



# THÈSE

**En vue de l'obtention du  
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**  
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

---

**Présentée et soutenue par  
Eloïse BAUDOU**

Le 29 juin 2022

**Apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs dans la  
NeuroFibromatose de type 1 et suite à une Tumeur de la Fosse  
Postérieure pédiatrique irradiée ou non irradiée: études  
comportementales et en IRM fonctionnelle de repos**

---

Ecole doctorale : **CLESCO - Comportement, Langage, Education, Socialisation,  
Cognition**

Spécialité : **Neurosciences, comportement et cognition**

Unité de recherche :  
**ToNIC-Toulouse NeuroImaging Center (UMR 1214)**

Thèse dirigée par  
**Yves CHAIX et Anne LAPRIE**

Jury

**Mme Laetitia PADOVANI, Rapporteur**  
**M. Eric BOUFFET, Rapporteur**  
**Mme Claire MAYOR-DUBOIS, Examinatrice**  
**M. Yves CHAIX, Directeur de thèse**  
**Mme Anne LAPRIE, Co-directrice de thèse**  
**M. Patrice PERAN, Président**



## Remerciements

Je tiens à remercier mes deux directeurs de thèse, les professeurs Yves Chaix et Anne Laprie pour leur soutien et la confiance qu'ils m'ont accordé tout au long de ce travail de thèse. Anne, tu m'as donné l'occasion de participer à un projet de recherche passionnant. Je te remercie pour ton dynamisme, ton accompagnement et ta rigueur scientifique. J'espère que ce travail n'est que le commencement d'une collaboration future à la fois clinique et scientifique. Yves, tu m'accompagnes depuis mes premiers pas en Pédiatrie. Les mots vont me manquer pour exprimer toute ma reconnaissance. La richesse et la clarté de ton enseignement clinique, ainsi que ta rigueur et ton intégrité scientifique sont pour moi des exemples remarquables à suivre. Merci d'avoir cru en moi.

Je remercie Patrice Péran, qui a accepté de présider ce jury de thèse et qui m'a patiemment guidé dans l'apprentissage des techniques de traitement et d'analyse, ainsi que dans l'interprétation des données de neuro-imagerie. Sans ton expertise, cette partie de mon travail n'aurait été possible. J'espère que ceci n'est que le début de nombreux projets pédiatriques à venir

Je tiens à remercier les professeurs Laetitia Padovani et Eric Bouffet, qui m'ont fait l'honneur d'expertiser ce travail, ainsi que le docteur Claire Mayor Dubois qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est un honneur pour moi, et un enrichissement extraordinaire, de bénéficier de vos expertises respectives en radiothérapie pédiatrique, neuro-oncologie et dans le domaine de la mémoire procédurale. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

Je remercie tous les enfants qui ont rendu cette recherche possible ainsi que leurs parents pour leur disponibilité et leur accompagnement. Je remercie également les associations TREC, 111 des Arts et la fondation d'Avenir pour leur soutien financier.

Je tiens à remercier l'équipe de Neurologie pédiatrique et de neuro-oncologie pédiatrique, en particulier Anne-Isabelle, Caroline H et Caroline K, Claude, Emmanuel pour m'avoir insufflé l'envie de poursuivre dans la recherche et l'enseignement et pour m'avoir soutenu pendant ces 3 années de thèse. Merci également, à l'équipe du Centre André Bousquairol pour m'avoir adopté comme Neuropédiatre sur ces trois années.

Merci à Jessica Tallet et à Jérémy Danna pour la grande aide qu'ils m'ont apporté sur les tâches expérimentales, le traitement et l'interprétation des données. Merci enfin à tous les membres du laboratoire ToNIC, aux Devineurs, aux Gin ToNIC et tout spécialement à Lisa, Marie et Stéphanie, mes formidables colocataires du bureau 304 et de son annexe du 2ème étage.

Enfin, merci à mes parents, ma famille et mes amis pour leur soutien et leur présence à mes côtés quelques soit mes projets les plus fous... A toi Christophe et à nos trois merveilles.



## Table des matières

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS .....	- 5 -
RÉSUMÉ EN ANGLAIS .....	- 7 -
LISTE DES TABLEAUX.....	- 9 -
LISTES DES FIGURES.....	- 9 -
PRODUCTIONS ASSOCIÉES A CE TRAVAIL.....	- 10 -
PRÉFACE .....	- 12 -
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>- 13 -</b>
<b>PARTIE THÉORIQUE.....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>CHAPITRE 1 : APPRENTISSAGE ET MEMOIRE PROCEDURALE PERCEPTIVO-MOTRICE .....</b>	<b>- 15 -</b>
<i>Mémoire procédurale et apprentissage procédural .....</i>	<i>- 15 -</i>
<i>Mémoire procédurale et apprentissage perceptivo-moteur .....</i>	<i>- 18 -</i>
<i>Bases anatomiques et corrélats cérébraux .....</i>	<i>- 22 -</i>
<i>Développement de la mémoire procédurale chez l'enfant typique.....</i>	<i>- 26 -</i>
<i>Mémoire procédurale et apprentissages perceptivo-moteurs en population pédiatrique clinique .....</i>	<i>- 29 -</i>
<i>Synthèse .....</i>	<i>- 37 -</i>
<b>CHAPITRE 2 : NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 (NF1) .....</b>	<b>- 38 -</b>
<i>Généralités .....</i>	<i>- 38 -</i>
<i>Génétique et physiopathologie .....</i>	<i>- 39 -</i>
<i>Aspects neuropsychologiques et moteurs .....</i>	<i>- 42 -</i>
<i>Caractéristiques cérébrales/neuro-imagerie et corrélats neuropsychologiques .....</i>	<i>- 45 -</i>
<i>Apprentissage procédural moteur et mémoire procédurale .....</i>	<i>- 51 -</i>
<i>Étude DYSTAC-MAP .....</i>	<i>- 52 -</i>
<i>Synthèse NF1.....</i>	<i>- 54 -</i>
<b>CHAPITRE 3 : TUMEURS PEDIATRIQUES DE LA FOSSE POSTERIEURE (TFP).....</b>	<b>- 55 -</b>
<i>Généralités .....</i>	<i>- 55 -</i>
<i>Tumeurs de la fosse postérieure les plus fréquentes traitées a visée curative .....</i>	<i>- 56 -</i>
<i>Prise en charge des tumeurs de la fosse postérieure .....</i>	<i>- 60 -</i>
<i>Aspects neuropsychologiques et moteurs .....</i>	<i>- 69 -</i>
<i>Caractéristiques en Neuro-imagerie et corrélats neuropsychologiques .....</i>	<i>- 104 -</i>
<i>Apprentissage procédural moteur et mémoire procédurale chez l'enfant suite à une tumeur de la fosse postérieure .....</i>	<i>- 108 -</i>

<i>Synthèse tumeur cérébrale</i> .....	- 110 -
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	- 111 -
PROBLEMATIQUE .....	- 112 -
<b>PARTIE 1 : APPRENTISSAGES PROCEDURAUX PERCEPTIVO-MOTEURS ET NF1</b> .....	- 115 -
<i>Étude 1 : Apprentissage procédural de séquence motrice &amp; connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-striataux dans la NF1</i> .....	- 115 -
<i>Étude 2 : Impact des OBNIS dans l'Apprentissage procédural de séquence motrice dans la NF1</i> .....	- 128 -
<b>PARTIE 2 : APPRENTISSAGES PROCEDURAUX PERCEPTIVO-MOTEURS ET TUMEURS DE LA FOSSE POSTERIEURE (TFP) PEDIATRIQUES</b> .....	- 138 -
<i>Protocole d'étude : étude prospective de comportement et d'imagerie explorant l'impact à long terme sur la mémoire de la radiothérapie administrée pour une tumeur cérébrale dans l'enfance et l'adolescence.</i> -	138 -
<i>Étude 1 : Apprentissages procéduraux suite à une TFP pédiatrique</i> .....	- 149 -
<i>Étude 2 : Connectivité fonctionnelle de repos suite à une TFP pédiatrique : impact de l'irradiation cérébrale.</i> -	167 -
<b>DISCUSSION GENERALE</b> .....	- 192 -
<b>RESULTATS PRINCIPAUX</b> .....	- 194 -
<i>Neurofibromatose de type 1</i> .....	- 194 -
<i>Tumeur de la Fosse Postérieure</i> .....	- 202 -
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	- 213 -
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	- 216 -

## RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

---

L'acquisition de nouvelles habiletés motrices, associée à la pratique ou à l'expérience, est fondamentale dans le développement psychomoteur de l'enfant. Ces mécanismes d'apprentissage procéduraux impliquent l'apprentissage de séquence, sous-tendu principalement par le striatum et les circuits cortico-striataux ; et l'adaptation motrice, sous-tendu par le cervelet et les circuits cortico-cérébelleux. Les études qui composent cette thèse avaient pour objectif principal de caractériser les capacités d'apprentissage procédural moteur et leurs substrats en imagerie fonctionnelle de repos dans deux populations cliniques, la neurofibromatose de type 1 (NF1) et suite à une tumeur de la fosse postérieure (TFP) pédiatrique.

La première partie de ce travail explore l'apprentissage de séquence motrice, à l'aide de la tâche de temps de réaction sériels, chez des enfants NF1. A l'échelle du groupe cet apprentissage est préservé, mais à l'échelle individuelle la présence d'objets brillants non identifiés (OBNI), témoins d'anomalies sous-corticales de la myélinisation, caractéristiques de la NF1, semble associée à une altération de l'apprentissage de séquence. Une hyperconnectivité de repos dans les circuits pariéto-striataux, en lien avec les habiletés motrices globales telles que mesurées à la batterie d'évaluation des mouvements de l'enfant (M-ABC), est retrouvée de façon relativement similaire à ce qui a été montré chez les enfants porteurs de trouble du développement de la coordination.

La deuxième partie de ce travail explore l'apprentissage de séquence motrice à l'aide de la même tâche, ainsi que l'adaptation motrice à l'aide d'une tâche d'écriture en sens non conventionnel chez des participants guéris d'une TFP pédiatrique. La prise en charge des TFP varie selon le type histologique incluant une chirurgie d'exérèse pour les astrocytomes pilocytiques, une chirurgie et une irradiation focale pour les épendymomes et l'association de chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie pour les médulloblastomes. La radiothérapie est un facteur de risque cognitif maintenant bien établi chez les enfants suite à la prise en charge d'une tumeur cérébrale. L'objectif était d'évaluer l'impact de la tumeur et de sa chirurgie ainsi que celui de l'irradiation cérébrale des structures cérébelleuses et striatales sur les apprentissages procéduraux moteurs. L'adaptation motrice est altérée suite à une TFP, et des atypies dans la connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-cérébelleux de repos sont retrouvées en faveur de séquelle de la tumeur et de sa chirurgie. Un tiers des participants avec TFP irradiés présentent une altération de l'apprentissage de séquence motrice. Des atypies dans les réseaux cortico-striataux de repos sont retrouvées chez les participants avec TFP irradiés, à

type d'hyperconnectivité dans les régions motrices, corrélées à l'apprentissage spécifique de séquence, et d'hypoconnectivité dans les régions frontales et précunéales dépendant de la dose d'irradiation aux structures striatales.

En résumé, les études comprises dans la présente thèse ont approfondi nos connaissances des capacités d'apprentissage moteur dans les contextes d'une pathologie génétique, modèle de trouble du neurodéveloppement, la NF1 et d'une atteinte lésionnelle tumorale de la fosse postérieure pédiatrique. Les atteintes de la substance blanche dans les régions sous-corticales, dont les OBNI sont le témoin chez les NF1, et secondaires à l'irradiation cérébrale pourraient être une explication commune des mécanismes d'altération des apprentissages moteurs sériels.

**Mots clés :** Neurofibromatose de type 1; Tumeur de la fosse postérieure ; apprentissage procéduraux ; SRTT ; adaptation motrice ; Striatum ; Cervelet ; Connectivité fonctionnelle de repos ; Radiothérapie.

## RÉSUMÉ EN ANGLAIS

---

The acquisition of new motor skills, associated with practice or experience, is fundamental to the psychomotor development of the child. These procedural learning mechanisms include sequence learning, involving mainly striatum and cortico-striatal circuits; and motor adaptation, involving cerebellum and cortico-cerebellar circuits. The main objective of this thesis was to characterize motor procedural learning abilities and their substrates in resting-state functional imaging in two clinical populations, neurofibromatosis type 1 (NF1) and following a pediatric posterior fossa tumor (PFT).

The first part of this work explores motor sequence learning, using the serial reaction time task, in NF1 children. At the group level this learning is preserved, but at the individual level the presence of unidentified bright objects (UBOs), indicative of subcortical myelination abnormalities, characteristic of NF1, seems to be associated with impaired sequence learning. Resting hyperconnectivity in parieto-striatal circuits, in relation to gross motor skills assessed using M-ABC, is found to be relatively similar to what has been shown in children with developmental coordination disorders.

The second part of this work explores motor sequence learning using the same task, as well as motor adaptation using a non-conventional writing task in participants recovered from pediatric PFT. The management of PFT varies according to histological type, including surgery for pilocytic astrocytomas, surgery and focal irradiation for ependymomas and a combination of surgery, radiotherapy and chemotherapy for medulloblastomas. Radiotherapy is now a well-established cognitive risk factor in children after a brain tumor. The aim was to evaluate the impact of the tumor and its surgery as well as the impact of brain irradiation of cerebellar and striatal structures on motor procedural learning. Motor adaptation is impaired following PFT, and atypical functional resting connectivities in the cortico-cerebellar networks are found in favor of sequelae of the tumor and its surgery. One third of the participants with irradiated PFT had impaired motor sequence learning. Atypical resting cortical-striatal connectivities were found in participants with irradiated PFT: hyperconnectivity in motor regions, correlated with sequence-specific learning, and hypoconnectivity in frontal and precuneal regions, depending on the dose of irradiation to striatal structures.

In summary, the studies included in this thesis have furthered our knowledge of motor learning abilities in the contexts of a genetic pathology, a model of neurodevelopmental disorder, that is NF1, and a pediatric PFT lesion. White matter damage in subcortical regions, reflected by

OBNI in NF1 and secondary to brain irradiation, could be a common explanation for the mechanisms of impairment of serial motor learning.

**Key words:** Neurofibromatosis type 1; Posterior fossa tumor; Procedural learning; SRTT; Motor adaptation; Striatum; Cerebellum; Resting state functional connectivity; Radiotherapy.

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1: Critères diagnostiques de NF1. ....	- 38 -
Tableau 2: Corrélacion génotype/phénotype dans la NF1 .....	- 39 -

## LISTES DES FIGURES

---

Figure 1: Systèmes mnésiques.....	- 16 -
Figure 2: Modèle MNESIS .....	- 17 -
Figure 3: Modèle de Doyon & Benali.....	- 21 -
Figure 4: Régions cérébrales impliquées dans les différents stades d'apprentissage procédural moteur. .....	- 23 -
Figure 5: Parcellisation lobulaire du cervelet.....	- 24 -
Figure 6: Différents modèles de développement de la mémoire procédurale.....	- 26 -
Figure 7: Modèle de Nicolson & Fawcett.....	- 29 -
Figure 8: Interactions neurofibromine/voie Ras et PI3K.....	- 40 -
Figure 9 : Objets Brillants Non Identifiés (OBNI) .....	- 46 -
Figure 10: Tâche de trigrammes (adaptation motrice).....	- 52 -
Figure 11: Tâche de l'idéogramme (apprentissage de séquence motrice).....	- 53 -
Figure 12: IRM médulloblastome .....	- 57 -
Figure 13: IRM Astrocytome Pilocyrique.....	- 58 -
Figure 14: IRM Épendymome .....	- 59 -
Figure 15: Principe de la ventriculo-cisternotomie.....	- 61 -
Figure 16: Cervelet et cognition .....	- 63 -
Figure 17: Radiothérapie: cible thérapeutique.....	- 64 -
Figure 18: Radiothérapie: Organes À Risque.....	- 65 -
Figure 19: Radiothérapie: Plan de traitement.....	- 68 -
Figure 20: Facteurs de risque cognitifs dans les tumeurs cérébrales pédiatriques.....	- 70 -
Figure 21: Atlas striatal fonctionnel .....	- 116 -
Figure 22: Modèle de Frith appliqué à la mémoire dans les TFP.....	- 139 -
Figure 23: Schéma de synthèse des résultats principaux dans la NF1 .....	- 201 -
Figure 24: Schéma de synthèse des résultats principaux dans les tumeurs de la fosse postérieures. ....	- 212 -

## PRODUCTIONS ASSOCIÉES A CE TRAVAIL

---

### NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 :

La section « neuro-imagerie » de la partie théorique représente la synthèse de deux articles publiés dans le cadre de mon Master 2 recherche en Neuropsychologie et Neurosciences cognitives (2019-2020) :

- (*revue de la littérature publiée*) Baudou E, Nemmi F, Biotteau M, Maziero S, Peran P, Chaix Y. Can the Cognitive Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Be Explained by Neuroimaging? A Review. *Front Neurol.* 2020 Jan 14;10:1373. doi: 10.3389/fneur.2019.01373. PMID: 31993017; PMCID: PMC6971173.
- (*article publié*) Baudou E, Nemmi F, Biotteau M, Maziero S, Assaiante C, Cignetti F, Vaugoyeau M, Audic F, Peran P, Chaix Y. Are morphological and structural MRI characteristics related to specific cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 (NF1) children? *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Sep;28:89-100. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.003. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32893091.

La partie expérimentale fait l'objet d'un article publié et une communication affichée dans un congrès national.

- (*article publié*) Baudou E, Nemmi F, Peran P, Cignetti F, Blais M, Maziero S, Tallet J, Chaix Y. Atypical connectivity in the cortico-striatal network in NF1 children and its relationship with procedural perceptual-motor learning and motor skills. *J Neurodev Disord.* 2022 Mar 1;14(1):15. doi: 10.1186/s11689-022-09428-y. PMID: 35232382; PMCID: PMC8903485.
- (*communication affichée*) Baudou E, Nemmi F, Peran P, Cignetti F, Blais M, Maziero S, Tallet J, Chaix Y. Apprentissage procédural chez les enfants porteurs de Neurofibromatose de type 1 (NF1) : Étude en connectivité fonctionnelle de repos et rôle des Objets Brillants Non Identifiés (OBNI). Congrès de la Société Française de Neurologie pédiatrique. Février 2022.

### TUMEUR DE LA FOSSE POSTERIEURE PEDIATRIQUE

La section « trouble de la mémoire » de la partie théorique fait l'objet d'une revue de la littérature :

- (*revue de la littérature soumise, révision mineure*) Baudou E, Pollidoro L, Iannuzzi S, Bertozzi AI, Tensaouti F, Chaix Y, Laprie A. A review of long-term deficits in memory systems following radiotherapy for pediatric posterior fossa tumor. *Radiotherapy & Oncology* (in revision).



Le protocole d'étude IMPALA sur l'étude de l'impact de la radiothérapie sur des différents systèmes mnésiques chez l'enfant, adolescent et jeune adulte dans les suites d'une tumeur de la fosse postérieure pédiatrique fait l'objet d'une publication. Les résultats neuropsychologiques de cette étude ont été présentés lors des Journées de la Société Française des Cancers et des Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent. Les résultats concernant l'impact de la radiothérapie feront l'objet d'une communication orale au cours d'un congrès international (PROS 2022).

- (*article publié*) Baudou E, Pariente J, Péran P, Tensaouti F, Pollidoro L, Meline D, Ducassou A, Gros-Dagnac H, Arribarat G, Desirat JP, Bertozzi AI, Gambart M, Larrieu-Ciron D, Barbolosi D, Muracciole X, Lemesle B, Sevely A, Roques M, Cazaux M, Tallet J, Danna J, Chaix Y, Laprie A. A prospective behavioral and imaging study exploring the impact on long-term memory of radiotherapy delivered for a brain tumor in childhood and adolescence. Clin Transl Radiat Oncol. 2021 Nov 7;33:7-14. doi: 10.1016/j.ctro.2021.10.006. PMID: 34988299; PMCID: PMC8703178.
- (*communication orale*) Baudou E, Laprie A. Caractérisation des troubles de la mémoire après radiothérapie cérébrale: Résultats de l'étude IMPALA. Journées de la Société Française des Cancers et des Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent. 11 Mars 2022.
- (*accepté pour communication orale*) Baudou E, Peran P, Arribarat G, Danna J, Tallet J, Pariente J, Courbière N, Pollidoro L, Tensaouti F, Chaix Y, Laprie. Long-term impact of Irradiation at Brain Structures involved in Memory (IMPALA prospective study). Communication orale au congrès de la pediatric radiation oncology society (PROS). 8-11 juin 2022.

Les résultats plus spécifiques aux apprentissages procéduraux font l'objet de deux articles en préparation et d'une communication affichée dans le congrès international (ISPNO 2022).

- (*article en préparation*) Baudou E, Danna J, Tallet J, Pariente J, Courbière N, Pollidoro L, Tensaouti F, Chaix Y, Laprie. Effects of radiotherapy on perceptual-motor procedural learning in children treated for a posterior fossa tumor. En préparation pour Developmental medicine and child neurology.
- (*article en préparation*) Baudou E, Peran P, Arribarat G, Danna J, Tallet J, Pariente J, Courbière N, Pollidoro L, Tensaouti F, Chaix Y, Laprie. What are the long-term consequences of brain irradiation on resting-state functional connectivity in pediatric posterior fossa tumors and their relationship to procedural learning? En préparation.
- (*accepté pour communication affichée*) Baudou E, Danna J, Tallet J, Pariente J, Courbière N, Pollidoro L, Tensaouti F, Chaix Y, Laprie. What impact does a posterior fossa tumor in childhood have on motor procedural learning? Group performance depending on radiotherapy status and individual differences on a perceptivo-motor sequence learning task and a motor adaptive task (IMPALA prospective study). Communication affichée au 20ème Symposium international de Neuro-oncologie pédiatrique 2022 (ISPNO). Juin 2022.

## PRÉFACE

---

Ce travail a pour but l'exploration des mécanismes d'apprentissage procédural perceptivo-moteur chez l'enfant présentant une atteinte neurologique génétique (NF1) ou acquise (tumeur cérébrale). Après une brève introduction visant à situer la problématique abordée dans ce travail, nous caractériserons l'apprentissage procédural et ses bases anatomiques. Nous dédierons ensuite respectivement un chapitre à la neurofibromatose de type 1, les troubles neurocognitifs et les caractéristiques cérébrales et un chapitre aux tumeurs de la fosse postérieure, leur prise en charge, leur retentissement cérébral et les troubles cognitifs séquellaires.

Nous avons mené un ensemble d'études comportementales et en neuro-imagerie dans le cadre de ce travail divisé en deux parties.

La première partie concerne l'étude des capacités d'apprentissage procédural perceptivo-moteur chez l'enfant porteur de NF1 comparé à une population contrôle, âgé de 8 à 12 ans. Ce travail repose sur les données précédemment recueillies dans l'étude DYSTAC-MAP visant à explorer la mémoire procédurale chez les enfants avec troubles des apprentissages dans un contexte primaire (dyslexie, trouble du développement des coordinations, comorbidité) ou dans un contexte secondaire (neurofibromatose de type 1 – NF1). Il fait suite à un travail de Master 2 Recherche en Neuropsychologie et Neurosciences cliniques dans lequel j'ai étudié les caractéristiques morphologiques, micro- et macro-structurelles et leurs liens avec les fonctions cognitives les plus discriminantes dans la NF1.

La seconde partie consiste en l'exploration des apprentissages procéduraux chez des enfants guéris d'une tumeur de la fosse postérieure traités ou non par radiothérapie comparé à une population contrôle. Cette seconde partie s'inscrit dans un projet plus large visant à explorer l'impact de la radiothérapie sur les différents systèmes mnésiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte guéri de tumeur de la fosse postérieure pédiatrique (protocole IMPALA mené par le Pr Anne Laprie). Ce protocole, lui-même s'intègre dans le projet Mr ROBOT, regroupant plusieurs études au niveau national, financées par le Pair pédiatrique, sur la cognition et le cancer. Ce protocole s'est déroulé sur le temps de cette thèse : mise en place, inclusion des patients, recueil et analyse des données.

La conclusion comportera une synthèse des principaux résultats obtenus dans les deux études, l'apport de ces derniers par rapport à la littérature existante et leurs implications théoriques. Nous terminerons par quelques perspectives de développements futurs.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

---

L'enfant, dès la naissance, fort d'un bagage génétique et des interactions avec son environnement, développe des compétences motrices des plus simples au plus complexes. Marcher, courir, faire du vélo, jouer d'un instrument de musique... Ces habiletés acquises par le biais d'une pratique répétée sont le fruit d'un apprentissage dit procédural réputé précoce et robuste.

Fondamentaux dans le développement psychomoteur de l'enfant, les apprentissages moteurs semblent altérés dans un certain nombre de pathologie avec atteinte cérébrale. En effet, la moitié des enfants présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1), pathologie génétique à expression neurocognitive, présentent des caractéristiques proches des enfants porteurs de trouble développemental de la coordination avec des difficultés dans l'acquisition des habiletés motrices. Ces difficultés sont également repérées chez des enfants ayant présenté une tumeur cérébrale de la fosse postérieure, atteinte cérébrale acquise, alors même qu'ils sont guéris de leur pathologie initiale et qu'ils présentent peu de séquelles neurologiques cliniques. Dans ces deux populations cliniques, des caractéristiques cérébrales dont certaines sont présentes depuis la naissance dans la NF1, ou des lésions acquises secondairement à la tumeur, sa résection chirurgicale et les traitements par radiothérapie touchent des régions cérébrales dont l'implication est majeure dans les apprentissages moteurs, telles que le cervelet et les noyaux gris centraux.

Fort de ce constat clinique, Il s'agit donc de déterminer si les enfants présentant une atteinte cérébrale génétique (NF1) ou acquise (tumeur cérébrale) ont réellement des déficits de ces mécanismes d'apprentissage moteur. Puis, dans un second temps, d'en caractériser les substrats cérébraux par le biais de l'imagerie par résonance magnétique, tout particulièrement en imagerie fonctionnelle de repos par l'étude de la connectivité des réseaux cortico-striataux et cortico-cérébelleux.

Les objectifs de ce travail sont ainsi d'améliorer les connaissances concernant les mécanismes d'apprentissage procédural moteur. Tout d'abord dans une dimension neuro-développementale, concernant l'impact de troubles présents depuis la naissance dans la NF1 ou acquis à différents stades du développement dans les tumeurs cérébrales. Mais aussi dans une perspective de meilleure compréhension des mécanismes des atteintes cérébrales pouvant altérer les apprentissages procéduraux moteurs avec un champ d'action possible concernant la prise en charge des tumeurs cérébrales, telle que la préservation lors de l'irradiation cérébrale de régions à risque.

## PARTIE THÉORIQUE

---

### MEMOIRE PROCEDURALE ET APPRENTISSAGE PROCEDURAL

---

#### DEFINITION

---

La mémoire procédurale peut être définie comme un système d'apprentissage des compétences qui permet l'amélioration progressive des performances dans le domaine moteur mais aussi dans le domaine cognitif par la répétition, indépendamment du souvenir conscient. C'est la mémoire de nos savoir-faire, de nos habiletés et habitudes « skills and habits » (Cohen & Squire, 1980). Les concepts d'apprentissage et de mémoire se réfèrent à la même réalité psychologique mais le terme d'apprentissage est plutôt employé pour désigner la modification systématique du comportement en fonction de l'expérience, tandis que le terme de mémoire désigne plutôt l'ensemble des structures (processus biologiques et psychologiques) qui permettent ces modifications.

#### PLACE DE L'APPRENTISSAGE ET DE LA MEMOIRE PROCEDURALE AU SEIN DES SYSTEMES MNESIQUES

---

Le terme de mémoire procédurale a été utilisé initialement par opposition à la mémoire déclarative (Squire et al., 1993). C'est à partir d'études de cas de patients amnésiques que se fondent les origines de cette double dissociation à la fois fonctionnelle et anatomique. On citera le cas notamment du célèbre patient HM, qui bénéficia d'un traitement chirurgical de son épilepsie avec exérèse des structures hippocampiques, parahippocampiques et amygdaliennes bilatérales en 1953. Il présentait dans les suites une amnésie antérograde quasi-totale mais une préservation de la mémoire de travail verbale et des performances préservées à l'épreuve de dessin en miroir, réalisée sur 3 jours consécutifs, alors même qu'il n'avait aucun souvenir d'avoir réalisé cette tâche (Milner et al., 1968). Ce patient présente une altération de la mémoire déclarative et une préservation de la mémoire non-déclarative. La mémoire déclarative est une mémoire explicite, verbalisable de connaissances, d'évènements, de faits. C'est un « savoir que ». Elle dépend des structures temporales médianes principalement. La mémoire non déclarative quant à elle, est implicite, non verbalisable. Elle englobe des phénomènes d'amorçages (priming) (Schacter et al., 1992), permettant à partir d'un indice de récupérer un item ou un contexte préalablement associé, des phénomènes de conditionnement où le stimulus avant même d'être perçu active un souvenir émotionnel et la mémoire procédurale elle-même. Le caractère totalement implicite de la mémoire procédurale est débattu dans la phase initiale

de l'apprentissage où une part explicite verbalisable participe probablement à l'apprentissage qui devient ensuite de plus en plus automatisé (Perruchet & Amorim, 1992).

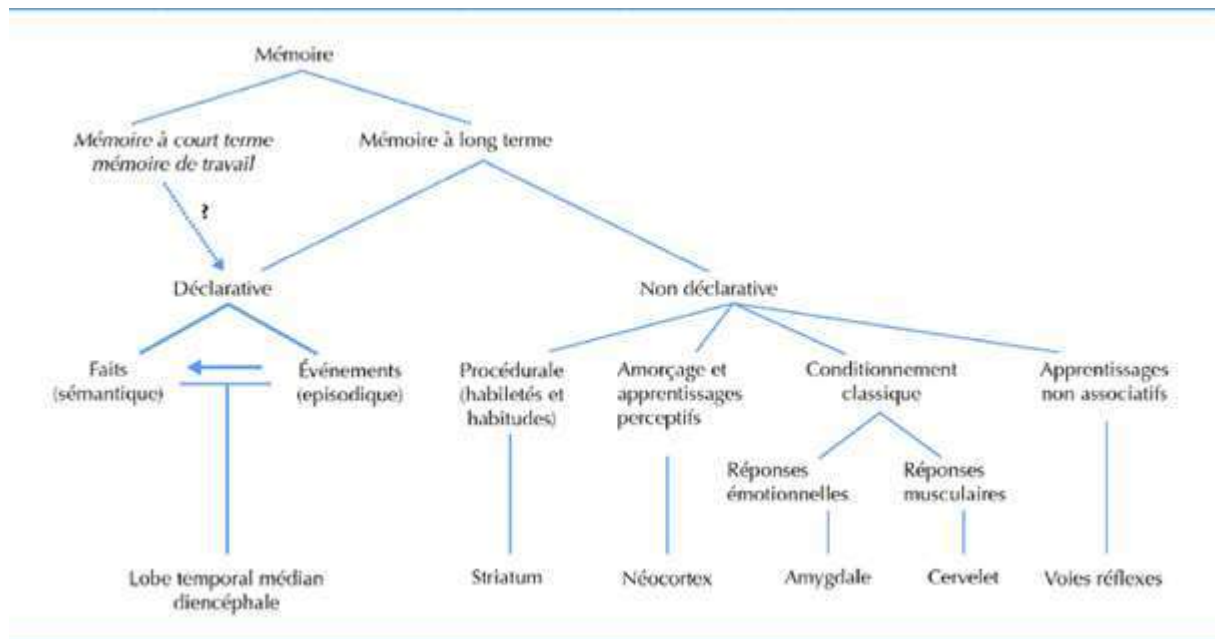


Figure 1: Systèmes mnésiques.

*Modèle de la distinction en mémoire à long terme de la mémoire déclarative et la mémoire non déclarative Squire 2004 (Squire et al., 2004)*

Ces considérations amènent à discuter les interactions existantes entre les différents systèmes mnésiques. En 2008, Francis Eustache et Béatrice Desgranges proposent un modèle issu des catégorisations et définitions des mémoires proposés par Tulving et Baddeley qui permet une vision globale des interactions entre systèmes mnésiques. Ce modèle, nommé MNESIS pour Memory NeoStructural Inter-Systemic model est schématisé en figure 2 (Eustache & Desgranges, 2008). La mémoire procédurale, selon sa composante cognitive ou perceptivo-motrice, entretiendrait des liens avec la mémoire épisodique et la mémoire perceptive. Ces interactions seraient plus évidentes pendant la phase d'apprentissage et s'étioleraient pendant la phase d'automatisation.

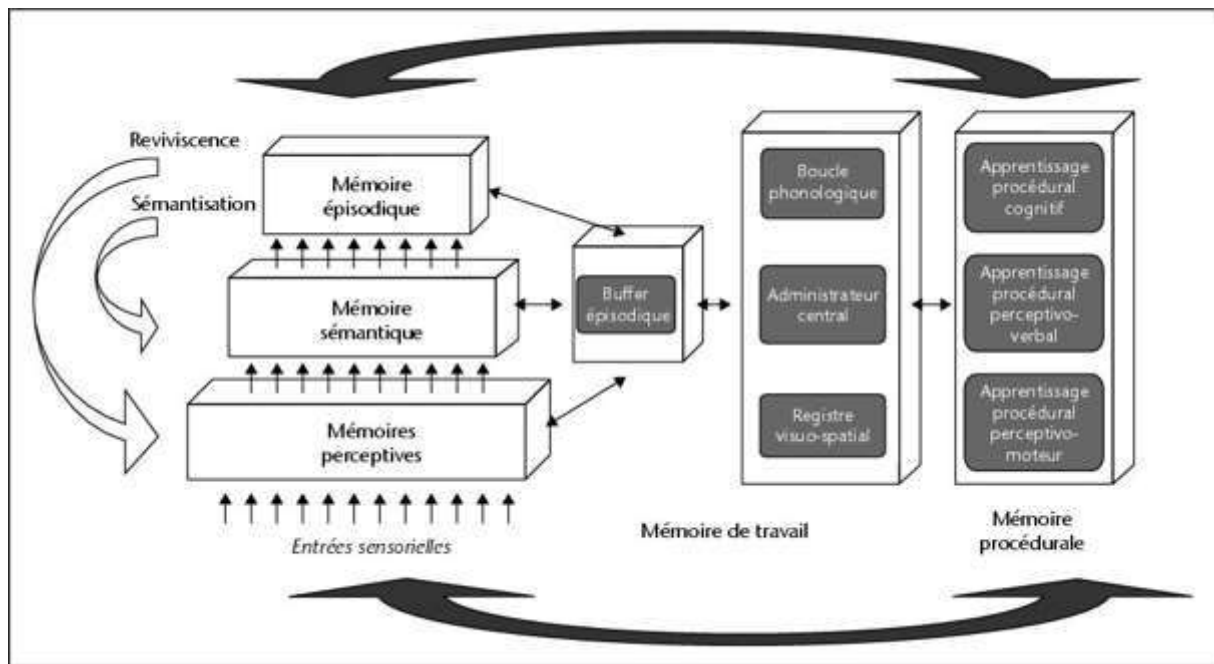


Figure 2: Modèle MNESIS

*MNESIS* proposé par Eustache et Desgranges (2008) (Eustache & Desgranges, 2008) Le système déclaratif est composé de la mémoire perceptive, de la mémoire sémantique et de la mémoire épisodique. Le système non-déclaratif est composé de la mémoire procédurale ayant une triple entrée: l'apprentissage procédural moteur, l'apprentissage procédural perceptivo-verbal, l'apprentissage procédural cognitif. Ce modèle est aussi composé de la mémoire de travail responsable du maintien et de la manipulation temporaire des informations et s'inscrit dans la continuité des travaux sur la mémoire à court terme. La mémoire de travail est elle-même composée d'un administrateur central, système de contrôle qui coordonne et supervise des sous-systèmes esclaves tels que la boucle phonologique, le registre visuo-spatial et le buffer épisodique.

#### DIFFERENTS SOUS-SYSTEMES D'APPRENTISSAGE PROCEDURAL

La mémoire procédurale se décompose en trois sous-systèmes d'apprentissage dépendant du type d'habiletés apprises : compétences motrices telles que faire du vélo ou jouer d'un instrument de musique pour l'apprentissage perceptivo-moteur (Cohen & Squire, 1980), compétences langagières telles que l'apprentissage de règles de grammaire pour l'apprentissage perceptivo-verbal (Knowlton et al., 1992) et enfin compétences de catégorisation ou de résolution de problème dans l'apprentissage cognitif (Knowlton & Squire, 1993).

La suite de ce manuscrit traitera uniquement de la composante procédurale perceptivo-motrice.

LES DIFFERENTS TYPES D'APPRENTISSAGE PROCEDURAUX PERCEPTIVO-MOTEURS

---

Les réseaux cérébraux impliqués dans les apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs permettent de distinguer deux processus différents: l'apprentissage de séquences motrices et l'adaptation motrice (Doyon et al., 2002, 2009; Doyon & Benali, 2005; Doyon & Ungerleider, 2002).

APPRENTISSAGE DE SEQUENCES MOTRICES

L'apprentissage de séquences motrices réfère à la capacité d'apprendre une séquence de mouvements (Doyon et al., 2018). Un certain nombre de gestes et routines du quotidien, tel qu'attacher ses lacets ou s'habiller, font appel à ces compétences. Le paradigme expérimental le plus utilisé dans la littérature pour évaluer l'apprentissage de séquence perceptivo-motrice est la tâche de temps de réaction sériel (SRTT pour Sérial Reaction Time Task, (Nissen & Bullemer, 1987)). D'autres paradigmes sont aussi utilisés tels que la finger tapping task ou les tâches de coordination bimanuelle.

La tâche de SRTT dans sa version classique consiste en l'apprentissage implicite d'une séquence d'appuis sur les touches d'un clavier, en réponse à des stimuli visuels apparaissant sur l'écran d'un ordinateur. Le participant a pour instruction d'appuyer le plus rapidement et précisément possible sur les touches et n'est pas informé du caractère répétitif de l'apparition des stimuli. La séquence est répétée plusieurs fois sur plusieurs blocs d'essais et le temps de réaction entre apparition du stimulus visuel et réponse motrice du participant est pris en compte. Une diminution des temps de réaction et une diminution du nombre d'erreurs sont classiquement observées dans la phase d'apprentissage général comprenant l'apprentissage de la correspondance des réponses motrices et l'habituation à la tâche (Nissen & Bullemer, 1987). Un bloc de séquence aléatoire est ensuite proposé afin de déterminer si l'amélioration des temps est liée seulement à l'amélioration des performances globales du participant à la tâche ou si elles sont en lien avec l'apprentissage de la séquence. L'allongement des temps de réaction et/ou l'augmentation du nombre d'erreurs lors de ce bloc aléatoire attestent d'un apprentissage spécifique de la séquence. Certains auteurs proposent un dernier bloc reprenant la séquence apprise afin de limiter les biais liés à une éventuelle fatigabilité et à la fluctuation attentionnelle et de tester la rétention de la séquence apprise. Cet essai montre généralement une nouvelle diminution des temps de réaction ou une diminution du nombre d'erreurs par rapport au bloc aléatoire.



Si le principe reste toujours le même, évaluer une différence entre la condition « séquences répétées » et « bloc aléatoire » qui permet d'établir qu'un apprentissage spécifique de la séquence a lieu, le paradigme de tâche de SRTT a été décliné de nombreuses façons. Pour n'en citer que quelques-unes, l'utilisation d'un écran tactile sur lequel le participant répond directement ou un système d'eye-tracking afin de limiter la composante motrice de réponse du participant.

#### ADAPTATION MOTRICE

L'adaptation motrice est la modification d'un mouvement essai par essai sur la base d'un feedback sur l'erreur. En d'autres termes c'est l'aptitude que l'on a, à modifier des mouvements « appris » pour les adapter aux conditions externes environnementales (Bastian, 2008). Les paradigmes d'adaptation motrice regroupent des tâches variées faisant appel principalement à la pratique d'habiletés visuo-motrices dans un contexte de « distorsion visuo-motrice » (Buch et al., 2003). L'objectif est donc d'introduire un conflit entre les informations perçues par le système visuel et l'action motrice réalisée pour qu'au fil des essais le participant adapte son mouvement. L'information visuelle peut être modifiée par le port de lunettes à prisme (Nemanich & Earhart, 2015), la perception au travers un miroir ou d'un écran. Les plus courantes impliquent une rotation de la direction du mouvement, telle que la tâche de tracé en miroir. Le participant doit apprendre la nouvelle relation vision-mouvement afin d'améliorer ses performances en s'adaptant à la contrainte imposée. On trouve également des tâches d'adaptation qui vont jouer, non pas sur la perception visuelle, mais sur le mouvement lui-même en appliquant des forces externes face auxquelles le participant devra adapter l'amplitude ou la force de son mouvement (Shadmehr et al., 2010).

Deux systèmes opèrent simultanément dans l'adaptation visuo-motrice : l'un est explicite, s'appuyant sur des stratégies cognitives telles que la visée de la cible (Taylor et al., 2014) et l'autre est implicite et dépend de la différence entre une conséquence sensorielle prédite et un retour sensoriel réel, appelé erreurs de prédiction sensorielle (Wolpert & Miall, 1996). Les erreurs de prédiction sensorielle sont utilisées pour mettre à jour en permanence un modèle interne prospectif afin de permettre des prédictions plus précises des mouvements futurs (Shadmehr & Mussa-ivaldi, 1994). L'apprentissage se produit progressivement au fil de la répétition du mouvement et est durable une fois qu'il est acquis (Martin et al., 1996).

L'apprentissage d'une habileté motrice est classiquement décrite en trois phases : cognitive, associative et d'autonomisation (modèle ACT : Anderson, 1987; Anderson & Spellman, 1995); (Beaunieux et al., 2006). La phase cognitive est la phase initiale plus ou moins consciente d'apprentissage, caractérisée par des performances variables et de nombreuses erreurs. La phase associative qui lui succède est une phase de transition entre une phase de représentation déclarative à une représentation procédurale, caractérisée par une amélioration des performances plus précises et rapides. Enfin la phase d'automatisation du geste, est totalement dissociée des processus déclaratifs initiaux et se caractérise par la réalisation automatique du geste sans coût attentionnel.

Plus récemment, dans le modèle de Doyon et Benali (Doyon et al., 2003; Doyon & Benali, 2005), les auteurs intègrent une phase de rétention à long terme. Ils décomposent ainsi l'apprentissage procédural en trois phases : apprentissage rapide, apprentissage lent et rétention. La première phase d'apprentissage rapide dite « fast learning » se caractérise par une amélioration majeure, précoce et rapide de la performance au cours d'une même séance d'entraînement, telle qu'évaluée par exemple à la tâche de SRTT en ce qui concerne l'apprentissage de séquence motrice. La phase d'apprentissage lent dite « slow learning » se caractérise par des gains de performances plus progressifs et lents au cours de plusieurs séances de pratique. Elle est, elle même décomposée en une étape de « consolidation » durant laquelle l'apprentissage est stabilisé et une étape « d'automatisation » qui correspondrait à la phase d'automatisation précédemment décrite. La phase de rétention correspond au stockage en mémoire procédurale à long terme et la possibilité de restituer l'apprentissage après une longue phase sans l'avoir pratiqué (Doyon & Benali, 2005).

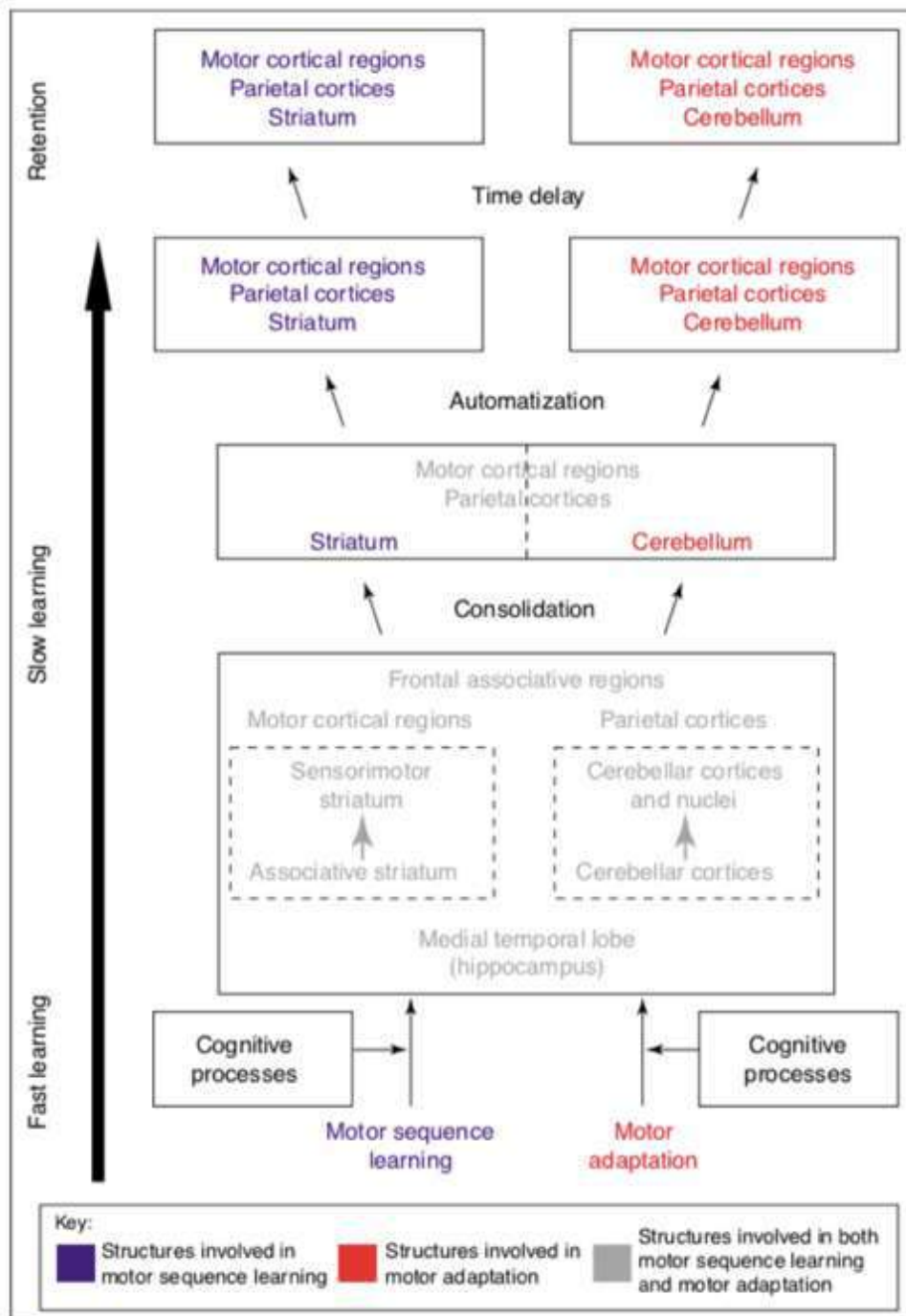


Figure 3: Modèle de Doyon & Benali.

*Modèle tiré de Doyon & Benali (2005) (Doyon & Benali, 2005) décrivant la plasticité cérébrale au sein des systèmes cortico-striataux et cortico-cérébelleux au cours de l'apprentissage d'une nouvelle séquence de mouvements (apprentissage de séquences motrices) ou d'adaptation aux perturbations environnementales (adaptation motrice). Ce modèle propose que les tâches motrices et d'adaptation motrice recrutent en interaction des structures cérébrales similaires au début de la phase d'apprentissage: le striatum, le cervelet, les régions corticales motrices, en plus des régions pariétales préfrontales et les zones limbiques. Lorsque la consolidation a eu lieu, le sujet a atteint une performance asymptotique et ses performances sont devenues automatiques; la représentation neurale d'une nouvelle compétence motrice est répartie dans*

*un réseau de structures qui implique le circuit cortico-striatal ou cortico-cérébelleux en fonction du type d'apprentissage moteur acquis.*

---

## BASES ANATOMIQUES ET CORRELATS CEREBRAUX

---

Doyon et Benali ont proposé sur la base de nombreux travaux en imagerie cérébrale un modèle décrivant la plasticité cérébrale lors d'un apprentissage de nouveaux comportement moteurs chez l'adulte dans les systèmes cortico-striataux et cortico-cérébelleux en fonction du stade d'apprentissage et de la nature des processus d'apprentissage moteur (apprentissage de séquence ou adaptation motrice). Les réseaux cortico-striataux sous-tendent les apprentissages de séquence motrice alors que les réseaux cortico-cérébelleux sous-tendent l'adaptation motrice (Doyon et al., 2003, 2009, 2018; Doyon & Benali, 2005).

L'imagerie fonctionnelle permet d'étudier « in vivo » le fonctionnement cérébral et nous aborderons par ce biais les corrélats cérébraux de l'apprentissage procédural perceptivo moteur. L'étude peut être directe, pendant une tâche réalisée dans l'IRM ou dans le TEP afin de visualiser les activations dans les régions cérébrales impliquées dans la tâche ou indirecte, lors d'une IRM de repos « resting-state » qui permet d'explorer les connectivités cérébrales entre régions, au repos, c'est-à-dire en dehors de la réalisation d'une tâche spécifique.

---

## IMAGERIE FONCTIONNELLE DURANT UNE TACHE

---

### APPRENTISSAGE DE SEQUENCE

Les études en imagerie fonctionnelle investiguant les apprentissages de séquence retrouvent des activations cérébrales dans les régions frontales (Beaunieux et al., 2006, 2010; Hubert et al., 2007), les cortex moteur et pré-moteur (Halsband & Lange, 2006; Hikosaka et al., 2002; Jenkins et al., 1994; Lohse et al., 2014), le cortex moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire (Wu et al., 2004), les régions pariétales (Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1995; Hazeltine et al., 1997; Rauch et al., 1997; Seidler et al., 2005; Willingham et al., 2002) et les ganglions de la base (Albouy et al., 2008; Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1995; Hazeltine et al., 1997; Peigneux et al., 2000; Rémy et al., 2008; Seidler et al., 2005; Willingham et al., 2002). Une méta-analyse neuroanatomiques récentes (Janacsek et al., 2020) reprenant les études en IRM fonctionnelle ayant utilisé comme paradigme la tâche de SRTT montre qu'en contrôlant les facteurs visuels, moteurs (dans les contrastes séquence-bloc aléatoire), l'activation est limitée au striatum, alors que si ces facteurs ne sont pas contrôlés des activations corticales pré-motrices et cérébelleuses sont également observées. Les auteurs concluent que leur étude fournit des preuves solides que, du moins tel que testé avec la tâche de SRTT, l'apprentissage des séquences

chez l'homme repose sur les ganglions de la base, tandis que les régions cérébelleuses et pré-motrices semblent contribuer aux aspects de la tâche qui ne sont pas liés à l'apprentissage des séquences lui-même.

Les aires cérébrales impliquées diffèrent en fonction du stade d'apprentissage. L'implication du cervelet et du striatum est plus importante dans les premiers stades d'apprentissage et diminue par la suite au profit des régions corticales motrices et pariétales (Beaunieux et al., 2006; Doyon et al., 1996; Hubert et al., 2007; Jueptner et al., 1997; Penhune & Doyon, 2002; Penhune & Steele, 2012). Les régions impliquées au sein même du striatum évolue avec une activité initiale dans le striatum associatif diminuant rapidement au profit d'une augmentation de l'activité dans le striatum sensorimoteur qui perdure ensuite dans le temps dans une épreuve de finger tapping quotidienne répétée sur 28 jours (Lehéricy et al., 2005).

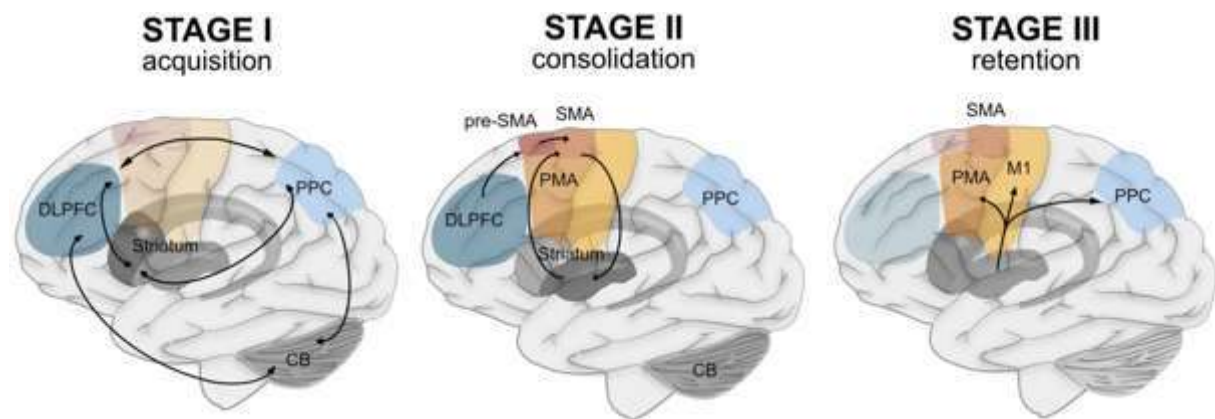


Figure 4: Régions cérébrales impliquées dans les différents stades d'apprentissage procédural moteur.

*Représentation schématique de la localisation des zones impliquées dans les différentes étapes de l'apprentissage des séquences motrices selon Dahms et al. (Dahms et al., 2020). Abréviations: CB, cervelet ; DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral ; M1, cortex moteur primaire ; PMA, aire prémotrice ; PPC, cortex pariétal postérieur ; pré-SMA, aire motrice pré-supplémentaire ; SMA, aire motrice supplémentaire.*

#### ADAPTATION MOTRICE

Les études sont moins nombreuses concernant l'adaptation motrice mais retrouvent une activation constante des structures corticales telles que le cortex moteur, prémoteur et pariétal ainsi que le striatum, associée à l'activation cérébelleuse (Bédard & Sanes, 2014; Diedrichsen et al., 2005; Haar et al., 2015). Les régions cérébelleuses impliquées dans la tâche d'adaptation motrice dépendent de la tâche proposée. Les lobules antérieurs IV et V du cervelet semblent plus impliqués dans l'adaptation au champ de force tandis que le lobule VI semble plus impliqué dans la rotation visuo-motrice (Burciu et al., 2014; Donchin et al., 2012; Rabe et al., 2009).

Les régions cérébelleuses impliquées diffèrent également en fonction du stade d'apprentissage. En ce qui concerne l'adaptation visuo-motrice, des études d'imagerie fonctionnelle chez des sujets sains montrent une activité des lobules cérébelleux postérieurs associée à l'adaptation précoce, tandis que les régions plus antérieures du cervelet pourraient être responsables du maintien des représentations à long terme (Kim et al., 2015; Tzvi et al., 2020). L'implication des régions cérébelleuses a tendance à diminuer dans les stades d'apprentissage avancé (Tzvi et al., 2020) au profit des régions corticales.

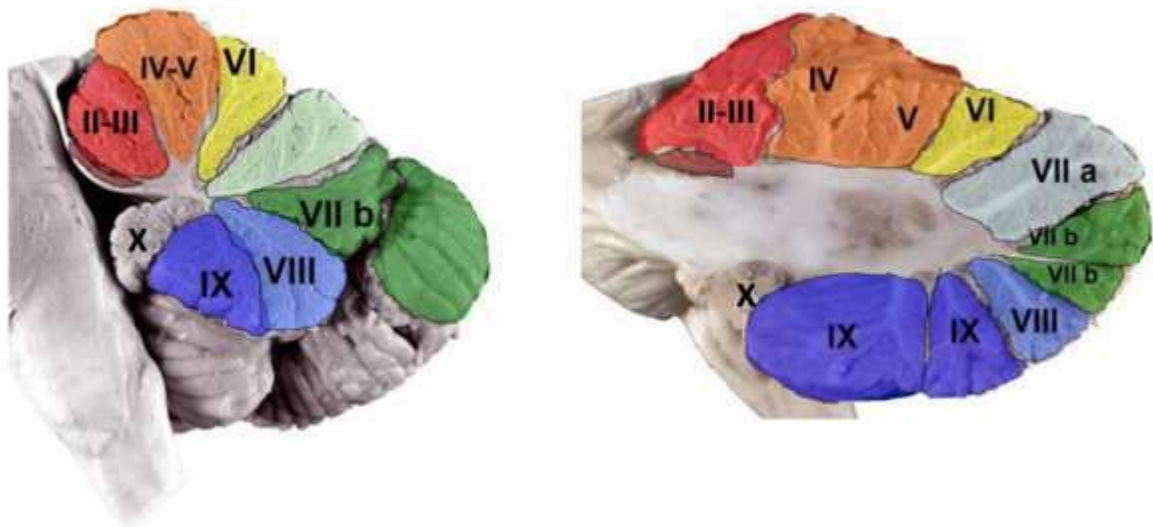


Figure 5: Parcellisation lobulaire du cervelet.

*Anatomie descriptive du cervelet, parcellisation lobulaire, correspondance vermis (à gauche) et hémisphère cérébelleux (à droite). Cervelet antérieur, en avant de la fissure primaire, couleurs chaudes, cervelet postérieur, en arrière de la fissure primaire, couleurs froides.*  
[https://www.cenneurologie.fr/files/files/enseignement/coursseminaires/grandouest/Seizeur\\_Anatomie\\_morphologique\\_cervelet.pdf](https://www.cenneurologie.fr/files/files/enseignement/coursseminaires/grandouest/Seizeur_Anatomie_morphologique_cervelet.pdf)

Il est intéressant de noter que la dissociation entre réseaux cortico-striataux et cortico-cérébelleux et les deux types d'apprentissage perceptivo moteur, apprentissage de séquence et adaptation motrice, est basée sur les substrats neuronaux préférentiel mais n'est pas exclusive, le cervelet pouvant jouer aussi un rôle dans l'apprentissage de séquence et le striatum dans l'adaptation motrice. En effet, des études comportementales retrouvent chez les patients avec lésion cérébelleuse, de moindre performance à la tâche de SRTT avec une modulation possible des résultats par stimulation magnétique transcrânienne cérébelleuse (Torriero et al., 2007). Par ailleurs, les études en neuro-imagerie, dans les phases précoces d'apprentissage de séquences motrices, retrouvent une association entre le gain de temps de réaction (ou la diminution du nombre d'erreurs) et une activité importante dans le cervelet, alors que ces performances sont



ensuite corrélées à une augmentation d'activité dans le cortex primaire moteur (Doyon et al., 2003). Pour finir, la méta-analyse de l'équipe de Janacek et collaborateurs (Janacek et al., 2020), citée plus haut, écartant l'implication du cervelet de l'apprentissage de séquence spécifique, a fait rapidement l'objet d'une réponse de la part de l'équipe de Baetens (Baetens et al., 2020b), qui suggère qu'une fois éliminées les études dans lesquelles le cervelet n'a pas été scanné, la puissance nécessaire pour mettre en évidence une activation cérébelleuse n'était peut-être pas suffisante. La phase initiale d'apprentissage de séquence nécessiterait donc des modifications et ajustements qui dépendent du cervelet.

De la même façon des activations striatales apparaissent lors d'une tâche d'adaptation motrice, traduisant l'implication de cette structure aussi dans le processus d'adaptation motrice. Le rôle du striatum dans l'adaptation motrice pourrait résider dans le contrôle de l'action dirigée vers un but ou dans les mécanismes de récompense positive en cas d'essais réussis ou négative en cas d'échec (Cox & Witten, 2019; Redgrave et al., 2010).

#### IMAGERIE FONCTIONNELLE DE REPOS

---

Réalisées immédiatement après un apprentissage de séquence motrice les études d'IRM fonctionnelle à l'état de repos ont également permis d'étudier la réorganisation de l'architecture cérébrale fonctionnelle induite par la plasticité neuronale associée à l'apprentissage procédural. Des études d'IRM (Sami & Miall, 2013; Sami et al., 2014) ont montré chez l'adulte que l'apprentissage de séquences motrices entraîne une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le réseau sensori-moteur dans les quelques minutes qui suivent la tâche (Sami et al., 2014) et dans le cortex moteur M1 bilatéral, dont l'augmentation est corrélée à l'amélioration ultérieure des performances d'apprentissage (Gregory et al., 2015), ce qui suggère que ces changements rapides peuvent refléter les premières étapes des processus de consolidation.

L'IRM de repos est également utilisé dans la compréhension des mécanismes impliquées dans les populations cliniques comparées aux populations sans troubles neurologiques ou neurodéveloppementaux (cf. paragraphe suivant).

Le développement de la mémoire procédurale se caractérise par une mise en place précoce et une certaine stabilité au cours du temps. Le terme d'invariance développementale est utilisé dès les années 1990 (Reber et al., 1996) et a été remis en question dans une revue de la littérature récente que nous détaillerons (Zwart et al., 2019a). Le développement de la mémoire procédurale sera surtout abordé à travers le paradigme de la tâche de SRTT, de loin la plus utilisée.

Les auteurs s'intéressant aux apprentissages procéduraux chez les enfants d'âge scolaires retrouvent des différences en termes de temps de réaction mais pas en termes de performances d'apprentissage spécifique chez des enfants de 4, 7 et 10 ans (Thomas & Nelson, 2001; Vinter & Perruchet, 2000). Les enfants de 6 à 10 ans et des jeunes adultes ont des performances similaires et maintenues dans le temps à une semaine de l'apprentissage (Meulemans et al., 1998). Ces résultats sont confortés sur une étude plus récente menée chez des enfants de 8 à 12 ans (Mayor-Dubois et al., 2016). Les auteurs s'appuient sur le fait que les structures cérébrales principalement impliquées, le striatum et le cervelet, sont parmi les premières à être matures et sont les plus conservées phylogénétiquement (Reiner, 2016; Rueda-Alaña & García-Moreno, 2021; Stephenson-Jones et al., 2012).

Ce modèle de l'invariance développementale est remis en question à l'heure actuelle. Zwart et collaborateurs ont récemment réalisé une revue systématique s'intéressant au développement de l'apprentissage procédural (Zwart et al., 2019). Le modèle de l'invariance développementale, soutenue par 17 des 50 études de la revue y est minoritaire. Les autres modèles supportent un changement en fonction de l'âge soit avec un pic chez les jeunes adultes, soit avec un plateau dès l'enfance puis un déclin.

