

Ontogénèse, environnement pré- et post-natal et troubles d'apprentissage

Michel Habib¹, Kimberly Giraud², Catherine Liégeois-Chauvel²

¹Service de Neurologie Pédiatrique
CHU Timone-Enfants
13385 Marseille cedex 5
et INCM, CNRS, Marseille
e-mail : rnp@univ-aix.fr

² INSERM EMI-U 9926, Faculté de Médecine, Marseille

correspondance : premier auteur

La neuropsychologie du développement, une discipline jeune qui prend une importance croissante actuellement, est née, voici une vingtaine d'années, de la confrontation des idées et modèles issus de la neuropsychologie de l'adulte avec l'observation des syndromes provoqués par les affections neuro-développementales. Parmi ces dernières, une place de choix fut d'entrée de jeu réservée à un ensemble de difficultés spécifiques touchant des secteurs variables des fonctions cognitives et regroupées sous le concept nord-américain de « learning disorders », en français « troubles d'apprentissage ». Un des tout premiers neurologues à s'être penchés sur ce domaine jusqu'alors volontiers réservé au secteur de l'éducation, fut Norman Geschwind, l'un des fondateurs de la neuropsychologie moderne. Geschwind voyait en effet dans la dyslexie et les autres troubles d'apprentissage un modèle de choix pour aborder certaines énigmes du cerveau humain, telles que la latéralisation du langage ou encore le rôle de l'inné et de l'acquis. Proposant une audacieuse hypothèse apte à rendre compte d'un certain nombre de faits cliniques jusqu'alors inexplicables, Geschwind posait ainsi les fondements de la neuropsychologie du développement.

Geschwind et la théorie triadique des troubles d'apprentissage.

Avec son collègue immunologiste Peter Behan, Geschwind avait remarqué que les enfants et adultes souffrant de troubles d'apprentissage avaient également plusieurs particularités aptes à fournir, par leur coïncidence, des pistes explicatives pour comprendre la nature de ces troubles (figure 1). La première de ces constatations concernait le lien, plus intuitif que statistiquement établi, entre dyslexie et troubles de la latéralité : de longue date en effet, avait été proposée l'idée que les dyslexiques, volontiers gauchers ou ambidextres, souffraient d'une latéralisation incomplète des fonctions habituellement latéralisées à l'hémisphère gauche, à savoir le contrôle moteur de la main préférée (manualité) et le contrôle des fonctions du langage. Cette latéralisation incomplète pourrait être la cause des difficultés que rencontrent ces individus dans le développement du langage et ultérieurement dans l'apprentissage de la lecture, en particulier. Geschwind considérait que cette latéralisation incomplète ou imparfaite se manifestait dans une caractéristique du cerveau humain, que lui-même avait particulièrement étudiée lors d'investigations anatomiques antérieures, l'asymétrie de la région corticale du langage. Plus précisément, il existe sur la face supérieure du lobe temporal humain, enfouie dans la profondeur de la scissure sylvienne qui le cache à la vue de l'examineur, une zone triangulaire de cortex dénommée planum temporale, en raison de son caractère lisse et plane, qui a la caractéristique d'être notablement asymétrique, le plus souvent plus développée sur l'hémisphère gauche du cerveau que sur le droit. Si, comme le pensait Geschwind, cette caractéristique du cerveau humain constitue, d'une manière ou d'une autre, le substrat anatomique de la dominance de l'hémisphère gauche pour le langage, alors l'étude de cette région chez les sujets dyslexiques pouvait fournir un modèle idéal pour comprendre les mécanismes de la latéralisation.

Insérer par ici figure 1

Une deuxième particularité des sujets dyslexiques (et du reste des gauchers en général) est la présence, chez eux, mais aussi dans leur famille proche, de maladies dites immunes, c'est-à-dire faisant intervenir dans leur pathogénie un mécanisme attribuable à un développement déviant du système immunologique, en particulier le groupe des maladies atopiques : asthme, eczéma, rhume des foins, etc Il ne s'agit évidemment que d'un fait statistique, et encore non retrouvé dans toutes les études (voir Bryden et al., 1994 pour une étude critique de la littérature), mais apte à donner des indications précieuses si on considère que toute co-occurrence de conditions apparemment sans relation entre elles a nécessairement une signification qu'il est potentiellement utile de rechercher. Or, une caractéristique commune à ces conditions : latéralisation anormale, dyslexie, maladies immunes, est d'être en grande partie déterminées par des facteurs génétiques, qui sont loin d'être complètement élucidés, mais du moins sont fortement suspectés, ne serait-ce que par leur forte incidence familiale. Il a même été suspecté que le gène HLA, qui contrôle entre autres la production de cellules immuno-compétentes, soit concerné, dans la mesure où il est proche de régions du chromosome 6 qui ont été impliquées par les études génétiques comme des sites candidats pour certaines dyslexies (voir revue par Fisher & DeFries, 2002). Une autre caractéristique commune à diverses de ces affections, c'est de toucher inégalement les personnes de sexe

masculin et féminin. Bien que, lorsque ce facteur existe, il soit plus fréquemment dans le sens d'une prépondérance masculine pour la dyslexie (Rutter et al., 2004), et féminine pour les affections immunes, il n'en reste pas moins qu'un biais de ce type, quelle que soit sa direction, implique fortement l'intervention d'un autre type de facteur, qui soit lié au sexe. Le meilleur candidat à cet égard est probablement la *testostérone*, hormone liée au sexe masculin, mais présente chez le fœtus comme chez la mère dans des taux qui peuvent varier, et donc influencer dans un sens ou un autre la croissance neurale. Le rôle bien connu de modulateur de cette hormone sur l'établissement de la latéralisation chez le rongeur (tableau I) renforce la vraisemblance de son implication dans la genèse de ces constatations (Diamond, 1991; Wisniewski, 1998).

Rats mâles	Rats femelles
<ul style="list-style-type: none"> • Cortex cerebral droit plus épais que le gauche (aires 48/49) • Comptages cellulaires plus élevés à droite • Plus de récepteurs aux oestrogènes dans le cortex neonatal gauche • Testectomie au 1er jour post-natal renverse la latéralité 	<ul style="list-style-type: none"> • Cortex cerebral gauche plus épais que le droit (aires 45/63) • Comptages cellulaires plus élevés à gauche • Plus de récepteurs aux oestrogènes dans le cortex neonatal droit • Après ovariectomie à la naissance, réduction de la prédominance gauche (aires 2/7)

Tableau I : Modulation de la latéralisation cérébrale par les hormones sexuelles

La théorie de la testostérone

Ainsi est née la théorie de la testostérone, proposée par Geschwind et Behan (1982) : un excès de testostérone pendant la maturation précoce du cerveau, soit d'origine fœtale, soit d'origine maternelle, est capable de ralentir de façon asymétrique le développement des aires temporales du langage, par exemple en freinant la formation du planum temporal gauche. En même temps, le système immunitaire, dont le développement est aussi en partie modifiable par l'ambiance hormonale précoce, pourrait s'en trouver également altéré dans sa mise en place et provoquer des affections ou des prédispositions auto-immunes.

