

LES DIFFICULTÉS D'APPRENTISSAGE EN MATHÉMATIQUES

DANS LE CADRE DE SYNDROMES GÉNÉTIQUES

L. Rousselle¹

¹ Université Catholique de Louvain (UCL)
Institut de Psychologie (IPSY)
Place Cardinal Mercier, 10
1348 Louvain-la-Neuve
BELGIQUE

Résumé

Certains syndromes génétiques sont connus pour être fréquemment associés à des difficultés d'apprentissage en mathématiques. L'examen précoce de la cognition numérique auprès d'enfants à risque de présenter ce type de difficultés d'apprentissage est l'opportunité d'étudier la source de ces difficultés dès les stades précoces et d'observer leur trajectoire développementale au cours du développement. Ce chapitre fait le point sur les difficultés d'apprentissage en mathématiques mises en évidence à ce jour au sein de trois syndromes génétiques connus pour leur associations avec des troubles d'apprentissage en mathématiques et associés à des niveaux de fonctionnement intellectuel très différents, à savoir le syndrome de Turner, la microdélétion 22q11 et le syndrome de Williams. Cette revue montre que l'étude des traitements numériques fondateurs des compétences mathématiques ultérieures n'en n'est qu'à ses balbutiements et se heurte à une série de critiques méthodologiques qui empêche de tirer des conclusions claires. La façon dont les troubles cognitifs associés contribuent à ces difficultés a été, par ailleurs, peu étudiée.

Un pas important pour avancer dans la compréhension des différences interindividuelles au niveau des compétences mathématiques consiste à étudier les fondements génétiques et les influences environnementales qui en sont à l'origine. A cet égard, les études épidémiologiques montrent que nous ne naissons pas tous égaux devant les mathématiques. Alors que les difficultés d'apprentissage en mathématiques (DAM) touchent environ 6% des enfants d'âge scolaire (avec une prévalence qui fluctue entre 3.5 et 13.8 % selon les pays et les critères de sélection utilisés ; voir [158] pour une revue), la fréquence des DAM s'élève à 53% dans l'entourage direct (parent/ fratrie) d'un enfant présentant des DAM avérée (avec un critère de sélection large : $< Pc 25$ à un test standardisé en mathématiques) [157]. En utilisant un critère de sélection plus strict (< -1.5 déviation standard aux tests standardisés en mathématiques), une autre étude montre que 58 % des co-jumeaux monozygotes et 39% des co-jumeaux dizygote partagent les DAM de leur jumeau s'il en présente [1]. La façon dont la prévalence des DAM varie en fonction de la proximité génétique entre les individus indique donc que les différences interindividuelles dans ce domaine s'expliquent partiellement par l'intervention de facteurs génétiques [137]. Toutefois, une partie non négligeable des différences de compétences en mathématiques reste largement sous l'influence de facteurs environnementaux puisque 42% des co-jumeaux monozygotes ne partagent pas les difficultés présentées par leur jumeau en dépit de leur patrimoine génétique identique.

Un autre argument attestant de l'influence de facteurs génétiques sur les compétences en mathématiques provient des associations de symptômes rencontrées dans certaines affections génétiques. Plusieurs syndromes génétiques dont le syndrome de Williams, de Turner, l'X-Fragile ou encore le syndrome vélo-cardio-facial (22q11.2), présentent en effet une probabilité accrue d'entraîner des troubles spécifiques et persistants d'apprentissage en mathématique. Par exemple, la fréquence des DAM atteint 42 à 79% dans le syndrome de Turner [104, 121, 148, 150] et 56 à 87% dans le syndrome X-Fragile [104, 121], soit une prévalence largement supérieure à celle rencontrée dans la population générale. Toutes ces affections résultent d'anomalies chromosomiques diverses plus au moins étendues affectant soit un gène isolé (X-Fragile : gène isolé sur le long bras du chromosome X), soit une série de gènes situés sur des chromosomes différents. De ce fait, la variabilité interindividuelle des compétences mathématiques ne peut être imputée à la défectuosité d'un gène isolé mais résulte nécessairement de l'interaction d'une multitude de gènes, chacun ayant un effet limité mais significatif sur les performances en mathématiques [137].

Sur le plan phénotypique, la question des dysfonctionnements cognitifs à l'origine des dyscalculies développementales reste largement matière à débat. Le chapitre 3 de cet ouvrage présente une revue complète des principales pistes de recherche dans ce domaine. Parmi les hypothèses formulées à ce jour pour expliquer les

DAM, on peut distinguer deux grandes tendances. Les unes considèrent la dyscalculie comme le résultat de déficits cognitifs non numériques impliquant tour à tour la mémoire de travail [54, 55, 56, 57, 68, 86, 108, 126, 131], les capacités visuo-spatiales [9, 143, 144], phonologiques [57, 140, 143, 144, 195], les facultés d'inhibition [11, 131], ou encore les gnoses digitales [59, 127, 143, 144]. Les autres hypothèses postulent que la dyscalculie développementale résulte d'un dysfonctionnement numérique spécifique affectant les traitements quantitatifs de base, qu'ils soient symboliques ou non symboliques [20, 91, 92, 93, 145, 194, 199]. Loin d'être exclusive l'une de l'autre, ces hypothèses de travail doivent être considérées de manière complémentaire et nous rappellent le caractère multi-déterminé des compétences mathématiques et des difficultés d'apprentissage y afférentes. Toutefois, si notre compréhension des causes individuelles de la dyscalculie est encore limitée, la recherche sur les *relations* entre les déficits sous-jacents impliqués l'est encore davantage. Quelle est la contribution respective des déficits cognitifs numériques et non-numériques aux DAM et quelle est leur trajectoire développementale ? Comment interagissent-ils pour expliquer la variabilité des manifestations cliniques des DAM au cours du parcours scolaire ? Comment les troubles d'apprentissage en mathématiques émergent-ils au sein d'un profil cognitif particulier ? Ces questions restent actuellement en suspens.

L'étude des DAM dans le cadre des syndromes génétiques pourrait apporter plusieurs éléments de réponse à ces questions. Outre l'intérêt de mieux comprendre comment les gènes conditionnent, au travers du développement cérébral, le déploiement des compétences en mathématiques, l'observation d'enfants à risque de développer des DAM est l'opportunité de pister les difficultés dès les stades précoces du développement. Dans ce chapitre, nous ferons le point sur l'état des recherches relatives à trois syndromes génétiques: le syndrome de Turner, la microdélétion 22q11.2 et enfin le syndrome de Williams. Ces syndromes sont tous trois connus pour être associés à des DAM mais dans le cadre de fonctionnement intellectuel de niveaux très différents. Pour chacun de ces syndromes, nous commencerons par une brève description générale. Le profil cognitif général sera ensuite rapidement passé en revue avant d'aborder les recherches consacrées spécifiquement aux DAM.

LE SYNDROME DE TURNER

Généralités

Le syndrome de Turner (ST) est une anomalie chromosomique rare non-familiale dont le phénotype est toujours féminin. La fréquence est d'une naissance féminine sur 1900 à 4500 environ [73, 76, 124]. Elle résulte de l'absence complète ou partielle de l'un des deux chromosomes sexuels normalement présents chez la femme. Là où le caryotype féminin typique compte 46 chromosomes dont 2 chromosomes sexuels (46XX), près de la moitié des patientes ST présenteraient une *monosomie* du chromosome X (45X0), c'est-à-dire un caryotype

totalemment dépourvu de second chromosome sexuel [73, 75]². Dans le reste des cas, les patientes présentent une anomalie de l'un des deux chromosomes sexuels (délétion partielle) et/ou un caryotype dit *mosaïque* (par exemple : 45X0/46XX, certaines cellules avec un caryotype 45X0 et d'autres de composition chromosomique typique 46XX). Dans ces cas-là, le pronostic est plus favorable, notamment sur le plan intellectuel [134, 178].

A noter que les variations phénotypiques du ST sont non seulement influencées par le génotype mais également par le phénomène d'inactivation aléatoire de l'un des 2 chromosomes X qui se produit naturellement chez la femme [95, 96]. En effet, le patrimoine cellulaire chez la femme comporte une lignée de cellules dans laquelle le chromosome X d'origine maternelle est inactivé et une autre dans laquelle, c'est le chromosome X d'origine paternelle qui est inactif. Certains gènes sur le chromosome inactif peuvent toutefois échapper à l'inactivation et sont alors exprimés [64, 154]. Chez les patientes ST qui présentent une monosomie (45X0), le chromosome X restant n'est jamais inactivé. En cas de délétion partielle, les manifestations phénotypiques dépendent d'une part, de l'intégrité du chromosome X qui reste actif et d'autre part, des gènes qui échappent à l'inactivation sur le chromosome inactif. Enfin, l'origine paternelle ou maternelle du chromosome X intact pourrait également influencer le développement social et cognitif et ainsi, conditionner les trajectoires éducatives [167]. Toutes ces variables contribuent à la présence de différences phénotypiques importantes entre des individus pourtant atteints du même syndrome. Les deux signes physiques et biologiques les plus constants sont d'une part, un ralentissement et une réduction de la croissance et d'autre part, une dysgénésie ovarienne avec pour conséquence, une production insuffisante d'œstrogènes. Outre l'effet de ce déficit hormonal sur le développement sexuel, plusieurs auteurs font l'hypothèse qu'une exposition à des taux réduits d'œstrogènes pourrait affecter de manière secondaire le développement cognitif et intellectuel [19, 106, 118, 134, 141, 142] (voir [24] pour une revue détaillée du phénotype physique et biologique dans le syndrome de Turner).

Aperçu du phénotype cognitif des patientes ST

Les patientes atteintes du ST présentent généralement un fonctionnement intellectuel dans la moyenne, bien que très légèrement décalé par rapport à la tendance centrale [39, 103, 121, 148, 150, 165, 178, 181]. Ceci est dû à la présence d'une dysharmonie intellectuelle significative au détriment des habiletés non-verbales [66, 89, 148, 149, 150] (pour une revue voir [105])

Sur le plan verbal, les filles atteintes du ST font preuve d'un excellent niveau de vocabulaire tant en réception qu'en production [182] et montrent de bonnes capacités de compréhension morpho-syntaxiques lors de la vérification de phrase en image [149]. La production d'un discours narratif à partir d'un support imagé ou

² A noter que la proportion de patientes Turner avec un caryotype 45X0 pourrait être largement surestimée au sein des échantillons cliniques. En effet, le phénotype d'un certain nombre de patientes Turner qui ne présentent pas une monosomie du chromosome X pourrait être très léger et rester, de ce fait, non diagnostiqué (Davenport, Hooper & Zegar, 2007 ; Hook & Warburton, 1983).

d'une mise en situation est de bonne qualité [182]. Les facultés de lecture sont parfaitement normales pour l'âge [104, 122, 148, 150] voire même supérieures [180]. Une dissociation entre les habiletés en mathématiques et en lecture est classiquement rapportée [103, 104, 148].

Les déficits visuo-spatiaux sont à l'unanimité ceux les plus fréquemment rapportés chez les patientes ST. Les tâches visuo-constructives qui requièrent une intégration des informations visuo-motrices apparaissent le plus sévèrement touchés [2, 39, 45, 106, 135, 148, 150, 179] bien que des difficultés soient également rapportées dans les tâches visuo-perceptives/visuo-spatiales [19, 39, 45, 66, 104, 122, 147] ou de manipulation mentale [149].

En mémoire de travail, les capacités de la boucle phonologique sont comparables à celles des enfants de même âge [104, 122]. Par contre, les rares investigations consacrées à l'examen du calepin visuo-spatial donnent lieu à des résultats inconsistants qu'il convient de nuancer selon les troubles visuo-spatiaux éventuellement associés et susceptibles d'interférer avec la rétention d'informations visuelles ou spatiales [2, 39, 45, 66, 89, 104, 156, 177]. La manipulation d'informations verbales en mémoire de travail est déficitaire, ce qui plaide en faveur d'une limitation des ressources exécutives de l'administrateur central [122]. Parallèlement, en situation de double tâche, les patientes sont plus sensibles à l'interférence issue du traitement d'informations visuo-spatiales que verbales [19]. Enfin, l'examen du fonctionnement exécutif est essentiellement marqué par un défaut d'inhibition, de flexibilité et des difficultés de planification lors de la recherche d'informations en mémoire verbale [83, 101, 177, 182] (voir [72] pour une revue récente du phénotype cognitif des patientes TS).