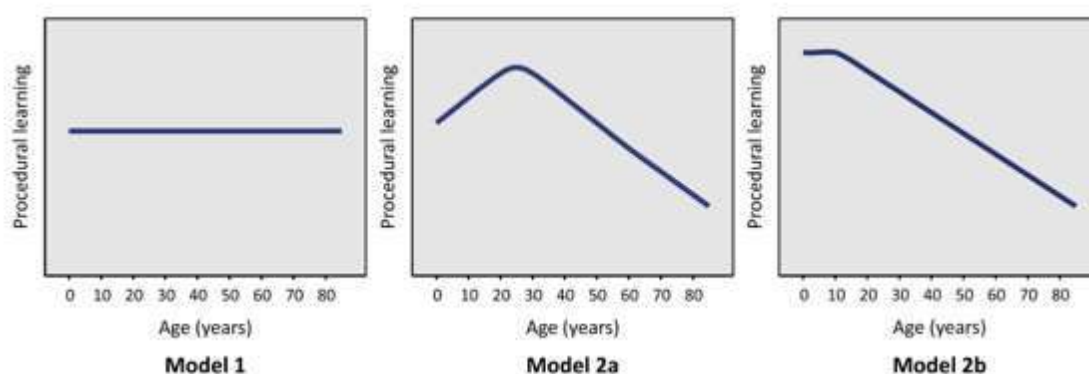


Figure 6: Différents modèles de développement de la mémoire procédurale.

*Représentation schématique des modèles de développement de la mémoire procédurale selon la revue de la littérature de Zwart et collaborateurs (Zwart et al., 2019). Modèle 1 : modèle de*



*l'invariance développementale. Modèle 2 : pic chez le jeune adulte puis déclin. Modèle 3 : plateau chez le jeune enfant puis déclin avec l'âge.*

Le modèle avec pic de performance chez les jeunes adultes est supporté par des études montrant une amélioration du temps de réaction et de la précision chez le jeune adulte sur la base de données normalisées dans une tâche de SRTT utilisant des séquences plus complexes (Thomas et al., 2004). La maturation de structures telles que l'hippocampe (Thomas et al., 2004) ou le corps calleux en condition bimanuelle expliquerait ces différences (Guise & Lassonde, 2001). D'autre part, les activations cérébrales diffèrent chez les enfants et chez les adultes, impliquant de façon plus importante le putamen chez l'enfant, et le cortex pré-moteur chez l'adulte (Thomas et al., 2004). Il faut noter qu'aucune étude représentative de ce modèle dans cette revue ne s'est intéressée à la personne âgée et que le déclin des performances avec l'âge avancé ici, est en désaccord avec les résultats d'autres études réalisées dans cette population (Cherry & Stadler, 1995; Gaillard et al., 2009).

Le dernier modèle avec plateau dès l'enfance puis déclin progressif avec le vieillissement est supporté par l'étude de Janacsek et collaborateurs (Janacsek et al., 2012) qui portait sur 421 participants âgés de 4 à 85 ans dans une tâche de temps de réaction sériel dit « alternatif » car les séquences répétées et les blocs randomisés sont présentés de façon alternative (Howard & Howard, 1997). Les auteurs retrouvent un apprentissage plus important chez les 4-12 ans et plus altéré chez les 60-85ans en ce qui concerne les données brutes. Les données normalisées retrouvent quant à elle des scores moindres chez les 4-8ans et les 45-85 par rapport au 9-44ans. C'est la maturation des circuits attentionnels qui est avancée ici comme hypothèse principale aux variations observées. L'étude de Howard & Howard, comparant jeunes adultes et adultes âgés retrouve un gain d'apprentissage moindre dans le second groupe (Howard & Howard, 1997). Les différences observées entre les deux derniers modèles semblent être en lien avec l'utilisation de données brutes ou normalisées.

L'exploration de la mémoire procédurale perceptivo-motrice dans les premières années de vie est rendu plus complexe car les processus moteurs sont en cours de développement et ne permettent pas la réalisation la tâche classique de SRTT. Le paradigme d'anticipation visuelle (Haith et al., 1988) est utilisé chez le nourrisson et permet de retrouver dès l'âge de 3 mois un apprentissage de séquence courte et simple (Clohessy et al., 2001) puis de plus en plus longue (4-5 mois) et complexe (18 mois). Récemment, Koch et al., ont adapté un paradigme de SRTT au jeune enfant, en utilisant la technique d'eye-tracking, et montre la présence d'un apprentissage de séquence (de 5 images apparaissant sur 1 des trois emplacements à l'écran) chez les enfants de 9 mois (Koch et al., 2020).

Nous venons de le voir, la maturation des processus moteurs impactent la réalisation des tests de mémoire procédurale. De la même façon le développement plus tardif des processus attentionnels et de mémoire de travail visuel pourrait jouer un rôle. Certains auteurs retrouvent des différences d'apprentissage en fonction du niveau cognitif chez des patients Parkinsonien (Deroost et al., 2006) ou chez des enfants avec ou sans déficience intellectuelle (Fletcher et al., 2000). Ce lien n'est pas retrouvé dans d'autres études chez le jeune adulte (Kalra et al., 2019) ou chez le sujet âgé (Hong et al., 2020).

L'ensemble de ces études supportent un développement précoce, dans la première année de vie des mécanismes d'apprentissages procéduraux et peu de variabilité du moins de la période scolaire à l'âge adulte, mais des réseaux cérébraux impliqués potentiellement différents. Ils semblent que la complexité de la tâche de SRTT proposée est un rôle dans les différences observées (Evans et al., 2009).

Nous aborderons dans ce chapitre les connaissances actuelles sur les troubles des apprentissages procéduraux chez les enfants avec troubles du neuro-développement, puis chez les enfants porteurs d'un syndrome génétique et enfin chez ceux présentant des atteintes cérébrales focales.

#### TROUBLES NEURO-DEVELOPPEMENTAUX (TND)

Les troubles neuro-développementaux sont un ensemble d'affections débutant durant la période du développement se manifestant précocement et entraînant une altération du fonctionnement personnel, social, scolaire ou professionnel. Ils sont actuellement classés selon le DSM-5 en déficience intellectuelle, troubles spécifiques des apprentissages (dont les troubles spécifiques du langage écrit : TSLE), troubles moteurs (dont le trouble développemental des coordinations : TDC), troubles de la communication (dont les troubles spécifiques du langage oral : TSLO), troubles du spectre de l'autisme (TSA) et trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)(American Psychiatric Association, 2013).

Nicolson et Fawcett proposent un modèle explicatif des TND dissociant troubles cognitifs globaux de type déficience intellectuelle en lien avec une atteinte des système d'apprentissage déclaratif et troubles cognitifs spécifiques qui auraient une origine commune résidant dans l'existence d'un dysfonctionnement du système d'apprentissage procédural (Nicolson & Fawcett, 2007). Le TSLO serait en lien avec une atteinte du circuit langagier cortico-striatal, le TDC avec une atteinte du circuit moteur cortico-striatal, le TSLE et la forme inattentive du TDA-H avec une atteinte du circuit langagier cortico-cérébelleux.

Ce modèle est à l'heure actuelle remis en question par plusieurs auteurs.

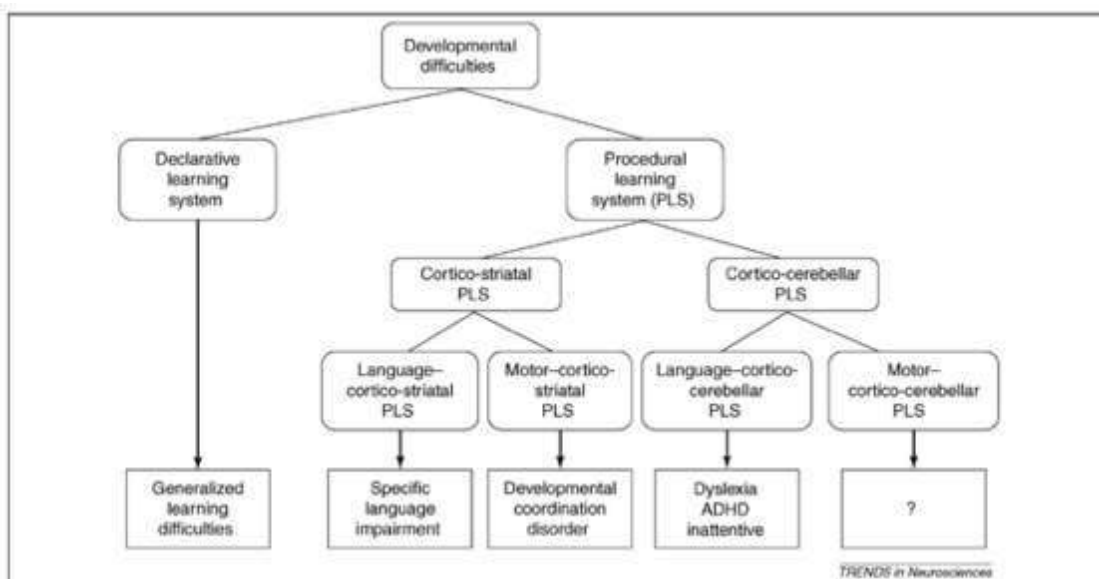


Figure 7: Modèle de Nicolson & Fawcett

*Typologie des difficultés d'apprentissage dérivée de l'approche des systèmes neuronaux dans le modèle de Nicolson & Fawcett (Nicolson & Fawcett, 2007).*

#### TROUBLE DU DEVELOPPEMENT DES COORDINATIONS (TDC)

Le trouble développemental de la coordination (TDC) est caractérisé par des difficultés d'apprentissage de la motricité globale ou fine, lesquelles entraînent une déficience fonctionnelle de la performance scolaire ou des activités de la vie quotidienne. Il touche 5 à 6% de la population générale. Le diagnostic s'appuie sur les éléments d'anamnèse, des questionnaires et la batterie d'évaluation du mouvement chez l'enfant (Movement Assessment Battery for Children – MABC (Soppelsa, 2016)).

Les études chez les enfants TDC sont contradictoires concernant un déficit d'apprentissage de séquence motrice, certaines retrouvant un déficit (Gheysen et al., 2011), et d'autres non (Lejeune et al., 2013; Wilson et al., 2003). Les critères d'inclusion pouvaient varier dans ces études avec des scores de MABC < au 15<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> percentile, ainsi que les conditions de réalisation de la tâche de SRTT : bimanuelle ou unimanuelle (Wilson et al., 2013), et réponse motrice sur un clavier ou directement sur un écran tactile (Lejeune et al., 2013). Des études en IRM fonctionnelles réalisées chez l'enfant retrouvent des modifications de connectivité dans les régions associées aux réseaux cortico-striataux chez les enfants TDC avec une diminution de connectivité entre le striatum et le cortex pariétal dans l'hémisphère droit (Querne et al., 2008) ou une diminution de connectivité fonctionnelle de repos entre le cortex moteur primaire et le noyau caudé, le noyau accumbens, le pallidum et le putamen ainsi que le gyrus frontal bilatéral, le gyrus supramarginal droit, le gyrus angulaire et l'insula (McLeod et al., 2014).

Les études chez l'enfant TDC sont également contradictoires concernant un éventuel défaut d'adaptation motrice, retrouvé pour certains auteurs (Brookes et al., 2007; Kagerer et al., 2004, 2006) et pour d'autres non (Cantin et al., 2007; Pangelinan et al., 2013; Smits-Engelsman et al., 2015; Zwicker et al., 2011) avec un effet lié à la complexité de la tâche (Cantin et al., 2014). L'équipe de Zwicker et collaborateurs ont mis en évidence lors de paradigme d'adaptation motrice de plus larges activations cérébrales dans les régions frontales, pariétales et temporales comparé aux enfants contrôles, et ce malgré des performances similaires (Zwicker et al., 2010) ainsi qu'une sous-activation des aires cérébrales associées à l'apprentissage visuomoteur (cortex pariétal inférieur bilatéral, le cortex préfrontal dorsolatéral droit, et le cervelet) (Zwicker et al., 2011). Debrabant et collaborateurs ont retrouvé à l'IRM fonctionnelle des différences entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles dans la connectivité du cervelet (lobule VI) et du gyrus pariétal supérieur droit sans lien avec les compétences visuo-motrices (Debrabant et al., 2016). Enfin, utilisant l'EEG, Pangelinan et al. (2013) montre une différence d'activation

dans les régions motrices chez les enfants TDC de 6 ans et 12 ans avec une sous activation (à 6 ans) et une hyper-activation (à 12 ans) par rapport aux enfants du même âge sans TDC alors que les résultats comportementaux d'adaptation visuo-motrices sont similaires. Les auteurs interprètent les résultats comme un mécanisme de compensation mis en place au cours du développement (Pangelinan et al., 2013).

Au-delà de l'hypothèse explicative formulée par Nicolson & Fawcett (2007) d'une possible dysfonction des boucles cortico-striatales dans le TDC (Nicolson & Fawcett, 2007), plusieurs régions cérébrales corticales (cortex frontal, cortex pariétal) ou sous corticales (corps calleux, cervelet, striatum) sont supposées jouer un rôle dans le déficit d'apprentissage procédural des enfants présentant un TDC (Bo et al., 2016; Wilson et al., 2017; Zwicker et al., 2009) Les hypothèses concernant un éventuel déficit d'apprentissage de séquences chez les enfants TDC, sont celles d'un dysfonctionnement de communication interhémisphérique sur la tâche bimanuelle (Sigmundsson et al., 1999; Tallet et al., 2013), et celles d'une dysfonction des réseaux cortico-striataux (Gheysen et al., 2011). Les enfants présentant un TDC pourraient avoir des difficultés dans l'adaptation motrice mais compenser ces dernières par un recrutement plus large au niveau cérébral. Au niveau comportemental des différences avec les contrôles sont mises en évidence selon la difficulté de la tâche, lorsque les systèmes de compensation sont dépassés. Melody Blais conclu dans sa thèse portant sur les apprentissages procéduraux chez les enfants TDC a une limitation des capacités d'apprentissage procédural chez les enfants présentant un TDC plutôt qu'une incapacité (Blais et al., 2018).

#### TROUBLES DU LANGAGE

Les troubles spécifiques du langage (TSL) correspondent à un retard d'apparition et à un déficit persistant et invalidant du développement du langage chez un enfant par ailleurs normalement intelligent et ne présentant pas d'atteinte neurologique, de pathologie de l'appareil bucco-linguo-facial, de trouble de l'audition ou de pathologie primaire des interactions sociales (exclusion des troubles autistiques). Sa prévalence est de 7% en population générale (Tomblin et al., 1997). Parmi les hypothèses explicatives, Ullman et collaborateurs proposent un modèle « déclaratif/procédural » dans lequel la mémoire procédurale jouerait un rôle dans l'apprentissage des procédures qui gouvernent les régularités de la langue (Ullman, 2004; Ullman & Pierpont, 2005). Nous focalisons ici le propos sur le domaine perceptivo-moteur de la mémoire procédurale.

Les résultats à la tâche de SRTT chez les enfants avec TSL ne retrouvent majoritairement pas de déficit d'apprentissage de séquence motrice (Gabriel et al., 2012; Lum et al., 2012).

Cependant, Tomblin et al. (2007), montre un apprentissage procédural plus lent chez les adolescents avec TSL et déficitaire dans une analyse en sous-groupe chez ceux avec troubles grammaticaux (Tomblin et al., 2007). Mayor-Dubois et al (2014), retrouvent un déficit uniquement chez les enfants avec TSL et TDC soulignant l'importance d'évaluer les comorbidités (Mayor-Dubois et al., 2014). Il semble exister chez les enfants avec TSL une diminution du métabolisme dans les régions striatales et pariétales en imagerie fonctionnelle (SPECT) (Ors et al., 2005).

Chez les enfants dyslexiques les auteurs retrouvent majoritairement un déficit d'apprentissage de séquence motrice (Menghini et al., 2006; S. Vicari et al., 2005) sauf (S. W. Kelly et al., 2002). Une étude en IRM fonctionnelle pendant une tâche de SRTT chez l'adulte dyslexique (Menghini et al., 2006) retrouve une augmentation des activations cérébrales dans les régions pariétales inférieures et dans le cervelet et une absence d'activation de l'aire motrice supplémentaire et du putamen. A noter que la comorbidité entre dyslexie et TDC est fréquente, allant selon les études de 20% (Mæland & SØvik, 1993) à 80% (Fawcett & Nicolson, 1999).

#### TROUBLE DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE (TDAH)

Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) se caractérise par une inattention, une impulsivité et une hyperactivité persistantes, qui peuvent avoir des retentissements sur les aspects sociaux, scolaires et de santé (American Psychiatric Association, 2013). Le taux de prévalence est d'environ 5 à 6 % chez les enfants d'âge scolaire (Langlois et al., 2011). Plus de la moitié des enfants atteints de TDAH présentent également des troubles moteurs concomitants (Kaiser & Albaret, 2016) et/ou des troubles du langage (Sanjeevan, Hammill, et al., 2020) avec pour principale hypothèse celle d'un déficit de la mémoire procédurale (Ullman, 2004; Ullman & Pierpont, 2005). Pourtant, dans une méta-analyse récente, Sanjeevan et collaborateurs à partir de 7 études, regroupant 213 patients n'objectivent pas de déficit de l'apprentissage de séquence chez les enfants avec TDAH (Sanjeevan et al., 2020). Des auteurs suggèrent que la variabilité dans les temps de réaction soit le paramètre le plus impacté chez les enfants TDAH (Kofler et al., 2013). Toutefois, les études en connectivité fonctionnelle retrouvent des différences entre sujets TDAH et enfants au développement typique qui touchent non seulement les réseaux attentionnels et mode par défaut mais aussi les cortex somato-sensoriel, visuel et auditif (Lin et al., 2021) et les circuits moteurs tels que visualisés en IRM de repos de la même façon que chez les enfants TDC (McLeod et al., 2014).

## SYNDROMES GENETIQUES

---

Quelques études ont porté sur les apprentissages procéduraux chez les patients présentant un syndrome génétique. Nous citerons brièvement les données concernant le syndrome de Williams-Beuren, la trisomie 21 et le syndrome de l’X-Fragile, trois pathologies qui se caractérisent par des déficiences intellectuelles et troubles des apprentissages pour lesquelles des caractéristiques dans les régions des ganglions de la base et du cervelet pourraient suggérer une atteinte des processus d’apprentissage procéduraux.

### SYNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

Le syndrome de Williams est causé par une micro délétion sur le chromosome 7q11.23. C’est une maladie rare dont l’incidence est estimée à un cas sur 12 000 naissances vivantes. Les patients porteurs du syndrome de Williams-Beuren se caractérisent sur le plan comportemental par une déficience intellectuelle, des troubles attentionnels, une hyper-sociabilité et des compétences en mémoire déclarative de bonne qualité. Ils présentent, outre un volume intracrânien diminué, une atrophie plus importante des ganglions de la base (Jernigan et al., 1993; Jernigan & Bellugi, 1990) et une diminution de la concentration du marqueur neuronal N-acétylaspartate dans le cervelet en spectroscopie (Rae et al., 1998). Les études montrent des déficits d’apprentissage procédural dans le domaine moteur à la tâche de SRTT ( Vicari et al., 2001, 2007) ou en poursuite motrice (Don et al., 2003). Les autres domaines cognitif et verbal de la mémoire procédurale sont aussi affectés (Don et al., 2003; Vicari et al., 2001).

### TRISOMIE 21

La trisomie 21 ou Syndrome de Down est la cause génétique la plus fréquente de déficience intellectuelle (27/10000 grossesse). Elle est causée par la présence d’un chromosome 21 surnuméraire et fait l’objet en France, à l’heure actuelle, d’un diagnostic anténatal précoce. Les patients porteurs de trisomie 21 présentent sur le plan comportemental une déficience intellectuelle et une atteinte des systèmes mnésiques déclaratifs. Ils présentent un volume intracrânien total également inférieur en moyenne en comparaison a des enfants du même âge avec un volume cérébelleux proportionnellement plus petit (Hamner et al., 2018) ainsi qu’une diminution de la connectivité cérébrale dans différentes régions n’incluant pas significativement le cervelet et les ganglions de la base dans une méta-analyse dans laquelle les auteurs soulignent la difficultés à mener des études en IRM fonctionnelle chez des enfants porteurs de déficience intellectuelle et de troubles moteurs, pourvoyeur d’artéfact de mouvement altérant la qualité des images (Carbó-Carreté et al., 2020). Les études concernant

les apprentissages procéduraux retrouvent une préservation de ce système d'apprentissage et ce malgré la déficience intellectuelle (Salehi et al., 2019), y compris comparé à des sujets porteurs du Syndrome de Williams-Beuren (Vicari et al., 2001) ou du syndrome de l'X-Fragile (Bussy et al., 2011).

#### X-FRAGILE

Le syndrome de l'X fragile est la cause héréditaire la plus fréquente de troubles du développement et la deuxième cause génétique la plus courante de déficience intellectuelle après la trisomie 21 (1/5000 naissances masculines). Ce syndrome est causé par l'amplification d'une répétition CGG proche du gène *FMR1*, situé sur le chromosome X (Verkerk et al., 1991). Le produit du gène, FMRP, joue un rôle important dans l'apprentissage et le développement de la mémoire (Verkerk et al., 1991). Les patients porteurs de syndrome de l'X Fragile se caractérisent sur le plan comportemental par une déficience intellectuelle (Dykens et al., 1987), un TDAH, une anxiété sociale, des troubles du langage (Cornish et al., 2004) et des troubles mnésiques (Schapiro et al., 1995). Les sujets atteints du syndrome de l'X fragile présentent des anomalies striatales et cérébelleuses à la fois en IRM volumétrique (réduction du volume du cervelet, en particulier dans le vermis postérieur (Hessl et al., 2004; Mostofsky et al., 1998; Reiss et al., 1988, 1991) et augmentation de volume du noyau caudé (Eliez et al., 2001; Reiss et al., 1991)) et fonctionnelle (activation anormale des ganglions de la base en IRM fonctionnelle (Menon et al., 2004)). Une seule étude à l'aide d'une tâche standard de SRTT l'apprentissage de séquence motrice dans cette population et retrouve un apprentissage relativement préservé, excepté chez 5 patients sur 14 (Bussy et al., 2011).

En conclusion, dans les syndromes génétiques excepté dans le Syndrome de Williams, l'apprentissage procédural paraît relativement préservé et ce, malgré des particularités cérébrales pouvant affecter les circuits cortico-striataux et cortico-cérébelleux. Ces études apportent un élément en faveur de l'indépendance des apprentissages procéduraux vis-à-vis du quotient intellectuel.

Les apprentissages procéduraux dans la neurofibromatose de type 1 seront traités dans le chapitre dédié à cette pathologie.



## ATTEINTE CEREBRALE FOCALE

---

Pour finir, nous aborderons dans ce dernier point les études s'intéressant aux apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs chez les enfants présentant une atteinte des structures principalement impliquées dans ces apprentissages, à savoir le striatum et le cervelet.

### ATTEINTE STRIATALE

Plusieurs études menées chez l'adulte porteur de lésions circonscrites aux noyaux gris centraux (Vakil et al., 2000) ou d'affections neurodégénératives impliquant les noyaux gris centraux, telle que la maladie de Parkinson (Vakil & Herishanu-Naaman, 1998) ou la maladie de Huntington (Knopman & Nissen, 1991), retrouvent un déficit d'apprentissages de séquence motrice telle qu'évaluée par la tâche de SRTT.

Une seule étude s'est intéressée à une population pédiatrique (Mayor-Dubois et al., 2010b) portant sur 18 enfants présentant des lésions ou des dysfonctionnements des ganglions de la base de diverses étiologies (infectieuse, vasculaire, génétique...) et survenue à différentes période de l'enfance (9 avant l'âge de 1 an, 7 après l'âge de 6 ans et 2 progressifs (dystonie idiopathique)). Les domaines visuo-moteur (SRTT) et cognitif (tâche d'apprentissage de classification probabiliste) ont été explorés. Tous les patients montraient des déficits dans les domaines visuo-moteur et cognitif, indépendamment de l'âge de survenue de la lésion, à l'exception de ceux atteints de dystonie idiopathique, qui présentaient une altération uniquement de la composante visuo-motrice. Cette étude supporte une maturation très précoce des systèmes d'apprentissage dépendant du striatum avec une vulnérabilité dès la première année de vie et peu de possibilité de compensation ultérieure.

### ATTEINTE CEREBELLEUSE

Plusieurs études menées chez l'adulte porteur de lésions focales du cervelet (accident vasculaire impliquant les artères vertébrales (Gomez-Beldarrain et al., 1998; Molinari et al., 1997)) ou d'affections neurodégénératives (ataxie spino-cérébelleuse (Elyoseph et al., 2020; Ulasoglu-Yildiz & Gurvit, 2020)) retrouvent un déficit d'apprentissages de séquence motrice telle qu'évaluée par la tâche de SRTT. Molinari et al., montrent que c'est bien l'apprentissage de la séquence qui est altérée et non la réalisation de cette dernière car l'apprentissage explicite de la séquence au préalable améliore significativement les performances des sujets avec lésion cérébelleuse. Le rôle de la latéralisation de la lésion est discuté, certains auteurs retrouvant une altération de l'apprentissage quand celui-ci est réalisé avec la main ipsilatérale à la lésion

(Gomez-Beldarrain et al., 1998), d'autres auteurs retrouvant une altération de l'apprentissage quel que soit la main utilisée.

Concernant l'adaptation motrice, une revue de la littérature récente, basée sur l'idée que le cervelet joue un rôle central dans le processus d'adaptation visuo-motrice et que les interactions avec les structures corticales, en particulier le cortex pré-moteur et le cortex pariétal, peuvent être cruciales pour ce processus, rapportent des données issues d'études comportementales chez les patients atteints de lésions cérébelleuses, d'études en neuroimagerie et d'études en stimulation non invasive (Tzvi et al., 2021). Les auteurs fournissent des preuves que les erreurs de prédiction sensorielle dans l'adaptation visuo-motrice dépendent du cervelet, sur la base d'études comportementales chez des patients atteints de lésions cérébelleuses chez des patients atteints d'ataxie cérébelleuse (Tseng et al., 2007) ou de dégénérescence cérébelleuse (Taylor et al., 2010). Les patients avec une atteinte cérébelleuse, ataxie ou accident vasculaire cérébelleux, semblent s'adapter mieux à une condition adaptative introduite progressivement selon certains auteurs (Criscimagna-Hemminger et al., 2010; Henriques et al., 2014) ou non (Butcher et al., 2017; Schlerf et al., 2013). Lorsque les patients atteints d'ataxie cérébelleuse voient leur main pendant la tâche visuo-motrice d'adaptation, ce qui signifie qu'il n'y a pas besoin de prédiction sensorielle, ils sont capables de développer et d'améliorer leurs performances (Wong et al., 2019). Toutes ces études s'intéressent au sujet adulte.

Chez l'enfant, le modèle principal de lésion de la fosse postérieure est la tumeur et ce cas particulier sera traité dans le chapitre dédié à cette pathologie.

Nous avons défini la mémoire et l'apprentissage procédural et précisé les différents domaines perceptivo-moteur, verbal et cognitif qui les composent.

Nous avons ensuite focalisé notre propos sur les apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs, en décrivant les différents types d'apprentissage (apprentissage de séquence motrice et adaptation motrice) et les différents stades d'apprentissage (apprentissage rapide, apprentissage lent incluant phase de consolidation et d'automatisation et rétention) et leurs corrélats neuronaux à l'aide du modèle de Doyon et Benali (réseaux cortico-striataux et cortico-cérébelleux).

Enfin nous nous sommes placés dans une dynamique neurodéveloppementale et avons fait un état des lieux des connaissances concernant le développement de la mémoire procédurale chez l'enfant sain, regroupant un certain nombre d'éléments en faveur d'un développement précoce et stable au cours du temps. Nous avons ensuite abordé le cas des enfants présentant des troubles du neurodéveloppement avec pour principal modèle celui de Nicolson & Fawcett, faisant l'hypothèse d'un déficit des mécanismes de mémoire procédurale commun à l'ensemble des troubles spécifiques du neurodéveloppement. Nous avons vu que dans certains syndromes génétiques tel que le Syndrome de Williams, un déficit de mémoire procédurale existait indépendamment du déficit cognitif global (QI).

Les données restent peu nombreuses concernant l'impact de l'âge de survenue des lésions striatales ou cérébelleuses sur les mécanismes d'apprentissages procéduraux et les possibilités de compensation.

Nous verrons dans les prochains chapitres, tout d'abord sur le plan comportemental, si les mécanismes d'apprentissages procéduraux sont durablement affectés dans la neurofibromatose de type 1, une pathologie génétique dans laquelle les troubles des apprentissages sont fréquents en dehors d'une déficience intellectuelle (contrairement aux maladies présentées dans ce chapitre), et chez les enfants présentant une lésion cérébelleuse d'origine tumorale, opérée et guérie, selon les doses d'irradiation reçues aux structures striatales et cérébelleuses. Enfin, sur le plan fonctionnel nous explorerons les différences de connectivité fonctionnelle de repos en IRM « resting-state » dans les réseaux cortico-striataux et cortico-cérébelleux qui sous-tendent les apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs.

### GENERALITES

---

La neurofibromatose de type 1 (NF1), également appelée maladie de von Recklinghausen, est une maladie génétique autosomique dominante multisystémique avec une prédominance des manifestations au niveau neurologique et cutané.

C'est une maladie rare (dont l'incidence est inférieure à 1/2000 individus) qui touche 1/3000 à 1/4000 individus (National institute of neurological disorders and stroke, 2011)

Son diagnostic repose sur les critères cliniques établis en 1988 lors de la Conférence de Consensus du National Institute of Health (NIH) de Bethesda ("Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference,," 1988). Ces critères ont été révisés en 2021 afin de prendre en compte les avancées technologiques sur le plan ophtalmologique et le plus large accès aux analyses en biologie moléculaire (HAS, 2016). Ainsi la mise en évidence d'un variant pathogène hétérozygote du gène NF1 sur leucocytes sanguins devient un critère diagnostique à part entière, permettant de poser un diagnostic plus précoce chez un enfant nait ou à naitre d'un parent NF1, ou chez un enfant sans antécédent familiaux de NF1 ne présentant qu'un seul critère clinique de NF1.

Tableau 1: Critères diagnostiques de NF1.

*Critères diagnostiques de NF1 établis en 1988 lors de la Conférence de Consensus du National Institute of Health (NIH) de Bethesda révisés en 2021. Les révisions apparaissent en rouge.*

**A. En l'absence de parent atteint de NF1, le diagnostic de NF1 est posé chez un individu lorsqu'au moins deux critères sont présents parmi les suivants :**

- Au moins six TCL de plus de 5 mm de diamètre chez un enfant pré-pubère et de plus de 15 mm chez un individu pubère.
- Des lentigines dans les plis axillaires et/ou inguinaux.
- Au moins deux neurofibromes quel qu'en soit le type, ou un neurofibrome plexiforme.
- Un gliome des voies optiques.
- Au moins deux nodules de Lisch identifiés à l'examen à la lampe à fente, **ou au moins deux anomalies choroïdiennes (CA) - définies comme des taches hyperréfléctives mises en évidence en tomographie par cohérence optique (OCT) / sur les clichés en proche infra-rouge (NIR)**
- Une lésion osseuse identifiée parmi les suivantes : dysplasie du sphénoïde, courbure antérolatérale du tibia ou pseudarthrose d'un os long.
- **Un variant pathogène hétérozygote du gène NF1, avec une fraction allélique de 50% dans un tissu apparemment normal tels que les globules blancs.**

**B. Chez un enfant qui présente un parent répondant aux critères diagnostiques de NF1 spécifiés en A, la présence d'au moins un critère de A permet de poser le diagnostic de NF1.**

La NF1 est due à des mutations entraînant une perte de fonction du gène *NF1* situé sur le chromosome 17 (17q11.2). Plus de 900 mutations causales différentes ont été décrites dans ce gène qui fait partie des plus volumineux du génome (350kb environ) possédant 58 exons. (Human Gene Mutation Database). La pénétrance de la NF1 est complète à partir de l'âge de 8 ans mais son expressivité est très variable sur le plan phénotypique.

L'absence de corrélation génotype/phénotype a été remise en question sur la dernière décennie par un certain nombre d'études résumées dans le tableau suivant (Baudou & Chaix, 2020).

Tableau 2: Corrélation génotype/phénotype dans la NF1

<b>PUBLICATIONS</b>	<b>GENOTYPE</b>	<b>CARACTERISTIQUES PRINCIPALES</b>
(Pasmant, Masliah-Planchon, et al., 2011; Pasmant, Vidaud, et al., 2011) (Kehrer-Sawatzki et al., 2017)	Large délétion (1.4 à 1.5 Mb) incluant entièrement le gène <i>NF1</i>	Déficit intellectuel Neurofibromes nombreux Malformations cardiovasculaires Risqué accrue de tumeur TMG
(Upadhyaya et al., 2007)  (Koczkowska et al., 2018)	Délétion de 3pb dans l'exon 22 (c.2970-2972 delAAT)	Taches café au lait et lentigines Pas de neurofibromes Trouble cognitif Possible tumeur cérébrale
(Pinna et al., 2015) (Rojnueangnit et al., 2015)	Remplacement de l'AA sur le codon 1809	Signes cutanés (taches café au lait, lentigines) Morphotype "Noonan" Retard de croissance Sténose des artères pulmonaires
(Burkitt Wright et al., 2013)  (Ruggieri et al., 2015)	Mutations faux sens ou substitution concernant le cadre d'épissage	Forme spinale Peu de signes cutanés Neurofibromes profonds nombreux incluant des neurofibromes spinaux Pas de troubles cognitifs.
(Koczkowska et al., 2018)	mutation 844-848	Phénotype sévère: neurofibrome plexiforme, neurofibrome plexiforme spinaux, glioma des voies optiques, anomalies squelettiques.

Pourtant la variabilité des mutations ne suffit pas à expliquer la variabilité du phénotype cognitif observée chez les patients NF1. Certains auteurs suggèrent que des gènes modificateurs ou que la régulation de l'épissage alternatif puisse jouer un rôle dans la variabilité de l'expressivité de cette pathologie (Barron & Lou, 2012).

Le gène *NF1* code pour la neurofibromine, protéine cytoplasmique de 2818 acides aminés (Korf et al., 2002) ubiquitaire (retrouvée dans 27 tissus), dans les cellules neurologiques (neurones,

cellules de Schwann, oligodendrocytes, astrocytes), dans tout le système nerveux central (Gutman et al., 1993) et multifonctionnelle impliquée dans plusieurs cascades de signalisation.

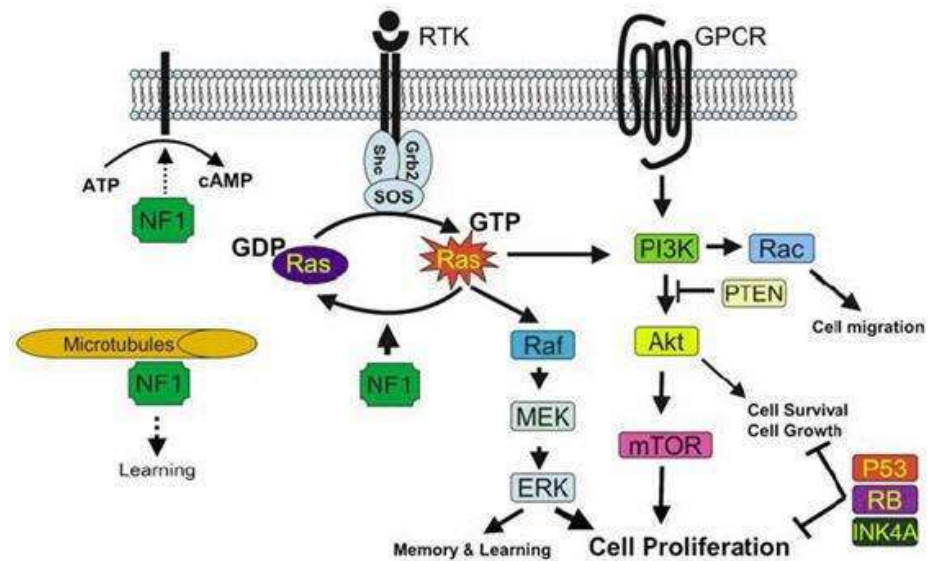


Figure 8: Interactions neurofibromine/voie Ras et PI3K

*Représentation des interactions du produit du gène NF1 avec les voies de signalisation Ras et PI3K.*

*Le produit du gène NF1 réduit l'activité Ras dans la cellule normale. Par conséquent la perte de fonction du gène NF1 entraîne une augmentation de l'activité Ras, un dérèglement de la croissance cellulaire et une tumorigenèse. Le produit du gène NF1 peut également être associé aux microtubules et moduler la voie de signalisation cAMP-PKA (figure issue de Le and Parada, 2007)*

Parmi les domaines fonctionnels de la neurofibromine, le domaine activant la Ras GTPase est le mieux caractérisé. Son rôle est de moduler la fonction suppresseur de tumeur de la protéine NF1 en exerçant un contrôle négatif sur l'oncogène Ras, ce qui entraîne une diminution de la prolifération et de la croissance cellulaires. Si la perte de fonction de la protéine NF1 entraîne donc une prolifération cellulaire et une augmentation du risque tumoral dans cette maladie, elle joue également un rôle dans les modifications comportementales et cognitives observées chez ces patients. En effet, l'étude comportementale de modèles murins mutés NF1 montre l'implication de l'altération de la voie Ras dans les troubles visuo-spatiaux, les capacités mnésiques dépendantes de l'hippocampe (recherche de la plateforme cachée dans la piscine de Morris) (Costa et al., 2002) et les capacités attentionnelles (tâche de temps de réaction latéralisée) (Li et al., 2005; Shilyansky et al., 2010). Chez l'homme, des troubles cognitifs et comportementaux sont retrouvés dans plusieurs pathologies développementales d'origine génétique impactant le fonctionnement du complexe Ras-MAPK, regroupées sous le terme de

Rasopathies (Noonan syndrome, neurofibromatosis type 1, Costello syndrome, cardio-facio-cutaneous syndrome, LEOPARD syndrome, and Legius syndrome). De plus, les traitements anti-MEK, inhibant la voie Ras-MAPK, utilisés depuis peu dans le traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables semblent modifier la trajectoire cognitive des sujets de 5 à 27 ans, dans les domaines des fonctions exécutives et mémoire de travail à 24 puis 48 semaines de traitement (Walsh et al., 2021).

Toutefois l'ensemble des troubles cognitifs ne peut être expliqué par la seule altération de la voie Ras et plusieurs voies de signalisations sont probablement impactées, avec des interactions possibles entre elles. Par exemple, des anomalies comportementales et des anomalies progressives de la myéline sont induites par une activation aberrante de la voie Notch dans les oligodendrocytes matures chez la souris (López-Juárez et al., 2017).

Ainsi, la neurofibromine est une protéine jouant un rôle majeur au niveau cérébral dans le fonctionnement neuronal (Husi et al., 2000), la régulation de la croissance neuronale (Yunoue et al., 2003), la migration neuronale (Zhu et al., 2001), et la structuration de la myéline. Ses rôles multiples et son expression, modulée par des facteurs environnementaux et génétiques selon les cellules qui l'expriment, peuvent être à l'origine d'une importante variabilité de son expression phénotypique.

---

## ASPECTS NEUROPSYCHOLOGIQUES ET MOTEURS

---

Les enfants atteints de NF1 présentent des troubles cognitifs variés (Lehtonen et al., 2013; Torres Nupan et al., 2017) avec des difficultés scolaires rapportées dans la moitié des cas (Hyman et al., 2006).

---

### FONCTION COGNITIVE GLOBALE

---

Les patients porteurs d'une NF1 présentent un quotient intellectuel total (QIT) moyen inférieur d'une déviation standard par rapport à la population générale, avec des scores moyens compris entre 85 et 90 (Billingsley et al., 2003; Cutting et al., 2000; Dilts et al., 1996; Feldmann et al., 2010; Hyman et al., 2005). Une déficience intellectuelle est retrouvée dans environ 6% des cas (Ferner et al., 1996; Hyman et al., 2005; Hyman et al., 2006; Ozonoff, 1999).

---

### FONCTIONS COGNITIVES SPECIFIQUES

---

#### FONCTIONS EXECUTIVES ET ATTENTION

La planification et l'inhibition ont été rapportées altérées dans la littérature chez les sujets NF1 (Descheemaeker et al., 2005; Roy et al., 2010). Dans une méta-analyse récente, Beaussart et al. (2018), retrouvaient à partir de 19 études et 805 patients NF1, une altération des fonctions exécutives, avec un effet plus marqué pour la mémoire de travail, la planification, la résolution de problèmes que pour la flexibilité mentale et l'inhibition (Beaussart et al., 2018). Les patients atteints de NF1 présentent également très fréquemment des troubles attentionnels (Gilboa et al., 2011; Hyman et al., 2005; Payne et al., 2011, 2012) pouvant remplir les critères diagnostiques de TDAH selon le DSM-5 dans 30 à 50% des cas (Hyman et al., 2005, 2006; Payne et al., 2012).

---

### FONCTIONS VISUO-SPATIALE ET VISUO-PERCEPTIVE

---

Les troubles visuo-spatiaux ont longtemps été considérés comme caractéristiques de la NF1, avec des altérations particulièrement objectivables au test de Jugement d'Orientation des Lignes de Benton (Hachon et al., 2011). Schrimsher et al. (2003) montraient au travers une combinaison de tests que les performances visuo-spatiales sont un facteur discriminant majeur dans la NF1 (Schrimsher et al., 2003). Bulgheroni et al. (2019), confirmaient les difficultés visuo-spatiales, touchant la perception des formes, leurs caractéristiques spatiales, l'intégration visuo-motrice, le rappel en mémoire mais pas la reconnaissance (Bulgheroni et al., 2019).



## LANGAGE

Les troubles du langage ont été rapporté dans environ 50% des enfants NF1 ( Hyman et al., 2005, 2006; Watt et al., 2008). Chaix et al. (2018), montraient un déficit des processus phonologiques chez les enfants NF1 notamment en métaphonologie pouvant participer aux troubles de la lecture (Chaix et al., 2018).

## FONCTIONS MNESIQUES

Les études retrouvent une préservation de la mémoire verbale (Descheemaeker et al., 2005; Hyman et al., 2005, 2006; Krab et al., 2011) et une altération de la mémoire visuelle, avec de faibles performances au rappel de la figure de Rey (Bawden et al., 1996; Descheemaeker et al., 2005; Krab et al., 2011). La mémoire de travail verbale est préservée (Chaix et al., 2018) ou altérée selon les études (Hyman et al., 2005). La mémoire de travail visuo-spatiale telle qu'explorée lors des tests des blocs de Wechsler est altérée (Champion et al., 2014; Lehtonen et al., 2013). Des déficit en mémoire sémantique ont également étaient mis en évidence sur des tâches de dénomination (Krab et al., 2011) ou sur le sub-test « Information » de la WISC (Hyman et al., 2005; Sangster et al., 2011).

L'étude de la mémoire procédurale chez les NF1 fera l'objet d'un paragraphe spécifique à la fin de ce chapitre.

## TROUBLES MOTEURS

---

Les troubles moteurs sont retrouvés dans environ la moitié des NF1 (Hyman et al., 2005; Iannuzzi et al., 2016; Krab et al., 2011; Rietman et al., 2017), de 32% (North et al., 1995) à 80% (Johnson et al., 2010) selon les auteurs. La fréquence particulièrement élevée dans cette dernière étude pouvant être lié à un faible effectif. Ces difficultés sont précoces au cours du développement avec 30% des enfants NF1 de moins de 30 mois présentant un décalage modéré dans les acquisitions psychomotrices évaluées à l'échelle de Bayley (Lorenzo et al., 2011) et perdurent dans le temps. En effet, concernant la motricité globale, des difficultés d'équilibre, d'agilité, de vitesse de course ou des difficultés de coordination sont rapportées par de nombreux auteurs (Champion et al., 2014; Haynes et al., 2011; Johnson et al., 2010; North et al., 1995). Concernant la motricité fine, et particulièrement les compétences en dextérité manuelle les résultats des études sont moins univoques, avec certains auteurs ne retrouvant pas de différence significative entre performance des sujets NF1 et contrôles (Billingsley et al., 2003; Moore et al., 2000) sur des épreuves de Grooved Pegboard ou de tapping digital alors que d'autres auteurs retrouvent des scores significativement plus bas chez les NF1 ( Hyman et

al., 2005; North et al., 1995) que ce soit en coordination ou en vitesse de réalisation. Alors que les difficultés motrices touchent la motricité globale comme la motricité fine, l'équilibre et le contrôle postural semblent plus altérés (Champion et al., 2014; Johnson et al., 2010) soulevant l'hypothèse d'une implication cérébelleuse (Krab et al., 2011).

L'implication des fonctions cognitives dans les performances motrices a été interrogé par plusieurs auteurs avec des résultats disparates. Champion et al., retrouvaient un lien entre mémoire de travail visuo-spatiale et raisonnement non verbal et compétences motrices (Champion et al., 2014), alors que Iannuzzi et al., ne mettaient pas en évidence de lien avec le QIT, les subtests vocabulaire et cubes de la WISC (Iannuzzi et al., 2016a). La comparaison d'enfants NF1 avec ou sans TDAH associé et d'enfants TDAH sans NF1 montre que les déficits moteurs dans la NF1 ne sont pas dus au seul déficit attentionnel (Haas-Lude et al., 2018). Concernant plus spécifiquement l'écriture, les performances altérées chez les enfants NF1 (Gilboa et al., 2010) ont été en partie expliquées pas des troubles de planification concernant la disposition spatiale du produit écrit (Gilboa et al., 2014).

Les corrélats cérébraux en imagerie par résonnance magnétique (IRM) des troubles neurocognitifs dans la NF1, abordés dans ce chapitre, ont fait l'objet de publications dans le cadre d'un Master 2 Recherche Neuropsychologie et Neurosciences Cognitives:

- Baudou E, Nemmi F, Biotteau M, Maziero S, Peran P, Chaix Y. Can the Cognitive Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Be Explained by Neuroimaging? A Review. *Front Neurol.* 2020 Jan 14;10:1373. doi: 10.3389/fneur.2019.01373. PMID: 31993017; PMCID: PMC6971173. (Baudou et al., 2020)
- Baudou E, Nemmi F, Biotteau M, Maziero S, Assaiante C, Cignetti F, Vaugoyeau M, Audic F, Peran P, Chaix Y. Are morphological and structural MRI characteristics related to specific cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 (NF1) children? *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Sep;28:89-100. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.003. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32893091. (Baudou et al., 2020)

---

#### OBJETS BRILLANTS NON IDENTIFIES (OBNI)

---

Les OBNI sont des zones focales d'hypersignal T2 ou FLAIR, sans effet de masse ni prise de contraste au Gadolinium. Ils sont présents dans la NF1 chez pratiquement  $\frac{3}{4}$  des enfants (Sabol et al., 2011), souvent multiples, discrets (contours bien définis) ou diffus (contours mal définis), avec une localisation préférentielle au niveau des ganglions de la base, du thalamus, du cervelet et du tronc cérébral (Hyman et al., 2007; Kraut et al., 2004). Ils ne sont retrouvés dans la population générale que chez moins de 5% des sujets avec un pattern différent (hémisphérique, discrète et unique) (Katzman et al., 2000). Certains auteurs (José Roberto Lopes Ferraz-Filho et al., 2012) ont proposé que la présence d'OBNI puisse faire partie intégrante des critères diagnostiques de NF1 (la spécificité de la présence d'OBNI chez les enfants NF1 de moins de 7 ans serait de 98% et la sensibilité de 81% (Sabol et al., 2011)). Ces lésions apparaissent après 1an et augmentent en nombre jusqu'à l'âge de 7ans (Calvez et al., 2020). Plusieurs études montrent ensuite une évolution marquée par une diminution du nombre d'OBNI, de leur taille et intensité avec l'âge (Calvez et al., 2020; Hyman et al., 2007; Payne et al., 2014). Cette diminution concerne plutôt les lésions discrètes (versus diffuses) et profondes (versus hémisphériques) (Feldmann et al., 2010).

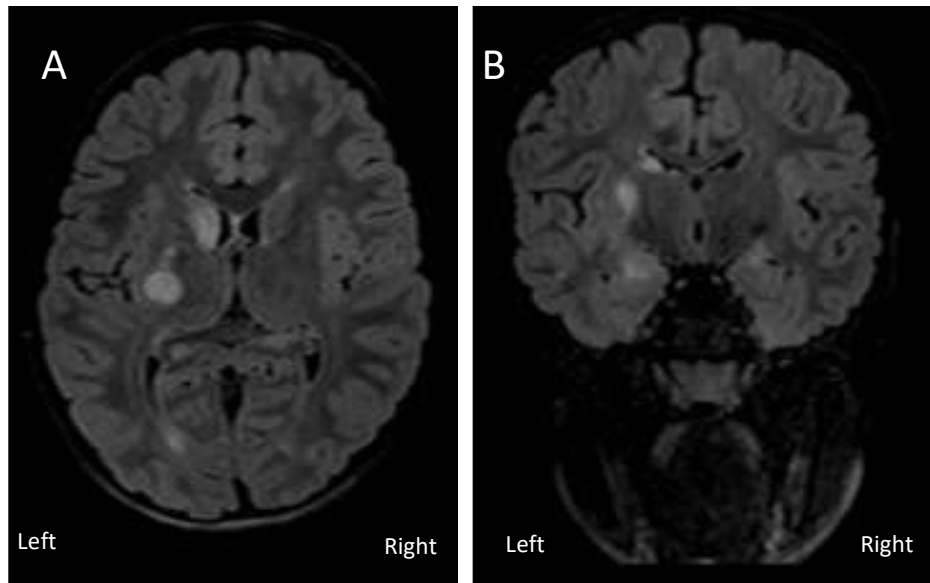


Figure 9 : Objets Brillants Non Identifiés (OBNI)

*Hypersignaux FLAIR multiples des noyaux gris centraux en coupe axiale (A) et hypersignaux hippocampiques en coupe coronale (B) chez un enfant NF1 issu du protocole DYSTAC-MAP.*

Plusieurs hypothèses ont été formulées concernant la nature exacte des OBNI (hamartome, tumeurs de bas grade, hétérotopies...). Une seule étude histopathologique concernant les OBNI a rapporté les résultats de 3 enfants NF1 décédés (DiPaolo et al., 1995). Tous présentaient dans les régions correspondant à la présence radiologique d'OBNI une spongiose avec des microvacuoles de 5 à 100µm intramyéliniques, sans lésions axonales, inflammatoires, de démyélinisation, ou de gliose. Les auteurs ont conclu que les OBNI résulteraient de modifications spongiotiques et microvacuolaires dans la substance blanche causées par un œdème intramyélinique. L'hypersignal T2 serait pour les auteurs la résultante de la confluence des microvacuoles dans la myéline.

Pour certains auteurs, les OBNI s'accompagneraient d'un hypométabolisme dans le thalamus chez les patients NF1 (Hyman et al., 2007; Wang et al., 2000) qui contribuerait à des délais plus longs dans la transmission du signal dans le thalamus et participerait ainsi à des déficits neuropsychologiques. Par ailleurs, les études d'imagerie pondérée en diffusion ont retrouvé une augmentation de la diffusivité moyenne et une diminution de la fraction d'anisotropie dans les OBNI (Billiet et al., 2014). Ainsi, pour d'autres auteurs (Barbier et al., 2011; Joy et al., 1995), les OBNI reflèteraient une anomalie de la myéline et/ou des cellules gliales (prolifération gliale avec hyperplasie ou dysplasie), principalement localisées dans les ganglions de la base et plus particulièrement dans la région capsulo-lenticulaire (Feldmann et al., 2010). Ces localisations étant en lien avec le cortex par l'intermédiaire des boucles thalamo-corticales, les OBNI seraient

donc impliqués dans les fonctions cognitives, notamment attentionnelles, spatiales et visuelles. Ces hypothèses restent à l'heure actuelle très controversées.

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse d'une association entre OBNI et troubles cognitifs dans la NF1 du fait de leur fréquence respective dans cette population. Si la présence d'OBNI a été initialement mise en lien avec des performances cognitives (QIT) inférieures chez les patients NF1, dans des échantillons de faibles effectifs (Feldmann et al., 2010; Joy et al., 1995), des études plus récentes sur un nombre plus important de patients n'ont pas retrouvé cette association (Goh et al., 2004; Hyman et al., 2007). Le nombre d'OBNI n'a quant à lui pas été mis en lien avec le niveau de performance cognitive (Hyman et al., 2007). Plusieurs travaux (Goh et al., 2004; Hyman et al., 2007) ont signalé la localisation des OBNI comme étant un critère plus sensible. Ainsi certains auteurs ont retrouvé des corrélations entre score de QI et présence d'OBNI thalamiques (Goh et al., 2004; Hyman et al., 2007; Moore et al., 1996) ou cérébelleux (Piscitelli et al., 2012). D'autres auteurs n'ont pas retrouvé de lien entre QI, fonction exécutive et localisation d'OBNI (Roy et al., 2015). Deux études ont montré une amélioration du QI avec l'âge corrélée à une diminution du nombre d'OBNI sur 18 ans dans le thalamus et les ganglions de la base (Payne et al., 2014). Ainsi, bien que les résultats des études soient peu reproduits, la localisation des OBNI, notamment au niveau thalamique, semble plus sensible que leur présence ou leur nombre.

#### CARACTERISTIQUES MACROSTRUCTURELLES OU VOLUMETRIQUES

Les patients NF1 présentent une augmentation globale moyenne du volume cérébral de 10% selon Violante et al. (2013), prédominant sur la substance blanche (+ 20%) mais touchant également la substance grise (+8%) (Violante et al., 2013). Cette augmentation a été retrouvée principalement au niveau des lobes frontaux (Karlsgodt et al., 2012), temporaux et pariétal gauche (Violante et al., 2013). L'ensemble des structures sous-corticales ont un volume augmenté : hippocampe, thalamus, striatum, amygdale et noyau accumbens (Huijbregts et al., 2015; Violante et al., 2013) ainsi que le corps calleux (Aydin et al., 2016). Au niveau cortical, la giration est, proportionnellement au volume cérébral, plus faible sans modification de volume, surface ou épaisseur corticale (Violante et al., 2013). Certains auteurs ont retrouvé une densité de substance grise moindre dans les régions frontales et pariétales (Huijbregts et al., 2012).

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour tenter d'apporter une réponse physiopathologique à l'augmentation de volume de l'ensemble des structures cérébrales chez les patients NF1. Certains ont évoqué la possibilité d'une diminution de l'apoptose neuronale et du phénomène

d'élagage comme pouvant expliquer une augmentation du volume des structures grises sous corticales. D'autres ont proposé une perturbation de la myélinisation avec diminution de la compaction de la myéline. La physiopathologie de ces anomalies volumétriques est à l'heure actuelle encore non complètement élucidée.

Jusqu'à présent les études n'ont pas permis d'établir un lien clair entre volume cérébral total, volume de substance grise ou blanche et profil neuropsychologique. Des corrélations positives ont été mises en évidence entre volume de l'amygdale droite et fonctions exécutives ou volume du putamen gauche et fonctions exécutives (Huijbregts et al., 2015). Des anomalies plus localisées, suggérant une latéralisation atypique des fonctions linguistiques chez les patients NF1 ont été mise en évidence avec des troubles du langage corrélées à une moindre asymétrie droite gauche au niveau du planum temporal ou à des particularités morphologiques du gyrus frontal inférieur droit (Billingsley et al., 2002,2003). Cependant ces résultats ne sont pas reproduits.

#### CARACTERISTIQUES MICROSTRUCTURELLES

---

L'analyse par tenseur de diffusion permet de visualiser les mouvements browniens des molécules d'eau dans le milieu extracellulaire. En fonction de l'organisation architecturale du tissu, les mouvements des molécules vont être plus ou moins restreints (diffusion moyenne ou MD) et/ou orientés (fraction d'anisotropie ou FA). Le développement cérébral est marqué par une myélinisation et une augmentation de l'organisation cérébrale entraînant une diminution de la diffusivité moyenne et une augmentation de la fraction d'anisotropie.

Les études en imagerie de diffusion menées chez les patients NF1 ont retrouvé une diminution de la fraction d'anisotropie et une augmentation du coefficient de diffusion en faveur d'une atteinte de l'intégrité de la substance blanche, et ce même en absence d'OBNI (Alkan et al., 2005; Karlsgodt et al., 2012; Koini et al., 2017). L'hypothèse a été formulée d'un défaut de compaction de la myéline entraînant l'apparition de microvacuoles intramyéliniques et une augmentation de la distance entre les axones pour expliquer ces modifications en imagerie. En effet la neurofibromine interagit avec des molécules d'adhésion (FAK, kinase d'adhésion focale ou OMgp) qui jouent un rôle important dans la myélinisation et la perte de fonction de la neurofibromine pourrait donc impacter de façon indirecte ce processus. Ce défaut de compaction expliquerait un volume global de substance blanche plus important chez les patients NF1 par rapport aux sujets sains.

Koini et al. (2017, sur 16 patients) a montré une corrélation entre altération du contrôle inhibiteur et modifications des paramètres microstructuraux (diminution de la FA,

augmentation de la MD) au niveau des radiations thalamiques antérieures, indépendamment de la présence d'OBNI traduisant une altération de l'intégrité de la substance blanche (Koini et al., 2017). Aydin et al. (2016), sur 37 patients a montré une corrélation négative entre MD au niveau du genou du corps calleux et les scores des sub-tests arithmétique et empan de chiffres de la WISC (Aydin et al., 2016). De façon surprenante dans cette étude la FA au niveau du genou du corps calleux et le sub-test code de la WISC étaient corrélés négativement. Les auteurs interprétaient ces résultats comme un impact neuropsychologique négatif d'une demande augmentée de myélinisation et de maturation cérébrale. De la même façon, Hutchinson et al. (2009) avaient interprété chez des individus sains une augmentation de la FA au niveau du corps calleux corrélée à de moins bons scores de QIV comme étant en lien avec un plus grand besoin de myélinisation.

Ainsi, les patients porteurs de NF1 présentent des modifications de la SB qui ne se restreignent pas à la seule présence d'OBNI. Si les analyses en IRM de diffusion semblent apporter des éléments de compréhension physiopathologiques intéressants quant à des troubles de la myélinisation dans la NF1, les corrélats neuropsychologiques sont limités.

#### CARACTERISTIQUES FONCTIONNELLES

---

Nous disposons de plusieurs outils en imagerie capable d'évaluer in vivo le fonctionnement cérébral. La tomographie par émission de positons (TEP) avec l'analogue du glucose F-18-fluorodésoxyglucose (FDG) permet une mesure du taux métabolique cérébral régional du glucose, un marqueur de l'activité synaptique. L'IRM fonctionnelle se base, quant à elle, sur les variations locales du niveau d'oxygénation cérébrale (signal BOLD) liée à l'activité neuronale locale.

Les études ayant utilisé la Tomographie d'Emission de Positons avec utilisation du FDG suggèrent un hypométabolisme dans les régions thalamiques chez les enfants comme chez les adultes NF1 (Apostolova et al., 2015; Buchert et al., 2008).

Les études en Imagerie fonctionnelles se sont surtout orientées vers l'exploration de deux caractéristiques principales du phénotype cognitif des sujets NF1 : d'une part le déficit exécutif et d'autre part le déficit visuo-spatial. Le déficit exécutif présent chez les sujets NF1 caractérisé par un défaut d'inhibition et un déficit d'attention exogène est sous tendu par un dysfonctionnement des régions frontales inférieures droites et des régions médio frontales (Jonas et al., 2017; Pride et al., 2017, 2018). Pour ces dernières régions, un déficit GABAergique serait présent (Ribeiro et al., 2015). Concernant le déficit visuo-spatial, les études suggèrent un dysfonctionnement du cortex visuel (V2-V3) (Clements-Stephens et al.,

2008; Ibrahim et al., 2017; Shilyansky et al., 2010; Violante et al., 2012). Ce dysfonctionnement pourrait être soutenu par une rupture de l'équilibre dans la balance excitation – inhibition auquel participe la neurofibromine avec dans la NF1 une diminution du GABA inhibiteur au niveau du cortex occipital (Violante et al., 2016). Les études abordant plus spécifiquement la question de la connectivité montrent une altération de la connectivité cérébrale chez les sujets NF1 par rapport aux contrôles avec une réduction de la connectivité « longue distance » antéro-postérieur en IRM de repos chez l'adulte (Loitfelder et al., 2015; Tomson et al., 2016) et un défaut de désengagement du réseau mode par défaut lors de tâches cognitives chez l'enfant (Billingsley et al., 2003,2004).

Les anomalies constatées au niveau cérébral pourraient servir de support pour appuyer l'efficacité des nouvelles thérapeutiques qui seront proposées chez ces sujets dans les années à venir. Deux études préliminaires suggèrent la faisabilité d'utiliser les paramètres issus de l'IRM fonctionnelle de repos comme bio marqueurs dans des futurs essais thérapeutiques. L'une dans un essai thérapeutique de phase 1, évaluait un traitement par statines avant et en fin de traitement et retrouvait une augmentation de la connectivité longue distance antéro-postérieure et une diminution de la connectivité courte distance comme l'on observe au cours du développement normal (Chabernaud et al., 2012). La deuxième, évaluait un protocole de remédiation cognitive (Cogmed Training) et retrouvait principalement une réduction de connectivité locale au niveau du cervelet (lobule I-IV à gauche et V à droite) et du thalamus (de façon bilatérale), ainsi que des changements d'homogénéité régionale sus-tentorielles (Yoncheva et al., 2017). En absence de groupe contrôle les résultats de ces études étaient toutefois difficilement interprétables.



Seule deux études se sont intéressées aux apprentissages procéduraux moteurs chez les patients NF1, l'une portant sur les apprentissages de séquence motrice chez l'adulte NF1 (Zimerman et al., 2015), l'autre sur l'adaptation motrice dans une population NF1 pédiatrique (Krab et al., 2011). Ces deux études suggèrent une altération des processus d'apprentissage procéduraux dans la NF1.