Ainsi, on voit très bien déjà une certaine ambiguïté dans cette théorie, qui mêle facteurs génétiques et hormonaux. En fait, Geschwind sous-entendait la possibilité que les deux types de facteurs soient intimement liés, les facteurs génétiques pouvant déterminer un degré de sensibilité individuelle à l'effet des hormones, et à l'inverse, ce dernier pouvant éventuellement influencer ou moduler une prédisposition hormonale. Par exemple, Geschwind proposait un scénario intéressant pour rendre compte de la répartition très spéciale et très fixe des droitiers et des gauchers dans toutes les sociétés (hormis d'indéniables variations culturelles, bien entendu) : la majorité de la population posséderait une tendance génétiquement déterminée à l'attraction vers l'hémisphère gauche de la dominance manuelle comme de celle du langage, un peu comme dans la fameuse théorie Right-Shift de Marian Annett (voir Annett, 2002). Mais contrairement à cette dernière qui rendait compte d'un pourcentage fixe de gauchers par la présence ou non, chez les individus, du gène right shift sous une forme uni ou dizygote (c'est-à-dire possédant un ou deux allèles du gène), Geschwind, pour sa part, suspectait l'universalité de la tendance génétique au biais vers l'hémisphère gauche, mais l'intervention de la testostérone, qui freinerait le développement des aires du langage du côté gauche, pour limiter en quelque sorte l'expression de cette tendance chez une minorité de la population (Geschwind & Galaburda, 1987).

La contribution de Galaburda

Dès ses premiers travaux en collaboration avec Geschwind, puis ensuite après la mort de ce dernier, son élève Galaburda a fait figure de légataire de l'héritage de Geschwind. Dans un

premier temps, Geschwind lui avait confié la tâche de tester la partie du modèle concernant le cerveau du dyslexique. Dans un travail qui fait depuis lors figure de précurseur des théories modernes de la dyslexie, Galaburda et ses collaborateurs (1979, 1985) ont pu montrer, au terme d'une analyse méticuleuse de 5 cerveaux de sujets ayant souffert de dyslexie durant leur enfance, l'existence de modifications anatomiques encore aujourd'hui considérées comme prototypiques : une absence d'asymétrie de la région du planum temporal, qui serait liée à une taille trop vaste du planum droit (voir ci-dessous la discussion de ce point) et la présence, à l'analyse microscopique de l'hémisphère gauche de ces cerveaux, de micro-malformations focales dénommées ectopies et dysplasies, ayant en commun de suggérer un défaut de maturation corticale concernant la phase de migration des neurones de leur position péri-ventriculaire à leur situation corticale finale. Cette phase pouvant être datée, d'après ce que l'on sait des étapes de la formation du cortex chez l'animal, autour de la 20^e semaine de gestation chez l'homme. La distribution non aléatoire de ces foyers de dysplasie laissait en outre penser que leur survenue n'est pas étrangère à l'anomalie linguistique qui caractérise l'apprentissage chez le dyslexique, d'abord sur le langage oral, puis le langage écrit. A cet égard, il est souvent souligné que les sujets dont les cerveaux ont été analysés par Galaburda pouvaient tout aussi bien être qualifiés de dysphasiques que de dyslexiques, en accord avec la conception anglo-saxonne de « Specific Language Impairment (SLI) ».

Depuis la disparition de Geschwind, les travaux de Galaburda dans ce domaine ont été largement orientés sur l'étude de modèles animaux, en particulier selon deux types d'approches : (1) l'étude de l'effet de lésions physiques, chimiques ou caloriques, sur le développement du cerveau de rongeurs et l'analyse des modifications fonctionnelles observables chez ces animaux une fois adultes et (2) l'analyse comparée de souches d'animaux présentant spontanément, et donc génétiquement, des anomalies de migration neuronale, avec éventuellement des comportements d'apprentissage évoquant un défaut d'acquisition, en particulier dans le domaine de la perception auditive. Par exemple (Galaburda et al., 2001) une lésion de freezing de la surface corticale chez le rat à J1 post-natal (correspondant à la fin de la période migratoire), est suivie de deux conséquences : d'une part la survenue, une fois l'animal arrivé à l'âge adulte, de malformations complexes évoquant les dysplasies humaines, et d'autre part une modification comportementale avec trouble de la discrimination temporelle des sons (Fitch et al., 1994). Concernant le modèle génétique, au moins deux souches de souris (NZB et NXSM), par ailleurs connues pour développer de manière spontanée des affections autoimmunes présentent à la naissance des anomalies corticales évoquant fortement les ectopies humaines et sont par ailleurs déficitaires dans des épreuves d'apprentissage spatio-moteur (Denenberg et al., 1991 ; Boehm et al., 1996, Jenner et al., 2000).

Une particularité intéressante de ces modèles est que certains effets ne sont présents que chez l'animal mâle et peuvent apparaître chez la femelle si celle-ci reçoit un traitement par testostérone lors d'une période critique de développement. Plus précisément, les souris mâles et femelles développent des ectopies lésionnelles, mais seules les mâles présentent les déficits de perception auditive rapide décrits ci-dessus. C'est du reste seulement chez le mâle que la même équipe (Herman et al., 1997) a pu retrouver des anomalies sous corticales au niveau du thalamus, plus précisément le corps genouillé latéral, noyau relais des voies auditives, possiblement en rapport avec les déficits comportementaux auditifs. Un traitement par testostérone de la souris gestante lors de la période prénatale est suffisant pour provoquer les anomalies thalamiques sur le fœtus femelle (Rosen et al., 1999). Mais il faut bien reconnaître que, globalement, les travaux de Galaburda apportent relativement peu d'arguments en faveur de la partie la plus originale de l'idée de Geschwind, à savoir l'intervention possible de facteurs pré-natals, en particulier hormonaux, sur les événements menant à l'asymétrie ou la non asymétrie du cerveau. Comme nous le verrons plus loin, la seule étude ayant testé directement cette partie de l'hypothèse est venue d'une autre équipe nord-américaine (Grimshaw et al., 1994) et n'a pas été prise en considération à sa juste valeur.

Le mythe du planum temporal : croyances et certitudes

L'un des défauts majeurs souvent relevés du travail anatomique princeps de Galaburda est l'écart, bien involontaire de la part de ses auteurs, entre son haut niveau de citation, pratiquement cité à chaque fois que l'on aborde la question des bases neurologiques de la dyslexie, et son niveau très faible voire nul de reproductibilité et donc de réfutabilité. Le

degré de spécialisation du travail neuropathologique initial de Galaburda rend en effet peu concevable qu'une autre équipe se replace dans les mêmes conditions de recherche de spécimens anatomiques et de minutie dans le protocole d'analyse des cerveaux pour prétendre retrouver des lésions équivalentes, ou, ce qui serait sans doute encore plus difficile à réaliser, affirmer leur absence d'un cerveau pourtant appartenant avec certitude à un dyslexique. De fait, on peut aujourd'hui remettre sérieusement en doute la validité de ces constatations princeps : si les 5 cerveaux analysés en 1985 ont une absence d'asymétrie du planum, on sait depuis lors que cette asymétrie ne peut plus être considérée comme caractéristique du cerveau dyslexique. En effet, l'introduction de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis d'analyser, avec au moins autant de précision que le travail macroscopique de Galaburda, l'asymétrie du planum sur à présent plusieurs centaines de cerveaux de dyslexiques, et de démontrer que l'absence d'asymétrie est loin d'être la règle chez le dyslexique. Au contraire, la majorité des travaux ne retrouvent pas cet effet, et certains le retrouvent même inversé, soit une asymétrie encore plus marquée que dans le groupe témoin (Leonard et al., 2001). Christina Leonard par exemple, dans ses nombreuses études sur le sujet, retrouve des anomalies principalement sur le cortex auditif qui est parfois l'objet d'une gyrification anormale, mais pas de diminution relative du planum gauche. D'autres enfin, ont retrouvé une asymétrie anormale plutôt dans la région pariétale ou frontale, éventuellement en relation avec le degré de sévérité de la dyslexie, mais rien de tel au niveau du planum (Robichon et al., 2000; Eckert et al., 2003).