Les difficultés d'apprentissage en mathématiques dans le cadre du syndrome de Turner

Dans le ST, des DAM sont décrites dès l'école maternelle [104] ainsi qu'au cours de la scolarité primaire [121, 122, 148, 181] et secondaire [82, 103] jusqu'à l'âge adulte [18, 39, 114]. Bien qu'il existe à présent une littérature abondante démontrant l'existence de DAM chez les patientes ST, la nature et l'origine de ces difficultés est encore largement méconnue. Classiquement, les premières études dans le domaine évaluent les compétences en mathématiques des patientes ST à l'aide de batterie de tests standardisés. Certaines études mettent ainsi en évidence des déficits étendus qui concernent des compétences aussi diverses et multi-déterminées que la numération [148, 150], la géométrie [104, 150], le traitement des fractions [148, 150] ou la résolution de calculs [104, 148, 150] et de problèmes verbaux [39]. D'autres en revanche révèlent des inconsistances et ne trouvent aucune différence entre les patientes ST et les sujets contrôles dans des tests standardisés pourtant identiques [104, 122].

Dans certains cas, une analyse plus poussée visant à spécifier la nature des difficultés rencontrées a été réalisée au travers de la sélection de certains items de la batterie. Rovet et ses collaborateurs [148] ont ainsi tenté d'analyser séparément les items impliquant la récupération de faits arithmétiques et ceux qui impliquent de recourir à des procédures de calcul, ces deux types d'items étant supposés recruter différents modules de traitement dans le modèle de McCloskey, Caramazza et Basili [107]. Comparé à des sujets contrôles de même âge chronologique (AC), âge mental (AM) verbal et niveau scolaire moyen, les patientes ST âgées de 11 ans présentent un double déficit: d'une part, elles ont plus de difficultés à récupérer en mémoire les faits arithmétiques, en particulier dans les tâches chronométrées (additions, multiplications et division), d'autre part, leurs procédures de calcul sont moins efficaces quelque soit la nature de l'opération. Qualitativement, elles ont davantage tendance à confondre des étapes de résolution, à ne pas achever le calcul, ou échouent plus souvent à dissocier des étapes intermédiaires de calcul. Les items qui testent la lecture et la comparaison de nombres arabes ainsi que la compréhension des opérations arithmétiques sont parfaitement réalisés, suggérant une préservation des modules de traitement numérique et de connaissance des opérations présents dans le modèle de McCloskey. Dans la même veine de recherche, Murphy et ses collaborateurs [121] ont analysé les performances de patientes ST de 6 ans pour une série d'items sélectionnés au sein du Key-math dans les sous-tests de numération (dénombrement et ordinalité), de géométrie (formes et relations spatiales), d'additions et de mesures (longueur, taille, poids, volume) et au sein du TEMA-2 dans des épreuves évaluant la comparaison de collections et de nombres arabes, la lecture et l'écriture de nombres arabes, la maîtrise de la chaîne numérique verbale et du dénombrement et enfin, le calcul mental. A l'exception de l'item évaluant la maîtrise du principe de correspondance terme-à-terme du dénombrement, aucun item ne permet de différencier les patientes ST de leurs pairs, toutefois légèrement plus jeunes (AC moyen : 5;8 ans)

Si elles ont le mérite d'indiquer les directions à donner aux investigations futures, ces recherches souffrent néanmoins de deux limitations majeures, l'une relative à la *spécificité* et l'autre relative à la *sensibilité* des mesures. Premièrement, les tests standardisés ne fournissent pas ou peu d'informations sur les différents processus cognitifs impliqués dans la performance. Les tâches regroupées au sein des mêmes sous-échelles sont le plus souvent multi-déterminées, faisant appel à des traitements hétérogènes. Les études qui ont cherché à réaliser des analyses sur des catégories d'items pour mieux cibler les processus impliqués sont quant à elles limitées par le nombre insuffisant d'items présentés. En résumé, si les batteries de tests standardisées permettent assurément de se faire une idée de la façon dont les DAM se manifestent, elles ne permettent pas d'identifier les processus de traitement spécifiques qui sont à la source de ces difficultés. Deuxièmement, la plupart de ces

batteries sont conçues pour évaluer la performance au travers de mesures de précision. Or, une investigation approfondie des processus impliqués dans la performance mathématique passe nécessairement par la création de tâches plus sensibles conçues pour examiner des processus de traitement spécifiques au travers de la manipulation de variables d'intérêt et comportant non seulement des mesures de précision mais également de vitesse, de même qu'un examen minutieux des stratégies [92, 101].

Par la suite, les difficultés arithmétiques ont fait l'objet d'investigations plus systématiques visant une plus grande sensibilité des mesures. A l'instar de l'équipe de Rovet, Temple et Mariott [181] ont examiné l'intégrité des modules de traitement numérique et du système de calcul décrits dans le modèle de McCloskey auprès de 11 patientes ST âgées de 9 à 12 ans (moyenne : 10 ans 9 mois). Les patientes ST atteignent le même niveau de précision que les sujets contrôles de même AC et niveau scolaire dans les tâches impliquant les modules de traitement du nombre quelque soit les formats d'entrée et de sortie (lecture, écriture sous dictée, copie et comparaison de nombres arabes, lecture de nombres verbaux écrits et écriture de nombres verbaux sous dictée). En revanche, les patientes présentent une lenteur lors de la résolution des faits arithmétiques additifs. La vitesse de résolution des faits multiplicatifs est normale, de même que la précision dans ces deux tâches. Sur le plan qualitatif, la récupération de faits multiplicatifs chez les patientes ST donne toutefois lieu à un nombre accru d'erreurs consistantes ($6 \times 4 = 23$ et $4 \times 6 = 23$) et d'erreurs partielles impliquant soit les dizaines soit les unités ($6 \times 4 = 34$ ou $6 \times 4 = 22$). Par ailleurs, la résolution de multiplications et divisions plus complexes est moins précise et les patientes ST commettent davantage d'erreurs relevant d'une difficulté à implémenter des procédures de calcul. Un manque de maîtrise des relations additives entre les nombres a également été rapporté récemment chez les patientes ST âgées de 12 ans à l'aide d'une tâche de décomposition numérique [101]. Ces patientes sont plus lentes et font plus d'erreurs que les sujets contrôles de niveau scolaire équivalent³ lorsqu'il s'agit de produire ou d'entourer les paires de nombres dont la somme donne n en un temps limité. Si l'ensemble de ces résultats suggère une dissociation entre les processus de traitement des codes symbolique et de la sémantique du nombre d'une part et le système de calcul du modèle de McCloskey d'autre part, cette conclusion doit à nouveau être nuancée en l'absence de mesure de vitesse dans les tâches de transcodage et de comparaison de nombres arabes. En effet, d'autres résultats indiquent que même à l'âge adulte, les patientes ST sont plus lentes lors de la lecture et l'écriture de nombres arabes en comparaison aux sujets contrôles de même AC et niveau intellectuel [18].

³ Aucune information n'est donnée sur le niveau de fonctionnement intellectuel des 2 groupes.

A ce stade, les études passées en revue nous renseignent surtout sur la *nature* des DAM présentées mais peu sur leur *origine*. L'architecture modulaire de McCloskey a initialement été élaborée pour modéliser les traitements numériques et arithmétiques chez l'adulte et, en particulier, pour rendre compte des dissociations observées chez l'adulte cérébrolésé. Utiliser ce modèle pour caractériser des DAM présentées dans le cadre du ST permet certes, de mieux cerner la nature des troubles à un stade suffisamment avancé du développement mais ne donne aucune information sur leur trajectoire développementale [6]. A cet égard, les théories développementales de la cognition numérique suggèrent que les bébés disposent de deux systèmes primitifs (voire même innés) de représentation de la numérosité qui pourraient contribuer à la formation des représentations numériques symboliques [49]. Le premier permet de conserver la trace précise de petites collections d'éléments (jusqu'à 3 ou 4) [81] et est très probablement responsable du *subitizing*, un phénomène qui renvoie à l'énumération rapide et précise de petits ensembles d'éléments via l'attribution parallèle d'un certain nombre de marqueurs spatiaux existant en quantité limitée [185] (pour une revue voir [136]). Pour certains auteurs, ce système de représentation pourrait jouer un rôle déterminant lors de l'acquisition de la signification des numéraux verbaux oraux [22, 23, 94]. Le second système est une représentation numérique approximative permettant aux bébés de se représenter des magnitudes numériques de façon analogique. Pour de nombreux auteurs, c'est cette représentation des quantités qui forme la base de tous les apprentissages formels car les codes symboliques (symboles numériques arabes et verbaux) acquièrent leur signification au travers des liens qui sont progressivement établis avec cette représentation approximative [35, 52, 190]. A l'appui de cette hypothèse, de récentes études indiquent que les performances dans les tâches de quantification non symbolique corrèlent et seraient même prédictrices des capacités de traitement numérique symbolique développées au cours de la scolarité [60, 61, 67, 138] (voir [71, 119] pour des évidences contradictoires). Dans cette perspective, certains auteurs considèrent que les DAM pourraient résulter d'une anomalie du développement du lobe pariétal conduisant à un dysfonctionnement de la représentation des quantités, lequel se répercuterait en cascade sur tous les apprentissages formels ultérieurs, en ce compris les capacités arithmétiques [20, 21, 199] (voir le chapitre 3 de cet ouvrage pour une discussion des arguments en faveur/défaveur de cette hypothèse). Un dysfonctionnement du mécanisme primitif de maintien de la trace n'est pas à exclure non plus puisqu'il a été montré que le mécanisme qui sous-tend le *subitizing* est déficitaire chez les enfants en DAM [86, 152].

Si l'hypothèse d'un dysfonctionnement de la représentation des quantités à l'origine des DAM est correcte, quel est donc l'état de cette représentation dans le ST ? Qu'en est-il du mécanisme de maintien de la trace responsable du *subitizing* ? Concernant la première question, l'étude de Bruandet et de ses collaborateurs

[18] suggère que la sévérité des déficits présentés par les adultes ST (monosomie 45 X0) dans une série de tâches arithmétiques chronométrées varie sensiblement selon l'implication présumée de la représentation des quantités [32, 33]. Ainsi, les calculs simples reposant purement sur la récupération en mémoire verbale (les petites multiplications ou les additions et multiplications de type « $n + n$ » ou « $n \times n$ » ou « $n \times 0$ ») semblent relativement préservés alors que ceux qui font davantage appel à la représentation des quantités (additions, soustractions, divisions et les grandes multiplications) sont résolus trop lentement par rapport à des sujets contrôles appariés en AC et niveau intellectuel [18]. Les adultes ST présentent en outre des performances inférieures dans une tâche d'estimation cognitive consistant à évaluer différents types de quantités dans la vie quotidienne (par exemple, la longueur d'un bus ou le poids d'une chaise). Leurs performances sont en revanche tout à fait comparables à celles des contrôles dans les tâches de comparaison de nombres arabes (effet de distance⁴, vitesse et précision), de bissection d'intervalles numériques et d'estimation numérique de points flashés. L'absence de différence significative entre les groupes dans des tâches censées reposer directement sur la représentation des quantités doit toutefois être relativisée compte tenu de l'âge adulte des patientes. En effet, Simon et ses collaborateurs montrent qu'à 10 ans, les filles ST (monosomie 45X0) présentent un profil différent caractérisé d'une part, par un ralentissement dans une tâche de comparaison de nombres arabes et d'autre part, par un effet de distance plus marqué évoquant une imprécision des représentations quantitatives sous-jacentes [165]. Le même pattern de performance est aussi observé dans une tâche de comparaison de longueurs (quantités continues non numérique). Ces différences pourraient cependant refléter les variations non négligeables de niveau intellectuel entre les groupes⁵.

Le mécanisme de quantification primitif responsable du subitizing est également perturbé chez les patientes ST. Par rapport à des adultes contrôles, le temps nécessaire pour énumérer des ensembles de points (présentation illimitée) augmente de manière comparable chez les patientes ST et contrôles dans l'intervalle du dénombrement mais pas dans l'intervalle du subitizing [18]. En effet, les patientes adultes paraissent déjà recourir au dénombrement pour énumérer des ensembles de deux éléments ou plus. Un déficit similaire du processus de subitizing a également été rapporté chez des patientes ST âgées de 10 ans par rapport à des enfants de même AC mais d'AM supérieur [165].

En résumé, les données actuellement présentes dans la littérature ne permettent pas de statuer sur l'intégrité de la représentation des quantités et de ses relations avec les autres codes symboliques. D'une part, la

⁴ Dans les tâches de comparaison de magnitude (nombre ou quantité non numérique), l'effet de distance renvoie à l'amélioration des performances à mesure que la distance entre les deux magnitudes à comparer augmente, ce qui se traduit à la fois par des temps de réponse plus courts et par un accroissement de la précision.