Zimerman et al., ont comparé les performances de 9 adultes NF1, sans déficit intellectuel ou attentionnel et sans atteinte du système nerveux à celles de 9 sujets contrôles appareillés sur l'âge, dans une tâche de SRTT réalisée avec la main non-dominante, 20 minutes par jour pendant 5 jours (entraînement) puis après 20 jours (rétention). Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents les auteurs ont utilisé la stimulation magnétique trans-crânienne à double impulsion (dp-TMS) pour évaluer la modulation de l'inhibition intra-corticale. Les patients NF1 présentaient un déclin substantiel dans l'acquisition d'habiletés motrices sur cinq jours consécutifs d'entraînement et dans leur rétention après 20 jours. De plus, il y avait une diminution constante de l'inhibition intra-corticale que les auteurs mettent au moins en partie en lien avec un dysfonctionnement cortical GABA-ergique.

Krab et al., ont comparé les performances en motricité fine dans une tâche de copie de formes géométriques (Beery VMI test), et les performances d'adaptation motrice et de mouvements oculaires chez 70 enfants NF1 de 12,3 ans en moyenne à 19 enfants contrôles appareillés sur l'âge. L'adaptation visuelle a été évaluée à l'aide d'un paradigme d'adaptation de saccades et l'adaptation motrice par un paradigme dans lequel l'enfant devait adapter le mouvement de sa main en réponse au déplacement visuel de l'environnement induit par le port de lunettes à prisme. Les auteurs retrouvaient des performances altérées en motricité fine mais préservées à la tâche d'adaptation de saccade chez les enfants NF1. L'adaptation motrice était quant à elle modérément altérée chez les enfants NF1 avec certains enfants s'adaptant et d'autre non, sans lien avec les performances motrice et le QI. Les auteurs concluent que les difficultés motrices des enfants NF1 ne sont que partiellement dues à un défaut d'adaptation motrice et que les régions cérébrales impliquées ne sont pas limitées au cervelet.

Afin de mieux comprendre les déficits en mémoire et apprentissages procéduraux chez les enfants avec troubles des apprentissages dans un contexte primaire (dyslexie, trouble du développement des coordinations, comorbidité) ou dans un contexte secondaire (NF1) une étude intitulée DYSTAC-MAP a été menée de 2014 à 2018 sur les centres de Marseille-Aix en Provence et Toulouse (Investigateur principal : Pr Yves CHAIX ; ANR-13- APPR-0010-01). Cette étude a inclus au total 182 enfants (94 enfants du site Toulousain et 88 enfants des sites Aix-Marseille) dont 38 enfants avec NF1 et 42 sujets contrôles appareillés sur l'âge et le sexe.

Ces enfants ont réalisé une batterie de tests neuropsychologiques orientée sur les différents systèmes mnésiques dont les résultats font l'objet d'une thèse de sciences (Stéphanie Maziero). Elle met en évidence notamment l'existence d'une dissociation entre composante verbal préservée et visuelle altérée mais aussi altération de l'encodage par rapport à une rétention préservée et une altération de la mémoire autobiographique chez les enfants NF1.

La mémoire procédurale perceptivo-motrice a été évalué à l'aide de plusieurs tests. Les sujets inclus sur Toulouse ont réalisé une tâche d'apprentissage de séquence de type SRTT qui sera détaillée dans la partie expérimentale de cette thèse. Les sujets inclus sur Marseille ont effectué une tâche d'adaptation motrice d'écriture inversée qui consistait en écrire 3 trigrammes différents (« eeu », « eue » et « uee ») dans les directions conventionnelles (de gauche à droite) et non conventionnelles (8 essais par condition), ainsi qu'une tâche d'apprentissage de séquence qui consistait en l'apprentissage en 2 étapes d'un nouvel idéogramme en suivant la séquence correcte de traits.

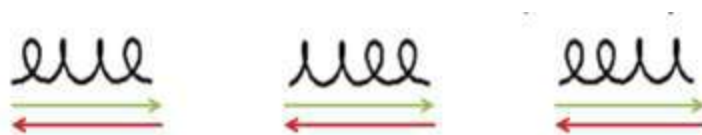


Figure 10: Tâche de trigrammes (adaptation motrice)



Figure 11: Tâche de l'idéogramme (apprentissage de séquence motrice)

Les résultats des tests réalisés sur Marseille mettent en évidence, d'une part, un défaut d'apprentissage de la séquence constitutive de l'idéogramme chez 9 enfants sur 23, et d'autre part un défaut d'adaptation motrice chez 11 enfants NF1 sur 23 ayant réalisé la tâche de trigrammes avec une corrélation entre score M-ABC bas et défaut d'adaptation (Danna et al., 2018). De plus une analyse graphomotrice plus fine indique que les enfants NF1 ont un mouvement plus rapide, plus fluide et un geste moins ample que les contrôles, associé à une trace de moins bonne qualité, plus variable et moins droite. Ces éléments sont comparables au profil des enfants TDC inclus dans la même étude (Jover et al., in prep) et un déficit dans le mode contrôle moteur pour effectuer la tâche (trop pro-actif) a été évoqué.

Ces éléments sont en faveur d'une altération des processus de mémoire procédurale chez une partie des enfants NF1 tant sur le plan de l'apprentissage de séquence que de l'adaptation motrice en lien pour cette dernière avec les compétences motrices.

Chaque enfant a également effectué une IRM cérébrale multimodale comprenant des séquences FLAIR (visualisation des OBNI), 3DT1 (structurales), de diffusion (microstructurales) et resting-state (fonctionnelle de repos). Les imageries des enfants NF1 ont fait l'objet de plusieurs publications (Baudou et al., 2020; Nemmi et al., 2019). La première ne permettant pas de mettre en évidence de lien entre les scores de 3 tests particulièrement discriminants dans la NF1 : le jugement d'orientation de ligne, la mémoire de travail visuelle et la métaphonologie et les données morphologiques (OBNI), macro et microstructurelles dans des régions d'intérêt centrées sur le cervelet, le tronc cérébral, les thalamus, les hippocampes, et les noyaux gris centraux. La deuxième, permettant d'établir une « signature cérébrale » permettant de différencier enfants NF1 et contrôles sur des données IRM morphologiques, macro et microstructurelles et fonctionnelles. L'exploration des circuits neuronaux cortico-striataux et cortico-cérébelleux impliqués dans le mémoire procédurale a été réalisée chez les enfants avec trouble des apprentissages primaires (TDC, dyslexie ou comorbidité) (Cignetti et al., 2020) mais pas chez les enfants NF1.

Dans la NF1, l'enfant né avec une susceptibilité génétique aux troubles du neuro-développement et des apprentissages. Ces difficultés s'expriment au cours du développement psychomoteur lorsque les habiletés, attendues pour l'âge ne sont pas acquises ou à l'âge scolaire quand des difficultés d'apprentissage apparaissent. Ces enfants présentent des difficultés dans leur apprentissages moteurs fréquents et remplissent pour la moitié d'entre eux les critères de trouble du développement de la coordination (TDC) posant la question des mécanismes d'apprentissage procéduraux moteurs sous-jacent et des possibilités de compensation. Les quelques données de la littérature et les premiers résultats de l'étude DYSTAC-MAP orientent vers une altération des apprentissages procéduraux chez une partie des enfants NF1. Les analyses en imagerie par résonance magnétique ayant porté sur l'analyse morphologique, micro- et macro-structurelles, mettent en évidence des caractéristiques cérébrales particulières aux sujets NF1 dans les régions impliquées dans la mémoire procédurale motrice, cervelet et ganglions de la base. Toutefois les liens entre ses caractéristiques et les troubles cognitifs observés dans la NF1 sont difficiles à mettre en évidence. Les analyses fonctionnelles des réseaux cérébraux semblent être plus contributives dans la compréhension des substrats cérébraux des troubles cognitifs de l'enfant porteur de NF1 justifiant cette approche dans notre étude.

Enfin, ces enfants présentent des anomalies cérébrales morphologiques caractéristiques (OBNI) associées à des anomalies de la diffusion en imagerie tenseur de diffusion, plus diffuses qui sont le témoin d'altération de la myélinisation. Ce processus dynamique durant le développement cérébral est plus prégnant dans les régions cérébrales impliquées dans les apprentissages procéduraux (cervelet, striatum) et son impact sur ces fonctions n'a jamais été étudié.

### GENERALITES

---

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) représentent la première cause de tumeur solide de l'enfant avec environ 500 nouveaux cas par an en France. Deux tiers d'entre elles se situent dans la fosse postérieure. La classification des tumeurs du SNC, basée initialement sur les approches en histologie et immunohistochimie, s'est enrichie sur les dernières années des progrès en biologie moléculaire. Nous nous baserons ici sur la taxonomie utilisée dans la cinquième édition de la Classification OMS des tumeurs du SNC, publiée en 2021 (Louis et al., 2021).

Les principales tumeurs se développant à l'âge pédiatrique dans la fosse postérieure sont des tumeurs embryonnaires (médulloblastomes, 40%), et des gliomes, dont les gliomes de bas grade (astrocytome pilocytique, 30%) et les tumeurs de l'épendyme (épendymome, 10%) (Hanzlik et al., 2015). Grâce à l'amélioration des technologies chirurgicales et des protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie au cours des dernières décennies, le taux de survie à 5 ans des enfants atteints d'une tumeur de la fosse postérieure (TFP) a augmenté pour les principaux types histologiques de tumeurs, sauf pour les gliomes infiltrant du tronc cérébral dont la prise en charge reste palliative. De plus en plus d'enfants, guérissent donc et vivent avec les séquelles liées à leur tumeur et à sa prise en charge. La guérison étant défini par l'absence de rechute à 5 ans de la fin des traitements. L'enjeu, à l'heure actuelle est de mieux comprendre comment la tumeur et les divers traitements oncologiques utilisés (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie) affectent les régions cérébrales et leur retentissement sur le plan cognitif et comportemental. Les objectifs étant, d'une part d'améliorer la prise en charge et l'accompagnement des patients dans leur vie scolaire, professionnelle et personnelle et d'autre part de poursuivre les efforts déjà amorcés dans les dernières années pour faire en sorte que les prises en charge curatives soient le moins pourvoyeuses de séquelles possibles.

TUMEUR EMBRYONNAIRE : MEDULLOBLASTOME

---

Les médulloblastomes représentent 40% des TPF pédiatriques soit le type tumoral le plus fréquent. Son incidence est 10 fois plus importante chez l'enfant que chez l'adulte avec une prédominance masculine des cas (sex ratio : 1.78) (Smoll & Drummond, 2012). En dehors de quelques syndromes de prédisposition rares (Syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Gorlin, anémie de Fanconi et syndrome de Turcot, syndrome de Bean, ataxie-télangiectasie, syndrome de Rubinstein-Taybi ou mutation de SUFU), les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de facteurs de risque (Mahapatra & Amsbaugh, 2022).

Histologiquement, les médulloblastomes se développent à partir des cellules neuroépithéliales et présentent la capacité de se disséminer dans le SNC via le liquide céphalorachidien pour donner des métastases. La nouvelle classification de l'OMS, différencie des sous-types de médulloblastome en fonction des voies de signalisation activées: sonic hedgehog (SHH), wingless integration site WNT/ $\beta$ -caténine avec ou sans TP53-mutant, SHH et WNT non activé (Louis et al., 2021).

La prise en charge thérapeutique inclut un premier temps chirurgical puis un protocole associant chimiothérapie et radiothérapie qui dépend de l'âge de l'enfant au diagnostic, de la présence d'une dissémination au SNC et des différents sous-types moléculaires. Les techniques de radiothérapie associent du fait de la présence d'une dissémination ou du risque de dissémination au SNC, une irradiation de l'ensemble du névraxe (irradiation crano-spinale) suivie d'une irradiation complémentaire localisée au lit tumoral (boost). Les enfants sont classés après l'opération dans les catégories suivantes : risque standard (2/3) ou risque élevé (1/3). La définition de ces termes a évolué au fil des années, actuellement, sont considérés à haut risque les enfants présentant une maladie résiduelle de plus de 1,5 cm<sup>2</sup> après résection, des signes de métastases au moment du diagnostic ou une histologie anaplasique à grandes cellules (Massimino et al., 2016). Les patients ne répondant pas à ces critères sont classés dans la catégorie des patients à risque standard. Les enfants de moins de 3 à 5 ans sont généralement pris en charge uniquement par chirurgie et chimiothérapie du fait du risque de complication particulièrement important de la radiothérapie dans cette catégorie d'âge (Lassaletta et al., 2015). Les techniques d'irradiation et leur évolution sur les dernières décennies seront abordées dans le paragraphe dédié.

Les progrès dans les prises en charge thérapeutique ont permis d'améliorer le taux de survie à 5ans. Il varie en fonction de l'âge au diagnostic mais tend globalement vers 70% (Johnston et

al., 2018), avec un taux moindre pour les enfants diagnostiqués avant l'âge de 5ans (60%) par rapport aux enfants de 5-14ans (76%) ou de plus de 14 ans (85%) (Johnston et al., 2015).

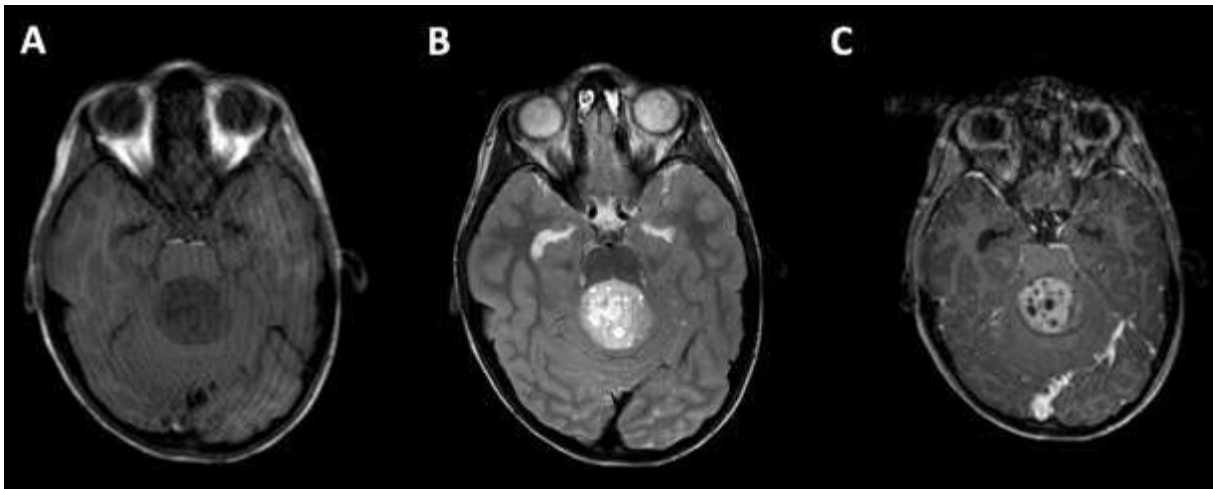


Figure 12: IRM médulloblastome

*IRM en coupes axiales montrant une masse de la fosse postérieure médiane en hypodensité sur les images pondérées en T1 (A), hyperdensité sur les images pondérées en T2 (B) et prenant le contraste après injection de gadolinium (C). Diagnostic anatomo-pathologique de médulloblastome.*

Les astrocytomes pilocytiques représentent 30% des TPF pédiatriques. A partir des données issues du programme de surveillance américain (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program : SEER), l'incidence de l'astrocytome pilocytique est globalement de 8.23 pour 1 000 enfants de moins de 20 ans, la moitié se situant en fosse postérieure. Le sex-ratio est à 1 et l'incidence est plus grande chez les 1-4 ans (Tabash, 2019). Les syndromes de prédisposition sont rares, le principal étant la NF1, avec une localisation le long des voies optiques (Gliome des voies optiques) préférentiellement, mais aussi extra-optique en fosse postérieure.

Histologiquement, les astrocytomes pilocytiques se développent à partir de cellules gliales, ont un index de prolifération faible et un faible risque de métastase. Des anomalies uniques de la voie de la protéine kinase activatrice de mitogène (MAPK) sont retrouvées au premier rang desquelles la fusion des gènes *KIAA* et *BRAF* (Collins et al., 2015).

La prise en charge thérapeutique consiste en une chirurgie d'exérèse seule. Une surveillance clinique et iconographique peut être discutée dans les cas non symptomatiques. Si l'astrocytome pilocytique est non opérable de par sa localisation, ce qui n'est habituellement pas le cas en région cérébelleuse, un traitement par chimiothérapie est proposé.

Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 95 % (Tabash, 2019) pour l'ensemble des astrocytomes pilocytiques, plus favorable pour les localisations cérébelleuses.

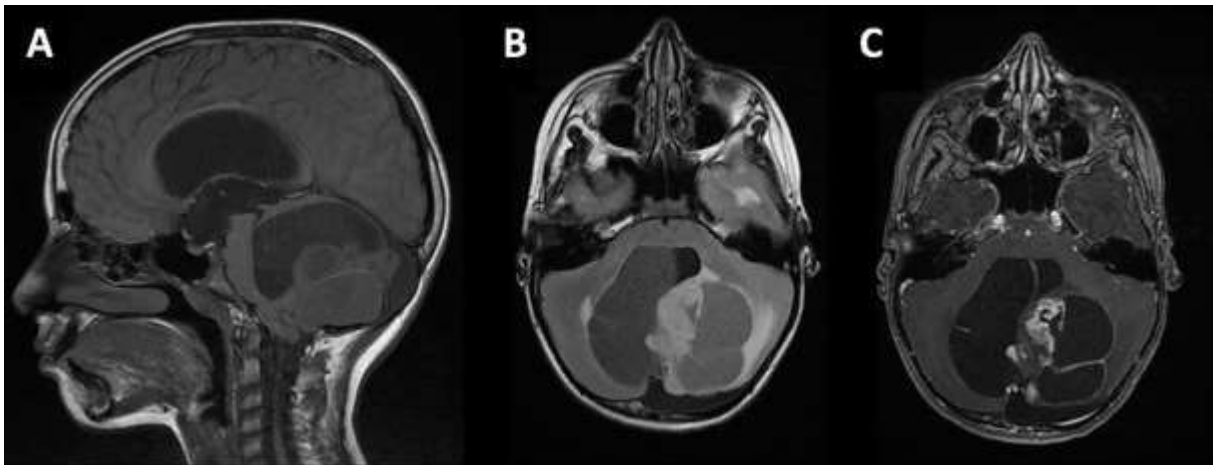


Figure 13: IRM Astrocytome Pilocytique

*IRM en coupes sagittale (A) et axiales (B et C) montrant une masse de la fosse postérieure hémisphérique gauche avec composante kystique en hypodensité sur les images pondérées en T1 (A), hyperdensité sur les images pondérées en T2 (B) et dont la partie charnue prend en partie le contraste après injection de gadolinium (C). Diagnostic anatomo-pathologique d'astrocytome pilocytique.*



## TUMEUR DE L'EPENDYME : ÉPENDYMOME

Les épendymomes représentent 10% des TFP pédiatriques. Son incidence est plus fréquente chez le jeune enfant avec un pic à 3.5-4.5 ans et un sex-ratio à 1.3 (Elsamadicy et al., 2020; Marinoff et al., 2017). Les syndromes de prédisposition sont rares, le principal étant la neurofibromatose de type 2 (NF2), avec une localisation médullaire préférentiellement, mais pouvant toucher aussi la fosse postérieure.

Histologiquement, les épendymomes sont des gliomes qui se développent à partir des cellules épendymaires qui tapissent les ventricules. Ils sont classés en fonction de leur localisation (sus-tentorielle, fosse postérieure ou spinale) et de leurs caractéristiques moléculaires PF-EPN-A (PFA) ou PF-EPN-B (PFB) en ce qui concerne les épendymomes de la fosse postérieure (Louis et al., 2021).

La prise en charge thérapeutique comprend en premier lieu une chirurgie la plus complète possible puis une irradiation focale. L'épendymome est une tumeur peu chimio-sensible. L'irradiation a un tel rôle dans le contrôle local de la maladie qu'elle est indiquée chez les enfants, même très jeunes, à partir de 1 an en diminuant légèrement la dose de 59 à 54 Gy pour les 1 à 3 ans.

Le taux de survie à 5 ans est de 60-70% avec un risque de rechute tardive pouvant aller jusqu'à 10 ans (Ducassou et al. 2018; Marinoff et al., 2017).

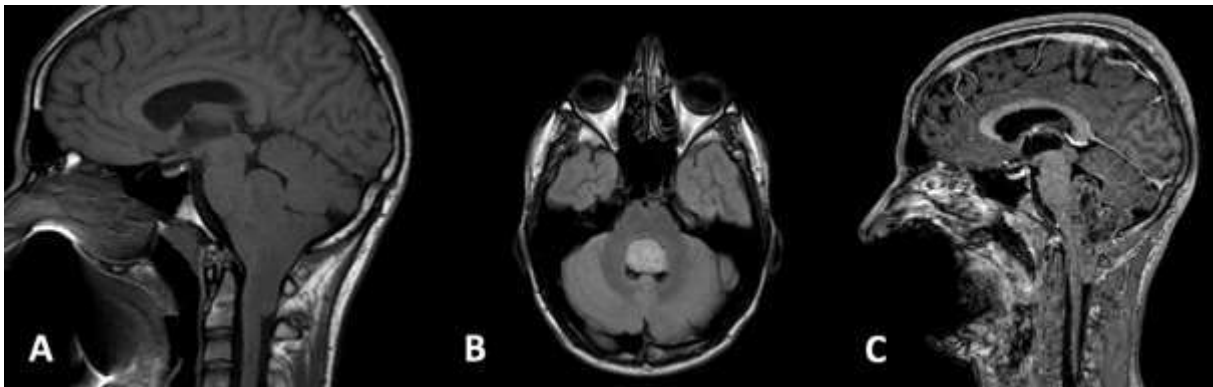


Figure 14: IRM Épendymome

*IRM en coupes sagittales (A et C) et axiale (B) montrant une masse de la fosse postérieure médiane en hypodensité sur les images pondérées en T1 (A), hyperdensité sur les images pondérées en T2 FLAIR (B) prenant peu le contraste après injection de gadolinium (C). Diagnostic anatomo-pathologique d'épendymome.*

La prise en charge des tumeurs de la fosse postérieure est basée sur un premier temps chirurgical qui permet à la fois d'agir sur les symptômes cliniques causés par la tumeur du fait des compressions des structures avoisinantes et de faire les prélèvements nécessaires aux analyses histologique, anatomopathologique et maintenant en biologie moléculaire dont les résultats vont guider la prise en charge ultérieure.

Comme vu précédemment, en fonction du type de tumeur, les prises en charge après la chirurgie vont différer, allant d'une surveillance simple pour l'astrocytome pilocytique, à une irradiation focale pour l'épendymome ou une association chimiothérapie/irradiation pour les médulloblastomes. Nous ne détaillerons pas ici l'ensemble de ces protocoles, mais nous nous focaliserons sur le temps chirurgical et les techniques d'irradiation qui représentent les facteurs de risque de séquelles cognitives les plus décrits dans la littérature.

---

### CHIRURGIE

---

Le diagnostic de TFP est souvent réalisé sur des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) : céphalées nocturnes et matinales soulagées par des vomissements, asthénie, paralysie non localisatrice du nerf oculomoteur VI. L'examen ophtalmologique retrouve un œdème au fond d'œil et l'imagerie cérébrale, met en évidence non seulement une masse en fosse postérieure mais aussi une dilatation des ventricules latéraux et du troisième ventricule secondaire associé à une résorption trans-épendymaire du liquide céphalo-rachidien (LCR) causé par la compression du 4<sup>ème</sup> ventricule qui fait obstacle à l'écoulement du LCR. Cette HTIC peut se compliquer d'un engagement cérébral et mettre en jeu à court terme le pronostic vital de l'enfant, nécessitant un premier temps opératoire urgent, qui consiste en la réalisation d'un court-circuitage à l'écoulement du LCR. Plusieurs méthodes sont utilisées : mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale ou ventriculaire externe ou ventriculo-cisternostomie qui consiste en la réalisation d'une brèche dans la membrane entre le 3<sup>ème</sup> ventricule et les espaces sous-arachnoïdiens. L'HTIC en plus de mettre en jeu le pronostic vital à court terme joue un rôle dans la genèse des troubles cognitifs observés à long terme (Hardy et al., 2008).

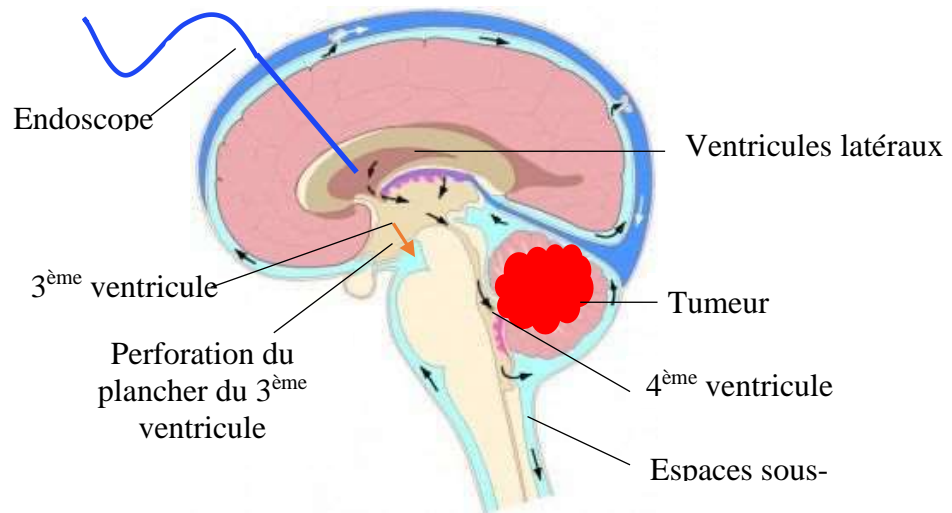


Figure 15: Principe de la ventriculo-cisternotomie

*Principe de la ventriculo-cisternotomie endoscopique. La circulation du liquide céphalorachidien (flèche noire) se fait depuis les plexus choroïdes dans les ventricules latéraux jusqu'aux espaces sous arachnoïdiens (bleu clair).*

L'exérèse tumorale est programmée dans un second temps, à une semaine environ du premier geste opératoire. Il consiste en la résection la plus complète possible de la lésion tumorale, et la moins délabrante vis-à-vis du tissu cérébelleux adjacent. Cette chirurgie peut avoir cependant des conséquences telles que l'apparition ou la majoration de signes cérébelleux statiques (hypermétrie, liée à une atteinte des hémisphères cérébelleux et/ou du pédoncule cérébelleux supérieur) ou cinétiques (ataxie, liée à une atteinte du vermis) ou de déficit des paires crâniennes pour les lésions plus proches du tronc cérébral.

Des symptômes non-moteurs peuvent également être observés dans les suites d'une chirurgie de la fosse postérieure. Le syndrome cognitif affectif cérébelleux (CCAS) comprenant des déficiences de la fonction exécutive, de la cognition visuo-spatiale, des capacités linguistiques et de la régulation des affects a été décrit chez les adultes (Schmahmann, 2004), et les survivants d'une chirurgie de la fosse postérieure pédiatriques (Levisohn et al., 2000). De la même façon, chez environ 10 à 30% des patients un syndrome de la fosse postérieure survient dans les 24 à 107 h suivant la chirurgie et se caractérise par un trouble du langage avec mutisme et une irritabilité ou labilité émotionnelle pouvant s'accompagner de trouble oropharyngé et d'hypotonie (Gudrunardottir et al., 2016). La survenue de ce syndrome est d'autant plus fréquente que l'enfant est jeune, la tumeur est médiane et la chirurgie « agressive ». Si la survenue d'un syndrome de la fosse postérieure semble dépendre du caractère infiltrant au tronc cérébral et du type histologique médulloblastome, la technique chirurgicale employée, incision du vermis vs. approche par les voies téléolaires, n'est pas retenue comme facteur de risque

dans une revue de la littérature de Tamburrini et al. (Tamburrini et al., 2015). La récupération se fait en quelques jours, semaines ou mois et reste partielle (Korah et al., 2010). Les enfants ayant présenté un syndrome de la fosse postérieure gardent à long-terme des performances neurocognitives inférieures à ceux n'en ayant pas présenté, d'environ 1 déviation standard en ce qui concerne le QI, l'attention, la mémoire de travail et la vitesse de traitement (Schreiber et al., 2017). Cependant, même sans avoir présenté un syndrome de la fosse postérieure les enfants ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale seule pour un astrocytome pilocytique peuvent également présenter des séquelles neurocognitives à long terme (Aarsen et al., 2004; Aarsen et al., 2009)

Des études de mapping tentent de localiser les régions cérébelleuses impliquées dans les fonctions cognitives qui pourraient être impactées par la tumeur et/ou sa chirurgie. Une dichotomie sensorimotrice antérieure et cognitive/émotionnelle postérieure est retrouvée dans une méta-analyse des études de neuro-imagerie rapportant l'activation du cervelet dans diverses tâches motrice, somatosensorielle, cognitives (langage, mémoire de travail, fonction exécutive) ou émotionnelle {Formatting Citation}. Les tâches sensorimotrices ont activé le lobe antérieur (lobule V) et le lobule VI adjacent, avec des foyers supplémentaires dans le lobule VIII. L'activation motrice était dans le VIIIA/B ; l'activation somatosensorielle était confinée au VIIIB. Le lobe postérieur était impliqué dans les tâches de plus haut niveau : langage et mémoire de travail verbale dans le lobule VI et la crus I avec une forte latéralisation à droite reflétant des projections cérébro-cérébelleuses croisées; tâches spatiales dans le lobule VI avec une latéralisation à gauche; fonctions exécutives dans les lobules VI, crus I et VIIIB; traitement des émotions dans les lobules VI, crus I et VII médian, impliqué dans les circuits cérébelleux-limbiques. Les tâches langagières et exécutives ont activé des régions de la crus I et du lobule VII proposées pour être impliquées dans les boucles préfrontales-cérébelleuses.

Les lésions des structures composant le triangle de Guillain-Mollaret (ou voie dentatorubro-olivaire) incluant noyau denté, rouge ou olivaire inférieur et un diaschisis des boucles cérébello-cérébrales ont été décrites dans les syndromes de la fosse postérieure et sont associés à un moins bon pronostic neuropsychologique (Levisohn et al., 2000; Soelva et al., 2013). L'atteinte du pédoncule cérébelleux supérieur, dans lequel se situe les voies de sortie cérébello-thalamo-cérébrales, du vermis inférieur et des noyaux dentelés semblent être impliqués dans les déficits moteurs mais aussi cognitifs chez les enfants ayant eu une tumeur cérébelleuse (Callu et al., 2009; Grosse et al., 2021; Oh et al., 2017; Puget et al., 2009). Des analyses en IRM fonctionnelle de repos « resting-state », montrent également que des lésions sur les voies de sortie

cérébelleuses sont pourvoyeuses de CCAS chez l'enfant opéré d'une tumeur cérébelleuse (Albazron et al., 2019).

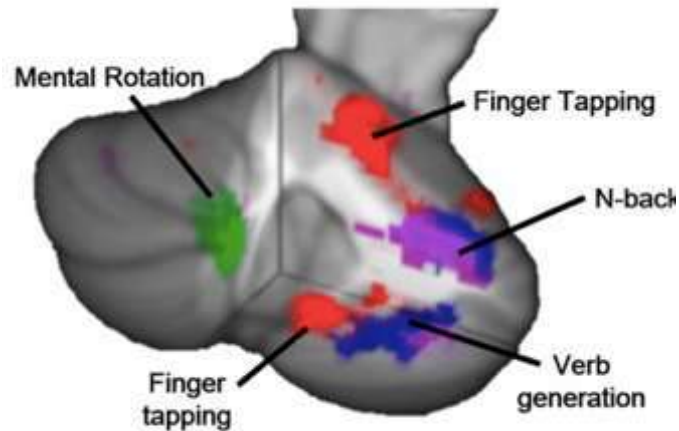


Figure 16: Cervelet et cognition

*Figure issue de l'étude de Stoodley et al. (Stoodley et al., 2012) illustrant des activations BOLD dans le cervelet pour les épreuves de tapping des doigts (rouge), de génération verbale (cyan), de rotation mentale (vert) et de n-back (violet).*

## RADIOTHERAPIE

La radiothérapie est historiquement le traitement de choix des tumeurs cérébrales après la chirurgie, mais n'est pas dénué de conséquences sur le parenchyme cérébral sain. Afin de limiter ce retentissement, des avancées se sont faites à la fois dans les techniques d'irradiation et concernant les protocoles de traitement par chimiothérapie, permettant de déjouer en partie l'obstacle que représente la barrière hémato-méningée en administrant les traitements à forte dose ou directement au sein du SNC.

## PRINCIPE

La radiothérapie consiste à délivrer localement sur des volumes tumoraux des radiations ionisantes, qui endommagent l'ADN des cellules. Les cellules cancéreuses, dont la division est plus rapide et le degré de différenciation moindre (loi de Bergognié et Tribondeau, 1906) ne parviennent pas à réparer ces lésions aussi bien et rapidement que les cellules saines, et cessent de se multiplier et/ou meurent. La dose reçue par les tissus se mesure en Gray (Gy). Toute irradiation va donc avoir un double effet ; d'une part un effet attendu sur les cellules tumorales qui va permettre de traiter la lésion tumorale et un effet non désiré sur les cellules saines qui va engendrer potentiellement des séquelles.

## 1- Cible tumorale à irradier

Des volumes d'intérêt ont été définis dans les rapports de l' « International Commission on Radiation Units and Measurements » (ICRU).

Le volume tumoral macroscopique (Gross Target Volume : GTV) se rapporte à la tumeur « visible ».

Le volume-cible anatomoclinique (Clinical Target Volume : CTV) comporte la tumeur et des tissus envahis ou suspectés d'être envahis microscopiquement. Ses limites ne dépendent que des incertitudes anatomocliniques. Le CTV correspond dans les tumeurs cérébrales habituellement au GTV auquel on rajoute une marge (Merchant et al., 2008). Actuellement cette marge est passée de 1 cm ( Martin et al., 2013) à 5 mm dans l'épendymome et est de 1 cm dans le médulloblastome.

Le volume-cible prévisionnel (Planning Target Volume : PTV) comporte une marge établie autour du volume-cible anatomoclinique pour prendre en compte ses variations de position, de forme et de dimensions, liées aux mouvements du patient ou de ses organes, et aux incertitudes de mise en place des faisceaux. Le PTV correspond dans les tumeurs cérébrales habituellement au CTV auquel on rajoute une marge de 2 à 5 mm définie par chaque département de radiothérapie en fonction de ses systèmes de masque d'immobilisation et d'imagerie embarquée sur l'accélérateur.

Le volume traité apparaît comme le volume total de tissus recevant au moins la dose minimale délivrée au volume-cible prévisionnel, dose nécessaire pour obtenir le résultat attendu du traitement.

Le volume irradié est le volume qui reçoit une dose considérée comme importante pour la tolérance des tissus sains (hors organes à risques)

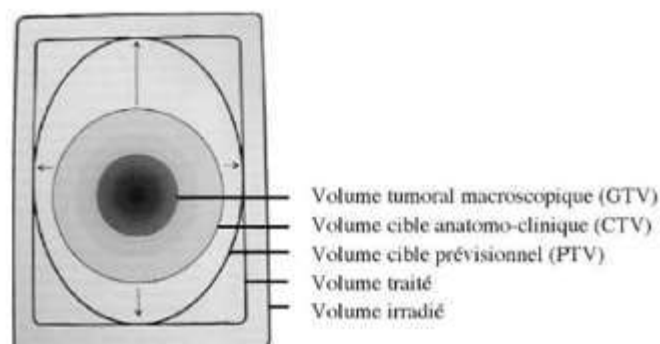


Figure 17: Radiothérapie: cible thérapeutique

Figure : Différents volumes d'intérêt en radiothérapie externe (Chavaudra & Bridier, 2001)

## 2- Organes à risques (OAR) à protéger

Un certain nombre d'organes à risque pour lesquels l'irradiation peut entraîner des complications ont été défini et font l'objet de recommandation de contournage (Eekers et al., 2018; Eekers et al., 2021).

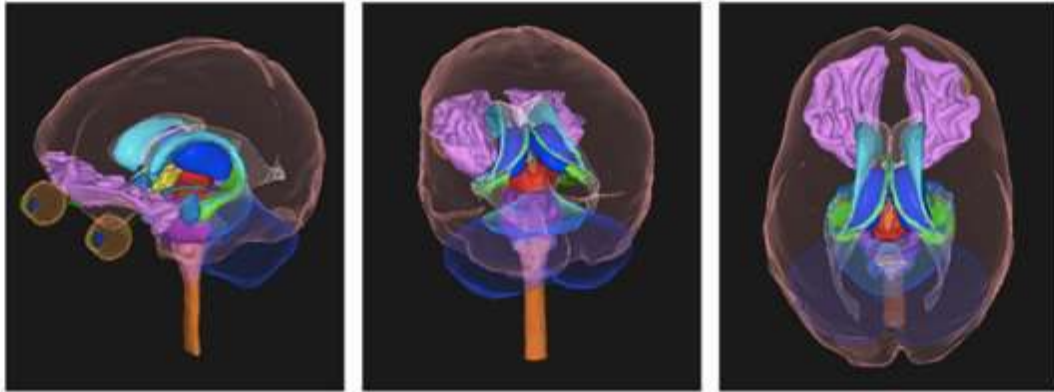


Figure 18: Radiothérapie: Organes À Risque

*Visualisation des organes a risques selon Eekers et al. 2021( Eekers et al., 2021).*

## 3- Balance Bénéfices/Risques ou Efficacité/Toxicité

Pour chaque tumeur il existe une probabilité de contrôle de la tumeur (TCP : Tumor Control Probability) et pour un grand nombre d'organes à risque (OAR) une probabilité de complication des tissus normaux (NTCP : Normal Tissue Complication Probability)(Baumann & Petersen, 2005). Il est important de se situer dans la dose avec la plus forte TCP et la plus faible NTCP afin d'avoir le meilleur index thérapeutique possible.

Au niveau cérébral, les NTCP sont bien connus chez les adultes et les enfants pour certains organes à risque de complication notamment endocrinienne, ophtalmologique ou auditive tels que le chiasma, l'oreille interne, le cristallin, le nerf optique ou l'hypophyse (Marks, 2010).

Les structures cérébrales impliquées dans la mémoire font l'objet d'une irradiation directe à haute dose (cervelet), directe à dose prophylactique (striatum et hippocampes) et/ou indirecte par diffusion du boost en sus-tentorial (principalement hippocampe mais aussi striatum). La littérature est de plus en plus étoffée concernant les liens entre irradiation à l'hippocampe et conséquence mnésique à long terme (Gondi et al., 2014). Des recommandations pour limiter les doses d'irradiation à cette structure ont pu être mis en place mais, le niveau de NTCP n'est pas clairement établi pour l'hippocampe. Parmi les structures impliquées plus spécifiquement dans la mémoire procédurale, le cervelet fait partie des OAR (Eekers et al., 2018a) et notamment le cervelet postérieur qui serait un OAR pour la cognition (Eekers et al., 2018b)

ainsi que le noyau caudé (Eekers et al., 2021) mais pas le putamen. L'inclusion récente de ces organes parmi la liste des OAR va permettre une vigilance accrue du risque de toxicité radio-induit sur ces régions. Il n'y a à l'heure actuelle que des recommandations de limitation de dose sur l'hippocampe dans les irradiations de l'adulte qui sont de moins de 7 Gy sur 40% du volume des 2 hippocampes (Gondi et al., 2012, 2014).

#### MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES TROUBLES COGNITIFS SECONDAIRES A L'IRRADIATION

Les études en IRM permettent de mieux comprendre la physiopathologie des lésions cérébrales induites par la radiothérapie. Les lésions cérébrales surviennent dans le premier mois suivant la radiothérapie, touchant préférentiellement la substance blanche, avec des modifications précoces visibles en imagerie par résonance magnétique de diffusion. Les lésions des épines dendritiques neuronales, les modifications métaboliques neuronales, les lésions et la perte d'oligodendrocytes, la neuro-inflammation et les lésions endothéliales vasculaires sont précoces et persistent et modifient le microenvironnement de signalisation dans le tissu neuronal (Makale et al., 2016). L'ensemble de ces anomalies, en particulier celles touchant la myélinisation, jouerait un rôle dans l'apparition de troubles cognitifs à long terme chez les enfants dont le cerveau est en plein développement (Mulhern et al., 2001). Nous verrons plus en détail dans le paragraphe imagerie les modifications induites par la radiothérapie et les liens avec les troubles cognitifs observés.

#### ETAPES DE LA MISE EN PLACE DU TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE

Plusieurs étapes sont nécessaires à la mise en place d'un traitement par radiothérapie conformationnelle:

- 1- Le positionnement du patient et la mise en place de contention tel des masques thermoformés permettant l'immobilisation du patient et la reproductibilité de l'irradiation d'une séance à l'autre. Chez le jeune enfant, le recours à l'anesthésie générale est souvent nécessaire.
- 2- L'acquisition des images TDM, étape fondamentale pour calculer la dose de radiothérapie, avec co-registation de l'IRM) en condition de traitement pour reconstruire les structures cérébrales en 3D et à contourer les volumes cibles et les organes à risque.
- 3- La délimitation des volumes cibles et des organes à risque tels que précédemment définis.
- 4- La définition du fractionnement et de l'étalement. La répartition de l'irradiation est ici définie : la dose par séance, l'écart de temps entre deux séances et le nombre total de séances.
- 5- Le Calcul de la cartographie de dose se fait à l'aide de système informatique doté de logiciels spécifiques (Systèmes de Planification de Traitement, ou TPS). Les faisceaux de traitement



vont être positionnés et orienter de façon optimale compte tenu des contraintes imposées par la dose voulue aux volumes cibles et les limites de doses aux OAR. Une carte de dose est ainsi obtenue visible sur l'imagerie ainsi qu'un histogramme dose-volume et le tableau des doses maximales et moyennes à chaque volumes cibles et OAR.

### TECHNIQUES D'IRRADIATION

Les techniques de radiothérapie de haute précision se sont développées avec pour objectifs commun d'améliorer la conformité de la dose et de diminuer la dose aux organes à risque sélectionnés ( Padovani et al., 2012), avec une utilisation majoritaire actuellement, pour les tumeurs cérébrales de l'enfant, de la radiothérapie à arc modulé volumétrique (Volumetric Modulated Arc Therapy : VMAT). Dans la RTC-3D, le physicien calcule les doses de chaque faisceau à administrer au patient, et optimise leur orientation, par modification successive afin d'obtenir la meilleure carte de distribution possible. Dans la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) c'est une planification inverse, le radiothérapeute fixe des objectifs de doses à la tumeur et des contraintes de dose à différents organes. Cette prescription est traduite par le physicien et un algorithme calcule la solution optimale de traitement. Cette technique utilise des arcs (faisceaux tournants) avec modulation possible de paramètre lié à la dose permettant de mieux répondre aux objectifs et aux contraintes de dose que le radiothérapeute prescrit. La tomothérapie intègre un outil d'imagerie (tomodensitométrie) et de traitement (radiothérapie) permettant d'adapter de façon très précise à chaque patient l'irradiation et de guider à chaque séance par la réalisation d'une imagerie de la zone à traiter. Cette technique est indiquée pour les grands volumes complexes comme l'irradiation craniospinale. Enfin, la protonthérapie est basée sur l'utilisation de faisceaux, nonpas de photon mais de protons qui ont la particularité de s'arrêter au niveau de la cible sans traverser la matière cérébrale de part en part, limitant ainsi l'atteinte des tissus adjacents. Concernant l'irradiation craniospinale, la comparaison des techniques de radiothérapie a montré que les techniques de radiothérapie hautement conformes présentent des avantages dosimétriques par rapport à la RTC-3D et que la protonthérapie conduit souvent à la dose moyenne la plus faible pour les organes à risque (Seravalli et al., 2018).

Enfin, des techniques d'hyperfractionnement exploitent la différence de capacité de réparation des cellules normales et tumorales en apportant une dose d'irradiation moindre par fraction (1Gy au lieu de 1.8Gy) mais de façon plus régulière (2 fois par jour au lieu d'une seule fois) permettant une augmentation de la dose totale d'irradiation à la tumeur et donc une augmentation de l'efficacité du traitement associé à une chimiothérapie dans les

médulloblastomes de haut risque sans augmentation de la toxicité au tissus sains (Allen et al., 2010; Gandola et al., 2009). Les bénéfices de l'hyperfractionnement sur la préservation des fonctions cognitives pourraient être plus important chez les enfants les plus jeunes au traitement (Câmara-Costa et al., 2015; Carrie et al., 2005, 2009).

Actuellement, à l'exception des nourrissons, les patients atteints de tumeurs malignes reçoivent un traitement multimodal incluant la radiothérapie. La radiothérapie des épendymomes est limitée au lit de la tumeur avec des doses élevées allant de 54 à 59,4 Gy. En raison du risque élevé de dissémination craniospinale, le médulloblastome est traité par irradiation craniospinale (18 à 36-39.6 Gy selon le groupe de risque de la tumeur) en plus du boost sur le lit tumoral (dose totale de 54-55.9 Gy au lit tumoral en fractions de 1.8 Gy) dans les 40 jours (idéalement 28 jours) suivant la chirurgie (Padovani et al., 2019). La réalisation d'un boost en protonthérapie en fosse postérieure est discutée au cas par cas.

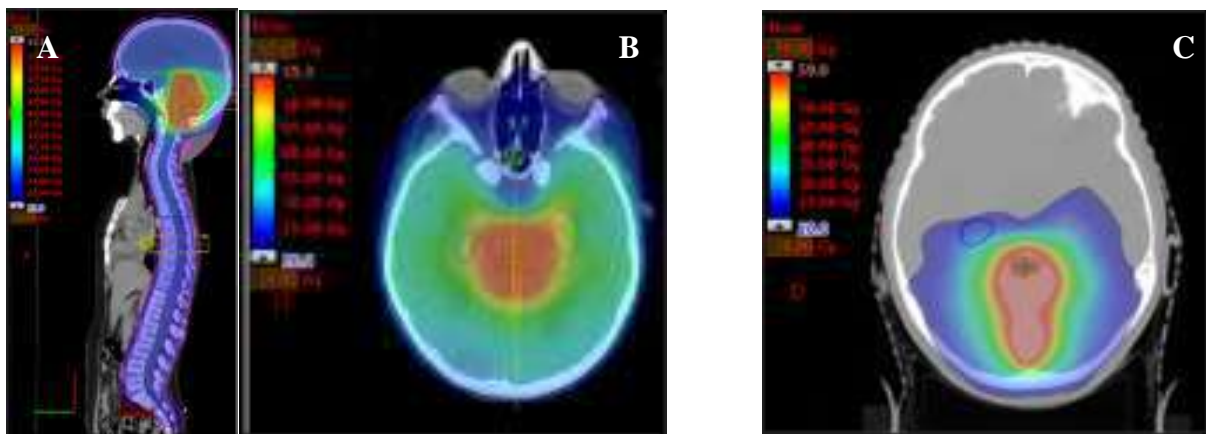


Figure 19: Radiothérapie: Plan de traitement

*Exemple de deux patients traités : à gauche une irradiation postopératoire prophylactique craniospinale suivie d'un boost au niveau du lit tumoral en fosse postérieure dans le cadre d'un médulloblastome (A : vue sagittale, B : vue axiale), à droite une irradiation postopératoire sous forme de boost au niveau du lit tumoral dans le cadre d'un épendymome (C : vue axiale). Les hippocampes sont contourés ici en bleu pour l'hippocampe droit, en orange pour le gauche.*

Les enfants ayant présenté une tumeur cérébrale présentent des troubles cognitifs au long cours dans 40 à 100% de cas, alors même qu'ils sont guéris de leur tumeur initiale (Glauser & Packer, 1991). Concernant les tumeurs de la fosse postérieure, ces troubles concernent l'efficacité globale mais aussi des domaines cognitifs plus spécifiques telles que la mémoire, l'attention et la vitesse de traitement (Shawna L. Palmer, 2008) et entraînent des difficultés scolaires (Benavides-Varela et al., 2019; Holland et al., 2015; Mabbott et al., 2005) avec un retentissement sur la qualité de vie (Kristiansen et al., 2019; Yeole et al., 2021).

---

### FACTEURS DE RISQUE COGNITIF

---

La genèse des troubles cognitifs chez les enfants ayant été opérés d'une tumeur de la fosse postérieure est complexe et multifactorielle dépendant du profil cognitif, souvent non connu, des patients avant la maladie ; du contexte environnemental et notamment socio-économique (Laliberté Durish et al., 2021) ; de facteurs liés à la tumeur elle-même ; de la prise en charge curative dont nous avons détaillé les risques de la chirurgie et radiothérapie dans le paragraphe précédent ; mais aussi des prises en charge complémentaires, adaptation scolaire, prise en charge rééducative... Une adaptation au modèle de U Frith du modèle mis à jour en 2021 des facteurs de risque cognitif chez les survivants d'une tumeur cérébrale pédiatrique est présentée dans la figure suivante.

L'hydrocéphalie est probablement un facteur de risque lié aux tumeurs proches du système ventriculaire. Les enfants ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de l'HTIC (« shunt ») avant exérèse chirurgicale, ont une efficacité intellectuelle, des apprentissages académiques et des compétences visuo-motrices altérées par rapport aux enfants n'ayant pas eu d'HTIC (Hardy et al., 2008).

L'effet de la chimiothérapie est difficile à mettre en évidence, car ces traitements sont les plus souvent associés au traitement par radiothérapie ou à d'autres complications pouvant jouer un rôle dans la cognition. Le suivi d'enfants ayant bénéficié des protocoles de traitement des médulloblastomes pour les moins de 5 ans, incluant une prise en charge chirurgicale et une chimiothérapie sans radiothérapie ainsi que les enfants traités par chimiothérapie pour des tumeurs hors SNC apportent des éléments concernant la toxicité cérébrale des agents de chimiothérapie. Certains traitements tels que le méthotrexate ont un effet sur la cognition (Rutkowski et al., 2005; Taylor et al., 2015; Verstappen et al., 2003). D'autres traitements tels que les cisplatines peuvent avoir une ototoxicité (McHaney et al., 1983; Warriar et al., 2012). Une étude récente retrouve chez les jeunes enfants porteurs d'un déficit auditif appareillé uni

ou bilatéral suite à une tumeur cérébrale, de moins bons scores de QI (Moxon-Emre et al., 2021).

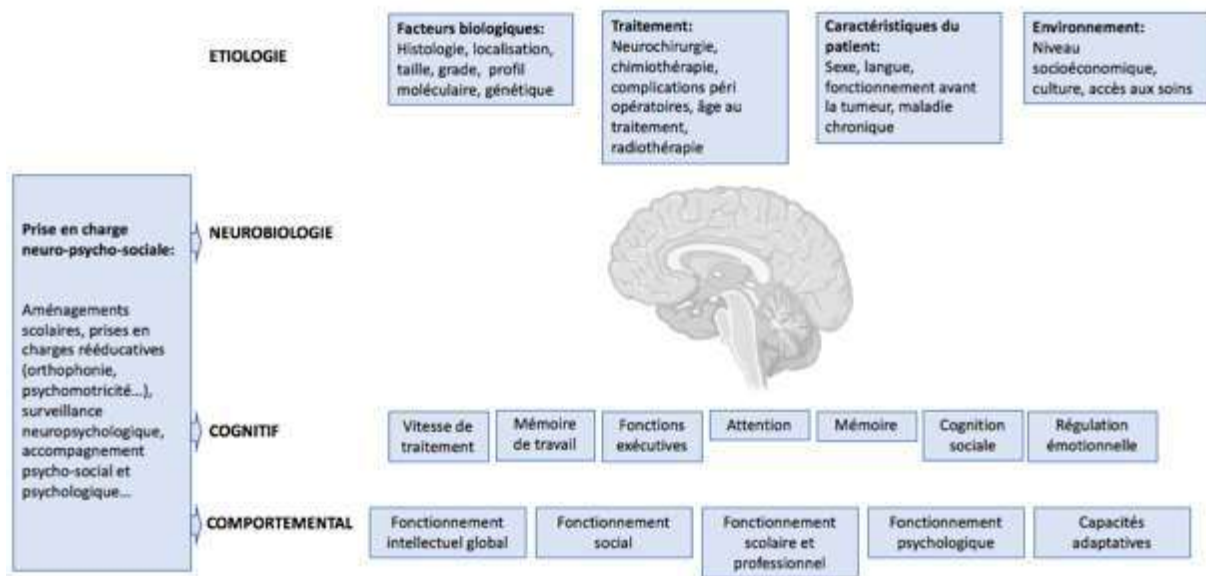


Figure 20: Facteurs de risque cognitifs dans les tumeurs cérébrales pédiatriques

*Schéma inspiré du modèle de U. Frith, 1991, adapté à la dernière version du modèle des facteurs de risque cognitif dans les tumeurs cérébrales Oyefiade A et al., JCO 2021 (Oyefiade et al., 2021)*

Les facteurs de risques cognitifs principaux décrits sont donc: l'irradiation, notamment craniospinale, l'âge au traitement, le sexe, la présence d'une hydrocéphalie au diagnostic, la présence de complications post-opératoires et un faible niveau socio-économique.

#### FONCTION COGNITIVE GLOBALE

Les études attestent d'un QI altéré chez les enfants ayant présenté une tumeur de la fosse postérieure dont l'intensité et l'évolution dépend du type de tumeur (Hanzlik et al., 2015). Les valeurs de QI sont situées entre -1 et 0 DS chez les enfants ayant été traité d'un astrocytome pilocytique de la fosse postérieure avec une évolution stable au cours du temps. Les patients traités pour un médulloblastome présentent des valeurs altérées de QI entre -1 et -2 DS (Hanzlik et al., 2015) avec un déclin de 2 points de QI par an en moyenne (Merchant et al., 2014; Shawna L. Palmer et al., 2003; Spiegler et al., 2004), plus important dans les 3 premières années (Spiegler et al., 2004). Les patients traités pour un épendymome présentent des scores altérés de QI mais sans déclin avec le temps (Netson et al., 2012). L'effet de la radiothérapie semble un des éléments déterminant de ce pronostic cognitif global puisque le pronostic diffère selon le type d'irradiation reçu avec un effet dose dépendant de la dose d'irradiation en craniospinal

(Grill et al., 1999), avec la protonthérapie (Kahalley et al., 2020) ou la radiothérapie hyperfractionnée (Bernier et al., 2020).

Les enfants ayant présenté une tumeur cérébrale ont une évolution sur le plan cognitif qui semble associer des difficultés cognitives secondaires à la tumeur et sa chirurgie et un déclin progressif en lien avec l'irradiation du parenchyme cérébral sain. Ces difficultés se caractérisent non pas par une perte des apprentissages antérieurs mais des difficultés d'acquisitions de nouveaux apprentissages (Palmer et al., 2001).

---

## FONCTIONS COGNITIVES SPECIFIQUES

### FONCTIONS EXECUTIVES ET ATTENTION

Les fonctions exécutives sont altérées chez les enfants irradiés et non-irradiés, avec une prédominance de l'atteinte chez les enfants irradiés (Koustenis et al., 2016). Les patients irradiés montrent une altération plus importante de la flexibilité mentale mesurée à l'aide du TMT B (Doris et al., 2022; Maddrey et al., 2005) et une relative préservation de l'inhibition telle que mesurée au test de Stroop (Rønning et al., 2005). Maddrey et al., retrouvent chez 79% des survivants à plus de 10 ans d'une tumeur de la fosse postérieure irradiée des performances altérées au test de Wisconsin évaluant la capacité de passer d'une tâche à l'autre (« switch »), corrélées au jeune âge au diagnostic (Maddrey et al., 2005). Il existe un déclin des fonctions exécutives avec le temps chez les patients irradiés dans les tâches de catégorisation de 1 DS tous les 5ans et de flexibilité d'environ 1 DS tous les 3 ans (Spiegler et al., 2004).

Les fonctions attentionnelles pourraient être altérées à long terme chez plus de ¾ des enfants traités pour tumeur de la fosse postérieure par chirurgie et radiothérapie (Maddrey et al., 2005). Le déficit semble apparaître tardivement avec des scores plus altérés dans les études rapportant un suivi à 10-15 ans (Maddrey et al., 2005; Rønning et al., 2005) par rapport aux études rapportant un suivi à 5ans (Mabbott et al., 2008a, 2009; Mulhern et al., 2001; Reeves et al., 2006) traduisant un déclin avec le temps (Brière et al., 2008). L'attention sélective est plus souvent retrouvée altérée dans ce dernier groupe (Mabbott et al., 2009), liée au jeune âge au traitement (Mulhern et al., 2001). L'attention soutenue est altérée au long cours (Maddrey et al., 2005; Rønning et al., 2005). Les enfants opérés d'une tumeur de la fosse postérieure non irradiés ont également dans une moindre mesure des performances diminuées (Mabbott et al., 2009; Rønning et al., 2005).

## LANGAGE

Des atteintes du langage oral sont rapportés chez les enfants opérés d'une tumeur de la fosse postérieure (Murdoch, 2004), dans les domaines expressif sur le plan syntaxique, lexical avec un manque du mot (Murdoch & Hudson-Tennent, 1994), sémantique, et réceptif. Ces difficultés sont d'autant plus importante qu'un syndrome de la fosse postérieure a compliqué la chirurgie (Cámara et al., 2020b).

Des atteintes du langage écrit sont également rapportées avec, chez les enfants irradiés une majoration de la différence entre l'âge chronologique de l'enfant et l'âge de lecture avec le temps (von Hoff et al., 2008). Chez des enfants francophones, guéris en moyenne depuis plus de 5 ans d'un astrocytome pilocytique les performances en lectures sont altérées en général et en particulier dans la lecture silencieuse impossible pour 41% d'entre eux (Ait Khelifa-Gallois et al., 2015).

#### FONCTIONS MNESIQUES

Les études rapportant des données concernant les différents systèmes mnésiques (mémoire de travail verbale et visuelle, mémoire antérograde verbale et visuelle, mémoire épisodique, mémoire sémantique et mémoire procédurale) font l'objet d'une revue de la littérature soumise au journal « Radiotherapy & Oncology » le 22/12/2021, actuellement en cours de révision :

Baudou E, Pollidoro L, Iannuzzi S, Bertozzi AI, Tensaouti F, Chaix Y, Laprie A. A review of long-term deficits in memory systems following radiotherapy for pediatric posterior fossa tumor. Radiotherapy & Oncology (in revision)

Les études publiées en anglais de 2000 à 2020 qui rapportaient les données neuropsychologiques chiffrées pour au moins une tâche de mémoire incluant des patients traités pour une tumeur de la fosse postérieure pédiatrique distinguant les patients irradiés des non-irradiés ont été incluses.

## **A review of long-term deficits in memory systems following radiotherapy for pediatric posterior fossa tumor.**

Eloïse Baudou<sup>1,2</sup>, Lisa Pollidoro<sup>1,2</sup>, Stéphanie Iannuzzi<sup>1</sup>, Anne-Isabelle Bertozzi<sup>3</sup>, Fatima Tensaouti<sup>2</sup>, Yves Chaix<sup>1,2</sup>, Anne Laprie<sup>2,4</sup>.

<sup>1</sup> Pediatric Neurology Department, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>2</sup> Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC), INSERM University of Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France

<sup>3</sup> Pediatric Oncology Department, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>4</sup> Radiation Oncology Department, Institut Claudius Regaud- Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, Toulouse, France.

Corresponding author: Eloïse BAUDOU, Pediatric Neurology Unit, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, 330 av de Grande Bretagne-TSA, 31059 Toulouse Cedex, France [baudou.e@chu-toulouse.fr](mailto:baudou.e@chu-toulouse.fr)

### **Highlights**

- We present a review of the literature on memory in survivor of a pediatric PFT.
- Working, episodic, semantic and procedural memories are decreased in PFT survivors.
- Impairment of memories is more often observed in irradiated PFT survivors.
- Progress in radiotherapy has led to a reduction in long-term sequelae in memories.

**Abstract:**

**Introduction:** In recent years, progress in pediatrics posterior fossa tumor (PFT) treatments has improved survival rates. However, the majority of survivors present neurocognitive sequelae that impact academic achievement.

**Methods:** This review examines the literature from 2000 to 2020 on long-term outcomes in different memory systems for survivors of pediatric PFT, considering the impact of radiotherapy which is a well-known prognostic factor for global neurocognitive function.

**Results:** Of the 43 articles selected, 31 explored working memory, 19 episodic memory, 9 semantic memory and 2 procedural memory. Irradiated survivors had scores of  $< -2$  standard deviation (SD) ( $n = 4$  studies/25) or between  $-2SD$  and  $-1SD$  ( $n = 7$  studies/25) for working memory;  $< -1SD$  for anterograde memory ( $n = 11/13$ ), with a progressive decline in these two memory systems;  $< -1SD$  ( $n = 4/7$ ) in semantic memory, and a deficit in perceptual-motor procedural learning ( $n = 1/1$ ). Reducing craniospinal irradiation dose, limiting tumor bed boosts, and using proton therapy seem to have had a beneficial effect with better preservation of the memory score and a reduction in the decline over time. Non-irradiated survivors had less affected memory systems with preservation of anterograde memory and maintained long-term stability.

**Conclusion:** Memory deficits are a core feature in survivors of pediatric PFT, especially when treatment requires radiotherapy. To limit these effects, dose constraints for specific brain areas involved in memory should be defined. During long-term follow-up, specific attention is essential to identify these deficits to limit their impact on the quality of life.

**Keywords:** Posterior fossa tumors, neuropsychological outcomes, memory disorders, children, radiotherapy



## **1- Introduction:**

Two-thirds of the central nervous system tumors, the most common solid neoplasm in children, occur in the posterior fossa. With improvements in surgical technologies, chemotherapy and radiotherapy protocols over the past decades, the 5-years survival rate for children with a posterior fossa tumor (PFT) have increased for the main histological types of tumors diagnosed during childhood. The survival rate is 90% for astrocytoma (30% of PFT), 60% for ependymoma (10% of PFT), and 80% for medulloblastoma (40% of PFT). Treatments differ from one histological form to another, currently including only surgery for astrocytomas, surgery and focal radiotherapy for ependymomas and a combination of surgery, craniospinal radiotherapy and chemotherapy depending on risk factors and age for medulloblastomas.

