2.0	3.1	9	0
CPT Commissions	18	25.8	27.0	5.5	31	12	20	25.4	26.0	6.2	34	10	20	21.4	21.0	7.2	33	11	21	17.7	17.0	8.0	32	4	20	19.7	19.5	7.6	33	8	19	11.8	13.0	6.2	23	1
CPT Reaction Time	18	579.5	628.0	129.7	878	380	20	513.0	493.9	153.4	921	342	20	460.9	463.5	90.4	665	318	21	414.7	389.5	84.1	668	298	20	361.7	349.5	63.4	547	275	19	349.7	340.5	52.0	466	28
CPT Standard Error	18	20.5	21.1	7.0	34	9	20	15.6	15.1	8.4	40	6	20	12.1	11.6	5.1	21	4	21	10.2	7.2	6.3	24	5	20	8.3	7.6	3.8	16	4	19	5.0	4.5	1.7	9	3
CPT Perseverations	18	14.2	12.0	10.3	46	3	20	8.6	6.0	6.5	22	0	20	5.9	5.5	4.0	13	0	21	4.6	3.0	6.2	24	0	20	2.2	1.0	3.2	12	0	19	.5	.0	.7	2	0

*Test excluded from the study after statistical analysis.

Abbreviations: Pgbd = Pegboard; RH = right hand; LH = left hand; CVLT = California Verbal Learning Task-C; CT = Color Trail; CPT = Continuous Performance Task.

Gender effects

T-tests revealed no significant difference between the groups of girls and boys on age, number of years at school, number of years skipped, last semester's grade, number of brothers and sisters and position among the siblings. Girls in our sample repeated classes significantly less years than boys, $t(120) = 2.24, p < .05$.

Differences related to the gender were found on the Block Design Test, where boys performed significantly better, $t(122) = 3.17, p < .01$. At the Continuous Performance Task, boys made more commissions ($t(116) = 2.14, p < .05$) and showed faster reaction times ($t(116) = -2.52, p < .05$). No significant differences were found for the other tests.

Age and Years of Education effects

Pearson correlations indicated that tests performances increase with age for all test indices ($p < .05$), except for the number of errors at the Purdue Pegboard Test ($r = 0.009$). The highest correlation was with the Verbal Phonemic Fluency ($r = .77, p < .01$), followed by the Coding B ($r = .74, p < .01$) and the Color Trails 2 ($r = -.72, p < .01$). Lowest significant correlations were with the indices of the Color Trails Total Errors ($r = -.29, p < .01$) and the CVLT Short Recall ($r = .35, p < .01$). Similar correlations were found with the variable "Years of Education", which also highly correlated with age ($r = .93, p < .01$).

Tester effect

A one-factor ANOVA showed significant tester effect on 5 indices of the battery: Pegboard Right Hand ($p < .05$) and Total Errors ($p < .01$), CVLT B ($p < .05$), Digit Span Forward ($p < .05$) and the Bell Cancellation task ($p < .05$). The Homogeneity-of-slopes model conducted with the factors "age" and "tester" revealed that the effects found with the ANOVA were mediated by the variable "age": the interaction between the two factors was non-significant, meaning that

the tester effect was found because testers had assessed children of different ages, and not because of inter-rater variability.

Factorial analysis

An exploratory factor analysis with promax rotation was conducted on the 23 neuropsychological indices (Table 5). Indices with factor loadings greater than .35 were used to interpret the factors. A four-factor model was adopted, explaining 69% of the total variance. Respective Eigen values for these 4 factors were 11.3, 1.8, 1.5 and 1.3. Factors are interpreted in the discussion.

Table 5 Factor Loadings from Factor Analysis on Cognitive Indices (Only Factor Loadings Above 0.35 are Reported).

Test Indices	Factors			
	Factor 1 Executive Functions	Factor 2 Verbal Learning	Factor 3 Vigilance	Factor 4 Motor Skills
Block Design	.931			
Digit Span Backward	.855			
Phonemic Fluency	.833			
Coding B	.823			
Letter-Number Sequencing	.782			
CT2-Time	-.733			
Semantic Fluency	.727			
CT1-Time	-.625			
Hand Movements	.606			
Digit Span Forward	.475			
CPT-Commissions	-.379			
CVLT-Short Recall		.950		
CVLT-Long Recall		.863		
CVLT-Trial1		.805		
CVLT-Total		.730		
CPT-Standard Error			1.085	
CPT-Reaction Time			.784	
CPT-Omissions			.727	
CPT-Perseverations			.644	
Pgbd-RH				.919
Pgbd-LH				.902
Pgbd-RH+LH				.589
Pgbd-Assembly				.486

Note. The four-factor solution accounted for 69% of total variance. Extraction method: Maximum likelihood. Rotation method: Promax. Abbreviations as in Table 4.

DISCUSSION

The results show that only two out of the 14 pre-selected tests had to be excluded because of erratic distributions of results and strong floor-effects. Difficulties on the Block Design test have been previously reported among non-Western children (Skuy, Taylor, O'Carroll, Fridjhon, & Rosenthal, 2000) and are probably partly due to the fact that the material is unfamiliar: most of the Cameroonian children had never handled such cubes, whereas Western children are used to play with this kind of material. For example, Ardila and Moreno (2001) found that it was impossible for Aruaco Indians to perform the Block Design test, while this population had excellent performances on other classical neuropsychological tests. Similarly, Holding et al. (2004) observed that Kenyan children could not properly use the rubber triangle pieces of the K-ABC Triangles test to reproduce the design depicted in two dimensions. In the Cameroonian sample, there is a sudden increase of performance after 9 years old. This could be explained by the fact that older children adapt more easily to the unusual material of the test than younger children who might be mentally "blocked" because of the unfamiliar material. However, the results of older Cameroonian children remained much lower than Western children's performances, with for example performances of Western 9 years old children corresponding to 14-16 years old Cameroonian children. The evolution of performances is also different: Western normative data on Block Design show a very steady evolution of performance, and no threshold is observed.

The cultural effect on Block Design test was anticipated in our research: the time to familiarize with the cubes and the number of learning trials were increased after the pilot study, but the effect persisted. This test is particularly important for the general aim of our ongoing research project, as it has been shown to be very sensitive to cognitive deficits after silent infarcts among children suffering from SCD (White et al., 2006). Our future work will aim at developing a similar test adapted to the Cameroonian culture.

Cameroonian children also had major difficulties with the Verbal Phonemic Fluency test, while the performances on the Verbal Semantic Fluency test were much higher in all age-groups. It is known that semantic verbal fluency is easier than phonological verbal fluency (Reis & Castro-Caldas, 1997), but the gap was much larger in this population, with very low mean performances and high inter-subject variability for the phonemic fluency. This might be

due to the fact that semantic verbal fluency requires the use of concrete elements (animals) whereas phonological fluency is tapping a metalinguistic ability (phonological awareness) which might be less promoted in Cameroonian culture. This idea is supported by the comparison between Cameroonian and American normative data. Performances of Cameroonian children at the phonological fluency remain very low until the age 12-13, which corresponds to the transition into high school in Cameroon. After this age, there is a sudden increase in phonological fluency performance, and the increase in performance continues between the 14-16 and 17-20 groups. Interestingly, normative data among American children (Gaddes & Crockett, 1975) show that this sudden increase in performance comes much earlier: as for Cameroonian children, performances are very low at 6 years old, but between 6 and 8 there is a very fast improvement of performance in the American sample. This suggests that there might be a time-lag in the development of phonological awareness between the two cultures. This time-lag is probably to be related to differences in respective school-systems where development of phonological awareness might be promoted at different periods.

Considering the effects of gender on the CPT, a similar difference between boys and girls has been observed previously in a large scale (Conners, Epstein, Angold, & Klaric, 2003), with boys taking more risk and being more impulsive than girls. Concerning the Block Design test, with boys markedly outperforming girls, these results are consistent with studies in which males have been reported to do better than females on spatial tasks (Law et al., 1993).

Gender effects reported elsewhere were not observed in our study, such as girls outperforming boys on the Purdue Pegboard (Hall & Kimura, 1995), verbal fluency tasks (Hines, 1990), verbal learning (Geffen, Moar, O'Hanlon, Clark, & Geffen, 1990) or short term memory (Jensen, 1998). In our sample, boys did better than girls on both Verbal Semantic and Phonemic Fluency and short term memory tests (non-significant), and girls slightly outperform boys only on the CVLT-C (non-significant). This lack of significant differences does not seem to be attributable to low sample size, but rather to cultural differences which need to be further investigated. As a result of the absence of major significant statistic differences between the two groups, it was decided not to split girls and boys in each age-group for the normative data but to keep them in one group.

For all tests, the cognitive performances of the children progressively increased with age. This linear evolution of the performances is an indicator of construct validity, as the cognitive processes being measured are theoretically developing progressively as children age. As expected, test performances also increased with the number of years of education.

Similarly, the exploratory factor analysis conducted on all cognitive indices showed a division of the tests in a four factors model that is very consistent with the expected measures of the tests. Satisfactorily, the four factors explain 69% of the total variance. The first factor was labelled “executive function”, as it regroups tests that all tap in different types of executive function. This factor had by far the highest Eigen value, and it is probably close to Spearman’s general intelligence factor that underlies the performances to all cognitive tests. The second factor addresses the verbal memory functions measured in the CVLT-C. The third factor, labelled “vigilance”, regroups the indexes of the CPT test, with the exception of the number of errors of commissions (which is not surprisingly found in the first factor, as it taps in inhibition skills). The last factor relates to the performances at the Purdue Pegboard Test and is labelled “motor skills”. The results of this analysis represent an interesting indication for the construct validity of the battery in the Cameroonian cultural context, as they suggest that the tests measure the same concepts as in Western culture.

As different testers were examining the children, it could have had an impact on the validity of the results because of inter-rater variability. The analysis conducted showed a satisfying inter-rater reliability: there existed significant differences between the testers on several tests, but these differences were mediated by the “age” factor (the mean age of the children examined differed from tester to tester).

This study suffers from some methodological limitations that should not be neglected. Firstly, as it was not feasible to directly contact each child’s parents, no systematic control of the children’s socio-economic characteristics was possible. This bias was limited by the fact that children were attending two public schools with similar socio-demographic characteristics (low to medium socio-economic level). A second shortcoming was the relatively small sample size for each group of age (average of 20 children per group). We plan to increase the sample size for the age-group 17-20 in future, since there is a higher variability in terms of

number of years of education in this group. The objective is to create two groups with distinct education levels (high versus low).

Finally, due to limited resources, the neuropsychological instruments used in this study have not been submitted to the validity tests required to estimate their cross-cultural value. Counterpart to this was the fact that most of the tests are non-verbal (even if non-verbal tests are not completely free of culture bias), that the population assessed was urban and that all children were attending school following a French educational system.

We tried to select tests with broad cross-cultural applicability, to have native testers assess the children, and to focus on a homogenous population. Performances of Cameroonian children were very similar to Western children's results in some tests, for example the CVLT -C. For other assessments, like Block Design or Phonological Fluency, results showed that the tests are culturally inappropriate. Between these two extreme cases stand all the other tests used in the battery that we considered as culturally appropriated and kept for clinical studies to come. But the decision to keep these tests is somewhat arbitrary and raises the question of how to assess the cultural appropriateness of Western tests when used in specific populations without normative data available. This question is very difficult to answer when working in limited resources. In order to effectively extend neuropsychological practice to developing countries, there is an obvious need for studies at higher scale that will create or adapt psychometric tests and standardize them in specific populations. These efforts can not only come from small independent researches, but should be undertaken by the companies of psychological test marketing, as it is currently the case for adaptations of tests in specific Western cultures. In the near future, we would like to develop normative data with a new cognitive battery geared towards the evaluation of executive function among children aged between 3 and 5 years old. This will allow the assessment of sickle cell children in this age-range, which is at very high risk for cerebro-vascular complications of this disease. The research on the cognitive deficits of Cameroonian children suffering from SCD is currently in progress and the evaluation of the contribution of the neuropsychological examination will soon be available.

In conclusion, this study is the first to report normative data on neuropsychological tests among children in Cameroon. It constitutes the first step in Cameroon for the development of neuropsychological tests and normative data that are more relevant to the local cultural

context. Considering the high demand from institutions and health professionals for neuropsychological evaluation and the call for systematic research to identify the influence of the risk factors on the cognitive development of Cameroonian children, we hope that this initial step will lead to the advancement of neuropsychology in Cameroon in particular and sub-Saharan Africa in general.

Acknowledgements

This study was supported by the Swiss Commission for Research Partnerships with Developing Countries (KFPE) and by the Eagle Foundation.

REFERENCES

- Ardila, A. (2005). Cultural values underlying psychometric cognitive testing. *Neuropsychol Rev*, 15(4), 185-195.
- Ardila, A., & Moreno, S. (2001). Neuropsychological test performance in Aruaco Indians: an exploratory study. *J Int Neuropsychol Soc*, 7(4), 510-515.
- Berkelhammer, L. D., Williamson, A. L., Sanford, S. D., Dirksen, C. L., Sharp, W. G., Margulies, A. S., et al. (2007). Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease: a review of the literature. *Child Neuropsychol*, 13(2), 120-131.
- Boivin, M. J. (2002). Effects of early cerebral malaria on cognitive ability in Senegalese children. *J Dev Behav Pediatr*, 23(5), 353-364.
- Boivin, M. J., & Giordani, B. (1993). Improvements in cognitive performance for schoolchildren in Zaire, Africa, following an iron supplement and treatment for intestinal parasites. *J Pediatr Psychol*, 18(2), 249-264.
- Boivin, M. J., Giordani, B., Ndanga, K., Maky, M. M., Manzeki, K. M., & Ngunu, N. (1996). Economic advantage and the cognitive ability of rural children in Zaire. *J Psychol*, 130(1), 95-107.
- Boone, K. B., Victor, T. L., Wen, J., Razani, J., & Ponton, M. (2007). The association between neuropsychological scores and ethnicity, language, and acculturation variables in a large patient population. *Arch Clin Neuropsychol*, 22(3), 355-365.
- Conners, C. K. (1994). *Conners' Continuous Performance Test. User's Manual*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems.
- Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A., & Klaric, J. (2003). Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *J Abnorm Child Psychol*, 31(5), 555-562.
- D'Elia, L. F., Satz, P., Uchiyama, C. L., & White, T. (1994). *Color Trails Test 1 & 2*. Odessa (FL): Psychological Assessment Resources.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1994). *California Verbal Learning Test- Children's Version*. San Antonio TX: Psychological Corporation.
- Gaddes, W.H. & Crockett, D.J. (1975). The Spreen-Benton aphasia tests, normative data as a measure of normal language development. *Brain and Language*, 2, 257-280.
- Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The Bells Test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *J. clin. exp. Neuropsychol*, 11, 49-54.
- Geffen, G., Moar, K. J., O'Hanlon, A. P., Clark, C. R., & Geffen, L. B. (1990). Performance measures of 16- to 86-year old males and females on the Auditory Verbal Learning Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 4, 45-63.
- Hall, J. A., & Kimura, D. (1995). Sexual orientation and performance on sexually dimorphic motor tasks. *Arch Sex Behav*, 24(4), 395-407.

- Hines, M. (1990). Gonadal hormones and human cognitive development. In J. Balthazart (Ed.), *Brain and behaviour in vertebrates 1: Sexual differentiation, neuroanatomical aspects, neurotransmitters and neuropeptides* (pp. 51-63). Basel: Karger.
- Holding, P. A., Taylor, H. G., Kazungu, S. D., Mkala, T., Gona, J., Mwamuye, B., et al. (2004). Assessing cognitive outcomes in a rural African population: development of a neuropsychological battery in Kilifi District, Kenya. *J Int Neuropsychol Soc*, *10*(2), 246-260.
- Hsieh, S. L., & Tori, C. D. (2007). Normative data on cross-cultural neuropsychological tests obtained from Mandarin-speaking adults across the life span. *Arch Clin Neuropsychol*, *22*(3), 283-296.
- Jensen, A. R. (1998). *The g factor: The science of mental ability*. New York: Praeger.
- John, C. C., Bangirana, P., Byarugaba, J., Opoka, R. O., Idro, R., Jurek, A. M., et al. (2008). Cerebral malaria in children is associated with long-term cognitive impairment. *Pediatrics*, *122*(1), e92-99.
- Kashala, E., Elgen, I., Sommerfelt, K., Tylleskar, T., & Lundervold, A. (2005). Cognition in African children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*, *33*(5), 357-364.
- Kaufman, A. S., & Kaufman, N. L. (1983). *Kaufman Assessment Battery for Children*. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- Kodituwakku, P. W., Adnams, C. M., Hay, A., Kitching, A. E., Burger, E., Kalberg, W. O., et al. (2006). Letter and category fluency in children with fetal alcohol syndrome from a community in South Africa. *J Stud Alcohol*, *67*(4), 502-509.
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (1998). *NEPSY: A developmental neuropsychological assessment. Manual*. San Antonio, TX: Harcourt Brace.
- Kral, M. C., Brown, R. T., Nietert, P. J., Abboud, M. R., Jackson, S. M., & Hynd, G. W. (2003). Transcranial Doppler ultrasonography and neurocognitive functioning in children with sickle cell disease. *Pediatrics*, *112*(2), 324-331.
- Law, D. J., Pellegrino, J. W., Mitchell, S. R., Fischer, S. C., McDonald, T. P., & Hunt, E. B. (1993). Perceptual and cognitive factors governing performance in comparative arrival-time judgments. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, *19*(6), 1183-1199.
- Manly, J. J., & Echemendia, R. J. (2007). Race-specific norms: using the model of hypertension to understand issues of race, culture, and education in neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol*, *22*(3), 319-325.
- Mbaku, J. M. (2005). *Culture and Customs of Cameroon*. London: Greenwood Press.
- Meyer, A., & Sagvolden, T. (2006). Fine motor skills in South African children with symptoms of ADHD: influence of subtype, gender, age, and hand dominance. *Behav Brain Funct*, *2*, 33.
- Mulenga, K., Ahonen, T., & Aro, M. (2001). Performance of Zambian children on the NEPSY: a pilot study. *Dev Neuropsychol*, *20*(1), 375-383.
- Nell, V. (1999). Luria in Uzbekistan: the vicissitudes of cross-cultural neuropsychology. *Neuropsychol Rev*, *9*(1), 45-52.
- Njamnshi, A. K., Mbong, E. N., Wonkam, A., Ongolo-Zogo, P., Djientcheu, V. D., Sunjoh, F. L., et al. (2006). The epidemiology of stroke in sickle cell patients in Yaounde, Cameroon. *J Neurol Sci*, *250*(1-2), 79-84.
- O'Bryant, S. E., O'Jile, J. R., & McCaffrey, R. J. (2004). Reporting of demographic variables in neuropsychological research: trends in the current literature. *Clin Neuropsychol*, *18*(2), 229-233.
- Reis, A., & Castro-Caldas, A. (1997). Illiteracy: a cause for biased cognitive development. *J Int Neuropsychol Soc*, *3*(5), 444-450.
- Rosselli, M., & Ardila, A. (2003). The impact of culture and education on non-verbal neuropsychological measurements: a critical review. *Brain Cogn*, *52*(3), 326-333.
- Skuy, M., Taylor, M., O'Carroll, S., Fridjhon, P., & Rosenthal, L. (2000). Performance of black and white South African children on the Wechsler Intelligence Scale for Children--Revised and the Kaufman Assessment Battery. *Psychol Rep*, *86*(3 Pt 1), 727-737.
- Uzzel, B. P., Ponton, M., & Ardila, A. (2007). *International Handbook of Cross-Cultural Neuropsychology*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Wang, W. C. (2007). Central nervous system complications of sickle cell disease in children: an overview. *Child Neuropsychol*, *13*(2), 103-119.
- Wechsler, D. (2003). *WISC-IV administrative and scoring manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- White, D. A., Moinuddin, A., McKinstry, R. C., Noetzel, M., Armstrong, M., & DeBaun, M. (2006). Cognitive screening for silent cerebral infarction in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*, *28*(3), 166-169.

5.3. Article 3

Association between biological markers of sickle cell disease and cognitive functioning amongst Cameroonian children

N. Ruffieux (M. Sc.)¹, A.K. Njamnshi (MD)², A. Wonkam (MD)², C.-A. Hauert (PhD)¹, J. Chanal (PhD)¹, V. Verdon (PhD)¹, J.Y. Funsah (MD)², S.C. Eta (PhD)², R.F. Doh (M. Sc.)², A.-M. Kengne (PhD)², C. Fossati³, & R. Sztajzel (MD, PhD)³

¹*Faculty of Psychology and Educational Sciences, Geneva University, Switzerland*

²*Department of Neurology, Yaounde Central Hospital, Cameroon*

³*Department of Neurology, Geneva Hospital, Switzerland*

Cet article a été soumis pour publication et est actuellement en cours de révision.

Note: Les annexes de cet article (Supplementary materiel A-E) sont présentées dans l'annexe 17 du manuscrit.

ABSTRACT

Background: Some of the major complications of sickle cell disease (SCD) occur in the brain and apart from overt stroke, patients also present with cognitive impairments. We sought to evaluate the prevalence of cognitive deficits as well as their biological predicting factors in young SCD patients in Cameroon.

Methods: The cognitive performances of Cameroonian SCD young patients were evaluated using a neuropsychological test battery assessing four domains of cognitive functioning (executive functions, attention, memory, and motor skills) previously adapted and normalized on healthy subjects in Yaoundé.

Findings: Up to 37.5% of the 96 SCD patients aged 6 to 24 years ($M = 13.5$, $SD = 4.9$) had mild to severe cognitive deficits. The cognitive deficits significantly increased with age. There was a significant effect of SCD on executive functions and attention, whereas SCD patients performed as well as controls on memory and motor skills tests. Structural equation models showed a significant association between: 1- Severe anemia and lower executive functioning; 2- Low foetal hemoglobin levels and lower executive functioning and attention; 3- History of cerebrovascular accidents and lower performances in executive functioning, motor skills, and memory; 4- Pathological electroencephalogram and lower attention; 5- Abnormal Transcranial Doppler and lower memory.

Conclusion: SCD patients in Cameroon presented a very high prevalence of cognitive deficits, with a specific impairment of executive functions and attention. Routine neuropsychological evaluation for early detection of cognitive deficits in SCD patients could represent a cost-effective tool to implement in resource-limited contexts such as in sub-Saharan Africa.

Keywords: sickle cell disease, neuropsychology, executive function and attention, Africa, Cameroon.

Introduction

Sickle cell disease (SCD), an autosomal recessive condition, is a common “monogenic” disease in humans. In sub-Saharan Africa, SCD occurs at its highest frequency: up to 300,000 affected babies are born each year (Weatherall & Clegg, 2001). Sickle hemoglobin (Hb S) results from an amino acid substitution in the β -globin gene. In the deoxygenated state, Hb S has the propensity to polymerize, leading to the sickle-shape of erythrocytes. These deformed erythrocytes can interfere with normal blood flow, causing vascular blockage in microcirculation and induce ischemia in tissues. This is one of the basic reasons for SCD complications: painful crises, susceptibility to infection and chronic organ damage (kidneys, lungs, heart, brain) (Steinberg & Rodgers, 2001). The other reason is the blood vessel pathology occurring in SCD, with thickening of the vessel wall, leading to lumen narrowing and enhancing occlusion and consequent ischaemia (Steinberg & Rodgers, 2001).

The two main causes of morbidity and mortality in SCD are bacterial infection during infancy and cerebrovascular accident (CVA) (Powars, 2000). In the Cooperative Study of SCD (CSSCD), 11% of the patients suffered from CVA before age 20 (Ohene-Frempong et al., 1998). Moreover many patients do suffer from “silent” cerebral infarcts (SCI). A SCI is defined as an area of abnormally increased signal on intermediate and/or T2 weighted pulse magnetic resonance imaging (MRI) compatible with brain infarction, without associated neurologic symptoms by history and with a normal neurologic examination (Wang, 2007). In the CSSCD, SCI prevalence was 21.8% in children with SCD (Pegelow et al., 2002). SCI are recurrent and constitute a high risk factor (14-fold increase) for further CVA (Miller et al., 2001). SCI are not really clinically silent, as many studies have shown that SCI are associated with neuropsychological deficits (Berkelhammer et al., 2007). SCI are most frequently located in the deep white matter of the frontal, parietal, and temporal lobes (Moser et al., 1996), causing mostly subtle neurocognitive deficits in the areas of attention, executive functions, visual-motor speed, and coordination (Armstrong et al., 1996). Berkelhammer and colleagues (2007) found executive and attention deficits in 11 of the 13 studies reviewed, suggesting that attention and executive functions are particularly vulnerable in sickle cell patients. These subtle cognitive deficits however remain ‘silent’ as they are not necessarily detected on routine neurological examination. A detailed neuropsychological testing could reveal these deficits and motivate the initiation of treatment

which would not have been started on the basis of the neurological examination alone (White et al., 2006).

The use of Transcranial Doppler ultrasonography (TCD) screening and subsequent treatment (chronic blood transfusion, hydroxyurea) is currently the “gold standard” for effective stroke prevention among sickle cell patients (Wang, 2007). Nevertheless, there is increasing evidence that routine neuropsychological evaluation for detection of SCI in SCD patients is worthy (Gold, Johnson, Treadwell, Hans, & Vichinsky, 2008). Compared to the MRI findings, SCD children with SCI could be identified with a sensitivity of 75% and a specificity of 76% using cognitive testing (White et al., 2006).

In Cameroon, SCD is a Public Health Priority and carrier frequency ranges from 8 to 34 % (Weatherall & Clegg, 2001). SCD is the main etiological factor of stroke in Cameroonian children, accounting for nearly a third of stroke cases (Obama, Dongmo, Nkemayim, Mbede, & Hagbe, 1994). Stroke prevalence was reported to be 6-7% in a sample of Cameroonian SCD patients (Njamnshi et al., 2006). A sickle cell stroke detection and prevention project has been initiated in the Yaoundé Central Hospital using TCD since 2006. As MRI is inaccessible to most patients in Cameroon, neuropsychological examination could represent a valuable means of detecting subtle cognitive deficits. A quick and cost-effective cognitive screening can be indicative of the potential urgency of medical intervention and lead to efficient and specific cognitive rehabilitation (Yerys et al., 2003) or school-based interventions (King, DeBaun, & White, 2008).

Few data are reported on neuropsychological tests in Africa. The authors previously adapted 10 neuropsychological tests to the Cameroonian socio-cultural context (Supplementary material A and B). Normative data on these tests targeting executive and attentional processes were collected on a sample of 125 healthy Cameroonian children from Yaoundé public schools (Ruffieux et al., 2009). Factor analysis showed that this battery assesses four domains of cognitive functioning: executive functions, attention, memory, and motor skills.

The goal of this study was to establish the prevalence of neuropsychological deficits among Cameroonian SCD children, with the likely outcome to implement routine neuropsychological evaluation for the detection of patients at risk for cognitive deficits. The cognitive profiles of 96 SCD Cameroonian children are presented in this study. The relationships between the neuropsychological results, the bio-medical examinations (hematology, neurological examination, EEG and TCD) and the socio-economic status of the patients are also addressed. Additionally, this research should provide useful information for the cognitive rehabilitation of SCD patients.

Methods

Patients

To ensure inclusion of patients with various degrees of severity of the disease and from various socioeconomic backgrounds, the main Cameroonian public media (Cameroon National Radio, Television, and Newspaper) were used to invite participants.

The study was conducted at the Neurology Department of the Yaoundé Central Hospital in 2007. Patients were recruited during two health campaigns for SCD organized by the Ministry of Public Health at the Yaoundé Central Hospital. During these campaigns, patients underwent free neuropsychological, hematological and neurological examination, EEG, TCD, and genetic consultation. All examinations were completed within 72 hours.

Inclusion and exclusion criteria

Patients were included if they had a confirmed diagnosis of SCD and were French-speaking. No patient was under chronic blood transfusion therapy or hydroxyurea treatment. All the adult patients/parents/guardians provided a written informed consent. Exclusion criteria included (1) history of cerebral trauma leading to a coma; (2) HIV seropositivity; (3) diabetes; (4) history of major medical disorder unrelated to SCD.

Clinical Phenotypes

The SCD clinical events were drawn from past history data from parents or adult patients, and confirmed by retrospective clinical data from patients' files as well as clinical and neurological examination. The SCD phenotypes definitions were those of the Cooperative Study in the USA (Bunn, 1997).

Hematological phenotypes

Red and White Blood Cell counts, hematocrit, platelet count, mean corpuscular volume, and mean corpuscular hemoglobin were measured at entry visit. Hemoglobin typing was performed using cellulose acetate and citrate agar electrophoresis. Alkali denaturation was employed for the measurement of foetal hemoglobin.

Cognitive testing

Our previous work (Ruffieux et al., 2009) led to the adaptation of 10 neuropsychological tests to the Cameroonian socio-cultural context (Supplementary material A). Normative data were collected on 125 healthy Cameroonian children recruited in Yaoundé public schools.

The cognitive performances of the patients on each test were compared to their respective normative age-group. Supplementary material A shows each test score and its sensitivity (percentage of patients failing the score); a score was considered as failed if below percentile 5. As each test provides a certain number of scores, an ad hoc methodology was used to regroup the scores for some tests (Supplementary material B). To classify the performances, the number of scores failed was considered (maximum = 20). If more than four scores were failed, the patient was considered as having *severe cognitive deficit*. Three to four scores failed corresponded to a *mild cognitive deficit*, and if two or less scores were failed, the cognitive performance was considered as *normal*. Using this methodology, less than 5% of the normative sample was classified as having mild or severe cognitive deficits.

Procedure

Neuropsychological examination

Children were assessed in the Neuropsychology Laboratory rooms of the Neurology Department. The rooms were air-conditioned and calm. The neuropsychological examinations were carried out in French and administered individually in one session of approximately 1h30 minutes. Tests were always administered in the same order (Supplementary material A).

Transcranial Doppler Ultrasonographic Methods (TCD)

For each artery, the highest peak systolic velocity (PV) and the mean velocity (MV) as well as diastolic velocities corresponding to the best waveform were recorded. The classification of TCD examination was the same as Nichols, Jones, & Adams (2001). A patient was classified as having an abnormal transcranial Doppler if at least one artery presented a pathological blood flow velocity. Supplementary material E summarizes the PV and MV for each patient on each artery.

Results

Socio-demographic data and genotypes

The population included 96 patients (50 girls) aged 6 to 24 ($M = 13.5$, $SD = 4.9$). Ninety-two patients were diagnosed with hemoglobin (Hb) SS genotype and 4 patients had Hb electrophoresis suggesting S β -thalassemia. The number of patients in each age-group is shown in Table 1. The sample did not differ in percentage of males (48 %) and females (52 %) ($\chi^2 = 0.162$, ns). All the patients were living in the city of Yaoundé or in the surrounding villages. The sample was mainly French speaking (93 %) and 6 children were bilingual French-English.

		AgeGroup						Total
		(years)						
		6-7	8-9	10-11	12-13	14-16	17-20	
Gender	Male	6	6	7	5	1	21	46
	Female	3	10	8	11	5	13	50
	Total	9	16	15	16	6	34	96

Table 1. Number of patients in each age-group with their gender composition.

Cognitive testing

Raw data

There was no significant difference between males and females on the number of neuropsychological tests failed ($t(94) = .42, p = .68$). Supplementary material C shows the raw data and descriptive statistics for each age-group of the normative and patients' groups, gender merged.

Patient classification

Patient classification showed high prevalence of severe cognitive deficits (21.9%), whereas 15.6% had mild cognitive deficits and 62.5% presented a normal neuropsychological examination. Mild and severe deficits taken together, 37.5% of the sample were classified as having cognitive deficits.

Figure 1 shows the classification after regrouping the patients into three age-groups: 6 to 11 (N = 40); 12-16 (N = 22) and 17-20 years old (N = 34). The cognitive deficits increased with age ($\chi^2(4), (N = 96) = 8.8, p = .07$). Each age-group comprised a comparable number of patients presenting actual CVA signs ($\chi^2 = 0.314, ns$).

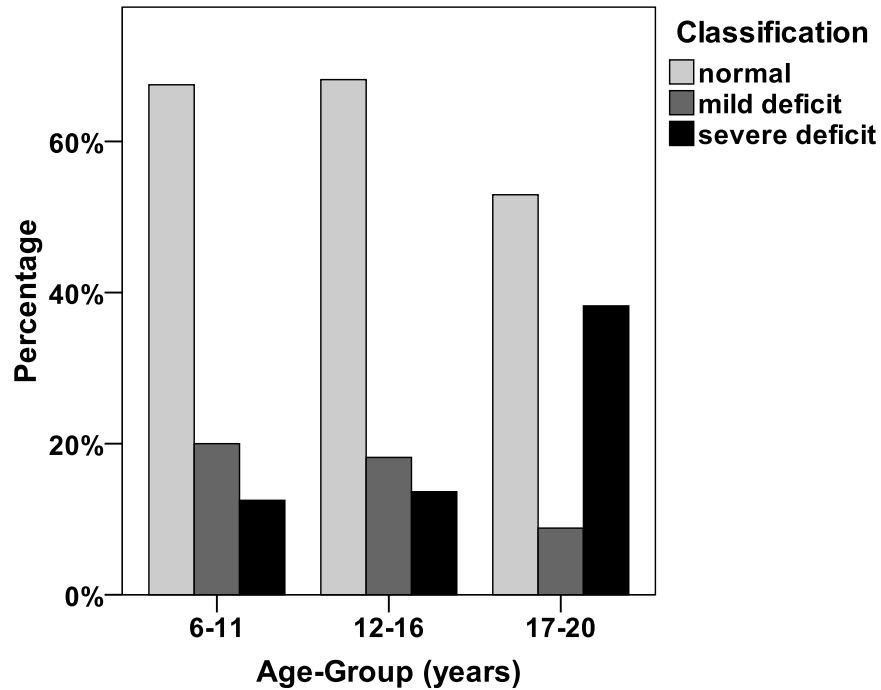


Figure 1. Classification of the 96 patients: Normal neuropsychological examination: ≤ 2 scores failed; mild deficit: 3-4 scores failed; severe deficit: > 4 scores failed. The proportion of mild and severe deficits was low in the age-groups 6-11 and 12-16, compared to the 17-20 age-group where 38% of the patients showed severe cognitive deficits.

Effects of sickle cell disease on cognition

A structural equation model was built to test the effects of the disease on the four latent constructs after controlling for age evolution (Figure 2). Results showed a significant effect of the disease on attention ($\beta = 0.10, p = 0.047$) and executive functions ($\beta = -0.12, p = 0.004$), but not on memory ($\beta = 0.05, p = 0.433$) and motor skills ($\beta = -0.04, p = 0.411$). Sickle cell patients had worse performances than controls on attention and executive functions, after controlling for the effects of age.

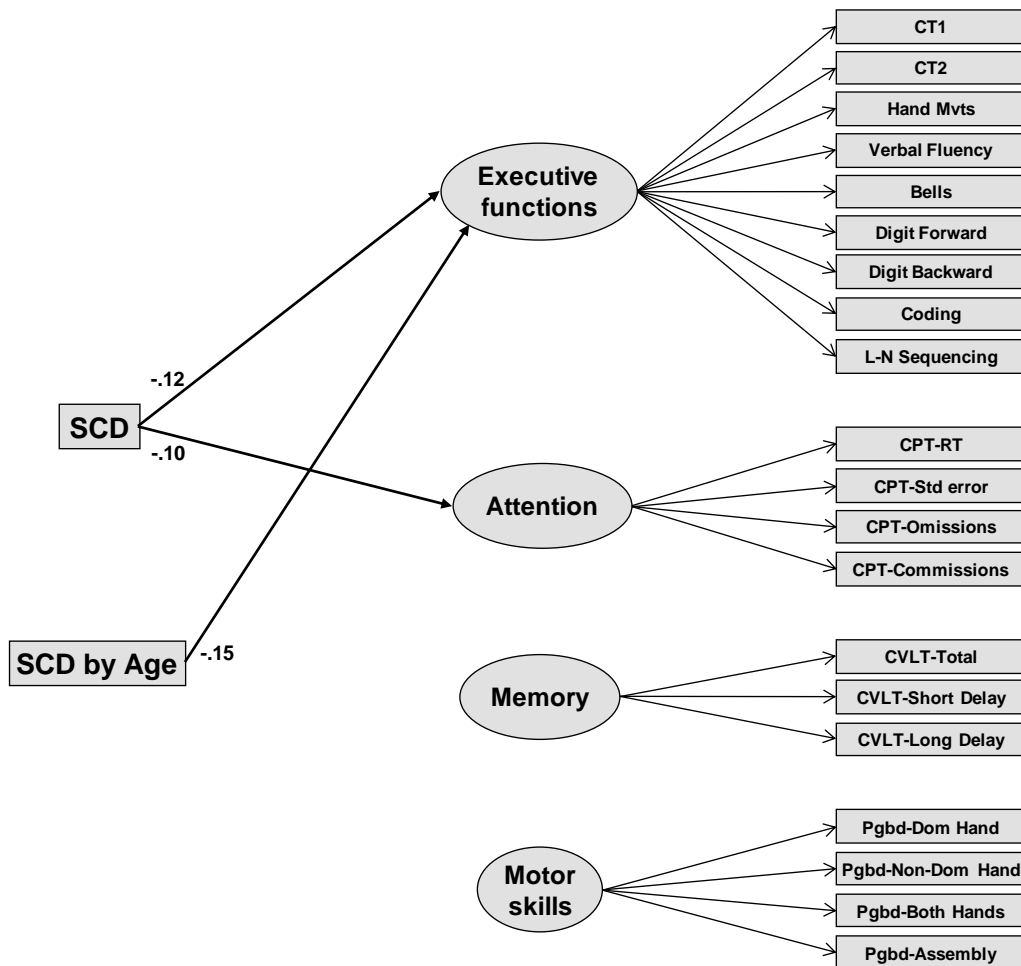


Figure 2. Structural equation model testing the effects of the disease, age, age square and the interaction between disease and age on the four latent constructs. Only significant path coefficients are presented in the figure. Direct effects of age are not represented on this figure; they are all significant and positively associated with cognitive performances. Numbers represent β scores. See supplementary material C for abbreviations.

The model showed a significant effect of the interaction between disease and age on the executive functions domain ($\beta = -0.15$, $p = 0.021$). This result demonstrated that the difference between patients and healthy individuals' performances varied across time (see Figure 3), patients performing as well as controls in the youngest years and a significant gap between patients and controls appearing as age advances.

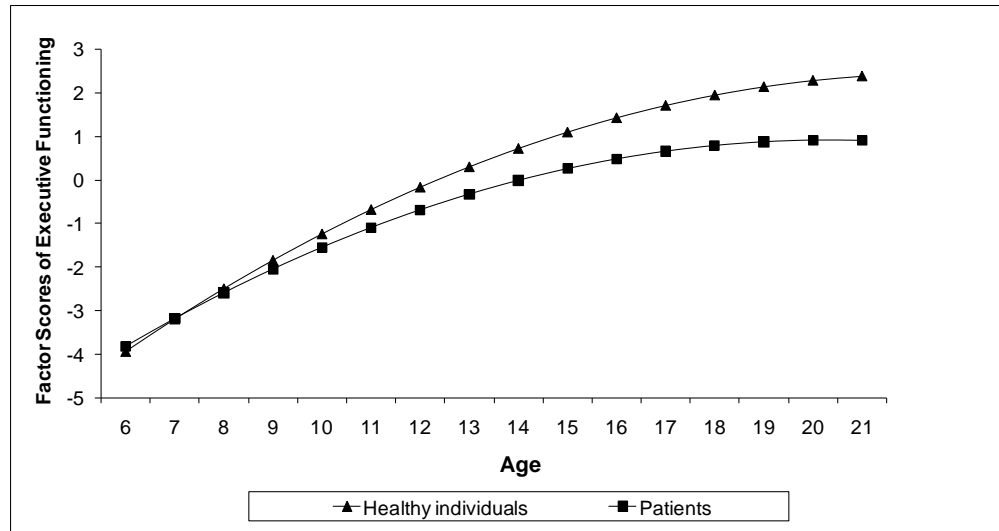


Figure 3. Evolution of the factor scores of executive functioning depending on age and disease. Factor scores are extracted from the structural equation model.

Relationships between bio-medical examinations and cognitive scores

There were no significant differences between males and females on hemoglobin level ($\chi^2 = 0.56, p = 0.46$), CVA signs ($\chi^2 = 1.5, p = 0.21$), EEG ($\chi^2 = 0.003, p = 0.962$) or Doppler data ($\chi^2 = 0.85, p = 0.361$). Supplementary material D shows the descriptive statistics of each bio-medical examination.

Hematology

Ninety of the 96 patients had hematological analyses. Hemoglobin levels ranged from 1.8 to 11.7 g/dl ($M = 7.5, SD = 1.5$). Sixty-seven percent of the patients ($N = 60$) presented severe anemia (<7 g/dl) and 33% ($N = 30$) had mild anemia (between 7 and 12 g/dl). No patient had a hemoglobin level above 12 g/dl. Hemoglobin level was not related to CVA signs ($\chi^2 = 0.17, p = 0.687$) or Transcranial Doppler results ($\chi^2 = 1.36, p = 0.245$).

Foetal hemoglobin (HbF)

Ninety patients had HbF analyses. HbF level ranged from 0 to 29.9 ($M = 11, SD = 9.3$). Patients were divided into three groups: 36.7% had a low HbF level ($<5\%$), 22.7% a mild HbF level (5-

15%) and 41.1% a high HbF level (>15%). HbF level was related to CVA signs ($\chi^2 = 7.19$, $p = 0.029$), patients with high HbF levels presenting less CVA signs.

Neurological examination

Eighty-eight of the 96 patients had a neurological examination. Seven patients (8 %) presented clinical CVA signs; four of them already had a history of neurological complications (including seizures). Six of the seven patients presenting actual CVA signs had a pathological neuropsychological examination, whereas 26 patients had a pathological neuropsychological examination with no clinical signs of CVA. Neurological examination was not related to TCD ($\chi^2 = 0.04$, $p = 0.84$), but was significantly related to EEG ($\chi^2 = 12.46$, $p = 0.008$), patients with actual CVA signs presenting more EEG abnormalities.

EEG

Of forty-eight patients undergoing EEG, seven presented pathological EEG (14.6%).

TCD

Out of the 32 patients examined with TCD, 12 had abnormal or conditional velocities (37.5%). Nine of the pathological velocities were identified in the ophthalmic artery, seven in the middle cerebral artery, three in the anterior cerebral artery, three in the basilar artery, and two in the distal internal carotid artery siphon. Half of the pathological velocities were identified in the right hemisphere (N = 11; left hemisphere, N = 10). Supplementary material E summarizes the TAMMX and peak systolic velocities for each patient on each artery.

Structural equation models

Five structural equation models were built to test the links between every bio-medical examination and the cognitive domains, each model controlling for the effects of age (Table 2, Figure 4). An additional model was built to consider the number of tests scores failed as dependent variable for each medical examination, controlling for the effects of age (Table 2, Figure 4). Results showed a significant effect of group for hematology and CVA signs. Patients

with severe anemia failed 1.4 more scores than patients with mild anemia ($p = 0.005$) and patients with CVA signs failed 2.2 more scores than patients without CVA signs ($p < 0.024$).

	Hb	HbF	Neurological examination (CVA signs)	EEG	TCD
Executive functions	-.22 **	.17 *	-.21 **	-.09	-.15
Attention	-.11	.16 *	-.08	-.29 **	.12
Memory	-.05	-.04	-.19 *	-.05	-.38 *
Motor skills	-.06	.15	-.37 **	-.17	.21
Number of cognitive tests failed	-.27 **	-.02	-.24 *	.18	.05

Table 2. Structural equation models testing the effect of every medical examination on the four cognitive domains, each model controlling for the effects of age. Additional model tests the effect of every bio-medical examination on the number of cognitive tests failed. Numbers represent β scores.

* Difference is significant at $p < 0.05$ level. ** Difference is significant at $p < 0.01$ level.

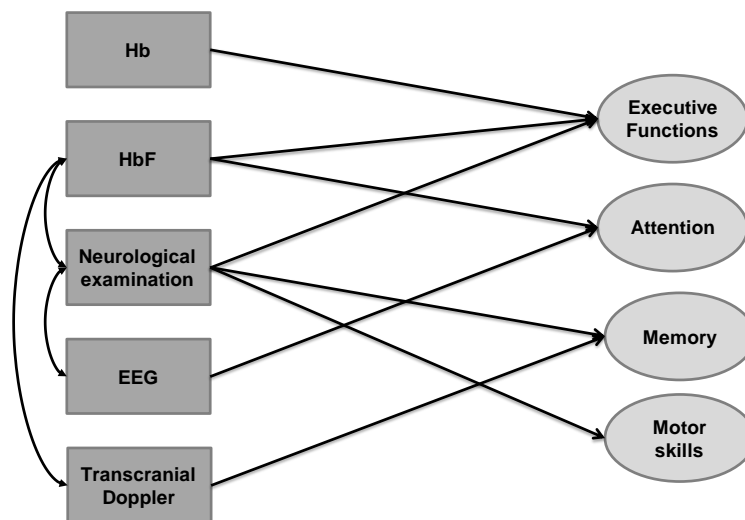


Figure 4. Schematic representation bringing together the results of the five structural models between the medical examinations and the four cognitive domains. Only significant associations are represented. Age effects and income were controlled in each model. Note that this figure does not represent the factors controlled and is only a summary diagram.

Discussion

Cameroon is a sub-Saharan country with a population of about 20 million inhabitants. The health-care system of the country is organized into the public, private and traditional sectors. There is no universal medical insurance coverage in Cameroon. Cameroon, like most developing countries is facing an epidemiologic transition with an increasing and recognized burden of chronic non-communicable diseases, some of which are of genetic origin.

To the best of our knowledge, the present study is the first exploring cognitive evaluation of SCD patients in sub-Saharan Africa. The unavailability of hydroxyurea and prophylactic transfusion regimen for Cameroonian patients offers an opportunity to report the evolution of SCD in a resource-poor country. Our results suggest that Cameroonian SCD patients present a high frequency of cognitive deficits: 37.5% of the sample had cognitive deficits, with 22.2% of the patients presenting severe cognitive deficits, a much higher prevalence than what is usually reported in resource-rich countries (Berkelhammer et al., 2007).

Our results highlight a specific vulnerability of attention and executive functions among SCD patients, while memory and motor skills were relatively preserved. An increase of the prevalence of cognitive deficits was observed among older patients, with almost half of the 17-20 years old patients presenting cognitive deficits. These findings are consistent with those of Kral and colleagues (2006). However, our results differ in that we specifically observed a decline in the evolution of the executive functions, while the other functions remain relatively stable throughout the years. The deficits in executive functioning predominantly appear in late childhood, thus sickle cell patients seem to have particular difficulties keeping up with the developmental pace of healthy teenagers on this cognitive domain.

The stagnation of executive functions might be related to hematological factors. Previous studies have shown that a low hematocrit level was an independent risk factor for cognitive deficiency (Kral et al., 2006). Our results however suggest that hematological level significantly predicted executive functioning, but not the other cognitive domains. Chronic hypoperfusion particularly affects blood distribution in the distal fields of the major arterial distributions in the brain (Pavlakakis, Prohovnik, Piomelli, & DeVivo, 1989), most silent infarcts occurring in the deep white

matter as a result of perfusion failure in the distal vasculature (el Gammal et al., 1986). As these cerebral regions subtend executive functioning (Tullberg et al., 2004), it might be related to the specific stagnation of executive functions observed in our study.

The cognitive deficits appeared predominantly in tasks demanding high cognitive resources. The performances' profile of the SCD patients on the Digit Span test illustrates this phenomenon: *Forward Span*, which taps less in executive functioning (or working memory), remained preserved even in older children. On the other hand, *Backward Span*, much more demanding in terms of cognitive resources, presented a manifest developmental plateau and was significantly impaired in older SCD children. An explanatory hypothesis might be the negative impact of the disease observed on the domain of attention. Indeed, SCD patient might have a limited pool of attentional resources, which is enough to perform simpler tasks but becomes insufficient when tasks demand more cognitive resources.