⁵ Respectivement pour le groupe ST vs le groupe CTRL : Indice de compréhension verbal moyen = 95 (10.7) vs 113 (15.1), Indice de raisonnement perceptif moyen = 88 (13.7) vs 107 (13), Quotient total moyen = 84 (13.3) vs 110 (12.6)

représentation des magnitudes numériques n'a jusqu'à présent jamais été examinée au travers de tâches numériques purement non symboliques dans le ST. D'autre part, les données témoignant d'une altération éventuelle du traitement de la magnitude des symboles numériques et des quantités continues non numériques sont caduques car elles pourraient simplement résulter de différences de niveau intellectuel. A ce stade, le déficit observé à l'âge adulte dans la tâche d'estimation cognitive est la seule évidence qui plaiderait en faveur d'une altération de la représentation des quantités ou de ses connections avec le code arabe. Si de tels déficits devaient exister, ils pourraient être responsables, au moins partiellement, des déficits dans les tâches qui reposent sur les traitements numériques symboliques, comme la lecture et la comparaison de nombre arabes ou la résolution de calculs impliquant plus d'élaboration sémantique (grandes additions ou soustractions). Par ailleurs, le mécanisme primitif de maintien de la trace permettant la quantification précise de petits ensembles d'éléments apparaît clairement déficitaire dans le ST. A un stade précoce, ce déficit pourrait ralentir l'acquisition de la signification cardinale des numéraux verbaux oraux. Au cours du développement, des difficultés à conduire et mener à bien des procédures de calcul pourraient venir se surajouter au tableau, majorées par la limitation des capacités du registre visuo-spatial et de l'administrateur central en mémoire de travail. La récupération des faits arithmétiques, relativement préservée selon les études, exploiterait les capacités intactes de la boucle phonologique et de la mémoire à long terme verbale mais pourrait souffrir sporadiquement de difficultés d'inhibition susceptibles d'interférer avec la récupération en mémoire.

LA MICRODELETION 22Q11.2 (SYNDROME DE DIGEORGE OU VELOCARDIOFACIAL)

Généralités

La microdélétion 22q11.2 (Del22q11), parfois appelé syndrome vélocardiofacial ou de DiGeorges, résulte d'une délétion submicroscopique d'environ 30 à 40 gènes situés au niveau de la région 11.2 sur le bras long (q) du chromosome 22, et notamment, du gène *TBX1* identifié comme l'un des principaux responsables des anomalies cardiaques dans ce syndrome [85, 30, 7]. Le syndrome de DiGeorge et le syndrome vélocardiofacial sont des appellations plus anciennes référant à deux tableaux cliniques associant un certains nombres de symptômes malformatifs très similaires. Il est maintenant admis que ces deux entités sont deux formes d'expression clinique d'une même affection génétique: la microdélétion 22q11.2, présente chez presque tous les patients relevant de ces deux tableaux [30, 85]. La raison de cette nomenclature qui prête parfois à confusion tient à l'importante hétérogénéité phénotypique de cette affection. Les patients ne présentent généralement qu'une partie des symptômes possibles et le tableau clinique peut même rester asymptomatique. Les manifestations physiopathologiques les plus fréquentes sont les problèmes cardiaques, l'hypoplasie du thymus

pouvant induire une immunodéficience plus ou moins sévère, les malformations du palais et enfin, les traits faciaux dysmorphiques qui peuvent rester discrets [17] (voir [160, 161] pour une revue exhaustive des manifestations phénotypiques).

Avec une prévalence estimée à 1:4000 à 1:6000 [17, 37, 41], la microdélétion 22q11.2 est l'une des affections génétiques humaines les plus fréquentes. Dans 8 à 28 % des cas, elle suit un mode de transmission familial mais pour la plupart des patients, la microdélétion 22q11.2 se produit *de novo* [40, 151, 174, 184, 189] et est alors associée à un pronostic plus favorable au niveau intellectuel [31, 58, 173].

Aperçu du phénotype cognitif des patients atteints du syndrome 22q11.2

Les facultés intellectuelles des patients atteints de Del22q11 sont inférieures à la moyenne avec un quotient intellectuel moyen légèrement supérieur à 70 [58, 90, 117, 125, 175, 198, 200]. Approximativement 60% des patients présentent un fonctionnement intellectuel normal (> 86 : 14%) à limite (entre 70-85 : 46%) alors qu'environ 40% d'entre eux présentent un retard mental léger (entre 55-70 : 36%) à modéré (< 55 : 4% [31, 173]). Cet écart par rapport à la moyenne se traduit par un retard qui porte autant sur le développement mental que moteur [58, 175, 187]. A l'instar du syndrome de Turner, les fonctions intellectuelles verbales sont significativement supérieures aux capacités intellectuelles non verbales chez les patients atteints de Del22q11 [12, 31, 77, 117, 125, 173, 200].

L'une des manifestations les plus consistantes de la microdélétion 22q11 est certainement le retard de langage [58, 63, 169]. Présents dans 79 à 89% des cas [85], les enfants atteints de Del22q11 ont généralement de moins bonnes capacités langagières que ne laissent supposer leurs capacités intellectuelles verbales [117]. Souvent plus sévèrement affectée que la compréhension [58, 169], l'expression orale est marquée par des troubles articulatoires et de la phonation qui sont causés en grande partie par les malformations de l'appareil bucco-phonatoire (notamment fente palatine, insuffisance vélo-pharyngée, etc.) [161] et qui persistent souvent en dépit des interventions chirurgicales. Les difficultés expressives peuvent par ailleurs être accentuées par une perte de la sensibilité auditive présente chez de nombreux patients (10% de patients présentent une surdité sensori-neurale et 45%, une surdité conductive) [85, 169]. Par la suite, de nombreux enfants Del22q11 continuent de présenter des troubles affectant diverses facettes du développement langagier, à savoir le traitement lexicaux, syntaxiques, sémantiques ainsi que l'organisation du discours [63, 169]. Ces troubles langagiers sont sources d'isolation sur le plan social [161].

Les déficits visuo-spatiaux sont largement reconnus comme l'une des caractéristiques principales de leur profil neuropsychologique, malgré la rareté des investigations systématiques les concernant. Les évidences

documentées à ce sujet proviennent essentiellement des examens intellectuels et suggèrent un manque de précision visuo-motrice [187] ainsi que des difficultés visuo-constructives (Cubes, copie de formes géométriques, Puzzles ; [29, 117, 125]) et visuo-perceptives [117, 175, 187] dont la contribution respective au déficit visuo-spatial global n'est pas toujours bien délimitée (déficit du facteur d'organisation perceptive ; [12, 63]).

La dissociation entre les facultés verbales et non verbales transparait également dans les épreuves de mémoire. En mémoire épisodique, les patients Del22q11 présentent en effet de meilleures capacités lors de la rétention d'un matériel verbal que lors de la mémorisation d'informations visuo-spatiales telle que la position de stimuli dans l'espace [12, 77, 90]. Les capacités de la boucle phonologique sont significativement mieux préservées que celles du calepin visuo-spatial en mémoire de travail [26, 90, 97, 168, 198]. Les ressources exécutives de l'administrateur central seraient par ailleurs limitées [26, 90]. Enfin, bien que le fonctionnement exécutif ait été peu investigué jusqu'à présent, un déficit d'inhibition [168, 16, 164] et de flexibilité mentale [175] est parfois rapporté ; les facultés de planification semblent normales [168].

Au cours de la scolarité, les patients atteints de Del22q11 sont fréquemment confrontés à des difficultés d'apprentissage touchant plus particulièrement le domaine des mathématiques. Les facultés de lecture et d'orthographe sont généralement mieux préservées [12, 26, 77, 117, 163, 198, 200], bien qu'inférieures à celles de leurs pairs. En lecture, les patients atteints de Del22q11 font preuve de meilleures capacités de décodage que de compréhension [77] et la conscience phonologique semble correcte au cours des premières années d'apprentissage de la lecture (5 à 7 ans) [29]. L'écriture est souvent altérée par des difficultés graphomotrices [168]. Par ailleurs, une grande proportion d'enfants atteints de Del22q11 présentent un déficit d'attention avec ou sans hyperactivité associée [16, 125, 168, 175, 162, 164] ou encore des troubles psychoaffectifs, du comportement, ou du spectre autistique pouvant chacun perturber le fonctionnement cognitif, la scolarité et l'adaptation sociale de l'enfant Del22q11 (voir [65] pour une revue des troubles psychiatriques associés).

Les difficultés d'apprentissage en mathématiques dans le cadre du syndrome 22q11.2

Les lacunes générales en mathématiques mises en évidence chez les patients atteints de Del22q11 [12, 117, 163, 196, 200] ont d'emblée fait l'objet d'investigations plus systématiques comportant autant des mesures de précision que de vitesse. Sur le plan arithmétique, la résolution de multiplications à un chiffre ainsi que d'additions et de soustractions simples ne pose pas de difficulté particulière, contrairement aux additions et soustractions nécessitant un passage de la dizaine qui sont résolues plus lentement [25, 27, 28]. La fréquence d'utilisation et l'efficacité de la stratégie de récupération en mémoire sont parfaitement comparables à celles des

sujets appariés au niveau scolaire et intellectuel. En revanche, lorsque les patients doivent exécuter des procédures de calcul, ils ont tendance à être plus lents et à recourir davantage à des stratégies de résolution immatures [25, 28]. Ce pattern de performance suggère une dissociation entre la récupération des faits arithmétiques en mémoire qui est préservée et les procédures de calculs qui sont déficitaires [25, 26].

Au niveau des traitements du nombres, les processus de transcoding sont généralement préservés comme en attestent les bonnes performances dans les tâches de lecture et d'écriture de nombres arabes par rapport à des sujets appariés au niveau scolaire et intellectuel [25, 27, 28]. En revanche, les performances dans la tâche d'énumération de points sont marquées par un ralentissement dans l'intervalle du dénombrement (Numérosité > 3) mais pas dans l'intervalle du subitizing [27, 165]. L'intervalle du subitizing pourrait cependant être réduit comparé à des sujets de même AC [162, 164]. Cependant, l'interprétation de ces résultats reste équivoque étant donné la présence de différences intellectuelles très significatives entre les patients et leurs contrôles.

Au niveau sémantique, le traitement des magnitudes numériques symboliques et non symboliques est perturbé. En comparaison de nombres arabes, les latences sont significativement plus longues par rapport aux sujets de même niveau scolaire et intellectuel [25, 28] et l'effet de distance symbolique est amplifié [28] (voir aussi [162, 164] pour un effet de distance atténué⁶). Des résultats comparables sont rapportés lors de la comparaison numérique de collections de points à un standard symbolique (comparaison à 5) [162, 164] ou lors de la comparaison de longueurs [165] mais encore une fois, ces différences de groupes sont difficilement interprétables étant donné les variations confondues de niveau intellectuel.

En résumé, les difficultés présentées par les patients atteints de Del22q11 pourraient résulter d'une altération primitive de la représentation analogique des quantités et/ou de ses connections avec les codes symboliques [25, 30]. Un tel déficit affecterait en effet le traitement des magnitudes numériques symboliques en dépit d'une bonne maîtrise des codes symboliques. Pour Simon [166], ce déficit primaire pourrait être plus global et affecter le traitement de toutes les magnitudes, numériques et non numériques (temps, espace, etc.), ce qui expliquerait le déficit en comparaison de longueurs. Cette hypothèse demande toutefois à être étayée par la mise en évidence de divergences significatives entre des groupes correctement appariés au niveau intellectuel dans des tâches de comparaison numérique non symbolique (collections d'éléments) et non numérique (longueurs, durées, volumes, etc.). Tout comme dans le syndrome de Turner, les troubles arithmétiques concentrés autour des opérations qui nécessitent plus d'élaboration sémantique pourraient être, au moins en

⁶ A nouveau, notons la présence de différences intellectuelles très significatives entre les groupes dans ces deux études.

partie, imputables aux difficultés de traitement de la magnitude des symboles numériques. Compte tenu de la limitation des capacités en mémoire de travail, la gestion des procédures de calcul pourrait toutefois poser problème également. La récupération des faits arithmétiques reposerait sur les capacités préservées en mémoire verbale. Enfin, le fonctionnement du mécanisme de subitizing devrait être exploré en contrastant des groupes mieux appariés au niveau intellectuel également.

LE SYNDROME DE WILLIAMS

Généralités

Le syndrome de Williams (SW, appelé aussi syndrome de Williams-Beuren) est une affection génétique rare causée par une microdélétion de 20 à 30 gènes contigus situés au niveau de la région 11.23 sur le bras long (q) du chromosome 7 et dont l'intégrité serait essentielle au développement normal d'un grand nombre de tissus biologiques [38, 116]. La délétion implique notamment le gène ELN et le gène LIMkinase-1 (LIMK1) dont les fonctions sont parmi les mieux documentées dans la littérature [38] (voir [176] pour une revue complète des gènes impliqués). Par exemple, le gène ELN code la protéine d'élastine, l'un des principaux composants des fibres élastiques qui confèrent résistance et élasticité à la plupart des tissus biologiques extensibles tels que le cœur, les poumons, la peau et la plupart des vaisseaux sanguins. Le gène LIMK1 quant à lui jouerait un rôle crucial dans le processus de migration neuronale au cours du développement cérébral. Une étude épidémiologique relativement récente estime la prévalence du SW à 1:7500 naissances [172]. Quelques rares cas de transmission familiale ou de jumeaux monozygotes concordants ont été rapportés [69, 115, 120] mais en règle générale, la délétion se produit *de novo* et touche indifféremment le chromosome d'origine paternelle ou maternelle [38]. Le tableau clinique comporte principalement un retard de croissance, une dysmorphie faciale (faciès « d'elfe »), des anomalies cardiaques, vasculaires et rénales, un profil de personnalité « hypersociable » [80] et un retard intellectuel masquant un fonctionnement cognitif très inégal [14, 98, 116]. Le développement moteur est retardé [110]. Sur le plan sensoriel, les patients SW présentent une hypersensibilité aux stimuli sonores liée à une diminution des seuils auditifs (*hyperacousie*). Plus prononcée à un stade précoce du développement, elle tend à disparaître à l'adolescence pour faire place à une perte auditive sensori-neurale progressive [99, 100].