Medical follow-up of patients with pediatric PFT showed a frequent occurrence of global and specific neurocognitive disorders that impact academic achievement and professional integration. Many studies have focused on changes in intellectual quotient (IQ), an age-adjusted composite index of several neuropsychological processes, showing lower mean scores and a progressive decline in IQ over time for patients with medulloblastoma (Hanzlik et al., 2015). Among the factors that cause late effects (tumor itself, hydrocephalus, surgery, chemotherapy), the most significant for these neuropsychological sequelae is probably whole brain irradiation dose. More recently, authors have shown more specific neurocognitive disorders in PFT patients that affect learning, memory, processing speed, attention, and executive function (Palmer et al., 2007). Palmer et al. showed that this impairment is not the consequence of a loss of anterior learning but a slowness to learn new skills (Palmer et al., 2001).

Memory is a highly complex cognitive process that develops through childhood. Multiple systems are involved, which concern short-term memory (working memory) or long-term memory (episodic, semantic and procedural memory). These systems, which are often studied in isolation, constantly interact, based on the neuropsychology of memory in the Memory Neo-Structural Inter-Systemic model (MNESIS) (Eustache & Desgranges, 2008), and involve distinct and common brain areas and neural circuits that can be affected in PFT (Table 1). While the involvement of the hippocampus and parahippocampal regions in long-term episodic memory is well known (Konkel, 2009), brain structures and networks involved in memory systems are larger. Especially, the cerebellum and cortico-cerebellar circuits are both involved in working memory (cerebellar posterior lobe (lobules VII and VIII), prefrontal and parietal cortices) (Hoang et al., 2019; Marvel & Desmond, 2010) and procedural memory (left lobules V & VI, dentate nuclei)(Doyon & Benali, 2005). Moreover, the cerebellum should also

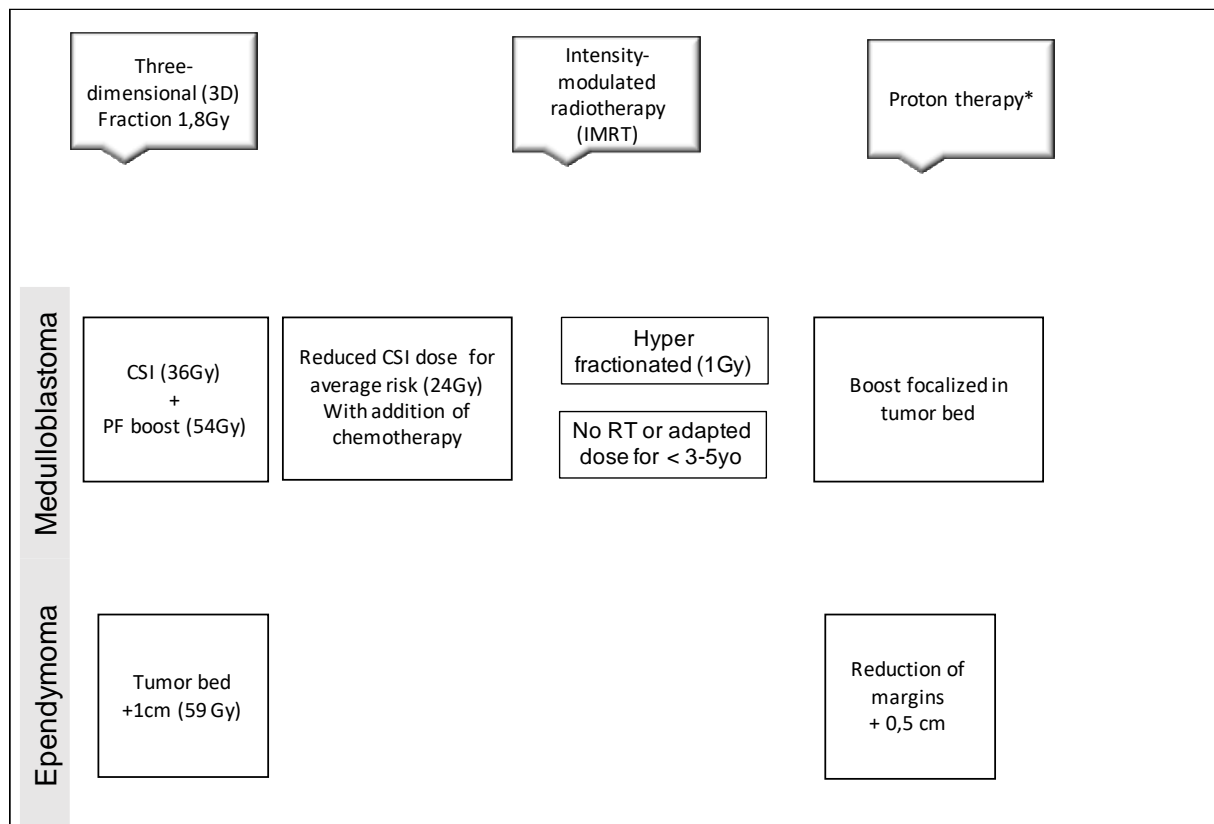
participate in episodic memory, both in encoding (Fliessbach et al., 2007) and retrieval (Andreasen et al., 1997). Knowledge of the role of cerebellum in memory is currently limited (Stein, 2021), but some authors suggest that the internal predictive model firstly developed for motor skills could be apply for cognitive and memory skills (Ito, 2008; Wolpert et al., 1998). According to this, it can be hypothesized that the localization of a tumor in the posterior fossa and the impact of surgery on the cerebellum, and on afferent and efferent tracts alters memory, especially working memory and procedural memory. Moreover, the consequences of tumor (such as hydrocephaly) and its treatment (chemotherapy, radiotherapy) for the sus-tentorial brain parenchyma of PFT survivors could alter the different memory systems.

**Table 1: Memory systems.** A short definition is given for the four main memory systems and memory processes of interest and specific tests commonly used to assess them, brain areas involved and changes during the 2 first decades of life are summarized. Yo: years old. Reference in table 1: (Barrouillet, 2018; Guillery-Girard et al., 2013; Ofen & Shing, 2013; Zwart et al., 2019b)

		Definition	Process	Neuropsychological tests	Brain areas	Development
Short-term memory	Working memory	Allows maintenance, control and processing of information for immediate use	<u>Load</u> : quantity of information that can be kept in mind <u>Updating</u> : ability to replace the information stored a moment ago to update it	Verbal and visual span tasks  N-back tasks	<b>Prefrontal cortex</b> , anterior cingulate gyrus, parietal lobe, Broca's, occipital lobe, cerebellar posterior lobe	Forward span: progressively improves from 2 to 9 yo. Backward span: improve from 6 yo to adolescence [5]
	Declarative memory	Information about personally experienced events, associated with their spatiotemporal context of acquisition and their emotional content.	<u>Retrograde</u> : ability to remember information encoded before the diagnosis of brain tumor <u>Anterograde</u> : ability to encode new information after the diagnosis of brain tumor	Questionnaires on episodes specific to an individual's life since birth  Word lists or picture lists: learning, free recall, an indexed recall and/or a task of recognition after a predefined time period	<b>Medial temporal lobe</b> , especially hippocampus, fornix, cingulum bundle, prefrontal and parietal cortices.	Moderately improves from 3 to 9 yo, with a quick increase from 9 to 10 yo [6]
Long term memory	Semantic memory	General knowledge information (facts, ideas, meaning and concepts) regardless of the spatiotemporal context of acquisition.	Language-based semantic information retrieval tasks	Word generation, image naming	<b>Prefrontal cortex</b> , especially frontal inferior gyrus (semantic representation access) and <b>temporal cortex</b> (storing information).	Progressively improves from birth to adolescence [7]
Non-declarative memory	Procedural memory	Knowledge that is acquired during perceptual-motor and cognitive activities whose learning requires repetition, and of which expression is automatic.	<u>Cognitive</u> : ability to learn a cognitive procedure <u>Perceptual-verbal</u> : linked to reading <u>Perceptual-motor</u> : ability to learn a perceptual-motor procedure	Probabilistic classification task, Tour of Hanoi  Mirror writing test  Sequence learning or motor adaptation tasks	<b>Cerebellum</b> and cerebello-cortical circuit (motor-adaptation), <b>striatum</b> and cortico-striatal circuit (motor sequence learning), frontal associative regions, medial temporal lobe (hippocampus) and temporal cortex	First memory system to mature. Progressively improves during the two first decades or stable over time [8]

Except for infants, patients with malignant tumors receive multimodal treatment including radiotherapy. At present, ependymoma radiotherapy is limited to the tumor bed with high doses ranging between 54 to 59.4 Gy. Due to the high risk of craniospinal dissemination, medulloblastoma is treated by craniospinal irradiation (18 to 36 Gy depending on the tumor risk group) followed by a localized boost of up to a total of 54 Gy. Craniospinal irradiation dose is an important factor in the pathogenesis of global neurocognitive sequelae, including specific cognitive function such as memory. One current challenge is to find the optimal balance between sufficient irradiation to cure the patient while limiting the impact of irradiation by reducing the cranio-spinal dose of radiotherapy and/or avoiding or limiting the dose to the normal brain.

In the past two decades, radiotherapy techniques used to manage the two main, malignant PFTs (medulloblastoma and ependymoma) have improved. The changes in these techniques and their impact on therapeutic protocols are indicated in figure 1. The common aim of these improvements is to limit the irradiation dose to the normal brain. Knowledge of threshold doses with deleterious effects on the different brain structures helps to guide these advances. However, these threshold doses are not known for the structures involved in memory development in children and their determination is vital.



**Fig 1: Evolution in radiotherapy techniques in management of malignant posterior fossa brain tumors since 2000:** Increased survival and decreased long-term side effects. CSI:

craniospinal irradiation; Gy: gray; PF: posterior fossa; RT: radiotherapy; yo: years old  
\* Inequality of access between countries and centers

The physiopathology of radiotherapy-induced brain lesions has been better understood as a result of MRI studies. Brain damage occurs early after radiotherapy (< 1 month), especially in white matter, with an alteration in diffusion tensor imaging MRI that has been linked to cognitive deficit (Makale et al., 2016). Damage to neuronal dendritic spines, neuronal metabolic changes, oligodendrocyte injury and loss, neuroinflammation and vascular endothelial damage are early damages that persist and change the signaling microenvironment in neuronal tissue, leading to a loss of cognitive function and memory. The hippocampus, which is involved in episodic memory, seems to be particularly vulnerable to irradiation with a specific impact on the proliferation of hippocampal subgranular zone progenitor cells and their differentiation into neurons (Makale et al., 2016). These damages largely depend on the irradiation dose. Radiotherapy has been implicated in learning and memory impairments observed in brain tumor patients with an impact of radiotherapy dose on the hippocampus (Gondi V, Tomé WA, 2011; Tsai et al., 2015). The irradiation dose to the left hippocampus is linked with difficulties in verbal learning and memory in adults (Haldbø-Classen et al., 2020) and children with infra- and supratentorial brain tumors (Acharya et al., 2019; Zureick et al., 2018). Some authors have built hippocampal dose volume histograms to predict verbal learning scores after brain irradiation in adults (Okoukoni et al., 2017). These data are sparse and not widely replicated.

The aim of this work is to review the literature that reports on actual knowledge of long-term performances in the different memory systems after PFT treated during childhood, detailing the impact of radiotherapy on the posterior fossa and the entire developing brain.

## **2- Methods:**

### **2.1- Eligibility criteria**

To be eligible for this literature review, studies had to meet the following criteria: (1) patients had to be treated for a posterior fossa brain tumor, or if supra- and infratentorial tumors were included, specific data had to be available for the infratentorial group, (2) treatment had to be administered before the age of 18 years, (3) there had to be at least one neuropsychological task used to assess memory, (4) the mean period between tumor treatment and neuropsychological assessment had to be at least 3 years, (5) patients treated with radiotherapy were analyzed separately from patients treated without, (6) the study had to be published in English between 2000 and 2020.

## **2.2- Search strategy**

A literature search was performed using the PubMed search engine. Combinations of the terms “Infratentorial Neoplasms”, “Cerebellar Brain Tumors” and “Episodic Memory”, “Working Memory”, “Procedural Memory”, “Semantic Memory” were used. We then completed with a wider search including the terms “neuropsych\*” and “cognition” and we selected articles in which neuropsychological tests that assess memory were used. References cited in relevant articles were also searched as an additional resource for articles. Case reports and case series were excluded from the search.

## **2.3- Data extraction**

From each study, the following data were extracted for the groups: number of participants, tumor type, age (mean, standard deviation, range) and the period between tumor treatment and neuropsychological assessment. The number of participants included in the control group, where one existed, was also reported.

As the neuropsychological tests were numerous, in order to clarify the results, we classified them: (1) according to the different memory systems (working, episodic, semantic and procedural memory) and (2) in each memory system according to the memory processes involved. Table 2 summarizes memory tasks used in this literature review according to the memory system and memory function assessed.

Depending on article, the results of the neuropsychological tests is presented heterogeneously as raw, standardized or z-score data. Moreover, the term "impaired" is sometimes used for scores  $< -1SD$ ,  $< -1.65SD$  or  $< -2SD$ . For simplicity, we associated each score with: a normal range (between  $-1SD$  and  $+1SD$ ) which does not reflect a deficit in memory performance; a low range (between  $-1$  and  $-2SD$ ) which represents poor memory performance that can lead to repercussion on academic learning and everyday life; or an impaired range ( $< -2SD$ ) which reflects a deficit in memory performance with a memory disorder in everyday life.

Considering that the techniques and recommendations concerning radiotherapy have evolved over the last 20 years, the data concerning the techniques, craniospinal irradiation dose and boost dose were specified when they were available in the original articles.

Others memory prognostic factors were also extracted based on neurocognitive prognostic factors reported in the literature: age at treatment, length of time since treatment, hydrocephalus or the need for a shunt, tumor characteristics (volume and localization), surgical complications and medical events, posterior fossa syndromes and socioeconomic status.

Finally, we extracted neuroimaging data when available, for a better understanding of neural substrates of memory functions in posterior fossa tumor survivors.

**Table 2: Memory tasks used in the literature review**

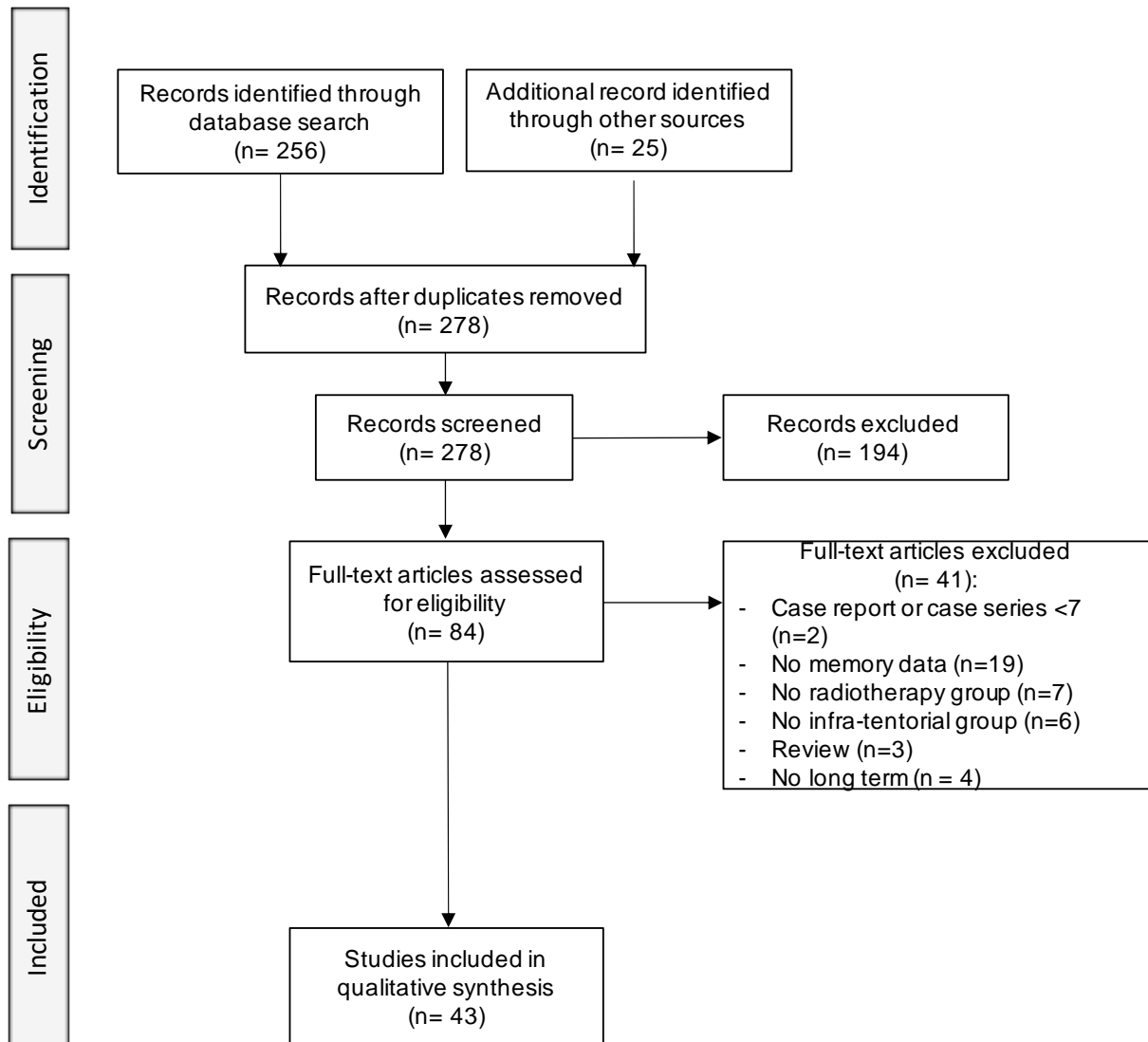
MEMORY SYSTEM	PROCESS		MEMORY TASK
WORKING MEMORY	LOAD	Verbal	Digit span forward (WISC/WAIS) Digit span backward (WISC/WAIS) Letter-Number sequencing (WIE/HAWIK) Digit span total (WISC/WAIS) Working Memory Index (WISC/WAIS) Working memory (WJ-IV)
		Visual and visuo-spatial	Corsi or Wechsler blocs forward Corsi or Wechsler blocs backward Block board test Feature identification (Amsterdam Neuropsychological task) Working Memory Test Battery for Children
	UPDATING		Paced Auditory Serial Addition Test N-back task Working memory reaction times (Test-battery for Attentional Performance) Working memory omissions (Test-battery for Attentional Performance)
EPISODIC & ANTEROGRADE MEMORY	EPISODIC		Recall of a personal life event, one that occurred before and one after radiotherapy
	VERBAL ANTEROGRADE	Learning	California Verbal Learning Test Rey Auditory Verbal Learning Test Verbal Learning and Memory Test Signoret BEM 144 module Children's Auditory Verbal Learning Test Children's memory scale Korean version of the auditory verbal learning test
		Long delay Free recall	California Verbal Learning Test Rey Auditory Verbal Learning Test Verbal Learning and Memory Test Signoret BEM 144 module Children's Auditory Verbal Learning Test Verbal delayed index (Children's memory scale) Korean version of the auditory verbal learning test
		Recognition	Verbal Learning and Memory Test Korean version of the auditory verbal learning test
		Global	California Verbal Learning Test Children's memory scale Wide Range Assessment of Memory and Learning Verbal Learning and Memory Test
	VISUAL ANTEROGRADE	Learning	Rey visual design learning test Brief Visuospatial Memory Test - revised learning Continuous Visual Memory Test total learning Korean complex figure test immediate recall Children's memory scale visual immediate index
		Long delay Free recall	Rey Complex Figure Test and Recognition Trial Brief Visuospatial Memory Test - revised delayed recall Continuous Visual Memory Test delayed recognition Korean complex figure test delayed recall
		Recognition	Rey Complex Figure Test and Recognition Trial Visual recognition test
		Global	Children's memory scale visual composite score
		GLOBAL ANTEROGRADE	
SEMANTIC MEMORY			Subtest Information (WISC/WAIS) Subtest Information (HIE/HAWIK) Known people and places
PROCEDURAL MEMORY	PERCEPTUAL-MOTOR		Serial reaction time task

BEM: Batterie d'Efficiency Mnésique; HAWIK: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder und Jugendliche; HIE: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children; WJ: Woodcock-Johnson Tests of Cognitive Abilities.

### 3- Results:

Forty-three studies met the eligibility criteria: 31 assessed working memory, 19 episodic memory, 9 semantic memory and 2 procedural memory. See Figure 2 for a flow diagram of the study selection process. Details of studies included are summarized in Table 3.

Fig 2: PRISMA Flow diagram





**Table 3: Characteristics of the study population and the memory system assessed**

STUDIES	POPULATION								MEMORY SYSTEM EXAMINED					
	Non-irradiated Group				Irradiated Group				Control Group					
	N	Tumor type	Age at diagnosis (year)	Follow-up time (year)	N	Tumor type	Age at diagnosis (year)	Follow-up time (year)			WM	EM	SM	PM
Aarsen et al. 2004	23	AS	9.3 (SD = 3.7; R: 3.9-16.6)	3.4 (SD = 2.2; R: 1.0-8.1)					No		+			
Aarsen et al. 2009	35	AS	7.7 (R: 3.2-11.4)	3.5 (R: 2.0-5.0)					No		+			
Ait Khelifa et al. 2015	17	AS	5 (SD = 2.1; R: 2-10)	6 (SD = 4; R: 1-15)					61	+				
Benavides et al. 2019	11	AS	11.2 (SD = 1.8; R: 6.2-12.5)	2.45 (R: 0.6-5.5)					11	+				
Berger et al. 2004	8	AS/NMC	7.2 (R: 1-11)	5.9 (SD = 2.76)					8					+
Brinkman et al. 2012					20	MB	29 (R: 2-17)	18	No	+	+			
Callu et al. 2009	19	AS	6.1 (SD = 1.8; R: 1.8-8.5)	2.9 (SD = 2.0)	20	HGT	4.7 (SD = 1.9; R: 0.5-8.9)	2.9 (SD = 2.0)	No	+	+	+		
Camara et al. 2015					137	MB	7.1 (SD = 4.1)	12.9 (SD = 4.3; R: 5-22)	No	+				
Edelstein et al. 2011					20	MB	7.2 (SD = 3.8; R: 1.1-13.8)		No	+				
Glass et al. 2017					92	MB	8.7 (R: 3.2-21.6)	3	72	+				
Hardy et al. 2008					25	MB	8.2 (SD = 2.8; R: 4-14)	2.2 (SD = 1.83; R: 1-7)	No		+			
Hazin et al. 2011	13	AS	9.2 (R: 4-13)	9 <= 3 yo	7	MB	6.5 (R: 2-12)	4 <= 3 yo	No	+			+	
Hoang et al. 2019					11	MB	NA	3.6 (SD = 1.2; R: 2.25-6.1)	23	+				
Kahalley 2020					79	MB	8.9 (SD = 2.9; R: 3.5-14.4)*	4	No	+				
Khajura et al. 2015	17	AS	6.7 (R: 0.9-12.2)	6.3 (SD = 2.6)	17	MB	7.6 (R: 2.2-16.6)	5.6 (SD = 3.2)	No		+			
Khalil et al. 2019					16	MB	6.8 (SD = 2.3; R: 4-11)	4	No	+				
Kieffer-Renaux et al. 2000					36	MB	13.1 (SD = 4.1)	4.3 (SD = 4.7)	No	+	+	+		
Knight et al. 2014					167	MB	9.2 (SD = 3.9)	5	No	+				
Konczak et al. 2005	14	LGT	8.79 (SD = 4.69; R: 1-17)	8.36 (SD = 4.31; R: 3-17)	6	HGT	9.66 (SD = 2.66; R: 7-13)	7.5 (SD = 3.02; R: 4-13)	14	+				
Koustenis et al. 2015	17	AS	9.21 (SD = 5.2)	2.52 (SD = 2.10)	25	MB/EP	9.7 (SD = 4.5)	4.3 (SD = 3.01)	No	+				
Law et al. 2017					25	MB	13.3 (SD = 3.5; R: 8.0-19.0)	6.3 (SD = 4.1; R: 1.2-13.6)	20	+				
Mabbott et al. 2008	32	LGT	5.2 (SD = 3.6)	6.3 (SD = 2.6)	32	HGT	6.85 (SD = 2.66)	4.6 (SD = 2.5)	10	+				
Maddrey et al. 2005					16	MB	7.3 (SD = 4.5; R: 1-15)	14.6 (SD = 3.5)	No		+			
Moberget et al. 2015	20	AS	7.1 (SD = 4.1)	12.9 (SD = 4.3; R: 5-22)					26	+	+			
Moxon et al. 2014					115	MB	7.5 (SD = 3.4; R: 1.1-15.0)	6.1 (SD = 3.4; R: 1.5-14.2)	No	+				
Mulhern et al. 2001					42	MB	8.2 (SD = 3.8)	4.9 (SD = 2.5)	No		+		+	
Palmer et al. 2001					44	MB	4.6 (SD = 3.3; R: 1.1-12.5)	5.2 (SD = 2.4; R: 1.9-12.6)	No				+	
Palmer et al. 2013					126	MB	9.8 (SD = 4.4)	5	No	+				
Pletschko et al. 2018	14	AS	13.3 (R: 3-21)	8.1 (SD = 2.8; R: 3.7-13.7)					14	+	+	+		
Quintero-Gallego et al. 2006	11	AS	8.0 (SD = 3.2; R: 1.9-10.8)**	4.8 (SD = 3.6; R: 0.4-12.6)**	7	MB	8.0 (SD = 3.2; R: 1.9-10.8)**	4.8 (SD = 3.6; R: 0.4-12.6)**	12		+			+
Reichert et al. 2017	11	LGT	6.6 (SD = 3.3)	16 (SD = 3.9; R: 7.8-20.5)					17	+				
Riggs et al. 2014					20	HGT	12.4 (R: 7.2-17.2)	5.1 (R: 1.1-11.6)	13		+			
Roncadin et al. 2008	29	AS	6.4 (SD = 3.8; R: 1.2-15.9)	11.1 (SD = 6.1; R: 4.8-22.2)					No		+			
Ronning et al. 2004	12	AS	8.6 (SD = 3.9; R: 3-14.9)	14.9 (SD = 3.1; R: 10.0-21.1)	11	MB	6.1 (SD = 3.4; R: 1.8-12.1)	17.0 (SD = 4.9; R: 10.7-27.0)	No	+	+			
Schreiber et al. 2018					36	MB	8.4 (SD = 2.7)	5	36	+				
Sekeres et al. 2018					13	MB/EP	6.59 (SD = 2.7; R: 2.8-11.8)	7.42 (SD = 4.1; R: 1.6-13.8)	28		+			
Spiegler et al. 2004					34	MB/EP	6.1 (SD = 2.7)	4.7 (R: 1.3-15.3)	No	+	+			
Steinlin et al. 2003	23	LGT	8.3 (R: 3.6-15.5)	7.5 (R: 2.1-18.3)	34	MB	7.53 (SD = 3.3)	2.71 (SD = 1.8)	No	+	+	+		
Szentes et al. 2019					7	MB	7.1 (SD = 2.1)	6.5 (SD = 2.8)	12	+				
Vaquero et al. 2008	13	AS	8.2 (SD = 4.0)	3.3 (SD = 2.7)	23	EP	7.2 (R: 0.3-14.2)	4.5 (R: 1-15.5)	No	+			+	
von Hoff et al. 2008					58	MB	8 (R: 1-22)	5.7	No	+	+	+		
Yoo et al. 2016					24	EP	4.94 (R: 0.43-17.68)	5.54	No	+				
Zapotocky et al. 2019										+				

AS: astrocytoma; EM: episodic memory; EP: ependymoma; HGT: high-grade tumor; LGT: low-grade tumor; MB: medulloblastoma, NMC: non-malignant cyst, PM: procedural memory; SM: semantic memory; WM: working memory

\* mean only for 37 patients treated with proton therapy. For 42 patients treated with photon therapy: mean age at diagnosis 8.4 yo (SD: 3.1; R: 3.6-15.3).

\*\* mean for both groups AS and MB.

Nineteen studies reported memory data on PFT survivors treated without radiotherapy (pilocytic astrocytomas or low-grade tumors). Most of the studies presented a relatively

preserved verbal (Ait Khelifa-Gallois et al., 2015; Benavides-Varela et al., 2019; Callu et al., 2009; Hazin et al., 2011; Konczak et al., 2005; Mabbott et al., 2008b; Moberget et al., 2015; Pletschko et al., 2017; Rønning et al., 2005; Steinlin et al., 2003; Vaquero et al., 2008) and visual (Benavides-Varela et al., 2019; Konczak et al., 2005; Koustenis et al., 2016; Law et al., 2017; Steinlin et al., 2003) working memory load, regardless of the period between diagnosis and assessment in non-irradiated patients. Concerning updating, studies showed non significant difference compared to the norm (Rønning et al., 2005) and/or control group (Pletschko et al., 2017; Reichert et al., 2017; Rønning et al., 2005). Studies reported preserved results on the verbal and visual or global score for anterograde memory in learning, long-delay free recall and recognition (Aarsen et al., 2004; Aarsen et al., 2009; Callu et al., 2009; Khajuria et al., 2015; Moberget et al., 2015; Pletschko et al., 2017; Quintero-Gallego et al., 2006; Rønning et al., 2005; Steinlin et al., 2003). Aarsen et al. showed that in comparison to patients with supratentorial astrocytomas, patients with infratentorial astrocytomas had lower scores for verbal memory and visuo-spatial memory. Studies that explored semantic memory reported scores within the normal (Callu et al., 2009; Pletschko et al., 2017; Steinlin et al., 2003) or low range (Hazin et al., 2011) in non-irradiated patients. Finally, only two studies focused on procedural memory using a serial reaction time (SRT) task (Berger et al., 2005; Quintero-Gallego et al., 2006). The authors showed preserved learning scores with results similar to the control in Berger's study, however Quintero et al. found an alteration in motor sequence learning with only a trend for statistical significance in a small sample of eleven non-irradiated participants.

**In summary**, non-irradiated patients treated at least 3 years before for PFT, mostly showed results in the different memory tasks that were between -1SD and the norm, stable over time, lower than the results of the control subjects but not significantly. Even if the results concerning the evaluation of semantic and procedural memory systems should be viewed with caution due to the small number of studies and patients per study, it appears that the performance of non-irradiated patients are lower in cerebellum-dependent working and procedural memory and in semantic memory, than in hippocampal-dependent anterograde memory.

Thirty-three studies included patients treated for high-grade PFT with radiotherapy. Radiotherapy characteristics are indicated in supplementary data 1. Studies exploring verbal working memory load in patients treated for medulloblastoma with PFB and CSI (standard and reduced dose), reported scores in the normal (Cámara et al., 2020a; Hazin et al., 2011; Kahalley et al., 2020; Konczak et al., 2005; Mabbott et al., 2008b; Moxon-Emre et al., 2014; Spiegler et

al., 2004; Vaquero et al., 2008; Yoo et al., 2016), low (Edelstein et al., 2011; Khalil et al., 2019; Kieffer-Renaux et al., 2000; Szentes et al., 2018) or deficit range (Brinkman et al., 2012; Callu et al., 2009; Rønning et al., 2005; Yoo et al., 2016). Studies showing a deficit score concerned children who were younger at the time of treatment (Callu et al., 2009) or a higher mean time since treatment (Brinkman et al., 2012; Rønning et al., 2005). Differences were also linked to tests used where impairment was more significant with the backward than the forward digit span (Brinkman et al., 2012; Yoo et al., 2016) and in general that used digit span only rather than total digit span or global working memory indices (Yoo et al., 2016). The two main findings of these studies were that (1) irradiated patients performed significantly worse compared to non-irradiated patients (Callu et al., 2009; Mabbott et al., 2008b; Rønning et al., 2005) and (2) in irradiated patients, the change in the working memory index showed a decline of approximately 2 points per year (Kahalley et al., 2020; Moxon-Emre et al., 2014; Spiegler et al., 2004; Szentes et al., 2018). Among patients treated for medulloblastoma with posterior fossa boost and CSI, patients treated with a reduced dose of CSI had better results (lower range) compared to those treated with a standard dose (lower range) (Kieffer-Renaux et al., 2000). Studies that explored verbal working memory load in patients treated for medulloblastoma with a tumor bed boost and adapted-risk CSI, reported scores in the normal (Glass et al., 2017; Knight et al., 2014; Palmer et al., 2013; Schreiber et al., 2017) or low range for the posterior fossa syndrome group (Schreiber et al., 2017) or in the standard dose CSI group (Palmer et al., 2013). Changes in the working memory index showed a decline of approximately 2.2 points per year for standard CSI, while the reduced CSI dose improved relative stability with a decrease of -0.2 points per year (Palmer et al., 2013). Knight et al. found a decline in the working memory index of -0.93 points per year including standard and reduced dose CSI. In medulloblastoma treated with hyperfractionated radiation therapy, Camara et al. found no significant difference in the working memory index (WISC/WAIS) compared to standard radiation therapy, with results within the normal range for both groups. In medulloblastoma treated with risk-adapted CSI with photon therapy and TBB with proton therapy, Kahalley et al. found a working memory index within the normal range with score stability over time (+0.1 point per year), while a decline of 2.2 points was reported in the photon therapy group. In ependymoma treated with TBB or PFB, von Hoff et al. and Zapotocky et al. found a working memory index within the normal range with relative stability over time (-0.56 points per year in Zapotocky's study). Only one study focused on ependymoma treated with TBB reported mean scores within the normal range but a heterogeneous population as 3 participants of 19 had deficit scores < -2SD. Studies that explored visual working memory in irradiated patients

reported scores in the low (Koustenis et al., 2016; Law et al., 2017) or deficit range (Konczak et al., 2005) for patients treated with risk-adapted CSI using either forward or backward Wechsler bloc tasks. Irradiated patients were both slower and more inaccurate than non-irradiated patients and differences between groups increased when working memory load was higher (Koustenis et al., 2016). In medulloblastoma, Rønning et al. found updating scores in the deficit range using PASAT with a significant difference in non-irradiated patients. Hoang et al. showed a greater difference between medulloblastoma and the control in 2-back than 1-back tasks, both in accuracy and speed, and found an association between left posterior cerebellar lobe lesions and working memory impairment.

Only one neuroimaging and behavioral study was published on episodic memory and its neural substrates in posterior fossa medulloblastomas. Sekeres et al. evaluated autobiographical memory using the Children's Autobiographical Interview and assessed episodic and non-episodic details for events that either preceded (i.e., remote) or followed (i.e., recent) treatment (Sekeres et al., 2018). Authors highlighted episodic memory preservation before treatment, with equivalent episodic details in the PFT group compared to control subjects. However, they showed an alteration in episodic memory after treatment, with fewer episodic details of post-treatment events in the PFT group compared to the control subjects, consistent with a lower score on the Children's Memory scale (CMS). This suggests an alteration in anterograde memory and preservation of retrograde memory. Neuroimaging results are discussed in the neuroimaging paragraph of this review.

Studies that explored verbal anterograde memory in patients treated for medulloblastoma with posterior fossa boost and CSI (standard and reduced dose), reported scores in the normal (Khajuria et al., 2015; Riggs et al., 2014; Spiegler et al., 2004) or low range (Brinkman et al., 2012; Hardy et al., 2008; Maddrey et al., 2005; R. K. Mulhern et al., 2001; Rønning et al., 2005; Yoo et al., 2016). Lower scores were found in studies that included children who were younger at treatment, with a higher mean time since treatment (respectively 14, 17 and 18 years (Brinkman et al., 2012; Maddrey et al., 2005; Rønning et al., 2005)), and a lower proportion of reduced CSI doses or boosts limited to tumor bed. Two findings were of interest in these studies: (1) irradiated patients performed significantly worse than non-irradiated patients (Khajuria et al., 2015; Rønning et al., 2005) and (2) in the irradiated patients, changes in the scaled score showed relative stability in learning, long-delay free recall and global verbal score (Spiegler et al., 2004). Among patients treated for medulloblastoma with a posterior fossa boost and CSI, those treated with a reduced dose of CSI had lower learning scores and deficit scores in long-delay free recall while patients treated with a standard dose had scores in the deficit range

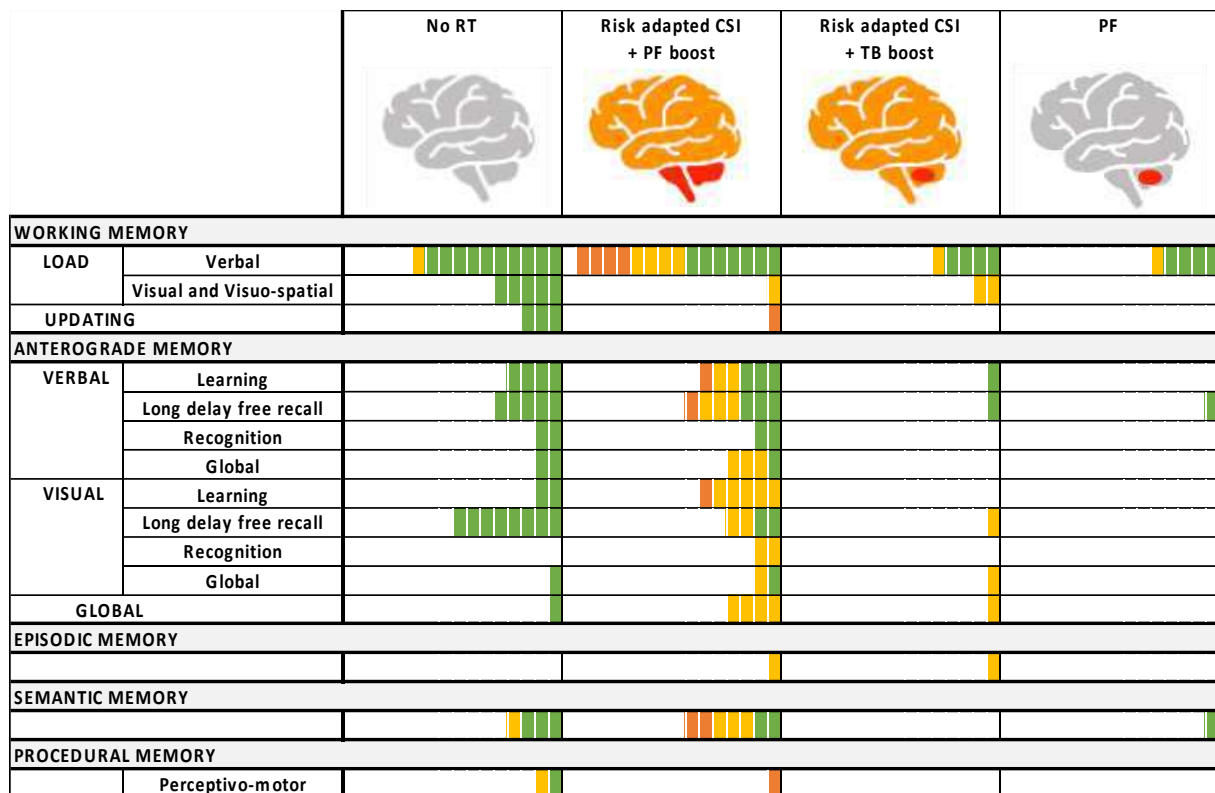
(Kieffer-Renaux et al., 2000). Only one study was conducted on ependymoma treated with a TB boost and reported mean scores within the normal range but population heterogeneity as 3 participants of 19 had deficit scores  $< -2SD$ . Few studies that explored visual anterograde memory in patients treated for medulloblastoma with PFB and CSI (standard and reduced dose), and they reported scores within the normal (Spiegler et al., 2004), low (Callu et al., 2009; Hardy et al., 2008; Riggs et al., 2014; Rønning et al., 2005; Yoo et al., 2016) or deficit range (Maddrey et al., 2005). Two findings were of interest in these studies: (1) irradiated patients performed significantly worse than non-irradiated patients (Callu et al., 2009; Rønning et al., 2005) and (2) in irradiated patients, changes in the visual composite score on the Children's Auditory Verbal Learning Test showed a progressive decline in visual scores of -1.54 points per year (Spiegler et al., 2004). This is consistent with the fact that studies that assessed memory at a longer time since radiotherapy found more impaired scores [11], [35]. In several visual memory assessment tests, Rønning et al. found lower results in the delayed copy of Rey figure than in the total recognition and learning of Continuous Visual Memory Test. Among patients treated for medulloblastoma with PFB and CSI, those treated with a reduced dose of CSI had non-significantly higher scores than patients treated with a standard dose (Kieffer-Renaux et al., 2000). Global anterograde memory (including both verbal and visual subtest) was in the lower range for patients irradiated by CSI with PFB or TBB (Brinkman et al., 2012; Hardy et al., 2008; Riggs et al., 2014; Roncadin et al., 2008).

Results of studies were contradictory concerning memory process impairment in PFT survivors. Maddrey et al. (2005) showed better performance on the short and long delay recall, compared to the immediate recall, suggesting an encoding defect. Therefore, memory problems may be the result of information learning or encoding difficulties, rather than in information storage or retrieval. Quintero-Gallego et al. (2006), qualitatively highlighted that in a medulloblastoma group learning remained within the limits for a normal population. Khajuria et al. (2015) found a tendency for medulloblastoma patients to learn less in the same period than astrocytoma patients. However, Kieffer-Renaux et al. (2000) found that delayed recall was slightly more deficient than immediate recall in medulloblastomas suggesting a storage or retrieval deficit. Studies that explored semantic memories in patients treated for medulloblastoma with PFB and CSI (standard and reduced dose), reported scores in the normal (Mulhern et al., 2001; Yoo et al., 2016) or low range (Callu et al., 2009; Palmer et al., 2001). Differences in scores between these studies may be explain by an older mean age at treatment (8 and 8.5 yo vs. 4,6 and 4 yo) in both studies with scores in the normal range. Two findings were of interest in these studies: (1) irradiated patients performed significantly worse than non-irradiated patients (Callu et al.,

2009) and (2) in irradiated patients, the change in information scaled score significantly declined by 0.41 points per year, and was more pronounced in patient who were younger at treatment (<8.02 yo) than in those who were older (-0.53 vs. -0.17, respectively)( Palmer et al., 2001). Among patients treated for medulloblastoma with PFB and CSI, patients treated with a reduced dose of CSI showed better results (normal or lower range scores depending on the tests used) vs. the standard dose group (lower or deficit range) (Kieffer-Renaux et al., 2000). Moreover, in a study of only patients who received a standard CSI dose, Hazin et al. found that results were more altered than in other studies with scores in the deficit range. Only one study focused on ependymoma treated with a TBB and reported mean scores in the normal range but population heterogeneity as 2 participants of 23 had deficit scores < -2SD.

Only one study explored procedural memory using SRTT in a medulloblastoma group of 7 patients treated with radiotherapy for which we do not have details of the type and doses of radiotherapy. They presented a significantly lower number of correct responses than the control and an absence of learning of the motor sequence.

**In summary**, irradiated patients showed worse results, impacting all the memory systems. However, these results differ according to the type of irradiation received. Patients treated with standard-risk CSI and PFB had scores in the lower range in the different memory systems, and a decline over time especially in working memory and in visual anterograde memory. Reducing CSI dose, limiting tumor bed boost, and using proton therapy seems to have had a beneficial effect with better preservation of score for memory and a reduction in decline over time. Neuropsychological scores in different memory systems are summarized in figure 3 and are detailed in Supplementary data 2.



**Fig 3: Summary of the neuropsychological scores in different memory systems according to the memory process assessed and the radiotherapy treatment.** Each colored squared corresponds to the results of one article. The color green represents scores in the normal range (between -1SD and 0SD), orange the lower range (from -2SD to -1SD) and red the deficit range (< -2SD). In this table, standard and reduced CSI doses were not differentiated. CSI: craniospinal irradiation; PF: posterior fossa; RT: radiotherapy; TB: tumor bed

Studies reported few prognostic factors of memory impairment. Radiotherapy is undoubtedly the main prognostic factor for secondary memory impairment as shown in the previous paragraph (Callu et al., 2009; Hazin et al., 2011; Khajuria et al., 2015; Konczak et al., 2005; Koustenis et al., 2016; Mabbott et al., 2008b; Quintero-Gallego et al., 2006; Rønning et al., 2005; Vaquero et al., 2008).

A younger age at treatment was linked with a poor memory prognosis in the medulloblastoma group, as compared between children treated before or after 8 years old in most of the studies (Mulhern et al., 2001; Yoo et al., 2016). However, in non-irradiated patients, the impact of age at treatment is controversial. Roncadin et al. found poorer memory in younger patients (Roncadin et al., 2008) while Rønning et al. showed better results that they linked to more plasticity in the early stage of development (Rønning et al., 2005). In an astrocytoma population, Steinlin et al. compared preschool children (3.5-6.5 yo), elementary school age (7-9.5 yo) and later school age (10-15.5 yo) and found that elementary school children were most affected in terms of verbal anterograde memory and semantic memory (Steinlin et al., 2003) than the other age categories.

Concerning hydrocephalus, Rønning et al. negatively correlated neuropsychological outcome with shunts in an astrocytoma group but not in a medulloblastoma group (Rønning et al., 2005). In a medulloblastoma population too, Hardy et al. found that the presence of hydrocephalus requiring the placement of a ventriculoperitoneal shunt was associated with more severe intellectual and academic deficits but not with lower scores in working or anterograde memory (Hardy et al., 2008).

The tumor size is a controversial risk factor. Khajuria et al. found that astrocytoma patients had significantly decreased verbal memory performances for learning when the volume of the cerebellar lesion increased but not in medulloblastoma patients (Khajuria et al., 2015). However, Steinlin et al. showed that tumor size had no influence on outcome in astrocytoma (Steinlin et al., 2003). In an astrocytoma population, Aarsen et al. found a correlation between maximum tumor diameter and long-term verbal memory, but this is probably linked to hydrocephalus since a correlation was also found between maximum tumor diameter and ventricle dilatation (Aarsen et al., 2004).

Undoubtedly, complications of surgery seem to impact memory outcomes. In an astrocytoma population, Roncadin et al. found that poorer memory was predicted by a higher number of medical events in the first 5 years post-surgery (Roncadin et al., 2008). Posterior fossa syndrome (PFS) was a factor in lower neuropsychological outcomes with working memory performances about 1SD below the performances of children without PFS (Knight et al., 2014; Schreiber et al., 2017). Studies differed in terms of the long-term changes, with some showing an increased decline in working memory compared to non PFS medulloblastomas (Schreiber et al., 2017) or parallel changes (Knight et al., 2014).

Lastly, Khalil et al. linked socioeconomic status in a low-income Moroccan medulloblastoma population, with global neurocognitive performance below -2SD and in the low range for working memory (Khalil et al., 2019).

**In summary**, radiotherapy is the most important prognostic factor for memory. In non-irradiated patients, more refined prognostic factors could modulate the results, but reproducibility between studies is not always achieved.

Finally, concerning memory neuroimaging in PFT survivors, only six of the studies included used MRI to explore the neural substrates of memory after radiotherapy, but none included an analysis of radiotherapy doses delivered to brain structures.

Sekeres et al. explored hippocampal volumes, white matter tracts involved in episodic memory (fornix) and five cortical regions of recollection networks (Sekeres et al., 2018). A significant difference was found with smaller hippocampal, fornix, precuneus and lateral temporal cortex



volumes in the radiotherapy group compared to the control group. Probably because of the small sample, no correlation between hippocampus volume and episodic memory scores was found. Based on rodent models, the authors hypothesized, that radiotherapy acted by suppressing hippocampal neurogenesis and thereby produced dissociable anterograde versus retrograde effects on memory. No studies were found on cerebellar macrostructural correlates of memory. Diffusion Tensor Imaging (DTI) is a magnetic resonance neuroimaging technique based on the detection of the diffusion of water molecules along the main direction of axons and myelin shields. This enables the estimation of microstructural connectivity based on location, orientation, and anisotropy of the white matter tracts of the brain. Two parameters are commonly used: mean diffusivity (MD) which reflects microstructural integrity and fractional anisotropy (FA) which reflects microstructural orientation. Using DTI in adult survivors of pediatric medulloblastoma, Brinkman et al. showed that FA in the parietal lobe was positively correlated with working memory scores and in the right hemisphere and bilateral temporal lobes with visual memory scores (Brinkman et al., 2012). In a medulloblastoma group, Law et al. showed higher indices of diffusivity (FA, MD, and axial and radial diffusivity), especially in the left cerebello-thalamo-cortical pathway related to variance in working memory outcome (Law et al., 2017). Riggs et al. explored the uncinate fasciculus using DTI and the size of the hippocampus in medulloblastomas (Riggs et al., 2014). They showed that the PFT group had significantly lower FA on the bilateral uncinate fasciculus and significantly smaller right hippocampal volumes compared to healthy controls. Medulloblastoma survivors exhibited significantly lower performance on the general Children's Memory Scale index that are correlate with FA of the left uncinate fasciculus and the right hippocampal volume.

fMRI is a magnetic resonance neuroimaging technique based on the detection of fluctuations in blood oxygenation level-dependent (BOLD) signals during a task that indirectly reflects neuronal activation. Using a N-back task in eleven low-grade PFTs treated by surgery only compared to a control, Reitchert et al. (2017) found that most group differences in functional connectivity were observed in the least cognitively demanding tasks. Hoang et al. (2019) used an experimental fMRI N-back task in children treated for PFT medulloblastoma and failed to find any cerebellar activation in this group. The explanatory hypothesis put forward by the authors for the difficulties in demonstrating cerebellar activation in PFT survivors, was a small sample size (low statistical power), fMRI limitations to investigating the postoperative brain harboring magnetic susceptibility artifacts, anatomical deformities of the posterior fossa uncompensated by the anatomical normalization and inter-individual spatially significant activation variability.

#### **4- Discussion:**

Memory performance is poorer in non-irradiated PFT survivors, particularly in memory systems whose neural networks include the cerebellum (procedural and working memory) and in semantic memory. For non-irradiated patients, scores were lower but stay within normal range at group level. However, individual impairment can be seen especially when risk factors are present. This impairment could be underestimated for procedural memory due to the fact that a repeated sequence learning task, which mainly involves the cortico-striatal circuit, was used on studies reported. We can hypothesize that tests to explore motor adaptation such as mirror writing would indicate more impaired results since they explore cerebello-cortical circuits. Interestingly, scores in semantic and episodic memory were also lower, although treatment did not include chemotherapy or radiotherapy which affect infratentorial areas. Few hypotheses could be formulated to explain these results. Firstly, PFT and PFT surgery could alter cerebello-cortical networks involving brain areas concerned with episodic memory. Secondly, preoperative hydrocephalus or postoperative complications such as meningitis could have an impact on infratentorial area white matter microstructure (Moberget et al., 2015). Lastly, the different memory systems are interconnected (MNESIS model), which could explain why some memory systems that do not directly depend on cerebellar areas could be impaired by a PFT tumor. Neuroimaging studies suggest that the tumor has an impact on the left posterior localization and damages dentate nuclei with visual working memory (Hoang et al., 2019). But most studies failed to highlight the relationship between specific memory impairment and tumor localization.

Radiotherapy has a major impact on all memory system outcomes in PFT survivors. In the past two decades, progress in the global management of PFT tumor and especially the improvement in radiotherapy techniques have allowed partially preservation of the memory process, limiting posterior fossa irradiation to the tumor bed and using intensity-modulated radiation therapy or proton therapy. The addition of chemotherapy for chemosensitive tumors (medulloblastoma) enabled the reduction of the CSI dose in patients with an average risk (non-metastatic disease and no histological high-risk factors) at diagnosis with a clear beneficial impact on all neuropsychological outcomes. Currently, treatment protocols for children with medulloblastoma become more and more complex according to age, risk and the molecular biology of the tumor, with the dual aim of improving survival and limiting the long-term sequelae of these treatments. Another way to limit these effects is to set dose constraints for the specific brain areas involved in memory, such as the medial temporal lobe for episodic memory,

and to adapt conformational radiotherapy to avoid these areas as is already done for the pituitary to avoid endocrinal sequelae or optic chiasma to limit visual function impairment. What is less known is the impact of concomitant treatment for medulloblastoma on the entire brain with a potentially negative effect of chemotherapy, or a synergic neurotoxic effect of concomitant administration of radiotherapy and chemotherapy (Durand et al., 2018; Phillips et al., 2021), and medications such as steroids (Klein, 2015).

In contrast to non-irradiated patients, longitudinal studies of patients treated with CSI show a progressive decline in intellectual and memory functions over time (Kahalley et al., 2020; Moxon-Emre et al., 2014; Spiegler et al., 2004; Szentes et al., 2018) with a rapid decline in performance in the first 5 years and a slower decline thereafter (Spiegler et al., 2004). Depending on the patient's initial level of performance, this may place them in a deficit or low performance zone and have an impact on their general life and school functioning.

At the neuroimaging level, MRI helps to investigate the damage caused by radiotherapy on normal-appearing brain *in vivo*, especially in infratentorial structures. CSI patients had both lower cerebral volumes and an alteration in the microstructure of brain area involved in memory.

It is actually well-established that a young age at radiotherapy is a poor prognosis for IQ scores and memory, with evolutive damage to brain structures causing progressive neuropsychological decline. Memory impairments acquired after radiotherapy treatment but not in memories acquired before (Sekeris et al., 2018) confirm that PFT survivors have difficulties learning new skills, but no alteration in abilities acquired before tumor treatment.

Concerning non-irradiated patients, brain lesion caused by a tumor and tumor surgery can be considered as fixed, with the possibility to improve over time thanks to neuroplasticity stimulated by rehabilitation. The impact of age at treatment and surgery is not so clear, with studies showing worse prognosis for young age at treatment (Roncadin et al., 2008) and other studies highlighting a worse prognosis when tumor surgery occurred at school age (probably because it is a critical time to learn general knowledge). That suggest that there should be specific care for younger and school-age patients.

Results differ concerning the process impacted in long term-memory with deficits in learning (Khajuria et al., 2015; Maddrey et al., 2005; Quintero-Gallego et al., 2006) or storage and retrieval (Kieffer-Renaux et al., 2000) in the pediatric population. In adult patients, retrieval is the most affected process (Durand et al., 2018). In fact, Durand et al. (2018) showed predominant impairment in retrieval (92%) compared to storage (41%) or encoding (23%).

These studies indicate the need to use tests to assess the different forms of anterograde memory in order to gain a broader view of the processes affected.

Because of the high frequency of memory impairment, particular attention and systematic assessment for children with risk factors is needed during long-term follow-up of PFT survivors. The main risk factors are radiation therapy, neurologic complications, hydrocephalus, PFS and an age below 8 years at treatment.

However, disease and treatment are not the only neurocognitive risk factors and patient characteristics and the environmental context are also important to consider (Oyefiade et al., 2021). Assessment of prior neurocognitive and academic skills and of the socio-familial context is important in the neurocognitive management of these patients (Laliberté Durish et al., 2021a). In fact, cognitive decline in a child with good initial skills, good school integration and a supportive environment will have less impact than in a child who was previously limited, poorly integrated or poorly supported (Torres et al., 2021). The results of neuropsychological tests carried out early during the first months of the medical period are often difficult to interpret because of the child's fatigue and the psychological context of a serious illness that may be life-threatening. An alternative may be to identify elements of psychomotor, school and socio-familial development when interviewing the child and his family and to systematically involve in the care a psychologist and a social worker in order to detect children at risk and to support their families.

Lastly, Various tests have been used in the literature which may partially explain variations in memory results. Moreover, in some memory systems such as procedural memory few tests are available. An effort should be made to define a panel of tests, not too time-consuming, available in several languages, that can be easily carried out in current practice and in world-wide research protocols to make results comparable.

This review has some limits. Firstly, memory is a broad and complex field and, to our knowledge, no study has reported on assessments of all memory systems in the same population, which provides an overview of memory deficit. Moreover, the multiplicity of tests used makes interpretation and comparison of studies sometimes difficult. As raw data, normalized data or z-scores used to present the results in articles are not directly comparable, we performed a transformation of data into z-scores. However, this transformation does not make the data totally equivalent. Indeed, the normalized data include an age correction which is not present in the raw data and the z-transformation of raw-data could have changed the magnitude of impairment. To this heterogeneity, we can add the multiplicity of different protocols used in the two past decades, with different surgical and radiotherapy techniques and

various chemotherapies; and the population heterogeneity, for example, some studies including PFS, with a more impaired neuropsychological profile. Finally, so far, most studies have a small sample size due to the low number of cases and difficulties in the long-term follow-up of patients, or do not include a control group.

## **5- Conclusion**

All the studies are consistent in saying that PFT survivors present lower performances in all memory systems. Although these scores are slightly lower than control and stay in the normal or low ranges in non-irradiated patients, they are often in the lower or deficit range for irradiated patients. Irradiation techniques that reduce doses and avoid normal brain show better preservation of memory performances. There is now a need to set dose constraints on the specific brain areas involved in memory to further reduce the impact of radiotherapy on learning and memory. We are currently driving a prospective studies to develop methods to define these dose constraints (Baudou et al., 2022). However, radiotherapy is not the only prognostic factor. Age at treatment, hydrocephalus, surgical complications, posterior fossa syndrome or socio-economic status can also affect the cognitive prognosis. During the long-term follow-up of children treated for a PFT, specific attention is essential to identify learning and memory deficits, and to take care of them at an early stage and adapt the schooling of children in order to accompany them individually towards autonomy in their future adult life.

## **Declarations**

**Ethical approval and consent to participate:** Not applicable

**Consent for publication:** Not applicable.

**Availability of data and materials:** Data sharing is not applicable to this article.

**Competing interests:** No competing interests

**Funding and acknowledgements:** This work was carried out within the framework of a neuroscience thesis financially supported by the following associations that we would like to thank: “111 des Arts”, “TREC”, “Fondation de l’Avenir” and “Timeo mon heros”.

**Authors' contributions:** EB conceived the methodology, selected articles, wrote the first draft of this manuscript and prepared the figures and tables. LP selected and classified

neuropsychological tests. LP, SI, AIB and YC reviewed the draft with specific attention to the neuropsychological part. LP and SI are neuropsychologists and EB and YC are pediatric neurologists specialized in learning disorder in children. FT reviewed the draft with specific attention to the neuro-imagery part. AL reviewed the draft with specific attention on the radiotherapy part. All the authors read and approved the final manuscript.

## Supplementary data:

### Supplementary data 1: Details of radiotherapy techniques by study

Study	N	Tumor type	Radiotherapy	Craniospinal axis (Gy)	Boost (total dose Gy)
<i>Kieffer-Renaux et al. 2000</i>	36	MB	CSI + PFB. Fraction 1.8 Gy		
			- standard (n = 13)	35	50
			- reduced (n = 25)	25	50
<i>Mulhern et al. 2001</i>	42	MB	CSI + PFB	R: 23.4-36	R: 49.0-54.0
<i>Palmer et al. 2001</i>	44	MB	CSI + PFB		
			- conventional fractionated standard dose (fraction: 1.5 to 1.8 Gy)(n = 33)	R: 23.4-39.6	R: 49.2-55.8
			- Low-dose CSI (n = 7)	R: 23.4-25	
			- High-dose hyperfractionated (fraction: 1.1 Gy twice daily) (n = 4)	> 40	R: 66-70.4
<i>Ronning et al. 2004</i>	11	MB	CSI + PFB (n = 17)	32.09 (SD = 3.91)	54.00 (SD = 3.10)
<i>Spiegler et al. 2004</i>	34	MB/EP	Risk-adapted CSI + PFB		
			- standard (n = 21)	R: 34-36	R: 45-55.8
			- reduced (n = 12)	R: 23.4-30.2	R: 45-55.8
			- PFB only (n = 1)	0	54
<i>Konczak et al. 2005</i>	6	MB	NA		
<i>Maddrey et al. 2005</i>	16	MB	CSI + PFB	37.9 (SD = 3.7)	CSI + 15.5 (SD = 3.2)
<i>Quintero-Gallego et al. 2006</i>	7	MB	NA		
<i>Hardy et al. 2008</i>	25	MB	CSI + PFB		
			- Group shunt (n = 10)	34.72 (SD = 8.92)	53.31 (SD = 2.35)
			- Group no shunt (n = 25)	32.59 (SD = 8.92)	51.34 (SD = 11.25)
<i>Mabbot et al. 2008</i>	32	HGT	Risk-adapted CSI + PFB		
			- standard (n = 12)	standard: 36 (n = 12), reduced: 23.40 (n = 11)	R: 52.20-55.80 (n = 23)
			- reduced (n = 11)	36	R: 52.20-55.80
			- PF only (n = 9)	23.4	R: 52.20-55.80
				0	51.1 (SD = 6.13)
<i>Vaquero et al. 2008</i>	7	MB	NA		
<i>von Hoff et al. 2008</i>	23	EP	PFB (megavoltage equipment, 5 weekly sessions of 1.8 Gy per day. In early patients: two opposed laterals; dosimetry was based on radiographic simulation films with hand-drawn tailored shielding. In the other: 3D (tumor contours, dose-volume histogram for optimal sparing of adjacent organs (pituitary, chiasm, cochlear))	0	R: 50-62
<i>Callu et al. 2009</i>	20	HGT	MB > 5 yo: CSI + PFB	23 (n = 6) and 30 (n = 4)	NA
			MB < 5 yo: chemotherapy only in first line	0	0
			EP: PFB only	0	NA
<i>Edelstein et al. 2011</i>	20	MB	CSI + PFB (n = 17)	R:23.4-39.6	CSI + R: 10-32.4
			PFB only (n = 2), in 25 fractions	0	50
			CSI only (n = 1)	45	0
<i>Hazin et al. 2011</i>	7	MB	CSI + TBB	36	54
<i>Brinkman et al. 2012</i>	20	MB	CSI + PFB	35.2 (R:23.4-55)	CSI + 18.0 (R:11-32.4)
<i>Palmer et al. 2013</i>	126	MB	Risk-adapted CSI + conformal site boost		
			- AR	23.4	55.8
			- HR	R: 36-39.6	55.8
<i>Knight et al. 2014</i>	167	MB	Risk-adapted CSI + 3-D conformal boost to the primary site		
			- AR (n = 127)	23.4	55.8
			- HR (n = 40)	R: 36-39.6	R: 55.8-59.4

<i>Moxon et al. 2014</i>	115	MB	Risk-adapted CSI + PFB or TBB (1 cm margin) - standard + PFB (n = 51) - standard + TBB (n = 9) - reduced + PFB (n = 28) - reduced + TBB (23)	R: 30.6-39.4 R: 30.6-39.4 R: 18-23.4 R: 18-23.4	R: 45-55.4 R: 45-55.4 R: 45-55.4 R: 45-55.4
<i>Riggs et al. 2014</i>	20	HGT	- CSI + PFB (n = 18) - CSI + TBB (n = 2)	R: 23.4-41.4 23.4	R: 54-59.4 R: 54-55.8
<i>Camara et al. 2015</i>	71	MB	HFRT: CSI + PFB + TBB: 58 fractions: 1.0 Gy twice per day with an 8-hour interval, 48 days.	36	60 (PFB)+ 8 (TBB)
	66	MB	STRT: CSI + PFB: 30 daily fraction of 1.8 Gy for 5 days per week	23.4	54
<i>Koustenis et al. 2015</i>	25	MB/EP	CSI + TBB	NA	NA
<i>Khajura et al. 2015</i>	17	MB	CSI + TBB	36	R: 49-68 (13 between 54 and 56)
<i>Law et al. 2015</i>	25	MB	CSI + PFB or TBB	27.22 (SD = 5.77; R: 23.40-36.00)	55.20 (SD = 0.87; R: 54.00-55.80)
<i>Yoo et al., 2016</i>	58	MB	CSI	R: 21.6-39.6 Gy (n = 44)	posterior fossa irradiation (n = 1), bed tumor irradiation (n = 2)
<i>Glass et al. 2017</i>	20	MB	Risk-adapted CSI (last 6 weeks) + TBB - AR - HR	23.4 36	55.8 59.4
<i>Schreiber et al. 2018</i>	72	MB	Risk-adapted CSI + TBB - AR (n = 60) - HR (n = 12)	23.4 R: 36-39.6	55.8 R: 50.4-54
<i>Sekeres et al. 2018</i>	13	MB/EP	CSI	NA	NA
<i>Khalil et al. 2019</i>	16	MB	Risk-adapted CSI + PFB. Fraction 1.8 Gy. 3D - AR (n = 5) - HR (n = 11)	23.4 36	54 54
<i>Hoang et al. 2019</i>	11	MB	CSI	NA	NA
<i>Szentes et al. 2019</i>	34	MB	CSI + B - low-risk (n = 15) - high-risk (n = 19)	R: 28-32 R: 33-36	CSI + R: 18-24 CSI + R: 18-24
<i>Zapotocky et al. 2019</i>	24	EP	- < 1990: CSI (n = 11) - < 2004 and > 3 years: TBB - 2004-2010 and < 18 months - 2004-2010 and > 18 months - proton (n = 1)	23.4-36 (n = 11)	54 59.4
<i>Kahalley 2020</i>	79	MB	Risk-adapted CSI (72% standard/28%reduced) + conformal TBB with either 1.0 cm (SJMB03) or 0.5 cm (SJMB12) clinical target volume margin (XRT or PRT) - reduced + TBB XRT - reduced + TBB PRT - standard + TBB XRT - standard + TBB PRT	R: 15.0-23.4 R: 15.0-23.4 R: 30.6-39.6 23.4 (R: 23.4-39.6)	XRT: margin 1 cm, PRT: margin 62% 1 cm, 38% 0.5 cm 55.8 (R: 54.0-59.4) 54.0 (R: 51.0-55.8) 55.8 (R: 54.0-59.4) 54.0 (R: 51.0-55.8)

MB: medulloblastoma; EP: ependymoma; HGT: high-grade tumor; PFB: posterior fossa boost; TBB: tumor bed boost; XRT: photon therapy; PRT: proton therapy; AR: average risk; HR: high risk; CSI: craniospinal irradiation. Changes in the definition of average risk: localized medulloblastoma with no postoperative residue on early cerebral tomodensitometry (Kieffer-Renaux et al. 2000); Patients with M0 disease with no brainstem invasion, for whom gross total resection was achieved (Palmer et al. 2013); < 1.52 cm<sup>3</sup> residual tumor and no metastatic disease (Knight et al. 2014; Mabbott et al. 2008; Glass et al. 2017; Schreiber et al. 2018).