These findings provide clues for possible cognitive rehabilitation of SCD patients. The deficits found on executive functions and attention suggest that these cognitive domains should be the focus of cognitive rehabilitation. Enough attention should be paid to the amount of cognitive resources required to perform the rehabilitative tasks. Progressive variation of the cognitive cost of the tasks will help the patients in dealing with this factor. The fact that teenagers are most susceptible of presenting cognitive deficits is also of interest, as it shows that the rehabilitation should not only concern school-aged children. We plan to develop and evaluate the effectiveness of a program for cognitive rehabilitation of sickle cell patients presenting deficits in attention and executive functions. This work will be inspired from the programs developed in Uganda for executive functioning rehabilitation among children suffering cerebral malaria, which has similar pathophysiological mechanisms to sickle cell disease (Boivin & Giordani, 2009).

Fetal hemoglobin was found to be associated with less CVA signs and lower TCD. Fetal hemoglobin was a predictor of executive functioning and attention, patients with high fetal hemoglobin levels performing better in these two cognitive domains. These findings are not surprising, as interindividual variation in fetal hemoglobin levels is one of the main modifiers that contribute to the clinical heterogeneity observed in SCD patients (Steinberg, 1994).

The comparison of the results on neuropsychological and neurological examination underlines the importance of having routine neuropsychological examination for SCD patients: Among the 26 patients with cognitive deficits, only 6 presented sensory-motor signs of CVA. This indicates that a high proportion of SCD patients were diagnosed with a normal neurological examination even though they did have cognitive deficits. Whether or not these patients suffered a silent infarct, they would benefit from cognitive rehabilitation and school-based interventions. Patients presenting CVA signs failed significantly more cognitive tests and CVA signs were a significant predictor for the cognitive domains of memory, motor skills, and executive functioning.

The prevalence of pathological EEG was 14.6 %, similar to what is usually observed among sickle cell patients (12 to 14 %) (Liu, Gzesh, & Ballas, 1994). Analyses showed that EEG was a predictor of the performances on the domain of attention. Seizures are known to often herald stroke (Adams et al., 1994) and to be associated with silent infarction (Kinney et al., 1999), which are themselves most often related to deficits in attention and executive functioning. To our knowledge, this is the first study to relate EEG results to cognitive performances among SCD patients.

A high proportion (37.5%) of the patients who underwent TCD presented abnormal or conditional blood flow velocities. Whether neuropsychological test results correlate with TCD results remains an open question in the literature (Wang, 2007). Test per test analysis revealed that the pathological TCD group performed worse on 20 of the 25 cognitive indexes of the battery. Even if these differences did not reach statistical threshold, these results strongly suggest that cognitive performances are associated with TCD results. Our findings showed that TCD was a predictor of cognitive performances in the domain of memory, patients with pathological TCD performing worse on this domain. These findings support the results of Kral and colleagues (2006), who also found TCD data to be a predictor of verbal memory. Among all tests in our battery, the memory test mostly taps into language abilities (along with Verbal Fluency). It could be hypothesized that the memory deficits might be due to difficulties in language processing, as Sanchez and colleagues (2010) found an association between increased cerebral blood flow velocity and deficits in some aspects of language abilities in children with SCD.

The present study had some limitations. First, the cognitive battery did not cover all cognitive domains, lacking in particular an evaluation of general intellectual functioning. In this regard, efforts have to be made to produce normative data on psychometric tests in Cameroon. A second limitation in this study is the absence of MRI (financial inaccessibility). Without MRI, it is difficult to establish if patients suffered from CVA or silent infarcts, rendering assessment of sensitivity and specificity of our cognitive battery to detect cerebrovascular complications difficult.

This study shows that SCD patients in Cameroon present a high prevalence of cognitive deficits (37.5%), with a specific impairment of executive functions and attention. The impact of this additional challenge on the cognitive development and education of sickle cell children is yet to be evaluated and would increase the overall disease burden on the family and the health system of the country. This study further showed that neuropsychological assessment enables the detection of cognitive deficits that would otherwise not have been noticed and early detection provides a setting for possible cognitive rehabilitation and/or school-based interventions. Finally, we have shown that it is relatively easy to put in place neuropsychological examination which is cost-effective and quick to perform. Therefore, neuropsychology appears to be a very valuable tool in resource-limited contexts such as in sub-Saharan Africa.

Acknowledgments

Ethical approval was given by the National Ethical Committee Ministry of Public Health, Republic of Cameroon (N°033/CNE/DNM/07 on 23 April 2007) and the Geneva University Hospital Ethical Committee. This study was supported by the Swiss Commission for Research Partnerships with Developing Countries (KFPE), the Eagle Foundation and the Geneva University Hospitals.

References

- Adams, R. J., Kutlar, A., McKie, V., Carl, E., Nichols, F. T., Liu, J. C., et al.** (1994). Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. *Am J Hematol*, 45(4), 279-282.
- Armstrong, F. D., Thompson, R. J., Jr., Wang, W., Zimmerman, R., Pegelow, C. H., Miller, S., et al.** (1996). Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*, 97(6 Pt 1), 864-870.
- Berkelhammer, L. D., Williamson, A. L., Sanford, S. D., Dirksen, C. L., Sharp, W. G., Margulies, A. S., et al.** (2007). Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease: a review of the literature. *Child Neuropsychol*, 13(2), 120-131.
- Boivin, M. J., & Giordani, B.** (2009). Neuropsychological assessment of African children: evidence for a universal brain/behavior omnibus within a coconstructivist paradigm. *Prog Brain Res*, 178, 113-135.
- Bunn, H. F.** (1997). Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*, 337(11), 762-769.
- el Gammal, T., Adams, R. J., Nichols, F. T., McKie, V., Milner, P., McKie, K., et al.** (1986). MR and CT investigation of cerebrovascular disease in sickle cell patients. *AJNR Am J Neuroradiol*, 7(6), 1043-1049.
- Gold, J. I., Johnson, C. B., Treadwell, M. J., Hans, N., & Vichinsky, E.** (2008). Detection and assessment of stroke in patients with sickle cell disease: neuropsychological functioning and magnetic resonance imaging. *Pediatr Hematol Oncol*, 25(5), 409-421.
- King, A. A., DeBaun, M. R., & White, D. A.** (2008). Need for cognitive rehabilitation for children with sickle cell disease and strokes. *Expert Rev Neurother*, 8(2), 291-296.
- Kinney, T. R., Sleeper, L. A., Wang, W. C., Zimmerman, R. A., Pegelow, C. H., Ohene-Frempong, K., et al.** (1999). Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*, 103(3), 640-645.
- Kral, M. C., Brown, R. T., Connelly, M., Cure, J. K., Besenski, N., Jackson, S. M., et al.** (2006). Radiographic predictors of neurocognitive functioning in pediatric Sickle Cell disease. *J Child Neurol*, 21(1), 37-44.
- Liu, J. E., Gzesh, D. J., & Ballas, S. K.** (1994). The spectrum of epilepsy in sickle cell anemia. *J Neurol Sci*, 123(1-2), 6-10.
- Miller, S. T., Macklin, E. A., Pegelow, C. H., Kinney, T. R., Sleeper, L. A., Bello, J. A., et al.** (2001). Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*, 139(3), 385-390.
- Moser, F. G., Miller, S. T., Bello, J. A., Pegelow, C. H., Zimmerman, R. A., Wang, W. C., et al.** (1996). The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 17(5), 965-972.
- Nichols, F. T., Jones, A. M., & Adams, R. J.** (2001). Stroke prevention in sickle cell disease (STOP) study guidelines for transcranial Doppler testing. *J Neuroimaging*, 11(4), 354-362.

- Njamshi, A. K., Mbong, E. N., Wonkam, A., Ongolo-Zogo, P., Djientcheu, V. D., Sunjoh, F. L., et al.** (2006). The epidemiology of stroke in sickle cell patients in Yaounde, Cameroon. *J Neurol Sci*, 250(1-2), 79-84.
- Obama, M. T., Dongmo, L., Nkemayim, C., Mbede, J., & Hagbe, P.** (1994). Stroke in children in Yaounde, Cameroon. *Indian Pediatr*, 31(7), 791-795.
- Ohene-Frempong, K., Weiner, S. J., Sleeper, L. A., Miller, S. T., Embury, S., Moohr, J. W., et al.** (1998). Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*, 91(1), 288-294.
- Pavlakakis, S. G., Prohovnik, I., Piomelli, S., & DeVivo, D. C.** (1989). Neurologic complications of sickle cell disease. *Adv Pediatr*, 36, 247-276.
- Pegelow, C. H., Macklin, E. A., Moser, F. G., Wang, W. C., Bello, J. A., Miller, S. T., et al.** (2002). Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood*, 99(8), 3014-3018.
- Powars, D. R.** (2000). Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*, 108(4), 666-678.
- Ruffieux, N., Njamshi, A. K., Mayer, E., Sztajzel, R., Eta, S. C., Doh, R. F., et al.** (2009). Neuropsychology in Cameroon: First Normative Data for Cognitive Tests Among School-Aged Children. *Child Neuropsychol*, 1-19.
- Sanchez, C. E., Schatz, J., & Roberts, C. W.** (2010). Cerebral blood flow velocity and language functioning in pediatric sickle cell disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 1-9.
- Steinberg, M. H.** (1994). Sickle cell anemia and fetal hemoglobin. *Am J Med Sci*, 308(5), 259-265.
- Steinberg, M. H., & Rodgers, G. P.** (2001). Pathophysiology of sickle cell disease: role of cellular and genetic modifiers. *Semin Hematol*, 38(4), 299-306.
- Tullberg, M., Fletcher, E., DeCarli, C., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D. J., et al.** (2004). White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*, 63(2), 246-253.
- Wang, W. C.** (2007). Central nervous system complications of sickle cell disease in children: an overview. *Child Neuropsychol*, 13(2), 103-119.
- Weatherall, D. J., & Clegg, J. B.** (2001). Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*, 79(8), 704-712.
- White, D. A., Moinuddin, A., McKinstry, R. C., Noetzel, M., Armstrong, M., & DeBaun, M.** (2006). Cognitive screening for silent cerebral infarction in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28(3), 166-169.
- Yerys, B. E., White, D. A., Salorio, C. F., McKinstry, R., Moinuddin, A., & DeBaun, M.** (2003). Memory strategy training in children with cerebral infarcts related to sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*, 25(6), 495-498.

5.4. Article 4

Cet article a été soumis pour publication dans le livre édité par Michel Boivin et Bruno Giordani: *Neuropsychology of Children in Africa: Risk and Resilience within a Co-Constructivist Paradigm*. Ce livre est actuellement en cours d'édition.

NEUROPSYCHOLOGY OF CHILDREN IN AFRICA : RISK AND RESILIENCE WITHIN A CO-CONSTRUCTIVIST PARADIGM

Editors: Michael J. Boivin & Bruno Giordani

The neuropsychology of sickle cell disease in West African children.

Nicolas Ruffieux & Claude-Alain Hauert
Department of Psychology, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Introduction : Measuring cognitive functioning in normal or sickle cell disease Cameroonian children

This chapter turns to the evaluation of cognitive deficits in sickle cell disease (SCD) children in Cameroon. With rates of trait carriers ranging from 8 to 34 % (Weatherall & Clegg, 2001) and a homozygous prevalence of about 2 %, this genetic disease is a major public health problem in Cameroon. In Yaoundé, the capital, there are at least 40,000 people suffering from this disease and the country has developed a national medical testing program for sickle cell disease (Ministry-of-Public-Health, 2005).

Among other complications, SCD is the main etiological factor of stroke in children, accounting for nearly a third of stroke cases (Obama, Dongmo, Nkemayim, et al., 1994). Stroke prevalence was reported to be 6-7 % in a sample of Cameroonian SCD patients and a sickle cell stroke detection and prevention project using transcranial Doppler (TCD) has been initiated in the Yaoundé Central Hospital since several years (Njamnshi, Mbong, Wonkam, et al., 2006).

Cerebrovascular complications constitute one of the main causes of mortality for SCD patients or are responsible for persistent neurological and/or neuropsychological deficits. Even more frequent are the ‘silent’ infarctions, which are difficult to detect with a standard neurological examination and are associated with neuropsychological deficits (Berkelhammer, Williamson, Sanford, et al., 2007). The high recurrence probability of cerebrovascular accidents calls for early detection and adapted medical intervention (e.g. blood transfusion, hydroxyurea). As CT scanner, MRI or TCD are inaccessible to most patients in Sub-Saharan Africa, neuropsychological examination may represent a valuable means of detecting cognitive deficits indicating a possible brain effect. A quick and cost-effective cognitive screening can be indicative of the potential urgency of medical intervention and could lead to specific and efficient cognitive rehabilitation (Yerys, White, Salorio, et al., 2003) or school-based interventions (King, DeBaun, & White, 2008).

In Yaoundé, the program of neuropsychological evaluation we developed was first established in a perspective of prevention, with the aim to identify SCD children who should benefit from cognitive remediation. At the same time, we also investigated the role of biological markers associated with this illness: anemia, fetal hemoglobin, history of cerebrovascular accidents, electroencephalography and TCD (Ruffieux, Njamnshi, Wonkam, et al., submitted). The rationale for this aspect of our action is based on the assumption that even subtle cognitive impairments in children suffering from SCD constitute relevant

clinical signs, when associated to biological ones, of actual or future cerebral sufferings. In the long run, we plan to propose rehabilitation programs of cognitive functioning in SCD children presenting cognitive deficits.

Thereby, for multiple medical, demographical, socio-educative and psychological reasons, the evaluation of cognitive functioning could play a major role in the health management of SCD in children in a developing country like Cameroon. In such a context, the classical main issue we face is how to assess cognitive functioning in a cultural environment which has no tradition, no tools, no reliable means to do it? In a first step, for practical and economical reasons, one cannot imagine another way to tackle this question than using western-based tools. A priori, none of these tools was however conceived for such a use. As a consequence, the strategy we initially adopted consisted in selecting a set of tests targeting at cognitive functions known to be affected by SCD in Western populations, namely executive, attentional, mnemonic and visuo-motor functions (Berkelhammer et al., 2007). This selection obeyed to a priori subjective concrete criteria such as minimizing the importance of language dimensions, which can be dramatically different between, say, France and Cameroon, and minimizing the importance of technology, the fate of computers being inevitably to crash.

The second step consisted in establishing the norms of performances for these tests in a healthy Cameroonian population (Ruffieux, Njamnshi, Mayer, et al., 2009). Once these norms established, given that the measurement tools have not been originally elaborated to assess people of a non Western culture, we conformed to the following simple principles: any difference between the results of the two reference populations (Western and Cameroonian norms), be it positive or negative, likely indicates a cultural influence; reciprocally, an absence of difference can be considered as the expression of a similarity in cognitive functioning across the two cultures.

In the following lines, these principles are briefly discussed at a theoretical level. The discussion will resume after the results have been analyzed, by means of a factorial approach, and through the comparison with the Western results.

Li (2003), Park and Huang (2010) and Boivin and Giordani (2009) provided relevant and complementary theoretical frameworks in which our position can be defended. 'Plasticity' appears here as the keyword, in that brain-cognition relationships are considered as dependent, on the one hand, on a biological/genetic determinism and, on the other hand, on some functional and structural plasticity related to experiences. As stated by Li (2003):

“(...) the brain offers the necessary biophysical reality for individual cognition and action; it alone, however, is not sufficient to engender the mind or behavior. On the mind-brain continuum, the individual mind is the expression emerging from the personalized brain (...). The very processes for personalizing the biological faculty of the mind take place throughout life span development in environmental and sociocultural contexts, which entail intimate dynamical exchanges between nature and nurture.”

In other words, the plasticity related to various aspects of a given cultural environment allows the emergence of an original cognitive phenotype for this culture, and the plasticity related to individual experiences creates an original individual cognitive phenotype.

However, this cultural and individual plasticity is not absolute and expresses inside two sets of constraints: evident biological-genotypic constraints and physical constraints imposed by the external world. Obviously, a great amount of the dimensions of the world the child has to experiment during his/her development are universal and permanent. This is the case for many dimensions of the physical environment (for example, the effect of gravity on mass is permanent and invariant everywhere). Besides, it is possible to present the work that Piaget devoted to cognitive development in that light, as the chronicle of the child's progressive understanding of various physical invariants of the world (Piaget & Inhelder, 1941). Several cross-cultural studies have provided empirical arguments in favor of the universality of the stages through which the child progressively masters these physical invariants (Dasen & Heron, 1981). Yet, some dimensions of the physical environment, mainly the tools, and, of course, the majority of dimensions of the social environment are culturally specific. As a consequence, Li considers that the cognitive development is ‘co-tuned’ by biology and culturally situated experience. More, she considers that biology and culture influence each other through the behavior itself, in ontogeny as well as in phylogeny. This author refers here to a complex process she calls “*biocultural co-construction of brain, mind and behavior*”:

“(...) culture (...) is not only the passive product of socially inherited resources of human civilizations such as tools, technology, language, knowledge, art, customs, values, and beliefs that are accumulated over the past. Rather, it is the “co-generator” of culture-gene co-evolution during human phylogeny in the long run and together with behavioral, cognitive, and neurobiological mechanisms, it is the active “coproducer” of behavioral, cognitive, and neurobiological development (...).”

Park and Huang (2010) have provided substantial analyses of many works in neuroscience or in cultural psychology interested in the scenario of behavioral and/or neural plasticity related to experience (taxi drivers, postal workers, athletes, musicians,..., show brain structural modifications produced by their professional habits, when compared with non specialized people). As far as culture is concerned, these authors note that:

“(...) sustained exposure to a set of cultural experiences and behavioral practices will affect neural structure and function. The burgeoning field of cultural psychology has provided innumerable demonstrations that there are subtle differences in the way individuals process information—differences that appear to be a product of cultural experiences. (...) According [for example] to Nisbett et al. (2001), Westerners, due to the individualistic, self-based focus of their culture, have a tendency to process central objects and organize information via rules and categories. In contrast, East Asians, based on their collectivist culture, tend to view themselves as part of a larger whole, resulting in a holistic information-processing bias in which object and contextual information are jointly encoded and in which relational information is prioritized over categorical information.”

This constitutes a point of high interest when assessing the cognitive functioning of people in a culture definitely different from a reference one. It means that it is a priori extremely tricky to investigate a cognitive phenotype with evaluative tools conceived for a different cognitive phenotype. In such practices, the second key word should thus be ‘prudence’.

Facing this problem, and in explicit reference to Li’s biocultural co-constructivist conception, Boivin and Giordani (2009) question their practice of cognitive evaluation in African children with cerebral malaria and HIV. They propose the existence of an interface they call ‘*brain/behavior omnibus*’, considered as universal across culture, ensuring the interplay between biological and cultural influences through which cognition emerges. To support the idea of a universal brain/behavior omnibus, these authors compare the patterns of results collected in the cognitive assessment of African and American children suffering from similar diseases. They consider that robust cross-cultural brain/behavior consistencies in these results are the manifestation of the omnibus. Interestingly, consistencies are found in attentional and executive functioning, as well as in working memory, possibly reflecting the existence of a universal foundation for fluid cognitive processes.

In conclusion, we believe that the neuropsychological evaluation of the African child is possible provided that the performance is assessed in reference to local norms. Secondly, since we possess African data for healthy or SCD children, we can compare them to data collected with the same tests in American or

European comparable populations, in the perspective of Boivin and Giardino's omnibus model. That's what we intend to do in what follows.

Adaptation of western cognitive tests to the African socio-cultural context

As mentioned above, there is an evident lack of normative data for cognitive tests adapted to the African socio-cultural context. African children are exposed to many diseases and acute environmental factors that can result in more or less serious cognitive sequelae. Yet, relatively few efforts have been made to create normative databases for psychological and neuropsychological tests in African countries (Boone, Victor, Wen, et al., 2007; Uzzel, Pontón, & Ardila, 2007).

Consequently, to complete our project we began by adapting 12 neuropsychological tests, primarily directed towards the evaluation of attentional and executive functions, to the Cameroonian socio-cultural context (Ruffieux, Njamnshi, Mayer, et al., 2009). These tests were already validated and of current practice in child neuropsychology in Western countries. Additionally, they were selected according to several criteria aiming at improving their adaptability to Cameroonian children, emphasizing the simplicity of the material, the relative brevity (<1h30) of their administration, the limited need of language competences, and the possibility to use them across a large span of age. The selected tests cover the major executive domains according to Miyake, Friedman, Emerson et al. (2000) or Lehto, Juujärvi, Kooistra et al. (2003), namely selective attention (Bells Cancellation Task, Continuous Performance Test - CPT), mental flexibility (Color Trails, Semantic and Phonemic Verbal Fluency), working memory (Forward and Backward Digit Span from WISC-IV, Letter-Number Sequencing from WISC-IV, Hand Movements from K-ABC, Coding B from WISC-IV) and planning (Hand Movements, Purdue Pegboard Dexterity Test). We also considered a test of verbal learning (California Verbal Learning Test for Children – CVLT-C), and the test of Block Design from WISC-IV which have shown a sensibility to SCD and to silent brain infarction according to White, Moinuddin, McKinstry et al. (2006). Note in the same line that the Purdue Pegboard Dexterity Test and CPT tests have also demonstrated a sensibility to SCD (Schatz, Finke, Kellett, et al., 2002); they were also selected for this reason. Finally, the content of the CVLT-C has been modified, introducing words frequently used in Cameroon.

The instructions of the tests were adapted to the Cameroonian children population through a pilot study and close collaboration with local psychologists. Always in order to adapt our battery at best and to reduce the possible effects of cultural biases, the number of learning trials was increased for some tests.

The tests used in our battery, as well as the condition in which this battery was applied, call for some critical commentaries. First, we clearly faced with the difficulty of identifying tests that can be used across a wide age span, including children and adolescents. It might be preferable in future to establish two different batteries, one for children from 6 to 10 years and another for the older subjects. Second, several dimensions of the cognition were not considered. The battery did not include a test assessing visuospatial working memory, nor tests assessing general intelligence and basic instrumental functions, such as advocated by Schatz and Roberts (2005) or King, White, McKinstry et al. (2007). Third, we chose to include the computerized CPT test which seemed particularly appropriate for our problem. Although the results confirm that the test is sensitive to SCD, we can estimate that the inclusion of a computerized tool in our study was a mistake, given the many technical problems encountered (power failures, software problems, data loss, computer viruses). Finally, Ardila (2005) showed that a crucial factor in lowering potential cross-cultural bias is to reduce the distance between the examiner and the participants, in other words by ensuring the cooperation of local examiner. From this point of view, the fact that one among the five examiners who collected the data was a white man may have caused a bias.

The battery a priori assessed four domains of cognitive functioning (executive functions, attention, memory, and motor skills). Normative data were collected on 125 healthy Cameroonian children. We paid special attention to the composition of this control group of healthy participants. All children were native speakers of French or secondary educated; they lived in an urban area and attended to public schools of socio-economic medium-low to avoid a bias toward "too good" performance in this control group.

As developed earlier, to evaluate if our tests were cross-culturally adapted, we stuck to the general principle that any difference between the performances of the two reference normal populations indicated a cultural influence. This was the case for two tests that were originally included in the cognitive battery: the Block Design test and the Verbal Phonemic Fluency test. These two tests had to be excluded of the clinical study because of high interindividual variability of results and strong floor effects.

The Block Design test was particularly important for the general aim of our ongoing research project, as it has been shown to be very sensitive to cognitive deficits after silent infarcts among children suffering from SCD (White et al., 2006). The cultural adaptation of this test previously led to difficulties (Skuy, Taylor, O'Carroll, et al., 2000; Ardila & Moreno, 2001; Rosselli & Ardila, 2003; Holding, Taylor, Kazungu, et al. 2004), generally explained by the unfamiliarity of the material in populations from the

developing world. Thus we had anticipated the cultural effect by increasing the time to familiarize with the material and the number of learning trials. Nevertheless, the cultural effect persisted. An interesting solution that might have led to better results is Sternberg's dynamic testing approach (2004), which is more sensitive and consistent in characterizing cognitive ability across cultures. Dynamic testing consists in measuring active learning ability across teaching sessions on a cognitive test. In this approach, rather than a static assessment at a single time, the child receives feed-back on his performances during the assessment and is taught how to improve his performance. The improvements of the child in the subsequent assessment sessions provide an indication of his capacity to adapt, learn, and progress from a feedback and learning environment (Sternberg & Grigorenko, 2002). This testing approach is particularly interesting in cross-cultural settings, as it is less influenced by cultural biases.

We believed that applying the dynamic testing approach with the Block Design test would have been more sensitive to detect cognitive deficits among SCD Cameroonian children. Using this paradigm in Tanzania with a test presenting similar cultural potential bias (Raven's Progressive Matrices), Sternberg and Grigorenko (2002) showed that the dynamic testing was more sensitive than static assessment to the impact of brain/behavior risk factors related to poverty and health for Tanzanian children.

The performances of the Cameroonian children on the Block Design test indicate that younger children (6 to 9 years old) have particular difficulties with the test, with a strong floor effect and a sudden increase of performance after nine years old. This could be explained by the fact that older children adapt more easily to the unusual material of the test than younger children who might be mentally 'blocked' because of the unfamiliar material.

Second, the Verbal Phonemic Fluency test produced major difficulties, particularly accentuated in young Cameroonian children, contrarily to the Verbal Semantic Fluency test. The very fact that the phonemic condition is more difficult than the semantic one is well documented in the literature (see for example Reis & Castro-Caldas, 1997) but the mean performances for the phonemic condition are extremely low in Cameroonian children. A priori, semantic fluency involves the activation of mental representations of concrete elements while phonemic fluency involves the implementation of more abstract processes that are likely not trained nor favored in Cameroonian schools or culture. Interestingly, the performances of Cameroonian children at the phonological fluency are very low until the age of 12-13 years, when they enter high school. At the time of this transition, the performance rather abruptly increases. In American children, Gaddes and Crockett (1975) showed that such a sudden increase in phonemic fluency performance is also observed but much earlier, between the ages of 6 and 8. It is thus highly probable that

the teaching methods promote the development of these skills at different ages depending on the country considered.

Brain omnibus thesis evidences from factorial analysis

Do the tests measure the same cognitive processes in different cultures? As emphasized in the introduction, this issue is fundamental. A good way to tackle it is to realize separate factorial analyses on the data collected in both culture and to compare the factorial structure emerging in each culture. An exploratory factor analysis conducted on all indices of the cognitive battery used in Cameroon showed a division of the tests in a four factors model that is very consistent with the expected measures of the tests. The first factor of this analysis, labeled *executive functions*, had by far the highest Eigenvalue and regroups tests that all tap in different types of executive functioning (shifting, inhibition, updating-working memory). This factor is probably close to Spearman's general intelligence factor that underlies the performances to all cognitive tests.

Table 1. Factor loadings from factor analysis on cognitive indices of attention and executive domains (only factor loadings above 0.35 are reported). CT: Color Trails; CPT: Continuous Performance Task.

	Factors		
	Working memory-Fluency	Speed-Vigilance	Inhibition
BlockDesign	.917		
Phonetic Verbal Fluency	.807		
LetterNumber Sequencing	.804		
DigitSpan_Backward	.786		
CT2 Time	-.776		
Semantic Verbal Fluency	.713		
Hand Movements	.712		
Coding	.707		
CT1 Time	-.657		
DigitSpan Forward	.544		
Bells Omissions	-.397		
CPT Standard Deviation		.951	
CPT Reaction Time		.905	
CPT Omissions		.706	
CPT Commissions			.783
CPT Perseverations			.580

Note. The three-factor solution accounted for 54% of total variance. Extraction method Maximum likelihood. Rotation method Promax.

The question of the structure (unity versus diversity) of executive functions remaining open in the literature, we performed an exploratory factorial analysis on the indices of the factors *executive functions* and *attention*. This analysis showed a model with three factors *working memory-fluency*, *speed-vigilance* and *inhibition* (Table 1). This structure corresponds to the ‘Western’ dualist conception of executive functions, where inhibition and working memory constitute the central components of executive functions (Roberts & Pennington, 1996). The factor *speed-vigilance* is a more basic component of cognition and should not be included in the executive functions domain (Brocki & Bohlin, 2004).

The tests indices included in this supplementary factorial analysis are similar to those used by Brocki and Bohlin (*ibid*) among Swedish children aged 6 to 13 years old. Interestingly, these authors found a very similar factorial structure (Table 2), with three factors representing the same tests as in our model. This comparison suggests that cognitive assessments used in different cultural contexts regroup in the same factorial structure, indicating that these tests are apprehended in a similar way by the children in Cameroon and in Sweden.

The results of these factorial analyses represent an interesting indication for the construct validity of the battery in the Cameroonian cultural context, as they suggest that the tests measure the same concepts as in Western culture. Furthermore, these analyses provide strong arguments for the brain omnibus theory.

Table 2. Factorial analysis performed on cognitive tests among 92 Swedish children. CPT = Continuous Performance Test; RT = reaction time; COWAT = controlled oral word association test; Stroop = color/word version. From Brocki & Bohlin (2004).

	Factors		
	Disinhibition	Speed/ Arousal	WM/ Fluency
CPT disinhibition	.87		
CPT impulsivity	.80		
CPT inattentive impulsivity	.63		
Go/no-go commission	.38		
Go/no-go RT		.80	
CPT RT		.73	
CPT omissions		.39	
Go/no-go omissions		.38	
Digit span forward			.49
Verbal fluency (COWAT)			.48
Digit span backward			.40
Hand movements			.40
Stroop			-.41
Time reproduction			-.43

Brain/behavior omnibus evidences from cognitive deficits among children suffering from SCD in Cameroon

Boivin and Giordani (2009) suggested that American SCD patients and African cerebral malaria (CM) patients have similar cognitive deficits because these two diseases have similar neurophysiological effects. Thus similar brain/behavior relationships are found for two diseases in entirely different cultural contexts when the effect of cultural differences is controlled. The cross-cultural consistency of deficit profiles for sickle cell disease and cerebral malaria provides evidences for a brain/behavior omnibus subtending universal cognition.

Supplementary data offer the opportunity to compare the cognitive effects of a single disease (i.e. SCD) in two entirely different cultures. Actually, ninety-six Cameroonian SCD patients aged 6 to 24 years were assessed using the cognitive battery described previously. Results showed that Cameroonian SCD patients present a high frequency of cognitive deficits, with 37.5 % of the sample presenting marked cognitive deficits, a much higher prevalence than what is usually reported in resource-rich countries (Berkelhammer et al., 2007; Schatz, Brown, Pascual, et al. 2001). We investigated the effects of the disease on executive functions, attention, memory and motor skills by means of a structural equation model, after controlling for age evolution (Figure 1). Results showed a significant effect of the disease on executive functions and attention, but not on memory and motor skills. Sickle cell patients had worse performances than controls on attention and executive functions, after controlling for the effects of age. Furthermore, a significant negative effect of SCD was found on the cognitive domains of executive functions and attention, whereas SCD patients performed as well as controls on memory and motor skills tests.

These findings are very consistent with what has been reported among American SCD patients. In their review of literature, Berkelhammer and colleagues (2007) found executive and attention deficits in 11 of the 13 studies reviewed, suggesting that attention and executive functions are particularly vulnerable in sickle cell patients. In our study, patients who did not present with cerebral vascular accident also showed specific deficits in attention and executive functions. These findings corroborate the assumption that attention processes are very sensitive to even milder forms of brain injury, but we propose to extend this assumption to the processes of executive functions.

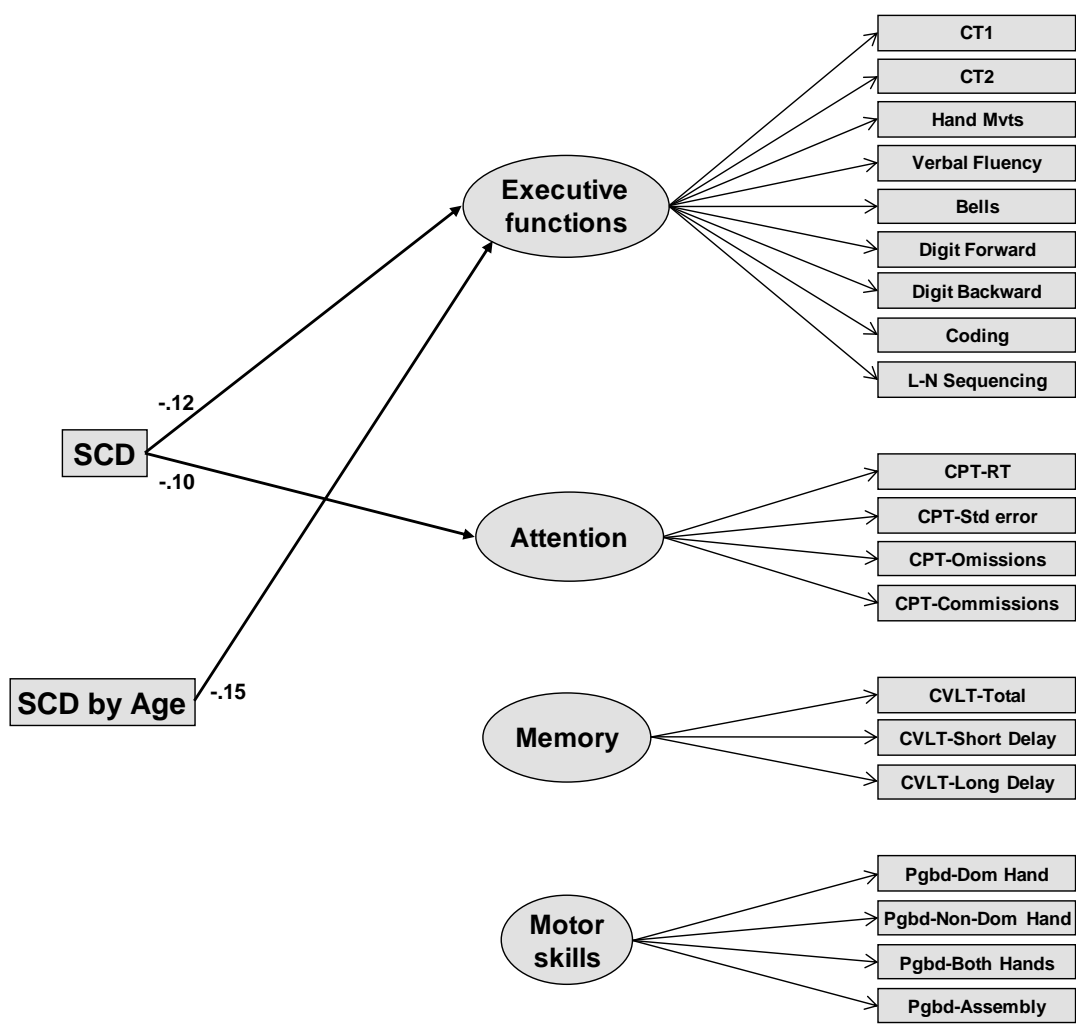


Figure 1. Structural equation model testing the effects of the disease, age, age square and the interaction between disease and age on four latent constructs. Only significant path coefficients are presented. Directs effects of age are not considered; they are all significant and positively associated with cognitive performances. Numbers represent β scores. CT: color trail; CPT: Continuous performance test; CVLT: California verbal learning test; Pgbd: Purdue Pegboard; Dom hand: dominant hand. Figure extracted from Ruffieux et al. (submitted).

In addition, our results indicate that cognitive deficits tend to increase with age among SCD patients. An increase of the prevalence of cognitive deficits was observed among older Cameroonian patients, with almost half of the 17-20 years old patients presenting cognitive deficits while the prevalence of such cognitive deficits among children aged 6-16 years old was below 20%. The increase of cognitive deficits with age has also been reported among American SCD children (Kral, Brown, Connelly, et al., 2006). We specifically observed a decline in the evolution of the executive functions, while the other functions

remain relatively stable throughout the years. The specific decline of executive functions is likely to be associated with chronic brain hypoperfusion (the hematological level significantly predicted executive functioning, but not the other cognitive domains) and the accumulation of silent/overt infarcts.

These results demonstrate that SCD patients in Cameroon have very similar cognitive deficits profiles and developmental trends as SCD patients in USA. Using a more direct comparison, these findings strengthen the hypothesis of Boivin and Giordani (2009) for a common cognitive foundational platform across cultures and a universal brain/behavior relationship in developing children.

Unified model of the principle mechanisms leading to cognitive deficits in SCD

In light of these results, we propose a unified model describing the principal mechanisms leading to cognitive deficits in SCD (Figure 2).

In this model, two major mechanisms explain the cognitive deficits in SCD anemia and vaso-occlusive crisis characteristic of this disease. Chronic anemia results in lower brain oxygenation, leading to possible chronic brain hypoxia. Chronic anemia may have two types of consequences on cognitive performances: an indirect effect related to fatigue and a direct effect related to chronic cerebral hypoxia. These two effects may cause cognitive deficits in the domains that are most vulnerable to slight lowering of cognitive resources: executive functions and attention⁵. Secondly, brain vaso-occlusion can engender CVA and/or silent infarcts. CVA generally compromise cerebral cortex and/or white matter, whereas silent infarcts are usually confined to the deep white matter of the frontal, parietal, and temporal lobes (Moser, Miller, Bello, et al., 1996). Consequently, silent infarcts mostly cause subtle cognitive deficits in the areas of attention and executive functions, while CVA may alter more significantly general intelligence. Anemia and CVA/silent infarcts are likely to sum up throughout the child's development, causing an increase of cognitive deficits with age (represented by the full arrow on Figure 2).

⁵ Anemia has also been associated with lower general IQ in SCD (Bernaudin, Verlhac, Freard et al., 2000 ; Steen, Miles, Helton, et al., 2003), but this bowing is slight and we hypothesize that it results from the lowering of executive functions and attention.

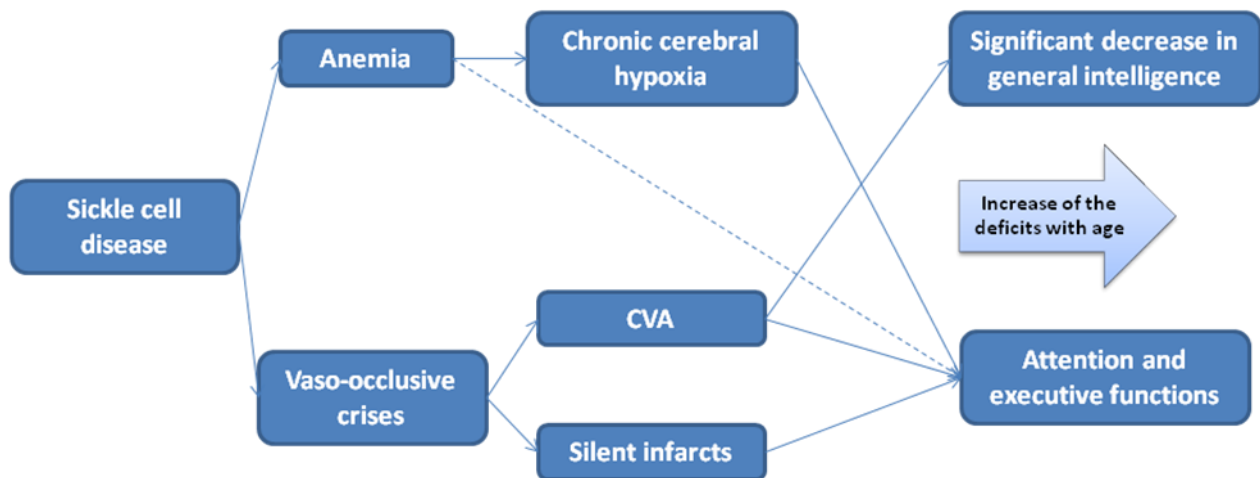


Figure 2. Principal mechanisms related to cognitive deficits in SCD. Dotted arrow shows the indirect effect of fatigue on cognitive function; the increase of cognitive deficits with age is represented by the full arrow.

Unified model to deal with cerebro-vascular and cognitive risks among SCD patients

Finally, the role of neuropsychological evaluation for SCD patients needs to be clarified. We propose a unified model to deal with the risk of cognitive deficits among SCD patients (Figure 3). The objective of this model is to provide guidelines to the clinician neuropsychologist regarding the content of the cognitive examination. Should the neuropsychologist focus his examination on the evaluation of attention and executive functions, which are most vulnerable among SCD patients, or should he perform a ‘full’ examination of cognition? The model is designed to be applicable to resource-rich countries, where recent brain imaging technology is available, and to resource-poor countries where the access to these technologies is limited.

The patient’s clinical history will first orient the neuropsychological examination. If a patient presents with a history of CVA or if brain imaging showed a silent infarct (A), a full neuropsychological examination should be performed. A detailed investigation of the cognitive profile of the patient will allow determining if a specific neuropsychological rehabilitation (Yerys et al., 2003) and/or a school-based intervention (King, DeBaun, & White, 2008) are indicated. If the neuropsychological examination is normal, a one-year follow-up exam should be considered as the recurrence risk of CVA is particularly high among SCD patients.

If the patient does not present with a history of CVA or silent infarcts, the presence of school difficulties (or specific work difficulties for adults) indicates the need for a full cognitive examination (B). School difficulties may result from cognitive dysfunction. Indeed, MRI should be performed, as poor school performance in SCD is one indicator of silent infarcts (Schatz, Brown, Pascual et al., 2001).

If the patient has no history of cerebro-vascular complications and presents no school difficulties (C), the neuropsychological examination should be focused on the evaluation of attention and executive functions, looking for potential deficits that have not (yet) had school repercussions. If the patient presents attention and/or executive deficits, MRI should be performed to ensure the absence of silent lesions. If the examination is normal, a two-year follow-up should be considered.

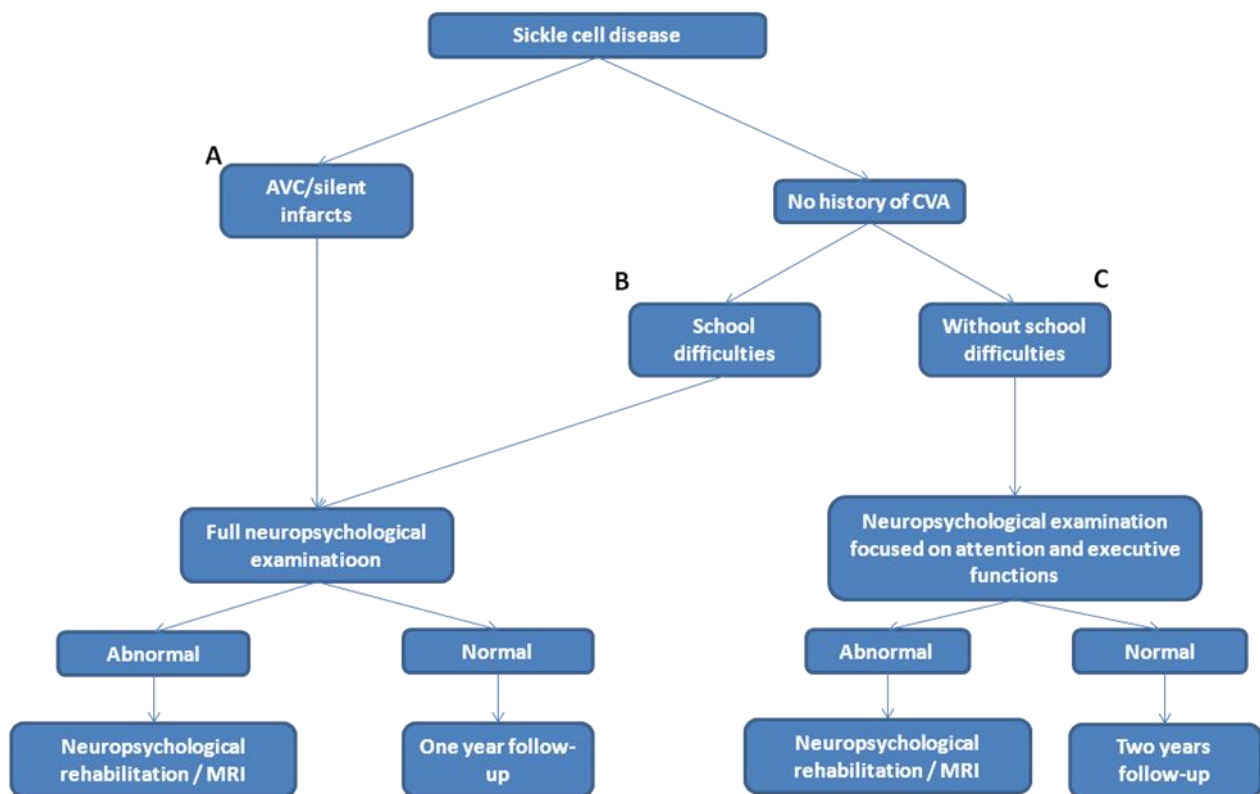


Figure 3. Unified model for the neuropsychological evaluation of SCD children.

The importance of the neuropsychological follow-up of SCD patients should be highlighted. The neuropsychological follow-up of SCD patients over a long period of time allows detecting eventual drops

in cognitive performances, which may result from undetected silent infarcts. In this context, repeated neuropsychological assessment should be considered at a minimum two years for SCD patients. This is particularly true in resource-poor countries, where brain MRI and transcranial Doppler are not easily accessible. Neuropsychological evaluation is an effective tool for the identification of children with silent cerebral infarct. The study of DeBaun, Schatz, Siegel, et al. (1998) has shown that measures from the attention and executive domains were the most useful for identifying children with silent cerebral infarct. In their study, using a battery containing measures of attention/executive, spatial, language, memory, and motor functioning, the Test of Variables of Attention was the most robust measure and yielded a sensitivity rate of 86% and a specificity rate of 81% in identifying silent infarcts, and a sensitivity rate of 95% in identifying overt stroke. Unfortunately, very few studies have addressed this question since then and these results have not been reproduced on a large cohort of SCD patients. There is an essential need to prove the sensitivity/specificity of cognitive examination for the detection of silent infarcts, as it would be a cost-effective tool to implement in resource-poor countries.

Conclusions

Sickle cell disease is a major public health issue in West Africa. Patients suffering from this genetic disease are at risks of presenting cognitive deficits related to cerebro-vascular complications. Surprisingly, the studies presented in this chapter are the first exploring cognitive evaluation of SCD patients in sub-Saharan Africa.

Using cognitive tests adapted to the socio-cultural context and local normative data, our work in Cameroon showed that SCD patients present a high frequency of cognitive deficits, with executive functions and attention being particularly vulnerable.

Our experience with the adaptation of Western cognitive tests to a different socio-cultural context calls for great prudence: the performances on each test should be carefully analyzed and the use of different testing techniques, such as Sternberg's dynamic testing, should be considered for tests where strong cross-cultural bias can be anticipated.

Furthermore, our results provide support to the brain/behavior omnibus concept developed by Boivin et al. (2009). First, factorial analyses suggest that the cognitive tests measure the same concepts as in Western culture. Secondly, SCD patients in Cameroon show very similar cognitive deficits profiles and

developmental trends as SCD patients in Western countries. Consequently, we propose in this chapter a unified model explaining the principal mechanisms to cognitive deficits in SCD and a unified model to deal with cerebro-vascular and cognitive risks among SCD patients.

These results are also important for the follow-up of these patients. If same diseases produce similar cognitive deficits in different cultures, it suggests that cognitive rehabilitation tools developed in resource-rich countries, if properly adapted, can be used in developing countries.

In conclusion, we believe that the evaluation of cognitive functioning could play a major role in the health management of SCD in a developing country like Cameroon. Moreover, the development of neuropsychology in Sub-Saharan Africa is crucial, as African children are exposed to many diseases and environmental factors that can result in cognitive deficits.