Aperçu du phénotype cognitif des patients atteints du syndrome de Williams

Dès sa découverte, le SW a suscité un intérêt considérable pour l'opportunité unique qu'il représentait d'étudier la modularité du fonctionnement cognitif et de jeter des ponts entre les différents niveaux d'observation que sont les gènes, la cognition et le comportement [87]. En effet, le profil cognitif hétéroclite de ces patients

associant des déficits très sélectifs et des processus de traitements remarquablement préservés (à tout le moins au niveau comportemental) a amené de nombreux auteurs à concevoir ce syndrome comme un modèle de l'architecture modulaire du système cognitif humain. Les premiers résultats comportementaux ont permis de dresser un tableau cognitif grossier mettant à l'avant plan, une préservation des capacités de langage et du traitement des visages contrastant avec une altération sévère des fonctions visuo-spatiales et du traitement des nombres [15]. La littérature actuelle révèle néanmoins un tableau infiniment plus complexe et nuancé, démontrant que les capacités en apparence intactes pouvaient camoufler des processus de traitement atypiques en dépit de leur efficacité sur le plan comportemental [6, 38].

De manière générale, les facultés intellectuelles des patients SW sont très variables avec des quotients intellectuels/développementaux allant du niveau moyen inférieur (70-85) au retard mental sévère (< au quotient le plus bas, voir [111] pour une revue). Le quotient intellectuel moyen des adultes SW serait légèrement supérieur à 60 avec une majorité de patients présentant un retard mental léger (50 à 69) [53, 74, 155]. Une dissociation significative entre les capacités intellectuelles verbales et non verbales est rapportée de manière récurrente [53, 74, 78, 109, 110, 155]⁷.

Initialement présenté comme étant relativement épargné dans le SW, le développement langagier s'est révélé, au fil des investigations, moins homogène qu'il n'y paraissait de prime abord. Ces hétérogénéités touchent tous les niveaux de fonctionnement langagier à savoir les traitements phonologiques, lexico-sémantiques, morpho-syntaxiques et pragmatiques (voir [98] pour une revue complète des troubles langagiers dans le SW). Au niveau lexico-sémantique par exemple, le vocabulaire concret est généralement bien développé, tant sur le plan réceptif et qu'expressif, contrairement au vocabulaire relationnel portant sur des concepts spatiaux, temporels, quantitatifs ou dimensionnels ou encore sur des conjonctions (ex : mais, et, ou, donc, etc) et des adverbes de liaison (ex : cependant, néanmoins, pourtant, etc.) [110].

Contrairement aux aspects langagiers et à l'instar des autres syndromes décrits dans ce chapitre, les traitements visuo-spatiaux sont particulièrement affectés dans le SW [109] (voir [183] pour une revue complète). Les difficultés sont autant de nature visuo-constructive [13, 46, 47, 70, 84, 109, 111, 171, 193] que visuo-perceptive [14, 197] et touchent plus spécifiquement le traitement global plutôt que le traitement local de l'information visuo-spatiale [13, 48, 109, 113]. Par exemple, les patients SW sont capables de dessiner les éléments constitutifs d'une maison (fenêtre, porte,...) mais paraissent incapables de les assembler pour former un

⁷ L'amplitude de la dissociation entre les facultés intellectuelles verbales/non verbales varie énormément suivant le type d'échelle utilisée. A cet égard, l'utilisation de mesures globales d'intelligence telles que les échelles de Wechsler s'avère le plus souvent inapproprié pour appréhender la complexité du phénotype cognitif de ces patients et contribue largement à escamoter cette dissociation en faveur des habiletés verbales (Mervis & John, 2010).

tout cohérent, contrairement aux patients atteints du syndrome de Down (SD) qui conservent une configuration spatiale globale cohérente [15]. Contrastant avec ces difficultés, la sphère des traitements visuo-spatiaux compte aussi des habiletés intactes comme la reconnaissance des visages [15, 197]. Les processus cognitifs sous-jacents impliqués pourraient néanmoins différer de ceux mis en œuvre chez les sujets sains [62].

La dissociation verbal/non verbal rapportée au niveau intellectuel se marque sur les processus mnésiques. Les capacités de la boucle phonologique sont pratiquement normales par rapport à des enfants appariés en âge de développement ou en AC [109, 111, 191, 192] alors que celles du registre visuo-spatial sont déficitaires [78, 196]. A cet égard, le SW se démarque du syndrome de Down (SD), une autre affection génétique menant à un retard mental global comparable, pour lequel c'est le profil inverse qui est rapporté [42, 84, 196]. En revanche, la dissociation verbal/non verbal s'estompe lorsque la tâche requiert de manipuler les informations en mémoire de travail ou de les stocker à long terme. Quelque soit la nature des stimuli à traiter, les ressources de l'administrateur central chez les patients SW sont très limitées [109] et comparables à celles des patients appariés en AM et AC (Syndrome de Down [42, 196] ; Retard mental non spécifié [36]). En mémoire épisodique, les patients SW présentent autant de difficulté à mémoriser à long terme des informations verbales que visuelles par rapport à des sujets de même AC [123, 191] mais également par rapport à des patients atteints du SD [42].

Sur le plan académique, l'apprentissage de la lecture, de l'orthographe et des mathématiques est possible mais est rapidement limité au plan de l'évolution. Alors que le niveau de lecture et d'orthographe augmente légèrement jusqu'à l'âge adulte, le niveau de performance en mathématiques diminue ou stagne à l'adolescence [186]. De manière générale, bien que le niveau de décodage en lecture paraît sensiblement plus élevé, l'ensemble des apprentissages scolaires plafonne à l'âge adulte pour atteindre un niveau qui se situe entre 6 et 8 ans et demi [74, 186].

Les difficultés d'apprentissage en mathématiques dans le cadre du syndrome de Williams

Les patients présentant un SW sont capables d'acquérir certaines compétences en mathématiques bien que les apprentissages soient très lents et rapidement limités. A l'âge adulte, certains peuvent vérifier de manière assez précise des petites additions et multiplications à un chiffre (taux d'erreurs < 20%) [88]. Leurs latences de résolution sont comparables à celles d'enfants de 3^{ème} primaire lors de la vérification d'additions à un chiffre ($3 + 4 = 8$?) et à celles d'enfants de 4^{ème} primaire lors de la vérification de multiplications à un chiffre ($3 \times 4 = 15$?), ce qui suggère un léger avantage pour les opérations supposées être stockées sous format verbal. Dans les tâches de production, les adultes SW manifestent davantage de difficultés lors de la résolution de faits arithmétiques

additifs et soustractifs sous contrainte de temps par rapport à des enfants appariés au niveau du raisonnement analogique non verbal (Moyenne = 7;7 ans) [130].

Au de-là de ces quelques résultats et compte tenu du déficit intellectuel associé, l'étude des capacités d'apprentissage en mathématiques dans le SW s'est naturellement focalisée sur les traitements numériques de base. L'intégrité de la représentation analogique des quantités a fait l'objet d'investigation précoce chez les jeunes enfants SW à l'aide du paradigme d'habituation. Contrairement aux enfants atteints du SD appariés en âge de développement et en AC, les enfants SW de 30 mois (âge de développement = 16 mois) discriminent 2 vs 3 points de la même manière que les bébés appariés en âge de développement et que les jeunes enfants appariés en AC [132, 133, 188]. Si ces résultats suggèrent de prime abord une préservation de la représentation des magnitudes numériques, la méthodologie utilisée dans ces expériences amène à nuancer cette interprétation [112, 146]. Compte tenu de l'absence de contrôle des variables perceptives qui covarient naturellement avec la numérosité, il n'est en effet pas possible de déterminer si les enfants discriminent les ensembles sur base du nombre ou de la surface noircie par les éléments. Lorsque les variables perceptives sont bien contrôlées, les enfants SW de 35 mois (âge de développement = 22 mois) ne discriminent pas les grandes numérosités qui diffèrent selon un rapport d'1/2 (8 vs 16 points)[188], une habileté pourtant objectivée chez des bébés dès l'âge de 6 mois [201].

Bien que la même critique perceptive puisse être formulée, Paterson et ses collaborateurs [133] rapportent également un déficit de la représentation analogique des quantités chez des patients SW d'âge variable (AC moyen = 20;9 ans [10;11-32;9]; AM moyen= 6;9 ans [5;1-9;4]) dans une tâche de comparaison d'ensembles de points (1 à 9) dont la distance numérique varie (paires numériquement proches vs éloignées). Les temps de réponse des patients SW sont caractérisés par un effet de distance réduit qui ne dépasse pas le seuil de significativité, contrairement à l'effet de distance présents chez les patients atteints du SD (AC moyen= 24;3 ans [11;4-35;3]; AM moyen= 5;9 ans [5;1-6;4]) et chez les sujets contrôles appariés en AM (Moyenne = 6;11 ans [5;2-8;11]) ou en AC (Moyenne = 21;1 ans [9;10-29;8]). Les taux de réponses correctes sont également inférieurs à ceux des trois autres groupes, une différence qui se marque davantage pour les paires proches. Enfin, les patients SW sont moins précis que les autres groupes lorsqu'ils doivent sérier des collections de points sur base de leur numérosité. Dans ce dernier cas, il est à nouveau difficile de garantir la mobilisation exclusive de la représentation des quantités car le recours à une procédure de dénombrement ne peut être exclu.

Les activités de transcodage qui nécessitent une bonne maîtrise des codes numériques verbaux et arabes sont sources d'erreurs également. La lecture de chiffres arabes est généralement acquise à l'âge adulte [3] mais

la lecture de nombres arabes à plusieurs chiffres est encore marquée par un manque de précision par rapport aux patients SD appariés en AM et chronologique (erreurs lexicales inter-classes ou intra-classes et erreurs syntaxiques)[133]. La maîtrise de la chaîne numérique verbale reste très rudimentaire, vraisemblablement bloquée à un niveau d'élaboration correspondant à la *chaîne numérique insécable* [50]. Les patients SW (AC moyen = 20,9 ans [10;11-32;9]; AM moyen= 6,9 ans [5;1-9;4]) peuvent réciter la chaîne numérique à l'endroit de 1 à 20 mais éprouvent d'importantes difficultés à compter entre deux bornes (de 25 à 35) ou à compter à rebours (de 20 à 1) par rapport aux patients SD appariés en AM et AC (AC moyen= 24,3 ans [11;4-35;3]; AM moyen= 5,9 ans [5;1-6;4]) [133]. Ils ont également davantage de difficultés à déterminer le nombre qui vient *après n* dans la chaîne numérique verbale. À l'inverse, les activités de dénombrement qui peuvent reposer sur des procédures surentraînées sont relativement bien préservées : lorsqu'il leur est demandé de déterminer *combien* d'animaux leur sont présentés, les enfants SW (AC moyen = 7,2 ans [6;0-11;5]; AM visuo-spatial moyen = 3 ans ; AM verbal moyen= 4,9 ans) obtiennent des performances comparables à celles d'enfants de même AM visuo-spatial (AC moyen = 3,5 ans [3-4;7]; AM visuo-spatial moyen = 3 ans ; AM verbal moyen= 3 ans) [4]. Leur compréhension de la cardinalité, évaluée à l'aide de la tâche « *Donne-moi x animaux* », est également conforme à celle attendue sur base de l'AM visuo-spatial mais dépend davantage du niveau de langage du patient que de ses aptitudes visuo-spatiales [4].