**Supplementary data 2: Details of Neuropsychological data by study**

MEMORY SYSTEM STUDIED	MEMORY TASK	STUDY	RESULTS									
			No RT	CSI std + PF boost	CSI red + PF boost	CSI std + TB boost	CSI red + TB boost	HFRT	PF boost	TB boost	PRT	unknown
<b>WORKING MEMORY</b>												
<b>LOAD</b>												
<b>Verbal</b>												
	Digit span forward (WISC/WAIS)	Ronning et al. 2004	Yellow	Red*	Red							
		Konczak et al. 2005	Green									Green
		Brinkman et al. 2012		Red*	Red							
		Yoo et al., 2016		Green*	Green							
		Benavides et al. 2019	Green									
	Digit span backward (WISC/WAIS)	Ronning et al. 2004	Yellow	Red*	Red							
		Konczak et al. 2005	Green									Green
		Brinkman et al. 2012		Red*	Red							
		Yoo et al., 2016		Red*	Red							
		Benavides et al. 2019	Green									
	Letter-Number sequencing (WIE/HAWIK)	Moberget et al. 2015	Green									
		Pletschko et al. 2018	Green									
	Digit span total (WISC/WAIS)	Kieffer-Renaux et al. 2000		Yellow	Yellow					Yellow		
		Steinlin et al. 2003	Green									
		Vaquero et al. 2008	Green									Green
		Mabbott et al. 2008	Green		Green					Green		
		Callu et al. 2009	Green	Red*	Red							
		Hazin et al. 2011	Green		Green							
		Moberget et al. 2015	Green									
		Yoo et al., 2016	Green	Green*	Green							
		Pletschko et al. 2018	Green									
	Working Memory Index (WISC/WAIS)	Sprigler et al. 2004		Green*	Green							
		von Hoff et al. 2008									Green	
		Edelstein et al. 2011		Yellow*	Yellow							
		Moxon et al. 2014		Green*	Green		Green	Green				
		Camara et al. 2015		Green	Green				Green			
		Ait Khelifa et al. 2015	Green									
		Benavides et al. 2019	Green									
		Szentes et al. 2019		Yellow*	Yellow							
		Khalil et al. 2019		Yellow*	Yellow							
		Zapotocky et al. 2019								Green*	Green	
		Kahalley et al. 2020		Green*	Green						Green	Green
	Working memory (WJ-IV)	Palmer et al. 2013				Yellow	Yellow					
		Knight et al. 2013				Green*	Green					
		Glass et al. 2017				Green*	Green					
		Schreiber et al., 2018				Yellow*	Yellow					
<b>Visual and Visuo-spatial</b>												
	Corsi or Wechsler blocs forward	Konczak et al. 2005	Green									Red
		Benavides et al. 2019	Green									
	Corsi or Wechsler blocs backward	Konczak et al. 2005	Green									Red
		Benavides et al. 2019	Green									
	Block board test	Steinlin et al. 2003	Green									
	ANT FI	Koustenis et al. 2015	Green			Yellow	Yellow					
	Working Memory Test Battery for Children	Law et al. 2015		Yellow	Yellow	Yellow	Yellow					
<b>UPDATING</b>												
	PASAT	Ronning et al. 2004	Green	Red*	Red							

N-back task	<i>Reichert et al. 2017</i>												
	<i>Hoang et al. 2019</i>												
TAP working memory reaction times	<i>Pletschko et al. 2018</i>												
TAP working memory omissions	<i>Pletschko et al. 2018</i>												
<b>EPISODIC &amp; ANTEROGRADE MEMORY</b>													
<b>EPISODIC</b>													
Recent	<i>Sekeres et al. 2018</i>	*											
Remote		*											
<b>VERBAL ANTEROGRADE</b>													
<b>Learning</b>													
CVLT	<i>Ronning et al. 2004</i>	*											
	<i>Moberget et al. 2015</i>												
RAVLT	<i>Aarsen et al. 2009</i>												
VLMT	<i>Khajura et al. 2015</i>	*											
Signoret BEM 144 module	<i>Kieffer-Renaux et al. 2000</i>												
CAVLT	<i>Spiegler et al. 2004</i>	* + 0.16											
CMS verbal immediate index	<i>Riggs et al. 2014</i>	*											
KAVLT	<i>Yoo et al., 2016</i>	*											
<b>Long period Free recall</b>													
CVLT	<i>Ronning et al. 2004</i>	*											
	<i>Quintero-Gallego et al. 2006</i>												
	<i>Brinkman et al. 2012</i>	*											
	<i>Moberget et al. 2015</i>												
RAVLT	<i>Aarsen et al. 2009</i>												
VLMT	<i>Khajura et al. 2015</i>	*											
Signoret BEM 144 module	<i>Kieffer-Renaux et al., 2000</i>												
	<i>von Hoff et al. 2008</i>												
CAVLT	<i>Spiegler et al. 2004</i>	* - 0.20											
CMS verbal delayed index	<i>Riggs et al. 2014</i>	*											
KAVLT	<i>Yoo et al., 2016</i>	*											
<b>Recognition</b>													
VLMT	<i>Khajura et al. 2015</i>	*											
	<i>Pletschko et al. 2018</i>												
KAVLT	<i>Yoo et al., 2016</i>	*											
<b>Global</b>													
CVLT	<i>Mulhern et al. 2001</i>	*											
	<i>Maddrey et al. 2005</i>	*											
WRAML or CMS verbal composite score	<i>Spiegler et al. 2004</i>	* + 0.45											
	<i>Hardy et al. 2008</i>	*											
VLMT	<i>Steinlin et al. 2003</i>												
	<i>Pletschko et al. 2018</i>												
<b>VISUAL ANTEROGRADE</b>													
<b>RCFT</b>													
	<i>Steinlin et al. 2003</i>												
	<i>Ronning et al. 2004</i>	*											
	<i>Aarsen et al. 2004</i>												
	<i>Aarsen et al. 2009</i>												
	<i>Callu et al. 2009</i>	*											
	<i>Maddrey et al. 2005</i>	*											
	<i>Pletschko et al. 2018</i>												
CVMT total learning	<i>Ronning et al. 2004</i>	*											
CVMT delayed recognition	<i>Ronning et al. 2004</i>	*											
Visual recognition test	<i>Kieffer-Renaux et al. 2000</i>												
RVDLT	<i>Steinlin et al. 2003</i>												
WRAML or CMS visual composite score	<i>Spiegler et al. 2004</i>	* - 2.78											
	<i>Hardy et al. 2008</i>	*											
CMS visual immediate index	<i>Riggs et al. 2014</i>	*											
CMS visual immediate index	<i>Riggs et al. 2014</i>	*											
BVMT-R learning	<i>Moberget et al. 2015</i>												
BVMT-R delayed recall	<i>Moberget et al. 2015</i>												
KCFT immediate recall	<i>Yoo et al., 2016</i>	*											
KCFT delayed recall	<i>Yoo et al., 2016</i>	*											

<b>GLOBAL ANTEROGRADE</b>										
Wechsler Memory Scale - Revised	<i>Roncadin et al. 2008</i>	green*	orange							
CMS general index	<i>Riggs et al. 2014</i>	orange*								
Recognition Memory Test	<i>Brinkman et al. 2012</i>	orange*								
WRAML	<i>Hardy et al. 2008</i>	orange*								
<b>SEMANTIC MEMORY</b>										
Subtest Information (WISC/WAIS)	<i>Kieffer-Renaux et al. 2000</i>	red	orange							
	<i>Mulhern et al. 2001</i>	green*								
	<i>Palmer et al. 2001</i>	orange*	-0.41							
	<i>Steinlin et al. 2003</i>	green								
	<i>von Hoff et al. 2008</i>							green		
	<i>Callu et al. 2009</i>	orange*								
	<i>Hazin et al. 2011</i>	orange	red							
	<i>Yoo et al., 2016</i>	green*								
Subtest Information (HIE/HAWIK)	<i>Pletschko et al. 2018</i>	green								
Known people and places	<i>Kieffer-Renaux et al. 2000</i>		orange	green						
<b>PROCEDURAL MEMORY</b>										
<b>PERCEPTUAL-MOTOR</b>										
SRTT	<i>Berger et al. 2004</i>	green								
	<i>Quintero-Gallego et al. 2006</i>	orange								red

\* mixed group, † significative difference between groups; Scores: normal [-1 et +1 DS] (green), low range [-1 et -2DS] (orange), deficit [ $< -2DS$ ] (red), unknown (grey) Numbers in colored boxes represent change in score /year. ANT FI: Amsterdam Neuropsychological task feature identification; BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test - revised; CAVLT: Children's Auditory Verbal Learning Test; CMS: Children's memory scale; CSI: craniospinal irradiation; CVLT: California Verbal Learning Test; CVMT: Continuous Visual Memory Test; HAWIK: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder und Jugendliche ; HFRT: hypofractionated radiotherapy; HIE: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene; KCFT: Korean complex figure test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PF: posterior fossa; PRT: proton therapy; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RCFT: Rey Complex Figure Test and Recognition Trial; red: reduced; RT: radiotherapy; RVDLT: Rey visual design learning test; SRTT: serial reaction time task; std: standard; TAP: Test-battery for Attentional Performance; TB: tumor bed; VLMT: Verbal Learning and Memory Test; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children ; WJ: Woodcock-Johnson Tests of Cognitive Abilities ; WRAML: Wide Range Assessment of Memory and Learning.

Parmi les 43 études sélectionnées, 31 rapportaient des données de mémoire de travail, 19 de mémoire épisodique ou antérograde, 9 de mémoire sémantique, 2 de mémoire procédurale ; 19 incluaient des patients traités sans radiothérapie et 33 avec radiothérapie. Cette revue met en lumière une altération de l'ensemble des systèmes mnésiques chez les patients irradiés dépendant du type d'irradiation reçu avec un pronostic plus favorable quand l'irradiation craniospinale était moindre, le boost localisé sur le lit tumoral ou la protonthérapie utilisée. Chez les patients irradiés, la mémoire de travail et la mémoire procédurale, sous-tendues par le cervelet peuvent être affectées, ainsi que la mémoire sémantique, dépendant de structure sus-tentorielle mais reflétant aussi les connaissances de culture générale plus large. La mémoire épisodique et antérograde dépendant de l'hippocampe est préservée.

L'étude de la mémoire procédurale chez les enfants ayant présenté une TFP sera plus détaillée dans le paragraphe spécifique à la fin de ce chapitre.

#### TROUBLES MOTEURS

---

Étrangement, les séquelles motrices au long cours des tumeurs de la fosse postérieure pédiatrique font l'objet d'une littérature récente beaucoup moins fournie que les séquelles neurocognitives.

On peut retrouver chez les enfants ayant présenté une TFP un syndrome cérébelleux impactant à la fois les compétences en motricité globale (trouble de l'équilibre, ataxie, hypotonie) et les compétences en motricité fine (trouble de la coordination, dysmétrie). Les échelles « Scale for the Assessment and Rating of Ataxia » (SARA) et « Brief Ataxia Rating Scale » (BARS) ont été validées dans l'évaluation de la sévérité du syndrome cérébelleux dans les tumeurs de la fosse postérieure de l'enfant (Hartley et al., 2015). L'échelle BARS est une échelle abrégée de l'échelle « International cooperative ataxia rating scale » (ICARS). Cette dernière, a été initialement développée pour l'évaluation des ataxies héréditaires, puis validée dans la sclérose en plaque ou la maladie de Parkinson, avec un intérêt dans l'évaluation des modifications liées aux traitements administrés dans les essais thérapeutiques (Perez-Lloret et al., 2021). Elle présente l'inconvénient d'être plus longue en passation mais reste la plus complète, incluant quatre sous-échelles évaluant la posture et l'équilibre, la fonction cinétique, la dysarthrie et les troubles oculomoteurs. Malgré l'absence de validation officielle dans les tumeurs de la fosse postérieure de l'enfant, elle a régulièrement été utilisée dans cette population (Grosse et al., 2021; Oh et al., 2017; Rueckriegel et al., 2015).

Chez des enfants et des adultes opérés d'un astrocytome pilocytique de la fosse postérieure, la moitié présentent des difficultés motrices, prédominant sur les membres supérieurs, avec des résultats altérés en dextérité manuelle évalué au Bruininks- Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2), en équilibre dynamique évalué par la Mini-Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest) et pour 30% les résultats étaient inférieurs au seuil de difficultés motrices évalué par l'Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) qui explore les habiletés motrices et opératoires et leur retentissement sur les gestes de la vie quotidienne. Cette dernière échelle est particulièrement intéressante dans notre propos car elle reflète la capacité qu'à l'enfant de faire des apprentissages moteurs. La force de préhension, le test de 6 minutes de marche et l'indice de cout physiologique étaient dans la norme (Kristiansen et al., 2020). Les patients présentant des troubles moteurs sont plus à risque d'avoir des troubles des apprentissages et des troubles cognitifs associés (Kristiansen, 2020) probablement en lien avec une atteinte commune du pédoncule cérébelleux supérieur et du vermis (Grosse et al., 2021).

Les déficits de motricité sont plus fréquents chez les enfants traités pour un médulloblastome par rapport à ceux qui ont un astrocytome pilocytique (Grosse et al., 2021) à la fois en motricité globale (score ICARS pathologique chez 6/13 astrocytome et 17/18 médulloblastomes) et en motricité fine (1/13 astrocytome et la moitié des médulloblastomes). La motricité fine de la main a été évaluée à l'aide de deux tâches de niveaux de complexité différents sur une tablette numérique (dessiner des cercles et écrire une phrase). Les scores en motricité fine étaient corrélés au score ICARS et au QI (Rueckriegel et al., 2009). L'altération de la motricité fine était plus faible chez les patients atteints d'AP, mais elle restait évidente dans les tâches d'écriture.

Utilisant également le BOT-2 dans une population pédiatrique à en moyenne 6 ans du diagnostic, Piscione et al., (2013) retrouvent des résultats inférieurs à la moyenne en équilibre chez 70% des TFP, ainsi qu'en vitesse de course et agilité. Si le type tumoral était différent de l'astrocytome, les résultats étaient moins bons dans tous les domaines, et le caractère infiltrant du vermis était prédictif d'une moins bonne coordination corporelle.

Les enfants présentant un score ICARS élevé ou des déficits de fréquence ou d'automatisation de la motricité fine de la main présentaient des lésions dans le pédoncule cérébelleux supérieur proximal près de son origine dans le noyau denté ventrocaudal, le vermis, le noyau intermédiaire, le noyau fastigial et du lobule IV (Grosse et al., 2021)

De façon générale, les niveaux d'activité physique et de condition physique sont réduits chez les survivants de cancer pédiatrique (Antwi et al., 2019) et spécifiquement de TFP (Wolfe et

al., 2012). L'origine de ses difficultés peut être multiple : motrice, cardiovasculaire, respiratoire, endocrinienne, psychologique et neurocognitive. Des études ayant pour objectif d'évaluer les effets d'un programme d'exercices physiques chez les enfants ayant été traité pour une TFP voient le jour (Kohler et al., 2021)

---

#### CARACTERISTIQUES EN NEURO-IMAGERIE ET CORRELATS NEUROPSYCHOLOGIQUES

---

Nous n'aborderons pas ici les études en neuro-imagerie dont les résultats font l'objet de corrélation avec des données mnésiques, déjà présentée dans la revue de la littérature paragraphe « fonctions mnésiques » de ce chapitre.

---

#### CARACTERISTIQUES MACROSTRUCTURELLES OU VOLUMETRIQUES

---

Les études de neuroimagerie montrent une stabilité du volume de substance grise mais une réduction de volume de la substance blanche chez les enfants ayant eu un médulloblastome (Glass et al., 2017; Mulhern et al., 1999, 2001; Reddick et al., 1998, 2000, 2003, 2005) comparés aux enfants témoins ( Reddick et al., 2005) ou avec tumeur non irradiée (Mulhern et al., 1999). La réduction de volume de substance blanche semble d'autant plus importante que le délai depuis l'irradiation augmente ( Reddick et al., 2000) et que l'irradiation est faite à un jeune âge ( Reddick et al., 2005). Des corrélations ont été retrouvées entre moindre performances cognitives (QI, attention, mémoire de travail) et atrophie de la substance blanche (Glass et al., 2017; Mulhern et al., 1999, 2001; Reddick et al., 2003).

Concernant le cervelet, Ailion et al retrouvent une atrophie cérébelleuse persistante dans le temps (délai post RT 15 ans en moyenne) et corrélée à l'âge de survenue de la tumeur chez les enfants irradiés (Ailion et al., 2016). Chez des enfants traités pour médulloblastome, Liu et al., retrouvent un amincissement cortical dans les régions postérieures du cerveau, non liée à la dose d'irradiation (Liu et al., 2007).

Enfin certains auteurs se sont intéressés à des structures plus spécifiques telles que l'hippocampe (Nagel et al., 2004) et le corps calleux ( Palmer et al., 2002). Nagel et al., retrouvent une atrophie hippocampique bilatérale plutôt postérieure un an après le traitement avec ensuite un retour au volume normal en 2 à 3 ans. Palmer et al., montrent quant à eux, une atrophie du corps calleux prédominant dans les régions postérieures (isthme et splenium).

Deux auteurs ont proposé que le moment de survenue des lésions ait un impact particulier sur les régions cérébrales en cours de développement (Liu et al., 2007; Shawna L. Palmer et al., 2002).

Bien qu'ils présentent des ventricules élargis, les enfants traités pour une astrocytome pilocytique ont des volumes totaux intracrâniens, de substance grise et de substance blanche similaires aux contrôles (Moberget et al., 2015).

Les études menées chez l'adulte retrouvent des modifications de volumes cérébraux dose d'irradiation dépendant et des différences post photon et post proton thérapie qui tendent à confirmer que les modifications macroscopiques observées sont au moins en partie liées à l'irradiation (Witzmann et al., 2021).

#### CARACTERISTIQUES MICROSTRUCTURELLES

---

Les études en imagerie de diffusion chez l'enfant traité pour une tumeur cérébrale irradiée retrouvent une diminution de la fraction d'anisotropie (FA) (Glass et al., 2017; Khong et al., 2003; King, Wang, et al., 2015; Leung et al., 2004; Mabbott et al., 2006; Makola et al., 2017; B. E. Murdoch & Hudson-Tennent, 1994; Qiu et al., 2007) et une augmentation de la diffusivité moyenne (MD) (Mabbott et al., 2006). Les lésions de la substance blanche sont dépendantes de la dose d'irradiation cérébrale (Moxon-Emre et al., 2016). Elles sont retrouvées dans l'ensemble de la substance blanche (Khong et al., 2003; Leung et al., 2004; Mabbott et al., 2006), les lobes frontaux et pariétaux (Qiu et al., 2007) ou le corps calleux (Makola et al., 2017). La réduction de la FA de la substance blanche supra-tentorielle est corrélée avec un âge plus jeune au moment du traitement (< 5 ans), un intervalle plus long depuis le traitement (> 5 ans) et une détérioration des performances scolaires (Khong et al., 2003), du QI (King et al., 2015; Mabbott et al., 2006), de la vitesse de traitement et de l'attention (Glass et al., 2017). Comparant des enfants avec tumeurs irradiés et non-irradiés, Makola et al., montrent que les modifications de paramètres de diffusion au niveau du corps calleux ne sont pas observées dans les 6 premiers mois post radiothérapie mais sont présents à 2 ans après le traitement par radiothérapie et sont spécifiques de cette dernière (Makola et al., 2017).

Toutefois, d'autres auteurs montrent des modifications de la microstructure sus-tentorielle en absence d'irradiation. King et al., retrouvent dans un groupe d'adulte non irradiés d'une tumeur pédiatrique survenue en moyenne 14 ans avant, une diminution de la FA uniquement au niveau du corps calleux et du lobe frontal gauche par rapport aux contrôles alors que les patients irradiés présentent une atteinte diffuse corrélée aux scores de QI (King et al., 2015). Moberget et al. retrouvent une diminution de la FA et une augmentation de la MD plus diffuse chez des enfants traités pour un astrocytome pilocytique à 12 ans en moyenne de la chirurgie, sans corrélation avec les scores neurocognitifs (Moberget et al., 2015). Les auteurs montrent une corrélation entre les paramètres de diffusivité et la largeur ventriculaire, appuyant l'hypothèse

déjà mentionnée chez les adultes d'une altération de la microstructure cérébrale liée à l'HTIC (Cauley & Cataltepe, 2014).

La tractographie permet d'étudier plus spécifiquement des tractus ou faisceaux et retrouve également des lésions, précoces et chroniques. Comparant des enfants ayant bénéficié d'une irradiation focale et d'une irradiation craniospinale, Partanen et al., retrouvent une diffusivité axiale et moyenne significativement plus élevée dans les tractus cortico-rachidiens chez les enfants avec irradiation craniospinale 3 mois après le diagnostic (Partanen et al., 2018). Au départ, une diffusivité moyenne plus élevée dans le tractus cortico-rachidien droit prédisait des scores de raisonnement perceptif plus faibles et une fraction d'anisotropie plus faible dans le fascicule fronto-occipital inférieur gauche prédisait un déclin de la vitesse de traitement au fil du temps. Les modifications les plus importantes des pédoncules cérébelleux supérieurs et de la substance blanche cérébelleuse surviennent dans les 6 mois post traitement (Perreault et al., 2014).

Les modifications de la diffusion chez les enfants ayant présentés une tumeur de la fosse postérieure semblent en grande partie secondaires à l'irradiation cérébrale, mais potentiellement aussi à l'hydrocéphalie initiale. Elles surviennent précocement, persistent dans le temps et sont corrélées au déficit cognitif global chez les patients irradiés. L'impact de ces modifications sur les processus cognitifs n'a pas été mis en évidence chez les enfants non-irradiés.

#### CARACTERISTIQUES VASCULAIRES ET METABOLIQUES

---

Des techniques d'imagerie plus spécifiques ont été utilisées pour tenter de mettre en évidence des modifications vasculaires ou métaboliques post radiothérapie. Les résultats de ces travaux chez l'enfant sont rapportés ci-dessous.

L'imagerie pondérée de susceptibilité magnétique (SWI) permet de mettre en évidence des micro saignements (microbleeds), non visible sur les séquences traditionnelles. Chez les enfants traités pour un médulloblastome, les lésions en SWI apparaissent précocement, dès 4 mois et s'accumulent de façon irréversible avec le temps sans localisation préférentielle (Peters et al., 2013).

La spectroscopie est une technique d'imagerie magnétique permettant d'étudier les métabolites dans le cerveau in vivo, en particulier, le N-acetyl aspartate (NAA), marqueur de densité neuronale, la choline (Cho), marqueur de l'intégrité membranaire et de la prolifération et la créatine (Cr), métabolite bioénergétique. Blamek et al., retrouvent chez un adolescent de 17 ans, à 8 ans des prises en charge initiale des rapports NAA/Cr et Cho/Cr stables dans le cervelet (Blamek et al., 2010). Waldrop et al., retrouvent par contre des ratios contenant du NAA



diminués chez les patients par rapport aux sujets témoins variant en fonction des traitements reçus : baisse significative des ratios NAA/Cr en cas de traitement par chimiothérapie, des ratios contenant du NAA plus faibles lors d'une irradiation crano-spinale versus irradiation focale de la tumeur et une tendance à des ratios contenant du NAA plus faible quand la chimiothérapie précédait la radiothérapie (Waldrop et al., 1998).

Ces études ne rapportaient pas de corrélation avec les données neuropsychologiques mais sont en faveur de modifications microvasculaires et métaboliques séquellaires de l'irradiation cérébrale qui pourraient contribuer au déclin cognitif progressif.

#### CARACTERISTIQUES FONCTIONNELLES

---

Des paradigmes visant à explorer les réseaux cérébraux sous-tendant la mémoire de travail et les fonctions exécutives ont principalement été utilisés en IRM fonctionnelle.

Reichert et al., ont utilisé 3 tâches évaluant les fonctions exécutives et mémoire de travail, adaptées de la TAP2.3 (vigilance, mémoire de travail et incompatibilité), chez 11 participants ayant présenté une tumeur cérébelleuse pédiatrique pris en charge par chirurgie seule en moyenne 16 ans en arrière et 17 témoins (Reichert et al., 2017). Les différences les plus importantes dans le recrutement des réseaux fonctionnels entre les patients et les témoins ont été observées dans la tâche la plus élémentaire (vigilance) : une modulation de la tâche plus faible du réseau du mode par défaut, du réseau de contrôle exécutif gauche et du réseau cérébelleux. Les résultats pour les tâches d'ordre supérieur (incompatibilité et mémoire de travail) sont en accord avec une restauration partielle des réseaux impliqués dans ces tâches.

Les autres études incluent des paradigmes de mémoire de travail de type n-back avec une charge de travail cognitif variable (0,1 ou 2 back). King et al., ont montré chez des adultes guéris d'une TFP pédiatrique irradiés ou non-irradiés une activation significativement plus importante, dans les gyri frontaux supérieurs et moyens gauches et dans le lobe pariétal gauche pendant cette tâche de mémoire de travail (King et al., 2015). Hoang et al., à l'aide d'un paradigme similaire, retrouvaient une activation au niveau du cervelet postérieur gauche chez les sujets sains mais pas chez les patients atteints d'un médulloblastome sous-tentorial (Hoang et al., 2019). Cette étude a pu manquer de puissance du fait d'un faible nombre de patients (11) et de la localisation cérébelleuse gauche des lésions chez 7 patients. Wolfe et al. ont associé une meilleure forme cardiorespiratoire avec de meilleures performances dans une tâche de n-back et un fonctionnement neuronal plus efficace (diminution du nombre de voxels en condition de base et recrutement plus important sur les tâches plus difficiles)(Wolfe et al., 2013). Robinson et al., retrouvent également une activation moindre dans les régions frontales bilatérales dans les

tâches d'attention soutenue et un recrutement plus important dans les régions cingulaires gauches pendant une tâche plus complexe dans un groupe d'enfants irradiés ou non-irradiés (Robinson et al., 2014).

Enfin, l'IRM fonctionnelle au repos chez des adultes guéris de tumeurs cérébelleuses pédiatriques, montrent une hyperconnectivité dans les réseaux de contrôle exécutif (ECN), du mode par défaut (DMN) et de saillance (SN) par rapport aux témoins, à en moyenne 15 ans du diagnostic (Chen et al., 2016). Anandarajah et al. confirment une hyperconnectivité dans les réseaux notamment dorsal de l'attention et mode par défaut chez des enfants ayant présenté une tumeur infra ou sus-tentorielle avec différents traitements (Anandarajah et al., 2020). Chez 18 enfants ayant bénéficié d'une protonthérapie, à en moyenne 1 an du traitement, les mêmes auteurs montrent des différences significatives avec les sujets contrôles dans les mêmes réseaux et suggèrent la réalisation d'études supplémentaires pour évaluer l'imagerie de repos comme marqueur des troubles cognitifs observés au long cours chez ces patients (Anandarajah et al., 2020).

La connectivité fonctionnelle et l'architecture fonctionnelle des réseaux cérébraux sont donc modifiées au long cours chez les enfants traités pour une TFP. L'hyperconnectivité est une réponse physiologique à une lésion neurologique (sclérose en plaque, traumatisme crânien...) non spécifique de l'étiologie de la lésion et pourrait expliquer la fatigue cognitive et le ralentissement de la vitesse de traitement chez les patients cérébrolésés (Hillary et al., 2015).

---

#### APPRENTISSAGE PROCEDURAL MOTEUR ET MEMOIRE PROCEDURALE CHEZ L'ENFANT SUITE A UNE TUMEUR DE LA FOSSE POSTERIEURE

---

Deux études se sont spécifiquement intéressées à l'apprentissage de séquence motrice chez l'enfant suite à la prise en charge d'une TFP. L'une dans le cadre de lésion tumorale ou non tumorale bénigne n'ayant nécessité qu'une chirurgie d'exérèse sans traitement complémentaire par chimiothérapie ou radiothérapie (Berger et al., 2005), l'autre comprenant des enfants traités pour un astrocytome pilocytique ou un médulloblastome (Quintero-Gallego et al., 2006).

Berger et al. (2005), en utilisant une tâche de SRTT traditionnelle et une tâche de SRTT adaptée, ont montré des résultats similaires en termes de temps de réaction et de nombre d'erreurs chez 8 enfants, âgés de 9 à 17 ans (moyenne : 13.55), qui avaient été opérés d'astrocytomes de la fosse postérieure ou de kystes bénins, en moyenne 5.9 ans auparavant, comparés à des sujets témoins appariés sur l'âge, le statut socio-économique et le quotient intellectuel. Les auteurs ont utilisé deux versions de la tâche de SRTT de 6 blocs de 10 stimuli incluant pour les blocs 1 à 4 et 6 une séquence répétée de 10 stimuli. L'une classique, dans laquelle le participant devait à

chaque stimuli donner une réponse motrice en appuyant sur une touche du clavier et l'autre, dite « perceptuelle » ou « non-motrice » dans laquelle le participant n'appuie sur une touche que lorsque le stimuli visuel prend une des quatre positions à l'écran. Ainsi le participant suit la séquence visuellement. Le caractère non moteur de cette dernière tâche reste discutable car la réponse attendue et mesurée chez le participant, reste une réponse motrice. Quoiqu'il en soit, les auteurs ne montrent pas de différence en termes de résultats entre les 2 tâches. De façon surprenante dans cette étude, les temps de réaction sont similaires chez les enfants opérés et les contrôles alors que nous nous attendrions à retrouver la lenteur classiquement rapportée chez ces patients.

Quintero-Gallego et al. (2006), ont exploré les performances du SRTT chez onze enfants traités pour un astrocytome d'un âge moyen de 11.5 ans, sept médulloblastomes d'un âge moyen de 13 ans et vingt témoins (âge moyen de 10 ans). L'âge moyen des sujets au moment de la résection de la tumeur était de 97mois (écart-type = 38.25 ; fourchette : 23 à 130) et le délai entre la chirurgie et l'évaluation cognitive était de 5 à 151 mois (moyenne = 56.94 mois ; écart-type = 43.38). La tâche de SRTT consistait en cinq blocs de 40 stimuli incluant une séquence répétée de 10 stimuli pour les blocs 2 à 4. La séquence répétée n'apparaissait donc que 12 fois (4 séquences x 3 blocs) dans ce paradigme, contrairement aux paradigmes habituels dans lesquels la séquence est répétée 40 fois (10 séquences x 4 blocs). Les réponses étaient données à l'aide de la main dominante. Les auteurs ont montré un apprentissage de séquences générales et spécifiques dans le groupe contrôle qui n'est pas retrouvé dans le groupe médulloblastome et une tendance à l'apprentissage uniquement pour le groupe astrocytome pilocytique. Enfin, dans cette étude, seuls 5 médulloblastomes sur 7 étaient traités par chimiothérapie et radiothérapie complémentaire ainsi que 2 patients / 11 du groupe astrocytome pilocytique sans détails sur le type de traitement reçu rendant difficile l'interprétation quant au rôle de l'irradiation.

Ces deux études montrent donc une altération de l'apprentissage spécifique de séquence motrice chez les médulloblastomes et des résultats plus controversés concernant les tumeurs de bas grade ou kystes opérés. Les limites de ces données sont les petits effectifs et des paradigmes variables concernant la tâche de SRTT avec un nombre de répétition allant du simple au quadruple.

La composante d'adaptation motrice de l'apprentissage procédural n'a pas été exploré dans cette population.

La survenue d'une tumeur de la fosse postérieure, vient impacter les fonctions motrices et cognitives dépendant du cervelet. Aux conséquences de la tumeur et son exérèse chirurgicale se rajoutent des lésions cérébrales prédominant sur la substance blanche provoquées par l'irradiation d'une partie ou de l'ensemble de l'encéphale, avec une vulnérabilité particulière chez le jeune enfant. Les retentissements au long cours existent tant sur le plan des apprentissages scolaires que sur les activités physiques et semblent résider plus dans des difficultés à faire de nouveaux apprentissages, qu'une perte des apprentissages antérieurs. Les quelques données de la littérature concernant les apprentissages procéduraux moteurs suggèrent une altération des mécanismes d'apprentissage de séquence, au moins chez les médulloblastomes. L'atteinte cérébelleuse laisse à penser que l'adaptation motrice puisse également être altérée à la fois chez les patients irradiés et non irradiés.

Nous l'avons vu, l'évolution des troubles cognitifs secondaires à la tumeur et à sa chirurgie s'accompagne d'une relative stabilité alors que les troubles secondaires à l'irradiation tendent à s'aggraver avec le temps. De plus le niveau de dose d'irradiation entraînant un retentissement fonctionnel dépend de la structure irradiée. La littérature s'est développée concernant l'irradiation de l'hippocampe et son retentissement sur la mémoire épisodique menant à des recommandations d'épargner ces régions cérébrales. L'impact de la tumeur, de la chirurgie et de l'irradiation sur les apprentissages procéduraux chez les enfants avec tumeur de la fosse postérieure est mal connu ainsi que leur retentissement sur les réseaux qui sous-tendent ces apprentissages.

## PARTIE EXPERIMENTALE

---

Les enfants porteurs de NF1 ou guéris d'une tumeur de la fosse postérieure présentent, pour la plupart, des difficultés à acquérir de nouvelles compétences motrices. La question d'une atteinte des apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs dans ces deux populations n'a que très peu été étudiée et ne permet pas de conclure clairement sur un déficit potentiel. L'étude de populations cliniques pédiatriques est complémentaire des études menées chez les sujets sains pour comprendre les mécanismes sous-jacents de ces apprentissages. Si la littérature s'est développée dans les dernières années concernant les enfants porteurs de troubles du neuro-développement primaires, les études chez les enfants ayant un trouble du neuro développement secondaire à une affection génétique identifiée (NF1) ou une pathologie acquise du SNC restent très peu nombreuses. La plupart se basent sur des résultats comportementaux afin de conclure sur l'implication de structures cérébrales et de réseaux neuronaux déficitaires. Les données d'imagerie cérébrale, notamment d'imagerie fonctionnelle, permettant une étude de la connectivité fonctionnelle cérébrale semblent les plus à même de nous apporter des éléments de meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents des troubles neurocognitifs.

En conséquence dans ce travail de thèse, l'éventualité d'une atteinte des apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs est envisagée dans ces deux populations d'enfants en associant une approche comportementale et en imagerie fonctionnelle de repos. Sur le plan théorique, nous nous référons au modèle proposé par Doyon et Benali distinguant l'apprentissage de séquence motrice sous-tendu par les réseaux cortico-striataux et l'adaptation motrice médiée par les réseaux cortico-cérébelleux.

***La première partie de ce travail sera consacrée aux apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs chez les enfants porteurs de NF1.***

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux aspects non encore étudiés des apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs à travers une tâche classique de SRTT et l'étude des réseaux fonctionnels cortico-striataux de repos dans cette population comparé à une population contrôle appareillée en âge et sexe.

Dans un second temps, de façon descriptive, nous aborderons la question de l'impact des OBNI dans ces apprentissages. La NF1 est une maladie génétique dans laquelle des caractéristiques macroscopiques cérébrales sont présentes dès la naissance, mais d'autres semblent liées au développement cérébral et à la myélinisation, telles que la présence d'OBNI. A ce jour, l'impact

des OBNI, témoins des troubles de la myélinisation, sur les mécanismes d'apprentissage procéduraux n'a pas été étudié. Pourtant la localisation préférentielle de ses derniers en fosse postérieure et au niveau des ganglions de la base et leur fréquence interrogent quant à une possible implication dans ces apprentissages. Nous faisons l'hypothèse d'une atteinte de l'apprentissage procédural lors d'une tâche de séquence motrice en lien avec l'atteinte des noyaux gris (striatum, thalamus) avec un impact de la présence d'OBNI dans les régions sous corticales.

***La seconde partie de ce travail sera consacrée aux apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs chez des participants guéris de tumeurs de la fosse postérieure.***

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux aspects comportementaux en décrivant les résultats d'une tâche traditionnelle de SRTT et une tâche d'écriture inversée, évaluant d'une part l'apprentissage de séquence motrice et d'autre part l'adaptation motrice, dans une population de participants guéris d'une tumeur de la fosse postérieure pédiatrique, en fonction de leur statut irradié ou non, comparés à une population contrôle appareillée en âge et sexe. L'irradiation cérébrale et notamment crano-spinale est un facteur de risque bien décrit de séquelles motrice et cognitive. Nous faisons l'hypothèse que les participants ayant eu une tumeur de la fosse postérieure, du fait de l'atteinte cérébelleuse liée à la localisation de la tumeur et de sa chirurgie présenteront des difficultés d'adaptation motrice, et que seuls les participants ayant été irradiés présenteront des difficultés dans l'apprentissage de séquence, du fait des lésions induites par la radiothérapie aux striatum et aux circuits cortico-striataux. Nous évaluerons enfin l'impact de la dose aux structures impliquées dans les apprentissages procéduraux (striatum pour l'apprentissage de séquence et cervelet pour l'adaptation motrice). Dans un second temps, nous nous intéresserons à l'impact au long cours de la tumeur et de sa chirurgie ainsi que de l'irradiation sur les réseaux fonctionnels en neuro-imagerie en comparant la connectivité de repos à partir du cervelet et du striatum chez les participants ayant été traité par radiothérapie ou non pour une TFP comparé aux contrôles. Une approche ROI-to-voxel à partir de ROI contourés individuellement chez chaque sujet sera réalisée afin de palier, au moins en partie, aux biais liés aux déformations cérébrales post-tumorales et résection chirurgicale, notamment en fosse postérieure.

L'ensemble de ces études permettra ainsi d'explorer l'apprentissage procédural perceptivo-moteur, chez des enfants présentant des particularités neurologiques en lien avec une pathologie héritée, la NF1, ou acquise, tumeur de la fosse postérieure et sa chirurgie d'une part et avec

l'irradiation cérébrale d'autre part. La question principale étant de savoir si les enfants présentant des lésions neurologiques héritées ou acquises ont un déficit de l'apprentissage procédural perceptivo-moteur ou s'il existe chez ces patients des éléments de vulnérabilité particulier (troubles de la myélinisation sous forme d'OBNI chez les enfants NF1, irradiation chez les participants guéris d'une tumeur cérébrale). La question secondaire est de savoir si ces résultats comportementaux peuvent être expliqués par des corrélats cérébraux fonctionnels.



Ce travail repose sur les données de l'étude DYSTAC-MAP qui a été présentée dans la partie théorique, chapitre NF1.

Deux études ont été menées, l'une publiée, sur les apprentissage de séquence motrice et la connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-striataux; l'autre exploratoire du fait du petit effectif étudié, sur l'impact des OBNI dans l'apprentissage de séquence motrice chez l'enfant NF1.

---

### ÉTUDE 1 : APPRENTISSAGE PROCEDURAL DE SEQUENCE MOTRICE & CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DE REPOS DANS LES RESEAUX CORTICO-STRIATAUX DANS LA NF1

---

Ce travail fait l'objet d'une publication :

Baudou E, Nemmi F, Peran P, Cignetti F, Blais M, Maziero S, Tallet J, Chaix Y. Atypical connectivity in the cortico-striatal network in NF1 children and its relationship with procedural perceptual-motor learning and motor skills. *J Neurodev Disord*. 2022 Mar 1;14(1):15. doi: 10.1186/s11689-022-09428-y. PMID: 35232382; PMCID: PMC8903485.

## INTRODUCTION

---

Dans cette étude menée chez 17 enfants NF1 et 18 enfants au développement typique issus du protocole de recherche DYSTAC-MAP, nous rapportons les performances d'apprentissage de séquence perceptivo-motrice dans une tâche de SRTT classique et les habiletés motrices évaluées à l'aide du test du M-ABC. Le M-ABC est un test de déficience motrice conçu et validé pour les enfants âgés de 4 à 12 ans, qui comprend huit items qui évaluent la motricité fine et la motricité globale (dextérité manuelle, équilibre et maniement du ballon).

Nous explorons ensuite la connectivité de repos dans les réseaux cortico-striataux impliqués dans l'apprentissage de séquence motrice à l'aide d'une approche seed-to-voxel en IRM fonctionnelle de repos. Le principe d'une analyse seed-to-voxel est d'explorer la connectivité fonctionnelle entre une région d'intérêt, ici le striatum, et l'ensemble des voxels dans le cerveau. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées dans ce cadre utilisant le striatum dans sa globalité comme seed, ou une partie, définie de façon anatomique. Il existe aussi des atlas fonctionnels,

basées non pas sur un seed défini de façon anatomique, mais sur l'étude en IRM fonctionnelle des différents réseaux dans de large cohorte et notre choix s'est posé sur l'un d'eux.

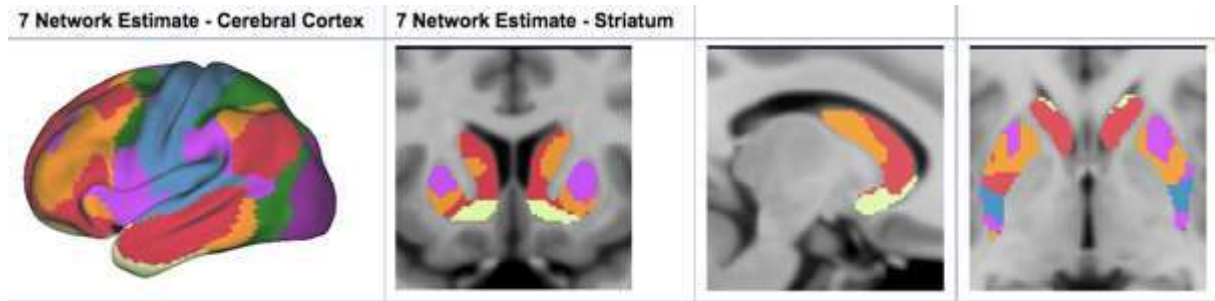


Figure 21: Atlas striatal fonctionnel

*A partir de l'étude d'IRM de 1000 jeunes adultes sains Choi et al. ont établi un atlas fonctionnel du striatum en 7 réseaux. Chaque voxel du striatum est associé au réseau avec lequel il est le plus fortement corrélé.*

Nous souhaitons répondre ainsi aux questions suivantes :

- 1- Existe-t-il un déficit de l'apprentissage procédural de séquence perceptivo-motrice, tel que mesuré sur une tâche de SRTT classique chez les enfants NF1, pouvant expliquer les difficultés motrices rencontrées chez ces patients ?
- 2- Existe-t-il des différences dans la connectivité fonctionnelle de repos des réseaux cortico-striataux sous-tendant les apprentissages perceptivo-moteurs chez les enfants NF1 et sont-elles en lien avec les habiletés motrices et les capacités d'apprentissage procédural observées ?

ARTICLE

---

RESEARCH

Open Access



# Atypical connectivity in the cortico-striatal network in NF1 children and its relationship with procedural perceptual-motor learning and motor skills

Eloïse Baudou<sup>1,2,3\*</sup>, Federico Nemmi<sup>1</sup>, Patrice Peran<sup>1</sup>, Fabien Cignetti<sup>4</sup>, Melody Blais<sup>1,5</sup>, Stéphanie Maziero<sup>1</sup>, Jessica Tallet<sup>1</sup> and Yves Chaix<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Introduction:** Neurofibromatosis type 1 (NF1) is considered a model of neurodevelopmental disorder because of the high frequency of learning deficits, especially developmental coordination disorder. In neurodevelopmental disorder, Nicolson and Fawcett formulated the hypothesis of an impaired procedural learning system that has its origins in cortico-subcortical circuits. Our aim was to investigate the relationship between cortico-striatal connectivity and procedural perceptual-motor learning performance and motor skills in NF1 children.

**Methods:** Seventeen NF1 and 18 typically developing children aged between 8 and 12 years old participated in the study. All were right-handed and did not present intellectual or attention deficits. In all children, procedural perceptual-motor learning was assessed using a bimanual visuo-spatial serial reaction time task (SRTT) and motor skills using the Movement Assessment Battery for Children (M-ABC). All participants underwent a resting-state functional MRI session. We used a seed-based approach to explore cortico-striatal connectivity in somatomotor and frontoparietal networks. A comparison between the groups' striato-cortical connectivity and correlations between connectivity and learning (SRTT) and motor skills (M-ABC) were performed.

**Results:** At the behavioral level, SRTT scores are not significantly different in NF1 children compared to controls. However, M-ABC scores are significantly impaired within 9 patients (scores below the 15th percentile). At the cerebral level, NF1 children present a higher connectivity in the cortico-striatal regions mapping onto the right angular gyrus compared to controls. We found that the higher the connectivity values between these regions, differentiating NF1 and controls, the lower the M-ABC scores in the whole sample. No correlation was found for the SRTT scores.

**Conclusion:** NF1 children present atypical hyperconnectivity in cortico-striatal connections. The relationship with motor skills could suggest a sensorimotor dysfunction already found in children with developmental coordination disorder. These abnormalities are not linked to procedural perceptual-motor learning assessed by SRTT.

**Keywords:** Procedural memory, Serial reaction time task, Neurofibromatosis type 1, Resting-state MRI, Cortico-striatal connectivity, Neurodevelopmental disorder

## Background

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most common childhood autosomal dominant neurogenetic disorders, affecting 1 in 2500 to 3000 individuals [1]. Learning

\*Correspondence: [baudou.e@chu-toulouse.fr](mailto:baudou.e@chu-toulouse.fr)

<sup>3</sup> Pediatric Neurology Unit, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, 330 av de Grande Bretagne-TSA, 31059 Toulouse, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

deficits are frequent and represent the main neurological complication of the disease [2]. Several neurodevelopmental disorders may be encountered in NF1, such as developmental coordination disorder (DCD), dyslexia, specific language impairment, or attention deficit/hyperactivity disorder [3].

Nicolson and Fawcett proposed the hypothesis that children with learning deficits have impairments of the procedural learning system [4]. This system subserves the learning of sensorimotor and cognitive skills, rules, and habits [5]. In their model, the procedural learning system (PLS) is divided into a cortico-striatal PLS and a cortico-cerebellar PLS, which are dissociated in the language and motor systems. The motor cortico-striatal PLS is said to be impaired in DCD, and the language cortico-cerebellar PLS in dyslexia. In this study, we will be particularly interested in the motor cortico-striatal PLS, given that about 50% of NF1 children meet the criteria for DCD [6]. The serial reaction time task (SRTT) is the most common task for assessing procedural perceptual-motor learning [7]. In adults with NF1 without cognitive or neurological impairments, using an established form of non-invasive, double-pulse transcranial magnetic stimulation (dp-TMS) during a finger-tapping task with the non-dominant hand, Zimerman *et al.* found a substantial decline in motor skill learning linked to an intracortical inhibition, especially after the early acquisition phase [8]. Studies of procedural learning in children are sparse. Studies using SRTT to assess procedural learning in neurodevelopmental disorders such as DCD found either preserved learning [9, 10] or impaired learning in a bimanual condition [11]. Both adults and children with alterations in the basal ganglia present deficits in procedural perceptual-motor learning. This is the case in Parkinson's or Huntington's diseases [12, 13] and in children with acquired alteration in the striatum, regardless of the etiology of the lesion and the age of occurrence [14].

Human brain imaging studies have demonstrated that the cortico-striatal networks are involved in perceptual-motor sequence learning, while the cerebello-cortical networks are involved in motor adaptation [15–17]. Motor procedural learning is a process requiring repetition and time to automatize movement. It can be broken down into three steps: fast learning, slow learning allowing consolidation and automatization, and retention. The striatum is the main brain area involved in motor sequence learning [16]. Functional brain imaging studies have shown that activations during a motor sequence learning task are focused at first on the associative striatum but shift to the sensorimotor striatum with practice. The cortical areas involved in the cortico-striatal circuit are the motor cortical regions, the parietal cortices, the frontal associative region, and the medial temporal lobe

(hippocampus). Recent results suggest that children with developmental coordination disorders present a dysfunction in the cortico-striatal network with overconnectivity in the frontoparietal cortico-striatal networks linked to the score on the Movement Assessment Battery for Children (M-ABC) [18]. Such a dysfunction may be linked to procedural perceptual-motor deficit. In NF1 children, significant differences have been reported with higher volumes, lower fractional anisotropy, and higher mean diffusion in the striatum, which includes the putamen and the caudate nucleus [19]. These brain areas are also prone to present unidentified bright objects (UBOs), which are frequently reported (in 2/3 of NF1 children), as well as metabolic abnormalities in spectroscopic MRI [20]. The presence of these abnormalities is an indication of axonal damages associated with an increase in myelin turnover in areas of intramyelinic edema [21, 22]. Given that NF1 children have both striatal abnormalities and frequent associated bimanual coordination disorders [23], one could suggest a possible impairment of procedural perceptual-motor learning using a bimanual SRTT. Resting-state functional MRI has been used to better understand the connectivity in patients with basal ganglia diseases (Parkinson's disease [24], Huntington's disease [25]) using a seed-to-voxel analysis based on the functional atlas of the striatum. This imaging analysis has also been used in typically developing children [26] and in neurodevelopmental disorders [18]. In NF1 patients, neuroimaging studies have reported abnormal connectivity. Tomson reported reduced anterior-posterior connectivity and altered modularity clustering in NF1 adults relative to healthy controls [27]. Using a voxel-to-voxel analysis, Nemmi *et al.* found a higher local correlation in NF1 children compared to TD, specifically in the right superior temporal gyrus, the right middle frontal gyrus, and the right cuneus [28]. On the other hand, clusters in the left and right frontal poles, the left inferior frontal gyrus, the left insula, the left parahippocampal cortex, and the bilateral precuneus and cingulate cortex showed higher local correlation for typically developing children (TD) relative to NF1. Until now, an investigation into the connectivity of striatal subregions in NF1 patients has not been reported.

The aim of this study is to explore the functional connectivity in the cortico-striatal pathways and its relationship with motor abilities and procedural perceptual-motor learning in NF1 children.

## Methods

### Participants

This study is part of the DYSTAC-MAP protocol. Seventeen children with NF1 and eighteen TD participated in

the study. All were right-handed and aged from 8 to 12 years old. The two groups did not differ in age or sex. The children did not present a known neurological or psychiatric disorder, uncorrectable hearing or visual impairment, intellectual disability (WISC total IQ superior to 70 and/or subtest similarities and picture concept scores greater than 7), or ADHD criteria (DSM-5 diagnostic criteria). All children underwent motor skills assessment using the Movement Assessment Battery for Children (M-ABC) in its French translation [29]; a score below the 15th percentile was an exclusion criterion for the control group. Children with NF1 had been diagnosed with NF1 by a pediatric neurologist, in accordance with the Neurofibromatosis Conference statement (1988) [30]. Demographic, psychomotor, and neuropsychological characteristics are presented in Table 1. The study was approved by the local ethics committees and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. We obtained written informed consent from the children and their parents.

### Behavioral tasks

We used a classical visuospatial SRTT to assess procedural perceptual-motor memory and implicit learning [7]. A computer with a 24-in. screen was placed 80 cm in front of the participant. A yellow square successively appeared at one of four positions arranged horizontally 3 cm apart from each other on a black computer screen. Each screen position corresponded to a button on a response pad: D, F, G, or H. The participant was asked to press the corresponding button as quickly as possible with the index or middle finger of each hand (bimanual responses). As soon as a response was given or after a time of 3000 ms without a response, the next stimulus appeared after a time interval of 250 ms. The task consisted of a sequence of ten visual stimuli that were repeated ten times to form a block (1 block = 100 stimuli). The task was composed of 6 blocks. The first four blocks (B1–B4) and the last one (B6) included the repeated sequence. The fifth block (B5) was a pseudorandomized block in which the visual cue no longer played

out a repeating pattern of positions. The participant was not advised that the visual cues followed a repeated sequence of positions, which made learning implicit.

Motor skills were assessed using the total M-ABC score. The M-ABC is a test of motor impairment developed and validated for use with children ages 4–12 years old divided into four age categories (4–6 years old, 7–8 years old, 9–10 years old, 11–12 years old). It includes eight items that assess both fine and gross motor skills divided into three categories: manual dexterity, balance, and ball handling. The sum of the score items gives a deterioration score that is transformed and reported here, as age-related percentiles.

### MRI acquisition

MRI images were acquired using a Philips Achieva dStream 3.0-T MRI scanner equipped with a 32-channel head coil. Rs-fMRI: echo-planar imaging (EPI) sequence. Time repetition (TR)/time echo (TE) = 3000/40 ms, flip angle (FA) = 90°, field of view (FOV) = 240 mm, matrix = 80 × 80, voxel size = 3.0 × 3.0 × 3.0 mm, 46 axial slices. Each scan session was 600 s long and included 200 volumes. Resting-state data were acquired while each subject was asked to stay awake, eyes opened, and not thinking about anything in particular.

### MRI processing

Rs-fMRI images were preprocessed using the Conn software including the following steps: realignment and unwarp, slice timing correction, and outlier detection using strict settings: 97th percentiles in the normative sample, global signal z-value threshold 5, subject motion mm threshold 0.9, direct segmentation and normalization (also applied to T1 images for each subject), smoothing with an 8-mm kernel. BOLD time series were denoised using the aCompCor method [31–33] of the CONN toolbox ([www.nitrc.org/projects/conn](http://www.nitrc.org/projects/conn); [34]), which consisted in regressing out from the functional time-series the first two principal components of the time-series extracted from white matter and CSF. The

**Table 1** Demographic and psychomotor characteristics of NF1 and typically developing children (TD)

	NF1 (n = 17)	TD (n = 18)	Statistic	p-value
<b>Demographic characteristics</b>				
Mean age in months (SD; range)	116 (20.23; 96–171)	121 (14.65; 96–150)	117.0	0.241
Sex ratio (male/female)	0.41	0.55	131.0	0.413
<b>Psychomotor characteristics</b>				
Mean M-ABC score (SD)	16.07 (19.56)	50.51 (26.35)	40.0	<0.001

Note that NF1 children had significantly lower M-ABC scores, and nine of them had scores below the 15th percentile. The Mann-Whitney *U* test was used for the M-ABC score, as it was not normally distributed. The results were presented as means (standard deviation)



BOLD time series were finally band-pass filtered (0.008–0.09 Hz).

### Functional connectivity

A seed-to-voxel analysis was performed using the seven-network striatal atlas [35]. This atlas consists of the parcellation of the human striatum into 1000 subjects, based on functional connectivity to seven major networks: sensorimotor, ventral attention, dorsal attention, frontoparietal, default, visual, and limbic networks. We restricted our analysis to the sensorimotor (“striatal seed 2” of Choi’s atlas) and frontoparietal (“striatal seed 6” of Choi’s atlas) networks based on previous results [18]. Using GLM analysis, we first analyzed the maps of connectivity in all participants to compare the profiles of connectivity obtained in our sample with those from the literature [18, 35].

### Statistical analysis

Data were analyzed using the JAMOVI (1.6.15.0) software [36] or the GLM analysis option of the Conn toolbox.

### Comparison of the behavioral task between groups

For the procedural perceptual-motor memory assessment, we performed a repeated measures ANOVA on reaction times between B1 and B4 (general learning), B4 and B5 (specific learning), and B5 and B6 (retention), with the group as the intersubject factor and the blocks as intrasubject factors. The normality of data was assessed by the Shapiro-Wilk test, the homogeneity of variance with Levene’s test, and the sphericity with Mauchly’s test. As the variable “number of errors” for each block was not normally distributed, we used a non-parametric Friedman test on each group with the blocks as intrasubject factors for general learning and a paired sample *t* test for specific learning and retention.

To compare the performance on motor skills in the two groups, we used the Mann-Whitney *U* test, because the distribution of variables assessed by the Shapiro-Wilk test was not normal. For each analysis, the *p*-value was set at  $p < 0.05$ .

### Comparison of functional connectivity between the groups

We explored the group differences between the NF1 and TD groups, including the following covariables: age, sex, and GCOR (average global correlation). All analyses were thresholded by applying the cluster-forming threshold  $p < 0.001$  and the cluster-extent threshold  $P\text{-FDR} < 0.05$ .

### Correlation between functional connectivity values and behavioral scores

Correlations were performed between the connectivity values, expressing a significant difference between NF1 and TD children and [1] learning SRTT scores, [2] the M-ABC score, and then [3] between SRTT scores and M-ABC score. Correlations were performed using Pearson or Spearman correlations, depending on the normal distribution of variables assessed by the Shapiro-Wilk test. Bonferroni corrections for multiple comparison corrections had been done. Learning scores were calculated for reaction times, i.e., the difference in the results between B1 and B4 for general learning, between B4 and B5 for specific learning, and between B5 and B6 for retention.

## Results

### SRTT

The results of the SRTT are presented in Fig. 1.

The repeated ANOVA measures showed a block effect, but no group effect or interaction. There was a significant difference between B1 and B4 ( $F(3.08) = 52.01$ ;  $p = 0.015$ ) with better performance with practice, as well as between B5 and B4 ( $F(-2.85) = -48.05$ ;  $p = 0.019$ ) with lower performance in the random block representing specific learning and between B5 and B6 ( $F(5.45) = 92.128$ ;  $p < 0.001$ ) with better performance on repeated sequences than on the pseudorandomized sequence, expressing retention of the repeated sequence. There were no significant results concerning the number of errors in each group.