Insérer par ici figure 2

Un autre démenti apporté par l'IRM aux observations de Galaburda concerne un postulat qui a longtemps déterminé une partie des réflexions de la communauté scientifique en terme de développement cérébral. En 1987, soit 3 ans après la mort de Geschwind, Galaburda et ses collaborateurs ont repris le matériel que ce dernier avait utilisé dans son travail antérieur sur le planum temporal, et raisonné sur le fait que, de manière générale, l'absence d'asymétrie d'une zone habituellement asymétrique sur un cerveau pouvait être liée soit au fait que le côté droit est anormalement développé, soit que le gauche est anormalement réduit, soit une combinaison des deux mécanismes (figure 2). Par un calcul de corrélation, sur 100 photographies de cerveau, Galaburda et al. (1987) montrent que pour ce qui concerne le planum temporal, c'est le premier cas de figure qui est valide : c'est donc la taille du planum droit qui déterminerait la présence ou l'absence d'asymétrie, ce qui va à l'évidence à l'encontre de l'hypothèse initiale de Geschwind qui supposait que la testostérone puisse agir spécifiquement sur le développement des aires corticales du côté gauche, et non du droit. C'est pourtant ce qui a été confirmé par plusieurs travaux en IRM, montrant que c'est la taille du planum gauche, plutôt que l'asymétrie relative entre les deux plans, qui est prédictive de la latéralisation fonctionnelle du langage (Josse et al., 2003). Du reste, un article récent de Mazoyer et Tzourio-Mazoyer (2004) démontrent de façon convaincante que l'observation du caractère déterminant du planum droit est en fait un artéfact mathématique, car il était obtenu à partir d'une corrélation entre l'indice d'asymétrie et la taille du planum (figure 2). Or il apparaît que lorsqu'on calcule de la sorte, en mesurant la corrélation entre un indice d'asymétrie et la taille de chacune des deux structures, on obtient nécessairement une corrélation positive entre l'indice et la plus petite des deux structures!

Le corps calleux : une fenêtre ouverte sur le développement cérébral

L'une des structures qui ont été le plus étudiées en neurosciences du développement est sans doute le corps calleux. A cela plusieurs raisons : la première, et sans doute la plus importante, est que les mécanismes de la latéralisation hémisphérique restent une des grandes énigmes des neurosciences et que l'analyse fonctionnelle et/ou anatomique du corps calleux peut permettre de contribuer à résoudre cette énigme. Une autre raison est que le corps calleux est une structure dont le rôle fonctionnel a été largement étudié et dont l'abord morphométrique est particulièrement aisé depuis l'introduction de l'IRM qui en donne une image fidèle et aisément mesurable. Les premières études systématiques modernes de l'anatomie du corps calleux furent celles de Sandra Witelson, au Canada, qui la première démontra, sur des spécimens anatomiques, un effet de la préférence manuelle sur la taille du corps calleux

(Witelson, 1985, 1989). Cette constatation fut par la suite assez clairement confirmée (Habib et al., 1991), malgré quelques évidences contraires (Steinmetz et al., 1992), et mise en relation avec une autre constatation importante : la différence de morphologie calleuse selon le sexe. Plus précisément, plusieurs travaux ont retrouvé une interaction significative entre les deux variables (manualité et sexe), dans le sens d'une moindre taille chez les femmes droitères, et une plus forte taille chez les hommes gauchers (figure 3). Une étude récente utilisant l'IRM en tenseur de diffusion (Westerhausen et al., in press), n'a pas retrouvé cette interaction, mais retrouve une plus grande anisotropie (traduisant l'inhomogénéité d'orientation des fibres) chez les droitiers et les sujets de sexe masculin. Globalement, et malgré quelques évidences contraires (Bermudez & Zattore, 2001), le résultat le plus fréquemment retrouvé est la présence d'un corps calleux plus vaste dans le sexe masculin, même après correction pour l'âge et le volume cérébral (Sullivan et al., 2001). Enfin, ces différences semblent déjà présentes chez le fœtus, comme l'a montré une étude d'échographie chez des fœtus d'âge croissant (Achiron et al., 2001). Confirmant certaines études initiales (Delacoste et al., 1986), les études chez le fœtus concluent à une aire postérieure (splénium) plus vaste dans le sexe féminin (Hwang et al., 2004).

Insérer par ici figure 3

Un autre intérêt d'étudier le corps calleux, dans ce contexte, est le fait que chez l'animal comme chez l'homme, sa taille a été démontrée comme dépendante en partie de facteurs hormonaux survenant à une période critique de la maturation cérébrale (Clarke et al., 1989; Fitch et al., 1990, 1991). Toutefois, les études chez le rongeur ne sont elles-mêmes pas toutes concluantes et montrent de toute manière une influence concomitante d'un environnement enrichi ou appauvri sur les différences liées au sexe (Berrebi et al., 1988; Juraska & Kopcik, 1988).

Mais la démonstration la plus frappante, même si elle n'est pas la plus convaincante, d'un effet des hormones sexuelles sur le corps calleux provient de l'étude de Moffat et al. (1997). Ces auteurs ont mesuré les taux de testostérone salivaire chez 68 jeunes adultes droitiers de sexe masculin et retrouvé une corrélation significative entre ces taux et la surface du corps calleux, obtenue chez ces mêmes individus par mesure sur la coupe sagittale médiane en IRM. Cette corrélation n'était significative que pour la partie postérieure moyenne du corps calleux, une constatation que les auteurs interprètent comme un effet modulateur de la testostérone sur la myélinisation de cette partie du corps calleux, elle-même la plus souvent retrouvée sexe-dépendante dans les études morphométriques citées plus haut et illustrées sur la figure 3. Enfin, la gaine de myéline serait sujette à une modulation par les hormones stéroïdiennes jusqu'à un âge avancé dans l'adolescence, puisque le corps calleux continue sa croissance jusqu'au delà de la deuxième décennie.