References

- Ardila, A. (2005). Cultural values underlying psychometric cognitive testing. *Neuropsychological Review*, 15(4), 185-195.
- Ardila, A., & Moreno, S. (2001). Neuropsychological test performance in Aruaco Indians: An exploratory study. *Journal of International Neuropsychological Society*, 7(4), 510-515.
- Bernaudin, F., Verlhac, S., Freard, F., Roudot-Thoraval, F., Benkerrou, M., Thuret, I., et al. (2000). Multicenter prospective study of children with sickle cell disease radiographic and psychometric correlation. *Journal of Child Neurology*, 15(5), 333-343.
- Berkelhammer, L.D., Williamson, A.L., Sanford, S.D., Dirksen, C.L., Sharp, W.G., Margulies, A.S., & Prengler, R.A. (2007). Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease A review of the literature. *Child Neuropsychology*, 13(2), 120-131.
- Boivin, M. J., & Giordani, B. (2009). Neuropsychological assessment of African children evidence for a universal brain/behavior omnibus within a coconstructivist paradigm. *Progress in Brain Research*, 178, 113-135.
- Boone, K. B., Victor, T. L., Wen, J., Razani, J., & Ponton, M. (2007). The association between neuropsychological scores and ethnicity, language, and acculturation variables in a large patient population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(8), 1013-1014.
- Brocki, K.C., & Bohlin, G. (2004). Executive functions in children aged 6 to 13 a dimensional and developmental study. *Developmental Neuropsychology*, 26(2), 571-593.
- Dasen, P.R., & Heron, A. (1981). Cross-cultural tests of Piaget's theory. In: H.C. Triandis & A. Heron (Eds.), *Handbook of cross-cultural psychology. Volume 4. Developmental psychology*. Boston, MA: Allyn & Bacon, 295-342.
- DeBaun, M.R., Schatz, J., Siegel, M.J., Koby, M., Craft, S., Resar, L., et al. (1998). Cognitive screening examinations for silent cerebral infarcts in sickle cell disease. *Neurology*, 50(6), 1678-1682.
- Gaddes, W.H. & Crockett, D.J. (1975). The Spreen-Benton aphasia tests, normative data as a measure of normal language development. *Brain and Language*, 2, 257-280.
- Holding, P. A., Taylor, H. G., Kazungu, S. D., Mkala, T., Gona, J., Mwamuye, B., et al. (2004). Assessing cognitive outcomes in a rural African population: development of a neuropsychological battery in Kilifi District, Kenya. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(2), 246-260.
- Hughes, D.L., & Bryan, J. (2002). Adult age differences in strategy use during verbal fluency performance. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 24(5), 642-654.
- King, A.A., White, D.A., McKinstry, R.C., Noetzel, M., & DeBaun, M.R. (2007). A pilot randomized education rehabilitation trial is feasible in sickle cell and strokes. *Neurology*, 68(23), 2008-2011.
- King, A.A., DeBaun, M.R., & White, D.A. (2008). Need for cognitive rehabilitation for children with sickle cell disease and strokes. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(2), 291-296.
- Kral, M.C., Brown, R.T., Connelly, M., Cure, J.K., Besenski, N., Jackson, S.M., et al. (2006). Radiographic predictors of neurocognitive functioning in pediatric Sickle Cell disease. *Journal of Child Neurology*, 21(1), 37-44.
- Lehto, J.E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21, 1, pages 59-80.
- Li, S.C. (2003). Biocultural orchestration of developmental plasticity across levels: The interplay of biology and culture in shaping the mind and behavior across the life span. *Psychological Bulletin*, 129(2), 171-194.
- Moser, F.G., Miller, S.T., Bello, J. A., Pegelow, C.H., Zimmerman, R.A., Wang, W.C., et al. (1996). The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 17(5), 965-972.
- 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, 49-100.
- Nisbett, R.E., Peng, K., Choi, I., & Norenzayan, A. (2001). Culture and systems of thought: Holistic vs. analytic cognition. *Psychological Review*, 108, 291-310.
- Njamnshi, A.K., Mbong, E.N., Wonkam, A., Ongolo-Zogo, P., Djientcheu, V. D., Sunjoh, F.L., et al. (2006). The epidemiology of stroke in sickle cell patients in Yaounde, Cameroon. *Journal of the Neurological Sciences*, 250(1-2), 79-84.
- Obama, M.T., Dongmo, L., Nkemayim, C., Mbede, J., & Hagbe, P. (1994). Stroke in children in Yaounde, Cameroon. *Indian Pediatrics*, 31(7), 791-795.
- Park, D.C., & Huang, C.M. (2010). Culture wires the brain : A cognitive neuro-science perspective. *Perspectives on Psychological Science*, 5(4), 391-400.

- Piaget, J., & Inhelder, B. (1941). *Le développement des quantités chez l'enfant: conservation et atomisme*. Neuchâtel & Paris: Delachaux et Niestlé.
- Reis, A. & Castro-Caldas, A. (1997). Illiteracy: a cause for biased cognitive development. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 444-450.
- Roberts, R.J., & Pennington, B.F. (1996). An interactive framework for examining prefrontal processes. *Developmental Neuropsychology*, 12(1), 105-126.
- Rosselli, M., & Ardila, A. (2003). The impact of culture and education on non-verbal neuropsychological measurements a critical review. *Brain Cognition*, 52(3), 326-333.
- Ruffieux, N., Njamnshi, A.K., Mayer, E., Sztajzel, R., Eta, S.C., Doh, R.F., et al. (2009). Neuropsychology in Cameroon: First normative data for cognitive tests among school-aged children. *Child Neuropsychology*, 16(1), 1-19.
- Ruffieux, N., Njamnshi, A.K., Wonkam, A., Hauert, C.A., Chanal, J., Verdon, V., Funsah, J.Y., Eta, S.C., Doh, R.F., & Kengne, A.-M. (submitted). Association between biological markers of sickle cell disease and cognitive functioning amongst Cameroonian children
- Schatz, J., & Roberts, C. W. (2005). Short-term memory in children with sickle cell disease: executive versus modality-specific processing deficits. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(8), 1073-1085.
- Schatz, J., Brown, R.T., Pascual, J.M., Hsu, L., & DeBaun, M.R. (2001). Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology*, 56(8), 1109-1111.
- Schatz, J., Finke, R.L., Kellett, J.M., & Kramer, J.H. (2002). Cognitive functioning in children with sickle cell disease: A meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology*, 27(8), 739-748.
- Skuy, M., Taylor, M., O'Carroll, S., Fridjhon, P., & Rosenthal, L. (2000). Performance of black and white South African children on the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised and the Kaufman Assessment Battery. *Psychological Reports*, 86(3 Pt 1), 727-737.
- Steen, R. G., Miles, M. A., Helton, K. J., Strawn, S., Wang, W., Xiong, X., et al. (2003). Cognitive impairment in children with hemoglobin SS sickle cell disease: relationship to MR imaging findings and hematocrit. *American Journal of Neuroradiology*, 24(3), 382-389.
- Sternberg, R.J., & Grigorenko, E.L. (2002). *Dynamic testing*. New York: Cambridge University Press.
- Uzzell, B.P., Pontón, M.O., & Ardila, A. (Eds)(2007). *International handbook of cross-cultural neuropsychology*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Weatherall, D.J., & Clegg, J.B. (2001). Inherited haemoglobin disorders: An increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(8), 704-712.
- White, D.A., Moinuddin, A., McKinstry, R.C., Noetzel, M., Armstrong, M., & DeBaun, M. (2006). Cognitive screening for silent cerebral infarction in children with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 28(3), 166-169.
- Yerys, B.E., White, D.A., Salorio, C.F., et al. (2003). Memory strategy training in children with cerebral infarcts related to sickle cell disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 25, 495-498.

6. DISCUSSION

Nous commencerons par discuter séparément les quatre articles publiés dans le cadre de cette thèse. L'objectif n'est pas de les résumer, mais plutôt d'approfondir certaines questions qui n'ont pas pu être suffisamment développées en raison des contraintes inhérentes aux politiques éditoriales des publications scientifiques. Nous effectuerons ensuite une synthèse des résultats en reprenant les hypothèses de départ, puis nous proposerons un modèle des principaux mécanismes liés aux déficits cognitifs dans la drépanocytose ainsi qu'un modèle d'évaluation neuropsychologique des drépanocytaires. Finalement, nous verrons les perspectives pour la suite du projet au Cameroun et nous terminerons par une conclusion générale.

6.1. Discussion article 1

Ce premier article a été publié dans l'ouvrage collectif « Identité et spécificité de la psychologie différentielle » faisant suite au congrès « XVIII^e Journées Internationales de Psychologie Différentielle ». Cet article a été écrit en 2008, alors que nous ne disposions pas encore de toutes les données bio-médicales concernant la cohorte de patients examinés en 2007. Ce premier bref rapport descriptif contient les bases des résultats qui seront analysés plus en détail dans les articles suivants.

Nous souhaitons reprendre ici les résultats de l'analyse factorielle, qui a été réalisée sur les données des 125 participants du groupe contrôle. Un modèle à quatre facteurs expliquant 69% de la variance totale a été retenu. Le premier facteur, appelé *fonctions exécutives*, regroupe les mesures évaluant le fonctionnement cognitif de haut niveau. La valeur propre de ce premier facteur est nettement plus élevée que celle des trois autres (*apprentissage verbal, vigilance et dextérité manuelle*), qui sont représentés par les variables tirées de chacun des tests (i.e. le facteur *dextérité manuelle* est représenté par les quatre variables de l'épreuve "Purdue Pegboard"). La mise en évidence de ces trois facteurs était attendue, puisque nous n'avions qu'une épreuve pour chacune de ces fonctions. Idéalement, il aurait fallu administrer au moins deux tests évaluant le même processus cognitif pour pouvoir interpréter les facteurs de cette analyse avec plus d'arguments, mais ceci n'était pas l'objet de notre projet.

Relevons quelques éléments de cette première analyse factorielle. Tout d'abord, parmi les variables des tests représentés sur les trois derniers facteurs, seule la variable *CPT commissions* est représentée sur le premier facteur. Ce résultat s'explique probablement par le fait que cette variable évalue les capacités d'inhibition de réponse automatique dans le test du CPT, alors que les autres variables de cette épreuve évaluent des aspects plus attentionnels. D'autre part, nous pensions que la variable *Pegboard-Assemblage* saturerait sur le premier facteur, puisqu'elle fait principalement appel aux processus de planification. Cela n'a pas été le cas, peut-être en raison du caractère trop répétitif de la tâche. Relevons cependant que cette variable obtient le score factoriel le plus faible de ce quatrième facteur. Notons encore que les épreuves *Fluence phonémique* et *Cubes*, qui obtiennent des scores factoriels très élevés sur le premier facteur, n'ont pas pu être conservées dans la suite des analyses (pour les explications, voir l'article 2). Finalement, le test des cloches, qui est un des tests les plus sensibles de la batterie (voir article 3), n'a pas été retenu dans cette analyse car il obtient un score factoriel en-dessous de 0.35.

Le seul élément quelque peu surprenant de cette analyse factorielle est le fait que tous les tests exécutifs soient représentés sur un seul facteur. Sur le plan théorique, la question de la structure des fonctions exécutives reste controversée (Roy, 2007). Les études et les observations cliniques actuelles réalisées chez l'adulte vont dans le sens d'une diversité au sein des fonctions exécutives (e.g. Baddeley, 1996; Miyake et al., 2000), plutôt que d'une structure unitaire (Duncan, Emslie, Williams, Johnson, & Freer, 1996; Engle, Kane, & Tuholski, 1999). Chez l'enfant, les connaissances actuelles sur le développement des fonctions exécutives sont relativement floues et contradictoires (Zesiger, 2009). La plupart des études vont dans le sens d'une diversité au sein des fonctions exécutives (Hughes & Bryan, 2002; Lehto & Elorinne, 2003), avec notamment des travaux montrant que les différentes fonctions exécutives ont des trajectoires développementales différentes (Garon, Bryson, & Smith, 2008; Huizinga, Dolan, & van der Molen, 2006; Senn, Espy, & Kaufmann, 2004). Sevino (1998) a obtenu des résultats divergents par rapport à cette littérature: cet auteur a administré six épreuves exécutives à 204 enfants âgés de 8 à 12 ans et a observé que les variables des six épreuves administrées correspondaient à six facteurs représentant directement chaque test. Ces résultats suggèrent une organisation des fonctions exécutives spécifique aux contenus, plutôt que l'existence sous-jacente de fonctions exécutives indépendantes (Brocki & Bohlin, 2004; Lehto & Elorinne, 2003). Le tableau annexe 4, tiré de

Roy (2007), résume les principaux résultats des études factorielles sur les fonctions exécutives chez l'enfant.

Afin d'étudier cette question, nous avons effectué une analyse factorielle exploratoire limitée aux variables représentées sur le facteur *Fonctions exécutives* (annexe 5). Les résultats montrent que ces variables sont regroupées sur un seul facteur. Ils vont dans le sens d'un facteur général indépendant du contenu qui sous-tendrait l'ensemble des performances exécutives, qui serait à rapprocher du facteur général d'intelligence *g* de Spearman (1904). Cette structure unitaire des fonctions exécutives n'a selon nos connaissances jamais été rapportée chez l'enfant. L'analyse suivante nous oblige cependant à nuancer ce résultat.

Une analyse factorielle supplémentaire a été réalisée en ajoutant aux variables du facteur *Fonctions exécutives* les variables appartenant au facteur *Attention* (soit les scores du CPT) (annexe 6). Les variables considérées dans cette analyse sont alors très proches de celles utilisées par Brocki et Bohlin (2004) auprès d'enfants suédois âgés de 6 à 13 ans. Ces auteurs ont mis en évidence une structure des fonctions exécutives à trois facteurs : *Mémoire de travail/Fluence*, *Désinhibition* et *Vitesse/Vigilance* (annexe 7). De manière très intéressante, nous obtenons une structure extrêmement proche de celle observée dans l'étude de Brocki et Bohlin (2004), avec trois facteurs représentés par les mêmes variables à peu de différences près. On constate donc que la structure unitaire des fonctions exécutives observée précédemment est remise en question si l'on intègre les variables du CPT. La différence vient de l'inclusion d'une variable mesurant les capacités de l'enfant à interrompre une réponse automatique (i.e. *CPT commissions*, et dans une moindre mesure *CPT persévération*). La structure observée est en accord avec les conceptions dualistes des fonctions exécutives (Hughes & Bryan, 2002; Roberts & Pennington, 1996), dans lesquelles l'inhibition et la mémoire de travail constituent les deux aspects centraux du fonctionnement exécutif. Selon Brocki et Bohlin (2004), le facteur *Vitesse/Vigilance* serait mis en jeu à un niveau plus basique du fonctionnement cognitif et ne devrait peut-être pas être inclus dans le domaine des fonctions exécutives.

Nous nous sommes ensuite intéressé à l'évolution de la structure des fonctions exécutives en lien avec l'âge. Pour cela, les participants ont été divisés en trois groupes d'âge : 6-9 ans (N = 65), 10-13 ans (N = 63) et 14-20 ans (N = 71). Des analyses factorielles ont été effectuées sur les variables exécutives et attentionnelles pour chaque groupe d'âge (annexes 8-10). En ce qui

concerne le groupe des enfants les plus jeunes (annexe 8), les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des nombreuses données manquantes (qui ont été remplacées par les moyennes pour cette analyse). L'indice de Kaiser-Meyer-Olkin est d'ailleurs nettement plus bas que pour les deux groupes d'âge suivants, indiquant qu'il est plus difficile de dégager une structure factorielle dans les données. Nous obtenons une structure à six facteurs, avec la même structure des trois facteurs de base (*Mémoire de travail/Fluence*, *Désinhibition* et *Vitesse/Vigilance*), auxquels s'ajoutent trois facteurs plus difficiles à définir. Le deuxième groupe d'âge (10-13 ans, annexe 9) montre également la même structure factorielle de base, avec en plus un quatrième facteur qui regroupe les variables *Color Trails 1 et 2*. Enfin, on observe une structure factorielle similaire pour le groupe des participants les plus âgés (14-20 ans, annexe 10), à laquelle vient s'ajouter un quatrième facteur correspondant au test des "Cloches". Globalement, ces analyses montrent que l'on retrouve, à peu de différences près, la même structure de base à trois facteurs, tant chez l'enfant que chez l'adolescent et le jeune adulte. Ces résultats vont dans le sens du modèle de Roberts et Pennington (1996) qui postule que l'inhibition et la mémoire de travail sont les deux éléments centraux du fonctionnement exécutif tout au long du développement de l'enfant.

De manière générale, les résultats de ces analyses factorielles suggèrent que les tests de notre batterie évaluent les mêmes processus dans le contexte camerounais que dans leur contexte d'origine. Autrement dit, si nous avions administré cette même batterie à une population d'enfants suisses, nous aurions attendu un regroupement factoriel similaire⁶. Le regroupement des variables en quatre facteurs correspond en effet à ce qui serait attendu dans le contexte culturel original dans lequel ces tests ont été développés. En outre, les analyses factorielles réalisées sur les variables des tests exécutifs et attentionnels conduisent à des résultats extrêmement proches de ce qui a été observé auprès de populations occidentales. Finalement, l'évolution de la structure des fonctions exécutives est cohérente, tant chez l'enfant, que chez l'adolescent et le jeune adulte.

⁶ Ce point sera repris comme argument du co-constructivisme (article 4).

6.2. Discussion article 2

Ce deuxième article avait pour objectif de présenter les normes obtenues auprès des enfants contrôles dans les écoles publiques de Yaoundé. Très peu de données normatives ont été recueillies avec des tests psychométriques en Afrique (voir tableau 1, article 2). La population africaine est pourtant exposée à de nombreux facteurs pouvant interférer avec le développement cognitif. Le développement de la neuropsychologie en Afrique devrait permettre d'aider à identifier les facteurs de risque pour le développement cognitif des enfants africains. Il y a donc un réel besoin de tests psychométriques adaptés et de normes pour pouvoir les interpréter.

Nous souhaitons discuter dans ce chapitre quelques points importants présentés dans l'article 2 : le choix des épreuves psychométriques, les modifications apportées et les critiques sur le choix des tests, les biais attendus et les résultats obtenus.

Choix des tests

Deux options sont possibles lorsque l'on souhaite utiliser des épreuves psychométriques dans un contexte socio-culturel pour lequel il n'existe pas de tests validés (Hsieh & Tori, 2007). La première consiste à créer de nouvelles épreuves adaptées au contexte socio-culturel local. La deuxième est d'utiliser des tests déjà validés ayant une large adaptabilité transculturelle et de récolter des normes auprès de la population locale. Nous avons choisi une solution proche de la deuxième possibilité en sélectionnant des tests issus de la pratique courante en neuropsychologie de l'enfant en Occident et en les adaptant au contexte camerounais.

Les critères généraux pour le choix des tests étaient les suivants : l'administration des tests devait être simple, faire peu appel aux capacités verbales et comporter le moins possible de biais interculturels. L'administration de tous les tests de la batterie ne devait pas dépasser 90 minutes en moyenne, afin d'éviter de devoir réaliser l'examen en deux séances, ce qui aurait pu engendrer le risque de "perdre" des participants. Nous voulions aussi pouvoir administrer les mêmes tests à tous les âges, par souci de simplification de la passation et du matériel. Finalement, un objectif à plus long terme était de pouvoir utiliser la même batterie pour l'évaluation des drépanocytaires

suivis au Cameroun et en Suisse, notamment pour pouvoir évaluer la sensibilité des épreuves pour la détection des infarctus silencieux.

Les tests ont été orientés vers l'évaluation des fonctions exécutives et attentionnelles, ces domaines étant particulièrement vulnérables chez les drépanocytaires (Berkelhammer et al., 2007). Nous avons aussi introduit un test d'apprentissage verbal en référence à l'étude de White et al. (2006), qui montre que la pente d'apprentissage est un indicateur sensible pour la détection des infarctus cérébraux silencieux. Le test des *Cubes* était également très sensible dans cette étude et a été inclus. Le *Purdue Pegboard* a été introduit car plusieurs travaux montrent que la dextérité fine est souvent altérée chez les drépanocytaires (Armstrong et al., 1996; Bernaudin et al., 2000; Schatz, Brown, Pascual, Hsu, & DeBaun, 2001). Au niveau attentionnel, le test informatisé du *CPT* a été choisi car la sensibilité et la spécificité de ce type de test ont été démontrées pour la mise en évidence des lésions silencieuses (DeBaun et al., 1998). En outre, Boivin et Giordani (2009) ont suggéré que les épreuves de ce type étaient les plus sensibles pour détecter les conséquences des atteintes cérébrales légères, quelle que soit leur origine.

En ce qui concerne les tests exécutifs, nous avons introduit les tests qui nous semblaient les plus adaptés au contexte socio-culturel camerounais et qui étaient couramment utilisés dans les études sur le développement cognitif des drépanocytaires. La priorité dans le choix de ces tests n'était pas de viser une fonction exécutive en particulier, mais plutôt de sélectionner des épreuves sensibles en cas d'atteinte cérébrale. Nous ne nous sommes donc pas basé sur un modèle particulier des fonctions exécutives. Les tests sélectionnés couvrent néanmoins les grands domaines exécutifs (Miyake et al., 2000), à savoir l'inhibition/attention sélective (tests de *barrage de cloches*, *CPT*), la flexibilité mentale (*Color Trails*, *fluence verbale*), la mise à jour/mémoire de travail (*empan de chiffres*, *séquence lettres-chiffres*, *mouvements de mains*, *Code*) et la planification (*mouvements de main*, *Pegboard assemblage*).

Modifications apportées aux tests

Les adaptations (voir article 2) ont principalement concerné les consignes des tests. Des variables de mesure ont également été ajoutées (ex : nombre d'erreurs au *Purdue Pegboard*). Seul le contenu du *CVLT* a été modifié, avec l'utilisation d'une liste de mots tirés du vocabulaire

français utilisé couramment au Cameroun. Dans les procédures d'administration des tests, nous avons augmenté le nombre d'essais d'apprentissage pour certains tests (notamment le test des *Cubes*), afin de diminuer l'effet de nouveauté lié au fait que le matériel des tests était globalement moins familier pour les enfants camerounais.

Selon Rosselli et Ardila (2003), parmi tous les biais pouvant intervenir dans l'adaptation de tests dans des cultures non-occidentales, la difficulté principale ne réside pas dans le contenu des tests mais plutôt dans la récolte de données normatives auprès de la population locale. C'est pour cette raison que nous avons choisi d'élaborer des normes auprès d'un large éventail de la population locale, plutôt que de réaliser un simple appariement un à un, comme cela est généralement fait dans la littérature. Cet effort particulier investi sur la récolte de données normatives avait également pour but d'utiliser ces épreuves dans le cadre de l'unité de neuropsychologie de l'Hôpital Central de Yaoundé, tant pour la pratique clinique que pour d'autres projets de recherche.

De nombreux tests ont dû être écartés, soit parce qu'ils étaient trop chronophages (Wisconsin Card Sorting Test, Tour de Londres, Matrices de Raven, etc..) soit parce que leur adaptation au contexte camerounais nous semblait trop difficile (évaluation des capacités académiques, fluence verbale alternée, stroop, etc...). Il était également prévu d'inclure le questionnaire BRIEF (Gioia, Isquith, Guy, & Kenworthy, 2000), qui est soumis aux parents et qui permet d'évaluer le fonctionnement exécutif de l'enfant dans la vie quotidienne. Malheureusement, il était trop difficile de récupérer ces questionnaires, notamment auprès des participants contrôles qui étaient généralement examinés sans leurs parents (les questionnaires ne pouvaient pas être envoyés par courrier, le système de poste étant peu développé au Cameroun).

Critiques sur le choix des tests

Plusieurs critiques peuvent être formulées quant au choix de notre batterie de tests. Tout d'abord, nous aurions probablement dû prévoir une batterie pour les enfants les plus jeunes et une batterie pour les plus âgés. Comme le souligne Zesiger (2009), il est très difficile de trouver des tâches applicables et sensibles à la fois pour des enfants d'âge scolaire et pour des adolescents. Nous nous étions limités à l'utilisation des mêmes tests pour tous les âges par souci de simplicité et

d'efficacité, mais a posteriori nous aurions pu administrer une batterie spécifique pour les enfants âgés de 6 à 10 ans car certains de nos tests présentent des effets planchers parmi les plus jeunes enfants. Par la suite, nous avons également cherché à développer des tests exécutifs adaptés aux enfants d'âge préscolaire (voir chapitre 8.1).

Au niveau des épreuves, le test des cloches s'est avéré trop complexe pour les plus jeunes enfants. Nous aurions dû introduire les sous-tests de la WISC-IV qui avaient été écartés pour des raisons culturelles mais qui a posteriori auraient été plus adaptés. D'autre part, notre impression sur le test *séquences chiffres-lettres* est mitigée. Cette épreuve ne nous semble pas particulièrement sensible, car elle comporte en début d'épreuve trop d'items faciles qui n'évaluent pas la mémoire de travail. Dans les tranches d'âge les plus jeunes, les performances peuvent ainsi être dans la norme si l'enfant ne réussit que les premiers items. En outre, notre batterie ne comporte pas de test de mémoire de travail en modalité visuo-spatiale. Nous n'avons pas trouvé d'épreuve satisfaisant à nos critères de sélection, mais il serait important de pouvoir inclure un test évaluant la mémoire de travail en modalité visuo-spatiale (Schatz & Roberts, 2005). Finalement, nous avons choisi d'inclure un test informatisé dans notre batterie car l'épreuve du *CPT* nous semblait particulièrement indiquée pour notre problématique. Les résultats confirment que cette épreuve est sensible pour cette pathologie, mais au vu des nombreux problèmes rencontrés (pannes de courant, problèmes de logiciel, pertes de données, virus informatiques, etc...), nous pouvons estimer que l'inclusion d'un outil informatisé dans notre étude a été une erreur.

De nombreuses autres réserves pourraient être formulées quant au choix des tests, en particulier l'absence d'évaluation de l'intelligence générale et des fonctions instrumentales de base, comme le préconise notamment Roy (2007). Ce sont principalement les limites de temps que nous avons fixées pour la durée de l'examen qui n'ont pas permis d'inclure ces tests.

Biais

De nombreux biais étaient attendus par rapport à l'administration et l'adaptation des tests au contexte socio-culturel camerounais. Une de nos craintes au départ du projet était le fait que cinq examinateurs allaient récolter les normes et administrer la batterie aux malades. Nous craignions

d'avoir des disparités au niveau de l'administration des tests, avec des examinateurs ayant une expérience hétérogène du testing et un biais culturel créé par l'administration des tests par un Européen, la plupart des enfants camerounais n'ayant que très rarement eu de contact direct avec des blancs. Ardila (2005) a montré qu'un facteur crucial pour diminuer les biais interculturels était de réduire la distance entre l'examineur et le patient, notamment en utilisant des examinateurs « locaux ».

Les premières analyses statistiques ont confirmé nos craintes en montrant un effet significatif du facteur *examineur* sur plusieurs indices de la batterie. Toutefois, des analyses complémentaires ont démontré que cet effet était dû à des différences d'âge au niveau des participants et non à des différences liées aux examinateurs (i.e. les performances plus élevées obtenues par les enfants examinés par certains psychologues étaient dues au fait qu'ils avaient examiné des enfants plus âgés). Nous sommes donc parvenu à une administration relativement homogène des tests par les différents examinateurs.

Nous avons fait des efforts particuliers pour que la composition de la population contrôle soit homogène : tous les enfants étaient scolarisés, vivaient dans un milieu urbain et étaient de langue maternelle ou secondaire française. Nous avons choisi des écoles publiques de niveau socio-économique moyen-bas afin d'éviter un biais vers de "trop bonnes" performances du groupe contrôle. Cela était lié au fait que nous visons la spécificité plutôt que la sensibilité avec notre batterie. En d'autres termes, nous voulions éviter de diagnostiquer un déficit cognitif s'il n'existait pas, ce qui aurait pu être le cas si nous avions récolté des performances trop élevées au niveau du groupe contrôle en raison d'un biais socio-économique. Ce choix méthodologique renforce les résultats montrant une forte prévalence des déficits cognitifs chez les drépanocytaires camerounais (article 3).

Résultats

Nous aimerions relever ici quelques éléments relatifs aux résultats présentés dans cet article. Les analyses statistiques montrent des corrélations positives hautement significatives entre l'âge et toutes les variables de la batterie (hormis le nombre d'erreurs au *Purdue Pegboard*). Même si ces corrélations étaient attendues, elles sont intéressantes car elles indiquent que les processus

cognitifs mesurés dans notre batterie sont en constante évolution avec l'âge et suivent les mêmes « règles » évolutives qu'en Occident. Ces résultats correspondent en effet à ce qui est généralement observé avec les mêmes tests en Occident, apportant un nouvel indice de validité de construit pour ces tests utilisés en Afrique. L'annexe 11 montre les courbes d'évolution des performances avec l'âge pour chacun des tests. Un autre élément, indiquant que nos tests mesurent bien ce qu'ils sont censés mesurer, se trouve dans les résultats de l'analyse factorielle, dont la structure suggère que nos tests évaluent les mêmes processus dans le contexte camerounais que dans leur contexte d'origine (voir Article 1).

Dans la grande majorité des tests, nous n'observons pas de différence de performances liées au genre. Les résultats montrent que les garçons de notre cohorte obtiennent de meilleures performances au test des *Cubes*, et qu'ils ont des temps de réaction plus rapides et un nombre de commissions plus élevé au test du CPT (indiquant une plus grande impulsivité). Ces résultats sont compatibles avec ce qui a été observé dans la littérature sur ces deux tâches. Nous ne retrouvons par contre pas les effets de genre qui sont habituellement observés sur d'autres tests, comme de meilleures performances des filles sur les tâches verbales, sur les tâches de motricité fine ou de mémoire à court terme. Notre étude ne permet pas d'apporter d'hypothèses explicatives pour cette absence de différence liée au genre.

La présentation des données brutes (article 2, tableau 4) nous semble être l'élément le plus important de cet article. Dans la plupart des études réalisées dans le domaine de la neuropsychologie en Afrique, les données concernant le groupe contrôle ne sont pas publiées. Pourtant, un élément essentiel pour le développement de la neuropsychologie en Afrique est de constituer progressivement un recueil des données normatives auprès de différentes populations. Les données brutes et le détail des modifications apportées aux tests devraient permettre à d'autres chercheurs ou cliniciens de reprendre notre travail pour d'autres applications.

6.3. Discussion article 3

Le troisième article reprend les principaux résultats observés auprès de la cohorte de patients drépanocytaires examinés à l'Hôpital Central de Yaoundé durant l'année 2007. Les aspects cognitifs et les données bio-médicales des patients sont présentés.

Les principales questions auxquelles nous avons cherché à répondre étaient les suivantes : quel est l'impact de la drépanocytose sur la cognition dans le contexte camerounais ? Quels sont les liens entre les troubles cognitifs et les données bio-médicales ? Que nous apprennent les résultats pour la prise en charge de ces malades ? Nous discutons ici des analyses complémentaires réalisées sur les données qui n'ont pas pu être insérées dans l'article.

Performances scolaires et données socio-économiques

Le Tableau 8 montre les statistiques descriptives pour les variables *âge*, *nombre de redoublements* et *dernier bulletin scolaire* pour le groupe contrôle et les patients. On constate que la moyenne du groupe d'âge des drépanocytaires est plus élevée que celle du groupe contrôle, ce qui peut en partie expliquer les scores plus élevés sur la variable *Nombre de redoublements*.

	Groupes	N	Moyenne	Ecart-type
Age	Contrôles	134	**11.48	4.244
	Drépanocytaires	96	13.58	4.898
Nombre de redoublements	Contrôles	131	*.76	.935
	Drépanocytaires	94	1.01	1.159
Dernier bulletin scolaire (note maximum = 20 et moyenne = 10)	Contrôles	119	*11.60	2.863
	Drépanocytaires	81	10.88	2.336

Tableau 8. Statistiques descriptives pour les variables *âge*, *nombre de redoublements* et *dernier bulletin scolaire* pour le groupe contrôle et les patients. * différence significative entre les deux groupes à $p < .10$, ** différence significative entre les deux groupes à $p < .01$ (Test-t pour égalité des moyennes).

Les drépanocytaires camerounais ont tendance à répéter plus de classes et à obtenir de moins bonnes performances scolaires que le groupe normatif. Nous n'observons cependant pas de différence massive entre les deux groupes. Mais la fiabilité de ces deux mesures peut être remise en cause : les questions étaient posées directement aux enfants, dont les réponses étaient souvent approximatives. Une évaluation plus objective de ces variables aurait été plus informative.

Nous avons récolté un certain nombre de données socio-économiques sur la cohorte de patients : personne interrogée, salaire mensuel de la famille, statut marital des parents, religion, type de mariage (monogame ou polygame), niveau de formation le plus élevé des deux parents, travail des parents (annexe 12). Ce questionnaire était administré à la personne accompagnant l'enfant pour les examens.

Essayons de dégager un profil général des familles des patients examinés. La personne répondant au questionnaire est généralement la mère de l'enfant, le salaire mensuel moyen de la famille s'élève à 145'133 CFA (soit environ 350 CHF), les parents sont le plus souvent mariés, chrétiens, monogames, de niveau de formation secondaire et exercent un emploi. Relevons la faible proportion de familles musulmanes, qui sont pourtant assez nombreuses à Yaoundé. Globalement, cet échantillon semble subjectivement assez représentatif des familles vivant à Yaoundé. Nous ne disposons malheureusement pas d'éléments comparatifs pour situer le niveau socio-économique de ces familles, puisque ces données n'ont pas pu être recueillies auprès du groupe normatif.

L'annexe 13 montre les corrélations entre les données socio-économiques, scolaires et cognitives. Un élément contre-intuitif concerne la variable « salaire moyen ». Cette variable corrèle positivement avec le nombre d'indices cognitifs échoués, indiquant que plus le salaire moyen de la famille est élevé, plus le nombre de tests cognitifs échoué est élevé. Plus particulièrement, on relève une corrélation négative entre le salaire moyen et les domaines des fonctions exécutives et attentionnelles. Ces résultats sont difficilement interprétables. Une explication possible vient peut-être de la mesure elle-même. En effet, il était demandé à la personne répondant au questionnaire d'évaluer sur le moment le salaire mensuel de la famille, ce qui est d'autant plus difficile au Cameroun car les revenus de la famille sont multiples et souvent variables d'un mois à l'autre. En outre, on constate que le salaire mensuel des familles ne corrèle pas avec le niveau de formation des parents, ce qui semble peu vraisemblable. La variable « salaire moyen » nous

semble donc peu fiable et ces résultats devraient être interprétés avec prudence. Ces résultats vont également à l'encontre de l'étude de Tarazi et collaborateurs (2007), qui avaient montré que le fonctionnement cognitif était fortement relié au niveau socio-économique chez des drépanocytaires sans antécédent d'AVC âgés de 3 à 5 ans. Dans cette étude, le niveau socio-économique expliquait 18 à 47% de la variance du fonctionnement cognitif.

Prévalence des déficits cognitifs

Les résultats montrent que la prévalence des déficits cognitifs est très élevée parmi les drépanocytaires camerounais, avec plus d'un tiers des patients présentant des déficits cognitifs modérés à sévères selon nos critères. Ces résultats suggèrent que la drépanocytose a un impact négatif extrêmement sévère sur le fonctionnement cognitif dans le contexte camerounais.

Il est difficile de comparer directement la prévalence des troubles cognitifs observée dans notre travail à d'autres études, car à notre connaissance aucune recherche n'a utilisé une méthodologie identique. Seule l'étude de Schatz et al. (2001) peut apporter un élément de comparaison. Les auteurs ont tiré une sonnette d'alarme en montrant des taux de déficits cognitifs préoccupants chez les drépanocytaires américains ayant souffert d'un infarctus silencieux. Ils ont observé des déficits attentionnels et exécutifs chez 53% des enfants avec infarctus silencieux, contre seulement 13% chez les drépanocytaires sans infarctus. Pour comparer leurs résultats aux nôtres, nous devons tenir compte du fait qu'une partie de notre échantillon sans antécédent d'AVC (n = 89) présente probablement des lésions silencieuses. Selon les données de Moser et collaborateurs (1997), environ 20% de notre cohorte aurait des lésions silencieuses (n = 14), et les autres patients ne présenteraient pas d'atteinte neurologique (n = 75). Selon les taux rapportés par Schatz et al. (2001), nous attendrions environ 17 patients avec des déficits exécutifs et attentionnels dans notre cohorte (53% de 14 et 13% de 75), alors que 30 de ces patients présentent des déficits dans notre étude, soit une prévalence nettement plus élevée. Il faut cependant souligner le caractère approximatif de cette comparaison. D'un côté, les critères correspondant à des performances pathologiques étaient moins « sévères » dans l'étude de Schatz⁷, conduisant à des prévalences de déficits plus élevées dans leur étude. D'un autre côté, les déficits observés dans notre cohorte concernent également d'autres domaines que les

⁷ Un déficit exécutif ou attentionnel était diagnostiqué si au moins deux tests étaient échoués (à un seuil de 1.5 écarts-types).

fonctions exécutives et attentionnelles, conduisant à des prévalences plus élevées dans notre étude. Ces chiffres permettent néanmoins de situer grossièrement les performances des drépanocytaires camerounais et nous confortent dans l'idée que les prévalences observées sont particulièrement élevées.

Notre travail n'apporte pas d'explication formelle à la prévalence plus élevée de déficits cognitifs chez les drépanocytaires camerounais. Nous pouvons toutefois raisonnablement estimer que cette différence est en lien avec la qualité de la prise en charge médicale de ces patients. Notons par exemple qu'aucun des patients suivis au Cameroun n'est sous traitement d'hydroxyurée ou dans un programme de transfusions sanguines régulières. La qualité moindre de la prise en charge pourrait avoir des répercussions sur au moins deux niveaux. Tout d'abord sur le plan cérébral, avec un possible taux supérieur d'infarctus silencieux qui pourrait expliquer la prévalence élevée de déficits cognitifs observée dans cette cohorte. Une moins bonne prise en charge pourrait aussi avoir un effet négatif sur le plan scolaire, puisque les drépanocytaires camerounais auraient plus de complications liées à leur maladie, ce qui engendrerait plus d'échecs et/ou d'absentéisme scolaire. Allant dans ce sens, nous avons constaté que les drépanocytaires camerounais ont tendance à répéter plus de classes et à obtenir de moins bonnes performances scolaires que le groupe normatif.

Domaines cognitifs

Le modèle d'équation structurale (Figure 2, article 3) montre que la maladie a un effet négatif spécifique sur le fonctionnement exécutif et attentionnel, alors que la mémoire et la dextérité manuelle sont relativement préservées. Ces résultats sont en accord avec la revue de la littérature de Berkelhammer et al. (2007), qui montre que les drépanocytaires sont particulièrement vulnérables dans ces deux domaines cognitifs. Une question importante n'est pas discutée dans l'article : est-ce que cet effet de la maladie sur les domaines exécutifs et attentionnels provient des performances des patients ayant présenté un AVC ?

Sept des 96 patients examinés présentaient des signes d'AVC (7%). Cette prévalence est identique aux résultats de Njamnshi (2006), qui avaient rapporté une prévalence d'AVC de 6 à 7 % chez les drépanocytaires à Yaoundé. Afin d'évaluer l'impact des AVC sur les effets observés

dans le modèle d'équation structurale, nous avons appliqué ce même modèle en retirant les sept patients de l'analyse et les mêmes résultats sont retrouvés. Autrement dit, les patients sans antécédent d'AVC présentent des déficits spécifiques dans ces deux domaines. En l'absence d'IRM cérébrale, nous ne pouvons toutefois pas déterminer si la baisse des performances dans ces deux fonctions chez les patients sans antécédent d'AVC est liée ou non à des infarctus silencieux.

L'analyse des performances des patients avec signes d'AVC montre que 6 des 7 patients présentent des performances cognitives pathologiques (annexe 14). Notons que le patient ayant des performances cognitives dans la norme n'a réalisé que quatre épreuves (dont deux sévèrement échouées) en raison de ses difficultés importantes. Deux patients ont des déficits cognitifs modérés et quatre présentent des déficits cognitifs sévères. L'analyse détaillée des performances révèle que ces patients présentent des profils cognitifs très différents. On n'observe donc pas d'atteinte systématique des fonctions exécutives ou attentionnelles, tous les domaines cognitifs pouvant être altérés chez ces patients.

Sensibilité des tests

Comme évoqué dans la discussion de l'article 2, il est difficile de trouver des tâches qui soient applicables et sensibles à la fois pour des enfants d'âge scolaire et pour des adolescents. Nous avons craint un manque de sensibilité de notre batterie aux deux extrémités d'âge de la cohorte, avec des tests qui auraient pu être trop difficiles pour les plus jeunes enfants (6-7 ans) et trop faciles pour les plus âgés (17-20 ans).

La réserve concernant la sensibilité de notre batterie pour les patients les plus âgés n'a pas été confirmée. Nous avons en effet craint des effets plafonds, notamment pour les sous-tests de la WISC qui sont en principe destinés aux enfants de 6 à 16 ans. Les distributions des scores du groupe normatif et les résultats des patients montrent que les tests sont suffisamment sensibles pour cette tranche d'âge.

Les résultats montrent que les enfants les plus jeunes présentent relativement peu de déficits cognitifs. La question suivante peut toutefois être posée: est-ce que la prévalence de déficits cognitifs chez les malades plus jeunes est moindre parce qu'ils présentent réellement moins de

déficits ou est-ce parce que les tests utilisés ne sont pas assez sensibles pour cette tranche d'âge ? La sensibilité de la batterie pour enfants les plus jeunes (6-7 ans) peut effectivement être remise en question, avec des effets planchers pour plusieurs tests. Des malades ayant de réelles difficultés sont peut-être passés inaperçus en raison des scores faibles du groupe d'âge de référence. En ce qui concerne les enfants d'âge « intermédiaire » (de 8 à 16 ans), les tests semblent bien adaptés au vu des distributions des scores. La prévalence des déficits cognitifs est toutefois moindre dans ces tranches d'âge, suggérant que l'augmentation des déficits avec l'âge n'est pas liée aux propriétés psychométriques de la batterie.

A l'origine, nous pensions réduire le nombre de tests de la batterie à la suite des analyses statistiques qui devaient permettre d'identifier les tests les plus sensibles de la batterie afin d'obtenir une batterie courte de screening des fonctions cognitives. L'annexe 17-A montre que les épreuves de la batterie comportent des taux d'échecs relativement similaires. Les tests évaluant les fonctions exécutives et attentionnelles présentent les proportions d'échecs les plus élevées, les scores les plus souvent échoués étant ceux du Color Trails 1, du barrage de cloches et des omissions/persévérations au CPT. Notons pour le barrage de cloches que l'étude de Brown et al. (2000) avait aussi observé que les enfants drépanocytaires avec infarctus silencieux et/ou AVC faisaient significativement plus d'omissions dans une tâche de barrage de signes que les drépanocytaires sans infarctus. A l'inverse, les taux d'échecs les plus bas concernent les scores du test de mémoire verbale. Relevons que nous ne retrouvons pas les difficultés au niveau de la récupération en mémoire qui ont été rapportées dans d'autres travaux (Brandling-Bennett, White, Armstrong, Christ, & DeBaun, 2003; White et al., 2006).

On constate que les écarts entre les taux d'échec de ces tests sont assez faibles. Ces résultats montrent qu'il est difficile de réduire la batterie à quelques tests et que l'ensemble des épreuves doit être administré. L'analyse du modèle d'équation structurale (Figure 2, article 3) apporte des informations supplémentaires car cette analyse prend en compte l'ensemble des scores pour chaque domaine cognitif (par exemple les quatre scores du Purdue Pegboard), plutôt que chaque score séparément. Comme déjà discuté, ce modèle met en évidence une atteinte spécifique des scores représentés par les domaines des fonctions exécutives et attentionnelles.

Plusieurs travaux suggèrent que les épreuves évaluant les fonctions attentionnelles sont les plus sensibles pour la détection des déficits cognitifs en cas de légère atteinte du fonctionnement

cérébral (Boivin & Giordani, 2009; DeBaun et al., 1998). Conformément à nos attentes, les scores du CPT sont significativement plus bas chez les drépanocytaires. Cette épreuve ne présente cependant pas une sensibilité nettement plus élevée que les autres tests.

Parmi les analyses supplémentaires non présentées dans l'article, relevons encore la mesure d'invariance entre les structures factorielles du groupe de patients et du groupe contrôle. En d'autres termes, nous avons cherché à évaluer si les tests avaient les mêmes caractéristiques et significations pour tous les participants. La condition minimale pour l'invariance factorielle est l'invariance des saturations des facteurs (« factor loadings »). Si l'addition de contraintes d'invariance entre les saturations résulte en peu de changement dans la qualité de l'ajustement du modèle, cela confirme l'invariance de la structure factorielle entre les deux groupes (Bollen, 1989; Byrne, 1998). Les résultats de ce test n'ont pas montré de différence significative entre les deux modèles ($\Delta RMSEA = .002$, $\Delta TLI = .008$). Par conséquent, ces analyses suggèrent une invariance factorielle de ces construits dans les deux groupes.

6.4. Discussion article 4

Cet article ne présente pas de données supplémentaires par rapport à ce qui a déjà été discuté, mais consiste plutôt en une réflexion globale sur le travail réalisé au Cameroun. Nous n'avons dès lors pas d'éléments additionnels à discuter.

7. SYNTHÈSE

7.1. Discussion des hypothèses

Dans le but de synthétiser les résultats présentés dans ces quatre articles, reprenons les principales hypothèses opérationnelles formulées en fin de partie introductive:

1. *Les drépanocytaires camerounais obtiendront de moins bonnes performances cognitives que le groupe contrôle.*

Cette hypothèse est largement confirmée. La prévalence des déficits cognitifs dans cette population est extrêmement élevée : 15.6 % des patients de notre cohorte présentent des déficits cognitifs modérés et 21.9% des patients présentent des déficits cognitifs sévères. Ces deux catégories réunies, 37.5% des drépanocytaires de la cohorte présentent des déficits cognitifs. Cette prévalence est nettement plus élevée que ce qui est généralement observé chez les drépanocytaires vivant dans des pays occidentaux. Rappelons que si la même méthodologie est appliquée au groupe contrôle, moins de 5% des enfants sont classés comme ayant des performances cognitives déficitaires. Ces résultats indiquent que la drépanocytose a un impact négatif sévère sur le fonctionnement cognitif au Cameroun.

2. a) *Les drépanocytaires avec antécédents d'AVC obtiendront de moins bonnes performances que les drépanocytaires sans antécédent d'AVC.*
b) *Les drépanocytaires sans antécédent d'AVC obtiendront de moins bonnes performances que les enfants du groupe contrôle.*

Nos résultats vont dans le sens de ces deux hypothèses. L'intensité des déficits cognitifs chez les drépanocytaires camerounais peut être schématisée ainsi : les enfants non drépanocytaires ont moins de déficits cognitifs que les enfants drépanocytaires avec infarctus silencieux/sans AVC, qui, à leur tour, présentent moins de déficits cognitifs que les drépanocytaires avec antécédents d'AVC (Figure 9).

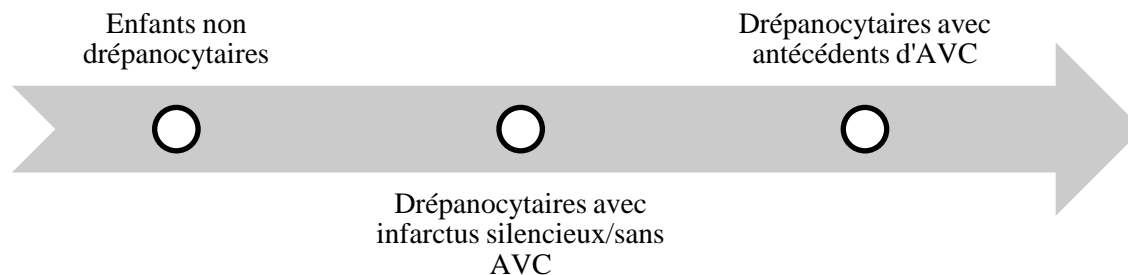


Figure 9. Intensité des déficits cognitifs dans les trois groupes de participants

3. *Les déficits seront plus marqués dans les épreuves évaluant les fonctions exécutives et attentionnelles.*

Lorsque tous les drépanocytaires sont pris en compte, les analyses montrent que la maladie a un effet négatif spécifique sur le fonctionnement exécutif et attentionnel, alors que la mémoire et la dextérité manuelle sont relativement préservées. Le profil des déficits cognitifs diffère dans les deux groupes de patients : les drépanocytaires avec antécédents d'AVC ont des déficits dans tous les domaines cognitifs, alors que les drépanocytaires sans antécédent d'AVC présentent des déficits limités au niveau des fonctions exécutives et attentionnelles. En l'absence d'IRM cérébrale, nous ne pouvons pas déterminer si la baisse des performances dans ces deux domaines chez les patients sans antécédent d'AVC est liée à des infarctus silencieux.

4. *Nous attendons une corrélation positive entre l'âge et les déficits cognitifs : plus les enfants seront âgés plus ils présenteront de déficits cognitifs.*

Les drépanocytaires les plus âgés de notre cohorte (17-20 ans) présentent effectivement une prévalence de déficits cognitifs nettement plus élevée que les autres groupes d'âge. Relevons cependant que cette augmentation des déficits avec l'âge n'est pas linéaire: le groupe des enfants

les plus jeunes (6-11 ans) et le groupe des enfants d'âge intermédiaire (12-16 ans) présentent en effet les mêmes prévalences de déficits. En outre, les résultats montrent que l'augmentation des déficits chez les patients les plus âgés est principalement due à une aggravation des déficits dans le domaine des fonctions exécutives.