### Cortico-striatal estimated functional network

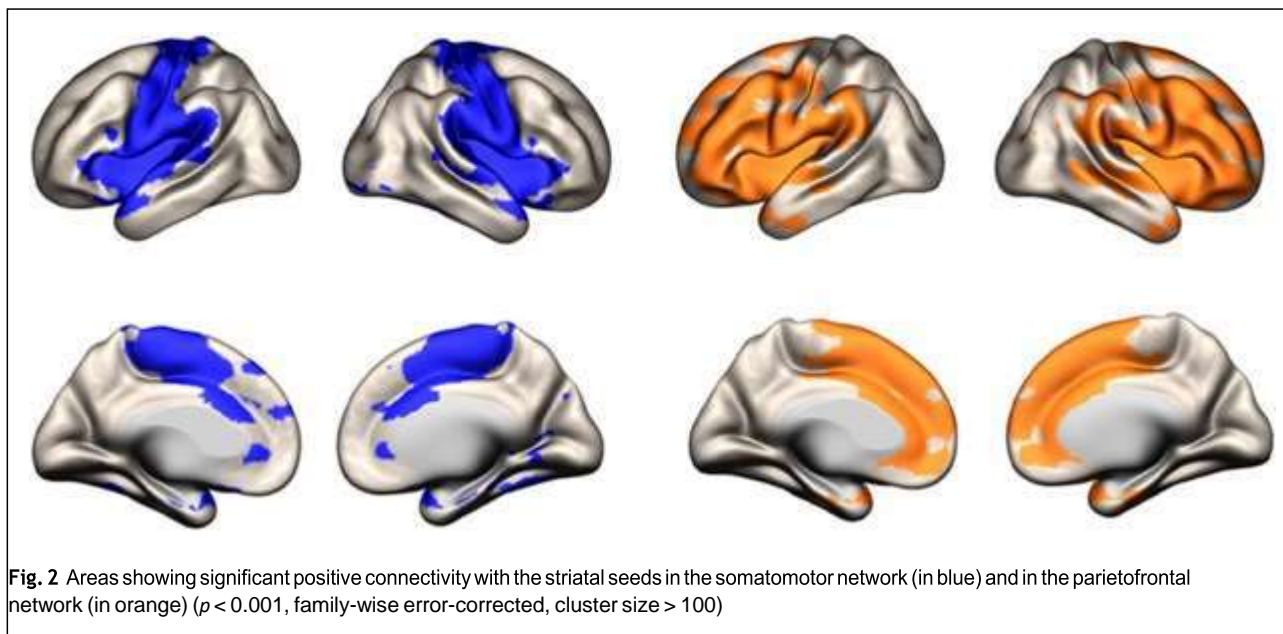
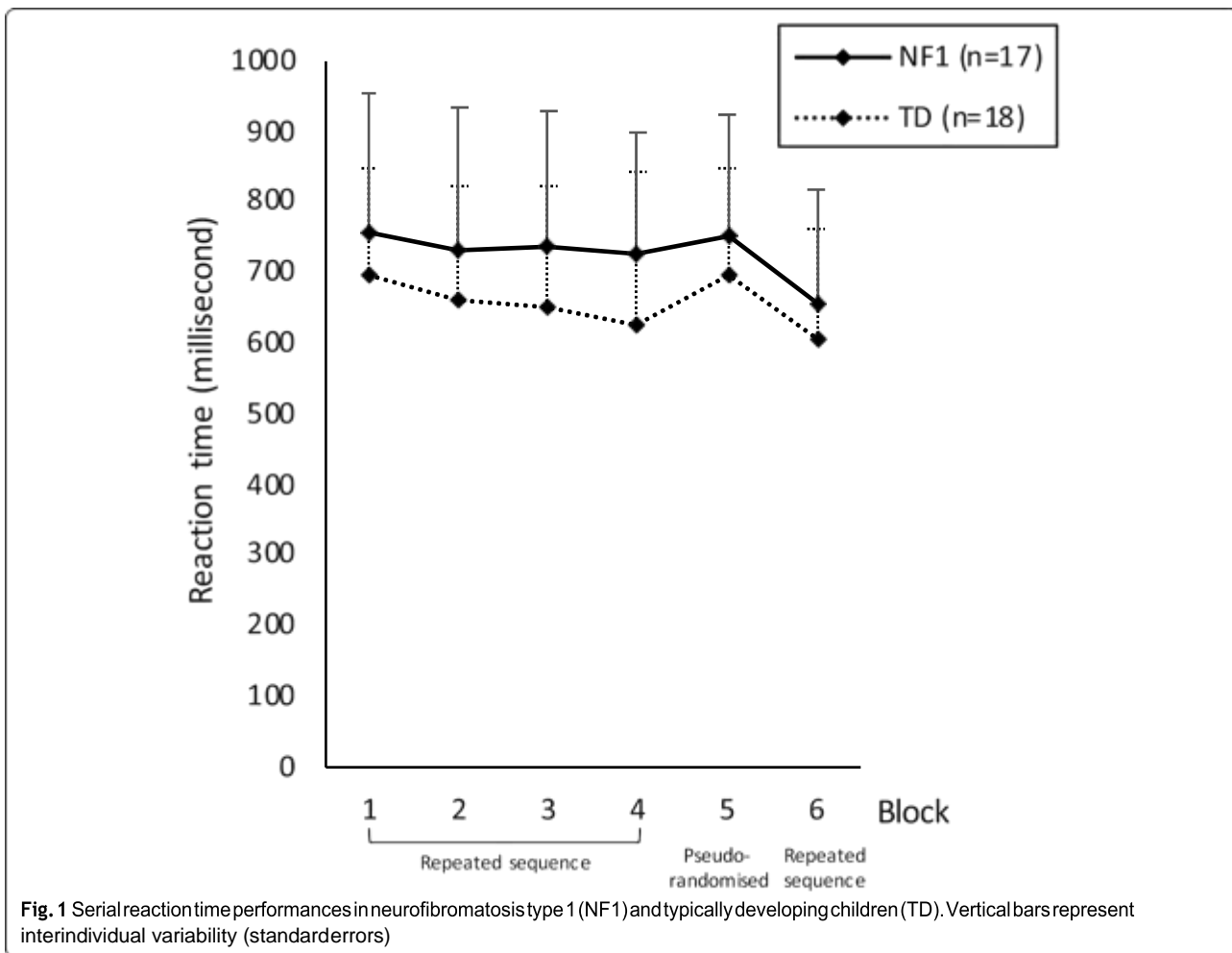
The estimated topography of somatomotor and parieto-frontal networks in our child groups (Fig. 2) was qualitatively closed to topography previously found in adults [35] and children [19] with connection respectively with primary motor, somatosensory cortices, and pre-frontal and posterior parietal cortices.

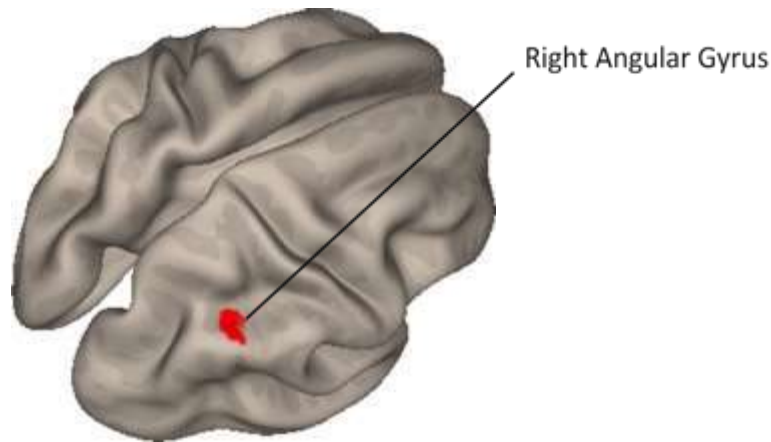
### Impact of NF1 on the cortico-striatal functional circuit

Cortico-striatal connectivity significantly differed between NF1 and controls in a 148-voxel region (MNI coordinates,  $+36 - 50 + 30$ ) in the right angular gyrus connected with the somatomotor striatal seed (Fig. 3).

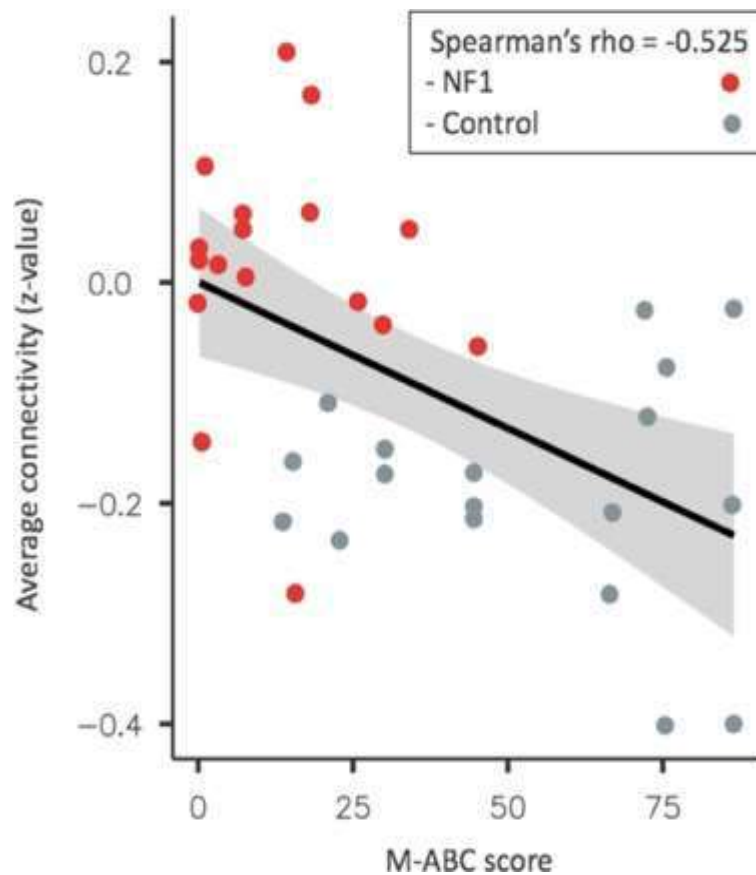
### Relationship between connectivity in the cerebral regions of the cortico-striatal functional circuits that expressed a significant difference between NF1 and TD children and behavioral scores

No correlation was found between SRTT scores and the average connectivity values between the second





**Fig. 3** Cerebral regions of the cortico-striatal functional circuits that expressed any difference between NF1 and typically developing children. The right angular gyrus (AG) is significantly more connected with the somatomotor striatal seed “striatum 2” of Choi’s functional atlas in NF1 children than in typically developing children. Age, sex, and GCOR are used as covariables; voxel threshold  $p < 0.001$   $p$ -uncorrected and cluster threshold  $p < 0.05$



**Fig. 4** Correlation between the M-ABC score and the average connectivity values within a significant cluster between the NF1 and TD groups

striatal seed and the right angular gyrus cluster. Moreover, there was no correlation between learning scores in SRTT and M-ABC scores. However, as shown in Fig. 4, the average connectivity significantly decreased as the

M-ABC score increased (Spearman’s rho = - 0.525;  $p$ -value < 0.001; Bonferroni correction applied). That is to say that children with lower motor skills had a higher connectivity score between the somatomotor



striatal seed and the right angular gyrus cluster differentiating the NF1 and TD groups. In the NF1 group, 11 children have positive connectivity values while in the TD group, all participants have negative connectivity values.

## Discussion

The aim of this study was to explore the functional connectivity in the cortico-striatal pathways and its relationship with motor abilities and procedural perceptual-motor learning in NF1 children. We found that NF1 children present higher connectivity in the cortico-striatal regions mapping onto the right angular gyrus compared to controls and a relationship between this hyperconnectivity and motor skills but not with procedural learning. The results are discussed in terms of abnormal connectivity of the angular gyrus in NF1 children, the absence of correlation between learning scores and this abnormal connectivity, and the heterogeneous performance of NF1 children at the end of learning (specific learning and retention).

The angular gyrus is located in the posterior part of the inferior parietal lobule. This area is involved in numerous functions, and it is considered a cross-modal hub where converging multisensory information is combined and integrated to comprehend and give sense to events, manipulate mental representations, solve familiar problems, and reorient attention to relevant information [37]. Numerous studies have evaluated the link between the angular gyrus and perceptual-motor sequential learning. Using gray matter density, volumes, or cortical thickness analyses, studies have shown structural plasticity in the angular gyrus when healthy adults learn new skills relative to spatial coordination, verbal storage, and creativity [38–40]. Moreover, functional MRI studies during SRTT in healthy adults have reported activations in the motor and premotor cortices [41–44], the parietal cortex [41–45], and the basal ganglia [41, 42, 44–46]. However, a recent neuroanatomical meta-analysis of neural correlates of learning with SRTT showed that if visual and motor parameters were correctly controlled, specific sequence learning yielded consistent activation only in the basal ganglia, across the striatum (anterior/mid-caudate nucleus and putamen), and in the globus pallidus [16]. Cerebellar and premotor regions appear to contribute to the aspects of the task not related to learning of the sequence itself: executive, working memory, or other attention-related functions for cerebellar regions and sensorimotor integration for premotor regions.

Based on the hypothesis of an alteration in procedural learning in neurodevelopmental disorders, we explored whether the difference in cortico-striatal connectivity could be linked with scores in a visuo-spatial sequence

learning task. This relationship was not found in our study. Firstly, at a behavioral level, NF1 children did not have significantly lower results in the different SRTT scores, suggesting no deficit in procedural learning of perceptual-motor sequences. Thus, the hyper-connectivity in the cortico-subcortical circuit in NF1 could be viewed as a compensatory mechanism allowing them to learn as well as controls but at the cost of increased connectivity. However, the absence of a relationship between the learning score and hyper-connectivity does not allow this hypothesis to be validated. In fact, hyperconnectivity in the cortico-subcortical circuit in NF1 seems to be a characteristic of patients with neurodevelopmental disorders presenting sensorimotor dysfunction. Cignetti *et al.* showed that intrinsic cortico-subcortical functional connectivity is affected in children with developmental coordination disorder (DCD), including abnormalities in the cortico-striatal connections mapping onto the posterior parietal cortex (angular gyrus and supramarginal gyrus), not present in developmental dyslexia [18]. Cerliani *et al.* also reported resting-state hyper-connectivity in the cortico-subcortical pathways targeting sensorimotor regions (both the cerebellum and the basal ganglia) in male subjects from 7 to 50 years with autism spectrum disorder (ASD) [47]. The strength of the interaction between networks was associated with age and autistic traits indexed by the Social Responsiveness Scale. The authors suggested that this association is compatible with the idea of a relationship between sensory abnormalities and repetitive behaviors in ASD patients. Motor skills were not reported in this study, but the results suggest that hyper-connectivity in the cortico-subcortical pathways is particularly associated with atypical sensorimotor behaviors, which are found in some NF1 children.

Several hypotheses can be made to explain the absence of a correlation between behavior and brain connectivity. Firstly, SRTT is a task exploring only a part of procedural memory involving visuo-spatial motor sequence learning in an early stage. It would be interesting to explore the long-term retention, consolidation, and automatization of SRTT and their relations with the hyperconnectivity in the cortico-subcortical pathways. Secondly, we selected NF1 patients without intellectual disability and ADHD in this study, which represents about 5 and 30% of NF1 children, respectively. This strict exclusion criterion allows motion-induced artifacts to be prevented in our analyses and focalization on the motor sequence learning process, excluding conditions which themselves contribute to the difficulties in learning but limit the generalization of our results to the whole NF1 population. However, the NF1 phenotype is quite heterogeneous, and great variability had been shown both in cognitive results and in brain characteristics [19]. In line with these results, it is interesting to note

that NF1 children presented a heterogeneous performance at the end of learning (see errors during blocks 4, 5, and 6 that correspond to specific learning and retention in [Supplementary data](#)), which could suggest that a subgroup of NF1 children present a learning deficit. Further studies with larger samples are required to explore this heterogeneity. Lastly, functional connectivity differences linked with procedural learning between NF1 children and typically developing children may be a dynamic process that could not be highlighted at rest but only when children were scanned while performing the task.

The level of motor skills does not seem to be the best candidate to predict the level of procedural learning. Indeed, our results failed to find a relationship between the learning scores and the level of motor skills using the total M-ABC score. The SRTT is a short learning task that assesses the first step of learning (fast learning) and not consolidation, long-term retention, and other cognitive and motor processes such as motor adaptation, visuo-spatial abilities [48], global coordination of the whole body, or manual dexterity that is needed in perceptual-motor skills already consolidated, assessed in the M-ABC. It is possible that the absence of correlation between these two scores comes from a discrepancy between the ability to improve motor skills (SRTT) and the ability to perform them (M-ABC). A source of heterogeneity, in our NF1 population, is that nine children met the criteria for DCD (particularly, M-ABC score < 5th percentile). Another source of heterogeneity is the possible presence of UBOs (abnormalities in myelination) appearing in 75% of children in the first two years of life and disappearing at the end of adolescence [49]. UBOs are considered a radiologic marker of demyelination. While some studies have found a correlation between thalamo-striatal UBOs and cognitive deficit (lower IQ and visuospatial performances) [50], most of them have failed or results have not been reproduced, making the real impact of UBOs on cognitive functions unclear. However, the impact of UBOs specifically on procedural learning had not been studied. As children with acquired brain lesions in the basal ganglia had altered sequence learning scores [14], we can question the impact of UBOs, which can be considered a marker of dynamic alteration of the brain microstructure in NF1 children. Unfortunately, in our functional MRI study, the impact of UBOs on cortico-striatal connectivity is not evaluable because of the small sample size (only six NF1 patients presented UBOs in the basal ganglia in our study).

## Conclusion

NF1 children present overconnectivity in the cortico-striatal connections mapping onto the right angular gyrus, linked to M-ABC scores but not with SRTT scores. These results reinforce the importance of considering

NF1 a neurodevelopmental disorder, given that the same pattern of results has been found in children with developmental coordination disorder. Such a modification of the cortico-striatal connectivity has been found in other neurodevelopmental disorders with atypical sensorimotor behaviors (e.g., ASD), with the hypothesis of a loss of GABAergic projection neurons within the striatum. Future studies using magnetic resonance spectroscopic and functional MRI examination during SRTT could improve our understanding of the involvement of the cortico-striatal circuit in procedural learning in neurodevelopmental disorders.

## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09428-y>.

**Additional file 1: Supplementary data.**

### Acknowledgements

We thank the children who participated in this study and their families, as well as all the DYSTACMAP team members who designed the research, included the children, and discussed the results. We also thank the technical platform for neuroimaging (ToNIC: Gros, H.; Vayssiere, N.). We thank the association "111 des arts" and "TREC" for their support.

### Authors' contributions

EB: neuroimaging analysis, statistical analysis, and co-writing of the paper. FN: neuroimaging analysis, statistical analysis (neuroimaging), and co-writing of the paper. PP: neuroimaging analysis, statistical analysis (neuroimaging), and co-writing of the paper. FC: neuroimaging analysis and statistical analysis (neuroimaging), and co-writing of the paper. MB: inclusion/recruitment, experimental assessment (SRTT), and experimental analysis (SRTT). SM: inclusion/recruitment and neuropsychological assessment. JT: statistical analysis (behavioral, correlation) and co-writing of the paper. YC: principal investigator, clinical assessment, and co-writing of the paper. The authors read and approved the final manuscript.

### Funding

This study was supported by the French National Research Agency (grant no. ANR-13-APPR-0010-01).

### Availability of data and materials

The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the local ethics committees (Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. We obtained written informed consent from the children and their parents.

#### Consent for publication

We obtained written informed consent for publication from the children and their parents.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>ToNIC, Toulouse Neuroimaging Center, University of Toulouse, Inserm, UPS, Toulouse, France. <sup>2</sup>Children's Hospital, Toulouse-Purpan University Hospital,

Toulouse, France. <sup>3</sup>Pediatric Neurology Unit, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, 330 av de Grande Bretagne-TSA, 31059 Toulouse, France. <sup>4</sup>CNRS, TIMC-IMAG, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France. <sup>5</sup>EuroMov Digital Health in Motion, Université Montpellier, IMT Mines Ales, Montpellier, France.

Received: 12 November 2021 Accepted: 22 February 2022

Published online: 01 March 2022

## References

- Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152A(2):327–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.33139>.
- Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65(7):1037–44.
- Vogel AC, Gutmann DH, Morris SM. Neurodevelopmental disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(11):1112–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dmcn.13526>.
- Nicolson RI, Fawcett AJ. Procedural learning difficulties: reuniting the developmental disorders? *Trends Neurosci*. 2007;30(4):135–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166236070000410>.
- Ullman MT. Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition*. 2004;92(1–2):231–70.
- Iannuzzi S, Albaret JM, Chignac C, Faure-Marie N, Barry I, Karsenty C, et al. Motor impairment in children with neurofibromatosis type 1: effect of the comorbidity with language disorders. *Brain Dev*. 2016;38(2):181–7.
- Nissen MJ, Bullemer P. Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cogn Psychol*. 1987;19(1):1–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0010028587900028>.
- Zimmerman M, Wessel MJ, Timmermann JE, Granström S, Gerloff C, Mautner VF, et al. Impairment of procedural learning and motor intracortical inhibition in neurofibromatosis type 1 patients. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1430–7.
- Wilson PH, Maruff P, Lum J. Procedural learning in children with developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci*. 2003;22(4–5):515–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167945703000691>.
- Lejeune C, Catale C, Willems S, Meulemans T. Intact procedural motor sequence learning in developmental coordination disorder. *Res Dev Disabil*. 2013;34(6):1974–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891422213001212>.
- Blais M, Baly C, Biotteau M, Albaret J-M, Chaix Y, Tallet J. Lack of motor inhibition as a marker of learning difficulties of bimanual coordination in teenagers with developmental coordination disorder. *Dev Neuropsychol*. 2017;42(3):207–19. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/87565641.2017.1306526>.
- Jackson GM, Jackson SR, Harrison J, Henderson L, Kennard C. Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia*. 1995;33(5):577–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/002839329500010Z>.
- Knopman D, Nissen MJ. Procedural learning is impaired in Huntington's disease: evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia*. 1991;29(3):245–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/002839329190085M>.
- Mayor-Dubois C, Maeder P, Zesiger P, Roulet-Perez E. Visuo-motor and cognitive procedural learning in children with basal ganglia pathology. *Neuropsychologia*. 2010;48(7):2009–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028393210001235>.
- Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC, Eickhoff SB. A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*. 2013;67:283–97. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.020>.
- Janacek K, Shattuck KF, Tagarelli KM, Lum JAG, Turkeltaub PE, Ullman MT. Sequence learning in the human brain: a functional neuroanatomical meta-analysis of serial reaction time studies. *Neuroimage*. 2020;207(May 2019):116387. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116387>.
- Doyon J, Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*. 2005;15(2):161–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095943880500036X>.
- Cignetti F, Nemmi F, Vaugoyeau M, Girard N, Albaret J-M, Chaix Y, et al. Intrinsic cortico-subcortical functional connectivity in developmental dyslexia and developmental coordination disorder. *Cereb Cortex Commun*. 2020;1(1):1–14.
- Baudou E, Nemmi F, Biotteau M, Maziero S, Assaiante C, Cignetti F, et al. Are morphological and structural MRI characteristics related to specific cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 (NF1) children? *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:89–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379820301446>.
- Nicita F, Di Biasi C, Sollaku S, Cecchini S, Salpietro V, Pittalis A, et al. Evaluation of the basal ganglia in neurofibromatosis type 1. *Child's Nerv Syst*. 2014;30(2):319–25.
- DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology*. 1995;195(3):721–4.
- Billiet T, Mädler B, D'Arco F, Peeters R, Deprez S, Plasschaert E, et al. Characterizing the microstructural basis of "unidentified bright objects" in neurofibromatosis type 1: a combined in vivo multicomponent T2 relaxation and multi-shell diffusion MRI analysis. *NeuroImage Clin*. 2014;4:649–58.
- Rietman AB, Oostenbrink R, Bongers S, Gaukema E, Van Abeelen S, Hendriksen JG, et al. Motor problems in children with neurofibromatosis type 1. *J Neurodev Disord*. 2017;9(1):1–10.
- Kwak Y, Peltier S, Bohnen NI, Müller MLT, Dayalu P, Seidler RD. Altered resting state cortico-striatal connectivity in mild to moderate stage Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci*. 2010;4(September):1–25.
- Dogan I, Eickhoff CR, Fox PT, Laird AR, Schulz JB, Eickhoff SB, et al. Functional connectivity modeling of consistent cortico-striatal degeneration in Huntington's disease. *NeuroImage Clin*. 2015;7:640–52. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.018>.
- Bo J, Lee CM, Kwak Y, Peltier SJ, Bernard JA, Buschkuhl M, et al. Lifespan differences in cortico-striatal resting state connectivity. *Brain Connect*. 2014;4(3):166–80.
- Tomson SN, Schreiner M, Narayan M, Rosser T, Enrique N, Alcino J, et al. HHS Public Access. 2016;36(11):4566–81.
- Nemmi F, Cignetti F, Assaiante C, Maziero S, Audic F, Péran P, et al. Discriminating between neurofibromatosis-1 and typically developing children by means of multimodal MRI and multivariate analyses. *Hum Brain Mapp*. 2019;24612. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.24612>.
- Soppelsa R. *Mabc-2 Batterie D'Evaluation Du Mouvement Chez L'Enfant - Seconde Edition*; 2016.
- Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988;45(5):575–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3128965>.
- Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage*. 2007;37(1):90–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811907003837>.
- Chai XJ, Castañón AN, Öngür D, Whitfield-Gabrieli S. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage*. 2012;59(2):1420–8. Available from: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/ptsd.pdf%0A> <https://www.apa.org/about/offices/directorates/guidelines/ptsd.pdf>.
- Chai XJ, Ofen N, Gabrieli S, Whitfield-Gabrieli S. Selective development of anticorrelated networks in the intrinsic functional organization of the human brain. *J Cogn Neurosci*. 2014;26(3):501–13. Available from: <https://direct.mit.edu/jocn/article/26/3/501-513/28083>.
- Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125–41. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/brain.2012.0073>.
- Choi EY, Yeo BTT, Buckner RL. The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2012;108(8):2242–63. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.00270.2012>.
- The jamovi project. 2021.
- Seghier ML. The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist*. 2013;19(1):43–61.
- Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Changes in grey matter induced by training. *Nature*. 2004;427(6972):311–2. <https://doi.org/10.1038/427311a>.

39. Mechelli A, Crinion JT, Noppeney U, O'Doherty J, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*. 2004;431(7010):757 Available from: <http://www.nature.com/articles/431757a>.
40. Carreiras M, Seghier ML, Baquero S, Estévez A, Lozano A, Devlin JT, et al. An anatomical signature for literacy. *Nature*. 2009;461(7266):983–6 Available from: <http://www.nature.com/articles/nature08461>.
41. Grafton ST, Hazeltine E, Ivry R. Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J Cogn Neurosci*. 1995;7(4):497–510.
42. Hazeltine E, Grafton ST, Ivry R. Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*. 1997;120(1):123–40.
43. Rauch SL, Whalen PJ, Savage CR, Curran T, Kendrick A, Brown HD, et al. Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*. 1997;5(2):124–32 Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:2%3C124::AID-HBM6%3E3.0.CO;2-5](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:2%3C124::AID-HBM6%3E3.0.CO;2-5).
44. Seidler RD, Purushotham A, Kim SG, Ugurbil K, Willingham D, Ashe J. Neural correlates of encoding and expression in implicit sequence learning. *Exp Brain Res*. 2005;165(1):114–24.
45. Doyon J, Owen AM, Petrides M, Sziklas V, Evans AC. Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci*. 1996;8(4):637–48 Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01249.x>.
46. Albouy G, Sterpenich V, Baeteau E, Vandewalle G, Desseilles M, Dang-Vu T, et al. Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron*. 2008;58(2):261–72.
47. Cerliani L, Mennes M, Thomas RM, DiMartino A, Thioux M, Keysers C. Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):767 Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2015.0101>.
48. Blais M, Jucla M, Maziero S, Albaret J-M, Chaix Y, Tallet J. Specific cues can improve procedural learning and retention in developmental coordination disorder and/or developmental dyslexia. *Front Hum Neurosci*. 2021;15(December):1–12 Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2021.744562/full>.
49. Salman MS, Hossain S, Gorun S, Alqublan L, Bunge M, Rozovsky K. Cerebellar radiological abnormalities in children with neurofibromatosis type 1: part 2 - a neuroimaging natural history study with clinical correlations. *Cerebellum Ataxias*. 2018;5(1):13 Available from: <https://cerebellumandataxias.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40673-018-0092-z>.
50. Chabernaud C, Sirinelli D, Barbier C, Cottier J-P, Sembely C, Giraudeau B, et al. Thalamo-striatal T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) correlate with cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 during childhood. *Dev Neuropsychol*. 2009;34(6):736–48 Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/87565640903265137>.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Nous montrons ici, au niveau comportemental et à l'échelle du groupe, une préservation des performances d'apprentissages procédural perceptivo-moteur chez les enfants NF1, tel que mesuré dans une tâche de SRTT classique, c'est-à-dire dans un stade précoce d'apprentissage, ne prenant pas en compte la consolidation et la rétention à long terme, alors même que ces enfants présentent des scores M-ABC altérés traduisant des difficultés en motricité pour 9 d'entre eux.

Par ailleurs, nous retrouvons au niveau cérébral, une connectivité atypique chez les enfants NF1 dans les réseaux cortico-striataux avec une hyperconnectivité avec le gyrus angulaire droit. Nous avons conforté ces résultats en faisant les analyses, non présentées dans ce travail, à partir d'autres atlas qui retrouvent aussi une hyperconnectivité entre striatum et gyrus angulaire. Le gyrus angulaire droit fait partie du cortex pariétal postérieur qui est impliqué dans des phases de consolidation, rétention de l'apprentissage de séquence motrice.

Cette hyperconnectivité corrèle avec les difficultés motrices évaluées au score M-ABC et des profils similaires sont retrouvés chez les enfants TDC de la même étude (DYSTAC-MAP) en faveur d'un lien entre cette hyperconnectivité de repos et les compétences motrices acquises (Cignetti et al., 2020). L'effectif de ce travail ne permettait malheureusement pas de faire d'analyse en sous-groupe patient NF1 avec TDC et patient NF1 non TDC

Les performances d'apprentissage à la tâche de SRTT ne rendent compte ni des compétences motrices, ni des atypies en connectivité dans notre étude, car probablement trop spécifique d'un stade précis de l'apprentissage.

Comme souvent observé dans la NF1, il existe une grande hétérogénéité dans les résultats à la tâche de SRTT entre les différents participants. L'analyse individuelle des résultats et l'impact des OBNI est abordé dans l'étude suivante.

---

## ÉTUDE 2 : IMPACT DES OBNIS DANS L'APPRENTISSAGE PROCEDURAL DE SEQUENCE MOTRICE DANS LA NF1

---

Ce travail en association avec le précédent, a fait l'objet d'une présentation affichée lors du congrès de la Société Française de Neurologie pédiatrique 2022 :

Baudou E, Nemmi F, Peran P, Cignetti F, Blais M, Maziero S, Tallet J, Chaix Y. Apprentissage procédural chez les enfants porteurs de Neurofibromatose de type 1 (NF1) : Étude en connectivité fonctionnelle de repos et rôle des Objets Brillants Non Identifiés (OBNI). Congrès de la Société Française de Neurologie pédiatrique. Février 2022.

### INTRODUCTION

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est l'une des maladies neurogénétiques autosomiques dominantes les plus courantes chez l'enfant, touchant entre 1 pour 2500 et 3000 individus (Evans et al., 2010). Environ la moitié des enfants NF1 présentent un trouble du développement des coordinations (TDC) (Iannuzzi et al., 2016) et des atypies dans la connectivité fonctionnelle des réseaux cortico-striataux similaires à celles retrouvées chez les enfants TDC ont été mises en évidence par notre équipe en lien avec les difficultés motrices globales évaluées au score M-ABC (Baudou et al., 2022). Les déficits d'apprentissage de séquence motrice évalué à la tâche de SRTT sont retrouvés inconstamment chez les enfants TDC dépendants probablement des conditions de réalisation de la tâche (Blais et al., 2021).

Les performances des patients NF1 se caractérisent par une grande hétérogénéité, quel que soit le domaine de compétence exploré. L'apprentissage de séquence motrice ne déroge pas à la règle avec des écarts types supérieurs chez les enfants NF1 par rapport aux sujets contrôles. Bien qu'à l'échelle du groupe, les apprentissages procéduraux de séquence motrice semblent préservés, à l'échelle individuelle certains enfants échouent dans l'apprentissage de la séquence répétée.

Plusieurs auteurs ont fait l'hypothèse que les objets brillants non identifiés (OBNIs) présents chez environ 70% des enfants NF1 (Sabol et al., 2011) soient en lien avec les troubles neurocognitifs également fréquemment observés dans cette pathologie. Ces anomalies de signal pondérées en T2 ou en FLAIR apparaissent après la première année de vie, se majorent jusqu'à 7 ans puis ont tendance à diminuer avec l'âge pour disparaître, pour la plupart, à l'adolescence (Calvez et al., 2020). Elles sont principalement localisées dans les régions impliquées dans les

apprentissages procéduraux : cervelet et ganglions de la base, mais aussi thalamus et tronc cérébral (Hyman et al., 2007; Kraut et al., 2004). Les études histopathologiques (DiPaolo et al., 1995), histologiques (López-Juárez et al., 2017) et d'imagerie (Billiet et al., 2014; Ferraz-Filho et al., 2012; Karlsgodt et al., 2012) suggèrent que les OBNI soient la résultante radiologique d'un trouble de la compaction de la myéline. Le lien entre OBNI et troubles cognitifs restent controversé dans la littérature. La présence d'OBNI a été initialement mise en lien avec des performances cognitives (QIT) inférieures chez les patients NF1, dans des échantillons de faibles effectifs (Feldmann et al., 2010; Joy et al., 1995) mais des études plus récentes sur un nombre plus important de patients n'ont pas retrouvé cette association (Goh et al., 2004; Hyman et al., 2007). Le nombre d'OBNI n'a quant à lui pas été mis en lien avec le niveau de performance cognitive (Hyman et al., 2007). Plusieurs travaux (Goh et al., 2004; Hyman et al., 2007) ont signalé la localisation des OBNI comme étant un critère plus sensible. Ainsi certains auteurs ont retrouvé des corrélations entre score de QI et présence d'OBNI thalamiques (Goh et al., 2004; Hyman et al., 2007; Moore et al., 1996) ou cérébelleux (Piscitelli et al., 2012). D'autres auteurs n'ont pas retrouvé de lien entre QI, fonction exécutive et localisation d'OBNI (Roy et al., 2015).

L'étude précédente n'a pas permis de mettre en évidence de particularité dans les réseaux fonctionnels cortico-striataux de repos en lien avec l'apprentissage spécifique d'une séquence répétée. Nous faisons l'hypothèse, ici, que la présence d'OBNI, témoins de troubles de la myélinisation, puissent être impliqués dans le déficit d'apprentissage de séquence motrice observé chez certains enfants NF1 et expliquer, au moins en partie, la variabilité observée dans le phénotype clinique.

## MATERIELS ET METHODES

---

### ***Participants :***

L'échantillon de patients est le même que dans l'étude 1 : 17 enfants NF1 et 18 sujets contrôles appareillés en âge et sexe.

### ***Données comportementales:***

Les résultats de la tâche de SRTT décrite dans l'étude 1 ont été analysées.

### ***Données d'imagerie:***

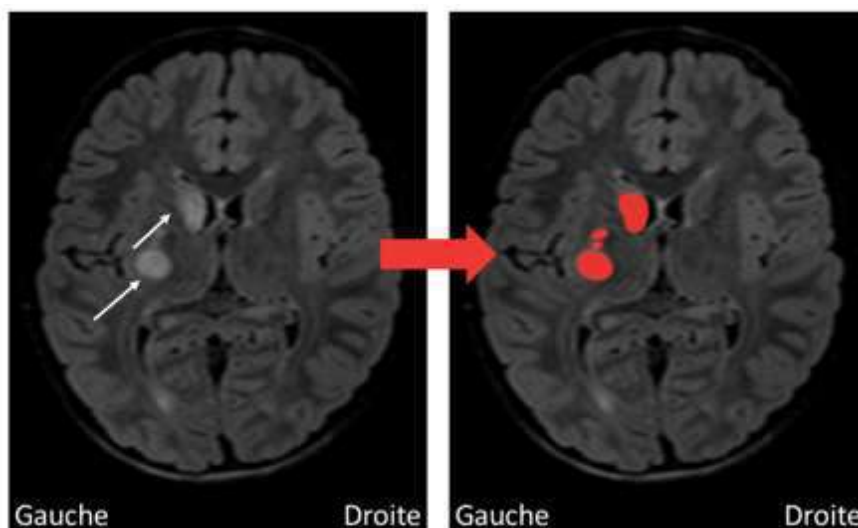
La séquence FLAIR a été utilisé. Cette séquence est basée sur la technique d'inversion-récupération. Le signal provenant du liquide céphalo-rachidien (LCR) est supprimé et un long temps d'écho est utilisé afin de donner à cette séquence une forte pondération T2. Les pathologies de la substance blanche et les OBNI apparaissent ainsi hyperintenses.

#### *Acquisition des données IRM:*

Les données d'imagerie ont été acquises sur une IRM Philips Achieva 3.0 T avec pour paramètres: TR/TE = 3,054/50, FOV 240 mm, in-plane resolution =  $1 \times 0.1$  mm, slice thickness = 2 mm, matrix =  $240 \times 240$ .

#### *Analyse des données IRM :*

Les OBNI ont été segmenté manuellement sur le logiciel MRIcron pour chaque patient par deux observateurs indépendants, Federico Nemmi et Eloïse Baudou. Les données ont ensuite été comparées et discutées afin d'arriver à un consensus. La présence d'OBNI (OBNI+ ou OBNI-), leur localisation et le volume total des OBNI (en nombre de voxel) ont été rapportés.



**Figure 1:** Segmentation des OBNI sur les séquences FLAIR en coupe axiale: Exemple d'hypersignaux striataux gauches

#### *Analyses statistiques:*

Le logiciel JAMOVI a été utilisé pour les analyses statistiques. Des tests non-paramétriques ont été utilisés du fait des petits effectifs dans les groupes NF1 OBNI+ et NF1 OBNI-.

Des comparaisons de groupes par test de Kruskal Wallis ont été réalisées entre le groupe NF1 avec et sans OBNI et les enfants contrôles au développement typique pour les données démographiques et les scores M-ABC associées au test post-hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner lorsque des résultats significatifs ont été obtenus.

Concernant la tâche de SRTT, dans chaque groupe des tests de Friedman (ANOVA à mesures répétées) ont été effectués pour les temps de réaction et nombre d'erreurs pour les blocs de B1 à B4 (apprentissage général) et des tests de Wilcoxon pour échantillons appariés entre les blocs B4 à B5 (apprentissage spécifique) et B5 à B6 (rétention).



## RESULTATS

---

### ***OBNI : présence, localisation, volume***

Parmi les 17 patients du groupe NF1, 10 présentaient au moins un OBNI (59%), et 7 n'en avaient aucun (41%). Les OBNI étaient localisés dans le cervelet (n=6), dans le striatum (n=5), le thalamus (n=4), l'hippocampe (n= 3) ou le tronc cérébral (n=1). Les localisations étaient multisites dans la plupart des cas (n=9). Le volume total moyen était de 4303 voxels et variait de 464 à 14164 voxels. Les données individuelles pour chaque patient sont rapportées dans le tableau 2.

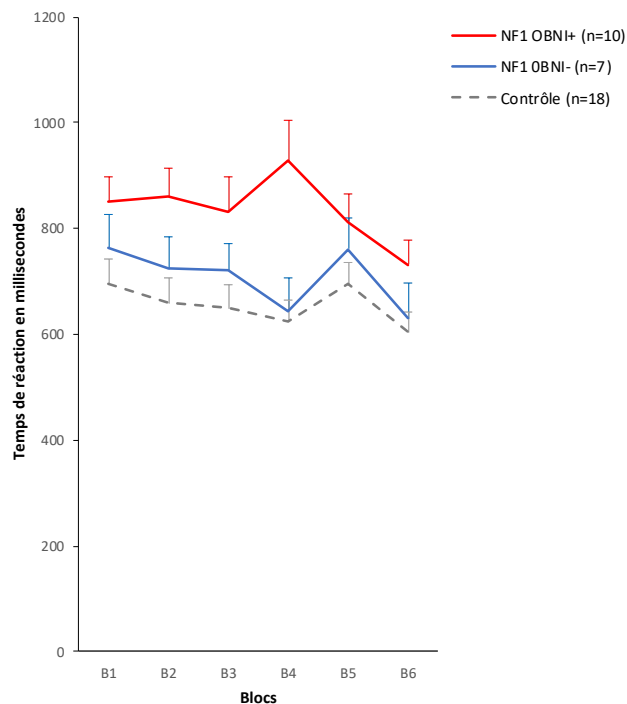
### ***Caractéristiques des enfants NF1 OBNI+ et OBNI-***

Les 10 enfants porteurs d'une NF1 OBNI+ étaient comparables aux 7 enfants NF1 OBNI- et aux enfants du groupe contrôle concernant l'âge (âges moyens respectifs 116 mois +/-24 ; 117+/-14 et 121+/-14,65 ; p=0,450) et le sexe (sexe ratios respectifs 0,4 ; 0,43 et 0,55 ; p=0,699).

Les performances en motricité évaluée à l'échelle M-ABC retrouvait des scores significativement inférieurs chez les groupes NF1 versus le groupe contrôle (p<0,007 entre groupe NF1OBNI+ et OBNI- et contrôles), mais pas de différence significative entre les patients NF1 OBNI+ et OBNI-. Le groupe NF1 OBNI+ obtenait en moyenne un score total au M-ABC de 15,9 +/-25 ; le groupe NF1 OBNI- 16,3 +/-8,94 et le groupe contrôle 50,51+/-26,35.

### ***Apprentissage de séquence motrice : analyse par groupe***

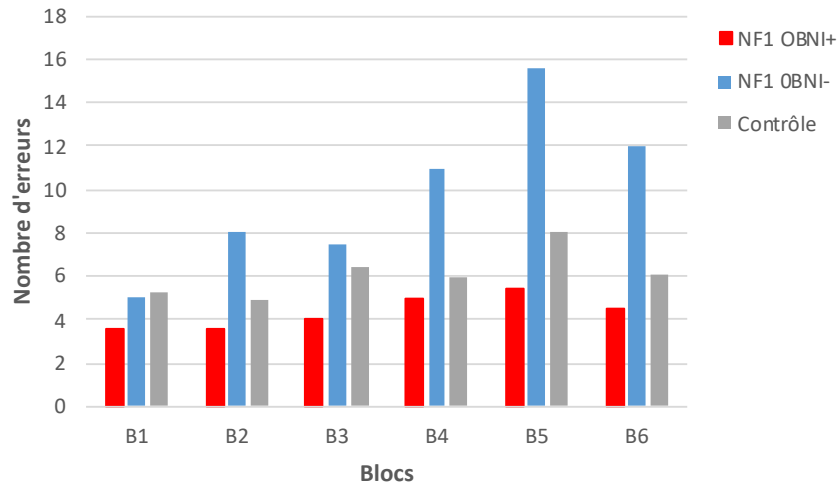
Les temps de réactions moyen par bloc pour chaque groupe NF1 OBNI+ et OBNI- et contrôles sont rapportés dans la figure 2. L'augmentation des temps de réaction observée lors de l'introduction de la séquence aléatoire (Bloc 5) dans les groupes contrôles et NF1 OBNI-, traduisant l'apprentissage spécifique de la séquence, n'est pas observée chez les patients NF1 OBNI+.



**Figure 2 :** Performances à la tâche de SRTT chez les patients NF1 OBNI+ (en rouge), OBNI- (en bleu) et les sujets contrôles. Les barres verticales représentent la variabilité interindividuelle (erreur standard).

Les temps de réaction diminuaient significativement entre B1 et B4 uniquement dans le groupe contrôle ( $p=0,009$ ) traduisant un apprentissage général de la tâche. Une augmentation des temps de réaction lors du bloc randomisé était mise en évidence dans le groupe contrôle ( $p=0,005$ ) et dans le groupe NF1 OBNI- ( $p=0,031$ ). Enfin une diminution des temps de réaction lors de la réintroduction de la séquence répétée était observée dans le groupe contrôle ( $p=0,001$ ) et NF1 OBNI- ( $p=0,031$ ) mais n'était pas significative dans le groupe NF1 OBNI+ ( $p=0,064$ ).

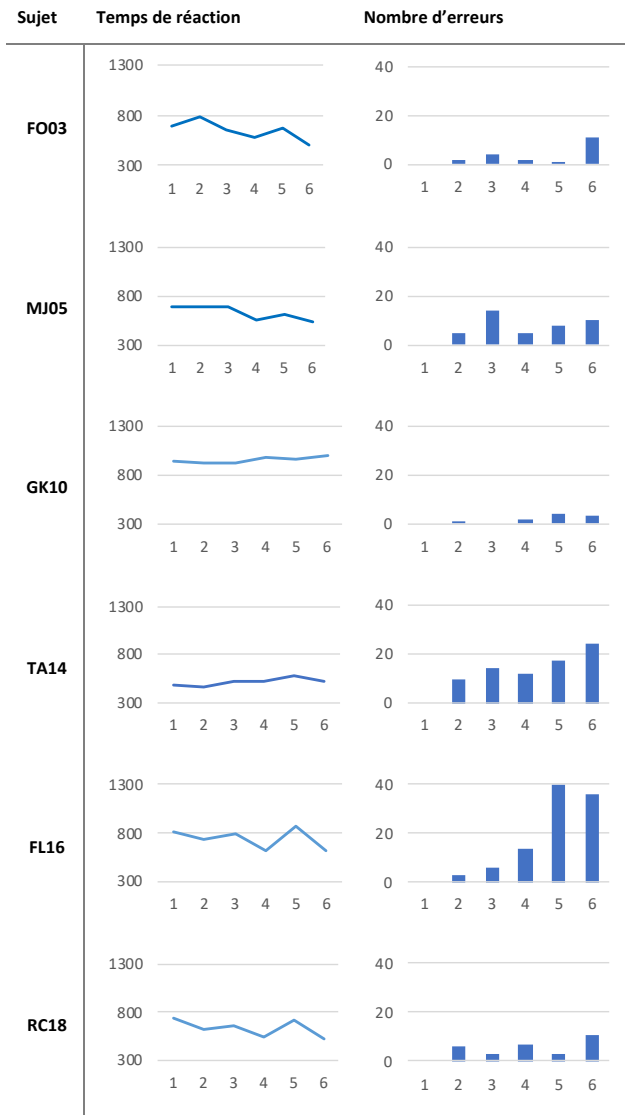
Le nombre d'erreurs moyen par bloc pour chaque groupe NF1 OBNI+ et OBNI- et contrôles sont rapportés dans la figure 3. Aucun test ne retrouvait de résultats significatifs quel que soit le groupe. Une augmentation du nombre d'erreurs dans le bloc B5 randomisé était noté dans les 3 groupes, bien que moins marquée dans le groupe NF1 OBNI+.



**Figure 3 :** Nombre d'erreurs à la tâche de SRTT chez les patients NF1 OBNI+ (en rouge), OBNI- (en bleu) et les sujets contrôles.

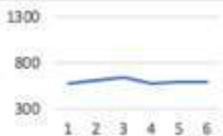

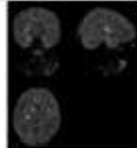


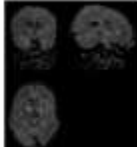


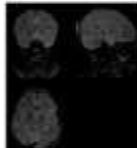


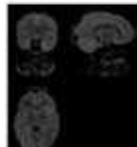


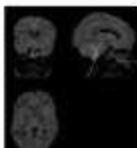


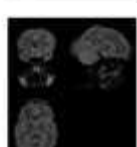


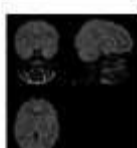


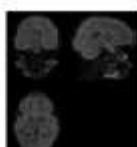


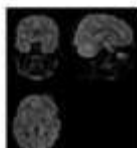


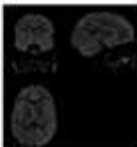
#### ***Apprentissage de séquence motrice : analyse individuelle***

Les données individuelles neuropsychologiques sont rapportées dans le tableau 1 pour les patients du groupe NF1 OBNI- et dans le tableau 2 associées aux données d'imagerie pour les patients du groupe NF1 OBNI+. Huit patients NF1 ne présentaient pas un apprentissage de séquence caractérisé à la fois par un score d'apprentissage spécifique de séquence positif et un score de rétention négatif, un dans le groupe NF1 OBNI- et sept dans le groupe NF1 OBNI+.

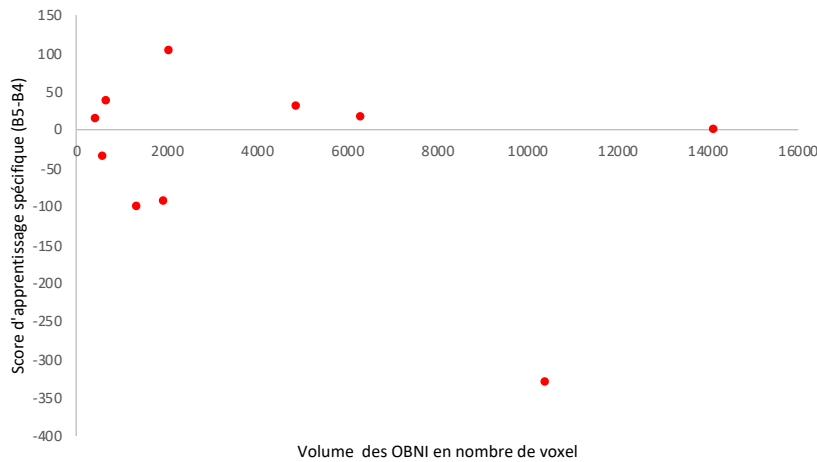


**Tableau 1 :** Courbes individuelle d'apprentissage chez les patients du groupe NF1 OBNI-. Les courbes des patients FO03, MJ05, TA13, FL16 et RC18 montrent une augmentation des temps de réaction en B5 associée à une diminution des temps de réaction en B6 caractéristique de l'apprentissage de la séquence spécifique. Les temps de réaction chez le patient GK10 ne sont pas influencés par l'introduction de la séquence, mais il fait un nombre d'erreurs plus important.

**Tableau 2 :** Courbes individuelle d'apprentissage chez les patients du groupe NF1 OBNI+. Seules les courbes des patients CN07 et DT24 tendent vers un apprentissage de la séquence spécifique.

Sujet	Temps de réaction	Nombre d'erreurs	Imagerie FLAIR	Localisation des OBNis	Volume des OBNis en nombre de voxel
PA01				Striatum Hippocampe Latéralisation gauche	6333
TM02				Striatum Thalamus	14164
VL06				Cervelet Hippocampes	703
CN07				Striatum droit Cervelet	2074
PD11				Tronc cérébral Cervelet	10451
SS13				Hippocampes Cervelet	617
IN15				Striatum Thalamus	1950
DM17				Thalamus droit	1368
LL21				Cervelet Striatum	4894
DT24				Cervelet Thalamus	476

Ni la localisation des OBNI, ni leur volume (figure 4) (une fois l'outlier PD11 éliminé) n'étaient prédictifs d'un défaut d'apprentissage spécifique de la séquence.



**Figure 4 :** Relation entre score d'apprentissage et volume des OBNI.

## DISCUSSION

Nos résultats, bien que très préliminaires, car portant sur un petit effectif, suggèrent que la présence d'OBNI soit lié à un moindre apprentissage spécifique de séquence chez les enfants NF1 âgé de 8 à 12 ans sans déficience intellectuelle et sans trouble déficitaire de l'attention.

La localisation au niveau du striatum ne semble pas un élément déterminant, rejoignant les conclusions de notre première étude sur l'absence d'atypies dans les réseaux cortico-striataux en lien avec l'apprentissage de séquence dans la même population. La tâche de SRTT explore la composante précoce des apprentissage procéduraux perceptivo-moteurs, qui est sous-tendue non seulement par les réseaux cortico-striataux mais également par le cervelet (Baetens et al., 2020b; Doyon et al., 2003; Torriero et al., 2007). Dans notre population d'enfants avec OBNI, tous présentaient au moins une localisation striatale, cérébelleuse ou thalamique, impliquée dans les boucles motrices.

Le volume des OBNI ne semblent pas influencer n'ont plus le degré d'atteinte. Cependant l'hétérogénéité d'âge de notre population a pu jouer un rôle dans ces résultats. En effet, le nombre d'OBNI connaît un pic vers l'âge de 7 ans (Calvez et al., 2020) puis une décroissance progressive. Il est possible que les enfants plus âgés dans notre étude aient présenté moins d'OBNI que les plus jeunes du fait de leur évolution naturelle.

L'hypothèse sous-jacente était celle du rôle des processus de myélinisation dans les mécanismes d'apprentissage procéduraux perceptivo-moteur. La présence d'OBNI traduit des troubles de la compaction de la myéline qui représentent la partie visible de troubles de la diffusion plus diffus Ferraz-Filho et al., 2012). La myélinisation joue un rôle dans les apprentissages (Mc Kenzie et

al., 2014) suggérant qu'une altération de la qualité de la myélinisation puisse être à l'origine d'un déficit d'apprentissage de séquence motrice.

Enfin, les enfants NF1 avec ou sans OBNI présentaient des habiletés motrices, résultantes de l'apprentissage moteur complet, similaires. Ceci implique, que, si la présence d'OBNI affecte le mécanisme princeps d'apprentissage de séquence motrice, d'autres mécanismes viennent perturber l'apprentissage procédural perceptivo-moteur dans sa globalité chez les enfants NF1. Ces résultats, très préliminaires, doivent être reproduit sur de plus larges effectifs pour être contributifs. L'analyse complémentaire des paramètres de diffusion pourrait permettre une approche plus fine des troubles de la myélinisation sous-jacente. L'analyse longitudinale des performances à la tâche de SRTT d'enfants NF1 avec et sans OBNI pourraient également apporter un éclairage sur les liens qui existent entre OBNI et apprentissage spécifique de séquence.

#### SYNTHESE ET TRANSITION

---

Ainsi, nous avons montré que si, à l'échelle du groupe l'apprentissage de séquence motrice semble préservé chez les enfants NF1, une grande variabilité individuelle existe avec une altération de l'apprentissage spécifique chez presque la moitié des enfants (8/17).

L'impact de la présence d'OBNI, et plus largement de la présence de perturbations des processus de myélinisation, non seulement dans les régions striatales mais dans les régions cérébello-thalamo-striatales sur les phases précoces d'apprentissage de séquence perceptivo-motrice est à confirmer sur des études ultérieures.

Les réseaux fonctionnels cortico-striataux qui sous-tendent les apprentissages perceptivo-moteurs présentent les mêmes atypies chez les enfants NF1 et TDC en lien avec les compétences motrices globales, mais pas avec l'apprentissage spécifique de séquence.

Nous avons initialement considéré que l'enfant porteur de NF1 naissait avec un bagage génétique dont allaient principalement dépendre ses apprentissages procéduraux perceptivo-moteurs et que ces derniers seraient modulés par son environnement. La question de l'implication des processus de myélinisation tout au long de l'enfance dans l'apprentissage de séquence, soulevée par les différences d'apprentissage observées chez les enfants avec ou sans OBNI vient apporter une composante dynamique à notre réflexion.

## PARTIE 2 : APPRENTISSAGES PROCEDURAUX PERCEPTIVO-MOTEURS ET TUMEURS DE LA FOSSE POSTERIEURE (TFP) PEDIATRIQUES

---

Ce travail de thèse s’inscrit dans un protocole de recherche de plus grande envergure visant à évaluer l’impact de la radiothérapie sur les différents systèmes mnésiques dont l’acronyme est « IMPALA » pour Imaging Memory of Pediatric posterior fossa tumor in AdoLescent and young, dont le promoteur est l’Inserm et l’investigatrice principale le Pr Anne Laprie, oncologue-radiothérapeute spécialisée en pédiatrie. Plus largement, ce protocole s’inscrit lui-même dans le projet national Mr ROBOT pour Multi-Regional Research On Brain – Optimized Therapy) porté par l’Institut National du Cancer (INCA) regroupant plusieurs études sur la thématique « Cognition et cancer chez l’enfant », financé par le Programme d’Actions Intégrées de Recherche (PAIR) en cancérologie pédiatrique et porté par les Dr Christelle Dufour et Jacques Grill.

Cette deuxième partie comportera trois temps. Le premier consistera en la présentation du protocole de l’étude IMPALA afin de développer la méthodologie choisie pour répondre à la question de l’impact de l’irradiation cérébrale sur les fonctions mnésiques. Les deux suivants consisteront en la présentation des résultats de l’étude IMPALA concernant les données comportementales d’apprentissages procéduraux et l’étude de leurs substrats neuronaux en imagerie fonctionnelle de repos.

---

### PROTOCOLE D’ETUDE : ETUDE PROSPECTIVE DE COMPORTEMENT ET D’IMAGERIE EXPLORANT L’IMPACT A LONG TERME SUR LA MEMOIRE DE LA RADIOTHERAPIE ADMINISTREE POUR UNE TUMEUR CEREBRALE DANS L’ENFANCE ET L’ADOLESCENCE.

---

Ce travail fait l’objet d’une publication :

Baudou E, Pariente J, Péran P, Tensaouti F, Pollidoro L, Meline D, Ducassou A, Gros-Dagnac H, Arribarat G, Desirat JP, Bertozzi AI, Gambart M, Larrieu-Ciron D, Barbolosi D, Muracciole X, Lemesle B, Sevely A, Roques M, Cazaux M, Tallet J, Danna J, Chaix Y, Laprie A. A prospective behavioral and imaging study exploring the impact on long-term memory of radiotherapy delivered for a brain tumor in childhood and adolescence. Clin Transl Radiat Oncol. 2021 Nov 7;33:7-14. doi: 10.1016/j.ctro.2021.10.006. PMID: 34988299; PMCID: PMC8703178.



## INTRODUCTION

L'étude IMPALA a pour objectif d'étudier les conséquences au long cours sur les différents systèmes mnésiques de l'irradiation cérébrale reçue lors du traitement d'une TFP pédiatrique. Afin d'individualiser au mieux l'effet propre de l'irradiation, les participants ayant été traités par radiothérapie sont comparés à des participants ayant également présenté une TFP pédiatrique opérés mais non irradiés et un groupe de participants contrôles indemnes de tout antécédent neurologique ou psychiatrique. Les doses d'irradiations aux différentes structures impliquées dans la mémoire sont relevées à partir des plans d'irradiation initiaux.

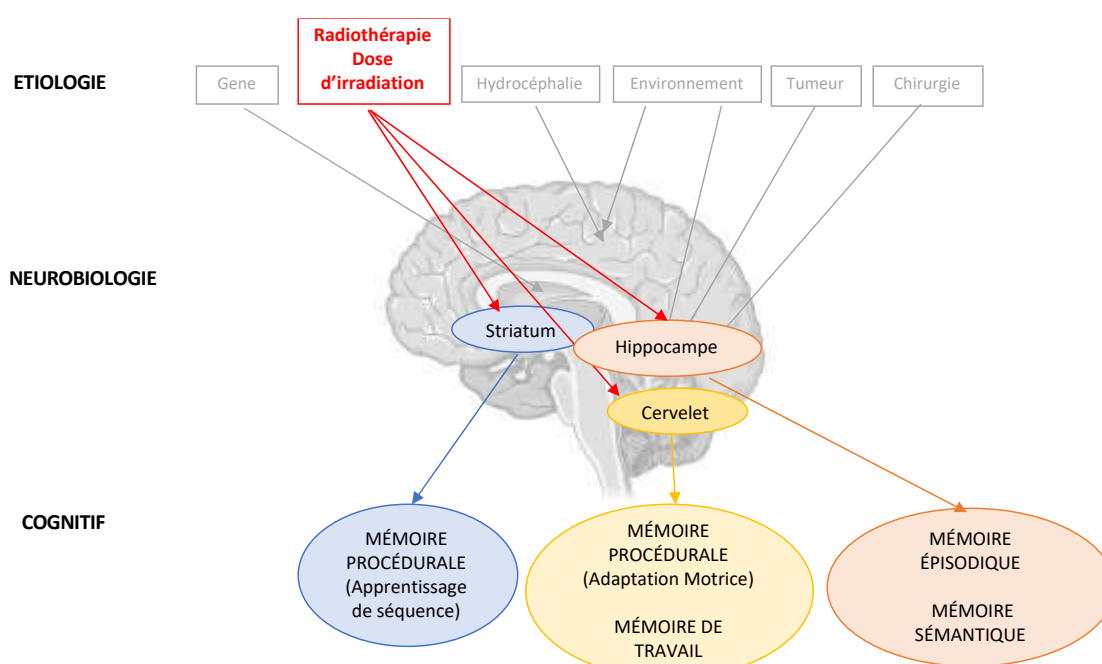


Figure 22: Modèle de Frith appliqué à la mémoire dans les TFP

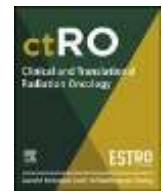
Régions cérébrales impliquées dans les différents systèmes mnésiques. Inspiré du modèle de U. Frith, 1991. Le striatum et les réseaux cortico-striataux sont impliqués dans la mémoire procédurale (apprentissage de séquence), l'hippocampe et les réseaux hippocampiques sont impliqués dans la mémoire déclarative sémantique, antérograde et épisodique et le cervelet et les réseaux cortico-cérébelleux sont impliqués dans la mémoire de travail et la mémoire procédurale (adaptation motrice).

Une batterie de tests neuropsychologiques évaluant les différents systèmes mnésiques est réalisée chez l'ensemble des participants, ainsi qu'une IRM multimodale permettant une analyse de différents paramètres d'imagerie macrostructurel (3DT1), microstructurel (DTI), vasculaire (pCASL), métabolique (spectroscopie du cervelet et des hippocampes) et fonctionnel (IRM resting-state).



Contents lists available at ScienceDirect

# Clinical and Translational Radiation Oncology

journal homepage: [www.sciencedirect.com/journal/clinical-and-translational-radiation-oncology](http://www.sciencedirect.com/journal/clinical-and-translational-radiation-oncology)

## A prospective behavioral and imaging study exploring the impact on long-term memory of radiotherapy delivered for a brain tumor in childhood and adolescence

Eloïse Baudou<sup>a,b</sup>, Jérémie Pariente<sup>a,c,1</sup>, Patrice Péran<sup>a,1</sup>, Fatima Tensaouti<sup>a,d</sup>, Lisa Pollidoro<sup>a</sup>, Déborah Meligne<sup>a</sup>, Anne Ducassou<sup>d</sup>, Hélène Gros-Dagnac<sup>a</sup>, Germain Arribarat<sup>a</sup>, Jean-Pierre Desirat<sup>a</sup>, Anne-Isabelle Bertozzi<sup>e</sup>, Marion Gambart<sup>e</sup>, Delphine Larrieu-Ciron<sup>c</sup>, Dominique Barbolosi<sup>f</sup>, Xavier Muracciole<sup>f</sup>, Béatrice Lemesle<sup>c</sup>, Annick Sevely<sup>g</sup>, Margaux Roques<sup>a,g</sup>, Mathilde Cazaux<sup>a</sup>, Jessica Tallet<sup>a</sup>, Jeremy Danna<sup>h</sup>, Yves Chaix<sup>a,b,2</sup>, Anne Laprie<sup>a,d,2,\*</sup>

<sup>a</sup> Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC), INSERM-University of Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France

<sup>b</sup> Pediatric Neurology Department, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>c</sup> Neurology Department, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>d</sup> Radiation Oncology Department, Institut Claudius Regaud- Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, Toulouse, France

<sup>e</sup> Pediatric Oncology Department, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>f</sup> SMARTc Unit, Center for Research on Cancer of Marseille (CRGM), Inserm UMR 1068, CNRS UMR 7258, Aix-Marseille University U105, Marseille, France

<sup>g</sup> Radiology Department, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

<sup>h</sup> Aix Marseille Univ, CNRS, LNC, Marseille, France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Memory  
Posterior fossa brain tumor  
Magnetic resonance imaging  
Spectroscopy  
Radiotherapy

### ABSTRACT

**Background:** Posterior fossa tumors represent two thirds of brain tumors in children. Although progress in treatment has improved survival rates over the past few years, long-term memory impairments in survivors are frequent and have an impact on academic achievement. The hippocampi, cerebellum and cerebellar-cortical networks play a role in several memory systems. They are affected not only by the location of the tumor itself and its surgical removal, but also by the supratentorial effects of complementary treatments, particularly radiotherapy. The IMPALA study will investigate the impact of irradiation doses on brain structures involved in memory, especially the hippocampi and cerebellum.