Des déficits ont également été rapportés dans les tâches numériques symboliques qui nécessitent de mettre en lien un symbole numérique et la magnitude correspondante. L'étude de Paterson et ses collaborateurs [133] montrent en effet que les taux de réponses correctes des patients SW dans la tâche de sériation de nombres arabes (1 à 3 chiffres) sont inférieurs à ceux des patients SD et des contrôles de même AC mais ne diffèrent pas de ceux des sujets contrôles de même AM. En outre, les taux de réponses correctes des patients SW dans une tâche d'appariement numérique entre des collections (1 à 9 points) et des nombres arabes sont comparables à ceux des patients SD et sont inférieurs à ceux des enfants appariés en AM ou en AC. Notons qu'aucune mesure de vitesse n'a été prise dans ces deux dernières tâches ce qui empêche d'avoir une vue complète des dissociations entre les groupes. Dans une tâche d'estimation visuelle de collections de points flashés 250 millisecondes (5, 7, 9 ou 11), Ansari et ses collaborateurs [3] ont montré que les estimations des patients SW (enfants : AC moyen= 9,7 ans; AM non verbal moyen= 4,9 ans ; adultes : AC moyen= 28,9 ans; AM non verbal moyen= 6,3 ans) sont moins précises que celles des enfants de même AM non verbal. Cette différence entre les groupes paraît néanmoins très subtile car elle disparaît lorsque l'on considère les taux de réponses correctes approximatives (cible ± 1) au lieu des taux de réponses exactes. En outre, l'évolution des capacités d'estimation

visuelle entre l'enfance et l'âge adulte chez les patients SW va de paire avec l'accroissement de l'AM visuo-spatial quelque soit la variable d'intérêt. Des difficultés spécifique à traiter la magnitude des symboles numériques ont aussi été rapportées chez des adultes SW (AC moyen= 17;9 ans) dans une tâche où ils devaient déterminer lequel de deux nombres arabes était le plus proche d'un nombre cible [130]. Enfin, en comparaison de nombres arabes (1 à 8), les adultes et adolescents SW (Age chronologique moyen= 17;8 ans [12;0-23;1]) sont significativement plus lents que les enfants de 2^{ème} primaire et présentent un effet de distance plus grand [88]. Bien que les taux d'erreurs, considérés comme insignifiants, n'aient pas fait l'objet d'analyses statistiques dans cette dernière étude, notons que la moitié des patients (4/8) présentent des taux d'erreurs compris entre 18 et 35%.

Le subitizing des petites collections de 1, 2 ou 3 éléments serait vraisemblablement préservé tant chez les enfants que chez les adultes SW (enfants : AC moyen= 9,7 ans; AM non verbal moyen= 4.9 ans ; adultes : AC moyen= 28.9 ans; AM non verbal moyen= 6.3 ans) comparés à des enfants de même AM non verbal [3]. Ces résultats entrent cependant en contradiction avec d'autres qui indiquent une réduction des capacités du mécanisme de maintien de la trace des objets, supposé responsable du phénomène de subitizing [129]. Les patients SW (AC moyen = 18 ans [10;5-38;11]) ont plus de difficultés à suivre la trace d'un petit nombre de stimuli visuels en mouvement par rapport des enfants appariés en AM global (AC moyen = 5;11 ans [4;6-7;3]), une différence qui est significative surtout lors de la poursuite de 3 et 4 cibles visuelles. Lorsque les cibles visuelles sont statiques, cette différence de groupe disparaît.

En résumé, il apparaît que les difficultés numériques chez les patients SW sont multiples et touchent différents niveaux de représentation numérique. A nouveau, les DAM dans le SW semblent s'enraciner dans une altération précoce de la représentation des magnitudes numériques [128]. La maîtrise des codes symboliques et de la chaîne numérique verbale reste limitée à l'âge adulte par rapport à des sujets appariés en AM et/ou AC. Les difficultés ultérieures dans les tâches qui nécessitent d'évaluer la magnitude d'un symbole numérique (arabe ou verbal) ou d'estimer la magnitude d'une collection à l'aide d'un symbole peuvent résulter de l'interaction entre ces déficits primaires auxquels peut encore se surajouter un défaut dans les connections entre ces différentes formes de représentation. La mise en relation des symboles numériques verbaux avec leur signification cardinale précise au sein de la chaîne numérique est, quant à elle, fonction de l'âge mental verbal. L'étude des capacités de subitizing donne lieu à des résultats encore contradictoires, sans doute liés à l'utilisation de groupes contrôles appariés sur des bases différentes (AM non verbal versus AM global).

CORRELATS NEUROANATOMIQUES

Les affections génétiques recensées dans ce chapitre s'accompagnent invariablement d'anomalies du développement cérébral menant à des particularités neuro-anatomiques et fonctionnelles. Les passer en revue dans leur intégralité dépasserait largement le cadre de ce chapitre. Les quelques lignes qui suivront seront donc exclusivement consacrées aux anomalies anatomo-fonctionnelles qui peuvent avoir un lien avec les DAM.

Dans le ST, les troubles arithmétiques ont pu être mis en lien avec des anomalies neurofonctionnelles touchant les aires fronto-pariétales. Sur le plan structurel, les patientes ST présentent une réduction de la longueur et de la profondeur du sillon intrapariétal droit ainsi qu'un déplacement postérieur du sillon central [114]. Ces particularités morphologiques sont associées à des activités cérébrales fonctionnelles anormales. En effet, une première étude en imagerie fonctionnelle [114] a permis d'enregistrer l'activité cérébrale de 14 patients ST (10 monosomie 45X0 et 4 patientes de constitution mosaïque) lors de la résolution de deux types de calcul recrutant des circuits cérébraux partiellement indépendants [170]: le calcul exact supposé reposer sur la mise en œuvre de représentations verbales précises ($5 + 8 = 13$ ou 11), et le calcul approximatif nécessitant la manipulation de représentations quantitatives approximatives ($5 + 8 = 12$ ou 17)⁸. Les calculs présentés sont constitués de petites (termes ≤ 5) et grandes additions (termes ≥ 5) de manière à mesurer la modulation des activations en fonction de la taille du problème. Par rapport aux sujets contrôles, les patientes ST présentent une activation inférieure du cortex cingulaire antérieur ainsi qu'une modulation anormalement réduite des activations intrapariétales en fonction de la taille du problème, quelque soit le type de calcul. Ces résultats sont corroborés par une seconde étude qui rapporte des activations fronto-pariétales anormales lors d'une tâche de vérification d'additions et de soustractions simples et complexes [82]⁹. Les DAM associées au ST sont donc liées à des anomalies structurelles et fonctionnelles des aires frontales et du sillon intrapariétal (voir [118] pour une revue complète des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles présentes dans le ST), une région par ailleurs réputée cruciale dans le développement des habiletés numériques et arithmétiques (voir [34] pour une revue).

Chez les patients Del22q11, les troubles arithmétiques mis en évidence sont associés à des activations singulières au niveau du gyrus supramarginal gauche [43], une région recrutée lors de la résolution de calculs mentaux complexes qui pourrait refléter la mise en jeu du composant visuo-spatial de la mémoire de travail [202, 203]. Des particularités structurelles sont également rapportées dans des régions connues pour leur implication dans les traitements numériques et arithmétiques. Ces anomalies touchent notamment les faisceaux de substances

⁸ Le calcul exact recruterait un réseau d'aires cérébrales plutôt latéralisé à gauche (principalement, les gyri angulaires bilatéraux et les aires préfrontales inférieures gauches) alors que le calcul approximatif reposerait sur l'activation bilatérale des sillons intra-pariétaux (Stanescu et al., 2000)

⁹ Dans cette étude, le lien entre les anomalies fonctionnelles rapportées et les troubles arithmétiques reste cependant hypothétique étant donné l'absence de déficit arithmétique avéré. En effet, dans l'étude de Kesler et al., les performances des patientes ST dans la tâche de vérification de problèmes sont comparables à celles du groupe contrôle sur le plan comportemental, contrairement à l'étude de Molko et al. (2003) où la présence de troubles arithmétiques a pu être vérifiée.

blanches au niveau des régions pariétales inférieures gauches (sillon intrapariétal, gyri angulaire et supramarginal) [10] ainsi que le volume de matière grise au niveau du lobe pariétal gauche [44].

Enfin, les patients atteints du SW présentent une série d'anomalies structurelles qui prédominent au niveau des régions pariéto-occipitales bilatérales, notamment une réduction du volume de matière grise et un accroissement du phénomène de gyrification corticale [51, 139, 153, 184]. L'altération structurelle de ces régions dont l'implication dans la cognition spatiale et numérique a déjà été soulignée précédemment s'accompagne également d'anomalies fonctionnelles. En effet, les patients présentent une hypo-activation des régions occipito-pariétales lorsqu'ils doivent réaliser un traitement global de l'information visuo-spatiale (ex. grand triangle formé de petits carrés) [113]. Ces perturbations anatomo-fonctionnelles seraient le reflet d'une altération spécifique de la voie dorsale impliquée dans le traitement des informations visuo-spatiales mais aussi des magnitudes numériques, par opposition à la voie ventrale spécialisée dans la reconnaissance des visages et des objets [8, 51, 113].

CONCLUSION

Le chemin est encore long du phénotype *comportemental* au phénotype *cognitif* avant de pouvoir dresser un tableau clair de ce que les comportements des patients dans l'une ou l'autre tâche nous disent de leur fonctionnement cognitif. En l'état actuel, la grande majorité des recherches menées ces vingt dernières années a été focalisée sur l'étude des acquisitions scolaires multi-déterminées dont les déficits restent difficilement interprétables d'un point de vue cognitif. De nombreuses zones d'ombre persistent au terme de ce chapitre lorsqu'il s'agit de décrire l'état des traitements numériques et arithmétiques. Cette difficulté à tirer des conclusions claires tient à un certain nombre de contraintes mais aussi, de choix expérimentaux parmi lesquels on citera principalement le nombre réduit de participants dans certaines études, le manque de spécificité des tâches développées pour examiner l'intégrité des représentations sous-jacentes et l'utilisation de groupes contrôles pas toujours appariés au niveau intellectuel. A ces limitations s'ajoutent celles d'une vision souvent trop rigide, voire même réductionniste du développement qui consiste à considérer que les fonctions cognitives suivent une trajectoire développementale stable au cours du temps. Ce présupposé a été récemment démenti étant donné que le pattern de forces et de faiblesses des patients au sein d'un même domaine de fonctionnement cognitif peut changer avec le temps [6].

A ce stade, avancer dans la compréhension de ces syndromes génétiques dépasse la simple nécessité de mieux caractériser les DAM présentées par les patients d'un point de vue comportemental. Le véritable défi est maintenant de dessiner les trajectoires développementales des troubles objectivés et de déterminer comment les

représentations et les processus de traitement sous-jacents se structurent les uns par rapport aux autres et évoluent dans le temps [5]. Le domaine des mathématiques, construit comme un château de carte, nécessite plus que tout autre d'adopter cette perspective neuroconstructiviste traçant les chemins suivis depuis les mécanismes de traitement les plus primitifs jusqu'à l'émergence de difficultés d'apprentissage persistantes en mathématique. Cette approche est d'autant plus nécessaire dans le cadre de l'étude des syndromes génétiques où les patients présentent à l'état initial des profils cognitifs très différents susceptibles d'infléchir considérablement les trajectoires développementales suivies au plan cognitif.

A cet égard, nous avons vu que chacun de ces syndromes est associé à des déficits cognitifs non numériques susceptibles d'influencer le développement mathématique. Par exemple, les déficits visuo-spatiaux, largement répandus chez les patients, sont connus pour être fréquemment associés aux DAM. Cependant, la façon dont ces troubles affectent le développement mathématique n'a jusqu'à présent pas pu être déterminée de manière précise. Les déficits visuo-spatiaux sont-ils responsables des problèmes d'alignement dans les calculs écrits et/ou des difficultés en géométrie (voir [102] pour une discussion de cette hypothèse dans le syndrome de Turner) ? Perturbent-ils la représentation des magnitudes numériques sur un continuum spatial orienté [9] ou interfèrent-ils avec les traitements numériques des stimuli non symboliques disposés dans l'espace ? Les patients qui présentent des troubles visuo-spatiaux souffrent-ils de difficultés globales à traiter d'autres magnitudes, qu'elles soient ou non numériques [166] ? D'un autre côté, quelle est la contribution des différents composants en mémoire de travail dans le pattern de performance observé chez les patients ? Du fait de l'association récurrente des DAM avec d'autres déficits cognitifs non numériques, la recherche syndromique offre donc un cadre propice à tester des hypothèses précises quant à la contribution de ces déficits cognitifs aux DAM observées.

Par ailleurs, l'étude des DAM dans le cadre de syndrome génétique vient seulement d'aborder le tournant amorcé il y a quelques années par les recherches sur l'origine des DAM en l'absence de syndrome génétique avéré. Ce tournant qui consiste à étudier le fonctionnement des systèmes de traitement numérique présents à l'état initial (à savoir, le mécanisme de maintien de la trace et le système de représentation des magnitudes numériques) ouvre des perspectives de recherche prometteuses pour chacun de ces syndromes [25, 30]. Concentrer les recherches sur l'étude de ces mécanismes primitifs de traitement numérique, c'est permettre d'étudier par la suite leur devenir et leurs répercussions sur les compétences mathématiques qui en découlent. D'un point de vue développemental, les voies par lesquelles ce(s) déficit(s) primaire(s) affecte(nt) et interfère(nt) avec les apprentissages ultérieurs restent encore largement méconnues. A cet égard, l'étude des patients à forte probabilité de développer des DAM du fait de leurs anomalies génétiques est l'opportunité d'examiner les

représentations numériques initiales à un stade très précoce du développement et d'étudier leur évolution au sein d'études longitudinales. En l'absence d'anomalie génétique connue, l'étude précoce et au long cours des représentations numériques initiales et de leur développement est évidemment très difficile étant donné que le diagnostic de DAM est le plus souvent établi tardivement, au début de la scolarité.