La théorie de la testostérone et ses détracteurs

La théorie de Geschwind a été très vivement contestée, contestation qui culmina en 1994 lors de la publication d'un numéro spécial de la revue *Brain & Cognition*: ce numéro débutant par une revue exhaustive de Bryden et al. (op. cit.), réunissait plusieurs dizaines d'études sur le sujet, et donna globalement une vision très négative de la plausibilité de l'hypothèse, la grande majorité des travaux cités semblant converger vers une réfutation de la théorie. Très curieusement, une étude remarquable de l'équipe même de Bryden, et qui constituait le travail de thèse d'une de ses étudiantes (Grimshaw et al., 1995), ne fut pas pris en considération de manière très objective dans cette discussion. Ces auteurs avaient en effet entrepris une évaluation directe de la théorie de la testostérone en mesurant les taux de l'hormone dans le liquide amniotique de femmes enceintes ayant subi une amniocentèse, et en étudiant divers indices de latéralisation des enfants nés de ces grossesses. 53 enfants de 10 ans (25 garçons, 28 filles) dont la mère avait reçu un examen du liquide amniotique pendant la grossesse avec dosage de la testostérone (16e semaine de gestation), ont ainsi été analysés du point de vue de la latéralité manuelle et par un test d'écoute dichotique évaluant de manière différentielle la dominance hémisphérique du langage (épreuve de repérage d'un phonème au début d'un mot) et la dominance hémisphérique émotionnelle (épreuve de repérage d'une expression émotionnelle dans les mêmes mots). Les résultats attendus, d'après la théorie de Geschwind,

étaient une corrélation négative entre les concentrations de testostérone d'une part et les indices de spécialisation hémisphérique gauche pour la manualité et le langage d'autre part (c'est-à-dire des taux plus élevés chez les gauchers et les sujets ayant une plus faible supériorité de l'oreille droite en discrimination de phonème), cet effet devant être plus marqué voire retrouvé exclusivement chez les garçons. Chez les filles, un effet moindre ou un lien entre concentration de testostérone et latéralisation émotionnelle droite pouvait être attendu. En fait, les résultats furent exactement opposés aux prédictions : il y eut une corrélation **positive** entre taux de testostérone à 16 semaines et latéralité manuelle **chez les filles** et une corrélation **positive** entre concentrations hormonales et score de l'oreille droite au test dichotique phonétique. Chez les garçons, il fut seulement retrouvé une corrélation **positive** entre score de l'oreille gauche en émotionnel et taux d'hormone.

La conclusion des auteurs est sans appel : puisque les prédictions de la théorie ne sont pas vérifiées, c'est donc que la théorie est fautive ! En fait, un regard moins intransigeant, et sans doute plus objectif, sur les mêmes résultats amènerait à considérer qu'il ne s'agit pas là d'absence de corrélations, mais bien de corrélations, même si elles ne sont pas dans le sens attendu. Pour le moins, ce travail ne permet pas, bien au contraire, d'éliminer l'existence d'un lien entre taux de testostérone et latéralisation cérébrale. Le fait de retrouver que les filles les plus franchement droitières et celles à plus forte spécialisation de l'hémisphère gauche du langage sont également celles qui avaient été soumises *in utero* aux plus fortes concentrations en testostérone est une constatation particulièrement importante qui incite certainement à poursuivre les recherches sur la nature de ce lien, et non, comme le suggéraient Bryden et al. (1994) à « abandonner toutes les recherches dans une voie à l'évidence sans issue » !

Au-delà de l'environnement pré- et périnatal

Ainsi, en particulier en ce qui concerne la latéralisation hémisphérique, prise comme modèle pour l'étude des facteurs influençant le développement neuro-cognitif, les efforts des chercheurs ont surtout porté sur les périodes pré- et péri-natales, avec seulement quelques rares suggestions quant à l'intervention de facteurs plus tardifs, globalement désignés sous le terme d'expérience. Ces derniers ont pourtant fait l'objet plus récemment de démonstrations convaincantes, provenant de domaines et d'approches expérimentales variés. L'un des premiers modèles utilisés de ce point de vue fut celui du *cerveau du musicien*. En effet, rechercher l'influence d'un facteur d'environnement revient à se demander quel groupe d'individus, ayant une particularité unique dans son rapport à l'environnement, pourrait différer du reste de la population de manière suffisamment nette pour que sa caractéristique soit décelable sur un examen macroscopique *in vivo* du cerveau et tout à la fois suffisamment restreinte à un domaine très précis du fonctionnement cognitif pour que cette différence puisse être interprétée avec une certitude raisonnable. Le musicien professionnel répond à cette définition : d'une part, tous les musiciens exercent de manière intensive et prolongée au moins deux domaines des fonctions cérébrales qui devraient permettre de les différencier des autres : celui de la motricité, éventuellement limitée à certains doigts de la main, selon l'instrument pratiqué, et celui de l'audition, plus spécialement des capacités discriminatives pour les sons musicaux, avec, sans doute ici, une moindre spécificité selon l'instrument pratiqué. Sans reprendre ici dans le détail l'énorme littérature neuroscientifique consacrée à ce sujet, et parfaitement résumée dans plusieurs articles (voir par exemple Schlaug, 2001, Zatorre, 2003), on peut rappeler deux points d'intérêt. Le premier concerne à nouveau le corps calleux avec la démonstration par Schlaug et al. (1995) d'une taille plus importante du corps calleux chez le musicien que chez le témoin non musicien, seulement en cas d'apprentissage précoce de son instrument de musique. Ce dernier fait suggère fortement le rôle de l'expérience sensori-motrice très particulière de l'apprentissage intensif d'un instrument, expérience reposant probablement sur le transfert massif d'information entre les deux régions corticales sensori-motrices droite et gauche, puisque tout instrument requiert la coordination de l'activité des deux mains, mais seulement si cet apprentissage survient à une période de forte plasticité cérébrale. L'existence de cette période critique (avant l'âge de 7 ans) a également été avancée pour une autre caractéristique du cerveau musicien : l'asymétrie du planum temporal. Plusieurs travaux ont en effet démontré que l'asymétrie du planum est modifiée chez le musicien dans le sens d'une accentuation de l'asymétrie en faveur de l'hémisphère gauche (Schlaug et al., 1995b ; Zatorre et al., 2002). En outre, cette constatation ne concerne que les musiciens jouissant de ce qu'on appelle l'oreille absolue, c'est-à-dire une

aptitude qui permet à certains d'entre eux de donner sans repère, d'instinct, le nom de la note, même isolée, qu'ils entendent. Or, comme le souligne Schlaug (2001) seuls les musiciens ayant commencé, ici encore, avant l'âge de 7 ans jouiraient de cette faculté. Par conséquent, l'accentuation d'asymétrie du cortex associatif auditif et son corrélat, l'oreille absolue, seraient deux manifestations liées à un exercice intensif de l'association, quasi-conditionnée, chez le musicien, entre une fréquence tonale et le label verbal qui lui est associé arbitrairement dans le nom des notes de la gamme. Un argument en faveur de cette explication est fourni par des études plus récentes en imagerie fonctionnelle montrant que ce même planum gauche est plus fortement activé chez les musiciens avec oreille absolue, y compris dans des tâches de discrimination verbale. Il existe cependant encore un débat sur la possible nature innée ou acquise de cette aptitude particulière que constitue l'oreille absolue. Récemment, l'équipe de Schlaug a apporté une information particulièrement pertinente pour le sujet de ce chapitre, en comparant les mesures du corps calleux chez 28 musiciens de sexe féminin et autant de sexe masculin (Lee et al., 2003) à 56 témoins non musiciens. Cette comparaison a curieusement abouti à la constatation d'un effet du sexe sur la particularité calleuse des musiciens citée ci-dessus : en effet, seuls les hommes musiciens possèdent un corps calleux plus développé que la moyenne des témoins, suggérant que l'expérience, ici représentée par l'exercice intensif d'un instrument, exerce son effet sur la morphologie cérébrale par la médiation probable d'un facteur hormonal, ou du moins en interaction avec lui.