**Methods/design:** In this single-center prospective behavioral and neuro-imaging study, 90 participants will be enrolled in three groups. The first two groups will include patients who underwent surgery for a posterior fossa brain tumor in childhood, who are considered to be cured, and who completed treatment at least 5 years earlier, either with radiotherapy (aggressive brain tumor; Group 1) or without (low-grade brain tumor; Group 2). Group 3 will include control participants matched with Group 1 for age, sex, and handedness. All participants will perform an extensive battery of neuropsychological tests, including an assessment of the main memory systems, and undergo multimodal 3 T MRI. The irradiation dose to the different brain structures involved in memory will be collected from the initial radiotherapy dosimetry.

**Discussion:** This study will provide long-term neuropsychological data about four different memory systems (working memory, episodic memory, semantic memory, and procedural memory) and the cognitive functions (attention, language, executive functions) that can interfere with them, in order to better characterize memory

**Abbreviations:** pCASL, pseudocontinuous arterial spin labeling; 3DT1, T1-weighted imaging; CMS, Children's Memory Scale; DFA, discriminating factor analysis; DTI, diffusion tensor imaging; IQ, intellectual quotient; MEM-III, Wechsler Memory Scale; NTCP, normal tissue complication probability; PFT, posterior fossa tumor; rs-fMRI, resting-state functional magnetic resonance imaging; SRTT, serial reaction time task; TCP, tumor control probability; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; WISC, Wechsler Intelligence Scale for Children.

\* Corresponding author at: Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC), INSERM-University of Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France.

E-mail address: [Laprie.anne@iuct-oncopole.fr](mailto:Laprie.anne@iuct-oncopole.fr) (A. Laprie).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

<sup>2</sup> These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.10.006>

Received 23 June 2021; Received in revised form 20 October 2021; Accepted 23 October 2021

Available online 7 November 2021

2405-6308/© 2021 The Author(s). Published by Elsevier B.V. on behalf of European Society for Radiotherapy and Oncology. This is an open access article under

the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

deficits among the survivors of brain tumors. We will investigate the correlations between neuropsychological and neuroimaging data on the structural (3DT1), microstructural (DTI), functional (rs-fMRI), vascular (ASL) and metabolic (spectroscopy) impact of the tumor and irradiation dose. This study will thus inform the setting of dose constraints to spare regions linked to the development of cognitive and memory functions.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT04324450, registered March 27, 2020, updated January 25th, 2021. Retrospectively registered, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324450>.

## Background

Two thirds of central nervous system tumors, the most common solid neoplasm in children, occur in the posterior fossa. The most frequent posterior fossa tumors (PFTs) are medulloblastomas (40%), astrocytomas (30%), and ependymomas (10%). Their treatment depends on the histological type of the tumor: surgery only for astrocytomas, surgery and focal radiotherapy for ependymomas, and a combination of surgery, craniospinal radiotherapy and chemotherapy for medulloblastomas, depending on risk factors and age.

Research has focused on the long-term neuropsychological consequences of the management of PFTs, pointing to radiation therapy as a risk factor for cognitive impairment. Studies have mainly involved the assessment of general cognitive function (e.g. intellectual quotient, IQ) [1] and, more rarely, core cognitive functions, such as processing speed, attention, memory, and executive functions [2]. Few have so far focused on the memory systems impacted by PFT treatment [3–5].

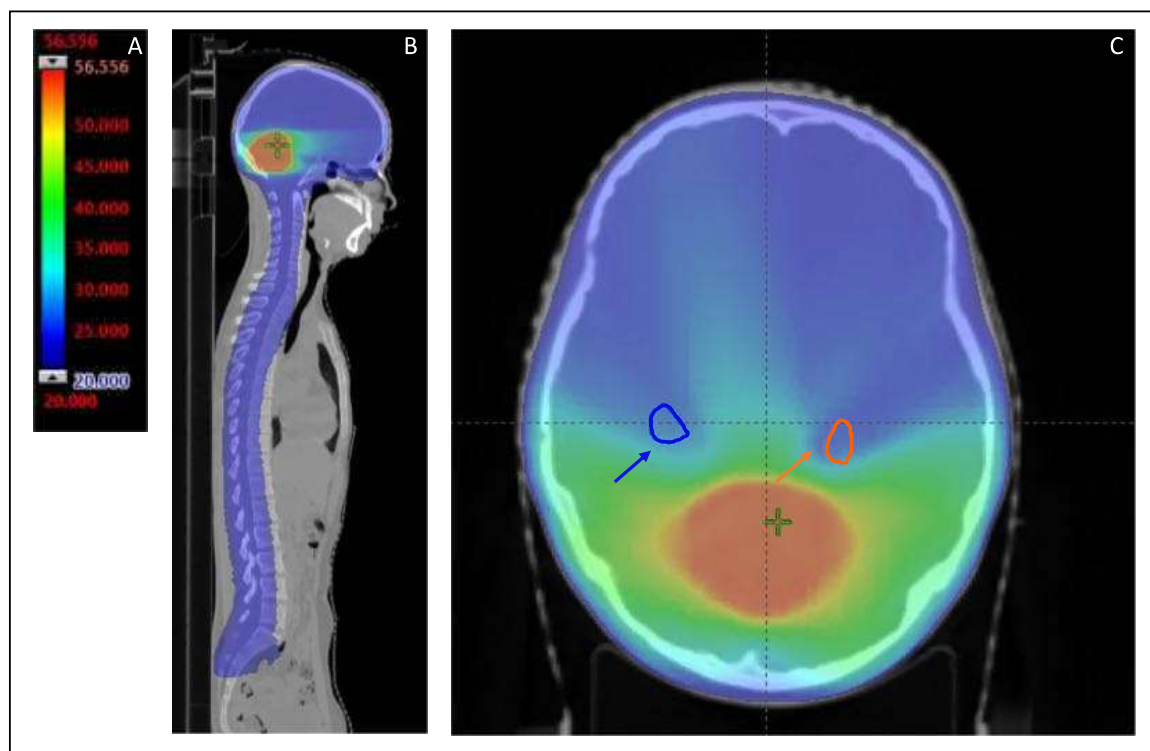
The cerebellum plays a central role in working memory and procedural memory, both of which are involved in motor [6] and cognitive learning, as it allows for the automation and procedural retention required in reading (automation of grapheme–phoneme conversion) and arithmetic (mental calculation) [7]. Whereas there is a growing body of literature on the impact of a PFT and its irradiation on working memory

[8,9], very few studies have looked at the procedural memory system [10,11].

Supratentorial structures involved in declarative memory, such as the mediotemporal lobe and hippocampi, are either partially (lower part, owing to proximity to target volume or tumor bed for boost radiotherapy) or fully (craniospinal irradiation for medulloblastomas) irradiated (Fig. 1).

In radiotherapy, a tumor control probability (TCP) and a normal tissue complication probability (NTCP) are calculated for each tumor. NTCP levels are well established in adults and children for the chiasma and inner ear. The impact of radiotherapy on brain structures [12] and on brain volumes has been reported in several studies, with reductions in whole-brain gray matter [13], cerebellar [14,15] or hippocampal volumes [16] correlated with the irradiation dose and with neuropsychological outcomes. However, despite extensive literature linking hippocampal irradiation to cognitive impairment and recommendations for avoiding hippocampal disease, there are no clearly established NTCP levels for the hippocampus and cerebellum in children [17–19].

Progress in external radiotherapy, in the shape of intensity-modulated radiotherapy and, within the near future, intensity-modulated proton therapy, will increase the possibility of saving normal tissue near the tumor irradiation bed, providing the dose constraints are known, thereby limiting the functional impact on learning



**Fig. 1.** Patient treated with postoperative prophylactic craniospinal irradiation, followed by a boost to the tumor bed for a medulloblastoma. A: dose range; B: sagittal view of the dose distribution; C: axial view of the dose distribution. The cerebellum and left and right hippocampi were delineated on the coregistered pre-radiotherapy MRI. The hippocampi are visible on the axial slice (C: left hippocampus outlined in orange, right hippocampus outlined in blue). The healthy cerebellum and both hippocampi received a full dose of craniospinal irradiation, and an additional diffuse dose delivered by the boost.

and memory outcomes (see Figs. 2 and 3).

The IMPALA (Imaging Memory after Pediatric cancer in Children, AdoLescents and Young Adults) study is designed to improve current understanding of the long-term structural, microstructural, functional, vascular and metabolic impact of radiotherapy, especially in cerebellar and hippocampal regions, and its behavioral impact on the different memory systems, by adopting a multimodal MRI approach and administering an extensive battery of memory tests.

**Methods**

*Study objectives*

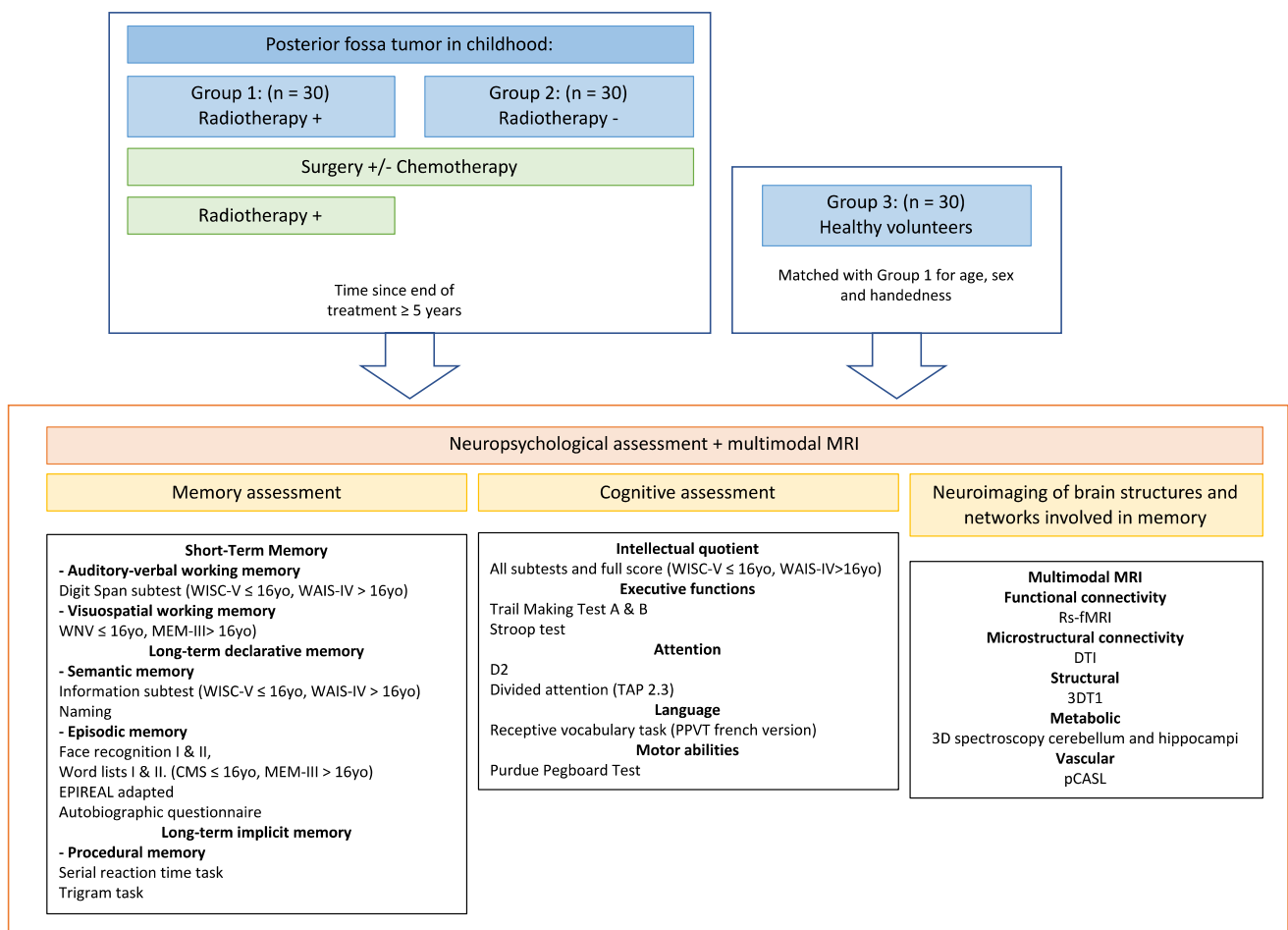
The primary objective is to explore the impact of irradiation on declarative episodic memory and its neuronal substrate, depending on the radiation dose to the episodic memory structures (mediotemporal lobes and hippocampi), in patients cured of PFTs who underwent radiotherapy, comparing them with cured patients who underwent surgery and/or chemotherapy but no irradiation and with typically developing children (control group) matched for sex, age and handedness. Our hypothesis is that irradiation of the mediotemporal lobes and hippocampi may modify their structure and connectivity, and have an impact on the development of declarative episodic memory.

Secondary objectives are as follows:

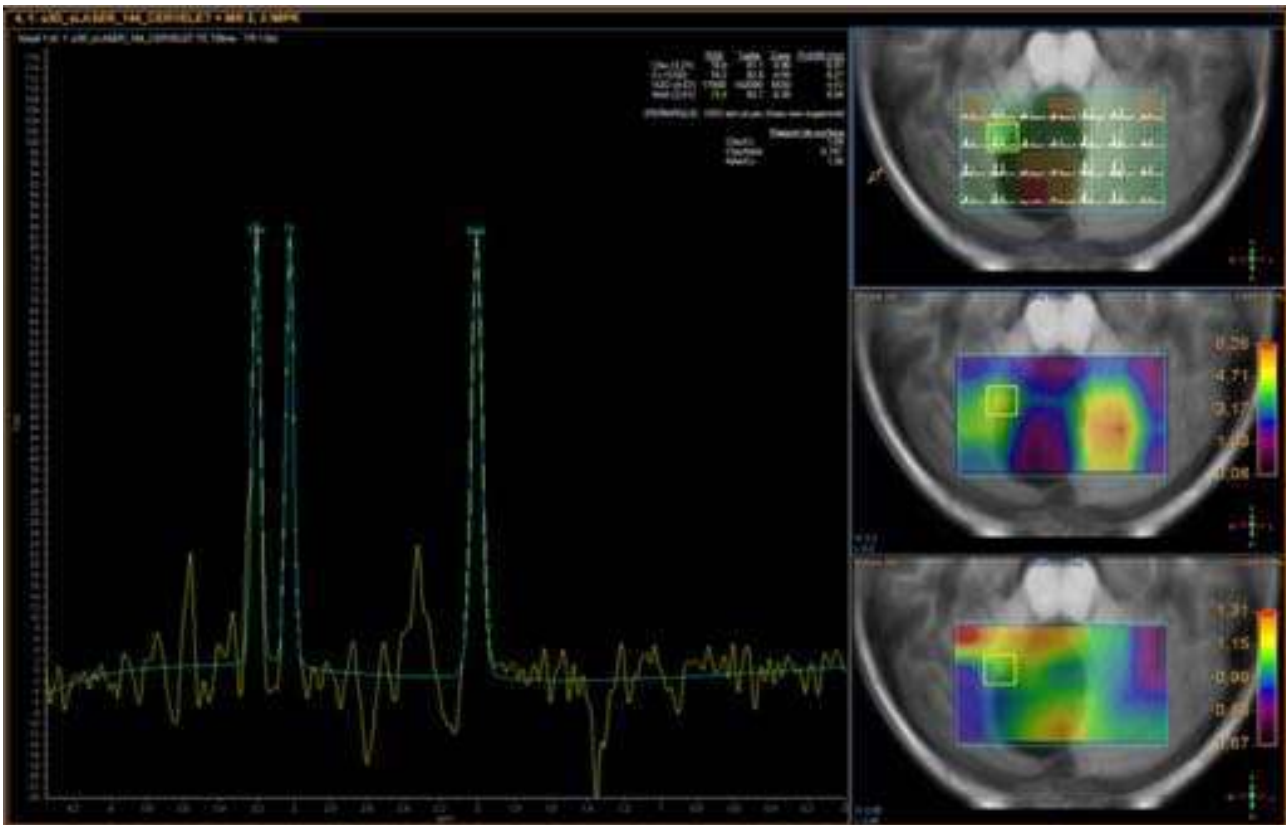
- Characterize the neuropsychological memory profiles of children, adolescents and young adults cured of a PFT, depending on the treatment they received (with or without irradiation). We hypothesize that patients with PFT may have more frequent impairment of procedural memory and working memory than controls, and patients treated by radiotherapy may have a more pronounced deficit in these memory systems, associated with a declarative memory impairment;
- Describe the possible correlations between participants’ neuropsychological memory scores and MRI markers of the integrity of structures and networks involved in episodic memory (mediotemporal lobes, hippocampi, and episodic memory network) and procedural memory (striatum, cerebellum and cerebello-cortical and striatocortical networks);
- Study the possible links in children treated by radiotherapy between the characteristics of radiotherapy performed in childhood and neuropsychological scores, and between structural and functional modifications in the brain structures and networks associated with the hippocampus and cerebellum, in order to define NTCPs for the cerebellum and hippocampus.

*Study setting*

IMPALA is a single-center prospective study.



**Fig. 2.** Population, neuropsychological tests and MRI sequences used. Abbreviations: pCASL: pseudocontinuous arterial spin labeling; 3DT1: three dimensional T1 weighted imaging; CMS: Children’s Memory Scale; DTI: diffusion tensor imaging; PPVT: Peabody Picture Vocabulary Test; MEM-III: Wechsler Memory Scale; rs-fMRI: resting-state functional magnetic resonance imaging; SRTT: serial reaction time task; TAP: Test Battery for Attentional Performance; WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale; WISC-V: Wechsler Intelligence Scale for Children; WNV: Wechsler Nonverbal scale of ability.



**Fig. 3.** Example of MR spectroscopic imaging of cerebellum for a PFT survivor showing normal spectra. Post-processing of spectral acquisition, quantification, and creation of metabolic maps are carried out with SpectroView Analysis package.

### Participants

90 participants will be enrolled in three groups, as follows:

- Group 1: patients with radiotherapy (irradiated);
- Group 2: patients without radiotherapy (nonirradiated);
- Group 3: healthy volunteers (control).

#### Preselection:

Forty patients from the city of Toulouse and surrounding regions who have been cured of a PFT and who received radiotherapy in childhood between 2005 and 2015 at the Claudius Regaud Institute of the Toulouse University Cancer Institute (IUCT-Oncopole) have been identified from clinical databases. Similarly, 40 patients from the city of Toulouse and surrounding regions who have been cured of a PFT and who were treated by surgery with or without chemotherapy, but not radiotherapy, in childhood between 2005 and 2015 at Toulouse Children's Hospital have been identified from clinical databases. Healthy volunteers matched for age, sex and handedness with the irradiated group, will be recruited via a call for volunteers on the Toulouse Neuroimaging Center (ToNIC) website, INSERM, and in the press.

#### Patient selection: Inclusion criteria

For all participants:

- French mother tongue;
- Sufficient visual, auditory, speaking and writing skills to perform neuropsychological tests;
- Written informed consent for adults, and parental (or legal guardian) consent for minors;

for irradiated patients:

- Treated before age 18 years;
- Considered cured after irradiation of a PFT (complete clinical and imaging response 5 years after completion of radiotherapy);
- Underwent localized brain irradiation or craniospinal irradiation for a brain tumor whose treatment includes first-line radiotherapy (ependymoma or medulloblastoma);

for patients treated by surgery with or without chemotherapy:

- Underwent resection of a PFT without radiotherapy (i.e., brain tumor whose treatment does not include first-line radiotherapy: low-grade glioma such as pilocytic astrocytoma);
- Treated before age 18 years;
- Considered cured 5 years after end of treatment.

#### Patient selection: Exclusion criteria

for all participants:

- Under legal guardianship (adult);
- Severe ataxia;
- Participation in a research study involving treatment within the previous 3 years;
- Contraindication for MRI;

for healthy volunteers:

- Known neurological or psychiatric history;
- History of learning disability or neurodevelopmental disorder;
- Receiving psychotropic treatment (methylphenidate, antidepressants, etc.).



### Procedure

The protocol will be implemented by the DEVIN team at ToNIC in two 1-day sessions 3 weeks apart. In the morning of Day 1, participants will undergo a medical visit with a neuropediatrician (the same for all participants) who is experienced in the care and multidisciplinary follow-up of children with brain tumors. They will then perform the procedural learning tasks on a tablet and undergo an MRI. In the afternoon, they will perform memory tests during a 2-hour session with a qualified neuropsychologist (LP). On Day 2, the neuropsychological assessment will continue, with an episodic memory recall test and a full assessment of IQ in a morning session lasting 2½ hours, and other cognitive tests in an afternoon session lasting approximately 1¼ hours.

### Medical and sociofamilial data

Sociofamilial data will be carefully reported, as they are important to neuropsychological outcomes [20] (parents' occupations, highest degree obtained, and number of years of study). Data concerning the disease, initial symptomatology, initial hydrocephalus and tumor location, details of surgical management, radiotherapy and chemotherapy will be collected. The clinical exam will include a cerebellar syndrome rating using the ICARS score [21], and the Edinburgh Handedness Test (short form) [22]. Details of each child's school career before and after treatment for the tumor will be collected, including school adaptations and arrangements, as well as the length and nature of rehabilitation. For older patients, the impact on employability and autonomy will also be evaluated, according to highest qualification, number of years of study, occupation, driver's license and housing status. Neurological, endocrine (hormonal balance), ophthalmological and auditory complications will be collected, as they can impact results in neuropsychological assessments.

The dose values received by the brain structures involved in memory systems will be extracted from the dose volume histogram, along with the dose distribution map from the dosimetry data calculated prior to radiotherapy treatment using Eclipse™ treatment planning software (Varian Medical Systems).

### Neuropsychological assessment

The neuropsychological assessment will be carried out by the same qualified neuropsychologist (LP) in the same order for all participants. It will take place in the same office, over three half-days. The tests used (see Fig. 1) will include the Wechsler Intelligence Scale for Children-5th edition [23], Wechsler Adult Intelligence Scale 4th edition [24], Wechsler Nonverbal scale of ability [25], naming (EVOLEX software) [26], EPIREAL [27,28], autobiographic questionnaire [29], Wechsler Memory Scale 3rd edition [30], Children's Memory Scale [31], serial reaction time task (SRTT [32]), Trail Making Test [33,34], Stroop test [35], D2 [36], Test Battery for Attentional Performance [37], PPVT: Peabody Picture Vocabulary Test [38], and Purdue Pegboard Test [39]. We will use the scores of normative tests when they will be available. To better assess declarative memory, these classic tests will be supplemented by an ecological episodic memory test developed at Toulouse University Hospital for adults (EPIREAL), which we have adapted for younger participants. This test takes the form of controlled mini-events (e.g., ringing telephone, offer of a glass of water or fruit juice), and will take place during the neuropsychological assessment in the afternoon of Day 1. Participants will not be informed of the experimental nature of these mini-events. Free recall, cued recall, and recognition of these events and their spatiotemporal context will be tested on Day 2, and this process will be tested 3 weeks later. To explore procedural memory, we have selected a SRTT, which is the most widely used paradigm for probing sequence learning in humans (for a meta-analysis, see Janacek et al. 2020 [40]), and a motor adaptation task. The latter consists in writing three cursive (attached) letters in both the usual direction of

writing (from left to right in a French population) and the opposite direction (from right to left).

### MRI data acquisition

MRI will be acquired at the INSERM/UPS ToNIC technical platform using a Philips Achieva dStream 3.0 T MRI scanner equipped with a 32-channel head coil. This multimodal MRI session will include T1 without injection of a contrast agent, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), diffusion tensor imaging (DTI), pseudocontinuous artery spin labeling (pCASL), and 3D MR spectroscopic imaging of the cerebellum and hippocampi. The whole session will last 60 min. Details are set out in Table 1.

During the 10-minute resting-state acquisition, participants will be asked to keep their eyes open, look at a cross on a screen, and think of nothing.

For the spectroscopic images, the placement of the 3D-CSI box will be adjusted for each participant, taking the individual anatomy into account, in order to involve most of the cerebellum and posterior hippocampi, carefully avoiding bones and vascular structures that could corrupt the spectra (occipital and temporal bones for posterior fossa, sella turcica and circle of Willis for hippocampi). Post-processing of spectral acquisition, quantification, and creation of metabolic maps will be carried out with the SpectroView Analysis package.

Before inclusion began, MRI was performed on three volunteer participants to evaluate the quality of the images and spectra acquired. A team including the coordinating radiation oncologist, imaging-radiotherapy engineer, a physicist and the platform's technical MRI team met to perform any necessary modifications or improvements before the trial began.

A systematic reading of the MRI examinations (FLAIR, 3DT1, T2) of participants who have been treated for a PFT will be performed by a neuroradiologist experienced in the pediatric neuroradiological monitoring of tumors, and compared with previous explorations, in order to detect possible radiological recurrence or relapse.

### Imaging analysis

The structural integrity of brain structures will be assessed using a multimodal approach.

T1 analysis and diffusion imaging will allow us to extract the volume, shape, cortical thickness and microstructural integrity parameters for each participant. Brain's substructures of interest (left and right anterior and posterior cerebellum, left and right hippocampus) will be segmented manually using the European Particle Therapy Network guidelines on neuro-oncology [41]. These parameters will be used to carry out tests between groups.

Functional data will be determined for the hippocampus and cerebellum. Individual maps of functional connectivity between the cerebellum and the whole brain and between the hippocampus and the whole brain will be calculated. These maps will then be used to perform a multiple comparison-corrected *t* test with the maps for each of the three groups.

Cerebral blood volume maps will be obtained from the ASL perfusion imaging.

Magnetic resonance spectrometric imaging will be used to measure post-therapy hypoxia (lactate as a surrogate) and neuronal density (N-acetylaspartate). The spectroscopic processing protocol consists of water subtraction, low-pass filtering, frequency shift correction, baseline correction, phase correction, and curve-fitting in the frequency domain allowing different ratio analysis.

### Time schedule of enrolment

First inclusion was performed on February 2020 and inclusions are planned until September 2021.

**Table 1**  
Acquisition parameters and outcome measures.

	3D-T1	Rs-fMRI	FLAIR	DTI	pCASL	3D semi-laser sequence MRS of cerebellum and hippocampi registered on T2-weighted images.
<i>TR/TE (ms)</i>	TR/TE = 7.4/3.4	TR/TE = 1300/30	TR/TE = 8000/135	TR/TE = 4920/80	TR/TE = 4066 / 12	TR/TE = 1500/135
<i>FA</i>	8	90	100	90	90	90
<i>FOV matrix</i>	240 240 × 240	240 80 × 78	230 × 186 356 × 167	200 × 200 148 × 146	240 × 240 80 × 80	120 × 90 12 × 9
<i>Voxel size (mm)</i>	1 × 1 × 1	3.0 × 3.0 × 3.0	0,65x1,12x4,00	1.35 × 1.35 × 2	3x3x4	10 × 10 × 15
<i>Number of slices</i>	180 sagittal	44 axial	28	70	24	5
<i>Slice thickness (mm)</i>	1	3	4	2	4	5
<i>Other parameters of interest</i>		Each scan session will last 642 s and include 500 volumes	In-plane resolution = 1 × 0.1 mm	34 non-collinear directions b = 0/1,000	Label duration: 1650 ms Post -label delay: 1600 ms	VOI selection method = sLASER Water suppression = VAPOR
<i>Duration (min)</i>	6:21	10:55	2:40	10:00	4 :12	5:58 (x 2)
<i>Outcome measures</i>	Volume and shape of brain structures involved in memory	Functional connectivity of memory networks	(only to eliminate a relapse)	Fractional anisotropy, mean diffusivity, radial diffusivity and axial diffusivity of brain structures involved in memory	Cerebral blood volumes of brain structures involved in memory	Lactates, choline, N-acetylaspartate, creatine, and choline/ N-acetylaspartate, choline/creatine and N-acetylaspartate/creatine ratios

3D-T1: T1-weighted imaging; DTI: diffusion tensor imaging; FFE: fast field echo; EPI: echoplanar imaging; FA: flip angle; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; FOV: field of view; MRS: magnetic resonance spectroscopy; pCASL: pseudocontinuous arterial spin labeling; rs-fMRI: resting-state functional magnetic resonance imaging; TR: time repetition; TE: time echo.

#### Adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct

This events are collected by the research technicians and reported.

#### Statistical analysis

##### Main analysis: Evaluation of the neuronal substrate of declarative memory.

The impact of radiotherapy on declarative memory will be investigated using a two-factor analysis of variance (ANOVA): Group (participants with irradiated brain tumor vs. participants with nonirradiated brain tumor vs. controls) × Modality (verbal vs. visual episodic declarative memory). This ANOVA will be performed on the different subscores exploring episodic declarative memory in each modality. An adjustment to the mean IQ level will be made to take into account a possible difference in the distribution of IQ between the three groups. These analyses will be supplemented by a multivariate analysis of the multiple linear regression type, to take into account potential confounding factors such as the histological type of the tumor or the participant's social environment. The mean values of each neuro-imaging marker will also be entered into logistic regression models, to explore possible links between the imaging data and the neuropsychological and behavioral data.

##### Secondary endpoint analysis

The exploratory analysis of data yielded by the neuropsychological assessment, aimed at objectifying the variables and individuals with a similar variance, will be carried out as follows:

- Principal component analysis. This unsupervised exploratory analysis will allow us to (i) visualize the relatively abundant data, and (ii) observe whether a natural grouping of participants corresponding to the three groups occurs in the first main planes. If this is the case, we can then perform targeted analyses of the variables that contribute most to the components involved, thus making it possible to reduce the multiplicity of tests (mixed linear models with variables of interest and group as fixed effects, and participant as random effect).

Post hoc analyses ( $p = .05$  considered statistically significant [42]) and effect sizes will be calculated.

- Discriminating factor analysis. This supervised method will allow us to construct a representation space that best separates the participants in the irradiated group from the other two groups, and then to identify the quantitative variables on the relevant axes that most clearly discriminate between the groups.

##### Comparison of study MRI data with dosimetry data for treatment received during childhood:

Correlating the doses received with current MRI results, taking account of brain growth (which also differs according to the region) will require considerable methodological work, and will involve the elastic registration of MRI and radiotherapy computed tomography scans performed in childhood with the images acquired in the present study.

Lastly, the use of supervised learning will allow us to build a regression model that is capable of predicting neuropsychological scores (i.e. intellectual abilities, memory, etc.) and/or MRI imaging markers (i.e., volume of hippocampi, cortical thickness). This will be a dynamic model, including time since treatment in childhood, as well as age, dose, and type of disease. Several algorithms will be calculated (LASSO, ridge and gradient boosting with decision trees). A robust cross-validation will allow us to measure the efficiency of our model (k-fold cross-validation, leave-one-out cross-validation).

##### Statistical power

The exploratory nature of this study makes it impossible to calculate the sample size needed to achieve statistical power. In the absence of sufficient data in the literature to make reliable assumptions for calculating enrollment, recommendations for pilot studies suggest including at least 30 participants per group [43]. We therefore plan to include 30 participants per group for this exploratory study (i.e., 90 participants in total).

#### Discussion

The IMPALA study will involve calculating innovative dose-neurocognition-imaging correlations using multimodal brain imaging.

This will allow us to better understand the long-term structural, microstructural, vascular and metabolic impact of radiotherapy, as well as its behavioral impact on learning and memory.

In contrast to previous studies investigating long-term memory outcomes, IMPALA will study the different memory systems (working, episodic, semantic and procedural) in the same population, using an extensive battery of normative memory tests. Moreover, IMPALA will use new and interesting tools, such as an ecological episodic memory test that is easy to perform in a routine clinical setting, as it does not require complex equipment. This may provide a better reflection of real-life deficits in episodic memory than commonly used learning tests that do not consider the spatiotemporal context (learning lists of words or faces) or else rely on previously experienced episodes that cannot be controlled (autobiographical questionnaire). In addition, we will carry out an evaluation of procedural motor learning, including both a motor sequence learning task eliciting striatal-cortical networks, and a motor adaptation task eliciting cerebellar-cortical networks. To the best of our knowledge, no such adaptive motor task has yet been used in PFT, even though we can assume that tumor location and treatment can have an impact on this skill.

A further aim of the IMPALA study is to validate a procedure that can be used in a national multicenter study allowing a larger sample to be included.

#### Declarations

#### Ethical approval and consent to participate

The IMPALA study is sponsored by INSERM.

It was granted approval by a local ethics committee (Comité de Protection des Personnes) on 14/10/2019 and registered in a public trials registry (NCT04324450). All study participants (or legal representatives for participants under 18) gave their written informed consent to participation, in line with French legal guidelines.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Availability of data and materials

Data sharing is not applicable to this article.

#### Declaration of Competing Interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Funding and acknowledgements

This study is part of the Multi-Regional Research On Brain – Optimized Therapy (MrROBOT) multicenter research project funded by INCa through the Integrated Research action program dedicated to pediatric cancer and we thank the coordinators Christelle Dufour and Jacques Grill.

The funding for this study is provided by INCa, Cancéropole Ile-de-France, the associations 111 des Arts and Fondation de l'Avenir. The funding bodies have no role in the design of the study, the collection, analysis and interpretation of the data, or the writing of the manuscript.

#### Authors' contributions

AL is the main investigator and coordinates the study. EB wrote the first draft of this manuscript and prepared the figures and tables. AL, PP, JP and YC elaborated the trial design. AL, FT, GA, PP and HG participated in the development of the MRI protocol. FT, LP, AL, MC, HG, JD

and JT revised the manuscript. JP and YC devised the neuropsychological program and LP and EB finalized and set it up. JT, JD, JP and BL participated in the elaboration of the experimental procedural task and ecological memory test. AB, MG, DLC and AD participated in the patient selection. EB and LP are participating in the patient inclusion and the testing. AS and MR will perform the neuroradiological review of MRI scans acquired with the research MRI scanner. All the authors read and approved the final manuscript.

#### References

- [1] Hanzlik E, Woodrome SE, Abdel-Baki M, Geller TJ, Elbabaa SK. A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children. *Child's Nerv Syst* 2015;31(10):1869–75.
- [2] Palmer SL, Armstrong C, Onar-Thomas A, Wu S, Wallace D, Bonner MJ, et al. Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: An international, prospective, and longitudinal study. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3494–500.
- [3] D. Callu D, Viguier F, Laroussinie S, Puget N, Boddaert V, Kieffer et al. Cognitive and academic outcome after benign or malignant cerebellar tumor in children 22 4 2009 270 278.
- [4] Kieffer-Renaux V, Bulteau C, Grill J, Kalifa C, Viguier D, Jambaque I. Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospinal irradiation doses. Available from Dev Med Child Neurol [Internet] 2007 Feb 13;42(11):741–5. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-8749.2000.tb00036.x>.
- [5] Pletschko T, Felnhofner A, Lamplmair D, Dorfer C, Czech T, Chocholous M, et al. Cerebellar pilocytic astrocytoma in childhood: Investigating the long-term impact of surgery on cognitive performance and functional outcome. Available from Dev Neurorehabil [Internet] 2017 Oct;2:1–8. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17518423.2017.1370502>.
- [6] Doyon J, Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. Available from Curr Opin Neurobiol [Internet] 2005 Apr;15(2):161–7. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095943880500036X>.
- [7] Biotteau M, Chaix Y, Albaret J-M. Procedural learning and automatization process in children with developmental coordination disorder and/or developmental dyslexia. Available from Hum Mov Sci [Internet] 2015 Oct;43:78–89. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167945715300087>.
- [8] Hoang DH, Pagnier A, Guichardet K, Dubois-Teklali F, Schiff I, Lyard G, et al. Cognitive disorders in pediatric medulloblastoma: what neuroimaging has to offer. *J Neurosurg Pediatr* [Internet] 2014;14(2):136–44.
- [9] Law N, Smith ML, Greenberg M, Bouffet E, Taylor MD, Laughlin S, et al. Executive function in paediatric medulloblastoma: The role of cerebrocerebellar connections. *J Neuropsychol* 2017;11(2):174–200.
- [10] Benavides-Varela S, Lorusso R, Baro V, Denaro L, Estévez-Pérez N, Lucangeli D, et al. Mathematical skills in children with pilocytic astrocytoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161(1):161–9.
- [11] Quintero-Gallego EA, Gómez CM, Casares EV, Márquez J, Pérez-Santamaría FJ. Declarative and procedural learning in children and adolescents with posterior fossa tumours. *Behav Brain Funct* 2006;2:1–9.
- [12] Haldbo-Classen L, Amidi A, Lukacova S, Wu LM, Oettingen GV, Lassen-Ramshad Y, et al. Cognitive impairment following radiation to hippocampus and other brain structures in adults with primary brain tumours. *Radiother Oncol* [Internet] 2020;148:1–7.
- [13] N. Cayuela E, Jaramillo-Jiménez E, Cámara C, Majós N, Vidal A, Lucas et al. Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors 21 11 2019 2019 1470 1479.
- [14] F. Raschke T, Wesemann H, Wahl S, Appold M, Krause J, Linn et al. 140 2019 110 115.
- [15] Merchant TE, S., S., Xiong, X. Effect of Cerebellum Radiation Dosimetry on. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(3):547–53.
- [16] Lv Xiaofei, He Haoqiang, Yang Yadi, Han Lujun, Guo Zheng, Chen Hong, et al. Radiation-induced hippocampal atrophy in patients with nasopharyngeal carcinoma early after radiotherapy: a longitudinal MR-based hippocampal subfield analysis. *Brain Imaging Behav* [Internet] 2019;13(4):1160–71.
- [17] Gondi V, Tomé WAMM. Why avoid the hippocampus? *Radiother Oncol* 2011;97(3):370–6.
- [18] Ping-Fang Tsai Chi-Cheng Yang Chi-Cheng Chuang Ting-Yi Huang Yi-Ming Wu Ping-Ching Pai et al. 10 1 2015 10.1186/s13014-015-0562-x.
- [19] Andrew H. Zureick Casey L. Evans Andrzej Niemierko Julie A. Grieco Alexandra J. Nichols Barbara C. Fullerton et al. 124 10 2018 2238 2245.
- [20] Laliberté Durish C, Moxon-Emre I, Bouffet E, Bartels U, Mabbott DJ. Family environment as a predictor and moderator of cognitive and psychosocial outcomes in children treated for posterior fossa tumors. Available from Child Neuropsychol [Internet] 2021 Feb;17:1–20. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09297049.2021.1885639>.
- [21] Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci* [Internet] 1997;145(2):205–11.
- [22] Veale JF. Edinburgh Handedness Inventory – Short Form: A revised version based on confirmatory factor analysis. Laterality Asymmetries Body. Available from: Brain Cogn [Internet] 2014 Mar 4;19(2):164–77. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1357650X.2013.783045>.



- [23] Wechsler D. WISC-V. ECPA: Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants-Cinquième édition; 2016.
- [24] Wechsler D. Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes - 4ème Edition -. ECPA; 2011.
- [25] Wechsler D, Naglieri JA. WNV: échelle non verbale d'intelligence: manuel. ECPA, les; 2009.
- [26] Fugier F, Segui M. de l' amélioration de la reconnaissance vocale au test en situation écologique auprès d' orthophonistes. Remerciements 2016.
- [27] Lemesle B, Planton M, Pagès B, Pariente J. Accelerated long-term forgetting and autobiographical memory disorders in temporal lobe epilepsy: One entity or two? *Rev Neurol (Paris)* 2017;173(7-8):498–505.
- [28] Pistono A, Pariente J, Bézy C, Lemesle B, Le Men J, Jucla M. What happens when nothing happens? An investigation of pauses as a compensatory mechanism in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* [Internet]. 2019;124(December): 133–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.12.018>.
- [29] Bidet PC, Delannoy A. *Developpement Des Differentes Systemes Mnesiques* 2015.
- [30] Wechsler D. MEM-III, Échelle clinique de mémoire de Wechsler, third edition. ECPA; 2001.
- [31] Cohen MJ. Children's Memory Scale. In: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 556–9. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1532](http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-79948-3_1532).
- [32] Nissen MJ, Bullemer P. Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. Available from *Cogn Psychol* [Internet] 1987 Jan;19(1): 1–32. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0010028587900028>.
- [33] Tombaugh T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Available from *Arch Clin Neuropsychol* [Internet] 2004 Mar;19(2): 203–14. [https://academic.oup.com/acn/article-lookup/doi/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://academic.oup.com/acn/article-lookup/doi/10.1016/S0887-6177(03)00039-8).
- [34] Godefroy O. G de R sur l'évaluation des fonctions exécutives (GREFEX). L'évaluation des fonctions exécutives en pratique clinique. *Rev Neuropsychol* 2001;(11):383–435.
- [35] Albaret JM, Migliore L. Test du Stroop. ECPA. 1999.
- [36] Zillmer RB, E.. The d2 Test of Attention. Hogrefe & Gottingen 2002.
- [37] Zimmermann P, Fimm B. *Ergänzungsmanual zur testbatterie zur aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*. Germany: Psytest. Herzogenrath; 2002.
- [38] Dunn LM, Theriault-Whalen CMDL. EVIP, Échelle de vocabulaire en images peabody. Canada: PSYCAN. Toronto; 1993.
- [39] Beguet M, Albaret JM. Étalonnage du Perdue Pegboard sur une population d'enfants de 6 à 10ans. Approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant. In 1998. p. 46, 19–25.
- [40] Janacek K, Shattuck KF, Tagarelli KM, Lum JAG, Turkeltaub PE, Ullman MT. Sequence learning in the human brain: A functional neuroanatomical meta-analysis of serial reaction time studies. *Neuroimage* [Internet]. 2020;207(May 2019):116387. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116387>.
- [41] Eekers Daniëlle BP, Di Perri Dario, Roelofs Erik, Postma Alida, Dijkstra Jeanette, Ajithkumar Thankamma, et al. Update of the EPTN atlas for CT- and MR-based contouring in neuro-oncology. *Radiother Oncol* 2021;160:259–65.
- [42] Huberty CJ, Morris JD. Multivariate analysis versus multiple univariate analyses. Available from *Psychol Bull* [Internet] 1989;105(2):302–8. <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0033-2909.105.2.302>.
- [43] Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. Available from *J Eval Clin Pract* [Internet] 2004 May;10(2):307–12. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2002.384.doc.x>.

La période d'inclusion des participants s'est étendue de janvier 2020 à septembre 2021. Soixante participants ont été inclus : 22 dans le groupe des TFP irradiés, 17 dans le groupe des TFP non irradiés et 21 sujets contrôles. Un seul patient n'a pas pu réaliser l'IRM cérébrale du fait d'une claustrophobie. Les plans d'irradiation ont pu être récupérés chez 19 patients du groupe des TFP irradiés.

La suite de ce travail se focalisera sur l'analyse des résultats des participants de cette études dans les deux tâches expérimentales proposées pour évaluer les apprentissages procéduraux : la tâche traditionnelle de SRTT évaluant l'apprentissage de séquence et une tâche d'écriture en sens conventionnel (de gauche à droite) et inverse (de droite à gauche) évaluant l'adaptation motrice. La comparaison des performances des participants du groupe irradiés à celles des participants non irradiés permettra d'aborder l'impact spécifique de l'irradiation cérébrale. La comparaison des performances des participants du groupe non irradiés à celles des participants contrôles permettra d'aborder l'impact spécifique de la tumeur de la fosse postérieure et de sa chirurgie. Nous aborderons ensuite les substrats neuronaux fonctionnels de la mémoire procédurale à travers une méthodologie prenant en compte au mieux les contraintes liées aux déformations cérébrales post chirurgie d'exérèse de tumeur de la fosse postérieure.

Ce travail fait l'objet d'un article en préparation pour le journal *Developmental Medicine & Child Neurology* et d'une communication affichée au 20ème Symposium international de Neuro-oncologie pédiatrique 2022 (ISPNO) :

Baudou E, Danna J, Tallet J, Pariente J, Courbière N, Pollidoro L, Tensaouti F, Chaix Y, Laprie. Effects of radiotherapy on perceptual-motor procedural learning in children treated for a posterior fossa tumor. En préparation pour *Developmental medicine and child neurology*.

Baudou E, Danna J, Tallet J, Pariente J, Courbière N, Pollidoro L, Tensaouti F, Chaix Y, Laprie. What impact does a posterior fossa tumor in childhood have on motor procedural learning? Group performance depending on radiotherapy status and individual differences on a perceptivo-motor sequence learning task and a motor adaptative task (IMPALA prospective study). Communication affichée au 20ème Symposium international de Neuro-oncologie pédiatrique 2022 (ISPNO).

## INTRODUCTION

---

Cette première étude a pour objectif d'explorer les différentes composantes de la mémoire procédurale perceptivo-motrice chez des participants, enfants, adolescents ou jeunes adultes, considérés comme guéri d'une TFP pédiatrique survenue et traitée avant l'âge de 18 ans. Chaque participant a effectué une tâche d'apprentissage de séquence motrice classique (SRTT) et une tâche d'adaptation motrice (écriture en sens non-conventionnel) dont nous rapporterons ici les résultats en fonction du statut irradié ou non irradié des participants.

Nos hypothèses, basées sur le modèle de Doyon et Benali, sont les suivantes :

- 1) Les performances en termes d'apprentissage de séquence motrice seront préservées chez les participants n'ayant pas été irradiés car les circuits cortico-striataux dont elle dépend n'ont pas été affectés.
- 2) Les performances en termes d'apprentissage de séquence motrice seront altérées chez les participants irradiés, du fait de l'irradiation des circuits cortico-striataux, avec une

atteinte d'autant plus importante que la dose d'irradiation moyenne au striatum aura été importante.

- 3) Les performances en termes d'adaptation motrice vont être altérées chez les participants ayant eu une TFP pédiatrique car les circuits cortico-cérébelleux dont elle dépend ont été affectés par la tumeur et sa chirurgie.
- 4) Les performances en termes d'adaptation motrice seront d'autant plus altérées que les participants auront bénéficié d'une irradiation cérébrale car, aux lésions causées par la chirurgie s'ajoutent les lésions d'un boost d'irradiation sur la fosse postérieure.

Nous réaliserons des comparaisons de groupes afin de déterminer l'impact sur les apprentissages procéduraux d'une TFP pédiatrique et l'impact de l'irradiation. Puis nous réaliserons une étude exploratoire individuelle préliminaire sur l'impact de la dose d'irradiation aux structures striatales et cérébelleuses, impliquées respectivement dans l'apprentissage de séquence motrice et l'adaptation motrice.

#### ARTICLE EN PRÉPARATION

---

**Title : Effects of radiotherapy on perceptual-motor procedural learning in children treated for a posterior fossa tumor.**

Authors : Eloïse BAUDOU<sup>1,2</sup>, Jérémy DANNA<sup>3</sup>, Jessica TALLET<sup>1</sup>, Jérémie PARIENTE<sup>1,4</sup>, Nicolas COURBIERES<sup>1</sup>, Fatima TENSAOUTI<sup>5,1</sup>, Lisa POLLIDORO<sup>1,2</sup>, Yves CHAIX<sup>1,2</sup>, Anne LAPRIE<sup>1,6</sup>

1 Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC), INSERM University of Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France.

2 Pediatric Neurology Department, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

3 Aix Marseille Univ, CNRS, LNC, Marseille, France.

4 Neurology Department, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

5 Radiation Oncology Department, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, Toulouse, France

Corresponding author: Eloïse BAUDOU, Pediatric Neurology Unit, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, 330 av de Grande Bretagne-TSA, 31059 Toulouse Cedex, France [baudou.e@chu-toulouse.fr](mailto:baudou.e@chu-toulouse.fr)

Short title : Procedural learning in pediatric brain tumor

What this paper adds:

- Sequence learning, depending on cortico-striatal circuit, is globally preserved in PFT.
- Motor adaptation, depending on cortico-cerebellar circuit, is globally altered in PFT.
- Pediatric PFT survivors treated with radiotherapy perform lower than non-irradiated.
- Striatum should be considered as an organ at risk for radiotherapy

**Abbreviations :** ATRT: Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor; CSI: craniospinal irradiation; Gy: Grey; ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale ; log-RT: logarithmic transformation of mean reaction time; OAR: organ at risk; PFT : posterior fossa tumor ; PFT+RT : posterior fossa tumor treated with radiotherapy; SD: standard deviation; SRTT: Serial Reaction Time test.

**Abstract:**

**Introduction:** The aim of this work was to explore the impact of radiotherapy in children with posterior fossa tumor (PFT) on perceptual-motor procedural learning. We hypothesize that motor sequence learning, which depends on cortico-striatal system, would be impaired in PFT who were treated with radiotherapy whereas motor adaptation, which depends on cortico-cerebellar system, would be impaired in PFT survivors treated with and without radiotherapy.

**Methods:** Twenty-two irradiated survivor of PFT, seventeen non-irradiated and 21 healthy controls from the IMPALA study (NCT04324450) performed a motor sequence learning and a motor adaptation tasks. Irradiation dose of striatal and cerebellar structures were reported from the initial dosimetry plans.

**Results:** Sequence learning was preserved in both PFT groups, but at individual level 7/22 irradiated, and 4/17 non-irradiated participants failed to learn the motor sequence. Motor adaptation was impaired in both PFT groups, more predominantly in the irradiated group.

**Conclusion:** This study sheds new light on the long-term impact of PFT treatments in childhood on a rarely investigated part of memory that is perceptual-motor procedural learning. Our results suggest that the striatum could be considered as an organ at risk with regard to learning.

**Key words:** Procedural memory, infratentorial tumor, radiotherapy, children, motor learning

## 1. Introduction

Two-thirds of brain tumors, the most frequent cause of cancer in childhood, occur in the posterior fossa. Treatments differ from one histological form to another, currently including only surgery for astrocytomas, surgery and focal radiotherapy for ependymomas and a combination of surgery, craniospinal radiotherapy and chemotherapy depending on risk factors and age for medulloblastomas. With improvements in surgical technologies, chemotherapy and radiotherapy protocols over the past decades, the survival rate for children with a posterior fossa tumor (PFT) has progressively increased and the clinicians are more and more often confronted with the management of long-term neurocognitive sequelae. Global cognitive outcomes on intellectual quotient are well-documented (Hanzlik et al., 2015), with some risk factors which are irradiation, hydrocephaly, age at treatment, sex, and socio-economic status (Reimers et al., 2003; Torres et al., 2021). Specific neurocognitive disorders are also found such as deficits in attention, executive functions, processing speed and memory (Palmer et al., 2013).

Among the different memory systems, declarative memory, involved in explicit learning (“knowing that”) and supported by hippocampi and temporal medial lobes, had been explored, especially for irradiated patients because of the sensibility of hippocampus to the irradiation (for a review see Baudou et al., 2022 in revision). However, procedural learning, a part of non-declarative memory, that refers to a progressive improvement of motor or cognitive performance through practice or repetition (Cohen & Squire, 1980; Knowlton et al., 2017), had not been extensively investigated in PFT survivors. This function is of importance because it allows for the automatization of procedures, thus freeing up the cognitive load. Procedural learning is generally implicit, early and robust and relatively resistant over time. According to Doyon & Benali (2005), interactions among the cortico-striatal, cortico-cerebellar and limbic (hippocampal) structures are crucial to learn a procedure (Doyon & Benali, 2005). This trace is then consolidated and maintained over time within a more specialized subsystem depending on the type of motor skill behaviors acquired. Motor sequence learning is the incremental acquisition of movements into a well-executed behavior supported mainly by cortico-striatal system whereas Motor adaptation is the capacity to compensate for environmental changes supported mainly by cortico-cerebellar system (Doyon & Benali, 2005; Doyon & Ungerleider, 2002). PFT survivors have not only cerebellar damage due to the tumor, its surgery and the boost irradiation, but also damage in sub-tentorial structures due to the craniospinal irradiation, extension of the radiation field beyond the posterior fossa, or sub-tentorial consequence of the tumor such as hydrocephaly. This damage in the sub-tentorial part of brain networks, basal ganglia and hippocampus, could impair motor sequence learning.

To assess procedural learning, the most commonly used sequence learning task is the Serial Reaction Time test (SRTT) (Nissen & Bullemer, 1987). In children with basal ganglia lesions, Mayor-Dubois et al. (2010) showed an impairment of sequence learning, whatever the age at cerebral lesions (Mayor-Dubois et al., 2010a). Motor procedural learning in children with tumoral lesions in posterior fossa was investigated in two studies only. Berger et al. (2005), showed preserved sequence learning in eight children, who had a surgery for posterior fossa benign tumor or cyst, compared to control subjects matched on age, socio-economic status and intellectual quotient. Quintero-Gallego et al. (2006), explored SRTT performances in eleven children treated for an astrocytoma, seven medulloblastomas and twenty controls. Their results showed a general and specific sequence learning in control that was not found in the medulloblastoma's group and a tendency for learning only for astrocytoma group. The limits of these data are the small effective samples and the exploration of procedural learning with motor sequence learning only.

Another - and less used - component of procedural learning is motor adaptation (Doyon & Benali). In the present study, we used a handwriting task consisting in tracing three cursive letters in both the usual direction of writing (from left to right in a French population) and the opposite direction (from right to left), which correspond to motor adaptation.

The aim of this study was to explore the two components of motor procedural learning on PFT survivors treated with or without radiotherapy. We hypothesize that motor sequence learning, which depends on cortico-striatal system, would be impaired in PFT, depending on the irradiation dose at striatum. Whereas motor adaptation, which depends on cortico-cerebellar system, would be impaired in PFT survivors treated with and without radiotherapy, due to the tumor and its surgery, with a higher impact depending on the irradiation dose at cerebellum.

## **2. Methods**

### **2.1. Participants**

Sixty participants were included in the prospective IMPALA study (ClinicalTrials.gov: NCT04324450) between January 2020 and September 2021. Twenty-two PFT survivors who had received a treatment including a focal or craniospinal irradiation (PFT+RT group), seventeen PFT survivors treated without radiotherapy (PFT group) and twenty-one participants without neurological or psychiatric history who had been matched on sex, age and manual laterality with PFT+RT group (control group). Table 1 summarizes the participants' characteristics. They all performed medical and neuropsychological tests involving an assessment of global efficiency (WISC V <16yo (Wechsler, 2016); WAIS IV >16yo (Wechsler,

2011)). They also performed a clinical examination including a cerebellar syndrome rating with the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS; (Trouillas et al., 1997), and the Edinburgh Handedness Test (short form)(Veale, 2014). For more details, refer to the protocol of the study that has first been published (Baudou et al., 2022).

**Table 1: Characteristics of participants**

Non-parametric tests were performed for groups' comparisons. †: significant difference with control group ( $p=0.05$ ); ‡: significant difference with PFT group ( $p=0.05$ ). ATRT: Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor, CSI: craniospinal irradiation, EP: ependymoma, ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale, MED: medulloblastoma, PA: pilocytic astrocytoma

	<i>PFT+RT</i> ( <i>n=22</i> )	<i>PFT</i> ( <i>n=17</i> )	<i>Controls</i> ( <i>n=21</i> )	<i>P-value</i>
<b>Demographic characteristics</b>				
<i>Sex (Male/Female)</i>	17/5 †	6/11 †	16/5	0.011
<i>Mean number of years study of mother</i>	12.8 (2.17) †	13.5 (3.36)	15.3 (2.55)	0.006
<b>Tumor diagnostic and treatment</b>				
<i>Tumor type</i>	1 ATRT 4 EP 17 MED	16 PA 1 MED		
<i>Age at diagnostic (mean in years (SD))</i>	8.73 (4.26)	6.06 (3.82)		0.050
<i>Hydrocephaly</i>	18	14		0.923
<i>Chemotherapy</i>	19 ‡	1		<0.001
<i>Radiotherapy</i>	5 focal 17 CSI			
<b>Rehabilitation</b>				
<i>Physical therapy</i>	11	18		0.236
<i>Psychomotor therapy</i>	6	13		0.148
<i>Occupational therapy</i>	1	5		0.156
<b>Neuropsychological assessment</b>				
<i>Delay from treatment (mean in years (SD))</i>	8.95 (3.12)	8.94 (2.73)		0.991
<i>Age at assessment (mean in years (SD))</i>	17.9 (5.13)	16.4 (5.09)	18.2 (5.22)	0.524
<i>Manual laterality (Right/left)</i>	17/5	13/4	18/3	0.722
<i>Score ICARS</i>	9.36 (9.89) ‡	1.06 (1.39)		0.002
<i>Total intellectual quotient</i>	82.5 (16.6) †‡	96.6 (15.7) †	119 (11.4)	<0.001

## 2.2. Behavioral tasks of procedural learning

### 2.2.1. Sequence learning task (SRTT)

The presentation software (Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA) was used to run the task. A computer with a 24-inch screen was placed 80 cm in front of the participant. A yellow square successively appeared at one of four positions arranged horizontally 3 cm apart from each other on a black computer screen. Each screen position corresponded to a button on a response pad: D, F, G, or H. The participant was asked to press the corresponding button as quickly as possible with the index or middle finger of each hand (bimanual responses). As soon as a response was given or after a time of 3000ms without a response, the next stimulus appeared after a time interval of 25ms. The task consisted of blocks



containing a sequence of ten visual positions that were repeated ten times (1 block = 100 stimuli). The task was composed of 6 blocks. The first four blocks (B1-B4) and the last one (B6) included the repeated sequence. The fifth block (B5) was a pseudorandomized block in which the sequence no longer played out and positions appeared in a pseudorandom fashion. The participant was not advised that the visual cues followed a repeated sequence of positions, which made learning implicit.

Two variables were computed: the mean reaction time per block and the number of errors per block. Logarithmic transformation was performed so that the reaction time data follow a normal distribution (log-RT).

### **2.2.2. Motor adaptation task**

The Matlab software (Version R2014a) with the Psychtoolbox (Psychtoolbox.org) was used to run this task and for data analysis. A 24-inch digital tablet was placed on the table, in front of the participant. The participant was asked to copy, with the dominant hand, a 3-letter pseudoword (trigram) in a rectangular frame located below the template. The task consisted in writing the trigrams "eeu", "eue" and "uee" in the cursive font. The template also indicated the writing direction with a colored arrow. Eight repetitions in two conditions – from the left to the right (Forward) and from the right to the left (Backward) were tested, for a total of 48 trials. Direction conditions and trigrams orders were counterbalanced between participants in each group. There was no time limit.

The number of correct trials, the mean writing velocity and two spatial variables (the mean and standard deviation of amplitude) were computed. The number of correct trials corresponds to the number of trials that respect the following criteria: respect of the writing direction, all segments of each letter are present, no overlap of letters, readability of letters. The other variables were computed for correct trials only. Square root transformation was performed so that the data follow a normal distribution.

### **2.3. Irradiation dose at procedural memory brain structures**

Doses of irradiation were collected from the initial dosimetry plan when it was available for irradiated patient. Caudate nucleus, putamen, anterior and posterior cerebellum (taking the primary fissure as separation), were retrospectively and manually delineated by NC and LP following European guidelines (Eekers et al., 2021). Mean doses of irradiation for each structure was reported as well as mean sub-tentorial irradiation dose.

### **2.4. Statistical analysis**

Data were analyzed using JAMOVI (1.6.15.0) software.

### **2.4.1. Sequence learning task (SRTT)**

ANOVA test were used with the Group as the intersubject factor and the Blocks as intrasubject factors to compare the evolution of log-RT and errors with Blocks between Groups. Repeated measures were Blocks B1 and B4 (general learning), B4 and B5 (specific learning), and B5 and B6 (retention). Tukey test was used as post-hoc.

At individual level, we defined participant with a repetitive sequence learning by a positive specific learning score (B5-B4) and a positive retention score (B5-B6) and participants without learning by a negative specific learning score and/or negative retention score.

### **2.4.2. Motor adaptation task**

Generalized mixed model was performed for binary variable analysis (correct trials). Mixed model for analysis of continuous variables was performed. Group and writing direction were used as fixed factors, whereas participant and trigram were fixed as random factors. Post-hoc tests were used with a Bonferroni correction for multiple comparisons with a significance for a p-value <0.005.