En conclusion, les pistes de recherche futures dans le champ sont nombreuses. Il s'agira principalement de déterminer comment des déficits subtils au niveau des représentations numériques de base et/ou des traitements cognitifs non numériques (mémoire de travail, traitement visuo-spatiaux, ...) mènent à l'émergence de systèmes de traitement/représentations numériques et arithmétiques déviant(e)s ou inefficent(e)s à l'état final.

RÉFÉRENCES

1. Alarcón M, DeFries JC, Light JG, Pennington BF. A twin study of mathematics disability, *Journal of Learning Disabilities* 1997; 30: 617-623.
2. Alexander D, Ehrhardt AA, Money J. Defective Figure Drawing, Geometric and Human, in Turner's Syndrome, *Journal of nervous and mental Disease* 1966; 142: 161-167.
3. Ansari D, Donlan C, Karmiloff-Smith A. Typical and atypical development of visual estimation skills, *Cortex* 2007; 43: 758-768.
4. Ansari D, Donlan C, Thomas MSC, Ewing SA, Peen T, Karmiloff-Smith A. What makes counting count? Verbal and visuo-spatial contributions to typical and atypical number development, *Journal of Experimental Child Psychology* 2003; 85: 50-62.
5. Ansari D, Karmiloff-Smith A. Atypical trajectories of number development: A neuroconstructivist perspective, *Trends in Cognitive Sciences* 2002; 6: 511-516.
6. Ansari D. Neurocognitive approaches to developmental disorders of numerical and mathematical cognition : The perils of neglecting the role of development, *Learning and Individual Differences* 2010; 20: 123-129.
7. Antshel KM, Fremont W, Kates WR. The neurocognitive phenotype in velo-cardio-facial-syndrome: a developmental perspective, *Developmental Disability Research Reviews* 2008; 14: 43–51.
8. Atkinson J, Braddick O, Anker S, Curran W, Andrew R, Wattam-Bell J, et al. Neurobiological models of visuospatial cognition in children with Williams syndrome: measures of dorsal-stream and frontal function, *Developmental Neuropsychology* 2003; 23 : 139-72.
9. Bachot J, Gevers W, Fias W, Roeyers H. Number sense in children with visuospatial disabilities: Orientation of the mental number line, *Psychology Science* 2005; 47: 172–183.
10. Barnea-Goraly N, Eliez S, Menon V, Bammer R, Reiss AL. Arithmetic ability and parietal alterations: A diffusion tensor imaging study in Velocardiofacial syndrome, *Cognitive Brain Research* 2005; 25, 735 – 740.
11. Barrouillet P, Fayol M, Lathulière E. Selecting between competitors in multiplication tasks: An explanation of the errors produced by adolescents with learning difficulties, *International Journal of Behavioral Development* 1997; 21: 253-275.
12. Bearden, CE, Woodin, MF, Wang, PP, Moss, E, McDonald- McGinn, DM, Zackai, EH et al. (2001). The neurocognitive phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome: Selective deficit in visual-spatial memory, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2001; 23: 447–464.
13. Bellugi U, Lai Z, Wang PP. Language, communication, and neural systems in Williams syndrome, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review* 1997; 3: 334–342.
14. Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai Z, St Georges M. The neurocognitive profile of Williams syndrome : A complex pattern of strengths and weaknesses, *Journal of Cognitive Neuroscience* 2000; 12 Supplement: 7-29.
15. Bellugi U, Mills D, Jernigan T, Hickok G, Galaburda A. Linking cognition, brain structure and brain function in Williams syndrome. In : Tager-Flusberg H, ed. *Neurodevelopmental disorders: Contributions to a new framework from the cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press, 1999: 111–136.
16. Bish JP, Chiodo R, Mattei V, Simon, TJ. Domain specific attentional impairments in children with

- chromosome 22q11.2 deletion syndrome, *Brain and Cognition* 2007; 64: 265–273.
17. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population, *Pediatrics* 2003; 112:101–107.
 18. Bruandet M, Molko N, Cohen L, Dehaene S. A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome, *Neuropsychologia* 2004; 42: 288-298.
 19. Buchanan L, Pavlovic J, Rovet J. A re-examination of the visuo-spatial deficit in Turner syndrome : contribution of working memory, *Developmental Neuropsychology* 1998; 14: 341-367.
 20. Butterworth B. Developmental dyscalculia. In : Campbell JID, ed., *Handbook of Mathematical Cognition*. New York: Psychology Press, 2005: 455-467.
 21. Butterworth B. *The Mathematical Brain*. London: Macmillan, 1999.
 22. Carey S. Bootstrapping and the origin of concepts, *Daedalus* 2004; 133: 59-68.
 23. Carey S. Cognitive foundations of arithmetic: evolution and ontogenesis, *Mind and Language* 2001; 16: 37-55.
 24. Davenport M, Hooper S, Zegar M. Turner syndrome in childhood. In : Mazzocco MMM, Ross JL, eds. *Neurogenetic developmental disorders: variation of manifestation in childhood*. Cambridge, MA : MIT Press, 2007 : 3-45.
 25. De Smedt B, Reynvoet B, Swillen A, Verschaffel L, Boets B, Ghesquière P. Basic number processing and difficulties in single-digit arithmetic: Evidence from velo-cardio-facial syndrome, *Cortex* 2009; 45: 177-188.
 26. De Smedt B, Swillen A, Devriendt K, Fryns JP, Verschaffel L, Boets B, Ghesquière P. Cognitive correlates of math disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome, *Genetic Counseling* 2008; 19: 71-94.
 27. De Smedt B, Swillen A, Devriendt K, Fryns JP, Verschaffel L, Ghesquière P. Mathematical disabilities in young primary school children with Velo-Cardio-Facial Syndrome, *Genetic Counseling* 2006; 17 : 259-280.
 28. De Smedt B, Swillen A, Devriendt K, Fryns JP, Verschaffel L, Ghesquière P. Mathematical disabilities in children with Velo-Cardio-Facial Syndrome, *Neuropsychologia* 2007; 45: 885-895.
 29. De Smedt B, Swillen A, Ghesquière P, Devriendt K, Fryns JP. Pre-academic and early academic achievement in children with velocardiofacial syndrome (del22q11.2) of borderline or normal intelligence, *Genetic Counseling* 2003; 14: 15-29.
 30. De Smedt B, Swillen A, Verschaffel L, Ghesquière P. Mathematical learning disabilities in children with 22q11.2 deletion syndrome: a review, *Developmental Disabilities Research Reviews* 2009; 15: 4-10.
 31. De Smedt B, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Geillig M, Swillen, A. Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-Cardio-Facial Syndrome: an update, *Journal of Intellectual Disability Research* 2007; 51: 666-670.
 32. Dehaene S, Cohen L. Towards an anatomical and functional model of number processing, *Mathematical Cognition* 1995; 1: 83-120.
 33. Dehaene S, Cohen L. Cerebral pathways for calculation: Double dissociation between rote verbal and quantities knowledge of arithmetic, *Cortex* 1997; 33: 219–250.

34. Dehaene S, Piazza M, Pinel P, Cohen L. Three parietal circuits for number processing, *Cognitive Neuropsychology* 2003; 20: 487-506.
35. Dehaene S. Varieties of numerical abilities, *Cognition* 1992; 44: 1-42.
36. Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, Kittler PM, Flory M, Jenkins E, Brown WT. Age-associated memory changes in adults with williams syndrome, *Developmental Neuropsychology* 2004; 26: 691-706.
37. Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN, Keymolen K. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome, *Journal of Medical Genetics* 1998; 35: 789-790.
38. Donnai D, Karmiloff-Smith A. Williams syndrome: From genotype through to the cognitive phenotype, *American Journal of Medical Genetics: Seminars in Medical Genetics* 2000; 97 : 164-171.
39. Downey J, Elkin EJ, Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HFL, Bell JJ, Morishima, A. Cognitive ability and everyday functioning in women with Turner Syndrome, *Journal of Learning Disabilities* 1991; 24: 32-39.
40. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH et al. Prevalence of 22ql 1 microdeletions in Di-George and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis, *Journal of Medical Genetics* 1993; 30: 813-817.
41. Du Montcel ST, Mendizabal H, Aymé S, Lévy A, Philip N. Prevalence of 22q11 microdeletion, *Journal of Medical Genetics* 1996; 33:719.
42. Edgin JO, Pennington BF, Mervis CB. Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory, *Journal of Intellectual Disability Research* 2010; 54 : 406-417.
43. Eliez S, Blasey CM, White CD, Menon V, Schmitt JE, Reiss AL . A structural and Functional Brain Imaging Study of Mathematical Reasoning Abilities in Velo-cardio-facial syndrome (del22q11.2), *Genetics in Medicine* 2001; 3: 49-55.
44. Eliez S, Schmitt JE, White CD, Reiss AL. Children and Adolescents With Velocardiofacial Syndrome: A Volumetric MRI Study, *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 409-415.
45. Elliott TK, Watkins JM, Messa C, Lippe B, Chugani H. Positron emission tomography and neuropsychological correlates in children with Turner's syndrome, *Developmental Neuropsychology* 1996; 12: 365-386.
46. Farran EK, Jarrold C, Gathercole SE. Block design performance in the Williams syndrome phenotype: A problem with mental imagery?, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001; 42 : 719-728.
47. Farran EK, Jarrold C. Visuospatial cognition in Williams syndrome: reviewing and accounting for the strengths and weaknesses in performance, *Developmental Neuropsychology* 2003; 23 :173-200.
48. Fayasse M, Thibaut, JP. Les troubles visuo-constructeurs dans le syndrome de Williams, *L'Année Psychologique* 2003; 103 : 695-727.
49. Feigenson L, Dehaene S, Spelke E. Core systems of number, *Trends in Cognitive Sciences* 2004; 8: 307-314.
50. Fuson K, Richards J, Briars D. The acquisition and elaboration of the number word sequence. In : CJ Brainerd, ed. *Children's logical and mathematical cognition : Progress in cognitive development research*. New-York : Springer-Verlag, 1982: 32-92.
51. Galaburda AM, Bellugi U. V. Multi-Level Analysis of Cortical Neuroanatomy in Williams Syndrome, *Journal of Cognitive Neuroscience* 2000; 12 : 74-88

52. Gallistel CR, Gelman R. Preverbal and verbal counting and computation, *Cognition* 1992; 44: 43-74.
53. Gao MC, Bellugi U, Dai L, Mills DL, Sobel EM, Lange K, Korenberg JR. Intelligence in Williams Syndrome is related to STX1A, which encodes a component of the presynaptic SNARE complex, *PLoS One* 2010; 5:e10292.
54. Geary DC, Brown SC, Samaranayake VA. Cognitive addition: A short longitudinal study of strategy choice and speed-of-processing differences in normal and mathematically disabled children, *Developmental Psychology* 1991; 27: 787-797.
55. Geary DC. *Children's mathematical development: Research and practical applications*. Washington, DC: American Psychological Association, 1994.
56. Geary DC. Les troubles d'apprentissage en arithmétique: rôle de la mémoire de travail et des connaissances conceptuelles. In M-P. Noël (Ed.), *La dyscalculie: trouble du développement numérique de l'enfant*. Marseille: Solal, 2005: 169-191.
57. Geary DC. Mathematical disabilities: Cognitive, neuropsychological and genetic components, *Psychological Bulletin* 1993; 114: 345-362.
58. Gerdes M, Solot C, Wang PP, Moss E, Larossa D, Randall P, et al. Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion, *American Journal of Medical Genetics* 1999; 85 : 127-33.
59. Gerstmann J. Syndrome of finger agnosia, disorientation for right and left, agraphia and acalculia, *Archives of Neurology and Psychiatry* 1940; 44: 398-407.
60. Gilmore CK, McCarthy SE, Spelke E. Non-symbolic arithmetic abilities and achievement in the first year of formal schooling in mathematics, *Cognition* 2010; 115: 394-406.
61. Gilmore CK, McCarthy SE, Spelke E. Symbolic arithmetic knowledge without instruction, *Nature* 2007; 447: 589-591.
62. Golarai G, Hong S, Haas BW, Galaburda AM, Mills DL, Bellugi U, et al. The fusiform face area is enlarged in Williams syndrome, *The Journal of Neuroscience* 2010; 12: 6700-6712.
63. Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen J. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles, *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology* 1985; 5: 259-266.
64. Goodfellow PN, Pym B, Mohandas T, Shapiro L. The cell surface antigen locus, MIC2X, escape X-inactivation, *American Journal of Human Genetics* 1984; 36: 777-782.
65. Gothelf D, Schaer M, Eliez S. Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome, *Developmental Disability Research Reviews* 2008; 14: 59-68.
66. Haberecht MF, Menon V, Warsofsky IS, White, CD, Dyer-Friedman J, Glover GH, et al. Functional neuroanatomy of visuo-spatial working memory in Turner syndrome, *Human Brain Mapping* 2001; 14: 96-107.
67. Halberda J, Mazocco MMM, Feigenson L. Individual differences in non-verbal number acuity correlate with maths achievement, *Nature* 2008; 455: 665-668.
68. Hitch GJ, McAuley E. Working memory in children with specific arithmetical learning difficulties, *British Journal of Psychology* 1991; 82: 375-386.
69. Hobart HH, Morris CA, Mervis CB, Pani AM, Kistler DJ, Rios CM, et al. Inversion of the Williams Syndrome Region Is a Common Polymorphism Found More Frequently in Parents of Children With