Le langage et son empreinte sur le cerveau

Une autre preuve de l'effet de l'environnement sur le cerveau humain est apportée par l'étude de sujets illettrés. De tels sujets, particulièrement rares et donc difficiles à étudier dans nos pays occidentaux, n'ont, par définition, jamais eu le moindre contact avec la langue écrite, ce qui leur donne évidemment une particularité susceptible de se manifester au niveau cérébral. Castro-Caldas et al. (1999), qui ont étudié au Portugal des sujets de sexe féminin ayant cette spécificité rapportent que leur corps calleux est significativement moins développé que chez la moyenne des témoins. Les mêmes auteurs ont également démontré d'importantes différences d'activation cérébrale en tomographie à positons chez ces mêmes sujets par rapport à des témoins en tous points comparables lors de tâches de répétition de pseudo-mots, tâche qui leur était du reste très malaisée (Castro-Caldas et al., 1998).

Insérer par ici figure 4

Mais la caractéristique d'environnement qui passionne le plus les chercheurs en neuro- et psycho-linguistique actuellement est sans doute celle ayant trait aux variations liées à la langue maternelle. Depuis plusieurs années déjà, il a été souligné que la langue dans laquelle on apprend à lire a une influence notable sur cet apprentissage. Plus précisément, la rapidité d'acquisition des règles de lecture chez l'enfant (conversion grapho-phonémique) est très différente dans certains pays comme l'Italie, l'Espagne, la Grèce, mais aussi la plupart des pays scandinaves, dont les systèmes orthographiques sont dits transparents, que dans les pays anglophones, l'Anglais étant une langue particulièrement opaque (voir pour une revue Seymour et al., 2003 ; ou encore Ziegler et Goswami, 2004). C'est ainsi qu'à la fin de la première année d'apprentissage de la lecture, les écoliers de la plupart des pays d'Europe réalisent une performance proche de 100% dans une tâche de lecture de mots et de non-mots, alors que les petits Anglais dépassent péniblement 35% de réussite (figure 4)! Un système orthographique comme le Français est intermédiaire dans la mesure où la transparence, c'est à dire le degré de correspondance entre le code écrit (graphème) et le code oral (phonèmes) est simple pour la lecture (par exemple 'eau' ne peut se lire que /o/) mais complexe en écriture (par exemple le son /o/ peut s'écrire O, EAU, HO, AU, AUX, etc....).

C'est dire à quel point la langue anglaise est particulière, et cette particularité est sans doute en cause dans la fréquence plus élevée de la dyslexie dans les pays anglophones qu'en Italie, par exemple, où la régularité de la langue rend même difficile le repérage d'adultes dyslexiques (puisque la dysorthographe y est pratiquement inexistante). C'est pourtant ce type

d'étude qu'ont réalisé Paulesu et al. (2001) en comparant les performances et les patrons d'activité cérébrale de sujets dyslexiques et de témoins indemnes issus de trois pays européens (Angleterre, France et Italie) et de langue maternelle exclusive (sans bilinguisme). Le principal résultat de cette comparaison a été de montrer que les adultes dyslexiques anglais sont significativement plus déficitaires que les italiens en lecture de mots, et encore plus nettement en lecture de pseudo-mots, surtout lorsqu'on prend en considération la vitesse de lecture (figure 5). En fait, la différence est surtout nette chez les sujets témoins italiens qui sont significativement plus rapides que les français et les anglais, au point que les dyslexiques italiens atteignent des performances comparables aux témoins anglais ! Cette même étude a comporté une expérience d'imagerie cérébrale où les sujets dyslexiques et témoins ont réalisé une tâche de lecture de mots et pseudo-mots dans des conditions similaires dans les trois pays. Le principal résultat de l'étude a été de démontrer que les dyslexiques des trois pays sont en fait très similaires, puisqu'ils présentent comme principale anomalie une hypoactivation de la région jonctionnelle temporo-occipitale inférieure (aire 37 inféro-latérale gauche), hypoactivation qui apparaît comme la marque universelle, en quelque sorte, du caractère biologique du trouble, ce malgré la diversité culturelle liée aux différences linguistiques. Ce résultat a été récemment contesté dans un travail utilisant l'IRM fonctionnelle chez des lecteurs normaux et dyslexiques en *langue chinoise*, c'est-à-dire strictement idéographique (Siok et al., 2004). Ces auteurs retrouvent en effet une zone frontale moyenne gauche non activée lors de la lecture dans les langues occidentales, et spécifiquement sous-activée chez les dyslexiques chinois.

Insérer par ici figure 5

Citons enfin un résultat troublant obtenu par notre équipe en analysant la morphologie cérébrale en IRM chez les mêmes sujets que l'étude européenne citée ci-dessus (Habib et al., 2000): l'étude morphométrique du corps calleux de 64 sujets, divisés en deux groupes (témoins /dyslexiques) et deux langues maternelles (Français/Anglais). Une interaction franche Groupe/Langue maternelle a été retrouvée, suggérant que seuls les dyslexiques français différaient significativement de leurs témoins. Comme le recrutement des sujets, leurs caractéristiques d'âge et d'efficacité intellectuelle, étaient en tous points similaires, et comme les examens d'IRM étaient réalisés sur la même machine selon un protocole identique, nos conclusions étaient qu'un facteur lié soit à la langue, soit aux différences dans les modalités éducatives ou rééducatives entre les deux pays devait expliquer les différences anatomiques observées. La nature de ce facteur ne peut pas être affirmée avec plus de précision, mais on peut présumer, d'après les études évoquées plus haut de l'anatomie calleuse des illettrés ou encore des musiciens, qu'il agit lors d'une période sensible du développement des fibres calleuses, probablement avant la 7ème année de vie. Une confirmation de l'effet possible de la pratique de la langue orale sur le corps calleux a plus récemment été apportée par une étude montrant une différence significative de la région antérieure moyenne de cette commissure chez des sujets bilingues par rapport à des témoins unilingues (Coggins et al., 2004), un effet que les auteurs attribuent à une possible activité motrice articulaire plus intense chez les bilingues.

Dyslexie : la part de l'environnement et du milieu éducatif

L'un des domaines où les données scientifiques sont les plus pauvres est sans doute celui du rôle de facteurs non biologiques sur l'apprentissage, et, pour le cas précis de l'apprentissage de la lecture, si crucial dans les sociétés modernes, le rôle du milieu d'origine de l'enfant en difficulté. Les données démographiques à cet égard sont pourtant relativement claires, et tout laisse à penser que l'efficacité en lecture est plus basse dans les milieux relativement défavorisés. Les chiffres inquiétants fournis par l'Education Nationale (20% des enfants à l'entrée en 6^e ne maîtrisent pas la lecture, soit 200.000 mauvais lecteurs) englobent probablement des difficultés en partie liées au milieu, dont témoigne un écart de 10 points en lecture entre enfants d'ouvriers et enfants de cadres (Dauphin et al., 2003). A l'inverse, les

études en milieu scolaire ne prennent jamais en considération des éléments pourtant réputés cruciaux comme la présence d'un déficit d'acquisition du langage oral ou d'un antécédent familial de dyslexie.