5. *Les drépanocytaires répéteront significativement plus d'années scolaires et obtiendront de moins bonnes notes que le groupe contrôle.*

Cette hypothèse est en partie confirmée, les drépanocytaires camerounais ayant tendance à répéter plus de classes et à obtenir de moins bonnes performances scolaires que le groupe normatif. Nous n'observons cependant pas de différence massive entre les deux groupes, ce qui pourrait être expliqué par le manque de fiabilité de nos mesures (nombre de redoublements et bulletin scolaire).

6. *Une proportion significative des drépanocytaires présentant des déficits cognitifs à l'examen neuropsychologique auront un examen neurologique normal.*

Cette hypothèse est largement confirmée, puisque seulement 6 des 26 patients ayant des déficits cognitifs présentent un examen neurologique pathologique. Ces résultats montrent qu'une proportion importante de drépanocytaires ayant des déficits cognitifs significatifs n'est pas détectée à l'examen neurologique, ce qui renforce l'importance du bilan neuropsychologique pour ces patients.

7. *L'épreuve du CPT sera le test le plus sensible de la batterie pour la détection des troubles cognitifs.*

Les drépanocytaires ont effectivement des scores significativement moins élevés au CPT. La sensibilité de cette épreuve n'est cependant pas plus élevée que celle des tests évaluant les fonctions exécutives. Cette épreuve ne semble pas suffisante à elle seule pour détecter les déficits cognitifs légers, comme pouvait le suggérer l'étude de DeBaun et al. (1998).

8. *Les drépanocytaires ayant une anémie sévère (taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl) présenteront plus de déficits cognitifs que les patients souffrant d'une anémie modérée/légère (taux d'hémoglobine supérieur à 7g/dl).*

Les patients de notre cohorte ont globalement des taux très bas d'hémoglobine, 67% des malades présentant une anémie sévère et 33% des malades présentant une anémie modérée. Le groupe des drépanocytaires avec une anémie sévère présente plus de déficits cognitifs. L'effet négatif de l'anémie sur les fonctions cognitives est cependant limité au domaine des fonctions exécutives. Ces résultats sont cohérents avec les effets attendus de l'hypoxie cérébrale chronique sur le plan cérébral, qui est liée à une baisse de la distribution du sang au niveau des territoires frontières et des régions sous-corticales. Etant donné que ces régions cérébrales sous-tendent le bon fonctionnement des capacités exécutives (Tullberg et al., 2004), il n'est pas étonnant d'observer des déficits spécifiquement dans ce domaine chez les drépanocytaires souffrant le plus d'anémie. En suivant ce raisonnement, nous aurions cependant dû observer le même effet sur le domaine de l'attention, qui dépend également du bon fonctionnement de ces structures cérébrales.

L'un des premiers symptômes de l'anémie est la fatigue. L'anémie pourrait ainsi avoir un effet indirect sur le comportement: la fatigue peut avoir un effet sur les performances cognitives, particulièrement dans les tâches exigeantes en termes de ressources de traitement. Est-ce que l'impact de l'anémie sur les fonctions exécutives pourrait être expliqué par la fatigue plutôt que par une atteinte des structures cérébrales? Un élément de réponse provient des résultats montrant une augmentation des déficits exécutifs avec l'âge. Nous pouvons raisonnablement faire l'hypothèse que cette augmentation est en lien avec un effet cumulatif de l'hypoxie chronique sur le cerveau, ce qui suggérerait que l'impact de l'anémie sur les performances cognitives n'est pas uniquement lié à la fatigue.

9. *Les drépanocytaires ayant un taux d'hémoglobine fœtale élevé présenteront moins de déficits cognitifs.*

Cette hypothèse est confirmée pour les fonctions exécutives et attentionnelles: les drépanocytaires ayant des taux d'hémoglobine fœtale élevés obtiennent de significativement

meilleures performances dans ces deux domaines. A notre connaissance, ce lien entre l'hémoglobine fœtale et le fonctionnement cognitif n'a jamais été rapporté dans la littérature. Ces résultats sont intéressants pour le domaine croissant de la thérapie par hydroxyurée, qui augmente la production d'hémoglobine fœtale. Une question non résolue liée au traitement par l'hydroxyurée concerne la possibilité que les déficits cognitifs puissent être prévenus, voire réversibles grâce à ce traitement. Dans une étude préliminaire, Puffer et al. (2007) ont comparé les performances cognitives d'un groupe de patients drépanocytaires traités par hydroxyurée depuis plus d'un an (n=15) et d'un groupe de drépanocytaires n'ayant jamais été traités par hydroxyurée (n=50). Les auteurs ont observé de meilleures performances du groupe de patients sous hydroxyurée pour les domaines de compréhension verbale, de raisonnement fluide et des capacités intellectuelles générales. Ces résultats suggèrent que l'hydroxyurée a un impact positif sur la cognition en augmentant la production d'hémoglobine fœtale, ce qui corrobore nos résultats montrant un lien entre le taux d'hémoglobine fœtale et les fonctions cognitives.

10. Les patients ayant un examen Doppler transcrânien pathologique présenteront plus de déficits cognitifs.

Cette hypothèse n'est vérifiée que pour le domaine de la mémoire, les patients ayant un examen Doppler transcrânien pathologique obtenant de significativement moins bonnes performances au test du CVLT. Notons que le nombre de patients ayant été soumis à un Doppler transcrânien est assez faible (n=32). Si le lien observé spécifiquement avec la mémoire est quelque peu surprenant, ces résultats sont en accord avec la seule étude ayant observé un lien significatif entre le Doppler transcrânien et les fonctions cognitives chez les drépanocytaires (Kral et al., 2006). Ces auteurs observent également que les résultats de l'examen Doppler sont uniquement en lien avec les capacités mnésiques. Tout comme ces auteurs, nous n'avons pas d'hypothèse qui expliquerait ce lien exclusif entre le Doppler transcrânien et les capacités mnésiques.

11. Les performances cognitives des enfants du groupe contrôle présenteront la même structure générale que celle des enfants occidentaux.

Seuls deux tests de la batterie ont dû être retirés en raison d'effets planchers et d'une importante variabilité interindividuelle indiquant que ces tests n'étaient pas adaptés à la population cible. Les performances des enfants camerounais sur les autres tests étaient comparables aux trajectoires développementales observées chez les enfants occidentaux dans ces tests.

L'analyse factorielle exploratoire réalisée sur les données récoltées auprès du groupe contrôle (cf. articles 1 et 2) montre un regroupement des variables de la batterie en une structure factorielle très cohérente par rapport à ce que nous aurions attendu si nous avions administré ces tests à des enfants occidentaux. Dans la même lignée, l'analyse factorielle effectuée sur les variables des tests exécutifs et attentionnels conduit à des résultats pratiquement superposables à ce qui a été observé avec les mêmes tests auprès de populations occidentales. Ajoutons que l'évolution de la structure des fonctions exécutives est cohérente dans notre cohorte, tant chez l'enfant, que chez l'adolescent et le jeune adulte.

Même si ces résultats sont tirés de mesures indirectes qui impliquent une grande prudence dans leur interprétation, ils suggèrent que les performances des enfants suivent les mêmes trajectoires développementales et que les tests utilisés évaluent les mêmes processus cognitifs dans le contexte camerounais que dans leur contexte d'origine.

L'anémie chronique dont souffrent les drépanocytaires peut avoir deux types de conséquences sur les performances cognitives : un effet indirect lié à la fatigue et un effet direct lié à l'hypoxie cérébrale chronique. Ces deux phénomènes peuvent engendrer des déficits dans les fonctions cognitives les plus sensibles en cas de légère baisse des ressources cognitives, à savoir les fonctions attentionnelles et exécutives⁹.

Deuxièmement, les crises vaso-occlusives se déroulant au niveau cérébral peuvent provoquer des AVC et/ou des infarctus silencieux. Les AVC cliniques impliquent généralement le cortex cérébral et/ou la substance blanche, alors que les infarctus silencieux sont le plus souvent confinés dans les territoires frontières ou dans la substance blanche profonde (Beauvais, Verlhac, & Bernaudin, 2003). Les infarctus silencieux sont associés à une atteinte cérébrale moins importante, en termes de localisation et de volume lésionnel par rapport aux infarctus cliniques (Moser et al., 1996). Par conséquent, les infarctus silencieux n'engendrent généralement des déficits que dans les capacités attentionnelles et exécutives, alors que les AVC peuvent altérer le fonctionnement intellectuel général de manière plus significative.

L'augmentation des déficits cognitifs avec l'âge est également illustrée sur la Figure 10. Ce fléchissement cognitif résulterait au moins en partie des effets cumulatifs de l'anémie chronique et/ou de la répétition des lésions cérébrales.

⁹ Notons que l'anémie a également été associée à une baisse du quotient intellectuel général chez les drépanocytaires (Bernaudin, 2000 ; Steen, 2003), mais ce fléchissement est léger et nous postulons qu'il résulte de l'altération des fonctions exécutives et attentionnelles.

7.3. Modèle pour l'évaluation neuropsychologique des drépanocytaires¹⁰

Au vu des résultats obtenus dans cette étude et de la littérature actuelle, nous proposons un modèle d'évaluation neuropsychologique des drépanocytaires (Figure 11). Pour le neuropsychologue, il n'est pas toujours évident de savoir où situer son examen dans le suivi du patient drépanocytaire: doit-il faire un examen neuropsychologique standard comme pour toute autre pathologie, ou doit-il orienter l'examen vers l'évaluation de fonctions cognitives plus spécifiques telles que les fonctions exécutives et attentionnelles ?

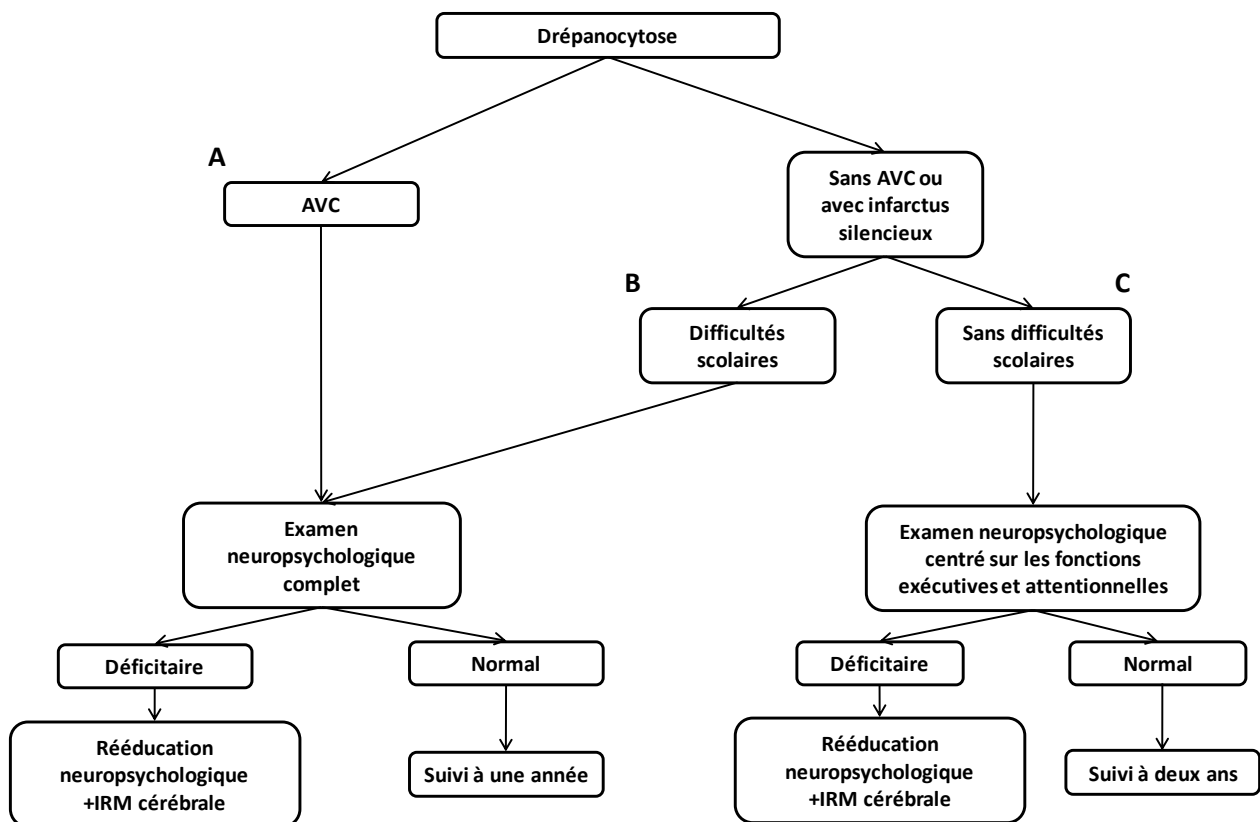


Figure 11. Proposition d'un modèle pour l'évaluation neuropsychologique des drépanocytaires

¹⁰ Ce modèle est également discuté dans l'article 4.

Les antécédents neurologiques vont en premier lieu orienter le bilan neuropsychologique. Si le patient présente des antécédents d'AVC ou d'infarctus silencieux (A), un bilan neuropsychologique complet est indiqué. L'examen détaillé permettra de mettre en évidence d'éventuels déficits cognitifs et d'instaurer une prise en charge neuropsychologique si nécessaire. Si l'examen neuropsychologique ne met en évidence aucun déficit cognitif, un suivi à une année sera organisé.

Si le patient ne présente pas d'antécédent d'AVC, la présence de difficultés scolaires (ou de répercussions professionnelles pour les adultes) incitera le neuropsychologue à effectuer un bilan cognitif complet (B). En outre, une imagerie cérébrale devrait selon nous être effectuée chez tout drépanocytaire présentant des difficultés scolaires, puisque la littérature montre que les difficultés scolaires sont fréquemment associées à des lésions silencieuses chez les drépanocytaires (Schatz, Brown, Pascual, Hsu, & DeBaun, 2001).

Si le patient n'a pas d'antécédent d'AVC et ne présente pas de difficultés scolaires (C), le bilan neuropsychologique sera centré sur l'évaluation des fonctions exécutives et attentionnelles, à la recherche d'éventuels déficits qui n'auraient pas (encore) eu de répercussions sur le plan scolaire. Si ce patient présente des déficits exécutifs et/ou attentionnels, une imagerie cérébrale devrait être effectuée afin de rechercher d'éventuelles lésions silencieuses. Si le bilan cognitif ne montre pas de difficultés, un suivi à deux ans sera organisé.

Ajoutons que le suivi longitudinal des patients est extrêmement important, car il permet de détecter d'éventuelles baisses des performances cognitives qui peuvent résulter d'atteintes cérébrales silencieuses. L'IRM cérébrale ne pouvant pas être administrée de manière routinière (particulièrement dans les pays en voie de développement) et le Doppler transcrânien n'étant pas suffisamment sensible pour la détection des infarctus silencieux ayant déjà eu lieu, le suivi neuropsychologique des drépanocytaires est d'autant plus important qu'il permet d'apporter des indications indirectes d'éventuelles souffrances cérébrales. L'objectivation des déficits cognitifs permet en outre d'identifier les patients pouvant bénéficier d'un soutien scolaire et/ou d'une rééducation neuropsychologique.

7.4. Bilan du projet au Cameroun

D'un point de vue plus général, quel bilan pouvons-nous tirer de l'ensemble du projet? Reprenons les cinq objectifs établis au début du travail:

1. *Constituer une batterie de tests neuropsychologiques adaptée au contexte camerounais et établir des normes en administrant cette batterie auprès d'enfants camerounais en bonne santé âgés de 6 à 20 ans.*

Cet objectif a été atteint. Une batterie de dix tests psychométriques a été adaptée au contexte socio-culturel camerounais et des données normatives ont été récoltées auprès de 125 enfants âgés de 6 à 20 ans, scolarisés à Yaoundé. Notre batterie est cependant limitée dans le nombre de domaines cognitifs couverts, les capacités verbales n'étant par exemple pas évaluées. Des efforts supplémentaires doivent encore être réalisés pour que les psychologues camerounais disposent d'un éventail de tests plus large. Dans ce sens, l'adaptation des batteries d'évaluation de l'intelligence générale (WISC, NEPSY, K-ABC, etc.) nous semble être un axe prioritaire pour l'évaluation cognitive des enfants camerounais.

2. *Former une équipe de psychologues camerounais à l'utilisation et à l'interprétation de la batterie.*

Cet objectif a été atteint. Quatre psychologues camerounais ont été formés à l'utilisation et à l'interprétation de la batterie. Ils ont activement participé à la récolte des données normatives et à l'évaluation des patients drépanocytaires. Ils constituent aujourd'hui une ressource pour l'unité de neurologie de l'Hôpital Central de Yaoundé et sont impliqués dans d'autres projets de recherche, notamment pour l'évaluation des troubles cognitifs liés au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Njamnshi et al., 2009).

3. *Utiliser la batterie dans le cadre du projet de détection et de prévention des attaques cérébrales chez les enfants souffrant de drépanocytose au Cameroun.*

Cet objectif a été atteint, la batterie ayant été administrée à un grand nombre de patients drépanocytaires durant l'année 2007. Malheureusement, aucun patient n'a été examiné avec cette batterie depuis lors (cf. point suivant).

4. *Evaluer la sensibilité et la spécificité de la batterie de tests neuropsychologiques pour la détection des complications cérébro-vasculaires chez les drépanocytaires au Cameroun.*

Cet objectif n'a pas été atteint pour deux raisons. Premièrement, nous avons projeté d'évaluer la sensibilité de notre batterie en consultant rétrospectivement les données des patients qui devaient être suivis tous les six mois durant trois ans au moyen de l'examen Doppler transcrânien et de l'examen neuropsychologique. Cela nous aurait permis d'étudier l'évolution des performances cognitives chez les patients qui auraient présenté un AVC durant le suivi, afin d'évaluer si l'utilisation de l'examen neuropsychologique permettait d'améliorer la détection des futures attaques cérébrales par rapport à l'utilisation unique du Doppler transcrânien. Malheureusement, le suivi des drépanocytaires n'a pas pu être mis en place à l'Hôpital Central de Yaoundé, que ce soit avec le Doppler transcrânien ou avec l'examen neuropsychologique. Deuxièmement, la batterie n'a pas pu être administrée à un nombre suffisant de patients suivis aux Hôpitaux Universitaires de Genève et ayant bénéficié d'une IRM cérébrale (cf. point suivant).

5. *Administrer cette même batterie auprès d'enfants drépanocytaires suivis aux Hôpitaux Universitaires de Genève.*

Cet objectif n'a été que partiellement atteint. La batterie a été administrée à sept enfants drépanocytaires suivis aux Hôpitaux Universitaires de Genève dans le cadre du travail de maîtrise d'Anaëlle Blum et de Vanille Apotheloz. L'objectif était d'évaluer la sensibilité de la batterie pour la détection des infarctus silencieux en comparant les résultats de l'examen neuropsychologique à l'IRM cérébrale. Nous avons réalisé que nous ne pourrions pas rassembler une cohorte suffisante de patients pour atteindre cet objectif en nous limitant à l'examen des patients suivis aux HUG. Une collaboration a par la suite été développée avec des psychologues

français (Prof LeGall, Dr Roy et Dr Roulin) qui ont récemment mis au point une batterie d'évaluation des fonctions exécutives chez l'enfant. Nous projetons d'administrer cette batterie à une large cohorte de drépanocytaires en France et en Suisse, ce qui devrait permettre d'évaluer la sensibilité des tests pour la détection des infarctus silencieux. Si la batterie de tests montre une bonne sensibilité/spécificité pour la détection des infarctus silencieux, nous pourrions alors la proposer comme outil de détection dans les pays où l'accès à l'IRM cérébrale est limité.

Dans l'ensemble, le bilan de ce projet nous semble largement positif. Au-delà des résultats scientifiques, ce travail a permis de développer un champ de la psychologie qui n'existait pas encore au Cameroun. Si, aux yeux de certains, le domaine de la neuropsychologie peut paraître trop « stérile » dans les pays en voie de développement, il nous semble que ce projet illustre au contraire l'utilité de cette discipline dans les régions disposant de moins de ressources médicales. La mise en place de l'examen neuropsychologique est relativement facile, peu coûteuse et efficace. Ces éléments font de l'examen neuropsychologique un instrument particulièrement adapté pour les pays en voie de développement.

Dans le même sens, un nouveau champ de collaboration entre le Cameroun et la Suisse a été ouvert à travers ce projet. Une convention entre les Facultés de psychologie de Yaoundé et de Genève a été signée en 2009. Cette convention devrait permettre de faciliter les échanges scientifiques entre les étudiants et les enseignants de ces deux universités dans le futur.

Parmi les activités réalisées parallèlement au projet scientifique, la création de la bande dessinée informative sur la drépanocytose nous semble particulièrement intéressante. Ce type d'action est relativement simple à mettre en place et permet de toucher un large public. L'amélioration des connaissances sur cette maladie nous semble extrêmement importante, tant dans les régions où la maladie est très présente que dans les pays industrialisés où la drépanocytose est pratiquement inconnue.

La réalisation de ce travail a été rendue possible grâce à une bonne collaboration entre les différents acteurs du projet. La collaboration avec les psychologues engagés sur le projet et l'équipe de neurologie de l'Hôpital Central de Yaoundé a été très fructueuse et n'a souffert

d'aucune difficulté majeure. Nous tenons à saluer ici le travail réalisé par le Prof Njamnshi, qui est l'initiateur de ce projet et de tant d'autres dans le domaine de la neurologie au Cameroun.

8. PERSPECTIVES

Deux perspectives principales se dessinent dans le sillage des travaux déjà réalisés : l'application d'épreuves psychométriques adaptées aux enfants de quatre à six ans et la réhabilitation des déficits cognitifs chez les drépanocytaires camerounais.

8.1. Développement de nouvelles épreuves psychométriques pour les enfants de 4-6 ans

Le pic d'incidence des AVC chez les drépanocytaires se situe autour des six ans (W. C. Wang, 2007a), il est donc crucial de disposer de tests adaptés pour cette tranche d'âge. Actuellement, il existe malheureusement peu d'épreuves exécutives adaptées pour les jeunes enfants. Parallèlement au projet concernant la drépanocytose, nous avons cherché à développer des tests centrés sur l'évaluation des fonctions exécutives chez les enfants âgés de quatre à six ans. Quatre étudiantes de la Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education de l'Université de Genève ont effectué leurs travaux de maîtrise sur cette problématique : Félicia Schmid (2010), Patricia Barras (2010), Patricia Laurencet (travail en cours) et Sylvie Richard (travail en cours). Dans une perspective exploratoire, plusieurs épreuves de format papier-crayon ont été imaginées ou adaptées à partir d'épreuves existantes.

Durant ce processus, nous avons pu mesurer la difficulté d'établir des tâches adaptées à cette tranche d'âge. Les fonctions exécutives sont en effet en plein développement au cours de cette période. Garon et al. (2008) considèrent qu'il existe deux étapes principales dans le développement des fonctions exécutives au cours de la période préscolaire. La première étape (de la naissance à l'âge de trois ans) correspond à l'émergence des compétences de base pour le développement des processus exécutifs. La deuxième étape concerne la période allant de trois à cinq ans et représente une période charnière dans le développement des fonctions exécutives.

Durant cette période, la coordination des compétences de base permet l'émergence progressive d'habiletés cognitives complexes. Ces auteurs considèrent que l'évolution des fonctions exécutives durant cette période est entièrement liée au développement des capacités d'attention soutenue et sélective.

Les capacités exécutives se développent donc considérablement d'une année à l'autre durant cette période et chaque fonction exécutive a une échelle développementale qui lui est propre (Garon, Bryson, & Smith, 2008). En tenant compte de ces paramètres, nous avons cherché à développer une épreuve pour chaque fonction exécutive de base selon le modèle de Miyake (2000) (inhibition, flexibilité et mise à jour), en ajoutant une épreuve évaluant l'attention sélective (inhibition de distracteurs). Le premier objectif était de mettre au point des épreuves adaptées et sensibles pour les enfants âgés de quatre à six ans. Le second objectif sera d'adapter ces tests au contexte socio-culturel camerounais afin de pouvoir les utiliser chez les jeunes drépanocytaires.

Quatre épreuves couvrant les principales fonctions exécutives ont finalement été retenues (Figure 12). Des normes ont été récoltées pour ces quatre tests auprès d'enfants scolarisés à Genève et en Valais. Le matériel, les consignes et les statistiques descriptives peuvent être consultés dans les annexes 15-16. Concernant l'inhibition de réponses dominantes, nous avons utilisé un test *Stroop fruits*, qui semble particulièrement bien convenir aux jeunes enfants. Adaptée des travaux de Monette et Bigras (2008), cette épreuve a été normée auprès d'un plus grand nombre d'enfants que les autres tests. Nous avons légèrement modifié les stimuli par rapport à l'épreuve originale (remplacement des pommes par des fraises). Pour l'inhibition de distracteurs, nous avons retenu l'épreuve *Corkum-R*. Ce test a été adapté à partir des travaux de Corkum et al. (1995), notamment en insérant des lignes entre chaque niveau afin de contrôler les stratégies d'exploration des enfants (annexe 15). Pour la flexibilité mentale, l'épreuve de fluence verbale (condition animaux en 90'') a été reprise. Pour la mise à jour, le test de la *Ferme* a été mis au point. Le lecteur intéressé trouvera plus d'informations sur le développement des tests dans les travaux de maîtrise des étudiants (Barras, 2010; Schmid, 2010).

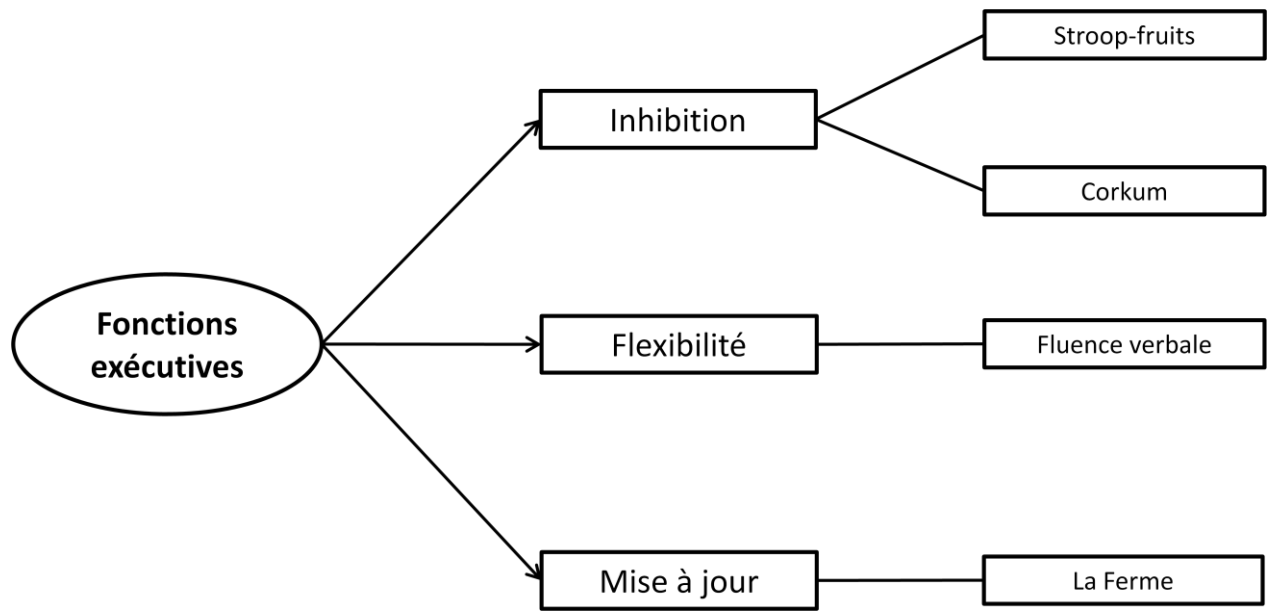


Figure 12. Les quatre épreuves exécutives retenues pour les enfants de 4 à 6 ans

8.2. Prise en charge des troubles cognitifs

Cette étude met en avant un certain nombre de pistes pour la prise en charge des troubles cognitifs chez les drépanocytaires. Les efforts devraient en premier lieu concerner la prise en charge des déficits exécutifs et attentionnels, puisque nos résultats démontrent que les drépanocytaires ont des déficits principalement dans ces deux domaines. La problématique est différente pour les drépanocytaires qui ont souffert d'un AVC, chez qui tous les domaines cognitifs peuvent être touchés. Deuxièmement, il est important de considérer la quantité de ressources cognitives mises en jeu dans les exercices de rééducation, puisque nous avons vu que les drépanocytaires ont des difficultés dans les tâches demandant beaucoup de ressources cognitives. Une variation progressive de la charge attentionnelle dans les tâches permettra au patient de mieux gérer ce facteur. Par ailleurs, les résultats récents convergent pour montrer que les déficits cognitifs augmentent avec l'âge chez les drépanocytaires. Par conséquent, la prise en

charge neuropsychologique ne devrait pas uniquement concerner les jeunes enfants mais devrait aussi s'adresser aux adolescents et aux adultes drépanocytaires.

Seules deux études ont été réalisées sur la prise en charge cognitive des drépanocytaires ayant présenté un AVC. Ces deux études ont utilisé la même méthodologie et se sont focalisées sur la réhabilitation des capacités mnésiques, avec une intervention courte sur six semaines auprès de six patients (Yerys et al., 2003) et une intervention longue sur deux ans auprès de 11 patients (King, White, McKinstry, Noetzel, & Debaun, 2007). Les patients avec antécédents d'AVC étaient suivis chaque semaine durant une heure. Durant la séance, la moitié des enfants avait 60 minutes de soutien scolaire (aide pour effectuer les devoirs, groupe contrôle) et l'autre moitié des enfants avait 40 minutes de soutien scolaire et 20 minutes de réhabilitation spécifique pour la mémoire (groupe intervention). La réhabilitation consistait en l'apprentissage de deux stratégies mnésiques : la répétition silencieuse pour l'amélioration de la mémoire à court terme et le regroupement sémantique pour l'amélioration de la mémoire à long terme. Les résultats sont encourageants, les patients ayant bénéficié d'un entraînement spécifique améliorant significativement leurs capacités de mémoire à court et long terme par rapport aux patients ayant uniquement bénéficié d'un soutien scolaire. Les auteurs n'observent cependant pas de généralisation des progrès puisqu'ils n'observent pas d'amélioration significative des capacités en lecture et en mathématiques pour les patients ayant bénéficié d'un entraînement spécifique. Les auteurs sont actuellement en train de reproduire ce projet avec un plus grand nombre de patients dans une étude multicentrique, en incluant également des patients sans AVC et des enfants sans drépanocytose ayant des difficultés scolaires.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des programmes informatisés de rééducation cognitive pour les enfants souffrant de troubles de l'attention et d'hyperactivité (Klingberg et al., 2005; Shalev, Tsal, & Mevorach, 2007) et de lésions cérébrales acquises (Hooft et al., 2005; van't Hooft, Andersson, Sejersen, Bartfai, & von Wendt, 2003; van 't Hooft et al., 2007). Ces études suggèrent que les progrès liés à l'entraînement cognitif sont généralisables à d'autres domaines, tels que les capacités scolaires ou le comportement (pour une revue de la littérature, voir Cicerone et al., 2005; Sitzer, Twamley, & Jeste, 2006).

En utilisant des programmes informatisés de réhabilitation de l'attention et des fonctions exécutives, Boivin et al. ont montré qu'il était possible d'améliorer les capacités dans ces deux

domaines cognitifs (Figure 13) chez des enfants ayant souffert de malaria cérébrale (Boivin & Giordani, 2009) et de VIH (Boivin et al., 2010).

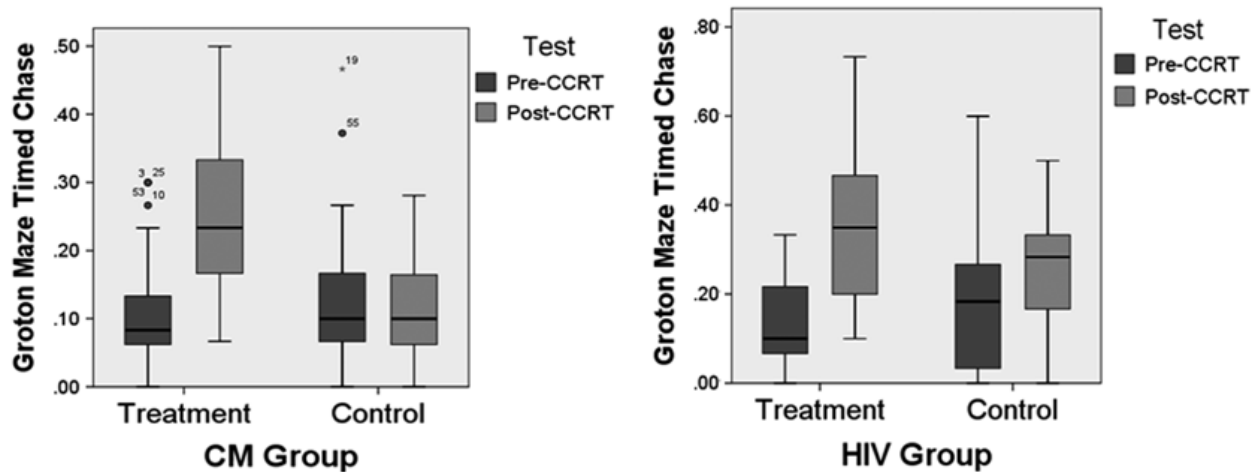


Figure 13. Box-plots décrivant le nombre de mouvements corrects à la tâche *Groton Maze* pour les patients ayant souffert de malaria cérébrale (box-plot de gauche) et d'enfants souffrant du VIH (box-plot de droite). Les graphiques montrent les performances à cette épreuve avant la rééducation cognitive (en noir) et après la rééducation (en gris). Les résultats montrent une amélioration significative des performances uniquement pour le groupe de patients ayant bénéficié d'une prise en charge (Boivin & Giordani, 2009).

La première étude a été réalisée en Ouganda auprès de 65 enfants ayant souffert d'une malaria cérébrale. Durant huit semaines, la moitié des patients bénéficiait de deux sessions hebdomadaires de réhabilitation avec le programme (Sandford, 2007), alors que l'autre moitié des patients n'était soumise à aucune intervention. Des tests pré/post interventions étaient réalisés (Darby, Maruff, Collie, & McStephen, 2002) évaluant la vitesse de traitement, la mémoire de travail, les capacités d'apprentissage, l'attention, ainsi qu'un questionnaire d'évaluation du comportement de l'enfant. Les résultats montrent que le groupe ayant bénéficié de séances de réhabilitation cognitive a réalisé des progrès significatifs sur les domaines de la vitesse de traitement, de la mémoire de travail, des capacités d'apprentissage et sur le questionnaire comportemental. Le groupe sans intervention ne présentait pas d'amélioration des performances dans ces tâches. Précisons que ces malades étaient pris en charge quatre ans après la crise de malaria cérébrale; les auteurs suggèrent que l'intervention serait encore plus efficace si elle était

entreprise plus rapidement. Notons dans les limites de cette étude que le groupe contrôle ne recevait aucune intervention et que les effets à long terme de cette intervention n'ont pas été évalués. La deuxième étude de Boivin et al. (2010) a été réalisée auprès d'enfants en Ouganda souffrant du VIH en utilisant la même méthodologie; les auteurs obtiennent des résultats similaires à l'étude précédente.

Notre principal objectif pour la suite du projet au Cameroun est d'adapter la méthodologie utilisée par Boivin et al. à une population d'enfants drépanocytaires suivis au Cameroun. Notre cadre de travail au Cameroun s'y prête bien, puisque des psychologues sont déjà formés sur place et devraient assez facilement pouvoir gérer ce programme de rééducation. Nous projetons d'évaluer l'efficacité de ce programme de rééducation auprès d'une large cohorte de drépanocytaires présentant des déficits exécutifs et attentionnels. Au vu de la prévalence des déficits cognitifs chez les drépanocytaires camerounais, la mise en place d'un tel projet nous semble particulièrement indiquée.

9. CONCLUSION

La drépanocytose est une maladie méconnue en Europe; elle compte pourtant parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde. Au Cameroun, la drépanocytose est un problème majeur de santé publique, avec une prévalence de drépanocytaires homozygotes d'environ 2-3%. Comme les accidents vasculaires cérébraux constituent l'une des complications majeures de cette maladie, les drépanocytaires sont particulièrement à risque de présenter des déficits cognitifs.

L'objectif de ce travail était de mettre en place un examen neuropsychologique pour les enfants souffrant de drépanocytose au Cameroun. Durant l'année 2007, 125 enfants en bonne santé et 96 enfants souffrant de drépanocytose ont été examinés à l'Hôpital Central de Yaoundé.

Les principaux résultats indiquent que la prévalence des déficits cognitifs chez les drépanocytaires au Cameroun dépasse largement les chiffres généralement rapportés chez ceux vivant dans les pays occidentaux. La drépanocytose a donc un impact négatif sévère sur le fonctionnement cognitif de ces malades. Nous avons constaté que les drépanocytaires sans antécédent d'AVC clinique étaient également plus à risque de présenter des déficits cognitifs que les enfants tout-venant. De façon corollaire, une proportion importante des malades ayant des déficits cognitifs significatifs n'était pas détectée à l'examen neurologique. Ces résultats devraient retentir comme une sonnette d'alarme pour le suivi des drépanocytaires: les troubles cognitifs sont fréquents et il ne faut pas attendre que des signes cliniques d'AVC soient observables pour effectuer une évaluation neuropsychologique.

Si cette étude ne permet pas de déterminer formellement les causes de cette prévalence élevée de déficits cognitifs, nous pouvons faire l'hypothèse que la qualité globale du suivi médical de ces patients en est l'élément essentiel. Dans ce sens, ces résultats fournissent un argument supplémentaire à présenter au Ministère de la Santé camerounais pour l'amélioration de la prise en charge des drépanocytaires, qui souffrent d'un manque de reconnaissance de leur maladie tant sur le plan médical que socio-économique.

Conformément à ce qui est rapporté dans la littérature scientifique récente, nos analyses montrent que la maladie a un effet négatif spécifique sur le fonctionnement exécutif et attentionnel, alors que la mémoire et la dextérité manuelle sont relativement préservées. En ce qui concerne

l'évaluation neuropsychologique, cela implique que la seule administration d'une batterie d'évaluation globale de l'intelligence n'est pas suffisante pour le bilan neuropsychologique de ces malades. Le bilan doit être complété par des épreuves exécutives et attentionnelles spécifiques. Au niveau de la réhabilitation neuropsychologique, cela signifie que la prise en charge devrait en premier lieu se concentrer sur ces deux domaines.

L'évaluation et la réhabilitation neuropsychologiques concernent les drépanocytaires de tout âge. Le pic d'incidence des AVC chez les drépanocytaires se situant autour des six ans, nous avons développé des tests adaptés à l'évaluation des fonctions exécutives chez les enfants de 4 à 6 ans. L'adaptation de ces tests au contexte socio-culturel camerounais permettra d'identifier au plus vite d'éventuels déficits cognitifs. Idéalement, il nous semblerait judicieux que tous les enfants drépanocytaires bénéficient d'un examen neuropsychologique détaillé avant leur entrée à l'école primaire, afin de pouvoir rapidement mettre en place des prises en charge spécifiques et d'aménager le cadre scolaire en fonction des déficits observés. Les analyses ont en outre démontré que les déficits cognitifs avaient tendance à augmenter avec l'âge, plus spécialement dans le domaine des fonctions exécutives. L'évaluation et la réhabilitation ne devraient donc pas concerner uniquement les jeunes enfants mais s'adresser aussi aux adolescents et aux adultes drépanocytaires.

Parmi les analyses statistiques supplémentaires, relevons l'effet "protecteur" de l'hémoglobine fœtale sur les fonctions exécutives et attentionnelles. Ces résultats sont intéressants pour le domaine croissant de la thérapie par hydroxyurée, qui augmente la production d'hémoglobine fœtale et qui, par là, pourrait avoir un effet bénéfique sur le fonctionnement cognitif. Notons encore l'effet négatif de l'anémie sur les performances aux tests évaluant les fonctions exécutives. Ce résultat renforce l'importance du suivi hématologique de ces patients et pose la question du caractère potentiellement réversible des déficits cognitifs grâce aux transfusions sanguines régulières. Plus globalement, ces analyses suggèrent qu'il existe des liens étroits entre les données hématologiques et les performances cognitives, d'où l'importance de la collaboration entre hématologues et neuropsychologues pour le suivi des drépanocytaires.

Nous avons quelques doutes quant à l'adaptation des tests psychométriques occidentaux à un contexte socio-culturel totalement différent. La comparaison des performances des enfants camerounais et occidentaux et les analyses factorielles suggèrent que les performances des

enfants suivent les mêmes trajectoires développementales et que les tests utilisés évaluent les mêmes processus cognitifs dans le contexte camerounais que dans leur contexte d'origine.

Au-delà des objectifs purement scientifiques, ce projet avait comme ambition plus large de développer au Cameroun le champ de la neuropsychologie, discipline qui n'existait pas encore dans ce pays. Les premiers jalons sont posés: des données normatives sur des tests psychométriques sont maintenant disponibles et quatre psychologues camerounais ont été formés à l'utilisation et à l'interprétation de la batterie de tests. Ces psychologues sont aujourd'hui en charge du projet sur la drépanocytose et sont impliqués dans d'autres travaux de recherche dans le domaine de la neuropsychologie. Nous espérons également que ce travail aura permis de poser les bases d'une collaboration durable entre les Facultés de Psychologie de Yaoundé et de Genève, notamment via la signature d'une convention de coopération entre les deux Facultés en 2009.

Notre principal objectif pour la suite du travail au Cameroun est de mettre en place un projet de réhabilitation des fonctions exécutives et attentionnelles pour les enfants drépanocytaires. L'utilisation de la batterie de tests permettra d'identifier les drépanocytaires présentant des déficits exécutifs et attentionnels. La réhabilitation cognitive sera effectuée grâce à des programmes informatisés, dont l'adaptabilité et l'efficacité ont été démontrées en Afrique. Etant donné la forte prévalence des déficits cognitifs chez les drépanocytaires camerounais, la réalisation de ce projet nous semble particulièrement indiquée.

Depuis 2005, la drépanocytose a été reconnue comme priorité de santé publique par l'Union Africaine et par l'Organisation Mondiale de la Santé. Très peu de travaux scientifiques ont pourtant été réalisés sur la drépanocytose en Afrique, là où cette maladie est la plus dévastatrice. Ce travail constitue la première étude réalisée en Afrique sur les troubles cognitifs liés à la drépanocytose. Il montre que la mise en place de l'examen neuropsychologique est relativement facile, peu coûteuse et efficace. En conclusion, nous sommes convaincus que l'examen neuropsychologique peut contribuer à l'amélioration de la prise en charge des drépanocytaires et qu'il constitue un instrument particulièrement bien adapté pour les pays en voie de développement.

10. REFERENCES

- Abboud, M. R., Cure, J., Granger, S., Gallagher, D., Hsu, L., Wang, W., et al.** (2004). Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. *Blood*, *103*(7), 2822-2826.
- Adams, R., McKie, V., Nichols, F., Carl, E., Zhang, D. L., McKie, K., et al.** (1992). The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*, *326*(9), 605-610.
- Adams, R. J.** (2001). Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol*, *58*(4), 565-568.
- Adams, R. J., & Brambilla, D.** (2005). Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*, *353*(26), 2769-2778.
- Adams, R. J., McKie, V. C., Brambilla, D., Carl, E., Gallagher, D., Nichols, F. T., et al.** (1998). Stroke prevention trial in sickle cell anemia. *Control Clin Trials*, *19*(1), 110-129.
- Ajulo, S. O., Osiname, A. I., & Myatt, H. M.** (1993). Sensorineural hearing loss in sickle cell anaemia--a United Kingdom study. *J Laryngol Otol*, *107*(9), 790-794.
- Anie, K. A., Egunjobi, F. E., & Akinyanju, O. O.** (2010). Psychosocial impact of sickle cell disorder: perspectives from a Nigerian setting. *Global Health*, *6*, 2.
- Ardila, A.** (2005). Cultural values underlying psychometric cognitive testing. *Neuropsychol Rev*, *15*(4), 185-195.
- Armstrong, F. D., Thompson, R. J., Jr., Wang, W., Zimmerman, R., Pegelow, C. H., Miller, S., et al.** (1996). Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*, *97*(6 Pt 1), 864-870.
- Aylward, G. P.** (1995). *Aylward, The Bayley infant neurodevelopmental screener (BINS)*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Baddeley, A.** (1996). The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13468-13472.
- Baldeweg, T., Hogan, A. M., Saunders, D. E., Telfer, P., Gadian, D. G., Vargha-Khadem, F., et al.** (2006). Detecting white matter injury in sickle cell disease using voxel-based morphometry. *Ann Neurol*, *59*(4), 662-672.

- Balkaran, B., Char, G., Morris, J. S., Thomas, P. W., Serjeant, B. E., & Serjeant, G. R.** (1992). Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*, *120*(3), 360-366.
- Barras, P.** (2010). *Fonctionnement exécutif chez les enfants d'âge préscolaire: Etude exploratoire d'une batterie de tests exécutifs*. Unpublished Master Thesis, Geneva University, Geneva.
- Bayley, N.** (1993). *Bayley Scales of Infant Development, 2nd edn*. San Antonio , TX: Psychological Corporation.
- Beauvais, P.** (1982). *La drépanocytose*. Paris: Expansion scientifique française.
- Beauvais, P., Verlhac, S., & Bernaudin, F.** (2003). Complications neurologiques et vasculopathie cérébrale au cours de la drépanocytose. In R. Girot (Ed.), *La drépanocytose*. Paris: John Libbey Eurotext.
- Bégué, P., & Grimprel, E.** (2003). La crise drépanocytaire chez l'enfant. In R. Girot (Ed.), *La drépanocytose*. Paris: John Libbey Eurotext.
- Bennett, D. S.** (1994). Depression among children with chronic medical problems: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol*, *19*(2), 149-169.
- Benton, T. D., Ifeagwu, J. A., & Smith-Whitley, K.** (2007). Anxiety and depression in children and adolescents with sickle cell disease. *Curr Psychiatry Rep*, *9*(2), 114-121.
- Berkelhammer, L. D., Williamson, A. L., Sanford, S. D., Dirksen, C. L., Sharp, W. G., Margulies, A. S., et al.** (2007). Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease: a review of the literature. *Child Neuropsychol*, *13*(2), 120-131.
- Bernaudin, F., Verlhac, S., Freard, F., Roudot-Thoraval, F., Benkerrou, M., Thuret, I., et al.** (2000). Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol*, *15*(5), 333-343.
- Bitanga, E., & Rouillon, J. D.** (1998). [Influence of the sickle cell trait heterozygote on energy abilities]. *Pathol Biol (Paris)*, *46*(1), 46-52.
- Boivin, M. J., Busman, R. A., Parikh, S. M., Bangirana, P., Page, C. F., Opoka, R. O., et al.** (2010). A pilot study of the neuropsychological benefits of computerized cognitive rehabilitation in Ugandan children with HIV. *Neuropsychology*, *24*(5), 667-673.
- Boivin, M. J., & Giordani, B.** (2009). Neuropsychological assessment of African children: evidence for a universal brain/behavior omnibus within a coconstructivist paradigm. *Prog Brain Res*, *178*, 113-135.
- Bollen, K. A.** (1989). *Structural equations with latent variables*. New York: Wiley.