- Williams Syndrome, *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 2010; 154C : 220–228.
70. Hoffman JE, Landau B, Pagani B. Spatial breakdown in spatial construction: Evidence from eye fixations in children with Williams syndrome, *Cognitive Psychology* 2003; 46 : 260–301.
 71. Holloway ID, Ansari D. Mapping numerical magnitudes onto symbols : the numerical distance effect and individual differences in children's mathematics achievement, *Journal of Experimental Child Psychology* 2009; 103: 17-29.
 72. Hong D, Kent JS, Kesler, S. The cognitive profile of Turner syndrome, *Developmental Disabilities Research Reviews* 2009; 15: 270-278.
 73. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism, *Human Genetics* 1983; 64: 24-27.
 74. Howlin P, Davies M, Udwin O. Cognitive functioning in adults with Williams syndrome, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1998; 39: 183-189.
 75. Jacobs PA, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study, *Annals of Human Genetics* 1997; 61 : 471-483.
 76. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants, *Annals of Human Genetics* 1974; 37: 359-368.
 77. Jacobson C, Shearer J, Habel A, Kane F, Tsakanikos E, Kravariti E. Core neuropsychological characteristics of children and adolescents with 22q11.2 deletion, *Journal of Intellectual Disability Research* 2010; 54: 701-713.
 78. Jarrold C, Baddeley AD, Hewes AK, Phillips C. A longitudinal assessment of diverging verbal and non-verbal abilities in the Williams syndrome phenotype, *Cortex* 2001; 37: 423-31.
 79. Jarrold C, Baddeley AD, Hewes AK. Genetically dissociated components of working memory: evidence from Down's and Williams syndrome. *Neuropsychologia* 1999, 37, 637-651.
 80. Jones W, Bellugi U, Lai Z, Chiles M, Reilly J, Lincoln A. Hypersociability in Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2000; 12 Suppl. 1: 30–46.
 81. Kahneman D, Treisman A, Gibbs BJ. The reviewing of object-files: object specific integration of information, *Cognitive Psychology* 1992; 24:174-219.
 82. Kesler SR, Menon V, Reiss AL. Neurofunctional differences associated with arithmetic processing in Turner syndrome, *Cerebral Cortex* 2005; 16: 849–856.
 83. Kirk JW, Mazzocco MMM, Kover ST. Assessing executive dysfunction in girls with fragile X or Turner syndrome using the Contingency Naming Test (CNT), *Developmental Neuropsychology* 2005; 28: 755–777.
 84. Klein BP, Mervis CB. Contrasting patterns of cognitive abilities of 9-and 10-year-olds with Williams syndrome or Down syndrome, *Developmental Neuropsychology* 1999; 16 : 177-196.
 85. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes, *The Lancet* 2007; 370: 1443–52.
 86. Koontz KL, Berch DB. Identifying simple numerical stimuli: Processing inefficiencies exhibited by arithmetic learning disabled children, *Mathematical Cognition* 1996; 2:1-23.

87. Korenberg JR, Chen X-N, Hirota H, Lai Z, Bellugi U, Burian D et al. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome, *Journal of Cognitive Neuroscience* 2000; 12: 89-107.
88. Krajcsi A, Lukács A, Igács J, Racsmány M, Pléh C. Numerical abilities in Williams syndrome: dissociating the analogue magnitude system and verbal retrieval, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2009; 31: 439-46.
89. LaHood BJ, Bacon GE. Cognitive abilities of adolescent Turner's syndrome patients, *Journal of Adolescent Health Care* 1985; 6: 358-364.
90. Lajiness-O'Neill RR, Beaulieu I, Titus JB, Asamoah A, Bigler ED, Bawle EV, et al. Memory and learning in children with 22q11.2 deletion syndrome: Evidence for ventral and dorsal stream disruption?, *Child Neuropsychology* 2005; 11: 55-71.
91. Landerl K, Kölle C. Typical and atypical development of basic numerical skills in elementary school, *Journal of Experimental Child Psychology* 2009; 103: 546-65.
92. Landerl K, Bevan A, Butterworth B. Developmental dyscalculia and basic numerical capacities: A study of 8-9-year-old students, *Cognition* 2004; 93: 99-125.
93. Landerl K, Fussenegger B, Moll K, Willburger E. Dyslexia and dyscalculia: two learning disorders with different cognitive profiles, *Journal of Experimental Child Psychology* 2009; 103: 309-324.
94. Le Corre M, Carey S. One, two, three, four, nothing more: an investigation of the conceptual sources of the verbal counting principles, *Cognition* 2007; 105: 395-438.
95. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L). *Nature* 1961; 190 : 372-373.
96. Lyon MF. The quest for the X-inactivation centre, *Trends in genetics* 1991; 7: 69-70.
97. Majerus S, Glaser B, Van der Linden M, Eliez S. A multiple case study of verbal short-term memory in velo-cardio-facial syndrome, *Journal of Intellectual Disability Research* 2006 ; 50:457-469.
98. Majerus S, Poncelet M, Barisnikov K, Van der Linden M. Approche neuropsychologique du syndrome de Williams : Introduction générale et aspects langagiers. In : Poncelet M, Majerus S, Van der Linden M, eds. *Traité de neuropsychologie de l'enfant*. Marseille : Solal, 2009 : 525-548.
99. Marler JA, Elfenbein JL, Ryals BM, Urban Z, Netzloff ML. Sensorineural hearing loss in children and adults with Williams syndrome, *American Journal of Medical Genetics Part A* 2005; 138 : 318-327.
100. Marler JA, Sitcovsky JL, Mervis CB, Kistler DJ, Wightman, FL. Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams syndrome : Cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing, *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 2010; 154C: 249-65.
101. Mazzocco MMM, Hanich LB. Math achievement, numerical processing, and executive functions in girls with Turner syndrome: Do girls with Turner syndrome have math learning disability?, *Learning and Individual Differences* 2010; 20: 70-81.
102. Mazzocco MMM, Murphy MM, McCloskey M (2007). The Contribution of Syndrome Research to Understanding Mathematics Learning Disability: The Case of Fragile X and Turner syndromes. In : Mazzocco MMM, Berch D, eds. *Why is Math So Hard for Some Children? The Nature and Origin of Mathematical Learning Difficulties and Disabilities*. Baltimore, MD : Paul Brookes Publishing, 2007: 173-193.

103. Mazzocco MMM. A process approach to describing mathematics difficulties in girls with Turner syndrome, *Pediatrics* 1998; 102 (Supplement): 492-496.
104. Mazzocco MMM. Math learning disability and math LD subtypes: Evidence from studies of Turner syndrome, fragile X syndrome, and neurofibromatosis type 1, *Journal of Learning Disabilities* 2001; 34: 520—533.
105. Mazzocco MMM. The cognitive phenotype of Turner syndrome: Specific learning disabilities, *International Congress Series* 2006; 1298: 83-92.
106. McCauley E, Kay T, Ito J, Treder R. The Turner syndrome : Cognitive deficit, affective discrimination, and behavior problems, *Child Development* 1987; 58: 464-473.
107. McCloskey M, Caramazza A, Basili A. Cognitive mechanisms in number processing and calculation: Evidence from dyscalculia, *Brain Cognition* 1985; 4: 171-196.
108. McLean JF, Hitch GJ. Working memory impairments in children with specific arithmetic learning difficulties, *Journal of Experimental Child Psychology* 1999; 74: 240-260.
109. Mervis C, Morris CA, Bertrand J, Robinson BF. Williams syndrome: Findings from an integrated program of research. In : H. Tager-Flusberg H, ed. *Neurodevelopmental disorders: Contributions to a new framework from the cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press, 1999: 65-110.
110. Mervis CB, John AE. Cognitive and Behavioral characteristics of Children With Williams syndrome: Implications for Intervention Approaches, *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 2010; 154C: 229–248.
111. Mervis CB, Robinson BF, Bertrand J, Morris CA, Klein-Tasman BP, Armstrong SC. The Williams syndrome cognitive profile, *Brain and Cognition* 2000; 44: 604-628.
112. Mix KS, Huttenlocher J, Levine S. Multiple cues for quantification in infancy: is number one of them?, *Psychological Bulletin* 2002; 128: 278-294.
113. Mobbs D, Eckert MA, Menon V, Mills D, Korenberg J, Galaburda AM, et al. Reduced parietal and visual cortical activation during global processing in Williams syndrome, *Developmental Medicine Child Neurology* 2007, 49: 433–438.
114. Molko, N, Cachia, A, Riviere, D, Mangin, J-F, Bruandet, M, Le Bihan, D, et al. Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin, *Neuron* 2003; 40: 847-58.
115. Morris CA, Thomas IT, Greenberg F. Williams syndrome: Autosomal dominant inheritance, *American Journal of Medical Genetics* 1993, 47: 478–481.
116. Morris CA. Introduction : Williams syndrome, *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 2010; 154C: 203–208.
117. Moss EM, Batshaw ML, Solot C, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern, *Journal of Pediatrics* 1999; 134: 193–198.
118. Mullaney R, Murphy D. Turner syndrome : Neuroimaging findings : structural and functional, *Developmental Disabilities Research Reviews* 2009; 15: 279-283.
119. Mundy E, Gilmore CK. Children's mapping between symbolic and non-symbolic representation of number, *Journal of Experimental Child Psychology* 2009; 103: 490-502.

120. Murphy MB, Greenberg F, Wilson G, Hughes M, DiLiberti J. Williams syndrome in twins, *American Journal of Medical Genetics* 1990; 37: 97–99.
121. Murphy MM, Mazzocco MMM, Gerner G, Henry AE. Mathematics learning disability in girls with Turner syndrome or fragile X syndrome, *Brain and Cognition* 2006; 61: 195–210.
122. Murphy MM, Mazzocco MMM. Mathematics learning disability in girls with fragile X or Turner syndrome during late elementary school, *Journal of Learning Disabilities* 2008; 41: 29–46.
123. Nichols S, Jones W, Roman MJ, Wulfeck B, Delis DC, Reilly J, et al. Mechanisms of verbal memory impairment in four neurodevelopmental disorders, *Brain and Language* 2004; 88: 180–89.
124. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark, *Human Genetics* 1991; 87: 81–83.
125. Niklasson L, Gillberg C. The neuropsychology of 22q11 deletion syndrome: A neuropsychiatric study of 100 individuals, *Research in Developmental Disabilities* 2010; 31: 185–194.
126. Noël M-P, Seron X, Trovarelli F. Working memory as a predictor of addition skills and addition strategies in children, *Current Psychology of Cognition* 2004; 22: 3–25.
127. Noël M-P. Finger gnosis: a predictor of numerical abilities in children?, *Child Neuropsychology* 2005; 11: 413–430.
128. O'Hearn K, Luna B. Mathematical skills in Williams syndrome: insight into the importance of underlying representations, *Developmental Disabilities Research Reviews* 2009; 15: 11–20.
129. O'Hearn K, Landau B, Hoffman, JE. Multiple object-tracking in people with Williams syndrome and in normally developing children, *Psychological Science* 2005; 16: 905–912.
130. O'Hearn K, Landau B. Mathematical skill in individual with Williams syndrome : Evidence from a standardized mathematics battery, *Brain Cognition* 2007; 64: 238–246.
131. Passolunghi MC, Siegel LS. Working memory and access to numerical information in children with disability in mathematics, *Journal of Experimental Child Psychology* 2004; 88: 348–367.
132. Paterson SJ, Brown JH, Gsödl MK, Johnson MH, Karmiloff-Smith A. Cognitive modularity and genetic disorders, *Science* 1999; 286: 2355–2358.
133. Paterson SJ, Girelli L, Butterworth B, Karmiloff-Smith A. Are numerical impairments syndrome specific? Evidence from Williams syndrome and Down's syndrome, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2006; 47: 190–204.
134. Pennington BF, Bender B, Puck M, Salbenblatt J, Robinson A. Learning disabilities in children with sex chromosome anomalies, *Child Development* 1982; 53: 1182–1192.
135. Pennington BF, Heaton RK, Karzmark P, Pendleton MG, Lehman R, Shucard, DW. The neuropsychological phenotype in Turner syndrome, *Cortex* 1985 ; 21 : 391–404.
136. Pesenti M, Rousselle L. Les procédures de quantification chez l'enfant. In : Van Hout A, Meljac C, Fischer J-P, eds. *Troubles du calcul et dyscalculies chez l'enfant*. Paris: Masson, 2005: 91–108.
137. Petrill SA, Plomin R. Quantitative genetics and mathematical abilities/disabilities. In : Berch DB, Mazzocco MMM, eds. *Why is math so hard for some children? The nature and origins of mathematical learning difficulties and disabilities*. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing Co, 2007:307–322.
138. Piazza M, Facoetti A, Trussardi AN, Berteletti I, Conte S, Lucangeli D, et al. Developmental trajectory of number acuity reveals a severe impairment in developmental dyscalculia, *Cognition* 2010; 116, 33–41.