Une étude récente menée aux Etats-Unis par l'équipe de Sally et Bennett Shaywitz est assez instructive à cet égard (Shaywitz et al., 2003). Quarante-trois jeunes adultes dyslexiques ont été divisés en deux groupes selon le caractère compensé ou persistant de leur déficit et comparés à 27 sujets témoins. La particularité de cette étude a été de fournir, outre des données psychométriques et d'IRM fonctionnelle chez ces adultes, un tableau précis du niveau cognitif et scolaire de chacun d'entre eux lorsqu'ils étaient enfants, soit à l'âge de 7-8 ans, ce qui permet d'une part d'affirmer le diagnostic rétrospectif, ce qui n'est pas toujours aisé dans les études de dyslexiques adultes, et d'autre part de montrer l'évolution différente des deux groupes de dyslexiques. Deux résultats principaux sont rapportés : le premier est la présence en IRMf, dans une tâche de lecture de pseudo-mots, de patrons clairement distincts selon la persistance ou non du déficit, les dyslexiques persistants ayant une moindre activation de régions, en particulier sous-corticales et hémisphériques droites, considérées comme sous-tendant la récupération chez les dyslexiques compensés. D'autre part, dans une tâche de catégorisation sur entrée visuelle, les dyslexiques persistants présentaient de façon surprenante une activation de régions temporales inférieures et moyennes gauches, présentes chez le témoin, mais non chez les dyslexiques compensés. Toutefois, cette activation apparaît non fonctionnelle car une étude complémentaire de covariance montre que cette région fonctionne de manière déconnectée du reste des aires du langage, alors que chez le témoin elle est fortement connectée à l'aire de Broca. Dans leur tentative d'explication de la trajectoire très différente des deux groupes de dyslexiques, les auteurs se sont penchés sur un certain nombre d'indicateurs environnementaux, tels que le quotient intellectuel mesuré durant l'enfance et le milieu socio-économique des parents. Ces deux facteurs semblent prédictifs de la qualité de la récupération, puisque, bien que les dyslexiques finalement considérés comme compensés aient eu des difficultés initiales similaires en lecture, les dyslexiques persistants avaient un QI initial significativement plus faible et provenaient significativement plus souvent de secteurs géographiques défavorisés. Aucune indication n'est fournie quant à la présence ou l'absence d'un facteur familial chez les participants à cette étude. La conclusion des auteurs est que le dyslexique persistant « represents a more environmentally influenced dyslexic reader ». Bien que cette conclusion puisse paraître un peu hâtive, devant le caractère limité des preuves, ce travail a le mérite évident de lancer un nouveau débat, en suggérant d'utiliser l'imagerie cérébrale pour tester l'effet de facteurs d'environnement sur la réorganisation cérébrale faisant suite à un déficit neurodéveloppemental .

Dans une étude récente utilisant cette fois les potentiels évoqués auditifs, Giraud et al., (en préparation) ont comparé 6 dyslexiques adultes ayant récupéré de manière satisfaisante de leur dyslexie, à 8 autres restés plus sévèrement atteints en lecture. Les deux groupes ne différaient a priori pas en termes de niveau socio-économique au cours de l'enfance, et leur QI à l'âge adulte était comparable, mais en revanche la dyslexie était significativement plus souvent familiale, suggérant donc un facteur génétique, dans le groupe persistant (6/8) que dans le groupe compensé (1/6).

Le tableau II rapporte les caractéristiques psychométriques de chacun des sujets. Les deux groupes se distinguent principalement sur l'âge de lecture, nettement plus bas dans le groupe persistant ; alors que le niveau en orthographe est moins discriminant et surtout que les performances sur des tâches phonologiques étaient altérées de manière similaire dans les deux groupes.

Les sujets ont également été testés sur une tâche de perception catégorielle, dans le but d'évaluer la présence éventuelle d'un déficit de nature auditivo-perceptive. Un continuum Ba-Pa a ainsi été réalisé à partir d'un échantillon de parole naturelle par raccourcissement progressif du pré-voisement caractéristique du phonème /b/ et absent dans le phonème /p/. Les résultats de l'épreuve de discrimination montrent que les dyslexiques les plus sévères ont également un trouble plus sévère de discrimination sur des items transcatégoriels, traduisant une capacité imparfaite à catégoriser des sons de parole (Giraud et al., sous presse). Enfin, une étude par potentiels évoqués, avait montré que les deux populations différaient très nettement en termes de capacité du cortex auditif à générer un signal électrique synchrone aux composantes acoustiques du signal de parole. Utilisant le même contraste /ba/ - /pa/ ; Giraud

et al. (sous presse) ont pu démontrer la présence de 3 patrons différents chez les mêmes adultes dyslexiques (figure 6): le premier, qui caractérise les dyslexiques modérés (ou compensés) est morphologiquement peu différent du patron observé chez des témoins de même âge, à savoir une succession de 3 événements pour le /ba/ et deux seulement pour le /pa/, suivis d'un signal électrique contemporain de la fin du stimulus (release component). Dans ce groupe, cependant, l'activité évoquée par le stimulus se répartit de manière plus symétrique que chez le témoin, où sa répartition est franchement latéralisée à gauche. Dans le groupe persistant, l'absence d'asymétrie est également retrouvée, mais apparaissent deux nouveaux types d'anomalies : chez certains patients la composante de fin n'est pas clairement identifiée, suggérant que le cortex répond de manière imparfaite ou 'paresseuse' ; chez d'autres, le déficit est encore plus flagrant, puisque la marque du voisement n'est plus perceptible lors de la présentation d'un /ba /, c'est-à-dire que le nombre d'événements ne permet plus de distinguer une consonne voisée et non voisée. Dans les deux cas, pour le groupe persistant, on peut conclure à un défaut dans les caractéristiques temporelles du recrutement de certains groupes de neurones spécialisés, qui ne déchargent plus de façon synchrone avec les événements acoustiques qu'ils sont censés représenter. En revanche, cette organisation temporelle est bien préservée chez les dyslexiques compensés, mais avec un défaut de latéralisation à l'hémisphère gauche de l'activité évoquée par le contraste phonémique, constatation compatible avec certains résultats obtenus dans la littérature avec la méthode magneto-encéphalographique (Simos et al., 2000 ; Breier et al., 2003). En définitive, on peut concevoir à travers ces résultats, et de façon diamétralement opposée à l'étude de Shaywitz, que la bonne récupération de la dyslexie est le fait d'un groupe moins génétiquement caractérisé, et donc plus 'environnementalement influencé' pour reprendre l'expression de l'équipe américaine. A l'inverse, le groupe le plus sévèrement touché est à la fois celui dont la fonction corticale est franchement déviante, et celui qui présente la base génétique la plus marquée. Que le groupe plus modérément touché présente une réduction de l'asymétrie de mise en jeu des processus perceptifs de la parole suggère toutefois que cette réduction d'asymétrie, peut-être lié au défaut d'asymétrie anatomique cité plus haut, suffise à expliquer le trouble phonologique et donc les difficultés en lecture. Ces dernières seraient en revanche plus sévères et durables si à ce défaut d'asymétrie s'ajoute un déficit de nature plus proprement temporelle dans l'organisation de la réponse corticale, déficit qui serait génétiquement déterminé. Quant au défaut, isolé ou non, de latéralisation hémisphérique, il pourrait être considéré soit comme une forme quantitativement moins marquée du même déficit, qui mène aux anomalies profondes du traitement temporel du signal de parole, soit au contraire comme découlant d'un mécanisme distinct, éventuellement un effet de l'environnement pré-natal (testostérone ?). Un moyen éventuel de confirmer cette hypothèse aurait été de disposer, chez les mêmes sujets, d'un examen par IRM qui aurait permis d'analyser les asymétries morphologiques et la morphologie calleuse, de même qu'un dosage de testostérone, ce qui n'a jamais encore, à notre connaissance, été réalisé chez des dyslexiques.