- Boni, L. C., Brown, R. T., Davis, P. C., Hsu, L., & Hopkins, K.** (2001). Social information processing and magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol, 26*(5), 309-319.
- Brandling-Bennett, E. M., White, D. A., Armstrong, M. M., Christ, S. E., & DeBaun, M.** (2003). Patterns of verbal long-term and working memory performance reveal deficits in strategic processing in children with frontal infarcts related to sickle cell disease. *Dev Neuropsychol, 24*(1), 423-434.
- Breman, J. G.** (2001). The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg, 64*(1-2 Suppl), 1-11.
- Brocki, K. C., & Bohlin, G.** (2004). Executive functions in children aged 6 to 13: a dimensional and developmental study. *Dev Neuropsychol, 26*(2), 571-593.
- Brooks, L. J., Koziol, S. M., Chiarucci, K. M., & Berman, B. W.** (1996). Does sleep-disordered breathing contribute to the clinical severity of sickle cell anemia? *J Pediatr Hematol Oncol, 18*(2), 135-139.
- Brown, R. T., Buchanan, I., Doepke, K., Eckman, J. R., Baldwin, K., Goonan, B., et al.** (1993). Cognitive and Academic Functioning in Children With Sickle-Cell Disease *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 22*(2), 207-218.
- Brown, R. T., Davis, P. C., Lambert, R., Hsu, L., Hopkins, K., & Eckman, J.** (2000). Neurocognitive functioning and magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol, 25*(7), 503-513.
- Bury, M.** (1982). Chronic illness as biographical disruption. *Sociol Health Illn, 4*(2), 167-182.
- Byrne, B. M.** (1998). *Structural equation modeling with LISREL, PRELIS, and SIMPLIS: Basic concepts, applications and programming.* Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Casella, J. F., King, A. A., Barton, B., White, D. A., Noetzel, M. J., Ichord, R. N., et al.** (2010). Design of the silent cerebral infarct transfusion (SIT) trial. *Pediatr Hematol Oncol, 27*(2), 69-89.
- Charache, S., Lubin, B., & Reid, C. D.** (1992). *Management and therapy of sickle cell disease.* Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. National Institutes of Health.
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Malec, J. F., Langenbahn, D. M., Felicetti, T., Kneipp, S., et al.** (2005). Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil, 86*(8), 1681-1692.
- Cohen, M. J., Branch, W. B., McKie, V. C., & Adams, R. J.** (1994). Neuropsychological impairment in children with sickle cell anemia and cerebrovascular accidents. *Clin Pediatr (Phila), 33*(9), 517-524.

- Corkum, V., Byrne, J. M., & Ellsworth, C.** (1995). Clinical assessment of sustained attention in preschoolers. *Child Neuropsychology*, *1*(1), 3-18.
- Craft, S., Schatz, J., Glauser, T. A., Lee, B., & DeBaun, M. R.** (1993). Neuropsychologic effects of stroke in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*, *123*(5), 712-717.
- Crawford, M. R., Gould, H. J., Smith, W. R., Beckford, N., Gibson, W. R., & Bobo, L.** (1991). Prevalence of hearing loss in adults with sickle cell disease. *Ear Hear*, *12*(5), 349-351.
- Darby, D., Maruff, P., Collie, A., & McStephen, M.** (2002). Mild cognitive impairment can be detected by multiple assessments in a single day. *Neurology*, *59*(7), 1042-1046.
- de-Graft Aikins, A.** (2005). Healer shopping in Africa: new evidence from rural-urban qualitative study of Ghanaian diabetes experiences. *Bmj*, *331*(7519), 737.
- DeBaun, M. R.** (2005). Hydroxyurea as secondary prevention for stroke in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*, *147*(4), 560-561.
- DeBaun, M. R., Glauser, T. A., Siegel, M., Borders, J., & Lee, B.** (1995). Noninvasive central nervous system imaging in sickle cell anemia. A preliminary study comparing transcranial Doppler with magnetic resonance angiography. *J Pediatr Hematol Oncol*, *17*(1), 29-33.
- DeBaun, M. R., Schatz, J., Siegel, M. J., Koby, M., Craft, S., Resar, L., et al.** (1998). Cognitive screening examinations for silent cerebral infarcts in sickle cell disease. *Neurology*, *50*(6), 1678-1682.
- Diamond, A.** (1988). Abilities and neural mechanisms underlying AB performance. *Child Dev*, *59*(2), 523-527.
- Diggs, L.** (1973). Anatomic lesions in sickle cell disease. In H. Abramson, J. Bertles & D. Wethers (Eds.), *Sickle cell disease: diagnosis, management, education, and research* (pp. 189-229). St. Louis: C.V. Mosby.
- Dreyer, Z.** (2011). Cerebrovascular disease in sickle cell disease. In D. Basow (Ed.), *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.
- Duncan, J., Emslie, H., Williams, P., Johnson, R., & Freer, C.** (1996). Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cogn Psychol*, *30*(3), 257-303.
- Earley, C. J., Kittner, S. J., Feeser, B. R., Gardner, J., Epstein, A., Wozniak, M. A., et al.** (1998). Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*, *51*(1), 169-176.

- Eaton, M. L., Haye, J. S., Armstrong, F. D., Pegelow, C. H., & Thomas, M.** (1995). Hospitalizations for painful episodes: association with school absenteeism and academic performance in children and adolescents with sickle cell anemia. *Issues Compr Pediatr Nurs*, 18(1), 1-9.
- Ebigbo, P. O., & Oli, J. M.** (1985). Stress in the life of Nigerian diabetics. *Z Psychosom Med Psychoanal*, 31(3), 267-283.
- Edelstein, S.** (1988). *Biologie d'un mythe : réincarnation et génétique dans les tropiques africains*. Paris: Sand.
- Edwards, C. L., Green, M., Wellington, C. C., Muhammad, M., Wood, M., Feliu, M., et al.** (2009). Depression, suicidal ideation, and attempts in black patients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*, 101(11), 1090-1095.
- Ellis, C. G.** (1996). Chronic unhappiness. Investigating the phenomenon in family practice. *Can Fam Physician*, 42, 645-651.
- Engle, R. W., Kane, M. J., & Tuholski, S. W.** (1999). Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence and functions of the prefrontal cortex. In A. S. Miyake, P. (Ed.), *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. London: Cambridge Press.
- Fleming, A. F.** (1992). Epidemiology of haematological disease: Part I. *Baillieres Clin Haematol*, 5(1), 1-243.
- Fowler, M. G., Whitt, J. K., Lallinger, R. R., Nash, K. B., Atkinson, S. S., Wells, R. J., et al.** (1988). Neuropsychologic and academic functioning of children with sickle cell anemia. *J Dev Behav Pediatr*, 9(4), 213-220.
- Fullerton, H. J., Adams, R. J., Zhao, S., & Johnston, S. C.** (2004). Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. *Blood*, 104(2), 336-339.
- Fullwiley, D.** (2004). Contingences de la maladie: les politiques culturelles de la souffrance en regard du trait drépanocytaire AS au Sénégal. In A. Lainé (Ed.), *La drépanocytose, regards croisés sur une maladie orpheline*. Paris: Karthala.
- Galacteros, F.** (2000). Drépanocytose [Electronic Version]. *Encyclopédie Orphanet*.
- Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M.** (2008). Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychol Bull*, 134(1), 31-60.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L.** (2000). Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychol*, 6(3), 235-238.
- Giroit, R., Bégué, P., & Galacteros, F.** (2003). *La drépanocytose*. Paris: John Libbey Eurotext.

- Gold, J. I., Johnson, C. B., Treadwell, M. J., Hans, N., & Vichinsky, E.** (2008). Detection and assessment of stroke in patients with sickle cell disease: neuropsychological functioning and magnetic resonance imaging. *Pediatr Hematol Oncol*, 25(5), 409-421.
- Green, R. J., Greenblatt, M. M., Plit, M., Jones, S., & Adam, B.** (2001). Asthma management and perceptions in rural South Africa. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 86(3), 343-347.
- Greenberg, L. M.** (1987). An objective measure of methylphenidate response: clinical use of the MCA. *Psychopharmacol Bull*, 23(2), 279-282.
- Greenwood, B. M., Bojang, K., Whitty, C. J., & Targett, G. A.** (2005). Malaria. *Lancet*, 365(9469), 1487-1498.
- Grueneich, R., Ris, M. D., Ball, W., Kalinyak, K. A., Noll, R., Vannatta, K., et al.** (2004). Relationship of structural magnetic resonance imaging, magnetic resonance perfusion, and other disease factors to neuropsychological outcome in sickle cell disease. *J Pediatr Psychol*, 29(2), 83-92.
- Habibi, A., Bachir, D., & Godeau, B.** (2004). Acute complications in sickle cell disease. *Rev Prat*, 54(14), 1548-1556.
- Hariman, L. M., Griffith, E. R., Hurtig, A. L., & Keehn, M. T.** (1991). Functional outcomes of children with sickle-cell disease affected by stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 72(7), 498-502.
- Herrick, J. B.** (1910). Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch. Intern. Med.*, 6, 517-522.
- Hickman, M., Modell, B., Greengross, P., Chapman, C., Layton, M., Falconer, S., et al.** (1999). Mapping the prevalence of sickle cell and beta thalassaemia in England: estimating and validating ethnic-specific rates. *Br J Haematol*, 104(4), 860-867.
- Hill, C. M., Hogan, A. M., Onugha, N., Harrison, D., Cooper, S., McGrigor, V. J., et al.** (2006). Increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function. *Pediatrics*, 118(4), e1100-1108.
- Hogan, A. M., Kirkham, F. J., Prengler, M., Telfer, P., Lane, R., Vargha-Khadem, F., et al.** (2006). An exploratory study of physiological correlates of neurodevelopmental delay in infants with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*, 132(1), 99-107.
- Hooft, I. V., Andersson, K., Bergman, B., Sejersen, T., Von Wendt, L., & Bartfai, A.** (2005). Beneficial effect from a cognitive training programme on children with acquired brain injuries demonstrated in a controlled study. *Brain Inj*, 19(7), 511-518.
- Hsieh, S. L., & Tori, C. D.** (2007). Normative data on cross-cultural neuropsychological tests obtained from Mandarin-speaking adults across the life span. *Arch Clin Neuropsychol*, 22(3), 283-296.

- Hughes, D. L., & Bryan, J.** (2002). Adult age differences in strategy use during verbal fluency performance. *J Clin Exp Neuropsychol*, *24*(5), 642-654.
- 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.
- Kato, G. J., Gladwin, M. T., & Steinberg, M. H.** (2007). Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*, *21*(1), 37-47.
- King, A. A., White, D. A., McKinstry, R. C., Noetzel, M., & Debaun, M. R.** (2007). A pilot randomized education rehabilitation trial is feasible in sickle cell and strokes. *Neurology*, *68*(23), 2008-2011.
- Kinney, T. R., Sleeper, L. A., Wang, W. C., Zimmerman, R. A., Pegelow, C. H., Ohene-Frempong, K., et al.** (1999). Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*, *103*(3), 640-645.
- Kirkham, F. J., Hewes, D. K., Prengler, M., Wade, A., Lane, R., & Evans, J. P.** (2001). Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet*, *357*(9269), 1656-1659.
- Klingberg, T., Fernell, E., Olesen, P. J., Johnson, M., Gustafsson, P., Dahlstrom, K., et al.** (2005). Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *44*(2), 177-186.
- Knight, S., Singhal, A., Thomas, P., & Serjeant, G.** (1995). Factors associated with lowered intelligence in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*, *73*(4), 316-320.
- Kogutt, M. S., Goldwag, S. S., Gupta, K. L., Kaneko, K., & Humbert, J. R.** (1994). Correlation of transcranial Doppler ultrasonography with MRI and MRA in the evaluation of sickle cell disease patients with prior stroke. *Pediatr Radiol*, *24*(3), 204-206.
- Konotey-Ahulu, F.** (1991). *The Sickle Cell Disease Patient*. London: Macmillan Education.
- Kral, M. C., & Brown, R. T.** (2004). Transcranial Doppler ultrasonography and executive dysfunction in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol*, *29*(3), 185-195.
- Kral, M. C., Brown, R. T., Connelly, M., Cure, J. K., Besenski, N., Jackson, S. M., et al.** (2006). Radiographic predictors of neurocognitive functioning in pediatric Sickle Cell disease. *J Child Neurol*, *21*(1), 37-44.
- Kral, M. C., Brown, R. T., Nietert, P. J., Abboud, M. R., Jackson, S. M., & Hynd, G. W.** (2003). Transcranial Doppler ultrasonography and neurocognitive functioning in children with sickle cell disease. *Pediatrics*, *112*(2), 324-331.

- Kratovil, T., Bulas, D., Driscoll, M. C., Speller-Brown, B., McCarter, R., & Minniti, C. P.** (2006). Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*, 47(7), 894-900.
- Kugler, S., Anderson, B., Cross, D., Sharif, Z., Sano, M., Haggerty, R., et al.** (1993). Abnormal cranial magnetic resonance imaging scans in sickle-cell disease. Neurological correlates and clinical implications. *Arch Neurol*, 50(6), 629-635.
- Kwiatkowski, J. L., Zimmerman, R. A., Pollock, A. N., Seto, W., Smith-Whitley, K., Shults, J., et al.** (2009). Silent infarcts in young children with sickle cell disease. *Br J Haematol*, 146(3), 300-305.
- Lainé, A.** (2004). *La drépanocytose, regards croisés sur une maladie orpheline*. Paris: Karthala.
- Lainé, A., & Dorie, A.** (2009). Perception de la drépanocytose dans les groupes atteints, *Journée Drépanocytose et périnatalité, entre maladie et société*. Seine St-Denis.
- Lee, E. J., Phoenix, D., Brown, W., & Jackson, B. S.** (1997). A comparison study of children with sickle cell disease and their non-diseased siblings on hopelessness, depression, and perceived competence. *J Adv Nurs*, 25(1), 79-86.
- Lefevre, N., Dufour, D., Gulbis, B., Le, P. Q., Heijmans, C., & Ferster, A.** (2008). Use of hydroxyurea in prevention of stroke in children with sickle cell disease. *Blood*, 111(2), 963-964; author reply 964.
- Lehto, J. E., & Elorinne, E.** (2003). Gambling as an executive function task. *Appl Neuropsychol*, 10(4), 234-238.
- Leikin, S. L., Gallagher, D., Kinney, T. R., Sloane, D., Klug, P., & Rida, W.** (1989). Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*, 84(3), 500-508.
- Liu, J. E., Gzesh, D. J., & Ballas, S. K.** (1994). The spectrum of epilepsy in sickle cell anemia. *J Neurol Sci*, 123(1-2), 6-10.
- Livingstone, B.** (1973). Tuberculous infection of a serous cyst of the kidney. *Br J Urol*, 45(6), 702.
- M'Pemba-Loufoua, A. B., Nzingoula, S., Moubouh-Akouala, F., & Oba, A.** (2001). [Pubertal development in girls with homozygote sickle cell disease. Apropos of 72 cases]. *Bull Soc Pathol Exot*, 94(4), 326-329.
- MacDonald, C. B., Bauer, P. W., Cox, L. C., & McMahon, L.** (1999). Otologic findings in a pediatric cohort with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 47(1), 23-28.

- Martin-Jackson, V., Gentry, B., & Dancer, J.** (2000). Language performance in three groups of children with sickle cell disease: those with stroke, without stroke, and at risk for stroke. *Percept Mot Skills, 90*(3 Pt 2), 1258-1260.
- Michlitsch, J., Azimi, M., Hoppe, C., Walters, M. C., Lubin, B., Lorey, F., et al.** (2009). Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer, 52*(4), 486-490.
- Miekountima, L.** (2004). *Les effets bénéfiques de l'hydroxyurée dans l'anémie falciforme de l'enfant*. Unpublished Medical Thesis, Geneva University, Geneva.
- Miller, S. T., Macklin, E. A., Pegelow, C. H., Kinney, T. R., Sleeper, L. A., Bello, J. A., et al.** (2001). Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr, 139*(3), 385-390.
- Miller, S. T., Wright, E., Abboud, M., Berman, B., Files, B., Scher, C. D., et al.** (2001). Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr, 139*(6), 785-789.
- Ministry-of-Public-Health.** (2005). *Plan Stratégique National de Lutte contre la Drépanocytose au Cameroun*. Retrieved. from.
- 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. *Cogn Psychol, 41*(1), 49-100.
- Modell, B., & Darlison, M.** (2008). Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ, 86*(6), 480-487.
- Monette, S., & Bigras, M.** (2008). La mesure des fonctions exécutives chez les enfants d'âge préscolaire. *Canadian Psychology, 49*(4), 323-341.
- Morgan, S. A., & Jackson, J.** (1986). Psychological and social concomitants of sickle cell anemia in adolescents. *J Pediatr Psychol, 11*(3), 429-440.
- Moser, F. G., Miller, S. T., Bello, J. A., Pegelow, C. H., Zimmerman, R. A., Wang, W. C., et al.** (1996). The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *AJNR Am J Neuroradiol, 17*(5), 965-972.
- Murray, M. L.** (1998). Fetal monitoring terminology. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 27*(2), 126.
- Nahavandi, M., Tavakkoli, F., Hasan, S. P., Wyche, M. Q., & Castro, O.** (2004). Cerebral oximetry in patients with sickle cell disease. *Eur J Clin Invest, 34*(2), 143-148.

- Njamnshi, A. K., Bissek, A. C., Ongolo-Zogo, P., Tabah, E. N., Lekoubou, A. Z., Yepnjio, F. N., et al.** (2009). Risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in sub-Saharan Africa: the case of Yaounde-Cameroon. *J Neurol Sci*, 285(1-2), 149-153.
- Njamnshi, A. K., Mbong, E. N., Wonkam, A., Ongolo-Zogo, P., Djientcheu, V. D., Sunjoh, F. L., et al.** (2006). The epidemiology of stroke in sickle cell patients in Yaounde, Cameroon. *J Neurol Sci*, 250(1-2), 79-84.
- Noll, R. B., Kiska, R., Reiter-Purtill, J., Gerhardt, C. A., & Vannatta, K.** (2010). A controlled, longitudinal study of the social functioning of youth with sickle cell disease. *Pediatrics*, 125(6), e1453-1459.
- Noll, R. B., Stith, L., Gartstein, M. A., Ris, M. D., Grueneich, R., Vannatta, K., et al.** (2001). Neuropsychological functioning of youths with sickle cell disease: comparison with non-chronically ill peers. *J Pediatr Psychol*, 26(2), 69-78.
- Ohaeri, J. U., Shokunbi, W. A., Akinlade, K. S., & Dare, L. O.** (1995). The psychosocial problems of sickle cell disease sufferers and their methods of coping. *Soc Sci Med*, 40(7), 955-960.
- Ohene-Frempong, K.** (1991). Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical, and therapeutic considerations. *Semin Hematol*, 28(3), 213-219.
- Ohene-Frempong, K., Weiner, S. J., Sleeper, L. A., Miller, S. T., Embury, S., Moohr, J. W., et al.** (1998). Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*, 91(1), 288-294.
- OMS.** (2006). *Drépanocytose* (No. A59/9). Geneva: Organisation Mondiale de la Santé.
- Otero, G. A., Aguirre, D. M., Porcayo, R., & Fernandez, T.** (1999). Psychological and electroencephalographic study in school children with iron deficiency. *Int J Neurosci*, 99(1-4), 113-121.
- Parrila, R. K., Das, J. P., Kendrick, M. E., Papadopoulos, T. C., & Kirby, J. R.** (1999). Efficacy of a cognitive reading remediation program for at-risk children in Grade 1. *Developmental Disabilities Bulletin*, 27, 1-31.
- Pavlakis, S. G., Prohovnik, I., Piomelli, S., & DeVivo, D. C.** (1989). Neurologic complications of sickle cell disease. *Adv Pediatr*, 36, 247-276.
- Pegelow, C. H., Adams, R. J., McKie, V., Abboud, M., Berman, B., Miller, S. T., et al.** (1995). Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr*, 126(6), 896-899.
- Pegelow, C. H., Macklin, E. A., Moser, F. G., Wang, W. C., Bello, J. A., Miller, S. T., et al.** (2002). Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood*, 99(8), 3014-3018.

- Piel, F. B., Patil, A. P., Howes, R. E., Nyangiri, O. A., Gething, P. W., Williams, T. N., et al.** (2010). Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun*, 1, 104.
- Platt, O. S.** (2005). Preventing stroke in sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 353(26), 2743-2745.
- Platt, O. S., Thorington, B. D., Brambilla, D. J., Milner, P. F., Rosse, W. F., Vichinsky, E., et al.** (1991). Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med*, 325(1), 11-16.
- Pollitt, E.** (1993). Iron deficiency and cognitive function. *Annu Rev Nutr*, 13, 521-537.
- Powars, D., Wilson, B., Imbus, C., Pegelow, C., & Allen, J.** (1978). The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med*, 65(3), 461-471.
- Powars, D. R.** (2000). Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*, 108(4), 666-678.
- Pregler, M., Pavlakis, S. G., Boyd, S., Connelly, A., Calamante, F., Chong, W. K., et al.** (2005). Sickle cell disease: ischemia and seizures. *Ann Neurol*, 58(2), 290-302.
- Puffer, E., Schatz, J., & Roberts, C. W.** (2007). The association of oral hydroxyurea therapy with improved cognitive functioning in sickle cell disease. *Child Neuropsychol*, 13(2), 142-154.
- Puffer, E. S., Schatz, J. C., & Roberts, C. W.** (2010). Relationships between somatic growth and cognitive functioning in young children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol*, 35(8), 892-904.
- Roberts, R. J., & Pennington, B. F.** (1996). An interactive framework for examining prefrontal processes. *Developmental Neuropsychology*, 12(1), 105-126.
- Rodrigue, J. R., Streisand, R., Banko, C., Kedar, A., & Pitel, P. A.** (1996). Social functioning, peer relations, and internalizing and externalizing problems among youths with sickle cell disease. *Children's Health Care*, 25, 37-52.
- Rosselli, M., & Ardila, A.** (2003). The impact of culture and education on non-verbal neuropsychological measurements: a critical review. *Brain Cogn*, 52(3), 326-333.
- Rothman, S. M., Fulling, K. H., & Nelson, J. S.** (1986). Sickle cell anemia and central nervous system infarction: a neuropathological study. *Ann Neurol*, 20(6), 684-690.
- Roy, A.** (2007). *Fonctions exécutives chez les enfants atteints d'une neurofibromatose de type 1: Approche clinique et critique*. Thèse doctorale, Université d'Angers, Angers.

- Ruffieux, N., Njamnshi, A. K., Mayer, E., Sztajzel, R., Eta, S. C., Doh, R. F., et al.** (2009). Neuropsychology in Cameroon: First Normative Data for Cognitive Tests Among School-Aged Children. *Child Neuropsychol*, 1-19.
- Russell, M. O., Goldberg, H. I., Hodson, A., Kim, H. C., Halus, J., Reivich, M., et al.** (1984). Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood*, 63(1), 162-169.
- Sanchez, C. E., Schatz, J., & Roberts, C. W.** (2010). Cerebral blood flow velocity and language functioning in pediatric sickle cell disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 1-9.
- Sandford, J.** (2007). *Captain's Log Computerized Cognitive Training System*. Richmond, VA: Brain Train.
- Schatz, J., Brown, R. T., Pascual, J. M., Hsu, L., & DeBaun, M. R.** (2001). Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology*, 56(8), 1109-1111.
- Schatz, J., Finke, R., & Roberts, C. W.** (2004). Interactions of biomedical and environmental risk factors for cognitive development: a preliminary study of sickle cell disease. *J Dev Behav Pediatr*, 25(5), 303-310.
- Schatz, J., Finke, R. L., Kellett, J. M., & Kramer, J. H.** (2002). Cognitive functioning in children with sickle cell disease: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol*, 27(8), 739-748.
- Schatz, J., & McClellan, C. B.** (2006). Sickle cell disease as a neurodevelopmental disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 12(3), 200-207.
- Schatz, J., Puffer, E. S., Sanchez, C., Stancil, M., & Roberts, C. W.** (2009). Language processing deficits in sickle cell disease in young school-age children. *Dev Neuropsychol*, 34(1), 122-136.
- Schatz, J., & Roberts, C. W.** (2005). Short-term memory in children with sickle cell disease: executive versus modality-specific processing deficits. *Arch Clin Neuropsychol*, 20(8), 1073-1085.
- Schatz, J., White, D. A., Moinuddin, A., Armstrong, M., & DeBaun, M. R.** (2002). Lesion burden and cognitive morbidity in children with sickle cell disease. *J Child Neurol*, 17(12), 891-895.
- Schmid, F.** (2010). *Contribution à la détection et à la prévention des complications cérébro-vasculaires chez les enfants drépanocytaires: Etude exploratoire d'une batterie de tests exécutifs destinées aux enfants d'âge préscolaire*. Unpublished Master Thesis, Geneva University, Geneva.
- Schmutz, M.** (2000). *Dépistage des lésions ischémiques cérébrales chez l'enfant drépanocytaire*. Unpublished medical thesis, Geneva.

- Segal, J. B., Strouse, J. J., Beach, M. C., Haywood, C., Witkop, C., Park, H., et al.** (2008). Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*(165), 1-95.
- Senn, T. E., Espy, K. A., & Kaufmann, P. M.** (2004). Using path analysis to understand executive function organization in preschool children. *Dev Neuropsychol*, 26(1), 445-464.
- Sevino, O.** (1998). *Les fonctions exécutives chez l'enfant: Développement, structure et évaluation*. Unpublished Doctoral Thesis, Université de Genève, Genève.
- Shalev, L., Tsal, Y., & Mevorach, C.** (2007). Computerized progressive attentional training (CPAT) program: effective direct intervention for children with ADHD. *Child Neuropsychol*, 13(4), 382-388.
- Sitzer, D. I., Twamley, E. W., & Jeste, D. V.** (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 114(2), 75-90.
- Spearman, C.** (1904). "General intelligence" objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*, 15, 201-293.
- Steen, R. G., Fineberg-Buchner, C., Hankins, G., Weiss, L., Prifitera, A., & Mulhern, R. K.** (2005). Cognitive deficits in children with sickle cell disease. *J Child Neurol*, 20(2), 102-107.
- Steen, R. G., Hu, X. J., Elliott, V. E., Miles, M. A., Jones, S., & Wang, W. C.** (2002). Kindergarten readiness skills in children with sickle cell disease: evidence of early neurocognitive damage? *J Child Neurol*, 17(2), 111-116.
- Steen, R. G., Langston, J. W., Reddick, W. E., Ogg, R., Chen, G., & Wang, W. C.** (1996). Quantitative MR imaging of children with sickle cell disease: striking T1 elevation in the thalamus. *J Magn Reson Imaging*, 6(1), 226-234.
- Steen, R. G., Miles, M. A., Helton, K. J., Strawn, S., Wang, W., Xiong, X., et al.** (2003). Cognitive impairment in children with hemoglobin SS sickle cell disease: relationship to MR imaging findings and hematocrit. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(3), 382-389.
- Steen, R. G., Xiong, X., Mulhern, R. K., Langston, J. W., & Wang, W. C.** (1999). Subtle brain abnormalities in children with sickle cell disease: relationship to blood hematocrit. *Ann Neurol*, 45(3), 279-286.
- Steinberg, M. H., Barton, F., Castro, O., Pegelow, C. H., Ballas, S. K., Kutlar, A., et al.** (2003). Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *Jama*, 289(13), 1645-1651.
- Swift, A. V., Cohen, M. J., Hynd, G. W., Wisenbaker, J. M., McKie, K. M., Makari, G., et al.** (1989). Neuropsychologic impairment in children with sickle cell anemia. *Pediatrics*, 84(6), 1077-1085.

- Tarazi, R. A., Grant, M. L., Ely, E., & Barakat, L. P.** (2007). Neuropsychological functioning in preschool-age children with sickle cell disease: the role of illness-related and psychosocial factors. *Child Neuropsychol*, *13*(2), 155-172.
- Tchernia, G.** (2004). [The long story of sickle cell disease]. *Rev Prat*, *54*(14), 1618-1621.
- Thompson, R. J., Jr., Armstrong, F. D., Link, C. L., Pegelow, C. H., Moser, F., & Wang, W. C.** (2003). A prospective study of the relationship over time of behavior problems, intellectual functioning, and family functioning in children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr Psychol*, *28*(1), 59-65.
- Thompson, R. J., Jr., Gustafson, K. E., Bonner, M. J., & Ware, R. E.** (2002). Neurocognitive development of young children with sickle cell disease through three years of age. *J Pediatr Psychol*, *27*(3), 235-244.
- Trzepacz, A. M., Vannatta, K., Gerhardt, C. A., Ramey, C., & Noll, R. B.** (2004). Emotional, social, and behavioral functioning of children with sickle cell disease and comparison peers. *J Pediatr Hematol Oncol*, *26*(10), 642-648.
- Tullberg, M., Fletcher, E., DeCarli, C., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D. J., et al.** (2004). White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*, *63*(2), 246-253.
- van't Hooft, I., Andersson, K., Sejersen, T., Bartfai, A., & von Wendt, L.** (2003). Attention and memory training in children with acquired brain injuries. *Acta Paediatr*, *92*(8), 935-940.
- van 't Hooft, I., Andersson, K., Bergman, B., Sejersen, T., von Wendt, L., & Bartfai, A.** (2007). Sustained favorable effects of cognitive training in children with acquired brain injuries. *NeuroRehabilitation*, *22*(2), 109-116.
- Vichinsky, E. P., Neumayr, L. D., Gold, J. I., Weiner, M. W., Rule, R. R., Truran, D., et al.** (2010). Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *Jama*, *303*(18), 1823-1831.
- Wang, W., Enos, L., Gallagher, D., Thompson, R., Guarini, L., Vichinsky, E., et al.** (2001). Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr*, *139*(3), 391-397.
- Wang, W. C.** (2007a). Central nervous system complications of sickle cell disease in children: an overview. *Child Neuropsychol*, *13*(2), 103-119.
- Wang, W. C.** (2007b). The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol*, *14*(3), 191-197.
- Wang, W. C., Kovnar, E. H., Tonkin, I. L., Mulhern, R. K., Langston, J. W., Day, S. W., et al.** (1991). High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *J Pediatr*, *118*(3), 377-382.

- Wang, W. C., Langston, J. W., Steen, R. G., Wynn, L. W., Mulhern, R. K., Wilimas, J. A., et al.** (1998). Abnormalities of the central nervous system in very young children with sickle cell anemia. *J Pediatr*, 132(6), 994-998.
- Wasserman, A. L., Wilimas, J. A., Fairclough, D. L., Mulhern, R. K., & Wang, W.** (1991). Subtle neuropsychological deficits in children with sickle cell disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 13(1), 14-20.
- Watkins, K. E., Hewes, D. K., Connelly, A., Kendall, B. E., Kingsley, D. P., Evans, J. E., et al.** (1998). Cognitive deficits associated with frontal-lobe infarction in children with sickle cell disease. *Dev Med Child Neurol*, 40(8), 536-543.
- Weatherall, D. J., & Clegg, J. B.** (2001). Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*, 79(8), 704-712.
- Wechsler, D.** (1991). *Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- White, D. A., & DeBaun, M.** (1998). Cognitive and behavioral function in children with sickle cell disease: a review and discussion of methodological issues. *J Pediatr Hematol Oncol*, 20(5), 458-462.
- White, D. A., Moinuddin, A., McKinstry, R. C., Noetzel, M., Armstrong, M., & DeBaun, M.** (2006). Cognitive screening for silent cerebral infarction in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28(3), 166-169.
- White, D. A., Salorio, C. F., Schatz, J., & DeBaun, M.** (2000). Preliminary study of working memory in children with stroke related to sickle cell disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(2), 257-264.
- Wierenga, K. J., Hambleton, I. R., & Lewis, N. A.** (2001). Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet*, 357(9257), 680-683.
- Williams, T. N.** (2009). Human genetic resistance to malaria. *Adv Exp Med Biol*, 634, 243-253.
- Wiznitzer, M., Ruggieri, P. M., Masaryk, T. J., Ross, J. S., Modic, M. T., & Berman, B.** (1990). Diagnosis of cerebrovascular disease in sickle cell anemia by magnetic resonance angiography. *J Pediatr*, 117(4), 551-555.
- Yerys, B. E., White, D. A., Salorio, C. F., McKinstry, R., Moinuddin, A., & DeBaun, M.** (2003). Memory strategy training in children with cerebral infarcts related to sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*, 25(6), 495-498.
- Young, F., Critchley, J. A., Johnstone, L. K., & Unwin, N. C.** (2009). A review of co-morbidity between infectious and chronic disease in Sub Saharan Africa: TB and diabetes mellitus, HIV and metabolic syndrome, and the impact of globalization. *Global Health*, 5, 9.

Zesiger, P. (2009). Les troubles de l'attention et des fonctions exécutives. In M. Poncelet, Majerus, S. & Van der Linden, M. (Ed.), *Traité de neuropsychologie de l'enfant* (pp. 331-358). Marseille: Solal.

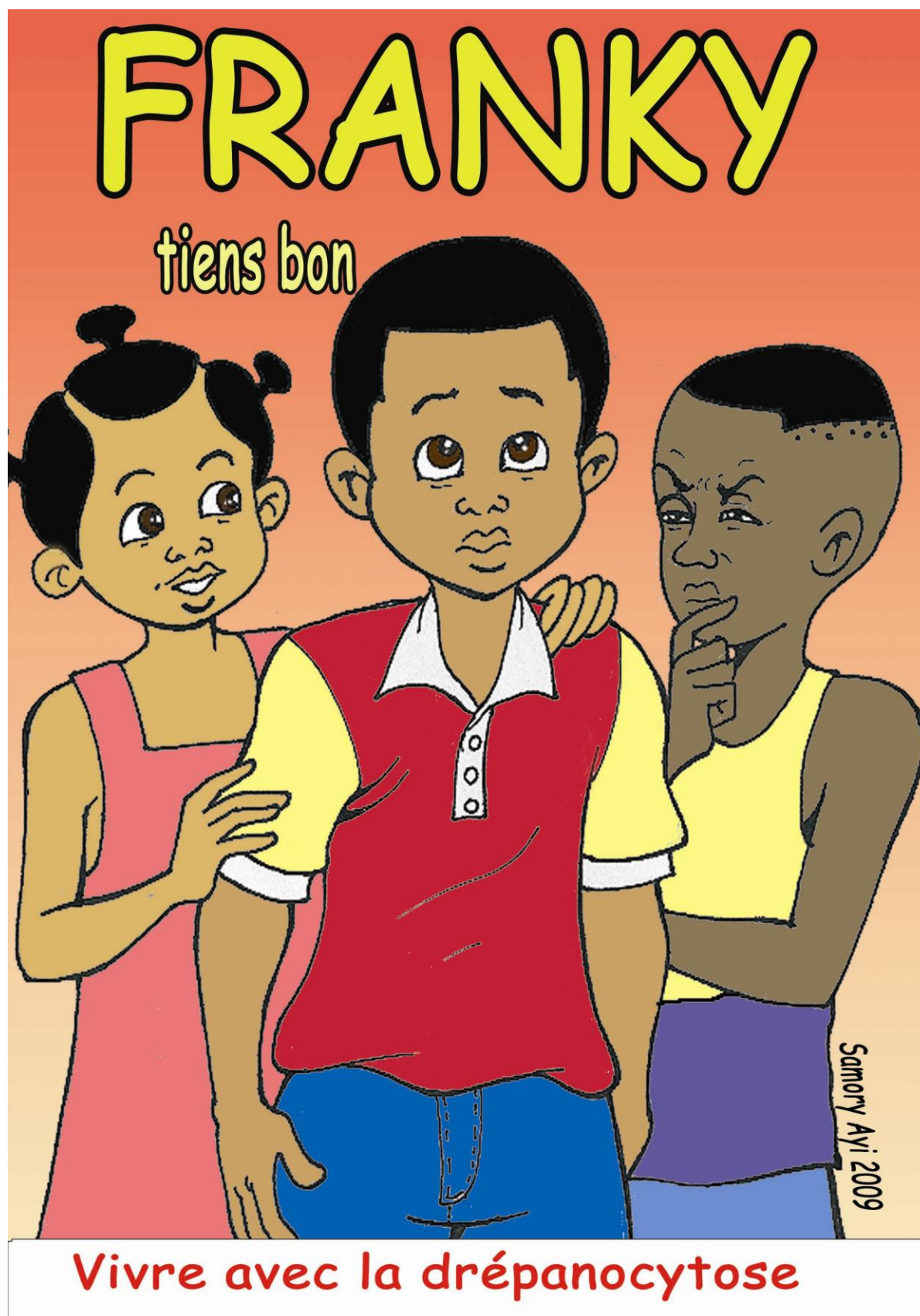
Zimmerman, S. A., Schultz, W. H., Burgett, S., Mortier, N. A., & Ware, R. E. (2007). Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood*, *110*(3), 1043-1047.

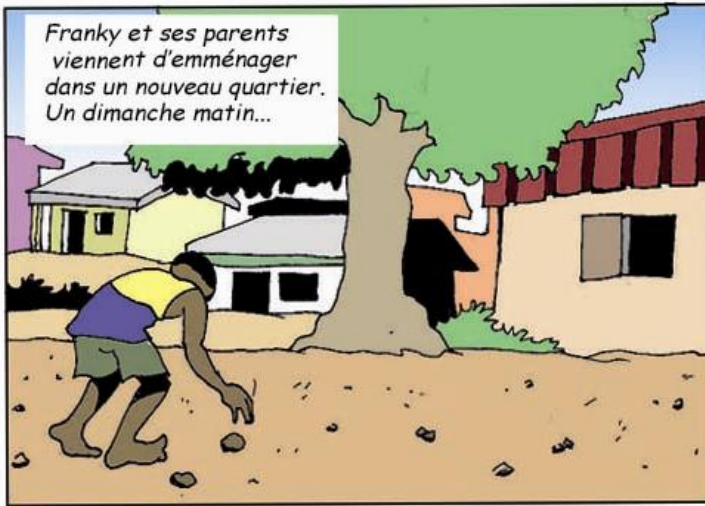
11. LISTE DES ANNEXES

1. Bande dessinée sur la drépanocytose
2. Premier compte-rendu
3. Description des tests et des modifications apportées aux tests (Appendix A et B de l'article 3)
4. Résumé des principales études factorielles réalisées chez l'enfant sur les fonctions exécutives.
5. Analyse factorielle réalisée sur les variables du domaine exécutif uniquement.
6. Analyse factorielle réalisée sur les variables des domaines exécutif et attentionnel.
7. Structure factorielle des fonctions exécutives dans l'étude de Brocky & Bohlin (2004)
8. Analyse factorielle 6-9 ans
9. Analyse factorielle 10-13 ans
10. Analyse factorielle 14-20 ans
11. Courbes d'évolution des performances avec l'âge pour chacun des tests
12. Données socio-économiques des patients
13. Corrélations de Pearson entre les données socio-économiques, scolaires et cognitives
14. Caractéristiques des sept patients avec signes d'AVC
15. Epreuves psychométriques pour les enfants de 4-6 ans
16. Epreuves psychométriques pour les enfants de 4-6 ans : Statistiques descriptives
17. Supplementary material A-E (article 3)

12. ANNEXES

Annexe 1. Bande dessinée sur la drépanocytose



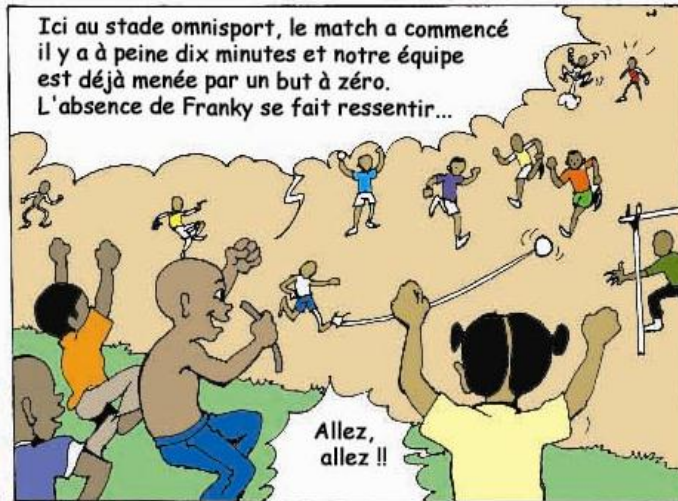




Peu après...

Franky,
passe-moi
le marteau...
Hein ?

...
Où est-il
passé ?



Ici au stade omnisport, le match a commencé
il y a à peine dix minutes et notre équipe
est déjà menée par un but à zéro.
L'absence de Franky se fait ressentir...

Allez,
allez !!



Dis Junior,
crois-tu que
notre équipe va
égaliser ce but ?

C'est la catastrophe.
Nos joueurs n'ont pas
traversé une seule fois
le milieu du terrain !

Woyo !!
Notre
équipe est
malmenée !

Hé
les gars !



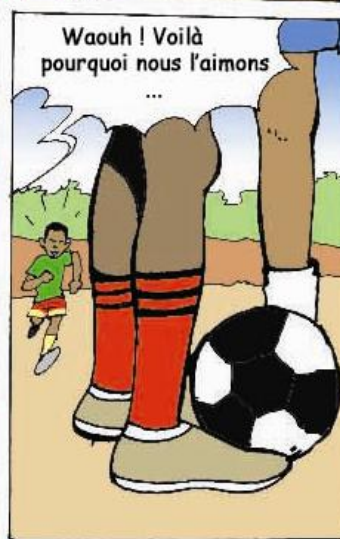
Je suis là,
faites- moi
jouer !

Mesdames et messieurs,
l'avion présidentiel vient juste
de déposer Franky ici
au stade Omnisport !

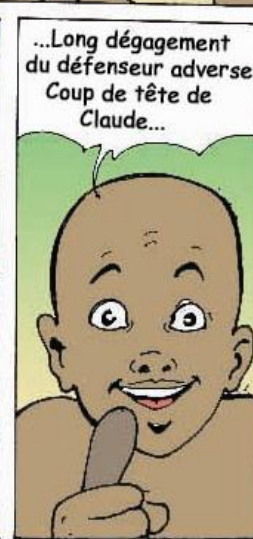


Alors Franky, notre équipe
est menée au score et subit
le rythme imposé par l'adversaire.
Que comptez-vous faire ?

C'est un
petit problème.
Ils auront de
mes nouvelles !



Waouh ! Voilà
pourquoi nous l'aimons
...



...Long dégagement
du défenseur adverse.
Coup de tête de
Claude...



...Oooh amorti spectaculaire de Franky . Quelle classe !!



...Super!! Il évite un tackle...



...Il passe le ballon à Joël. Joël accélère, dribble un , deux joueurs...



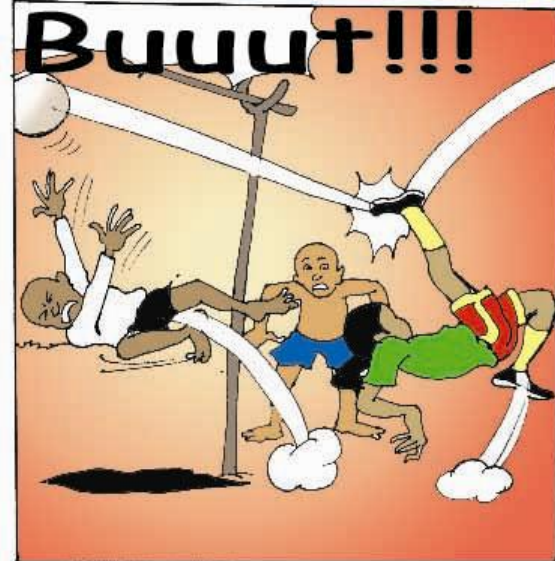
...Repasse à Franky... Waah Il fait un passément de jambes qui désaxe trois joueurs de l'équipe adverse..



...Il envoie à Charly placé seul à l'aile gauche. L'entrée de Franky a réveillé toute l'équipe et c'est tant mieux... Oh! Centre de Charly....



...Reprise de volée de Super Franky et...

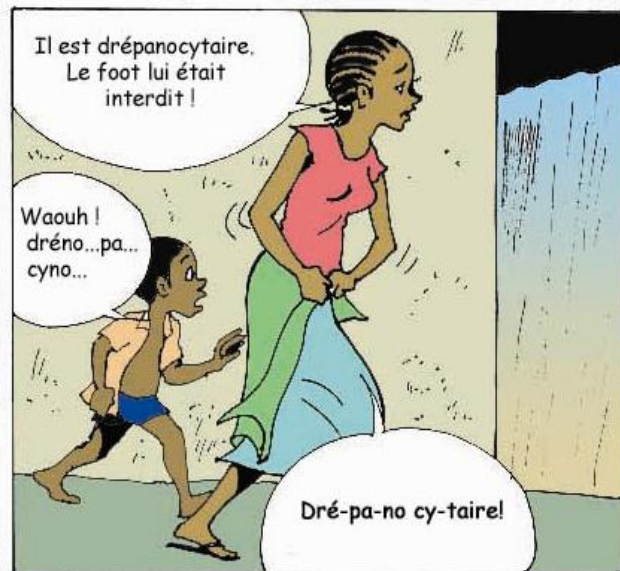
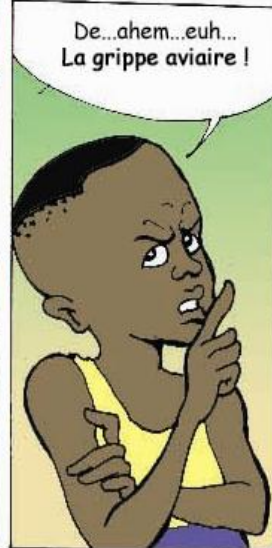
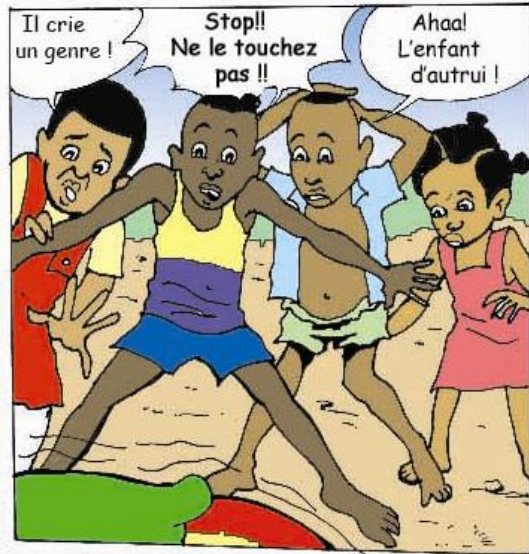
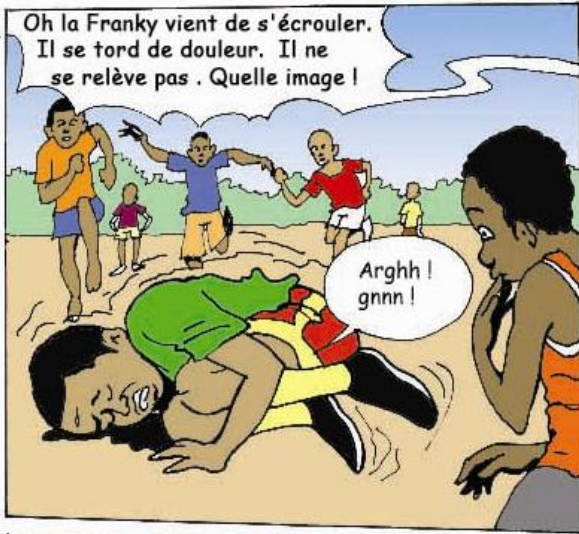


Buuut!!!



Franky égalise !!! Il a bien dit que les adversaires auront de ses nouvelles !







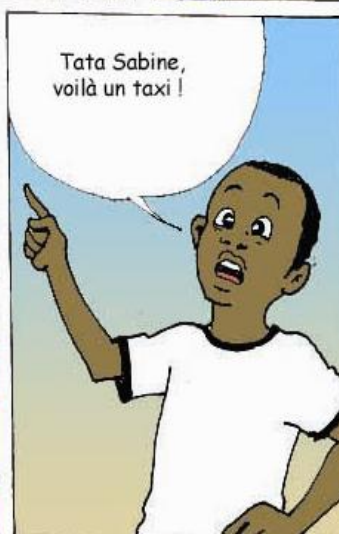
Franky a la drépanocytose, donc il est drépanocytaire !



La drépanocytose n'est pas une maladie contagieuse mais héréditaire. C'est-à-dire qu'elle se transmet des parents aux enfants!



Elle se manifeste par des crises de douleur intenses comme celles que vous avez vu tout à l'heure . Dans ce cas, donnez lui beaucoup d'eau à boire, puis signalez à ses parents le plus tôt possible !



Tata Sabine, voilà un taxi !