139. Reiss AL, Eliez S, Schmitt JE, Straus E, Lai Z, Jones W, et al. IV. Neuroanatomy of Williams syndrome: a high-resolution MRI study, *Journal of Cognitive Neuroscience* 2000; 12: 65-73.
140. Robinson, CS, Menchetti, BM, Torgesen, JK. Toward a two-factor theory of one type of mathematics disabilities, *Learning Disabilities Research and Practice* 2002; 17: 81-89.
141. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler GB. Use of oestrogen in young girls with Turner syndrome : Effects on memory, *Neurology* 2000; 54: 164-170.
142. Ross JL, Zinn, A. Turner syndrome : Potential hormonal and genetic influences on the neurocognitive profile. In Tager-Flusberg H, ed. *Neurodevelopmental Disorders*. Cambridge, MA : MIT Press, 1999 : 251-268.
143. Rourke BP, Conway JA. Disabilities of arithmetic and mathematical reasoning: Perspective from neurology and neuropsychology, *Journal of Learning Disabilities* 1997; 30: 34-46.
144. Rourke, BP. Arithmetic disabilities, specific and otherwise: A neuropsychological perspective, *Journal of Learning Disabilities* 1993; 26: 214-226.
145. Rousselle L, Noël M-P. Basic numerical skills in children with mathematics learning disabilities: A comparison of symbolic versus nonsymbolic number magnitude processing, *Cognition* 2007; 102: 361-395.
146. Rousselle L, Palmers E, Noël M-P. Magnitude comparison in preschoolers: what counts? Influence of perceptual variables, *Journal of Experimental Child Psychology* 2004; 87: 57-84.
147. Rovet J, Buchanan L. Turner syndrome: a cognitive neuroscience approach. In : Tager-Flusberg H, ed. *Neurodevelopmental Disorders*. Cambridge, MA : The MIT Press, 1999: 223-250.
148. Rovet J, Szekely C, Hockenberry, M. Specific arithmetic deficits in children with Turner syndrome, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1994; 16: 820-839.
149. Rovet JF, Netley C. Processing deficit in Turner syndrome, *Developmental Psychology* 1982; 18: 77-94.
150. Rovet JF. The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome, *Journal of Learning Disabilities* 1993; 26: 333-341.
151. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Siedel H et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study, *Journal of Medical Genetics* 1997; 34 : 798-804.
152. Schleifer P, Landerl K. Subitizing and counting in typical and atypical development, *Developmental Science* 2010; sous presse.
153. Schmitt JE, Watts K, Eliez S, Bellugi U, Galaburda AM, Reiss AL. Increased gyrification in Williams syndrome: evidence using 3D MRI methods, *Developmental Medicine and Child Neurology* 2002; 44: 292-5.
154. Schneider-Gadicke A, Beer-Romero P, Brown LG, Nussbaum R, Page DC. ZFX has a gene structure similar to ZFY, the putative human sex determinant, and escapes X inactivation, *Cell* 1989; 57: 1247-1258.
155. Searcy YM, Lincoln AJ, Rose FE, Klima ES, Bavar N. The relationship between age and IQ in adults with Williams syndrome, *American Journal of Mental Retardation* 2004; 109 : 231-236.
156. Shaffer JW. A specific cognitive deficit observed in gonadal aplasia (Turner syndrome), *Journal of Clinical Psychology* 1962; 18 : 403-406.

157. Shalev RS, Manor O, Kerem, B et al. Developmental dyscalculia is a familial learning disability, *Journal of Learning Disabilities* 2001; 34: 59-65.
158. Shalev RS. Prevalence of developmental dyscalculia. In : Berch DB, Mazzocco MMM, eds. *Why is math so hard for some children? The nature and origins of mathematical learning difficulties and disabilities*. Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing Co, 2007: 49–60.
159. Shprintzen RJ, Golding-Kushner KJ, eds. *Velo-cardio-facial Syndrome: Volume 1*. San Diego : Plural Publishing; 2008.
160. Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrome: 30 years of study, *Developmental Disability Research Review* 2008; 14: 3–10.
161. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2000; 6:142–147.
162. Simon TJ, Bearden CE, McDonald-McGinn D, Zackai E. Visuospatial and numerical cognitive deficits in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome, *Cortex* 2005; 41: 145-155.
163. Simon TJ, Bearden CE, Moss EM, McDonald-McGinn D, Zackai E, Wang PP. Cognitive development in VCFS, *Progress in Pediatric Cardiology* 2002 ; 15 : 109–117.
164. Simon, TJ, Bish JP, Bearden CE, Ferrante S, Ding L, Nguyen V, et al. A multi-level analysis of cognitive dysfunction and psychopathology associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome in children, *Development and Psychopathology* 2005; 17: 753-784.
165. Simon, TJ, Takarae, Y, DeBoer, TL, McDonald-McGinn, DM, Zackai, EH, Ross, JL. Overlapping numerical cognition impairments in children with chromosome 22q11.2 deletion or Turner syndromes, *Neuropsychologia* 2008; 46: 82-94.
166. Simon, TJ. A new account of the neurocognitive foundations of impairments in space, time and number processing in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome, *Developmental Disabilities Research Reviews* 2008; 14: 52-58.
167. Skuse DH, James RS, Bishop DV, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function, *Nature* 1997; 387: 705-708.
168. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Daniels S, Khuri J, Taylor L, Blundell, M et al. Neuropsychological characteristics of children with the 22q11 deletion syndrome: a descriptive analysis, *Child Neuropsychology* 2005; 11: 39–53.
169. Solot CB, Knightly C, Handler SD, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Moss M, Wang P, et al. Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome, *Journal of Communication Disorders* 2000 ; 33 : 187–204.
170. Stanescu-Cosson R, Pinel P, van De Moortele PF, Le Bihan D, Cohen L, Dehaene S. Understanding dissociations in dyscalculia: a brain imaging study of the impact of number size on the cerebral networks for exact and approximate calculation, *Brain* 2000;123: 2240–2255.
171. Stiles J. Drawing Abilities in Williams Syndrome: A Case Study, *Developmental Neuropsychology* 2000; 18: 213–235.
172. Stromme P, Bjornstad PJ, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome, *Journal of Child Neurology* 2002; 17: 269-271.

173. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Eyskens B, Dumoulin M, Gewillig M, Fryns JP. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: A study of 37 children and adolescents with VCFS, *Journal of Medical Genetics* 1997; 34:453–458.
174. Swillen A, Devriendt K, Vantrappen G, Vogels A, Rommel N, Fryns J-P et al. Familial deletions of chromosome 22q11: The Leuven experience, *American Journal of Medical Genetics* 1998; 80:531–532.
175. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, Maes B, Ghesquière P, Devriendt K, et al. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): Evidence for a nonverbal learning disability?, *Child Neuropsychology* 1999; 5: 230–241.
176. Tassabehji M. Williams-Beuren Syndrome: a challenge for genotype–phenotype correlations. *Human Molecular Genetics* 2003; 12 : R229–R237.
177. Temple CM, Carney RA, Mullarkey S. Frontal lobe function and executive skills in children with Turner's syndrome, *Developmental Neuropsychology* 1996; 12: 343-363.
178. Temple CM, Carney RA. Intellectual functioning of children with Turner syndrome: a comparison of behavioural phenotypes, *Developmental Medicine and Child Neurology* 1993; 35: 691-698.
179. Temple CM, Carney RA. Pattern of spatial functioning in Turner's syndrome, *Cortex* 1995; 31: 109-118.
180. Temple CM, Carney RA. Reading skills in children with Turner's syndrome: an analysis of hyperlexia, *Cortex* 1996; 32: 335–345.
181. Temple CM, Mariott AJ. Arithmetical ability and disability in Turner's syndrome : A cognitive neuropsychological analysis, *Developmental Neuropsychology* 1998; 14: 47-67.
182. Temple CM. Oral fluency and narrative production in children with Turner's syndrome, *Neuropsychologia* 2002; 40: 1419–1427.
183. Thibaut JP, Fayasse M. Approche neuropsychologique du syndrome de Williams : aspects visuo-spatiaux. In : Poncet M, Majerus S, Van der Linden M, eds. *Traité de neuropsychologie de l'enfant*. Marseille : Solal, 2009 : 549-568.
184. Thompson PM, Lee AD, Dutton RA, Geaga JA, Hayashi KM, Eckert MA, et al. Abnormal cortical complexity and thickness profiles mapped in Williams syndrome, *Journal of Neuroscience* 2005; 25: 4146-58.
185. Trick LM, Pylyshyn ZW. Why are small and large numbers enumerated differently? A limited-capacity preattentive stage in vision, *Psychological Review* 1994; 101: 80-102.
186. Udwin O, Davies M, Howlin P. A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment in Williams syndrome, *Developmental Medicine and Child Neurology* 1996; 38: 1020-29.
187. Van Aken K, Caeyenberghs K, Smits-Engelsman B, Swillen A. The Motor Profile of primary School-Age Children with a 22q11.2 Deletion Syndrome (22q11.2DS) and an Age- and IQ-Matched Control Group, *Child Neuropsychology* 2009 ; 15: 532–542.
188. Van Herwegen J, Ansari D, Xu F, Karmiloff-Smith. A. Small and large number processing in infants and toddlers with Williams syndrome, *Developmental Science* 2008; 11: 637-343.
189. Vantrappen G, Devriendt K, Swillen A, Rommel N, Vogels A, Eyskens B et al. Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. The Leuven experience, *Genetic Counseling* 1999; 10: 3-9.

190. Verguts T, Fias W. Representation of Number in Animals and Humans: A Neural Model, *Journal of Cognitive Neuroscience* 2004; 16: 1493-1504.
191. Vicari S, Brizzolara D, Carlesimo G, Pezzini G, Volterra V. Memory abilities in children with Williams syndrome, *Cortex* 1996; 32: 502-514.
192. Vicari S, Carlesimo G, Brizzolara D, Pezzini G. Short-term memory in children with Williams syndrome: A reduced contribution of lexical-semantic knowledge to word span, *Neuropsychologia* 1996; 34: 919-925.
193. Volterra V, Longobardi E, Pezzini G, Vicari S, Antenore C. Visuo-spatial and linguistic abilities in a twin with Williams syndrome, *Journal of Intellectual Disability Research* 1999, 43: 294–305.
194. von Aster MG, Shalev RS. Number development and developmental dyscalculia, *Developmental Medicine and Child Neurology* 2007; 49: 868-873.
195. von Aster MG. Developmental cognitive neuropsychology of number processing and calculation: Varieties of developmental dyscalculia, *European Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 9: 41-57.
196. Wang PP, Bellugi U. Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual-spatial short-term memory, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1994; 16: 317–322.
197. Wang PP, Doherty S, Rourke SB, Bellugi U. Unique profile of visuo-perceptual skills in a genetic syndrome, *Brain and Cognition* 1995; 29: 54–65.
198. Wang PP, Woodin MF, Kreps-Falk R, Moss EM. Research on behavioral phenotypes: Velocardiofacial syndrome (22q11.2). *Developmental Medicine Child Neurology* 2000; 42: 422–427.
199. Wilson AJ, Dehaene S. Number sense and developmental dyscalculia. In : Coch D, Dawson G, Fischer K, eds. *Human behavior, learning, and the developing brain: Atypical development (2nd ed.)*. New York: Guilford Press, 2007: 212-237.
200. Woodin M, Wang PP, Aleman D, McDonald-McGinn D, Zackai E, Moss E. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion, *Genetics in Medicine* 2001; 3: 34–39.
201. Xu F, Spelke ES. Large number discrimination in 6-month-old infants, *Cognition* 2000; 74: B1-B11.
202. Zago L, Pesenti M, Mellet E, Crivello F, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Neural correlates of simple and complex mental calculation, *NeuroImage* 2001; 13: 314–327.
203. Zago L, Petit L, Turbelin M-R, Andersson F, Vigneau M, Tzourio-Mazoyer N. How verbal and spatial manipulation networks contribute to calculation: An fMRI study, *Neuropsychologia* 2008; 46: 2403–2414.