Dyslexiques "compensés" (N=6)				Dyslexiques "persistants" (N=8)			
Sujet	A.L. (année; mois)	Phono Score (/20)	Orthogr. (%)	Sujet	A.L. * (année; mois)	Phono Score (/20) n.s.	Orthogr * (%)
				HJ	10;2	12	69
HC	14;1	13	60	AB	9;11	15	54

ED	13;3	14	75	AS	9;8	9	33
JR	12;10	15	81	CG	9;5	15	54
DR	12;10	17	63	PH	8;11	10	44
NR	12;2	14	60	FL	8;8	13	67
MD	11;2	15	63	CM	8;6	16	56
				SC	7;2	7	15

Tableau II : performances en lecture (A.L. : âge de lecture mesuré par le test de l'Alouette), en phonologie (score combiné de 4 tâches phonologiques) et en orthographe (pourcentage d'erreurs en dictée de mots).

Références

- Achiron R., Lipitz S., Achiron A. (2001). Sex-related differences in the development of the human fetal corpus callosum: in utero ultrasonographic study. *Prenat Diagn.*; 21: 116-120.
- Annett M. (2002). *Handedness and brain asymmetry: the right shift theory*. Hove, East Sussex: Psychology Press.
- Bermudez P., Zatorre R.J. (2001). Sexual Dimorphism in the Corpus Callosum: Methodological Considerations in MRI Morphometry. *NeuroImage* 13, 1121–1130.
- Berrebi A. S., Fitch R. H., Ralphe D. L., Denenberg J. O., Friedrich V. L. and Denenberg V.H. (1988). Corpus callosum: region-specific effects of sex, early experience and age. *Brain Research* 438 : 216–224.
- Boehm G.W., Sherman G.F., Rosen G.D., Galaburda A.M., Denenberg V.H. (1996). Neocortical ectopias in BXSb mice: effects upon reference and working memory systems. *Cereb Cortex*, 6:696-700.
- Breier J.I., Simos P.G., Fletcher J.M., Castillo E.M., Zhang W., Papanicolaou A.C. (2003). Abnormal activation of temporoparietal language areas during phonetic analysis in children with dyslexia. *Neuropsychology*, 17 (4) : 610-621.
- Bryden M.P., McManus I.C., Bulman-Fleming M.B. (1994). Evaluating the empirical support for the Geschwind-Behan-Galaburda model of cerebral lateralization. *Brain Cogn.*, 26: 103-167.

- Castro-Caldas A, Miranda PC, Carmo I, Reis A, Leote F, Ribeiro C, Ducla-Soares E. (1999). Influence of learning to read and write on the morphology of the corpus callosum. *Eur J Neurol.* 6(1):23-28.
- Castro-Caldas A., Petersson K.M., Reis A., Stone-Elander S., Ingvar M. (1998). The illiterate brain : Learning to read and write during childhood influences the functional organization of the adult brain. *Brain* 121 : 1053–1063.
- Chen, C., A. Halpern, B.M. Bly, et al. (2000). Planum temporale asymmetry and absolute pitch. *Neuroimage* 11: S114.
- Clarke, S., Kraftsik, R., Van Der Loos, H. and Innocenti, G. M. (1989) Forms and measures of adult and developing human corpus callosum: Is there sexual dimorphism? *The Journal of Comparative Neurology* 280, 213–230.
- Coggins III P.E., Kennedy T.J., Armstrong T.A. (2004). Bilingual corpus callosum variability. *Brain and Language*, 89 : 69–75
- Dauphin L., Rebmeister B., Zely C. (2004). L'évaluation des compétences des élèves de sixième en septembre 2003. Note évaluation 04-06. Editions du Ministère de l'Education Nationale. www.education.gouv.fr/stateval
- de Lacoste M. C., Holloway R. L., Woodward D. J. (1986) Sex differences in the fetal human corpus callosum. *Human Neurobiology* 5 : 93–96.
- Denenberg V.H., Sherman G.F., Schrott L.M., Rosen G.D., Galaburda A.M. (1991). Spatial learning, discrimination learning, paw preference and neocortical ectopias in two autoimmune strains of mice. *Brain Res* ; 562:98-104.
- Diamond, M.C. (1991). Hormonal effects on the development of cerebral lateralization, *Psychoneuroendocrinology* 16 :121–129.
- Eckert M.A., Leonard C.M., Richards T.L., Aylward E.H., Thomson J., Berninger V.W. (2003). Anatomical correlates of dyslexia: frontal and cerebellar findings. *Brain* 126 : 482-494.
- Fisher SE, DeFries JC (2002) Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nat Rev Neurosci* 3:767--780.
- Fitch R.H., Berrebi P.E., Cowell P.E., Schrott L.M., Denenberg V.H. (1990). Corpus callosum: Effects of neonatal hormones on sexual dimorphism in the rat, *Brain Res.* 515 :111–116.
- Fitch R.H., Cowell P.E., Schrott L.M., Denenberg V.H. (1991). Corpus callosum: Demasculinization via perinatal anti-androgen, *Int. J. Dev. Neurosci.* 9 :35–38.
- Fitch R.H., Tallal P., Brown C.P., Galaburda A.M., Rosen G.D. (1994). Induced microgyria and auditory temporal processing in rats: a model for language impairment? *Cereb Cortex* 4:260-270.
- Galaburda A.M., Rosen G.D., Denenberg V.H., Fitch R.H., LoTurco J.J., Sherman G.F. (2001). Models of temporal processing and language development. *Clinical Neuroscience Research* 1 : 230-237.
- Galaburda AM, Kemper TL. (1979). Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Ann Neurol* : 6:94– 100.
- Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. (1985). Developmental