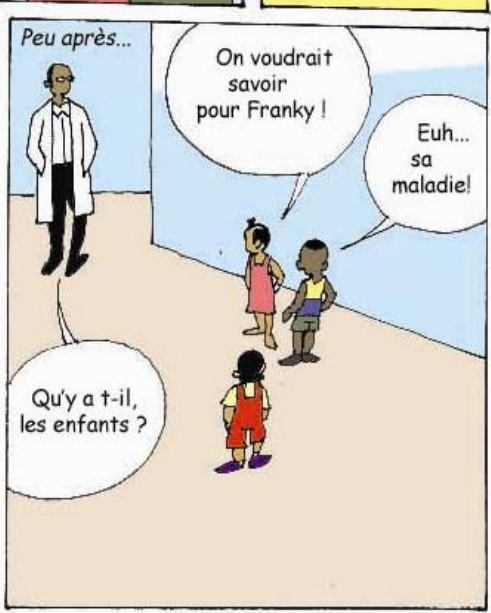
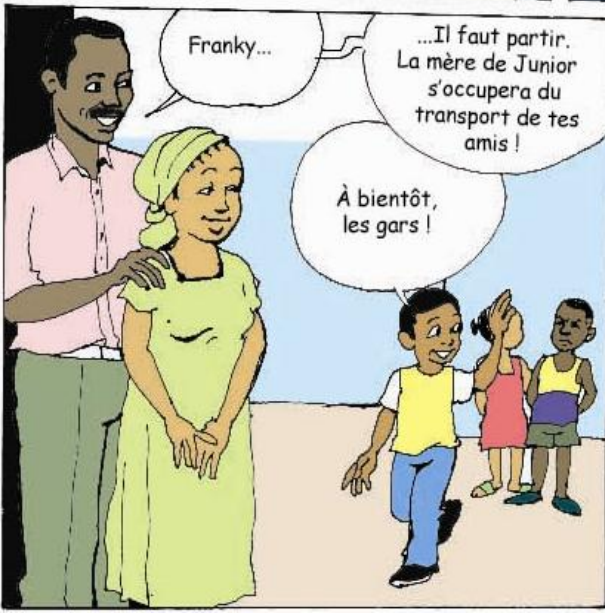
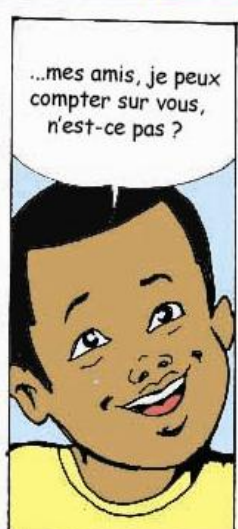
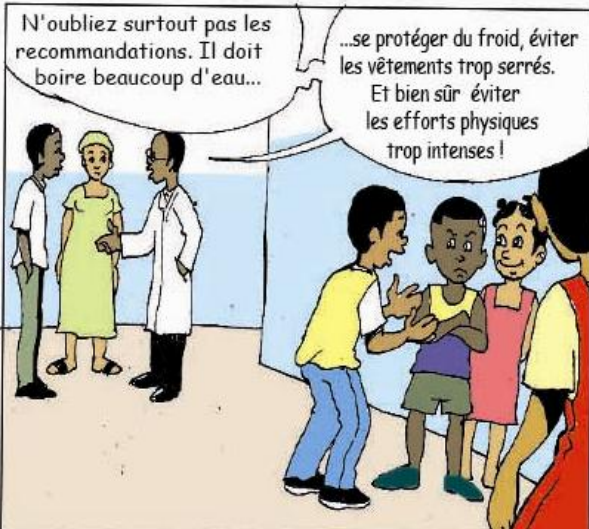
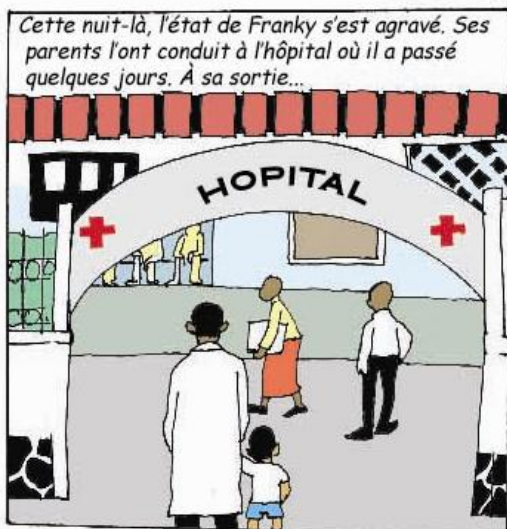
Tata Sabine a donné à Franky des médicaments contre la douleur mais Franky se plaint d'avoir très mal aux os...

Papa et maman seront bientôt là. N'aie pas peur ok? Ça ira !



C'est comme si on me cassait les os avec un marteau. J'ai très mal!

Si ça ne va toujours pas, on te conduira à l'hôpital d'accord ?





... Qui normalement servent à transporter l'oxygène dans le corps. Très fragiles, les globules rouges circulent moins bien.

...Les globules rouges des drépanocytes vont s'accumuler à certains endroits du corps. Le plus souvent au niveau des articulations ce qui cause une vive douleur...





Maman, tu crois que je suis un enfant normal?

Bien sûr, mon chéri! Tu es un enfant comme tous les autres!



Et nous t'aimons très fort. Papa t'a grondé parcequ'il a peur qu'il t'arrive un malheur!



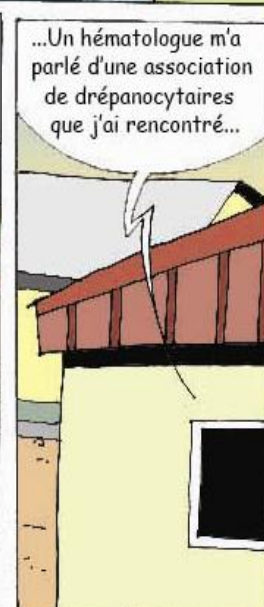
Je sais! Je ne désobeirai plus! Bonne nuit, maman!

Bonne nuit, mon petit ange!



Quelques jours plus tard, Franky et sa maman rendent visite à Alfred, un autre drépanocytaire qui a su gérer son cas...

J'étais toujours mis à l'écart par les autres. Parfois maltraité au point où je croyais que j'étais maudit...



...Un hématologue m'a parlé d'une association de drépanocytaires que j'ai rencontré...



...Grâce à ce centre, j'ai retrouvé la confiance en moi que j'avais perdue. J'ai repris mes études au sérieux, puis une formation professionnelle et maintenant je travaille. Donc, Franky, un drépanocytaire peut vivre normalement.

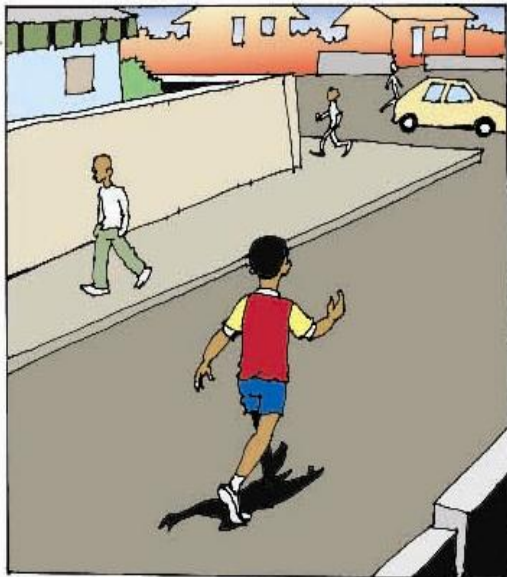


Cette association, elle existe toujours?

Oui et tu peux toi aussi nous rejoindre!



Ah! Il paraît que tes amis t'ont abandonné. Ils reviendront s'ils t'aiment vraiment, crois moi!



Franky!
Franky
Franky!



Charly, Junior,
Fanny!



Euh...On vient
te demander
pardon pour
t'avoir lâché!



Je suis fier
de vous revoir!



C'est très
douloureux
de perdre ses
amis quand
tout va mal!



Et nous, nous serons
des anciens amis qui
t'aideront à donner des
bosses aux globules
rouges qui causent
la drépanocytose!



Ah!Ah!Ah!
Il veut dire que
tu pourras désormais
compter sur notre
soutien!



Donner
des bosses aux
globules rouges!
Quelle idée!



Je vais chez
Alfred, un
nouvel ami...

...
Qui m'a
aidé à
surmonter
mon mal!



Fin

LA DREPANOCYTOSE

-La drépanocytose (ou anémie falciforme) est une maladie génétique du sang
-Elle est très fréquente mais pas contagieuse !
-On ne sait pas la guérir pour l'instant, mais on peut y faire face:
Suis ces conseils et tu souffriras moins de ta maladie !

1) la déshydratation

-Bois beaucoup d'eau chaque jour!
C'est très important et facile à faire.
Prends toujours une bouteille remplie d'eau dans ton sac.
-Ne reste pas trop au soleil
(si tu transpires, tu perds de l'eau!)

2) le manque d'oxygène

-Evite les efforts intenses, tu ne dois pas t'essouffler!
-Evite d'aller au-delà de 1500.m d'altitude
-Evite les endroits mal aérés
(Ouvre les fenêtres !)
-Porte des vêtements amples, pour favoriser la circulation du sang !

3) les infections

-Fais attention à la fièvre ! Si tu ne te sens pas bien, prends ta température pour savoir si elle est élevée !
-Fais attention aux microbes: lave-toi bien le corps et les dents, lave-toi les mains avant les repas, désinfecte bien tes plaies !
-Tes vaccinations doivent être à jour, demande à tes parents si c'est bien le cas.

4) le froid

-Fais attention de ne pas prendre froid.

En cas de crise de douleur

-Donner de l'eau à boire à l'enfant, donner un médicament contre la douleur (l'enfant devrait toujours en avoir sur lui) en attendant la consultation médicale si nécessaire.
-En cas de grande pâleur ou d'ictère (yeux jaunes) il faut aller à l'hôpital !
-Une fièvre supérieure à 38° impose une consultation médicale, si la fièvre est supérieure à 38°5 il faut tout de suite aller à l'hôpital !
-Consulter immédiatement à l'hôpital si l'enfant drépanocytaire a une augmentation brutale du volume de son ventre (cela signifie que la rate a grossi) avec pâleur.
-Surveiller régulièrement la couleur des yeux et des urines. S'ils deviennent plus jaunes et plus foncés, boire plus d'eau, consulter un médecin.

Contacts

Yaoundé : Service hématologie (Hôpital Central de Yaoundé), Fondation Chantal Biya 00 (237) 76 17 03 48, 99 34 05 55 ;
Hôpital de la CNPS 00 (237) 77 29 20 88, 22 22 28 91, 75 29 11 76 ;
Association Globules Rouges : Tel : 00 237 22 06 43 69/ 00 237 75 11 73 75/ 00 237 94 77 49 72.
Douala : Hôpital Laquintinie de Douala (Service de Pédiatrie) 77 47 64 15, 77 75 04 86.
Association National des Drépanocytaires (ADN) 74 83 48 74
Internet : www.drepanetworld.org / www.orpha.net / www.sosglobi.fr

Annexe 2. Premier compte-rendu

Remarque : ce courrier électronique a été écrit en avril 2007, à chaud (au sens propre et figuré) six semaines après le début du projet. Il est présenté ici afin de donner au lecteur une idée concrète des premières étapes du projet. Ce courrier était adressé au Prof. Hauert et au Dr. Mayer. Nous avons choisi de ne pas apporter de modification au texte afin de préserver sa nature spontanée...

Je vous écris un premier petit rapport pour vous tenir au courant et faire un mini-bilan de ces six premières semaines. J'écris un peu en vrac et comme ça vient...

Désolé c'est un peu long, j'espère qu'il n'y a pas trop de détails soporifiques...

Réalisations : Les cours théoriques et les TP ont pu être bien donnés et les psychologues semblent très intéressés par le projet et compétents. Nous avons effectué un examen théorique la semaine dernière pour avoir une petite idée de ce qui avait été compris et permettre à tous les participants (psychologues et neurologues) d'obtenir une attestation. Après ces deux semaines, nous avons cherché un maximum de sujets pour que les psys puissent « se faire la main ». On a commencé avec des adultes (infirmières, médecins, etc...) et ensuite on a pu examiner une quinzaine d'enfants. J'essaie d'encadrer les psys pour avoir une passation aussi homogène que possible entre nous cinq.

Le bureau est maintenant bien aménagé : deux ordinateurs (dont un utilisé par la secrétaire, avec qui nous partageons le bureau qui est en même temps salle d'examen, secrétariat, bibliothèque et salle de conférence... donc il faut jongler un peu mais pour l'instant ça se passe plutôt bien), une imprimante, une grande table, des chaises, deux armoires, électricité (il faut dire que la salle était complètement vide il y a six semaines), j'ai aussi acheté pas mal de matériel de bureau. Petite frayeur au moment de l'installation du CPT : apparemment une des deux disquettes est « gâtée » comme on dit ici :, heureusement la deuxième fonctionnait et on a pu installer le programme sur le pc. J'ai envoyé un mail à la société MHS ; on verra ce qu'ils en disent. Mais ce qui est sûr c'est que nous ne l'aurons pas avant un bon moment. Deuxième complication avec les ordis : les fréquentes pannes de courant qui peuvent durer qqes jours... Pour couronner le tout j'ai introduit un énorme virus en utilisant ma clé USB dans un cybercafé puis dans ces ordinateurs...les joies de l'informatique !

J'ai aussi eu l'occasion de voir d'autres pathologies, et d'un point de vue neuropsych c'est très intéressant de faire par exemple un bilan de mémoire dans le contexte local (expliquer au patient que c'est pas un mauvais sort, ou rassurer sa femme qui avait peur que ce soit transmissible sexuellement...). J'essaie d'adapter les tests au cas par cas, mais jusqu'à maintenant les examens se sont bien déroulés et l'adaptation n'est pas si difficile (bien sûr je ne peux pas utiliser les normes directement, mais ça me donne une idée).

Au niveau des sous, j'ai pas mal dépensé pour les photocopies, particulièrement quand James était là on faisait une quinzaine de copies de son polycop pour chaque cours. J'ai aussi dépensé pour l'appartement (filtre à eau, moustiquaires, réparations, etc...) et l'acquisition du matériel du bureau. J'essaie de garder un maximum de factures, mais ce n'est pas toujours possible, surtout pour les petits achats.

Bien sûr il y a aussi l'installation du jacuzzi et de la piscine, l'acquisition du 4x4 et de l'indispensable home cinéma.

J'espère que nous pourrions assez vite mettre en place le compte à l'hôpital pour pouvoir toucher l'argent de la fondation EAGLE. D'autant plus que je dois de l'argent à Alfred pour le dédouanement des ordis et pour l'aménagement du bureau.

Difficultés :

1. Trouver des enfants contrôles

Durant les deux semaines précédentes les enfants étaient en vacances donc on arrivait à trouver des enfants la veille et à relativement bien s'organiser (enfants des infirmières, entourage des psychologues...on arrivait à 1-2 enfants par jour, on a aussi vu qu'on pouvait facilement en voir deux en même temps si on a une 2^e salle et qu'on se coordonne bien), mais avec la reprise de l'école cela se complique sérieusement. Se pose également le problème du transport pour les enfants : les parents ne sont pas forcément disponibles

et il faut donc se débrouiller au cas par cas. Idéalement il faudrait pouvoir se déplacer dans les écoles ou dans les institutions (ex : une des psychologues travaille dans une paroisse et pourrait avoir une salle et une 50aine d'enfants...) mais comme l'un des deux CPT ne fonctionne pas ; je ne peux pas l'installer sur l'ordinateur portable.

→ Solution : on va essayer de contacter une école proche de l'hôpital. Idéalement une école où les enfants sont à mi-temps : soit ils sont à l'école le matin ; soit l'après-midi. On pourrait s'arranger avec le directeur pour qu'il nous envoie deux enfants chaque matin, que nous ramènerions ensuite à l'école. Mais ce système ne fonctionne qu'à l'école primaire, donc on n'aura que des enfants jusqu'à 10-11 ans. Il faut déjà que nous obtenions l'accord de la commission d'éthique pour pouvoir faire la demande au directeur.

J'ai aussi proposé aux psychologues de travailler le samedi ; où nous pouvons facilement avoir des enfants. Le mercredi après-midi sera également bien, par exemple cet après-midi on est censé en voir 4 (en général faut diviser par deux).

L'autre solution serait de commencer déjà maintenant à voir les drépanocytaires (on a une liste avec numéros de téléphone de chaque patient et ils viendront facilement à l'hôpital). Mais j'aurais aimé que les psychologues aient vu un peu plus de sujets contrôlés avant pour être bien rodés.

2. Les tests

De manière générale les tests ne posent pas de difficulté majeure. Un examen standard prend actuellement environ deux heures. Lorsque les psys seront rodés ça ira un peu plus vite. L'examen me prend environ 90 minutes. J'observe que l'examen est assez exigeant pour les enfants, surtout les plus jeunes. Disons qu'il ne faudrait pas qu'il soit plus long.

Nous avons adapté les consignes et les items du CVLT (on a aussi supprimé la reconnaissance, qui aurait été trop difficile à adapter), certains items de la BRIEF, les consignes des fluences verbales. Les psychologues ont été d'une grande aide pour adapter ces tests et on a beaucoup discuté, notamment pour adapter le CVLT. J'ai mis par écrit les consignes de chaque test et ils ont chacun un classeur avec les consignes de chaque test dans l'ordre de passation. Pour chaque enfant ils prennent un protocole complet qui contient tous les tests dans l'ordre de passation. Ainsi les tests s'enchaînent vite.

Par rapport au protocole de départ, on a supprimé le VMI, les fluences alternées, la BRIEF (j'ai réalisé que c'était beaucoup trop compliqué d'obtenir les questionnaires : deux fois sur trois les parents ne sont pas présents, et il faudrait que l'enfant revienne pour nous apporter le questionnaire...). Je pense également laisser tomber la grille d'observation clinique : trop de subjectivité entre nous 5 et d'influence de l'école psychanalytique française dans la formation des psychologues ☺. A plusieurs reprises, je leur ai demandé de compléter la grille de façon indépendante et on comparait ensuite nos observations pour le même patient....comme ils n'ont jamais examiné de patients ils ont tendance à détecter toutes sortes de choses chez des enfants qui me semblaient sans aucune particularité. Et chaque psy observait autre chose de pathologique, donc je crois que pour l'instant on va laisser tomber cette grille, peut-être qu'on pourra la reprendre plus tard.

Parfois je me demande si on ne devrait pas laisser tomber le CPT : notre vie serait plus facile ! on pourrait se déplacer facilement et voir beaucoup d'enfants... Bon je reste persuadé que c'est le test le plus sensible que nous ayons pour cette pathologie donc je pense qu'il en vaut la peine (réduction de la dissonance ☺).

Pour les petits enfants (3 à 5 ans), il faudrait peut-être que nous développiions une version adaptée du CVLT (avec moins d'items et moins d'essais d'apprentissage). Pour l'instant notre protocole pour petits est assez maigre, auriez-vous d'autres idées ? On a essayé de faire le protocole entier avec deux enfants de 5 ans et on a vu que CVLT, Color Trails, Code et séquence lettres-chiffres étaient vraiment trop durs (conformément aux âges préconisés pour les sous-tests de la WISC); les cloches c'est limite.

Je souhaiterais avoir votre avis sur ces changements. Certains ont été discutés avec James quand il était là et d'autres unilatéralement par moi-même. Je suis peut-être allé un peu vite en besogne et j'aurais dû vous en parler avant. Mais nous pouvons encore facilement faire d'autres changements, remplacer certains tests par d'autres....Seulement il faudrait le faire assez rapidement pour ne pas perdre des données avec les enfants que nous voyons actuellement.

Bon voilà je crois que j'arrive au bout de ce premier compte-rendu. Je vous mets le nouveau protocole en annexe, ainsi que le tableau résumant les données des premiers sujets. Toutes les critiques ou remarques seront bienvenues !

Annexe 3. Description des tests et des modifications apportées aux tests (Appendix A et B de l'article 2)

In Appendix A, the 12 tests of the neuropsychological battery are described and the modifications made to the instructions and stimuli are given. As a reminder, the Block Design and Verbal Phonologic Fluency tests were excluded of the battery. Generally, the examiners gave a little more time to the children to get used to the material at the beginning of each test than what is usually done in classical Western practice. The English literal translations of the instructions are given here in square brackets.

Purdue Pegboard Test

The Purdue Pegboard Test (Lafayette Instrument model 32020) is a manual dexterity test that involves sequential insertion of pegs in small holes and assembly of pegs, collars, and washers. It measures two types of activities: gross movements of hands, fingers and arms, and “fingertip” dexterity in the assembly task. Four conditions were administered in our study: preferred hand, nonpreferred hand, both hands, and assembly task. The child had 30 seconds for the first three conditions and 1 minute for the assembly task. The number of pegs inserted or assembled is recorded, as well as the number of errors for each condition. We added a measure of the overall errors, by adding together the errors committed in the four conditions.

California Verbal Learning Test – Children’s Version (CVLT-C)

The CVLT-C (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1994) assesses verbal learning through an everyday memory task in which the child is asked to recall a list of 15 words. An interference task is given, followed by short-delay free recall and cued recall trials. Free recall and cued recall are also administered after a 20-minute delay. In this study, the word recognition task was excluded. The encoding strategies, intrusions, and perseverations were recorded but not analyzed for this study. The instructions were adapted to the Cameroonian cultural context and are given in Appendix B.

The word lists had to be modified in order to have familiar vocabulary for the children. The three categories for list A were: fruits (banane, papaye, melon, mangue, orange), clothes (manteau, chemise, short, casquette, ceinture), and games (tisse, ludo, poursuite, bille, corde). The words were selected in consultation with the Cameroonian psychologists, with as much respect as possible to the two criteria used in the original word

selection of the CVLT-C: a word's frequency of occurrence in the French Cameroonian language and a word's rank order as an exemplar of a semantic category (to avoid most prototypical members of a category to be recalled randomly). The word lists are presented in Table 6.

Table 6 Word list A and B.

<i>Word list A</i>	<i>Word list B</i>
orange	biscuit
manteau	cerise
tisse	table
chemise	prune
papaye	gateau
ludo	lampe
melon	glace
short	pastèque
poursuite	lit
mangue	bonbon
corde	tapis
casquette	citron
banane	chocolat
ceinture	ananas
bille	chaise

Color Trails 1 & 2

Color Trails 1 & 2 (D'Elia, Satz, Uchiyama, & White, 1994) measure sustained attention and mental flexibility. They are similar to the Trail Making Test (TMT) but are free from the influences of language and cultural bias, as they substitute the use of color for the use of English alphabet letters, making it more suitable for cross-cultural use. For the Color Trails 1 trial, the respondent uses a pencil to rapidly connect circles numbered 1 through 25 in sequence. For the Color Trails 2 trial, the respondent rapidly connects numbered circles in sequence, but alternates between pink and yellow colors. Time of completion and number of errors are recorded. No modification was made to these tests.

Hand Movements (K-ABC)

In this subtest of the K-ABC (Kaufman & Kaufman, 1983), the examiner taps out a sequence on the table, using either fist, palm, or side of hand. The child must then imitate the same sequence. The test measures predominantly visual attention and working memory. The number of correct sequences imitated is recorded. No modification was made to the original test. The maximum score on this test is 21 points.

Verbal Semantic Fluency

The child is asked to name as many animals as possible in one minute. The number of words is recorded. The instructions were:

Maintenant il faut que tu me donnes le plus de noms d'animaux possible pendant une minute. Essaie d'en dire le plus possible, sans n'en répéter aucun. Tu peux me donner toutes les sortes d'animaux: des oiseaux, des poissons, des mammifères, des insectes, des gros animaux ou des petits animaux, des animaux sauvages ou domestiques. [Now tell me as many names of animals as possible in one minute. Try to say as many as possible, without repeating any. You can tell me all kind of animals: birds, fishes, mammals, insects, big or small animals, wild or domestic animals.]

Verbal Phonemic Fluency

The child is asked to name as many words as possible starting with the letter P in 1 minute. The number of words is recorded. The instructions were:

Maintenant, dis-moi tous les mots que tu peux trouver qui commencent par la lettre P comme papa ou prier. Ne dis pas de noms de personnes ou endroits comme Paul ou Paris. Si tu dis plusieurs mots de la même famille, ça ne compte pas (par exemple si tu dis parler et parleront). Dis-les aussi vite que tu le peux. Tu es prêt? Vas-y! [Now, tell me all the words you know that start with the letter P, like parent or pray. Do not say names of people or places like Peter or Paris. If you say several words from the same family, it does not count (for example if you say pray and prayer). Tell the words as fast as possible. Ready? Go!]

Cameroonian children showed major difficulties in this task, and as a consequence the test had to be excluded from the battery.

Bell Cancellation Task

This test consists of seven columns each containing five targets (bells) and 40 distracters (Gauthier, Dehaut, & Joannette, 1989). The child is asked to cross out all the bells as fast as possible. This test is typically used in the assessment of spatial neglect. It was chosen because of its cross-cultural properties (familiar items) and used in our study to evaluate selective attention and processing speed. However the test appeared to be quite difficult, especially for the younger children. Indeed, even when the examiner insisted on the importance of working fast, children gave priority to precision and tended to work slowly. As a result, it was decided to record only the number of omissions. Time limit was set to 180 seconds.

Coding B (WISC-IV)

In this subtest of the WISC-IV (Wechsler, 2003), the child uses a key to copy geometric symbols paired with shapes or symbols. Coding predominantly measures processing speed. This test was not modified.

Block Design (WISC-IV)

The child uses bicolor cubes to reproduce a construction from a model in a given time. The Block Design measures the ability to analyze and synthesize abstract visual stimuli. It involves visual perception and organization, as well as visual-motor coordination. The maximum score of the test is 68 points.

As reviewed in the discussion, the children had major difficulties with this test, probably because of lack of familiarity with the materials (most of them had never handled such cubes, whereas Western children are used to playing with such materials). This effect was anticipated and the time to be familiarized with the cubes was considerably increased, as well as the number of learning trials, but the cultural effect remained.

Digit Span Forward and Backward (WISC-IV)

A sequence of numbers is read to the child, who is asked to repeat the numbers in same order (Digit Span Forward). This test assesses primarily auditory short-term memory. The child is then asked to repeat the sequence of number in reverse order (Digit Span Backward), which assesses mainly working memory. The maximum score of each test is 16 points. No modification was made to this test.

Letter-Number Sequencing (WISC-IV)

A sequence of letters and numbers is read to the child, who is asked to repeat in ascending order the numbers and then the letters. This test principally measures the working memory. The maximum score of the test is 30 points. No modification was made to this test.

Continuous Performance Test

Conners' Continuous Performance Test II Version 5® (CPT II; Conners, 1994) is a computerized test measuring attention. In this test, the child is required to press the space bar or to click the mouse whenever any letter except the letter "X" appears on the computer screen. The interstimulus intervals (ISIs) are 1, 2, and 4 seconds with a display time of 250 milliseconds. The test structure consists of six blocks and three subblocks, each containing 20 trials (letter presentations). The presentation order of the different ISIs varies between blocks. The test begins with a short practice exercise prior to the administration of the full test to ensure that the respondent fully understands the task prior to proceeding. The program records the Overall Response Times (HRT), Overall HRT Standard Error (SE), Variability, HRT by Block, HRT SE by Block, HRT by ISI, and Errors (omissions and commissions). As some children in our sample had never worked on a computer before, it was given special attention by the tester that the respondent fully understood the task.

APPENDIX B: CVLT-C MODIFIED INSTRUCTIONS

Liste A (liste du lundi): Essais en rappel libre immédiat [Immediate Free Recall]

Essai 1: “Imagine qu’on est lundi et qu’on va au marché. Je vais te lire une liste de choses à acheter pour lundi. Ecoute bien car après tu devras me dire autant de choses de cette liste dont tu te souviens. Tu peux les dire dans n’importe quel ordre, mais le plus possible. Tu es prêt?” [Imagine today is Monday and we go to the market. I will tell you a list of things to buy for Monday. Listen carefully because afterwards you will have to tell me as many things as possible that you remember from this list. You can say the words in any order, but as many as possible. Are you ready?]

Essai 2: “Je vais te lire encore une fois la liste du lundi. Comme avant, dis-moi le plus de choses que tu peux, dans n’importe quel ordre. Tu dois aussi me répéter les choses que tu m’as dites la première fois.” [I will read again Monday’s list. Just like before, tell me as many things as you can, in any order. You must also repeat the things you said the first time.]

Essais 3 à 5: “Je vais te lire encore une fois la liste du lundi. Comme avant, dis-moi le plus de choses que tu peux, dans n’importe quel ordre, y compris des choses de cette liste que tu m’as déjà dites avant.” [I will read again Monday’s list. Just like before, tell me as many things as you can in any order, the things you have said before as well.]

Liste B (du mardi) [Interference list]

“Maintenant, on va dire qu’on va retourner au marché, mais pour mardi cette fois-ci. Je vais lire une nouvelle liste de choses que tu devras acheter. J’aimerais alors que tu me dises le plus possible de choses de cette nouvelle liste. Tu peux me les dire dans n’importe quel ordre.” [Now we go back to the market, but for Tuesday this time. I will read a new list of things that you will have to buy. I would like you to say as many things as possible from this new list. You can say them in any order.]

Liste A: Rappel libre délai court [Short-Delay Free]

“Maintenant, j’aimerais que tu me dises le plus de choses possible qui étaient sur la liste du lundi. C’était la première liste, celle que je t’ai lue 5 fois. Ne me dis pas de choses de la liste du mardi, mais seulement de la liste du lundi.” [Now I would like that you tell me as many things as possible from Monday’s list. It was the first list, the one I read five times. Do not say things from Tuesday’s list, but only from Monday’s list.]

Liste A: Rappel indicé délai court [Short-Delay Cued]

“Dis-moi toutes les choses de la liste du lundi qui sont des.... (catégories).” [Tell me everything from Monday’s list that is a... (category).]

Liste A: Rappel libre délai long [Long-Delay Free]

“Je t’ai lu deux listes différentes de choses à acheter : celle du lundi et celle du mardi. J’aimerais que tu me dises toutes les choses qu’il y avait sur la liste du lundi. C’était la première liste, celle que je t’ai lue 5 fois. Allons-y!” [I read two different lists of things to buy: Monday’s list and Tuesday’s list. I would like you to tell me everything that was on Monday’s list, the one I read five times.]

Liste A: Rappel indicé délai long [Long-Delay Cued]

“Dis-moi toutes les choses de la liste du lundi qui sont des... (catégories).” [Tell me everything from Monday’s list that is a... (category).]

Annexe 4. Résumé des principales études factorielles réalisées chez l'enfant sur les fonctions exécutives. Tableau tiré de Roy (2007).

Etude	Echantillon	Analyse	Facteurs identifiés et épreuves correspondantes
Levin & al. (1991)	7-15 ans (n=52)	Analyse en composantes principales	Association sémantique/formation de concept : CVLT, FV, TQT, FF Persévération-Désinhibition : Go/No-Go, WCST, FF Planification et formulation d'une stratégie : TOL
Welsh & al. (1991)	3-12 ans (n=100)	Analyse en composantes principales	Fluidité et rapidité de réponse : FV, Recherche visuelle, PMK, Récence mnésique Evaluation d'hypothèse et contrôle de l'impulsivité : MFFT, WCST Planification : TOH (3 et 4 disques)
Lehto (1998)	15-16 ans (n=35)	Étude de corrélations	Absence de corrélation TOH-Goal Search Test -WCST Seul WCST (critères) corrèle avec tests de MDT (simples, complexes) Corrélation entre les diverses mesures intra-tâches
Sevino (1998)	8-12 ans (n=170)	Analyse en composantes principales	Facteur 1 : TMT (chiffres, lettres, alternance), Stroop (lecture, dénomination, interférence) Facteur 2 : FV (simple et alternance) Facteur 3 : Classements multiples (productions et découvertes) Facteur 4 : FF (nombre de traits et de dessins) et TOH Facteur 5 : ROF (score de planification, de détails, temps)
Klenberg & al. (2001)	3-12 ans (n=400)	Rotation graphique orthogonale	Génération d'idées et stratégies : FV, FF Attention et recherche visuelles sélectives : Attention et Recherche visuelles Attention auditive sélective soutenue et changement de programme : Attention auditive, Réponses associées Inhibition d'impulsions : Statue
Anderson & al. (2001)	11-17 ans (n=138)	Analyse en composantes principales	Contrôle attentionnel-vitesse de traitement : Codes, CNT 1 à 4 (temps, erreurs) Résolution de problèmes : TOL (score résumé, réussites, essais additionnels) Contrôle-Planification : empan de chiffres, FV (score de réussite) Précision (erreurs) : FV (erreurs), CNT 3 et 4 (erreurs), ROF (précision) Capacités organisationnelles : ROF (organisation et précision)
Lehto & al. (2003)	8-13 ans (n=108)	Exploratoire et confirmatoire	MDT : Labyrinthes (WISC-III), MDT spatiale, empan spatial, Attention auditive et Réponses associées (NEPSY), TOL Inhibition : MFFT, TOL "Shifting" : FV, TMT B, TOL
Senn & al. (2004)	2 à 8 ans (n=117)	"Path analysis"	MDT (AD) et Inhibition (Stroop-like) contribuent à la résolution de problèmes (TOH)
Brocki & Bohlin (2004)	6-13 ans (n=92)	Rotation orthogonale et oblique	Désinhibition : CPT et Go/No-Go (fausses alarmes) Vitesse-vigilance : Go/No-Go et CPT (temps de réaction et omissions) MDT-Fluence : empan de chiffres, FV, mouvements de main (K-ABC), Stroop-like, Reproduction temporelle

Notes. CVLT="California Verbal Learning Test" ; FV=Fluence Verbale ; TQT="Twenty Question Test" ; FF=Fluence Figurale ; WCST="Wisconsin Card Sorting Test" ; TOL=Tour de Londres ; PMK=Praxies Mélokinétiques ; MFFT="Matching Familiar Figure Test" ; TOH=Tour de Hanoi ; TMT="Trail Making Test" ; ROF=Figure de Rey ; CNT="Contingency Naming Test" ; AD=Alternance Différée ; CPT="Continuous Performance Test".

Annexe 5. Analyse factorielle réalisée sur les variables du domaine exécutif uniquement.

Qualité de représentation

	Initial
CT1_Time	.680
CT2_Time	.719
HandMovements	.572
DigitSpan_Forward	.410
DigitSpan_Backward	.552
Coding	.642
Cubes	.720
VerbalFluency	.649
Fvlitt_tot	.698
Bells_Omissions	.355
LetterNumberSequencing	.763
CPT_commissions	.326

Indice KMO et test de Bartlett

Mesure de précision de l'échantillonnage de Kaiser-Meyer-Olkin.		.933
Test de sphéricité de Bartlett	Khi-deux approximé	1146.525
	ddl	55
	Signification de Bartlett	.000

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Variance totale expliquée

Facteur	Valeurs propres initiales			Extraction Sommes des carrés des facteurs retenus		
	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés
1	6.225	56.594	56.594	5.802	52.747	52.747

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Méthode de rotation : Promax avec normalisation de Kaiser. a. La rotation a convergé en 3 itérations.

==> Les résultats montrent que ces variables sont regroupées sur un seul facteur.

Annexe 6. Analyse factorielle réalisée sur les variables des domaines exécutif et attentionnel.

Indice KMO et test de Bartlett

Mesure de précision de l'échantillonnage de Kaiser-Meyer-Olkin.		.892
Test de sphéricité de Bartlett	Khi-deux approximé	1243.059
	ddl	120
	Signification de Bartlett	.000

Qualité de représentation^a

	Initial
CT1_Time	.716
CT2_Time	.779
HandMovements	.615
DigitSpan_Forward	.420
DigitSpan_Backward	.569
Coding	.687
Cubes	.748
VerbalFluency	.666
Fvlitt_tot	.719
Bells_Omissions	.360
LetterNumberSequencing	.791
CPT_omissions	.717
CPT_commissions	.517
CPT_RT	.769
CPT_Std	.875
CPT_perseverations	.665

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Variance totale expliquée

Facteur	Valeurs propres initiales			Somme des carrés des facteurs retenus pour la rotation ^a
	Total	% de la variance	% cumulés	Total
1	8.747	54.668	54.668	7.922
2	1.328	8.301	62.968	5.771
3	1.014	6.337	69.305	4.059
4	.926	5.789	75.094	

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Matrice des types^a

	Facteurs		
	1	2	3
Cubes	.917	-.055	.165
Fvlitt_tot	.807	.031	-.059
LetterNumberSequencing	.804	-.139	.023
DigitSpan_Backward	.786	.099	-.026
CT2_Time	-.776	-.093	.164
VerbalFluency	.713	-.136	-.006
HandMovements	.712	-.036	.020
Coding	.707	-.081	-.087
CT1_Time	-.657	.076	.076
DigitSpan_Forward	.544	-.008	-.123
Bells_Omissions	-.397	.096	.019
CPT_Std	.143	.951	.235
CPT_RT	-.158	.905	-.265
CPT_omissions	-.150	.706	.051
CPT_commissions	-.180	-.163	.783
CPT_perseverations	.069	.336	.580

→ Modèle à trois facteurs :

-Facteur 1 = Mémoire de travail-Fluence

-Facteur 2 = Vitesse-Vigilance

-Facteur 3 = Inhibition

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Méthode de rotation : Promax avec normalisation de Kaiser.

Annexe 7. Structure factorielle des fonctions exécutives dans l'étude de Brocky & Bohlin (2004)

TABLE 2
Principal Components Factor Structure of Executive Function Measures
Based on the Total Sample, With Age as a Covariate

<i>Measures</i>	<i>I: Disinhibition</i>	<i>II: Speed/Arousal</i>	<i>III: WM/Fluency</i>
CPT disinhibition	.87	.07	-.18
CPT impulsivity	.80	.05	.12
CPT inattentive impulsivity	.63	-.12	.01
Go/no-go commissions	.38	-.07	-.27
Go/no-go RT	-.17	.80	-.18
CPT RT	-.12	.73	-.01
CPT omissions	.11	.39	.04
Go/no-go omissions	-.01	.38	-.22
Digit span forward	-.03	-.01	.49
Verbal fluency (COWAT)	-.00	-.10	.48
Digit span backward	-.13	-.09	.40
Hand movements	-.20	-.16	.40
Stroop	.20	-.23	-.41
Time reproduction	-.02	-.10	-.43
Factor eigenvalues	2.12	1.72	1.39

Note. $N=92$. CPT = Continuous Performance Test; RT = reaction time; COWAT = controlled oral word association test. The salient loadings for each factor are shown in italics. Negative loadings on Factor 3 reflect that a lower score indexed a better performance, in contrast to the other measures loading on this factor.

Tableau tiré de Brocky & Bohlin (2004)

Annexes 8-10. Analyses factorielles selon les trois groupes d'âge, réalisées sur les données du groupe contrôle et des patients.

Annexe 8. Analyse factorielle 6-9 ans

Indice KMO et test de Bartlett

Mesure de précision de l'échantillonnage de Kaiser-Meyer-Olkin.		.607
Test de sphéricité de Bartlett	Khi-deux approximé	188.201
	Ddl	120
	Signification de Bartlett	.000

Variance totale expliquée

Facteur	Valeurs propres initiales			Extraction Sommes des carrés des facteurs retenus			Somme des carrés des facteurs retenus pour la rotation ^a
	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés	Total
1	3.961	24.758	24.758	2.758	17.240	17.240	2.949
2	1.960	12.250	37.008	1.303	8.146	25.386	2.921
3	1.639	10.244	47.252	1.226	7.661	33.047	1.565
4	1.385	8.655	55.906	2.134	13.335	46.382	1.161
5	1.193	7.458	63.365	.881	5.504	51.886	1.405
6	1.041	6.503	69.868	.527	3.292	55.178	.703

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Matrice des types^a

	Facteur					
	1	2	3	4	5	6
LetterNumberSequencing	.740	-.118	.226	.001	-.138	-.234
CT2_Time	-.671	-.260	.363	.073	-.218	-.004
Fvlitt_tot	.578	-.022	.035	.171	.036	.070
VerbalFluency	.578	-.173	.156	.005	.007	-.008
CT1_Time	-.540	.174	.083	.044	.001	-.216
Cubes	.537	.123	.285	.042	.096	.120
DigitSpan_Backward	.471	.055	.118	-.096	-.177	.161
CPT_Std	.024	.926	.319	-.074	-.148	.062
CPT_RT	.006	.921	-.107	.094	-.128	-.257
CPT_omissions	-.039	.692	-.327	-.019	.147	.108
CPT_commissions	.172	-.071	.594	-.098	-.028	-.118
DigitSpan_Forward	.013	.013	-.098	.982	-.183	.088
Bells_Omissions	-.081	.203	.080	-.225	-.185	.172
Coding	-.001	-.139	-.014	-.164	.671	-.047
CPT_perseverations	-.056	.091	.552	.104	.592	-.025
HandMovements	.199	-.087	-.195	.086	-.061	.612

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Méthode de rotation : Promax avec normalisation de Kaiser.

a. La rotation a convergé en 10 itérations.

➔ **Modèle à six facteurs :**

-Facteur 1 = Mémoire de travail-Fluence

-Facteur 2 = Vitesse-Vigilance

-Facteur 3 = Inhibition

-Facteur 4 = Empan de chiffres à l'endroit

-Facteur 5 = Code et CPT persévérations

-Facteur 6 = Mouvements de mains

Annexe 9. Analyse factorielle 10-13 ans

Indice KMO et test de Bartlett

Mesure de précision de l'échantillonnage de Kaiser-Meyer-Olkin.		.808
Test de sphéricité de Bartlett	Khi-deux approximé	490.310
	Ddl	120
	Signification de Bartlett	.000

Variance totale expliquée

Facteur	Valeurs propres initiales			Extraction Sommes des carrés des facteurs retenus			Somme des carrés des facteurs retenus pour la rotation ^a
	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés	Total
1	5.996	37.477	37.477	3.522	22.013	22.013	5.009
2	2.113	13.206	50.683	1.867	11.670	33.684	3.334
3	1.498	9.362	60.045	1.934	12.089	45.773	4.254
4	1.134	7.088	67.132	2.107	13.170	58.943	1.365

Matrice des types^a

	Facteur			
	1	2	3	4
DigitSpan_Backward	.841	-.013	.102	.005
HandMovements	.814	.134	.089	.092
Fvlitt_tot	.801	.142	.057	-.040
Cubes	.641	-.056	-.090	.022
LetterNumberSequencing	.548	.006	-.253	.009
VerbalFluency	.533	.079	-.131	-.095
Coding	.527	-.225	-.186	-.094
DigitSpan_Forward	.464	-.136	-.041	.033
CPT_Std	.099	1.035	-.045	.020
CPT_perseverations	.011	.719	-.195	.268
CPT_RT	-.147	.566	-.014	-.560
CPT_omissions	.078	.559	.333	.000
CT2_Time	.065	-.085	1.078	-.069
CT1_Time	-.201	-.021	.611	.149
Bells_Omissions	-.036	-.020	.238	.097
CPT_commissions	-.050	.247	.073	.958

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Méthode de rotation : Promax avec normalisation de Kaiser.

→ Modèle à quatre facteurs :

-Facteur 1 = Mémoire de travail-Fluence

-Facteur 2 = Vitesse-Vigilance

-Facteur 3 = Color Trails 1 et 2

-Facteur 4 = Inhibition

Annexe 10. Analyse factorielle 14-20 ans

Indice KMO et test de Bartlett

Mesure de précision de l'échantillonnage de Kaiser-Meyer-Olkin.		.813
Test de sphéricité de Bartlett	Khi-deux approximé	569.451
	Ddl	120
	Signification de Bartlett	.000

Variance totale expliquée

Facteur	Valeurs propres initiales			Extraction Sommes des carrés des facteurs retenus			Somme des carrés des facteurs retenus pour la rotation ^a
	Total	% de la variance	% cumulés	Total	% de la variance	% cumulés	Total
1	6.418	40.113	40.113	3.029	18.932	18.932	5.657
2	1.689	10.559	50.672	4.169	26.056	44.988	3.925
3	1.465	9.155	59.827	1.449	9.053	54.042	1.645
4	1.173	7.331	67.158	.800	5.001	59.043	1.737

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Matrice des types^a

	Facteur			
	1	2	3	4
Coding	.808	.003	.049	.036
LetterNumberSequencing	.786	-.053	.121	.041
HandMovements	.749	.152	-.155	-.014
DigitSpan_Backward	.723	-.028	.108	.077
Cubes	.701	.157	-.202	-.188
CT1_Time	-.657	-.029	.044	.146
VerbalFluency	.629	-.242	-.120	.350
DigitSpan_Forward	.625	.057	.092	.029
Fvlitt_tot	.507	-.151	.086	-.048
CT2_Time	-.431	.272	.005	.330
CPT_Std	.160	.956	.242	.110
CPT_perseverations	.003	.573	-.108	-.019
CPT_omissions	-.211	.470	.002	.178
CPT_RT	.016	.392	.883	-.129
CPT_commissions	-.031	.561	-.743	-.041
Bells_Omissions	.006	.113	-.099	.788

Méthode d'extraction : Maximum de vraisemblance.

Méthode de rotation : Promax avec normalisation de Kaiser.