- dyslexia: Four consecutive cases with cortical anomalies. *Ann Neurol*, 18:222-233.
- Galaburda, A.M., Corsiglia, J., Rosen, G.D., Sherman, G.F. (1987). Planum temporale asymmetry: Reappraisal since Geschwind and Levitsky. *Neuropsychologia*, 25:853–868.
- Geschwind N., Galaburda A.M. (1987). *Cerebral lateralization*. Cambridge MA: MIT Press.
- Giraud K., Demonet J.F., Habib M., Marquis P., Chauvel P., Liegeois-Chauvel C. (2005). Auditory evoked potential patterns to voiced and voiceless speech sounds in adult developmental dyslexics with persistent deficits. *Cerebral cortex* (In press)
- Giraud K., Trébuchon A., Demonet J.F., Habib M., Badier J.M., Liégeois-Chauvel C. Asymmetry of voice onset time (VOT) processing in adults developmental dyslexics (in preparation)
- Grimshaw G. M., Bryden M. P. Finegan J. K. (1995). Relations between prenatal testosterone and cerebral lateralization in children. *Neuropsychology* 9 (1) : 68–79.
- Habib M., Gayraud D., Oliva A., Regis J., Salamon G., Khalil R. (1991). Effects of handedness and sex on the morphology of the corpus callosum: a study with brain magnetic resonance imaging. *Brain Cogn*, 16 : 41-61.
- Habib M., Robichon, F., Chanoine V., Demonet J.-F., Frith C, Frith U. (2000). The influence of language learning on brain morphology : the ‘‘callosal effect’’ in dyslexics differs according to native language. *Brain & language*, 74 : 520-524.
- Herman AE, Galaburda AM, Fitch HR, Carter AR, Rosen GD. (1997). Cerebral microgyria, thalamic cell size and auditory temporal processing in male and female rats. *Cereb Cortex*;7:453-464.
- Hwang S.J., Ji E.K., Lee E.K., Kim Y.M., Shin D.Y., Cheon Y.H., Rhyu I.J. (2004). Gender differences in the corpus callosum of Neonates. *NeuroReport*, 15:1029-1032.
- Jenner A.R., Galaburda A.M., Sherman G.F. (2000). Connectivity of ectopic neurons in the molecular layer of the somatosensory cortex in autoimmune mice. *Cereb Cortex*, 10:1005-1013.
- Josse G., Mazoyer B., Crivello F., Tzourio-Mazoyer N. (2003). Left planum temporale: an anatomical marker of left hemispheric specialization for language comprehension. *Brain Res Cogn Brain Res*.18(1):1-14.
- Juraska, J. M. and Kopicik, J. R. (1988). Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. *Brain Research* 450 : 1–8.
- Lee D.J., Chen Y., Schlaug G. (2003). Corpus callosum: musician and gender effects. *NeuroReport* 14:205-209.
- Leonard C.M., Eckert M.A., Lombardino L.J., Oakland T., Kranzler J., Mohr C.M., Wayne M.K., Freeman A. (2001). Anatomical risk factors for phonological dyslexia. *Cerebral Cortex*, 11 : 148-157.
- Mazoyer B.M., Tzourio-Mazoyer N.G. (2004). Planum temporale asymmetry and models of dominance for language: a reappraisal. *NeuroReport*, 15:1057-1059.
- Moffat S.D., Elizabeth Hampson E., Wickett J.C., Vernon P.A., Lee D.H. (1997). Testosterone is correlated with regional morphology of the human corpus callosum. *Brain Research* 767 :297–304.

- Paulesu, E., Démonet, J.F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., Cappa, S.F., Cossu, G., Habib, M., Frith, C.D., Frith, U. (2001). Dyslexia: cultural diversity and biological unity. *Science*, 291, 2165-2167.
- Robichon F, Levrier O, Farnarier P, Habib M. (2000). Developmental dyslexia: atypical cortical asymmetries and functional significance. *Eur J Neurol.*, 7(1):35-46.
- Rosen GD, Herman AE, Galaburda AM. (1999). Sex differences in the effects of early neocortical injury on neuronal size distribution of the medial geniculate nucleus in the rat are mediated by perinatal gonadal steroid. *Cereb Cortex*, 9:27-34.
- Rosen GD, Sherman GF, Richman JM, Stone LV, Galaburda AM. (1992). Induction of molecular layer ectopias by puncture wounds in newborn rats and mice. *Dev Brain Res.*, 67:285-291.
- Rutter M., Caspi A., Fergusson D., Horwood L.J., Goodman R., Maughan B., Moffitt T.E., Meltzer H., Carroll J. (2004). sex differences in developmental reading disability : new findings from 4 epidemiological studies. *JAMA*, 291:2007-2012
- Schlaug G. (2001). The Brain of Musicians : A Model for Functional and Structural Adaptation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 930:281-299.
- Schlaug G., Jäncke L., Huang Y., et al. (1995). In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science* 267: 699-701.
- Schlaug G., Jäncke L., Huang Y., et al. (1995). Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia* 33: 1047-1054.
- Seymour, P. H. K., Aro, M., & Erskine, J. M. (2003). Foundation literacy acquisition in European orthographies. *British Journal of Psychology*, 94, 143–174.
- Shaywitz S .E., Shaywitz B.A., Fulbright R.K., Skudlarski P., Mencl W.E., Constable R.T., Pugh K.R., Holahan J.M. et al. (2003). Neural systems for compensation and persistence: young adult outcome of childhood reading disability. *Biol Psychiatry*, 54:25–33.
- Simos, P.G., Breier, J.I., Fletcher, J.M., et al. (2000). Brain activation in normal in dyslexic children during non-word reading : a magnetic source imaging study. *Neurosci. Letters*, 290, 61-65.
- Siok W.T., Perfetti C.A., Jin Z., Tan L.H. (2004). Biological abnormality of impaired reading is constrained by culture. *Nature*, 431 : 71-76
- Sullivan E.V., Rosenbloom M.J., Desmond J.E., Pfefferbaum A. (2001). Sex differences in corpus callosum size: relationship to age and intracranial size. *Neurobiology of Aging* 22 : 603–611.
- Westerhausen R. , Kreuder F., Dos Santos Sequeira S., Woerner C.W.W., Wittling R.A., Schweigera E., Wittling W. (2005). Effects of handedness and gender on macro- and microstructure of the corpus callosum and its subregions: a combined high-resolution and diffusion-tensor MRI study. *Cognitive Brain Research*, In press.
- Wisniewski A.B. (1998). Sexually-dimorphic patterns of cortical asymmetry, and the role for sex steroid hormones in determining cortical patterns of lateralization. *Psychoneuroendocrinology*, 23(5) : 519–547.
- Witelson S.F. (1985). The brain connection: the corpus callosum is larger in left-handers. *Science* 229 : 665-668.

- Witelson S.F. (1989). Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. *Brain* 112 : 799-835.
- Zatorre R.J. (2003). Absolute pitch : a model for understanding the influence of genes and environment on neural and cognitive function. *Nature Neuroscience* 6(7) :692-695.
- Zatorre R.J., Belin P., Penhume V.B. (2002). Structure and function of auditory cortex : music and speech. *Trends Cogn. Sci.*, 6 : 37-46.
- Ziegler J.C. Goswami U. (2004). Reading Acquisition, Developmental Dyslexia, and Skilled Reading Across Languages: A Psycholinguistic Grain Size Theory . *Psychological Bulletin*, 131(1) : 3-29.