➔ Modèle à quatre facteurs :

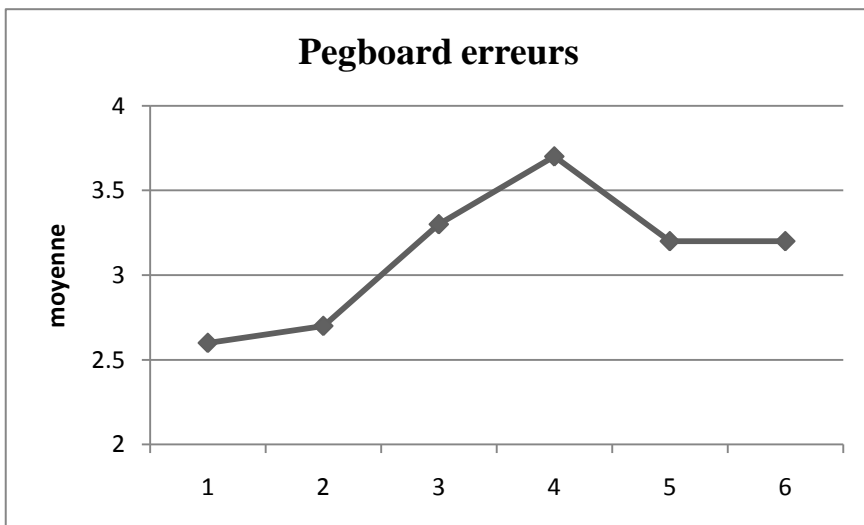
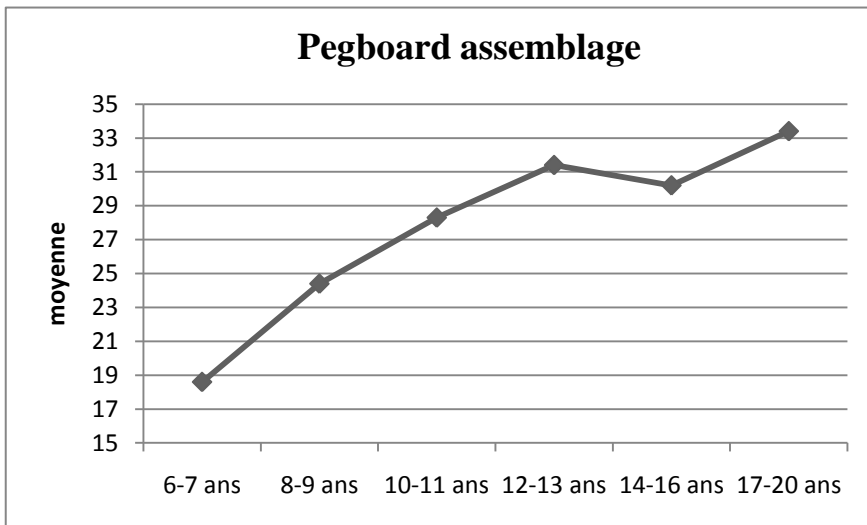
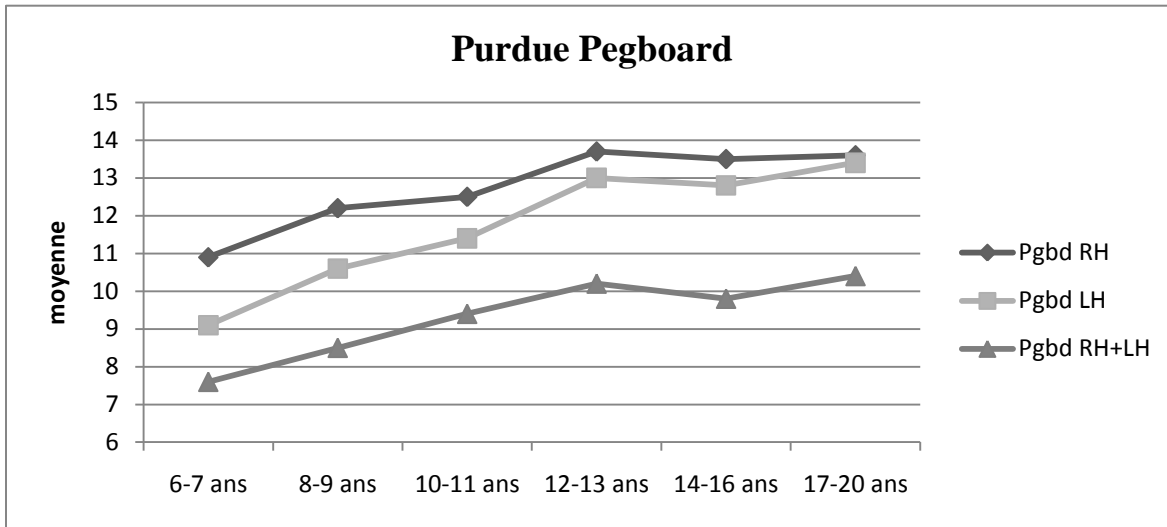
-Facteur 1 = Mémoire de travail-Fluence

-Facteur 2 = Vitesse-Vigilance

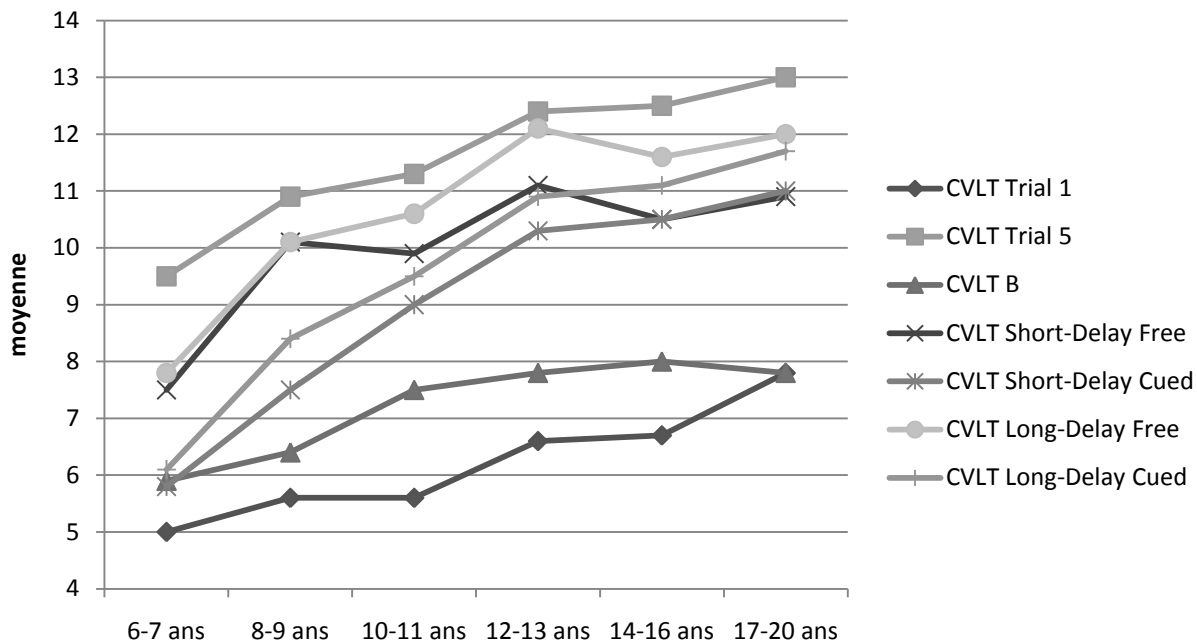
-Facteur 3 = Inhibition (notons que la variable *CPT temps de réponse* est représentée sur ce facteur, ce qui n'est pas le cas dans les autres analyses)

-Facteur 4 = Test des cloches

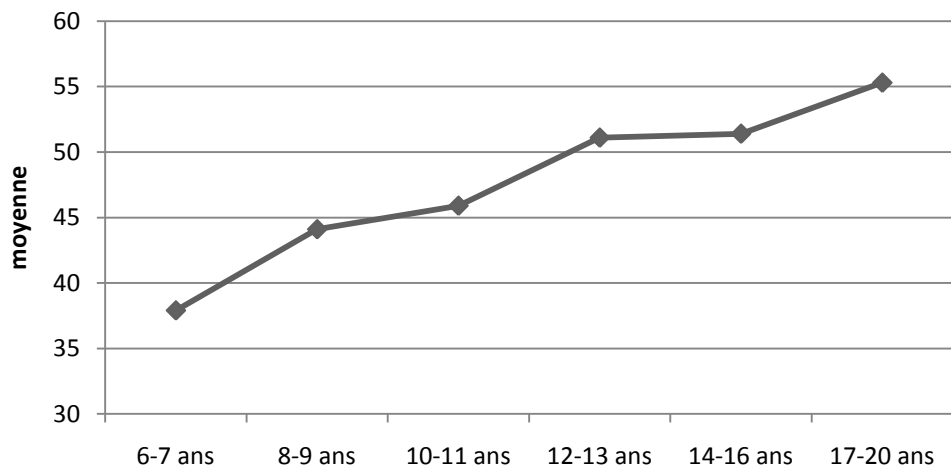
Annexe 11. Courbes d'évolution des performances avec l'âge pour chacun des tests



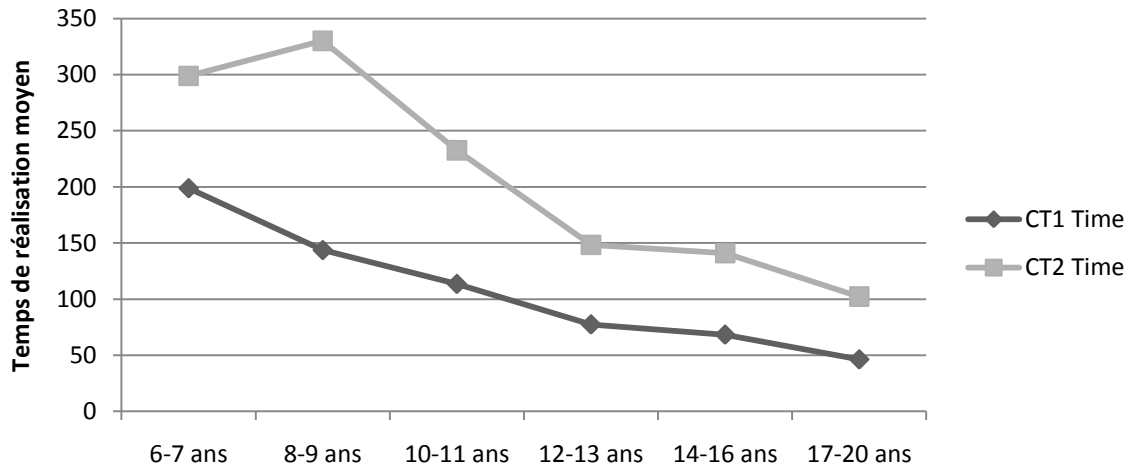
California Verbal Learning Test



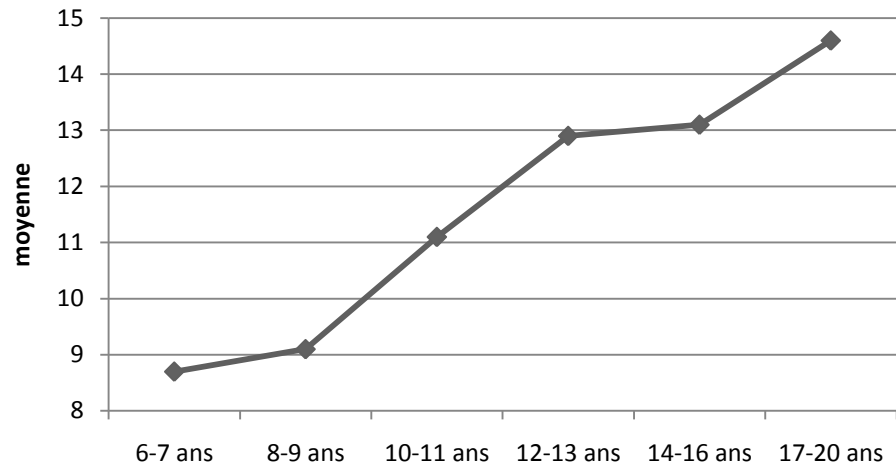
CVLT Total essais 1-5



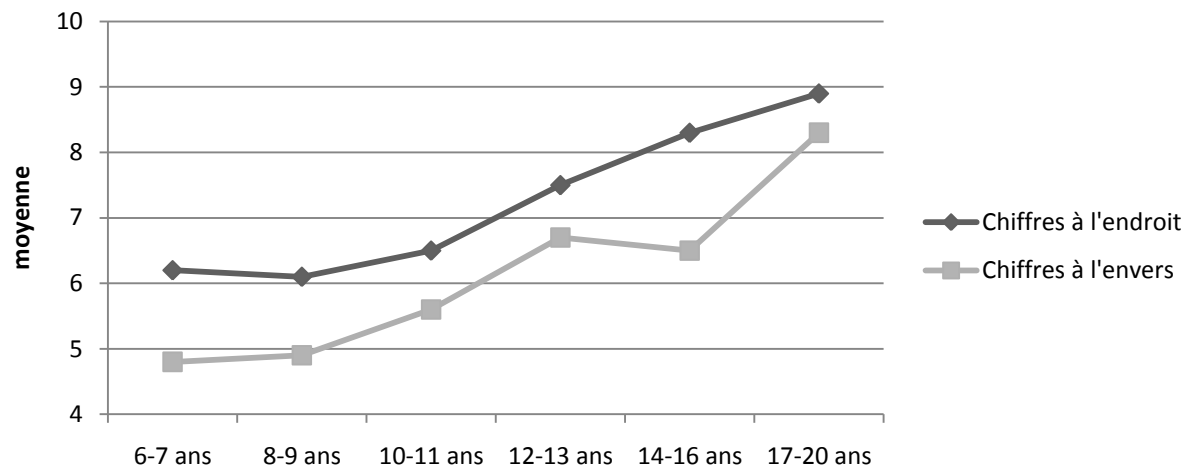
Color Trails



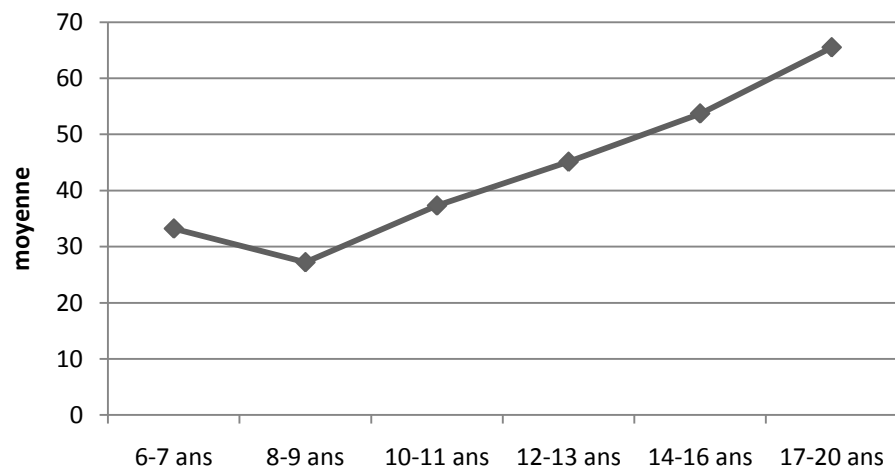
Mouvements de mains

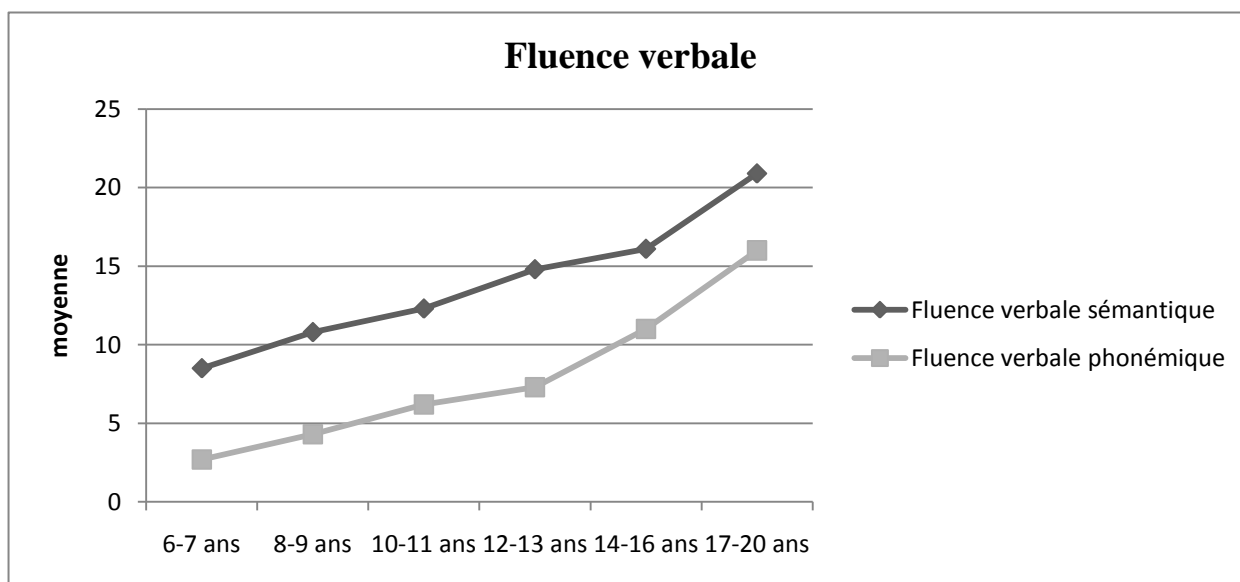
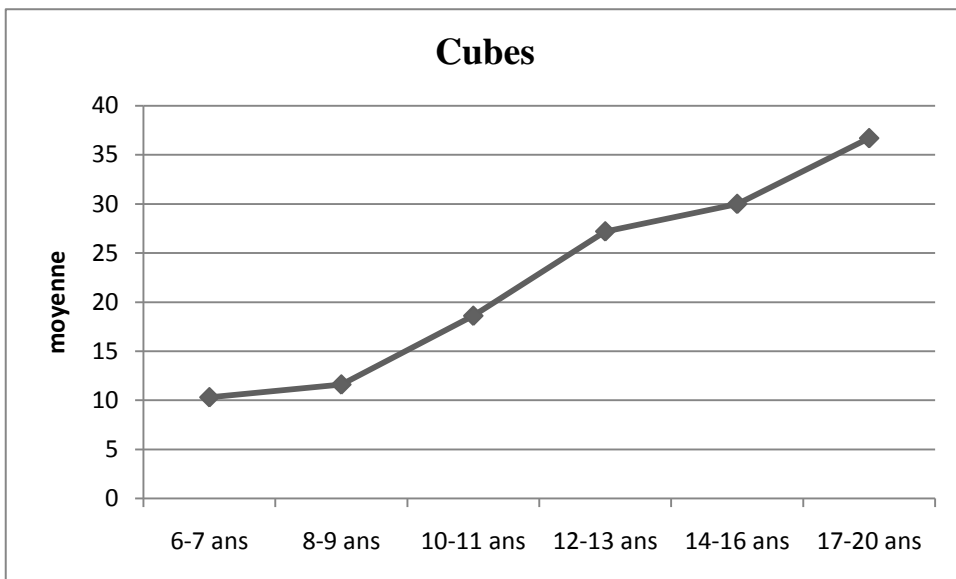


Mémoire de chiffres

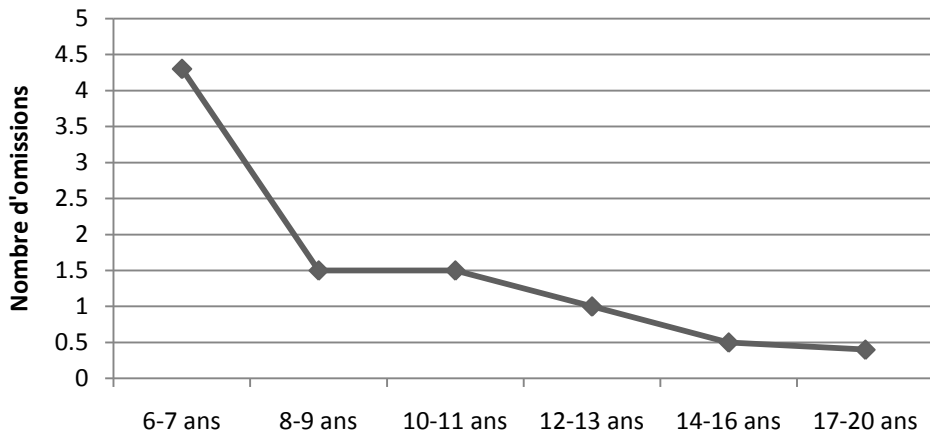


Code

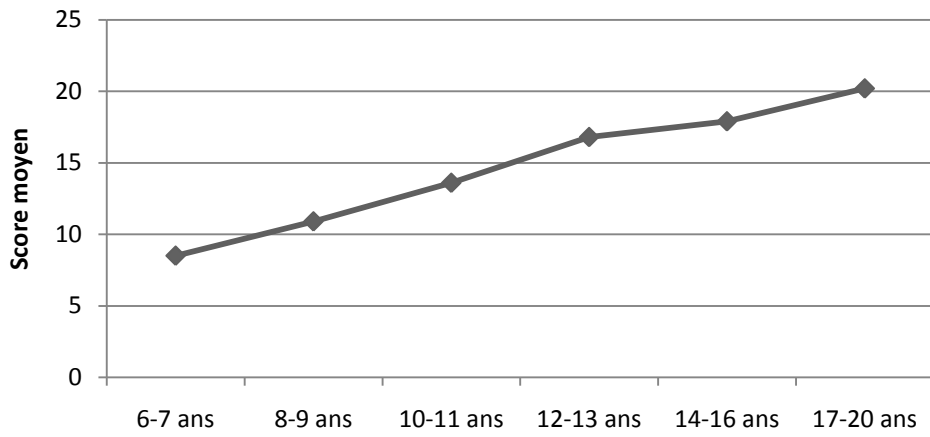




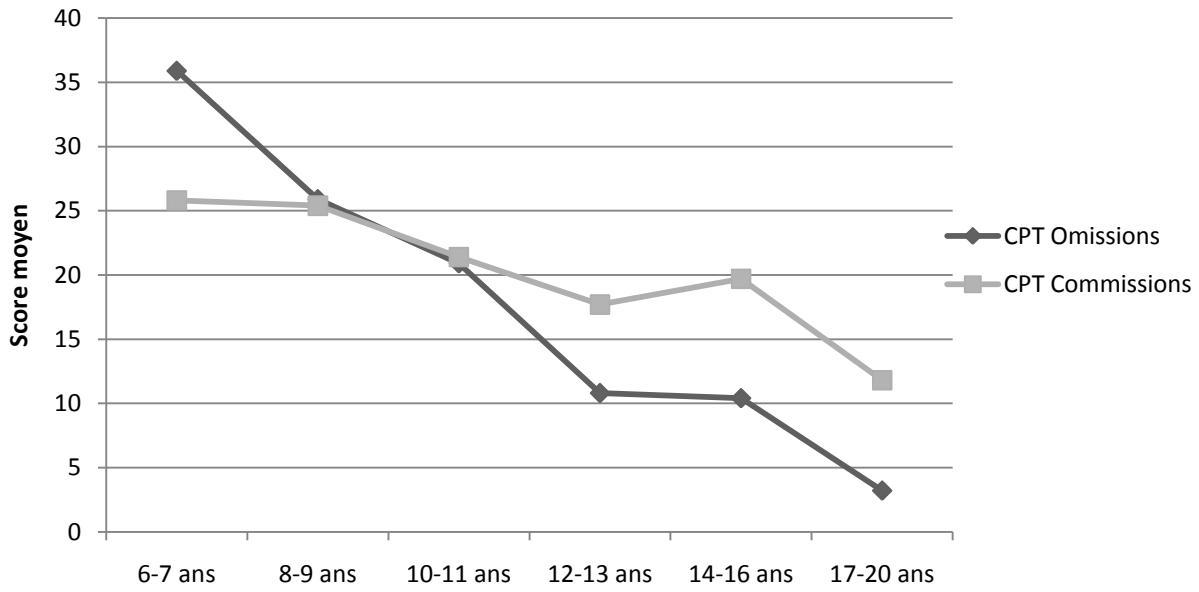
Omissions test des Cloches



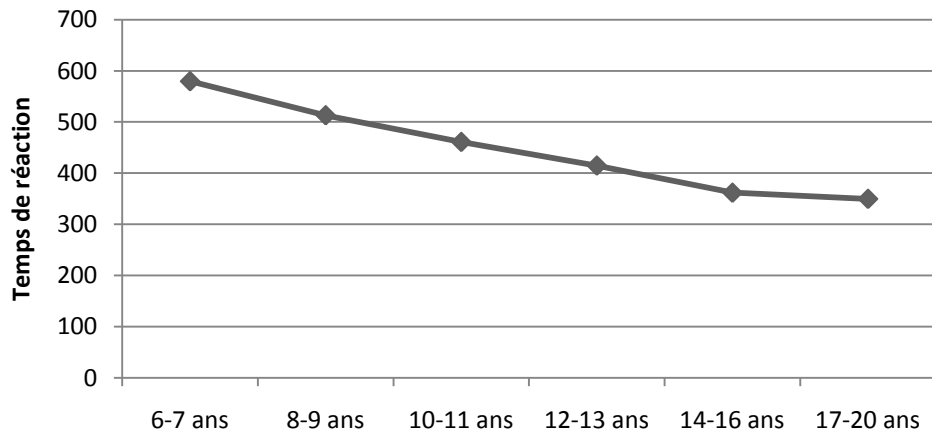
Séquences lettres-chiffres



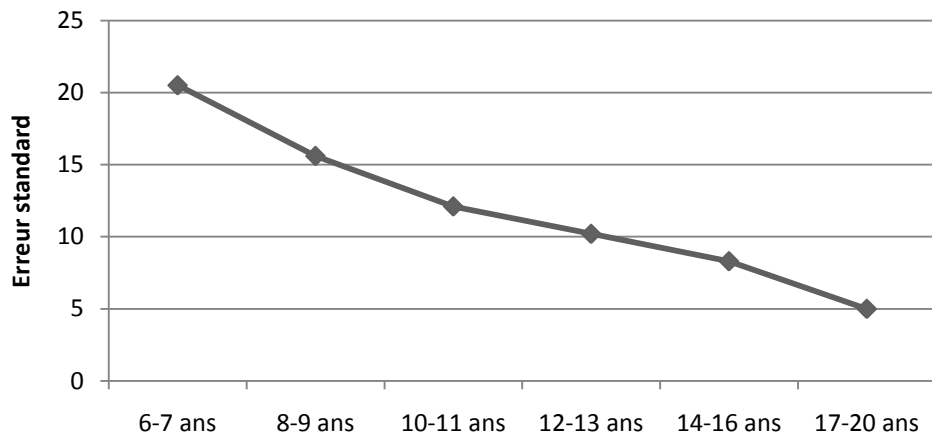
CPT Omissions/Commissions



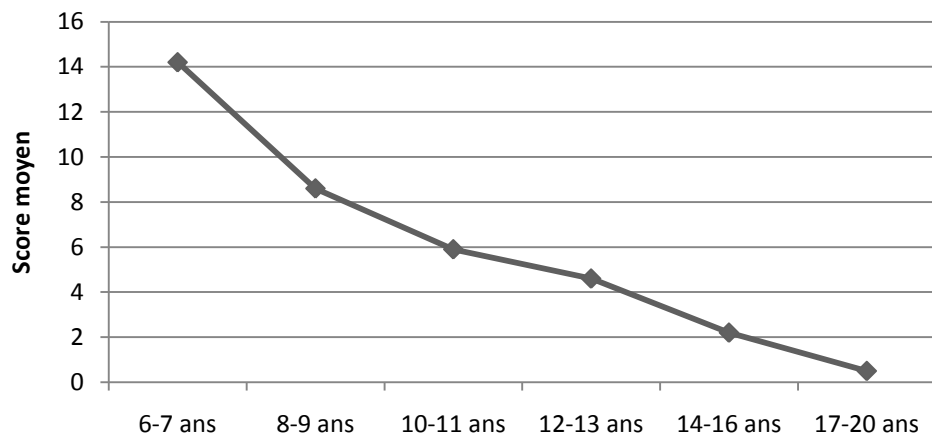
CPT Temps de réaction



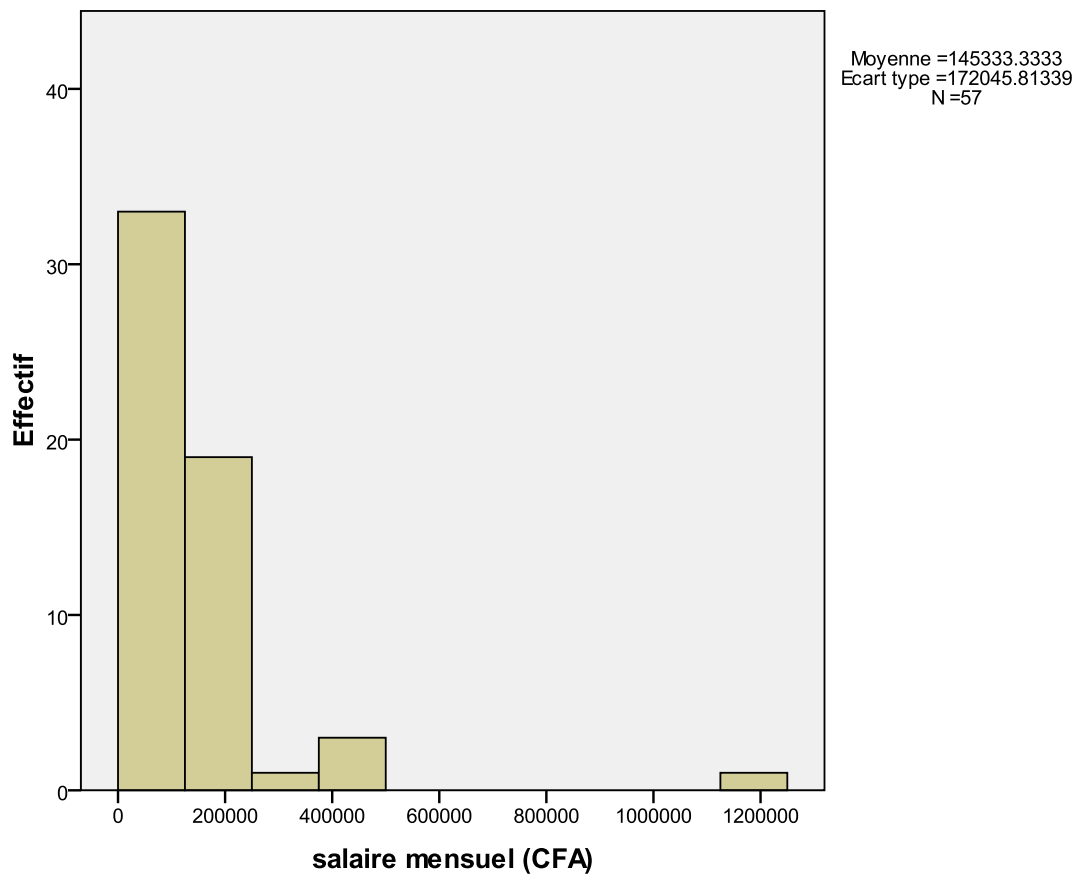
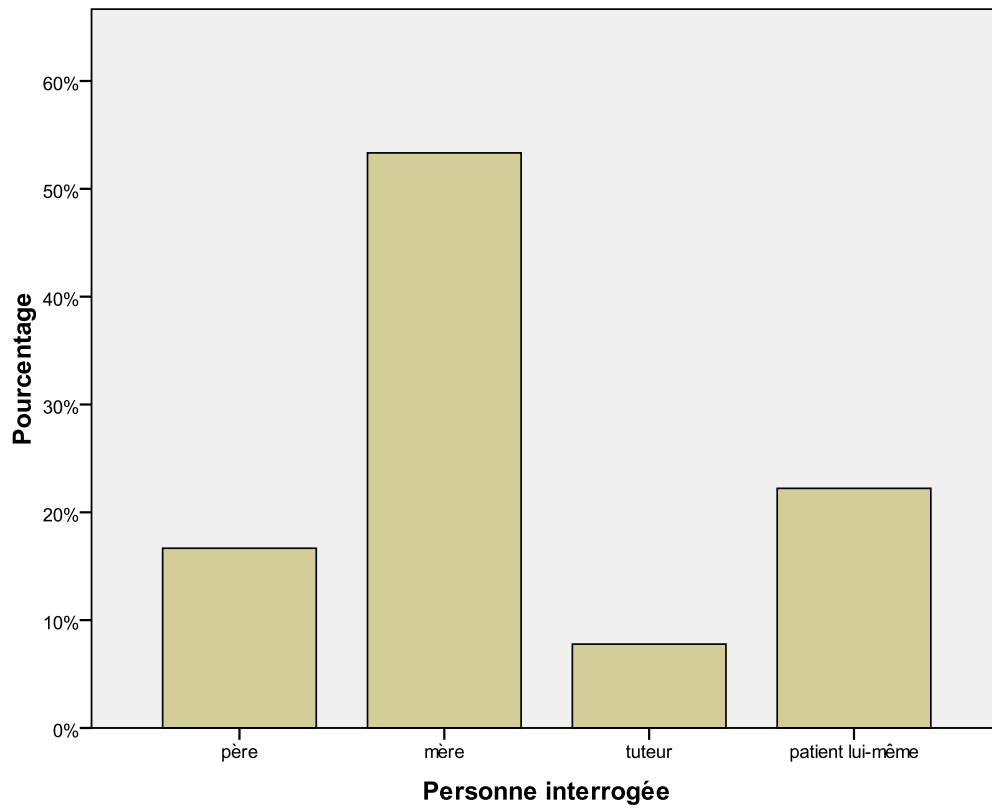
CPT Erreur standard

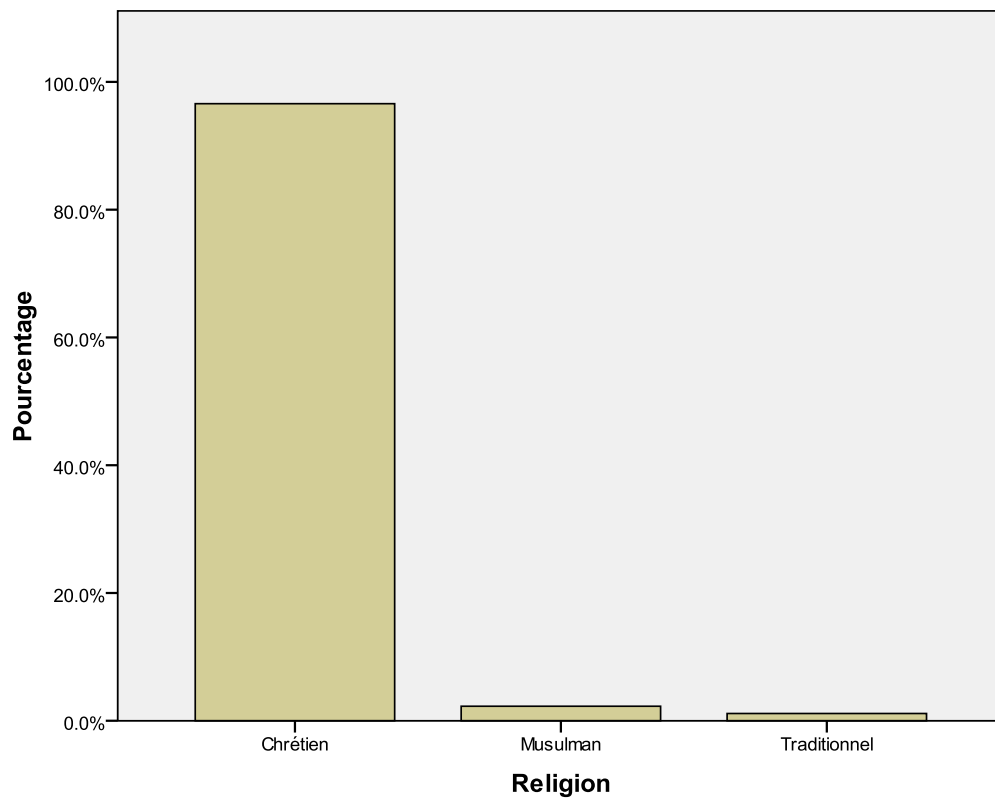
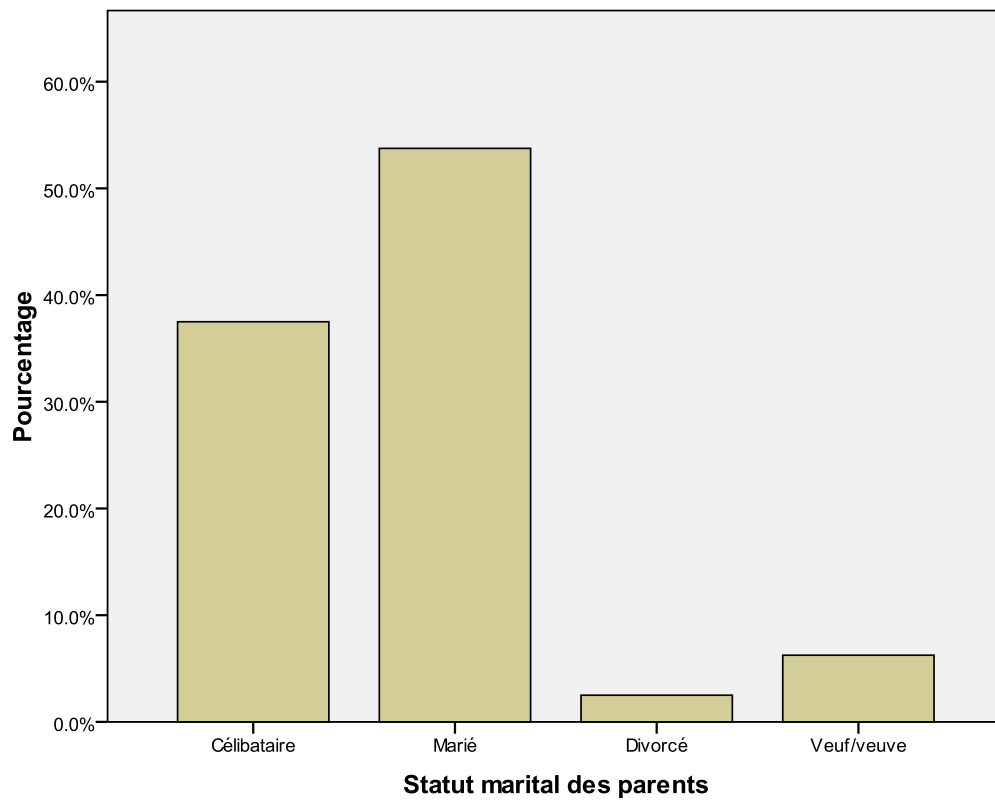


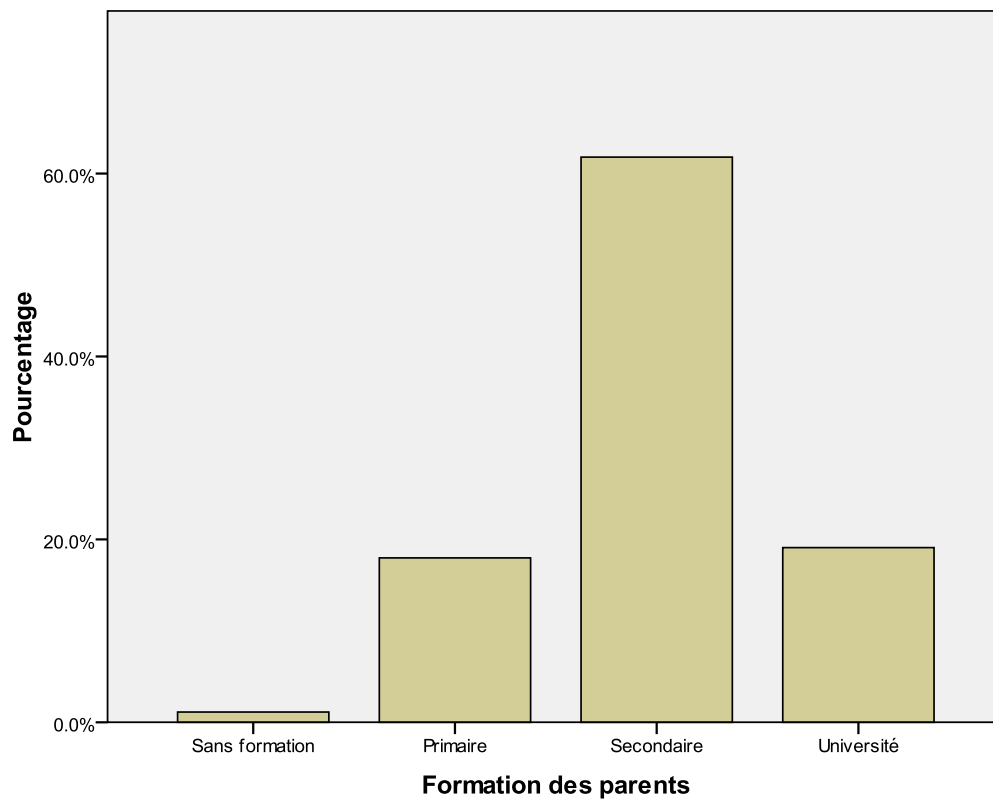
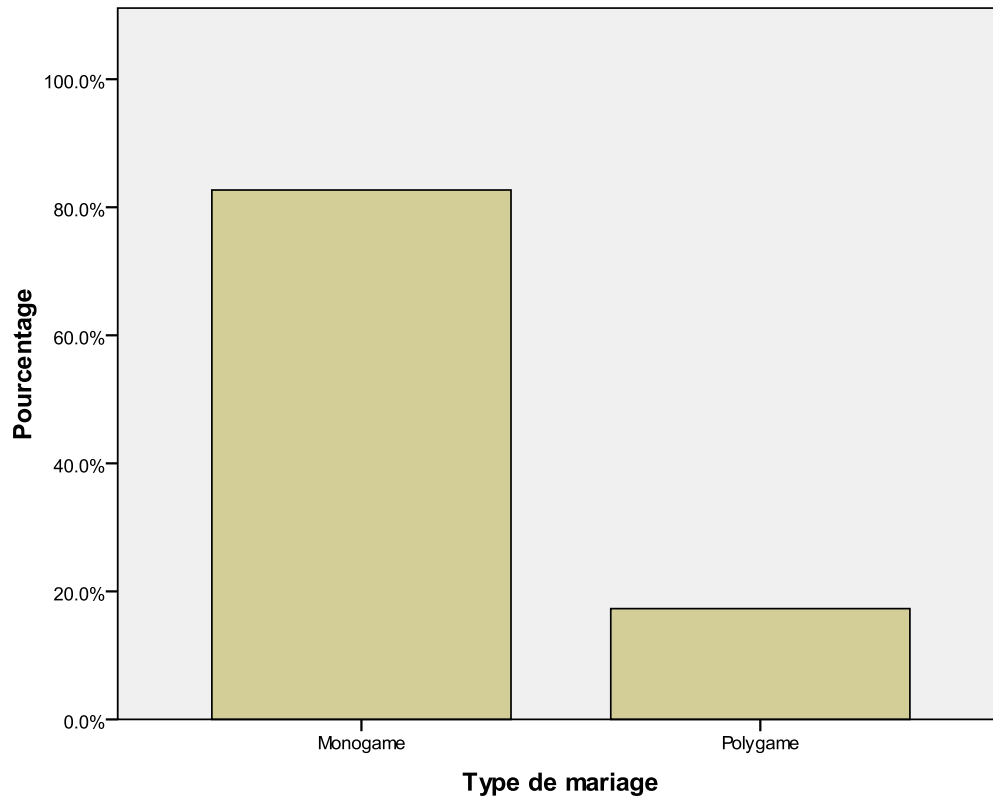
CPT Persévérations

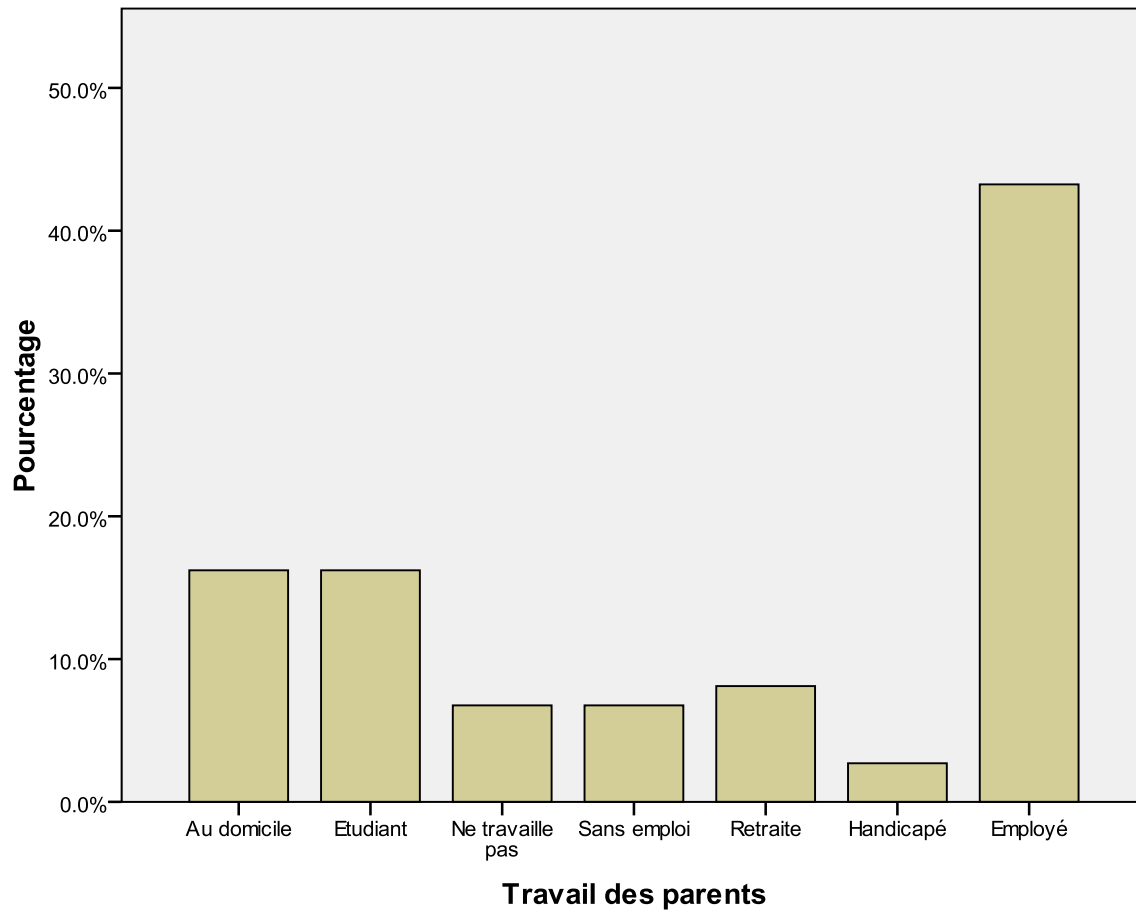


Annexes 12. Données socio-économiques des patients









Annexe 13. Corrélations de Pearson entre les données socio-économiques, scolaires et cognitives

Corrélations

		Age	Redou- blements	Bulletin scolaire	Salaire mensuel	Formation parents	Indices échoués	FE scoreZ	Attention scoreZ	Mémoire scoreZ	Dextérité scoreZ
Age	Pearson	1	.572**	-.234*	.197	.167	.201*	-.366**	-.083	.065	-.026
	Sig.		.000	.036	.141	.118	.050	.000	.423	.541	.806
	N	96	94	81	57	89	96	95	95	91	93
Redou- blements	Pearson	.572**	1	-.198	.017	.211*	.042	-.178	-.015	.081	-.036
	Sig.	.000		.077	.900	.049	.685	.086	.884	.450	.732
	N	94	94	81	56	87	94	94	94	90	92
Bulletin scolaire	Pearson	-.234*	-.198	1	.059	-.050	-.206	.116	.133	-.069	.091
	Sig.	.036	.077		.683	.673	.065	.303	.237	.542	.422
	N	81	81	81	51	75	81	81	81	80	80
Salaire mensuel	Pearson	.197	.017	.059	1	.044	.512**	-.446**	-.654**	-.168	-.145
	Sig.	.141	.900	.683		.745	.000	.001	.000	.230	.292
	N	57	56	51	57	57	57	56	56	53	55
Formation parents	Pearson	.167	.211*	-.050	.044	1	-.103	.051	-.046	.239*	-.060
	Sig.	.118	.049	.673	.745		.338	.639	.669	.029	.583
	N	89	87	75	57	89	89	88	88	84	86
Indices échoués	Pearson	.201*	.042	-.206	.512**	-.103	1	-.746**	-.683**	-.436**	-.395**
	Sig.	.050	.685	.065	.000	.338		.000	.000	.000	.000
	N	96	94	81	57	89	96	95	95	91	93
FE scoreZ	Pearson	-.366**	-.178	.116	-.446**	.051	-.746**	1	.458**	.311**	.244*
	Sig.	.000	.086	.303	.001	.639	.000		.000	.003	.018
	N	95	94	81	56	88	95	95	95	91	93
Attention scoreZ	Pearson	-.083	-.015	.133	-.654**	-.046	-.683**	.458**	1	.184	.086
	Sig.	.423	.884	.237	.000	.669	.000	.000		.081	.411
	N	95	94	81	56	88	95	95	95	91	93
Mémoire scoreZ	Pearson	.065	.081	-.069	-.168	.239*	-.436**	.311**	.184	1	.214*
	Sig.	.541	.450	.542	.230	.029	.000	.003	.081		.044
	N	91	90	80	53	84	91	91	91	91	89
Dextérité scoreZ	Pearson	-.026	-.036	.091	-.145	-.060	-.395**	.244*	.086	.214*	1
	Sig.	.806	.732	.422	.292	.583	.000	.018	.411	.044	
	N	93	92	80	55	86	93	93	93	89	93

En gras : corrélations significatives

**La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral), *La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatéral).

Annexe 14. Caractéristiques des sept patients avec signes d'AVC

Patient	1	2	3*	4	5	6	7
Genre	F	H	H	H	H	F	H
Age	18	11	20	18	7	12	9
Latéralité	G	G	D	G	D	G	D
Redoublement scolaire	2	1		0	0	2	0
Examen neurologique	Syndrome pyramidal gauche, hypoaesthésie	Syndrome pyramidal droit, baisse force musculaire	Hémi-parésie gauche, aphasie et hypersalivation	Hémi-parésie droite, amnésie et dyscalculie	Réflexe plantaire	Syndrome pyramidal droit	Réflexes plantaires bilatéraux
Indices échoués	8	5	2	14	4	6	3
Classification Npsy	Sévère	Sévère	Normal	Sévère	Modéré	Sévère	Modéré
HbF_classification	Modéré	Modéré	Bas	Modéré	Modéré	Bas	Bas
Anémie	Modérée	Sévère	Sévère	Modérée	Sévère	Modérée	Modérée
TranscranialDopplerUS	Anormal	Anormal	Anormal	normal	normal	normal	normal
EEG_neuro	Anormal	Normal	Anormal	Anormal			
FE scoreZ	-1.03	-1.16		-2.91	-0.67	-0.63	0.29
Attention scoreZ	-3.29	-0.54		-8.67	-0.65	0.4	0.6
Mémoire scoreZ	0.98	-1.19		-0.8	-0.7	-0.7	-0.68
Motricité fine scoreZ	-1.65				-0.22	-4.19	1.02

Caractéristiques des sept patients avec signes d'AVC. Des scores Z ont été calculés en moyennant les scores Z des tests des quatre domaines cognitifs respectifs.

* Ce patient n'a réalisé que quatre épreuves de la batterie (dont deux sévèrement échouées), en raison de ses difficultés importantes

Annexe 15. Epreuves psychométriques pour les enfants de 4-6 ans

1. Stroop fruits (tiré de Monette, 2008)

Temps/règle d'arrêt

45 secondes par page

Administration

Page 1 - Couleurs

Tu vois sur cette page, il y a des couleurs. Tu dois nommer les couleurs que je vais te pointer avec mon doigt le plus vite possible, OK? Si j'arrête d'avancer avec mon doigt, c'est que tu as fait une erreur tu dois te corriger. Si jamais tu réussis à finir la page, on va recommencer en haut jusqu'à ce que je te dise d'arrêter. Go!

Page 2 - Fruits en couleurs

Tu vois sur cette page, il y a des fruits en couleur. Tu dois nommer la couleur des fruits que je vais te pointer avec mon doigt le plus vite possible, OK? Si je j'arrête d'avancer avec mon doigt c'est que tu as fait une erreur tu dois te corriger. Go!

Page 3 - Fruits en noir et blanc

Tu vois sur cette page, il y a des fruits, mais sans la couleur. Tu dois nommer la couleur des fruits le plus vite possible, OK? Go!

Page 4 - Fruits interférence

Tu vois sur cette page, il y a des fruits, mais ils ne sont pas toujours de la bonne couleur. Tu dois nommer la couleur des fruits dans la vraie vie, OK? N'oublie pas, si je j'arrête d'avancer avec mon doigt c'est que tu as fait une erreur, tu dois te corriger Go!

Toujours montrer les items avec le doigt en s'ajustant à la vitesse de l'enfant et arrêter si l'enfant se trompe et attendre qu'il se corrige (cette consigne est enlevée aux pages 3 et 4, car habituellement l'enfant a compris le principe rendu à ce point - Répéter si nécessaire).

Cotation-Score

Indiquer le nombre d'items **correctement identifiés** par l'enfant en 45 secondes à chaque page. Chaque page contient 4 lignes de 5 items (donc 20 par page). Si l'enfant complète une page en 45 secondes, recommencer en haut de la page. Faire un trait à chaque erreur de l'enfant dans l'espace prévu à cette fin et compter le nombre d'erreurs après chaque page et l'inscrire.

Interférence :

$$\left(\frac{\text{Nbre moyen conditions simples 1+3} - \text{Nbre condition interférente 4}}{\text{Nbre moyen conditions simples 1 + 3}} \right) \times 100$$

Stroop des fruits



45 secondes par page



1) Tu vois sur cette page, il y a des couleurs. Tu dois nommer les couleurs que je vais te pointer avec mon doigt le plus vite possible. OK? Si j'arrête d'avancer avec mon doigt c'est que tu as fait une erreur tu dois te corriger. Si jamais tu réussis à finir la page, on se reconcentre en haut jusqu'à ce que je te dise d'arrêter. GO!
 2) Tu vois sur cette page, il y a des fruits en couleur...
 3) Tu vois sur cette page, il y a des fruits, mais sans la couleur...
 4) ...Tu dois nommer la couleur des fruits dans la vitesse vie...

Page 1 Couleur

Total correct p1

Erreurs p1

(insère un trait à chaque erreur)	Total
-----------------------------------	-------

Page 2 Fruits en couleur

Total correct p2

Erreurs p2

(insère un trait à chaque erreur)	Total
-----------------------------------	-------

Page 3 Fruits en noir et blanc

Total correct p3

Erreurs p3

(insère un trait à chaque erreur)	Total
-----------------------------------	-------

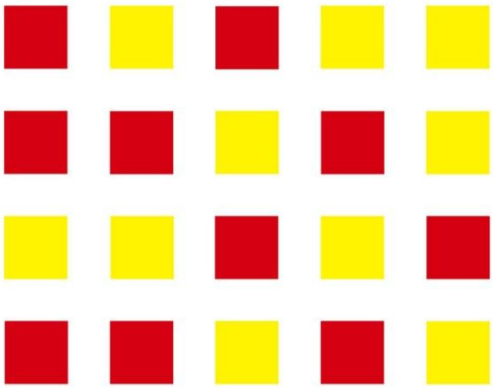
Page 4 Fruits interférence

Total correct p4

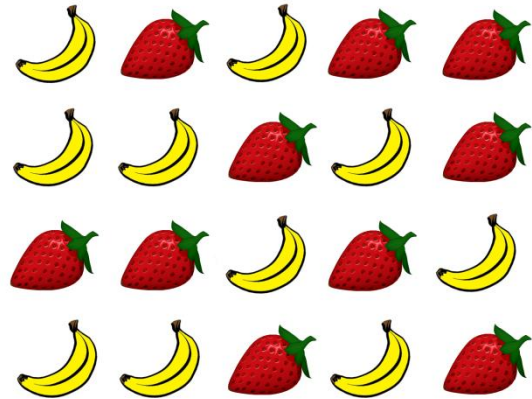
Erreurs p4

(insère un trait à chaque erreur)	Total
-----------------------------------	-------

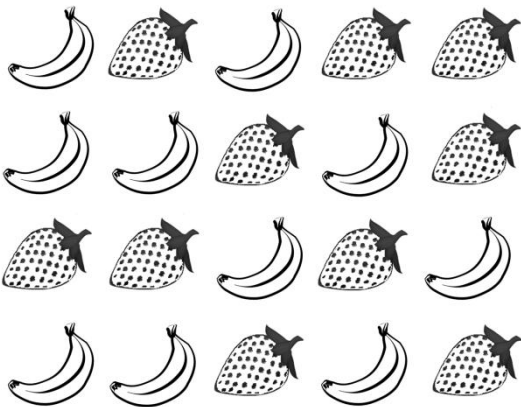
1.



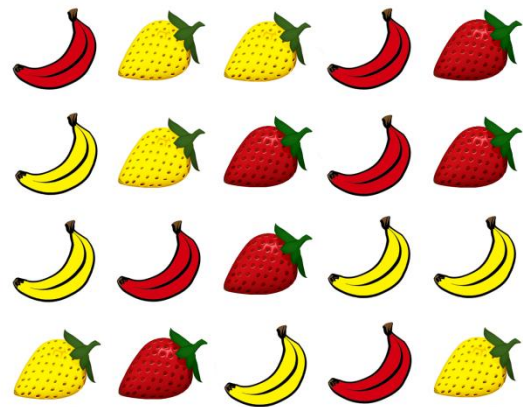
2.



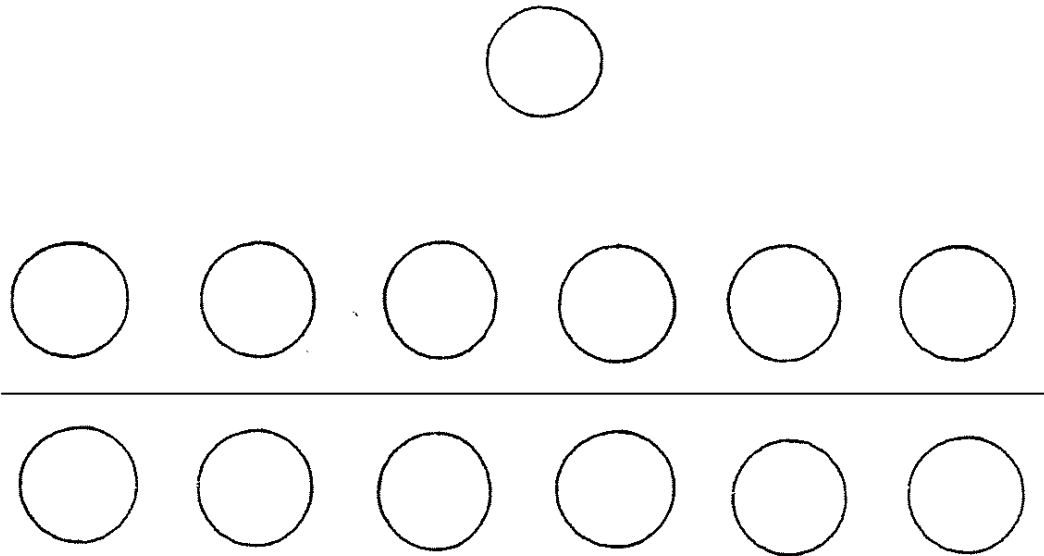
3.



4.



2. Corkum-R (adapté de Corkum et al., 1995)

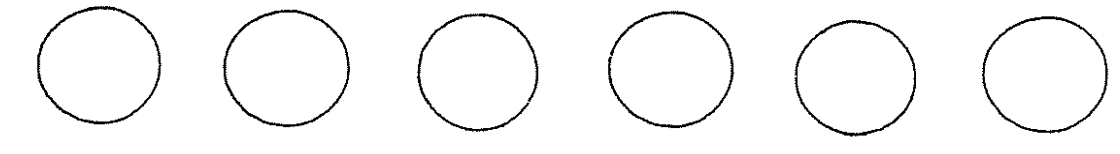
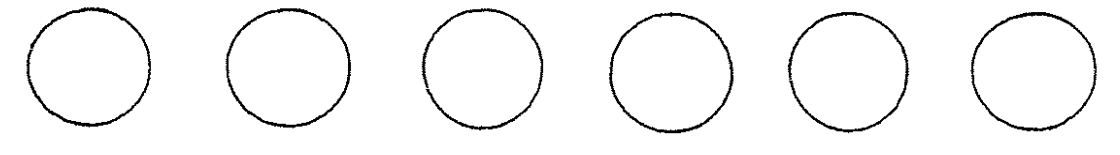
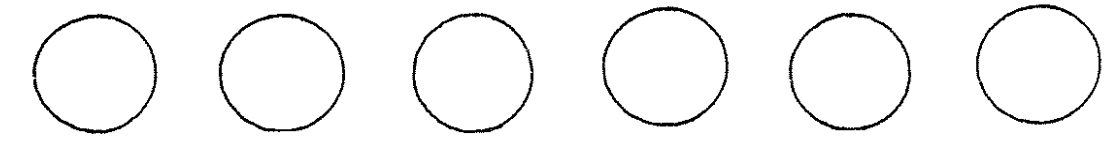
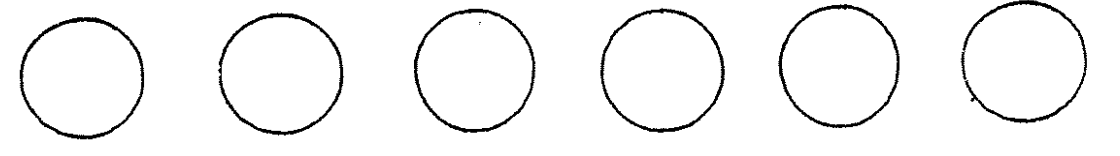
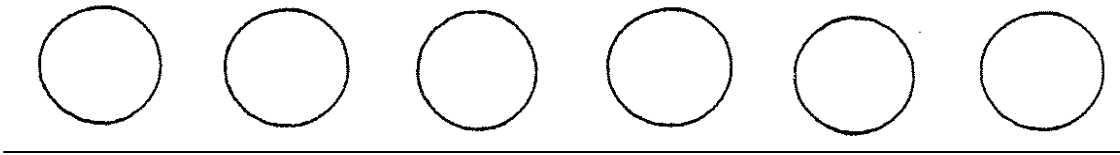
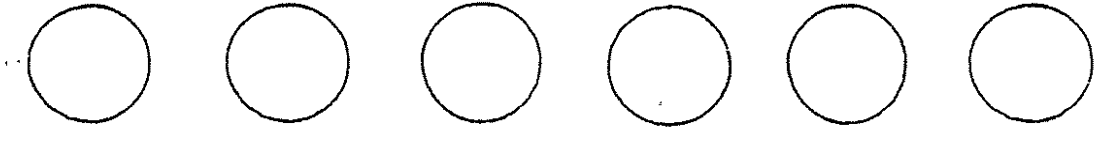
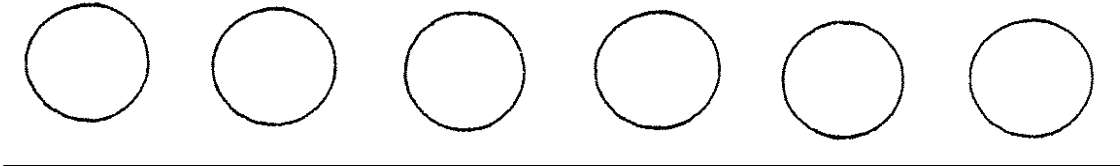
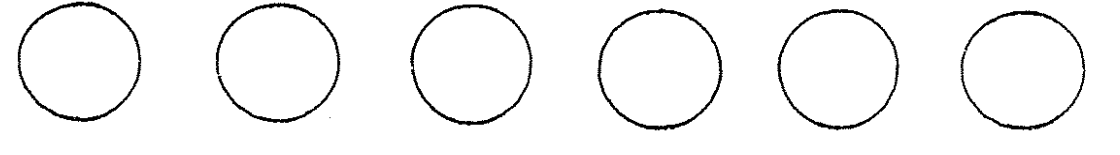
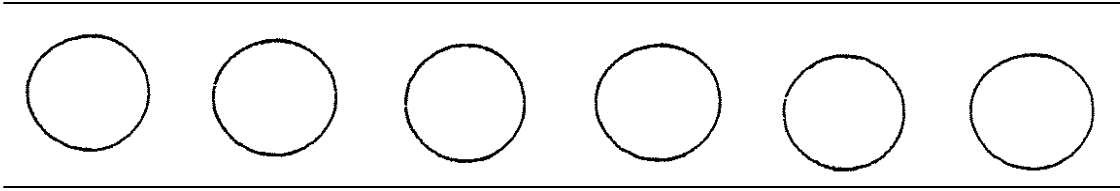
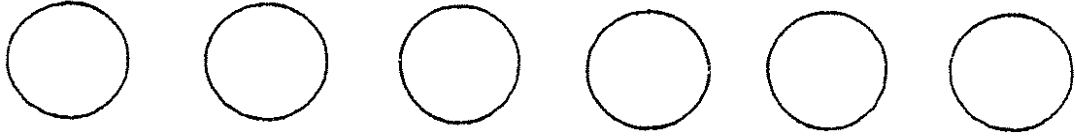
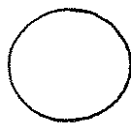


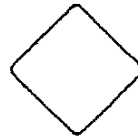
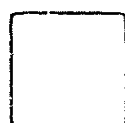
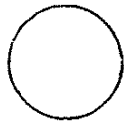
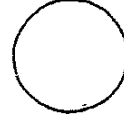
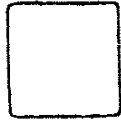
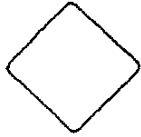
Temps de réalisation (sec) :

Hits : / 15

Omissions : / 15

Fausses alarmes : / 45



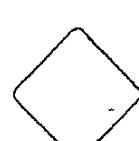
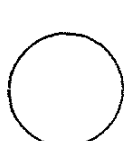
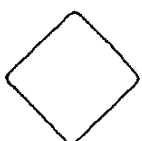
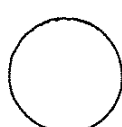
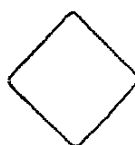
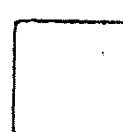
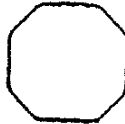
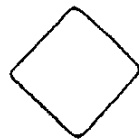
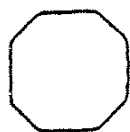
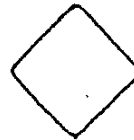
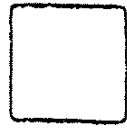
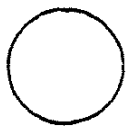
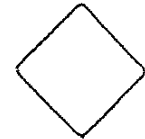
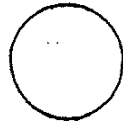
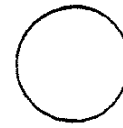
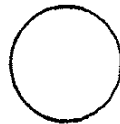
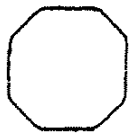
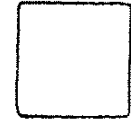
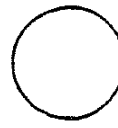
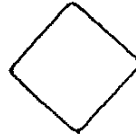
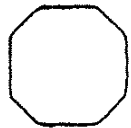
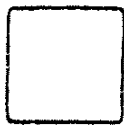
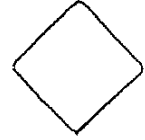
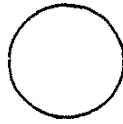
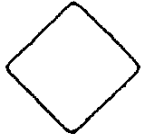
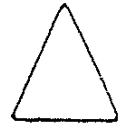
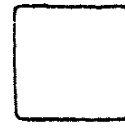
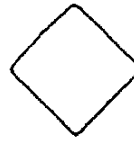
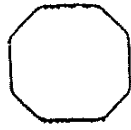
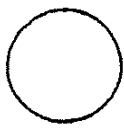


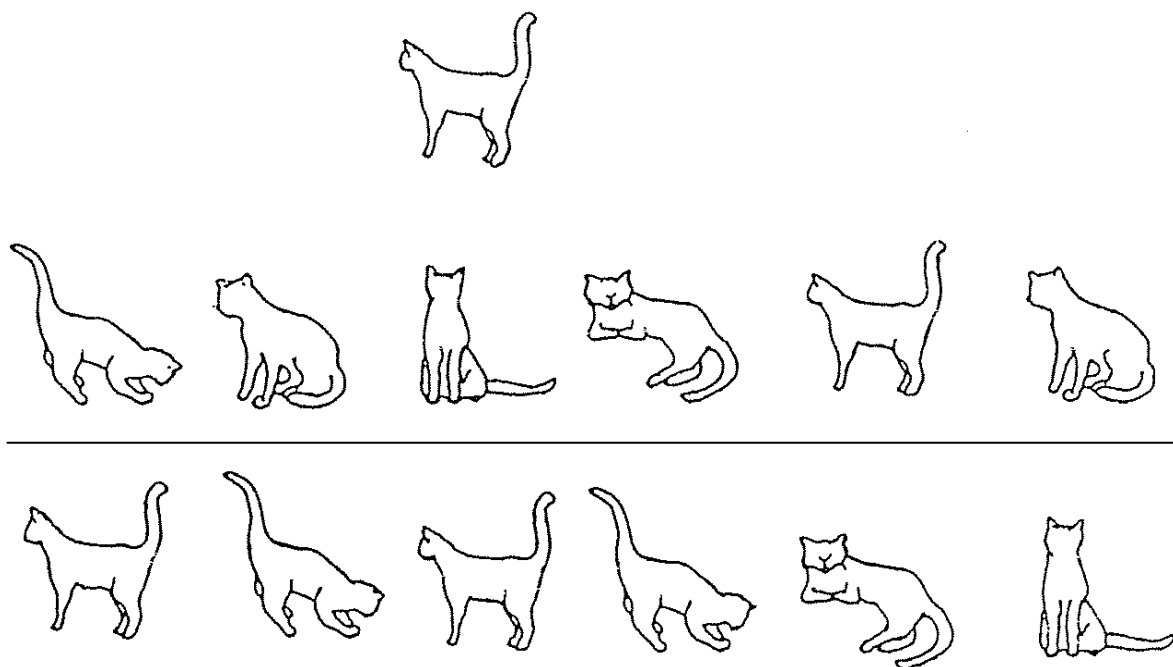
Temps de réalisation (sec) :

Hits : / 15

Omissions : / 15

Fausses alarmes : / 45



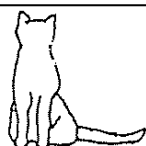
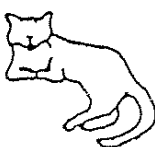
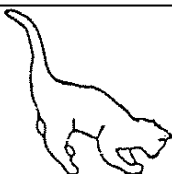
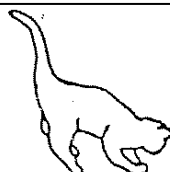


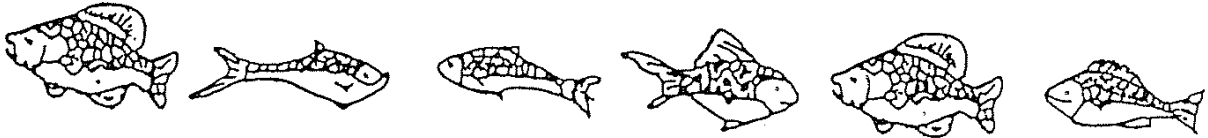
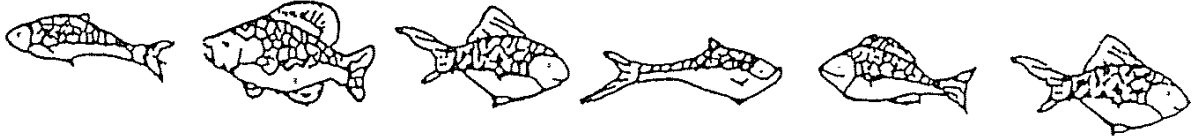
Temps de réalisation (sec) :

Hits : / 15

Omissions : / 15

Fausses alarmes : / 45



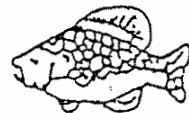
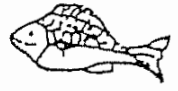


Temps de réalisation (sec) :

Hits : / 15

Omissions : / 15

Fausses alarmes : / 45



3. Fluence verbale

- Matériel : chronomètre + feuille de notation
- 90 secondes
- Noter les répétitions (P) et les intrusions (I)

Dis-moi tous les animaux que tu connais. Tu es prêt? Vas-y!

Pas d'aide possible pendant les 30 premières secondes

De 31 à 60 secondes possibilité d'inciter en cas de blocage : *dis-moi encore d'autres noms d'animaux*

De 61 à 90 secondes possibilité d'amorcer en cas de blocage : *par exemple il y a la vache ou le lion*

Mettre une croix dans la case correspondante si on incite/amorce

4. La ferme

Test de mise à jour pour jeune enfant (4 à 6 ans), adapté des situations 'n-back'

Matériel :

- 6 figurines d'animaux domestiques (**C**-chien, **V**-vache, **CH**-cheval, **P**-poule, **CO**-cochon, **M**-mouton)
- 3 boîtes , 6 positions possibles : 1-2-3-4-5-6
- Pendant tout le test, les objets sont hors de la vue du sujet

Procédure

- Consigne :
C → 1 ('C va dormir dans cette maison')
V → 2 ('V va dormir dans cette maison')
Q : quel animal 'dort' en 1 ? Quelle que soit la réponse, on soulève et repose 1
Q : quel animal 'dort' en 2 ? Quelle que soit la réponse, on soulève et repose 2
- Item 1 :
CH → 3 ('CH va dormir dans cette maison')
Q : quel animal 'dort' en 1 ? Feedback
Q : quel animal 'dort' en 2 ? Feedback
Q : quel animal 'dort' en 3 ? Feedback
- Item 2 :
P → 4 (ex-1 : 'C a assez dormi, on le réveille et on prend sa maison car on en a besoin pour P'); on cache C
Q : quel animal 'dort' en 2 ? Feedback
Q : quel animal 'dort' en 3 ? Feedback
Q : quel animal 'dort' en 4 ? Feedback
- Item 3 :
CO → 5 (ex-2 : 'V a assez dormi, on la réveille et on prend sa maison car on en a besoin pour CO'); on cache V
Q : quel animal 'dort' en 3 ? Feedback
Q : quel animal 'dort' en 4 ? Feedback
Q : quel animal 'dort' en 5 ? Feedback
- Item 4 :
M → 6 (ex-3 : 'CH a assez dormi, on la réveille et on prend sa maison car on en a besoin pour M'); on cache CH
Q : quel animal 'dort' en 3 ? Feedback
Q : quel animal 'dort' en 4 ? Feedback
Q : quel animal 'dort' en 5 ? Feedback

C-chien, V-vache, CH-cheval, P-poule, CO-cochon, M-mouton

Important : ne pas déplacer les 'maisons' n-2 et n-1 !

Score

Elément correctement placé : 2 points ; Elément présent mais mal placé : 1 point ; Intrus : 0 point

Score maximum : 6 points par item ; 24 points au total

Stimuli



Protocole

	3 éléments	Animaux	Animaux
	position	réponse	points
Item 1	1 Chien 2 Vache 3 Cheval		
Item 2	2 Vache 3 Cheval 4 Poule		
Item 3	3 Cheval 4 Poule 5 Cochon		
Item 4	4 Poule 5 Cochon 6 Mouton		
TOTAL			

Annexe 16. Epreuves psychométriques pour les enfants de 4-6 ans : Statistiques descriptives

1. Stroop fruits (adapté de Monette, 2008)

		Médiane	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Effectif
StroopCouleur	4 ans	32	29,5	7,5	16	48	21
	5 ans	34	31,2	8,9	16	48	21
	6 ans	41	43,1	8,1	32	57	21
StroopFruits	4 ans	28	27,0	7,2	13	39	21
	5 ans	31	29,3	8,6	14	44	21
	6 ans	40	40,7	8,1	29	58	21
StroopNoirBlanc	4 ans	26	25,9	8,4	12	48	21
	5 ans	25	26,4	7,9	13	40	21
	6 ans	39	38,9	8,5	27	56	21
StroopInterference	4 ans	18	30,1	31,5	-10	109	21
	5 ans	18	18,0	8,2	8	37	21
	6 ans	24	27,2	7,6	17	49	21

2. Corkum-R (adapté de Corkum et al., 1995)

		Médiane	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Effectif
RondsTemps	4 ans	74	87,5	43,4	28	215	21
	5 ans	69	87,0	40,7	47	210	21
	6 ans	60	60,2	15,5	41	97	21
CorkumTriangle	4 ans	14	12,8	2,2	8	15	21
	5 ans	14	13,2	1,1	10	15	21
	6 ans	15	14,5	,7	13	15	21
TriangleTemps	4 ans	45	48,4	25,4	18	117	21
	5 ans	41	43,0	14,3	14	69	21
	6 ans	28	30,2	11,4	15	64	21
CorkumChats	4 ans	12	11,8	3,1	5	15	21
	5 ans	14	12,4	2,7	5	15	21
	6 ans	15	14,8	,6	13	15	21
ChatsTemps	4 ans	54	60,2	26,5	27	140	21
	5 ans	58	60,1	16,9	31	93	21
	6 ans	40	43,9	18,0	30	115	21
CorkumPoissons	4 ans	11	10,1	3,7	0	15	21
	5 ans	11	10,2	3,8	3	15	21
	6 ans	15	14,3	,9	12	15	21
PoissonsTemps	4 ans	76	82,7	33,3	16	140	21
	5 ans	73	75,7	28,1	18	132	21
	6 ans	53	56,1	17,4	34	111	21

3. Fluence verbale

		Médiane	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Effectif
Fluence	4 ans	11	10,6	4,2	2	19	19
Verbale	5 ans	11	11,5	4,1	4	19	20
	6 ans	16	15,5	5,7	6	29	19

4. La Ferme

		Médiane	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Effectif
Ferme	4 ans	16	16,4	5,1	8	24	21
	5 ans	20	18,9	4,1	11	24	21
	6 ans	22	21,0	3,6	10	24	21

Annexe 17: Supplementary material A-E (article 3)

A. Tests with their scores and respective sensibility (percentage of patients failing the score); order of presentation is respected.

Cognitive Domain	Test	Score	Sensibility
Motor Skills	Purdue Pegboard Test	Dominant hand	17 %
		Non-dominant hand	7 %
		Both hands	11 %
		Assembly	13 %
		Total errors	12 %
Memory	California Verbal Learning Test for Children	List A Trial 1-5 Total	12 %
		List A Trial 1	7 %
		List A Trial 5	10 %
		List A Short-Delay Free-Recall	8 %
		List A Long-Delay Free-Recall	6 %
Executive Functions	Color Trails	Time CT1	24 %
		Time CT2	16 %
		Total errors	12 %
		CT2/CT1	11 %
	Hand Movements		14%
	Digit Span	Forward	6 %
		Backward	14 %
	Coding		15 %
	Verbal Semantic Fluency Test		15 %
	Bell Cancellation Task		20%
	Letter-Number Sequencing		18 %
Attention	Conners' Continuous Performance Test	Overall Response Times	9 %
		Overall RT Standard Error	9 %
		Omissions	18 %
		Commissions	11 %
		Perseverations	18 %

Supplementary material

B. Description of the scores

A detailed description of the neuropsychological tests and the modifications made to the instructions and stimuli for their adaptation to the Cameroonian cultural context are given in Ruffieux et al. (2009). Here are described the scores kept for the patients' classification in the present paper:

Purdue Pegboard Test: The number of pegs inserted or assembled in the four classical conditions were recorded (Preferred hand, Non-preferred hand, Both hands and Assembly). We added a measure of the overall errors, by adding together the errors committed in the four conditions.

California Verbal Learning Task: List A Trial 1-5 Total, List A Trial 1, List A Short-Delay Free-Recall and List A Long-delay Free-Recall were recorded.

Color Trails: Completion Time Color Trail 1 and Completion Time Color Trail 2 were recorded. We added a measure of mental flexibility by dividing the Completion Time Color Trail 1 by the Completion Time of Color Trail 2. We also added a measure of the number of errors committed by adding the errors of Color Trails 1 and 2.

Continuous Performance Test: Overall Response Times (RT), Overall RT Standard Error (SE), omissions, commissions and perseverations were recorded.

The raw scores of the following tests were recorded according to the classical scoring of the tests: Hand Movements, Forward Digit Span, Backward Digit Span, Coding A and B, Semantic Fluency, Bell Cancellation Task (number of omissions) and Letter-Number Sequencing.

Scores “regrouped”

For some tests, scores were regrouped to avoid according too much importance to a single test in the overall counting of the number of scores failed. On the other hand, it permitted to emphasize the importance of particular tests (for example, each score of the CPT was considered as a single score). Scores were regrouped for the following tests:

Purdue Pegboard Test: Preferred hand, Non-preferred hand and Both hands scores were regrouped into one scores (i.e. if these three scores were failed, it only counted as one failed scores)

California Verbal Learning Task: Total score and Trial 1 were regrouped and Short Delay Recall and Long Delay Recall were regrouped. For example, if a patient failed all four scores of this test, it only counted as two scores failed.

ColorTrails1 and ColorTrails2: the completion times scores of these two tests were regrouped.

Supplementary material

C. Mean performances of each age-group of the normative and patients' groups (standard deviations in parentheses).

★ = Significantly better performances of the healthy subject group compared to the SCD group (Mann-Whitney tests, $p < .05$).

	AgeGroup (years)											
	6-7		8-9		10-11		12-13		14-16		17-20	
	Healthy (N=20)	SCD (N=9)	Healthy (N=20)	SCD (N=16)	Healthy (N=20)	SCD (N=15)	Healthy (N=22)	SCD (N=16)	Healthy (N=22)	SCD (N=6)	Healthy (N=21)	SCD (N=34)
Pgbd_DH	10.9 (2.0)	10.8 (1.6)	12.2 (1.0)	11.9 (1.7)	12.5 (1.4)	11.8 (2.2)	13.7 (1.3)	12.6 (2.8)	13.5 (1.9)	13.3 (1.8)	13.6 (2.2)	13.1 (1.8)
Pgbd_NDH	9.1 (2.0)	9.6 (1.5)	10.6 (1.3)	11.6 (1.6)	11.4 (1.2)	11.9 (.9)	13.0 (1.5)	12.8 (1.3)	12.8 (2.2)	12.7 (1.8)	13.4 (2.2)	12.4 (2.4)
Pgbd_BothHands	7.6 (1.5)	7.1 (2.0)	8.5 (1.5)	8.9 (1.3)	9.4 (1.4)	9.4 (1.8)	10.2 (1.7)	10.1 (2.4)	9.8 (1.4)	10.8 (1.0)	10.4 (1.2)	10.2 (1.7)
Pgbd_Assembly	18.6 (5.8)	19.0 (4.3)	24.4 (3.9)	23.4 (3.5)	28.3 (4.6)	26.1 (8.1)	31.4 (5.0)	29.6 (7.7)	30.2 (4.6)	30.3 (7.9)	33.4 (4.1)	33.1 (4.3)
Pgbd_TotalErrors	2.6 (2.0)	3.9 (2.7)	2.7 (1.7)	3.1 (2.4)	3.3 (3.2)	4.3 (1.9)	3.7 (2.3)	5.3 (4.5)	3.2 (1.9)	4.3 (1.2)	3.2 (2.2)	2.5 (2.1)
CVLT_Total	37.9 (9.1)	37.0 (7.8)	44.1 (8.7)	41.9 (9.0)	45.9 (8.6)	48.9 (6.1)	51.1 (8.8)	50.2 (5.9)	51.4 (7.0)	52.7 (7.9)	52.9 (11.6)	54.4 (6.6)
CVLT_A1	5.0 (2.0)	4.8 (1.3)	5.6 (2.1)	5.1 (1.7)	5.6 (1.4)	6.0 (1.7)	6.6 (1.9)	6.9 (1.7)	6.7 (1.5)	7.3 (2.3)	7.8 (1.3)	7.5 (2.2)
CVLT_A5	9.5 (1.9)	9.1 (2.0)	10.9 (1.9)	10.5 (2.4)	11.3 (1.6)	12.1 (1.6)	12.4 (1.9)	11.6 (1.7)	12.5 (1.9)	12.3 (1.5)	13.0 (1.5)	12.7 (1.4)
CVLT_ShortDelay	7.5 (2.6)	7.3 (2.1)	10.1 (1.8)★	8.3 (2.4)	9.9 (2.2)	10.1 (1.8)	11.1 (2.6)	10.8 (1.8)	10.5 (2.2)	10.0 (2.0)	10.9 (2.2)	11.1 (2.0)
CVLT_LongDelay	7.8 (2.8)	7.4 (1.9)	10.1 (2.1)	9.5 (2.7)	10.6 (2.5)	10.1 (1.6)	12.1 (2.8)	11.6 (2.0)	11.6 (1.7)	11.2 (2.0)	12.0 (2.2)	11.5 (2.2)
CT1_Time	198.9 (106)	227 (156)	144 (65)	166 (96)	114 (45)	101 (55)	77 (27)	91 (42)	68 (21)	53 (7)	46 (17)★	72 (44)
CT2_Time	298.8 (109)	344 (53)	330 (89)	358 (171)	233 (89)	242 (176)	148 (49)	152 (49)	141 (40)	163 (79)	102 (35)★	137 (60)
CT2/CT1	2.1 (.8)	1.7 (1)	2.7 (1.0)	2.6 (.9)	2.2 (.6)	2.6 (.6)	2.1 (.7)	1.9 (.9)	2.2 (.8)	3.0 (1.3)	2.3 (.7)	2.2 (.7)
CT_TotalErrors	1.8 (2.4)	2.7 (2.7)	1.6 (1.3)	2.9 (2.1)	1.9 (1.7)	1.4 (1.9)	.9 (1.0)	.7 (1.0)	1.0 (1.4)	.8 (1.2)	.7 (1.2)	.8 (1.3)
HandMovements	8.7 (2.5)	10.7 (3.8)	9.1 (3.2)	9.9 (4.5)	11.1 (2.7)	11.4 (3.8)	12.9 (3.3)	11.8 (3.7)	13.1 (3.0)	11.3 (4.6)	14.6 (2.9)★	11.4 (3.3)
DigitSpan_Forward	6.2 (1.7)	6.4 (1.4)	6.1 (1.7)	6.6 (1.5)	6.5 (1.4)	7.4 (2.1)	7.5 (1.8)	8.1 (1.6)	8.3 (1.9)	8.0 (.9)	8.9 (1.8)	8.3 (1.9)
DigitSpan_Backward	4.8 (.9)	4.3 (.7)	4.9 (1.3)	5.1 (.9)	5.6 (1.4)	5.6 (1.8)	6.7 (1.7)	5.8 (1.4)	6.5 (1.7)	7.0 (2.4)	8.3 (2.1)★	6.6 (1.9)
Coding	33.2 (11.5)	36.6 (9.3)	27.2 (6.9)	26.8 (5.8)	37.3 (10.4)	36.5 (10.9)	45.1 (10.7)	46.8 (10.0)	53.7 (11.4)	44.2 (14.1)	65.5 (14.9)★	53.2 (13.6)
VerbalFluency	8.5 (3.7)	8.1 (2.3)	10.8 (5.7)	10.0 (4.2)	12.3 (3.6)	12.5 (4.9)	14.8 (5.4)	15.4 (2.6)	16.1 (3.6)	14.3 (7.1)	20.9 (5.1)★	17.8 (5.2)
Bells_Omissions	4.3 (3.8)	5.7 (4.9)	1.5 (1.3)	2.6 (2.1)	1.5 (1.5)★	3.5 (3.0)	1.0 (1.1)	1.7 (1.5)	.5 (.6)	1.0 (1.3)	.4 (.6)	1.0 (1.3)
LetterNumberSequencin	8.5 (2.8)	7.6 (2.7)	10.9 (4.4)	10.2 (5.1)	13.6 (4.0)	12.6 (3.5)	16.8 (4.0)	16.9 (3.6)	17.9 (4.2)	16.5 (5.3)	20.2 (2.4)★	17.7 (4.2)
CPT_omissions	35.9 (18.6)	42.7 (17.0)	25.9 (16.5)	33.3 (14.0)	20.9 (13.3)	26.5 (13.1)	10.8 (8.8)	16.1 (11.0)	10.4 (10.6)	9.8 (12.5)	3.2 (3.1)	8.3 (10.6)
CPT_commissions	25.8 (5.5)	21.6 (8.4)	25.4 (6.2)	22.2 (4.9)	21.4 (7.2)	20.9 (5.5)	17.7 (8.0)	19.8 (8.0)	19.7 (7.6)	18.8 (9.1)	11.8 (6.2)	14.5 (8.3)
CPT_RT	579.5 (129)	631 (154)	513 (153)	539 (123)	461 (90)	454 (48)	415 (84)	402 (62)	362 (63)	346 (36)	350 (52)	368 (76)
CPT_Std	20.5 (7.0)	22.0 (8.4)	15.6 (8.4)	18.3 (9.3)	12.1 (5.1)	12.7 (2.6)	10.2 (6.3)	10.8 (4.8)	8.3 (3.8)	6.4 (3.2)	5.0 (1.7)	6.1 (3.0)
CPT_perseverations	14.2 (10.3)	13.8 (13.7)	8.6 (6.5)	10.1 (10.2)	5.9 (4.0)	11.1 (8.8)	4.6 (6.2)	3.8 (5.3)	2.2 (3.2)	3.3 (3.2)	.5 (.7)	1.2 (2.1)

Abbreviations: SCD = Sickle Cell Disease; Pgbd = Purdue Pegboard ; DH = Dominant Hand ; NDH = Non Dominant Hand ; CVLT = California Verbal Learning Test ; A1 = trial 1 ; A5 = trial 5 ; CT = Color Trails ; CPT = Continuous Performance Task ; RT = Reaction Times ; Std = Standard deviation.

Supplementary material.

D. Mean data of each bio-medical exam (standard deviations in parentheses).

	Hematology		Neurological exam		EEG		TCD	
	mild anemia (N=60)	severe anemia (N=30)	Normal (N=81)	Pathological (N=7)	Normal (N=41)	Pathological (N=7)	Normal (N=20)	Pathological (N=12)
Age	14.4 (4.8)	12.5 (5.0)	13.5 (4.9)	13.6 (5.1)	13.3 (5.0)	13.9 (4.6)	14.1 (4.1)	13.8 (5.8)
Number of scores failed	2.5 (2.7)	3.5 (2.7)	2.4 (2.4)	6.0 (4.0)	2.8 (2.6)	4.4 (4.8)	3.0 (3.8)	2.5 (2.4)
Pgbd DH	12.4 (2.3)	12.4 (1.9)	12.5 (2.0)	10.3 (4.9)	12.5 (2.0)	10.6 (1.1)	12.5 (1.8)	13.3 (1.9)
Pgbd NDH	12.2 (1.8)	11.6 (2.5)	12.1 (2.0)	11.8 (2.1)	11.9 (2.3)	11.4 (1.3)	12.3 (2.0)	12.6 (.8)
Pgbd Both Hands	9.7 (2.1)	9.2 (2.1)	9.7 (2.0)	6.7 (3.5)	9.4 (2.0)	9.5 (1.3)	10.1 (1.9)	9.8 (1.1)
Pgbd Assembly	29.3 (6.9)	26.4 (7.4)	28.2 (6.9)	15.0 (5.3)	27.5 (7.6)	31.5 (6.0)	30.4 (6.3)	26.4 (3.4)
Pgbd Total Errors	3.7 (3.1)	3.1 (2.6)	3.5 (2.8)	7.3 (4.0)	3.5 (3.1)	5.0 (1.2)	3.3 (3.5)	3.6 (2.5)
CVLT Total	50.0 (8.6)	47.0 (10.0)	49.6 (9.0)	43.0 (10.1)	49.1 (9.6)	48.7 (8.8)	52.2 (7.4)	48.4 (6.9)
CVLT A1	6.9 (2.0)	5.9 (2.3)	6.6 (2.1)	6.3 (2.6)	6.2 (2.1)	6.3 (2.5)	6.7 (1.9)	5.6 (2.4)
CVLT A5	11.7 (2.1)	11.4 (2.1)	11.7 (2.1)	10.7 (2.1)	11.7 (2.2)	11.5 (1.9)	12.3 (1.7)	11.8 (1.9)
CVLT Short Delay	10.2 (2.3)	9.5 (2.6)	10.1 (2.4)	8.0 (2.6)	10.2 (2.5)	10.2 (1.2)	11.1 (1.8)	9.7 (2.0)
CVLT Long Delay	10.9 (2.5)	10.1 (2.5)	10.8 (2.5)	9.2 (3.2)	10.5 (2.8)	11.3 (1.9)	11.7 (2.3)	9.9 (2.3)
CT1 Time	89.7 (58.7)	144.0 (114.1)	105.0 (84.7)	154.7 (83.7)	130.2 (110.5)	110.0 (74.7)	109.4 (117.8)	147.9 (112.4)
CT2 Time	179.5 (126.5)	257.4 (151.4)	194.6 (124.0)	351.4 (249.7)	230.1 (182.9)	213.0 (94.4)	177.6 (96.3)	245.8 (152.0)
CT2/CT1	2.2 (.8)	2.3 (1.1)	2.3 (.9)	2.5 (.4)	2.1 (.9)	2.6 (.9)	2.1 (1.2)	2.3 (.8)
CT Total Errors	1.0 (1.4)	2.2 (2.0)	1.2 (1.7)	1.7 (1.9)	1.9 (2.1)	1.2 (1.2)	1.5 (1.8)	2.4 (2.5)
Hand Movements	11.8 (3.5)	9.8 (4.1)	11.4 (3.8)	8.4 (3.2)	11.2 (4.2)	9.9 (4.9)	12.3 (4.3)	10.6 (4.3)
DigitSpan Forward	7.8 (1.9)	7.2 (1.8)	7.7 (1.9)	6.2 (1.9)	7.5 (1.9)	6.8 (2.7)	7.8 (1.9)	8.2 (2.2)
DigitSpan Backward	6.2 (1.7)	5.1 (1.6)	6.0 (1.7)	3.8 (1.5)	5.9 (1.9)	4.7 (1.6)	6.3 (2.2)	5.9 (1.5)
Coding	45.4 (14.9)	38.1 (13.3)	43.2 (15.0)	35.0 (7.9)	42.7 (16.5)	34.7 (5.5)	45.4 (14.9)	39.3 (15.4)
Verbal Fluency	15.6 (5.0)	10.7 (5.5)	14.3 (5.7)	12.0 (4.9)	13.1 (5.4)	13.2 (4.7)	14.2 (4.9)	14.4 (6.3)
Bells Omissions	1.9 (2.3)	2.4 (3.2)	2.0 (2.8)	4.3 (2.5)	2.1 (2.7)	2.7 (2.7)	1.5 (1.8)	2.2 (2.1)
Letter Number Sequencing	15.3 (5.0)	12.8 (6.1)	14.7 (5.4)	13.2 (5.5)	14.2 (6.1)	14.5 (4.1)	15.4 (5.3)	13.1 (6.8)
CPT Omissions	15.4 (13.9)	28.2 (20.2)	19.3 (16.7)	38.7 (16.5)	19.8 (18.8)	29.3 (9.0)	18.4 (16.8)	19.8 (13.0)
CPT Commissions	17.9 (7.8)	19.2 (8.1)	18.1 (7.7)	23.2 (7.9)	17.6 (7.7)	21.8 (7.5)	19.3 (7.8)	20.5 (5.2)
CPT RT	411.9 (106.0)	502.0 (143.0)	441.7 (118.0)	514.5 (185.9)	449.6 (113.9)	480.5 (58.3)	420.0 (122.6)	435.3 (92.0)
CPT Std	10.2 (7.5)	14.3 (8.1)	11.7 (7.9)	14.5 (6.9)	11.7 (8.1)	16.1 (3.6)	11.2 (8.5)	12.5 (6.1)
CPT Perseverations	5.2 (8.1)	7.7 (9.8)	6.3 (9.1)	4.5 (3.5)	5.5 (8.7)	16.2 (13.4)	8.1 (13.5)	6.5 (7.4)

Supplementary material.

E. Mean velocities and peak systolic velocities for each patient on each artery.

Pathological blood flow velocities are highlighted. The temporal approach was used to examine the middle cerebral artery (MCA) from M1 segment to the periphery and the anterior cerebral artery (ACA). The transorbital approach was used to examine the ophthalmic artery (OPHT) and the distal internal carotid artery siphon (SIPH). The basilar artery (TBS) was examined through the transoccipital (foramen magnum) approach.

DOPPLER		MCA_R	MCA_R	MCA_L	MCA_L	ACA_R	ACA_R	ACA_L	ACA_L	OPHT_R	OPHT_L	SIPH_R	SIPH_R	SIPH_L	SIPH_L	TBS
Normal	Pathological	Peak	Mean	Peak	Mean	Peak	Mean	Peak	Mean	Mean	Mean	Peak	Mean	Peak	Mean	Mean
1	0	78	49	85	63	124	88	96	54	0	0	52	35	116	86	93
0	1	155	101	202	91	186	104	132	44	25	14	132	76	132	72	64
0	1	159	108	160	103	200	95	203	95	20	23	162	110	169	72	97
0	1	147	95	207	129	71	46	208	143	15	24	144	94	153	101	113
1	0	149	91	125	88	152	58	180	98	19	22	116	78	96	61	53
0	1	210	125	192	132	110	44	125	72	28	14	118	77	127	51	82
1	0	90	61	113	77	81	61	135	97	22	23	99	68	108	78	87
1	0	122	82	113	55	140	58	0	0	25	34	102	55	114	67	74
1	0	173	105	128	77	156	85	148	69	32	34	118	73	104	57	66
0	1	224	109	131	85	108	75	0	0	23	16	159	107	158	101	85
1	0	183	124	198	118	125	71	183	110	29	30	105	58	90	54	77
1	0	131	96	180	118	84	51	100	67	29	19	153	52	137	89	51
0	1	140	42	134	96	134	76	108	80	31	66	135	92	131	119	101
1	0	147	81	170	94	115	44	144	92	31	31	125	80	122	83	56
1	0	139	108	127	95	72	45	165	123	26	33	138	127	148	105	98
1	0	134	94	174	99	136	81	124	85	23	24	165	67	124	83	60
1	0	133	80	141	87	145	85	74	42	22	27	104	53	115	68	45
0	1	236	166	195	146	215	114	83	47	38	18	192	101	182	124	82
1	0	148	89	156	110	135	85	145	92	16	22	129	86	109	66	70
0	1	153	95	152	109	141	99	139	91	19	38	120	75	110	57	74
1	0	160	109	164	110	147	97	101	68	0	0	0	0	0	0	0
1	0	170	84	170	102	162	96	115	39	32	23	107	72	105	63	75
0	1	151	95	0	0	84	41	0	0	39	33	179	121	146	91	87
0	1	198	132	173	131	136	100	121	87	35	37	224	132	226	147	101
0	1	155	103	178	122	175	81	158	92	42	47	96	68	98	61	71
1	0	124	69	136	83	87	44	154	98	24	31	146	95	106	67	73
1	0	103	67	103	53	46	26	122	41	20	23	117	58	136	41	76
1	0	153	82	105	71	0	0	138	61	27	24	162	117	143	75	60
1	0	136	94	137	90	103	62	112	71	30	27	132	90	156	100	83
1	0	138	92	166	71	101	56	106	49	0	35	63	0	118	62	79
0	1	214	116	141	92	137	67	112	49	41	39	125	81	108	74	86
1	0	134	86	113	82	122	86	88	62	27	20	90	61	119	63	86