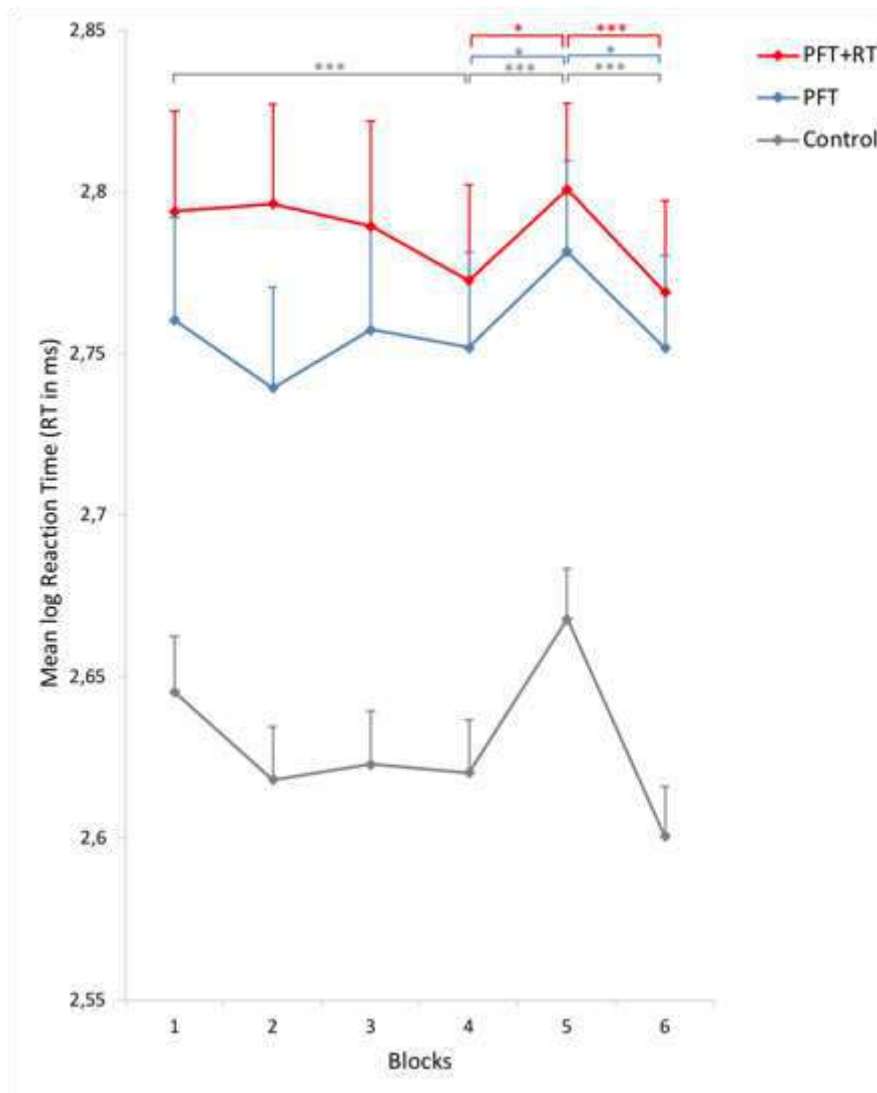
At individual level, we summed up the patients that failed in the motor adaptation task from the Z-score of number of correct trials in backward condition computed in the control group. A participant who had a z-score <-1SD was considered as failing.

## **3. Results**

### **3.1.SRTT**

#### **3.1.1. Reaction Times**

The results of the SRTT are presented in Figure 1.



**Figure 1:** Mean log reaction time of PFT+RT (blue), PFT (grey) and control groups (orange) for Blocks 1-6. In the top of the figure, significant  $p$ -value after Turkey correction are reported for Global learning (Block 1- Block 4), specific learning (Block 4- Block 5) and retention (Block 5- Block 6). Asterisks indicated significant differences after Tukey correction \*\*\*:  $p_{tukey} < 0.001$ ; \*\*:  $p_{tukey}$  from 0.001 to 0.01; \*  $p_{tukey}$  from 0.01 to 0.05. Vertical bars represent interindividual variability (standard errors).

### 3.1.1.1. General learning

The ANOVA revealed a Block effect ( $F(3.42) = 6.36, p=0.001$ ), a Group effect ( $F(2) = 10.8, p < 0.001$ ) and an interaction between Block and Group ( $F(4.82) = 2.79, p=0.021$ ) on the mean log-RT during general learning (B1-B4). Post-hoc tests revealed a significant difference between block 1-2 ( $p < 0.001$ ;  $p_{tukey}=0.022$ ), 1-3 ( $p=0.004$ ;  $p_{tukey}=ns.$ ) and 1-4 ( $p=0.001$ ;  $p_{tukey}=ns.$ ) in control group, between block 1-2 ( $p=0.014$ ;  $p_{tukey}=ns.$ ) in PFT group and between block 1-4 ( $p=0.004$ ;  $p_{tukey}=ns.$ ), 2-4 ( $p=0.001$   $p_{tukey}=ns.$ ) and 3-4 ( $p=0.023$   $p_{tukey}=ns.$ ) in PFT+RT group. This reflects a late improvement in log-RT in PFT+RT group.

### 3.1.1.2. Specific learning

The ANOVA revealed a Block effect ( $F(1) = 48.70, p < 0.001$ ) and a Group effect ( $F(2) = 10.4, p < 0.001$ ), but no interaction between Block and Group on log-RT during specific learning (B4-B5).

### 3.1.1.3. Retention

The ANOVA revealed a Block effect ( $F(1) = 89.71, p < 0.001$ ), a Group effect ( $F(2) = 12.2, p < 0.001$ ) and an interaction between Block and Group ( $F(2) = 7.37, p = 0.001$ ) for log-RT during retention (B5-B6).

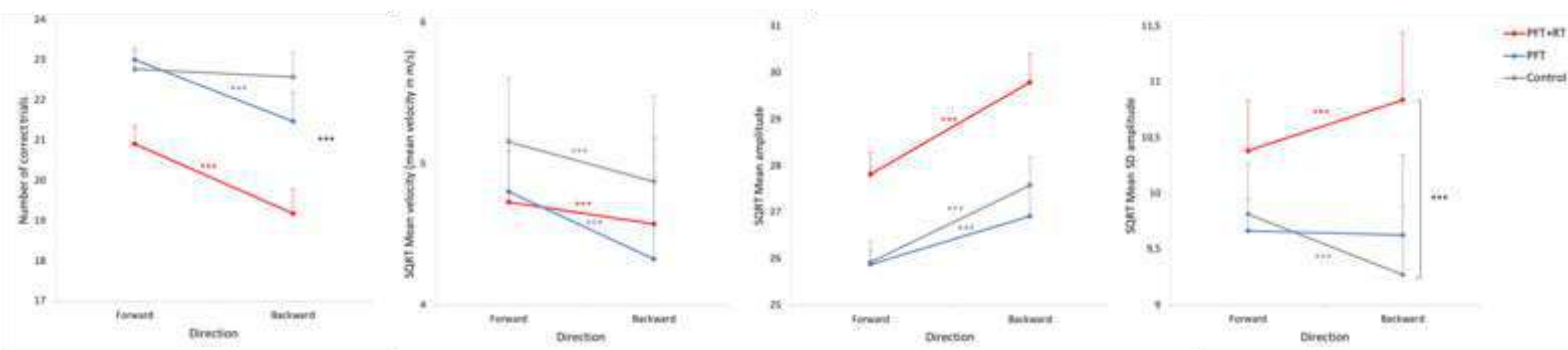
### 3.1.2. Number of errors

The ANOVA revealed only a Block effect for specific learning ( $F(1) = 11.11, p = 0.002$ ) and for retention ( $F(1) = 9.71, p = 0.003$ ) without Group effect. In the three groups the number of errors were larger for the randomized sequence (B5) than for repetitive sequence (B4 or B6).

**In summary**, at group level, results revealed that, firstly, PFT+RT and PFT group were significantly slower than control group, secondly, that in all groups a decrease of log-RT with general learning (B1-B4) is observed, but was significant only in control group and was later in PFT+RT group (between B3 and B4 vs. between B1 and B2 in control group and PFT group), lastly, all groups presented a significant increase of their log-RT when a pseudo-randomised block was proposed and a significant decrease when the repetitive sequence was reintroduced traducing a specific learning and a retention of the sequence learned.

### 3.2. Motor adaptation task

The results of trigrams analysis are presented in Figure 2.



**Figure 2:** Performance in the motor adaptation task for the PFT+RT (blue), the PFT (grey) and the control groups (orange) in the forward (left to right) and backward (right to left) writing direction. The mean writing velocity was computed by dividing the length of the writing trace

(in millimeter) by the duration of the trial (in second). The mean amplitude reflects the writing size, corresponding to the distance between the three local maxima and the three minima of the trigram. The variability of amplitude corresponds to the associated standard deviation. Asterisks \*\*\* indicated significant differences after Bonferroni correction:  $p_{\text{bonferroni}} < 0.001$ ; \*\*:  $p_{\text{bonferroni}}$  from 0.001 to 0.01; \*  $p_{\text{bonferroni}}$  from 0.01 to 0.05. Vertical bars represent interindividual variability (standard errors).

### **3.2.1. Number of correct trials**

The generalized mixed model showed a Group ( $X^2(1)=8.85, p=0.012$ ), a Direction effects ( $X^2(1)=19.34, p<0.001$ ) and a tendency for interaction between Group and Direction ( $X^2(2)=4.78, p=0.091$ ).

### **3.2.2. Mean velocity**

The mixed model showed a Direction effect ( $F(1)=340.56, p<0.001$ ) and an interaction between Group and Direction ( $F(2)=15.58, p<0.001$ ).

### **3.2.3. Mean amplitude**

The mixed model showed a Direction effect ( $F(1)=395.81, p<0.001$ ), and an interaction between Group and Direction ( $F(2)=9.15, p<0.001$ ).

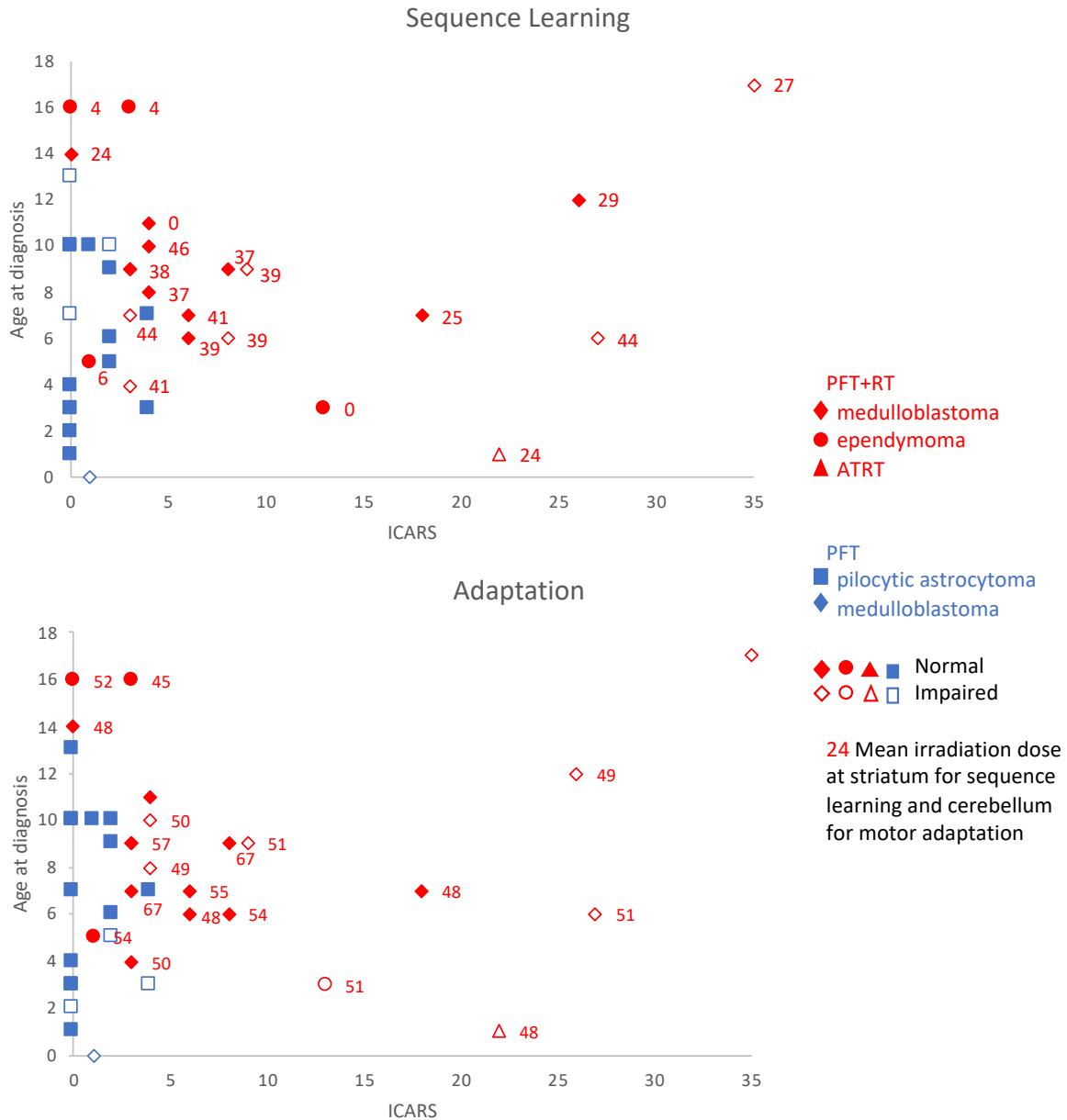
#### **3.2.3.1. Standard deviation of amplitude**

The mixed model showed a Group effect ( $F(2)=3.8, p=0.028$ ) and an interaction between Group and Direction ( $F(2)=15.70, p<0.001$ ).

**In summary**, in adaptation (backward) condition, PFT+RT and PFT groups were impaired in number of correct trials and handwriting regularity (variability of amplitude for PFT+RT) compared to controls. PFT +RT group had lower performances in number of correct trials and amplitude parameters in forward condition than PFT group suggesting a specific impact of radiotherapy on writing automatization or adaptation to the task.

### **3.3. Individuals differences in sequence learning and motor adaptation**

At an individual level, 7/22 children in PFT+RT group, 4/17 in PFT group and 1/21 in control group did not learn the repetitive sequence and 8/22 children in PFT+RT group, 4/17 in PFT group and 0/21 in control group did not adapt at the trigram task. Children who did not learn or adapt were not the same between tasks. Characteristics of patients who did not learn and adapt were presented in Figure 3.

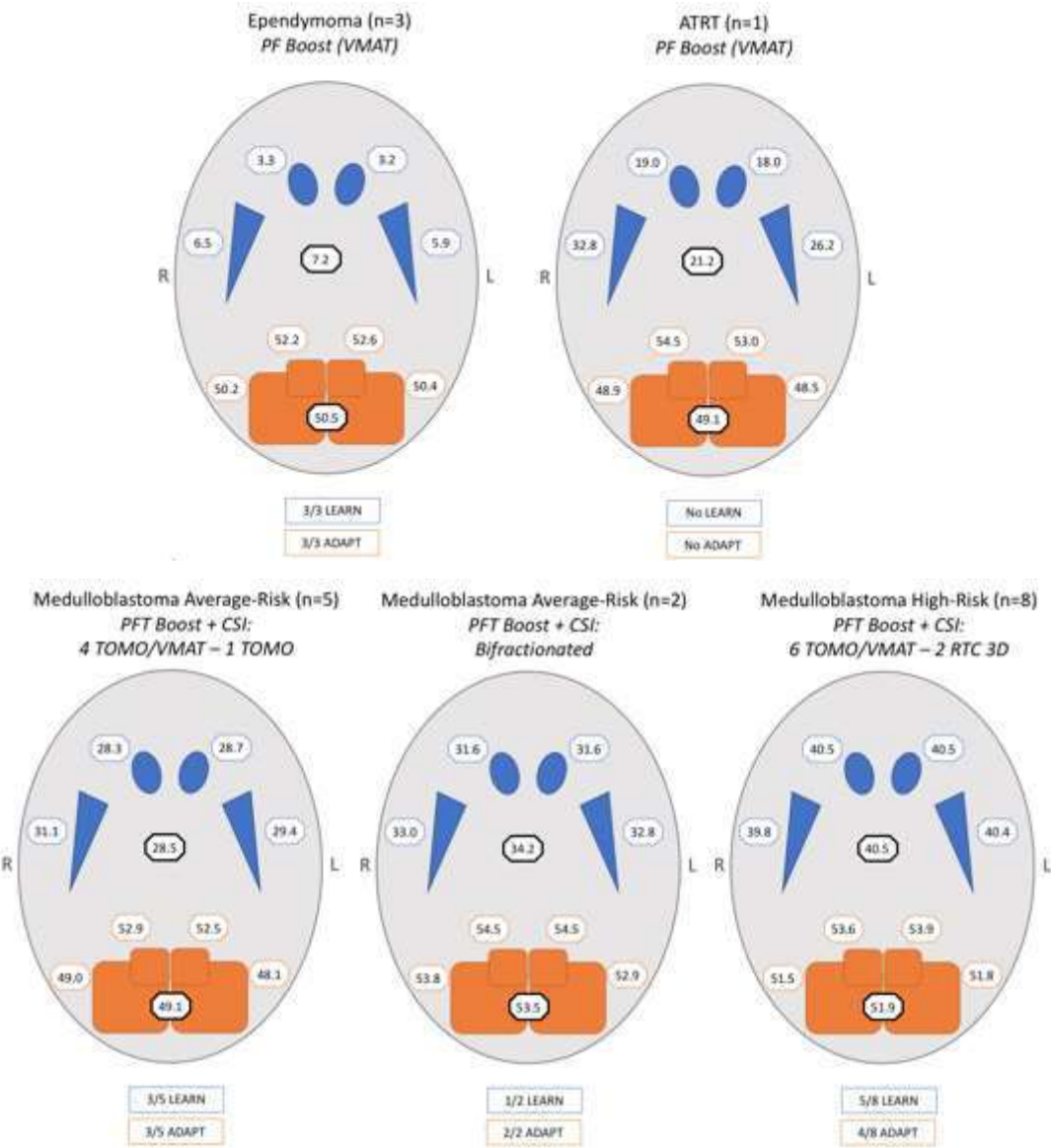


**Figure 3:** Repartition of patients depending on their cerebellar sequelae (ICARS score in x-axis); age at diagnosis (in y-axis); group status (PFT+RT in red; PFT in blue); type of tumor (circle for ependymoma, square for astrocytoma; rhombus for medulloblastoma and triangle for Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor). Empty shape represents patients who did not learn or adapt and full shape represents patients who learned or adapted. Numbers represents the craniospinal irradiation dose. In adaptation graph, all patients in PFT group that did not adapt had less than 6yo at diagnosis and a right cerebellar hemispheric tumor. All patients in PFT+RT group that had ICARS score above 20 did not adapt too.

### 3.4. Impact of the Irradiation dose at striatum and cerebellum

Dosimetry plans with precise dose delivered to organs at risks were available for 19 out of the 22 irradiated patients of the study. The mean irradiation dose at sus-tentorial brain areas and the mean doses at each structure involved in sequence learning (right and left caudate nucleus

and putamen) and motor adaptation (right and left anterior and posterior cerebellum) were reported individually in Figure 4. Irradiation dose received to the cerebellum were around 50 Gy with a little difference between groups, but participant with medulloblastoma treated with a non-bifractionated protocol failed more to adapt than the others groups. Irradiation dose received to the striatum were more heterogeneous, but were never null. Participants with lower irradiation dose seemed to perform more successfully the sequence learning task. Note that the patient with ATRT, characterized by a young age at treatment, and a large tumor bed, received almost similar doses to the striatum as patients treated with craniospinal irradiation. There was no correlation found between motor adaptation scores and dose at cerebellum nor between specific learning and dose at striatum.



**Figure 4 :** Schematic representation of mean irradiation doses, depending on the tumor type, received to the striatum (blue areas) involved in sequence learning and cerebellum (orange

areas) involved in motor adaptation. The caudate nucleus is represented by an ovale, the putamen by a triangle. The anterior part of the cerebellum is represented by a small square, the posterior part by the largest square. Sus-tentorial and infratentorial mean dose were reported on the median line in a label surrounded with a thick black line, respectively in the upper and lower part of the figure. Behavioral results were reported below the figure. RTC : conformational radiotherapy ; TOMO : tomotherapy ; VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy

#### **4. Discussion**

This study explored perceptivo-motor procedural learning in PFT long-term survivors. We first hypothesize that motor sequence learning would be impaired in PFT+RT group only, due to irradiation on cortico-striatal structures. We showed that, sequence learning was globally preserved in both tumor groups, but with a higher number of participants who did not learn the sequence in PFT+RT group than in PFT group (7/22 vs. 4/17) and a higher number of training need to learn the task in PFT +RT group. Quintero Gallego et al. using a dominant hand SRTT with only three blocks of 40 trials of the repetitive sequence did not found a specific learning in irradiated patients compare to control, probably because irradiated patients need more training to learn the sequence. However, 25% of patients with PFT not treated with radiotherapy did not learn the sequence, which implies, either an indirect impact of PFT in cortico-striatal structure (such as hydrocephaly or chemotherapy (Baetens et al., 2020a)), or an involvement of the cerebellum in the early phase of specific learning. Our results were in accordance with Berger et al. (2006) concerning the global preservation of sequence learning in non-irradiated patients except that we highlighted longer reaction times in the two patient groups, that is consistent with the cerebellar impairment and the slowness observed in everyday life.

The hypothesis that motor adaptation, which depends on cortico-cerebellar system, would be impaired in PFT survivors treated with and without radiotherapy was confirmed, with a higher number of participants performing below -1SD in PFT+RT group. This could be explained by the fact that PFT+RT patient, adding to the damage that can be caused by the tumor itself and surgery, received an irradiation dose around 50Gy in a boost focalized in bed tumor lesion. A high ICARS score, reflecting neurological sequelae seemed to be a predictor of deficit in adaptation. This is in accordance with recent studies on lesion mapping showing that cognitive and motor skills were impaired in pediatric PFT with lesions in the same cerebellar structures: superior cerebellar peduncle , deep cerebellar nuclei and inferior vermis (Grosse et al., 2021). In non-irradiated group, a younger age of diagnostic (<5yo) seemed to be link with deficit in adaptation. Younger age at treatment was a well-known risk factor of cognitive impairment in pediatric PFT survivors (Mulhern et al., 2001). Procedural learning skills mature earlier in



childhood (Zwart et al., 2019b) and our results suggest a vulnerability of developing brain, even without radiation therapy, with a lack of long-term neuroplasticity.

We reported irradiation dose at structure mainly involved in sequence learning and motor adaptation. New irradiation techniques make it possible to limit the radiation dose to organs at risk (OAR) close to the clinical target volume. Striatum is compounded of caudate nucleus, that has been recently considered as an OAR (Eekers et al., 2021) and putamen that is not an OAR. While we failed to find correlation between dose to the structure and procedural learning, we put in light differences in sequence learning between children who received low dose and high dose to the striatal structures. Further studies with larger numbers of patients are needed to confirm the link between irradiation dose and procedural learning impairment. We believe it is essential that the putamen, a brain structure involved in learning and movement regulation, that is easy to delineate, was now be considered as an OAR. In our study, among the two participants treated with a brifractionated irradiation, none have motor adaptation deficit. Futher studies exploring the protective role of this technique on motor and non-motor cerebellar functions were needed.

While this prospective study brings new insights on the long-term impact of a PFT in childhood, it harbors several limitations. First, the heterogeneity of the groups including patients from 7 to 26 yo, with a delay from 5 to 15 years old from the tumor diagnosis, various tumor type and various treatment, especially on radiotherapy dose and techniques because of the evolution of these techniques during the last twenty years. Secondly, the size of the group was not sufficient to perform statistical analysis investigating prognostic factors, that is, between participants who had a preserved procedural learning and who had not.

## **5. Conclusion**

Perceptivo-motor procedural learning was impaired in PFT long-term survivors predominantly on motor adaptation depending on cerebellum and cortico-cerebellar loop but also, at individual level, in motor sequence learning, mainly depending on the striatum and cortico-striatal loop. Radiotherapy appeared as a risk factor of procedural learning impairment and our result suggest that striatum should be considered as an organ at risk. Furthermore, the understanding of learning mechanisms impaired in PFT survivors is a key to develop specific rehabilitation programs and to provide the best support to improve motor and academic learning.

## Supplementary data

Table 1 patients without repetitive sequence learning in PFT+RT group

	Age	Sexe	Latéralité	Tumeur	Shunt	Radiothérapie	Age PEC	Délai	QI	ICARS
CM03	16	M	D	medullo	oui	TOMO/VMAT 36Gy	9	7	88	9
DD11	13	M	G	medullo	oui	TOMO/VMAT 36Gy	6	7	100	8
CE19	9	F	D	ATRTR	oui	VMAT	1	8	72	22
LB25	15	M	D	medullo	oui	TOMO/VMAT 36Gy	6	9	54	27
SM43	10	M	D	medullo	oui	TOMO/VMAT 24Gy	4	6	74	3
GC51	24	F	D→G	medullo	non	TOMO/VMAT 24Gy	17	6	73	35
AC53	18	M	D	medullo	oui	TOMO/VMAT 36Gy	7	11	66	3

Table 2 patients without motor adaptation in PFT+RT group

	Age	Sexe	Latéralité	Tumeur	Shunt	Radiothérapie	Age PEC	Délai	QI	ICARS
MT02	13	M	D	epend	oui	Focal 59	3	10	62	13
CM03	16	M	D	medullo	oui	TOMO/VMAT 36Gy	9	7	88	9
TA13	18	M	D	medullo	oui	TOMO/VMAT 36Gy	8	10	83	4
CE19	9	F	D	ATRTR	oui	VMAT	1	8	72	22
LB25	15	M	D	medullo	oui	TOMO/VMAT 36Gy	6	9	54	27
BC27	22	F	D	medullo	oui	TOMO/VMAT 36Gy	10	12	72	4
GC51	24	F	D→G	medullo	non	TOMO/VMAT 24Gy	17	6	73	35
AT38	12	M	D	medullo	oui	TOMO/VMAT 24Gy	12	6	72	26

Table 3 patients without repetitive sequence learning in PFT group

	Age	Sexe	Latéralité	Tumeur	Shunt	Latéralisation	Age PEC	Délai	QI	ICARS
CA04	12	F	D	medullo	oui	Post D	0	11	95	1
TN05	18	F	D	astro	oui	Post D	13	5	81	0
BI35	19	F	D	astro	oui	Post G	7	12	106	0
ML49	16	M	D	astro	oui	Post G	10	7	109	2

Table 4 patients without motor adaptation in PFT group

	Age	Sexe	Latéralité	Tumeur	Shunt	Latéralisation	Age PEC	Délai	QI	ICARS
CA04	12	F	D	medullo	oui	Post D	0	11	95	1
FM23	14	M	G	astro	non	D	5	9	77	2
AF39	9	F	G	astro	oui	D	3	6	100	4
DC58	10	F	D	astro	oui	D	2	8	108	0

## SYNTHESE ET TRANSITION

---

L'objectif de ce travail était de mieux comprendre l'apprentissage procédural perceptivo-moteur suite à une TFP pédiatrique chez des participants en fonction de leur statut irradiés ou non irradiés.

Certaines de nos hypothèses sont vérifiées, totalement ou en partie :

Notre première hypothèse concernait les performances en termes d'apprentissage de séquence motrice chez les participants n'ayant pas été irradiés. Nous supposions que ces performances, dépendant de l'intégrité des circuits cortico-striataux seraient préservées. Cette hypothèse est vérifiée à l'échelle du groupe. Cependant, à l'échelle individuelle 4 participants sur 17 n'ont pas effectué l'apprentissage. Cette part semble supérieure à la variabilité interindividuelle retrouvée dans des populations indemnes de toute pathologie. Deux hypothèses explicatives pourraient être apportées. D'une part les circuits cortico-striataux pourraient être affectés par des facteurs dépendant de la tumeur telle que l'hydrocéphalie, son importance et sa durée. D'autre part, les stades précoces des apprentissages de séquence motrice impliquent le cervelet et ce serait l'atteinte cérébelleuse qui impacte l'apprentissage de séquence motrice tel que proposé dans la tâche de SRTT. Le nombre de sujet dans notre étude ne permet pas de réaliser des analyses en sous-groupe permettant d'identifier les facteurs permettant de corroborer l'une ou l'autre de ces hypothèses. Cependant la deuxième partie de ce travail, portant sur les substrats neuronaux nous permettra de déterminer s'il existe un impact de la TFP sur la connectivité fonctionnelle de repos des réseaux cortico-striataux, ce qui représentera un élément d'orientation.

Notre deuxième hypothèse concernait les performances en termes d'apprentissage de séquence motrice chez les participants irradiés. Nous supposions que ces performances seraient altérées du fait de l'irradiation des circuits cortico-striataux, avec une atteinte d'autant plus importante que la dose d'irradiation moyenne au striatum aurait été importante. Cette hypothèse n'est pas vérifiée à l'échelle du groupe qui présente des résultats d'apprentissage spécifique préservé. Cependant, à l'échelle individuelle 7 participants sur 22 n'ont pas effectué l'apprentissage, ce qui est significativement plus important que dans le groupe non irradié, traduisant un impact de l'irradiation. De plus, si les analyses de corrélation entre les doses moyennes au striatum et les performances d'apprentissage de séquence motrice ne donnent pas de résultats significatifs sur notre petit échantillon l'étude exploratoire en sous-groupe en fonction du type de tumeur et des doses d'irradiation retrouvent chez les participants guéris d'épendymomes n'ayant bénéficié

que d'une irradiation du lit tumoral une préservation de ces apprentissages qui pourraient suggérer un impact de la dose d'irradiation.

Notre troisième hypothèse concernait les performances en termes d'adaptation motrice chez les participants ayant eu une TFP pédiatrique irradiés et non irradiés. Nous supposions que ces performances seraient altérées du fait de l'atteinte cérébelleuse liée à la tumeur et à sa chirurgie. Cette hypothèse est vérifiée.

Notre quatrième hypothèse concernait les performances en termes d'adaptation motrice chez les participants ayant eu une TFP pédiatrique irradiés. Nous supposions que ces performances seraient plus altérées du fait de l'atteinte cérébelleuse surajoutée liée à l'irradiation. Nos résultats supportent cette hypothèse avec un nombre de participants présentant des scores d'adaptation motrice inférieur à -1DS significativement plus important dans le groupe irradié par rapport au groupe non irradié. Cependant nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la dose au cervelet et les performances adaptatives. Ceci pourrait être expliqué par une population d'effectif limité et des doses d'irradiation élevées avec peu de variabilité interindividuelle.

L'ensemble des données comportementales, suggèrent des atteintes des circuits cortico-striataux au long cours chez les participants guéris d'une PFT irradiés et des circuits cortico-cérébelleux chez l'ensemble des participants guéris d'une PFT avec un effet surajouté de l'irradiation. L'impact de l'hydrocéphalie ou l'implication du cervelet dans les apprentissages de séquence motrice chez les participants non-irradiés n'est pas élucidé. La présence d'atypies dans la connectivité de repos des réseaux cortico-striataux pourrait être un élément en faveur d'une atteinte secondaire à l'hydrocéphalie. De plus, si au niveau comportemental, les participants irradiés ont des performances plus altérées en apprentissage procédural, les substrats fonctionnels de ses troubles restent non explorés. L'étude des réseaux fonctionnels de repos cortico-striataux et cortico-cérébelleux et leur lien avec les performances d'apprentissage et les doses d'irradiation font l'objet de l'étude suivante.

---

## ÉTUDE 2 : CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DE REPOS SUITE A UNE TFP PEDIATRIQUE : IMPACT DE L'IRRADIATION CEREBRALE

---

Ce travail fait l'objet d'un article en préparation :

Baudou E, Peran P, Arribarat G, Danna J, Tallet J, Pariente J, Courbière N, Pollidoro L, Tensaouti F, Chaix Y, Laprie. What are the long-term consequences of brain irradiation on resting-state functional connectivity in pediatric posterior fossa tumors and their relationship to procedural learning? En préparation.

### INTRODUCTION

---

Cette deuxième étude a pour objectif d'explorer les substrats fonctionnels des différentes composantes de la mémoire procédurale perceptivo-motrice chez des participants, enfants, adolescents ou jeunes adultes, considérés comme guéri d'une TFP pédiatrique survenue et traitée avant l'âge de 18 ans. Nous avons analysé pour cela les données d'IRM fonctionnelle de repos recueillies dans le cadre de l'étude IMPALA. Basé sur le modèle de Doyon et Benali, et sur une analyse seed-to-voxel, nous étudierons les réseaux cortico-striataux dont dépendent les apprentissages de séquences motrices et les réseaux cortico-cérébelleux dont dépend l'adaptation motrice.

Nous comparerons la connectivité fonctionnelle dans ces réseaux :

- Entre le groupe de participants n'ayant pas bénéficié d'irradiation et celui des participants contrôles exempts de pathologie neurologique, neuro-développementale ou psychiatrique afin de déterminer l'impact sur la connectivité cortico-subcorticale au long cours d'une tumeur de la fosse postérieure et de sa chirurgie.
- Entre le groupe de participants ayant bénéficié d'une irradiation cérébrale et celui des participants contrôles ainsi que et le groupe des participants n'ayant pas bénéficié d'une irradiation cérébrale afin de déterminer l'impact spécifique sur la connectivité cortico-subcorticale au long cours de la radiothérapie.

Les différences de connectivité fonctionnelle de repos potentiellement retrouvées seront corrélées avec les données comportementales respectivement :

- Apprentissage de séquence motrice et différences retrouvées dans la connectivité fonctionnelle des réseaux cortico-striataux.
- Adaptation motrice et différences retrouvées dans la connectivité fonctionnelle des réseaux cortico-cérébelleux.

Enfin, nous étudierons l'impact de la dose d'irradiation aux structures subcorticales sur la connectivité fonctionnelle de repos dépendant de ces réseaux.

Nos hypothèses sont les suivantes :

- 1- La connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-striataux chez les participants non-irradiés sera identique à celle des sujets contrôles, car ni la tumeur, ni la chirurgie n'a affecté ces régions.
- 2- La connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-cérébelleux chez les participants non-irradiés sera différente de celle des sujets contrôles, et en lien avec les performances d'adaptation motrice.
- 3- La connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-striataux chez les participants irradiés sera différente de celle des sujets contrôles et non-irradiés, dépendant de la dose d'irradiation au striatum et en lien avec les performances d'apprentissage de séquence motrice.
- 4- La connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-cérébelleux chez les participants irradiés sera différente de celle des sujets contrôles et non-irradiés, dépendantes de la dose d'irradiation au cervelet et en lien avec les performances d'adaptation motrice.

La méthodologie classiquement utilisée pour les analyses d'imagerie fonctionnelle de repos a dû être adaptée aux particularités anatomiques et structurelles des participants ayant présenté une tumeur de la fosse postérieure opérée. En effet, les modifications induites au niveau infratentorial (cavité d'exérèse, épanchement, atrophie) n'ont pas permis une normalisation satisfaisante des données sous-tentorielles pour une analyse de groupe. Ainsi une méthodologie spécifique a été adoptée, basée sur une normalisation indirecte, la segmentation de régions d'intérêt spécifiques manuellement et individuellement pour chaque participant et la non prise en compte des voxels infratentoriaux dans les analyses voxel-to-voxel ou seed-to-voxel. Des indexes de connectivité cérébrale de repos classiques ont également été analysés ainsi que la connectivité au sein d'un réseau robuste, le réseau mode par défaut, afin de pouvoir interpréter ultérieurement les résultats de connectivité dans les réseaux plus spécifiques.

**What are the long-term consequences of brain irradiation on resting-state functional connectivity in pediatric posterior fossa tumors and their relationship to procedural learning?**

Authors : Eloïse BAUDOU<sup>1,2</sup>, Patrice PERAN<sup>1</sup>, Germain ARRIBARAT<sup>1</sup>, Jérémy DANNA<sup>3</sup>, Jessica TALLET<sup>1</sup>, Jérémie PARIENTE<sup>1,4</sup>, Nicolas COURBIERES<sup>1</sup>, Fatima TENSAOUTI<sup>5,1</sup>, Lisa POLLIDORO<sup>1,2</sup>, Yves CHAIX<sup>1,2</sup>, Anne LAPRIE<sup>1,5</sup>

1 Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC), INSERM University of Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France.

2 Pediatric Neurology Department, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

3 Aix Marseille Univ, CNRS, LNC, Marseille, France.

4 Neurology Department, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.

5 Radiation Oncology Department, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, Toulouse, France

Corresponding author: Eloïse BAUDOU, Pediatric Neurology Unit, Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, 330 av de Grande Bretagne-TSA, 31059 Toulouse Cedex, France baudou.e@chu-toulouse.fr

Short title : Functional connectivity in pediatric brain tumor

**Abstract :**

Introduction: The aim of this work was to explore the long-term impact of radiotherapy in children with posterior fossa tumor (PFT) on brain connectivity, using resting state fMRI, and the relationship with procedural learning.

Methods: Twenty irradiated PFT survivors, fifteen non-irradiated and twenty-one healthy controls from the IMPALA study (NCT04324450) performed both a resting state functional MRI and procedural learning tasks. ROI-to-ROI analysis, in Default Mode Network (DMN) and Seed-to-voxel analysis in cortico-striatal and cortico-cerebellar Circuits were performed. Group comparisons were made and difference in connectivity were correlated with behavioral

scores and irradiation dose on cerebellar and striatal structures reported from the initial dosimetry plans. In irradiated group, the effect of irradiation dose was additionally explored using General Linear Model (GLM) analysis.

Results: Non-irradiated pediatric PFT survivors presented long-term changes only in cortico-cerebellar connectivity, while irradiated ones had more diffuse changes both in global and cortico-subcortical circuits. Hypoconnectivity in frontal regions depended on the irradiation dose to the striatum seeds and hyperconnectivity in motor region was correlated with sequence learning performance.

Conclusion: Our main results suggested that irradiation of striatal structures led to a long-term dose-dependent hypoconnectivity in cortico-striatal circuit and that compensative mechanism could take place concerning procedural learning. These results reinforce the fact that the striatum should be considered as an organ at risk.

**Key words:** Memory, Radiotherapy, infratentorial tumor, MRI, children

## 1. Introduction

Brain tumors are the most frequent cause of cancer in childhood (Forman, 2014). With improvements in surgical technologies, chemotherapy and radiotherapy protocols over the past decades, the survival rate for children with a posterior fossa tumor (PFT) have progressively increased and the clinicians are more and more often confronted with the management of long-term neurocognitive sequelae (Palmer et al., 2001). Impairment have been shown in declarative memory (Quintero-Gallego et al., 2006; Sekeres et al., 2018), depending mainly on the hippocampus and its network; and in working memory {Formatting Citation} depending mainly on cerebellum and prefrontal areas. Our team has shown more recently, an impact on procedural learning with a deficit in motor adaptation and, at group-level, a preservation of sequence learning with heterogeneous individual results depending on the irradiation status.

The respective role of the tumor, initial hydrocephalus, the surgery, chemotherapy and radiotherapy on procedural learning performance is not totally understood. The surgery of the tumoral lesion, can alter and disrupt cerebellum and cortico-cerebellar circuit (Grosse et al., 2021), leading to impairment in motor adaptation. Moreover, radiation-induced damage on the normal brain tissue can persistently affect cognition (Makale et al., 2016). According to Doyon & Benali (Doyon & Benali, 2005), motor sequence learning is supported by the striatum and the cortico-striatal circuit and motor adaptation by the cerebellum and the cortico-cerebellar circuits. So, irradiation to the cerebellar and striatal structures and the corresponding cortico-



subcortical circuits could alter respectively motor adaptation and sequence learning performances. Radiotherapy is an important part of the treatment of malignant PFT following surgery. For ependymoma, representing 10% of PFT, tumor bed post-operative radiotherapy is the standard of care. For medulloblastoma, representing 40% of PFT, current treatments for children above 5 years old, include both a risk-adapted craniospinal irradiation followed by a boost to tumor bed. These different protocols lead to high irradiation dose (about 50Gy) in the posterior fossa and varying doses to striatal structures, including the craniospinal irradiation dose (24 - 36Gy) and the diffused dose from the clinical target volume that depend on the radiotherapy technics used (Padovani et al., 2019).

Currently, the specific neural and functional substrates associated with procedural performances in childhood PFT have not been investigated. Conventional and enhanced MRI methods have showed morphologic, microstructural, vascular and metabolic tissue changes after radiotherapy with a particular effect in terms of decreased diffusion in children (Witzmann et al., 2021). Resting-state functional MRI (rs-fMRI) has been increasingly used for mapping the functional connectivity of different brain regions. In adults recovered from pediatric cerebellar tumors rs-fMRI have shown hyperconnectivity in the executive control (ECN), default mode (DMN) and salience (SN) networks compared to controls, at an average of 15 years from diagnosis (Chen et al., 2016). Anandarajah et al. have proposed to study this method as a marker of long-term cognitive outcomes in children brain tumors (Anandarajah, 2020; Anandarajah et al., 2020). Rs-fMRI had also been successfully used to better understand changes in specific neural substrates, such as cortico-striatal circuit during brain development (Bo et al., 2014), or in clinical affection in relationship with neurocognitive skills (Cignetti et al., 2020).

The aim of this work is to report long-term functional changes in connectivity at rest in pediatric PFT survivors depending on the use of radiotherapy, both in global connectivity and in cortico-striatal and cortico-cerebellar circuits involved in procedural learning. The anatomical changes due to the tumor and its surgery in the posterior fossa required a specific methodology, including indirect normalization, contouring of regions of interest (ROI) manually in the individual space and not including infratentorial voxels in the analysis results.

We performed

- (1) a voxel-to-voxel analysis to highlight differences in local or regional connectivity between groups.

(2) a ROI-to-ROI analysis in a well-known and robust functional resting network, the DMN, using the Willard atlas, to ensure that our methodology was suitable and to control for differences in more specific networks.

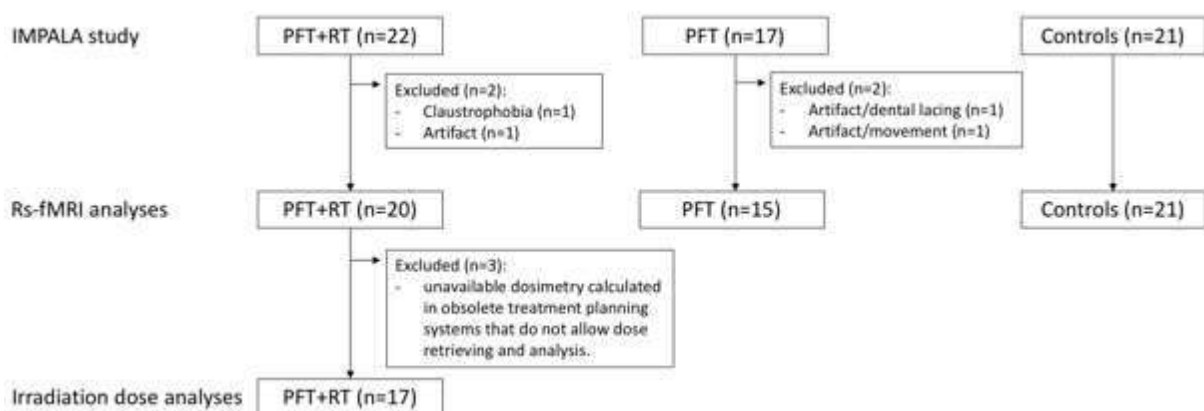
(3) a Seed-to-voxel analysis from striatal and cerebellar regions of interest previously outlined individually in each subject's space.

Then, between-group comparisons were performed, taking into account patient age and sex as covariates, and differences in functional connectivity were correlated with performances in procedural learning and with radiation doses to each region of interest. In order to confirm results in irradiation dose, analyses of the effect of the irradiation dose at each seed on its functional network were performed using General Linear Model (GLM) analysis in irradiated group.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Participants

Participants included in this work participated in the prospective IMPALA study (ClinicalTrials.gov: NCT04324450) and were distributed in three groups: PFT survivors who had received a treatment including a focal or craniospinal irradiation (PFT+RT group), PFT survivors treated without radiotherapy (PFT group) and participants without neurological or psychiatric history who had been matched on sex, age and manual laterality with PFT+RT group (control group). Four children from the IMPALA study were not included to this work because rs-fMRI images were not analyzable (Figure 1).



**Figure 1:** Population involved in different steps of analyses in PFT+RT, PFT and control group.

They all performed at least 5 years after the end of radiotherapy treatment MRI, medical and neuropsychological tests involving an assessment of global efficiency (WISC V <16yo (Wechsler, 2016); WAIS IV >16yo (Wechsler, 2011)) on a two day period separated from 3 weeks. For more details, refer to the protocol of the study that has first been published (Baudou, Patrice, et al., 2022).

## **2.2. Behavioral data**

Procedural learning tasks used were a serial reaction time task (SRTT) (Nissen & Bullemer, 1987) for sequence learning and a non-conventional direction writing (Danna et al., 2018) for motor adaptation. These tasks were more detailed in the article “Effects of radiotherapy on perceptual-motor procedural learning in children treated for a posterior fossa tumor.”.

Two variables were computed for this study: the difference between reaction time in the randomized block and the repeated sequence block for specific sequence learning depending on cortico-striatal networks and the number of correct trials in adaptative condition for motor adaptation depending on cerebello-cortical networks.

## **2.3.Irradiation dose**

Doses of irradiation were collected from the initial dosimetry plan when it was available for irradiated patient. Caudate nucleus, putamen, anterior and posterior cerebellum (taking the primary fissure as separation), were retrospectively and manually delineated by NC and AL following European guidelines (Eekers et al., 2018). Mean doses of irradiation for each structure was reported as well as mean supratentorial irradiation dose.

## **2.4.MRI acquisition**

We obtained T1-weighted anatomical images (3D-T1) and functional resting state scans (rs-fMRI), using a Philips Achieva dStream 3.0 T MRI scanner equipped with a 32-channel head coil, with the following parameters:

- 3D-T1: sagittal 3D turbo field echo sequence: TR = 7.4 ms; TE = 3.4 ms; TI = 657 ms; flip angle = 8°; FOV: 240 mm, matrix: voxel-size = 1.0 × 1.0 × 1.0 mm, 180 slices
- Rs-fMRI: echo planar images (EPI) sequence: TR/ TE = 1300 / 30 ms, flip angle = 90°, field of view (FOV) = 240 mm, matrix = 80 × 78, voxel size = 3.0 × 3.0 × 3.0 mm, 44 slices. Each scan session was 1.3 s long and included 500 volumes. Resting-state data

were acquired during a 10:55 minutes period while each subject was asked to stay awake, eyes opened, and not thinking about anything in particular.

## **2.5.MRI analysis**

### **2.5.1. Pre-processing :**

Rs-fMRI images were preprocessed using Conn software including the following steps: realignment and unwarp, outlier detection using strict settings (97th percentiles in the normative sample, global signal z-value threshold 5, subject motion mm threshold 0.9), indirect segmentation and normalization and smoothing with an 8 mm kernel. Blood-oxygen-level dependent (BOLD) time series were denoised using the aCompCor method (31–33) of the CONN toolbox ([www.nitrc.org/projects/conn](http://www.nitrc.org/projects/conn); Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012), which consisted in regressing out from the functional time-series the first two principal components of the time-series extracted from white matter and cerebro-spinal fluid (CSF). The BOLD time series were finally band-pass filtered (0.008–0.09 Hz).

A visual check of all images after preprocessing was performed for each patient to ensure that the normalization step did not alter the location of anatomical structures. Distortions secondary to tumor and surgery in the posterior fossa in a number of patients in the irradiated and non-irradiated groups were too great to allow acceptable normalization in the infratentorial regions. The results of the voxel-to-voxel and seed-to-voxel analyses will therefore only consider the supratentorial voxels and the cerebellar seeds will be individually analyzed according to the procedure described below.

### **2.5.2. fALFF, local correlation and global correlation analysis**

After preprocessing and denoising we calculated three basic indexes of brain connectivity at rest. The fraction of amplitude of low frequency fluctuations (fALFF) measure the proportion of the power of each frequency at the low- frequency range (.01–.08 Hz) to that of the entire frequency range (0 – .25 Hz) (Yang et al., 2007), thus providing a normalized quantity that it is thought to reflect local activity at rest (Zou et al., 2008). The local correlation (LCOR) is the average correlation of each voxels with its 18 neighbors (Deshpande et al., 2009). The global correlation (GCOR) is the average correlation of each voxel with every other voxel in the brain (Nieto-Castanon, 2020).

### **2.5.3. DMN analysis**

Using the 499 Willard functional atlas (Altmann et al., 2015), we performed a ROI to ROI analysis between the 21 ROI of the dorsal DMN (dDMN) and the 13 ROI of the ventral DMN (vDMN) in the three groups.

### **2.5.4. Seed-to voxel analysis**

A seed-to-voxel analysis was performed using 8 ROI manually contoured by EB in 3D-T1 images for each subject using LifeX software: left and right caudate nucleus, putamen, anterior cerebellum and posterior cerebellum. The primary fissure, best seen in sagittal T1 weighted images, was used to distinct anterior and posterior cerebellum. Using SPM 12, ROIs were realigned and normalized in each subject MNI space using the same individual matrices as EPI sequence. ROI were then imported into Conn and a grey matter mask was used. This procedure allowed a group analysis based on the individual seeds of each patient.

## **2.6. Statistical analysis**

Using Conn software, we performed voxel-to-voxel analysis for FALLF, LCOR and GCOR, ROI-to-ROI analysis in dDMN and vDMN and seed-to-voxel analysis from the four striatal and the fourth cerebellar ROI.

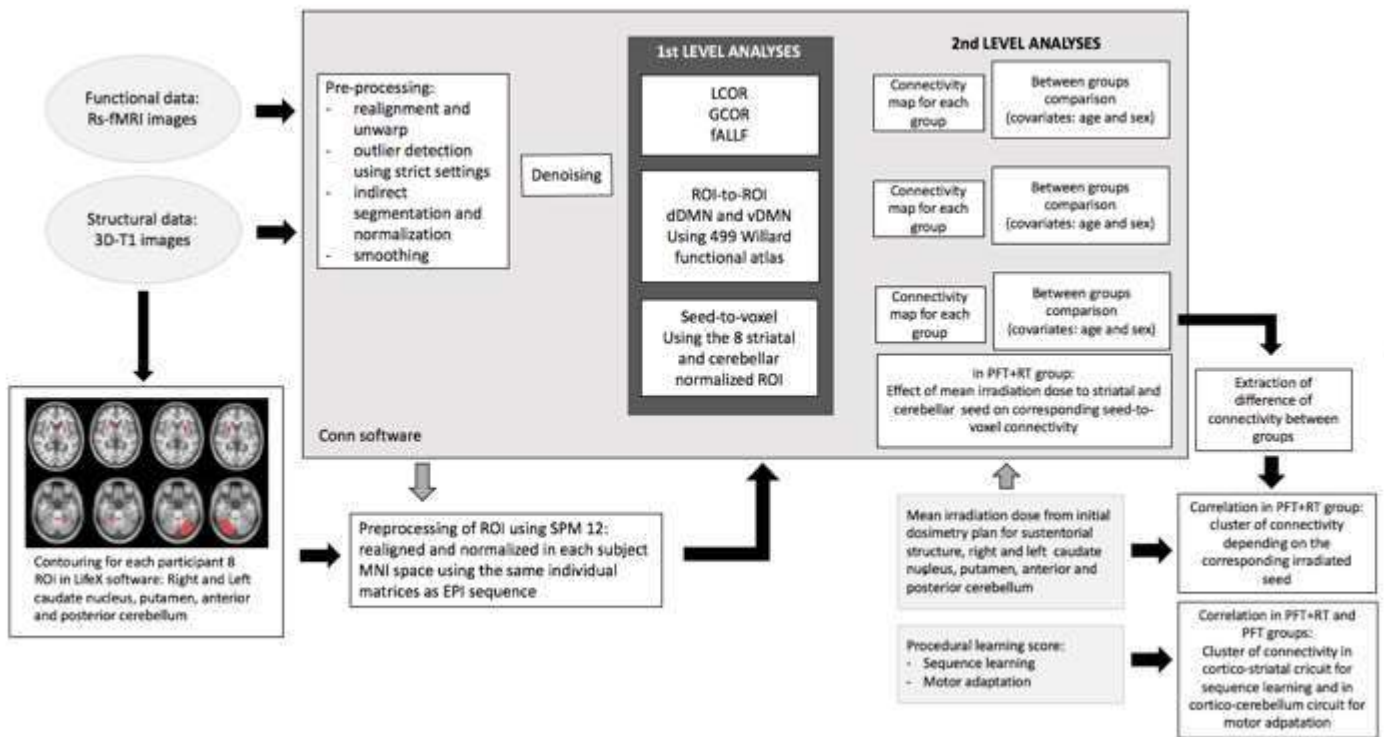
Using GLM analysis, we first analyzed the maps of connectivity in each group PFT+RT, PFT and controls. Then, we explored group differences between the PFT+RT vs. control groups, PFT vs. control, and PFT+RT vs. PFT groups including the following covariates: age and sex. Z-score of connectivity in clusters showing statistical difference between groups, were extracted and correlated, using non parametric Spearman correlation on Jamovi software (*The Jamovi Project.*, 2021), with behavioral score: specific learning score for clusters from cortico-striatal circuits; motor adaptation score for clusters from cortico-cerebellar circuits.

To investigate the impact of the mean irradiation dose to the 8 ROI we also performed correlation between Z-score of connectivity showing statistical difference between PFT+RT groups and controls and mean irradiation dose to the seed on which the network depends (e.g. cluster from cortico-right caudate nucleus network analysis with mean irradiation dose to right caudate nucleus). To reinforce these results, we used GLM analysis in PFT+RT group to explore the effect of mean irradiation dose to the seed on which the network depends.

All analyses were thresholded by applying the cluster-forming threshold  $P < 0.001$  and the cluster-extent threshold  $P\text{-FDR} < 0.05$ .

The images were prepared with the BrainNet Viewer (Xia et al., 2013).

Methodological analysis was summarized on Figure 2.



**Figure 2:** Summarize of MRI processing and statistical analyses.

3D-T1: T1-weighted images; dDMN: dorsal default mode network; EPI: echo planar images; fALLF: fraction of amplitude of low frequency fluctuations; fMRI: resting state functional magnetic resonance imaging; GCOR : global correlation; Rs- LCOR : local correlation ; ROI: region of interest; PFT: posterior fossa tumor; PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy; vDMN: ventral default mode network.

### 3. Results

#### 3.1. Population

The characteristics of the participants included in rs-fMRI analyses are summarized in Table 1.

**Table 1:** Characteristics of participants involved in the rs-fMRI analyses.

Non-parametric tests were performed for groups' comparisons. †: significant difference with control group ( $p=0.05$ ); ‡: significant difference with PFT group ( $p=0.05$ ). ATRT: Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor; CSI: craniospinal irradiation; EP: ependymoma, MED: medulloblastoma; PA: pilocytic astrocytoma; PFT: posterior fossa tumor; PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy.

	<b>PFT+RT</b> <b>(n=20)</b>	<b>PFT</b> <b>(n=16)</b>	<b>Controls</b> <b>(n=21)</b>	<b>P-</b> <b>value</b>
<b>Demographic characteristics</b>				
<i>Sex (Male/Female)</i>	15/5 ‡	4/11 †	16/5	0.001
<i>Mean number of years study of mother</i>	12.9 (2.24) †	13.4 (3.44)	15.3 (2.55)	0.009
<b>Tumor diagnostic and treatment</b>				
<i>Tumor type</i>	1 ATRT 3 EP 16 MED	14 PA 1 MED		
<i>Age at diagnostic (mean in years (SD))</i>	8.50 (4.10)	5.80 (3.93)		0.094
<i>Hydrocephaly</i>	15	13		0.961
<i>Chemotherapy</i>	17 ‡	1		<0.001
<i>Radiotherapy</i>	4 focal 16 CSI			

#### 3.2. Behavioral results

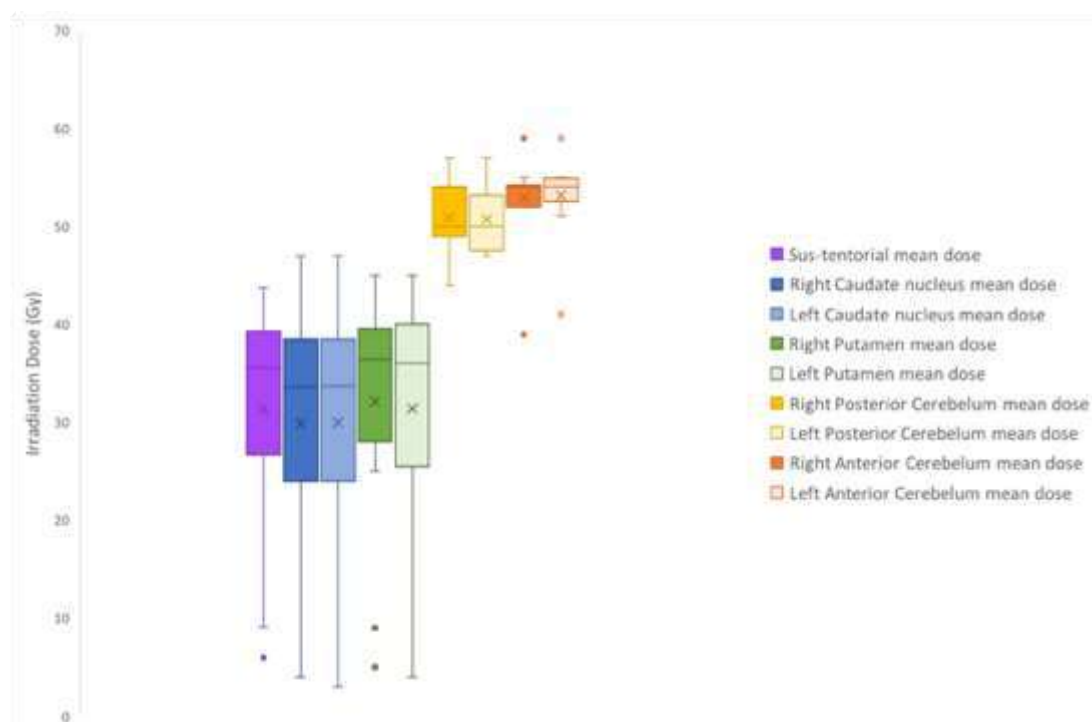
The patient performances were reported on the Table 2. Neuropsychological assessment and MRI were performed at the same time.

**Table 2: Neuropsychological performances.** Non-parametric tests were performed for groups' comparisons. †: statistically significant +difference with control group ( $p=0.05$ ); ‡: statistically significant difference with PFT group ( $p=0.05$ ). ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale; PFT: posterior fossa tumor; PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy; SD: standard deviation; SRTT: serial reaction time task.

	<b>PFT+RT</b> (n=20)	<b>PFT</b> (n=16)	<b>Controls</b> (n=21)	<b>P-value</b>
<b>Neuropsychological assessment</b>				
Delay from treatment (mean in years (SD))	9.11 (3.21)	9.27 (2.74)		0.820
Age at assessment (mean in years (SD))	17.8 (5.22)	15.9 (5.12)	18.2 (5.22)	0.389
Manual laterality (Right/left)	15/5	11/4	18/3	0.722
Score ICARS	8.95 (9.32) ‡	0.93 (1.44)		<0.001
Total intellectual quotient	83.5 (16.1) †	95.8 (16.4) †	119 (11.4)	<0.001
<b>Procedural learning</b>				
Specific learning score (SRTT)	34.4 (74.7)	45.9 (67.8)	48.0 (33.3)	0.646
Number of correct trials in non-conventional writing direction (trigram task)	20.0 (5.12)	21.1 (3.02)	22.6 (2.79)	0.060

### 3.3.Irradiation dose

The irradiation doses were available from the initial dosimetry treatment plans for patients and their distribution was reported in Figure 3. Doses to the infratentorial structures were slightly homogeneous around 50Gy, due to the boost on the tumor bed, whereas doses to striatal structures were quite heterogeneous, reflecting the variability of radiotherapy techniques and protocols.



**Figure 3:** Moustache boxes representing irradiation dose for striatal (cold color), cerebellar (warm color) and supratentorial (violet color) structures from the initial dosimetry treatment plan. Outliers point are represented individually. Gy: grey.



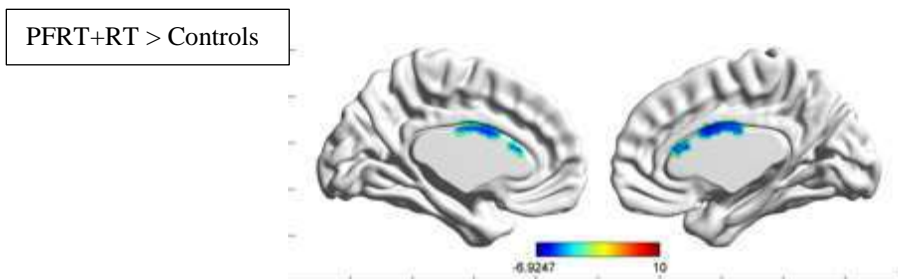
### 3.4. Functional connectivity

#### 3.4.1. fALFF, local correlation and global correlation analysis

No difference was found between groups in supratentorial fALFF.

A lower local correlation (LCOR) was found in a 2706 voxel size region of the right temporal pole in PFT+RT patients compared to control, as well as a lower LCOR in a 7433 voxels size region of the cuneal cortex, intra and supracalcarine cortices and pole occipital in PFT+RT patients compare to PFT patients, that did not persist when age and sex were taken into account. We found a lower global correlation (GCOR) in a 4534 voxels size region of the anterior cingulate gyrus in PFT+RT patients compared to controls. This difference persisted after taking into account age and sex (Figure 4).

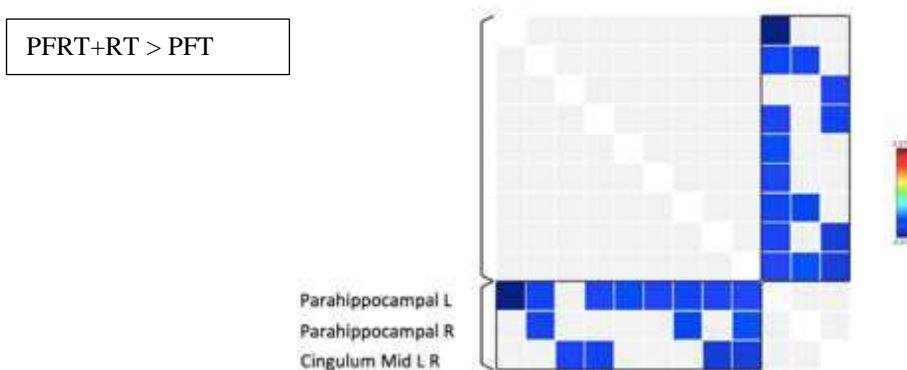
There was no difference between PFT and control groups.



**Figure 4:** Global correlation (GCOR) was significantly lower in PFT+RT survivors compared to controls in the anterior cingulate gyrus. Analyses were thresholded by applying the cluster-forming threshold  $P < 0.001$  and the cluster-extent threshold  $P\text{-FDR} < 0.05$ . The images were prepared with the BrainNet Viewer. PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy.

#### 3.4.2. ROI-to-ROI DMN analyses

Dorsal and ventral DMN were quite similar in the three groups. No difference was found between PFT+RT and Controls and between PFT and Controls. Lower connectivity was found in parahippocampal regions and middle cingulum in PFT+RT compared to PFT in dorsal DMN and in frontal middle left region in ventral DMN. Only the first one persisted after taken into account the covariates age and sex (Figure 5).

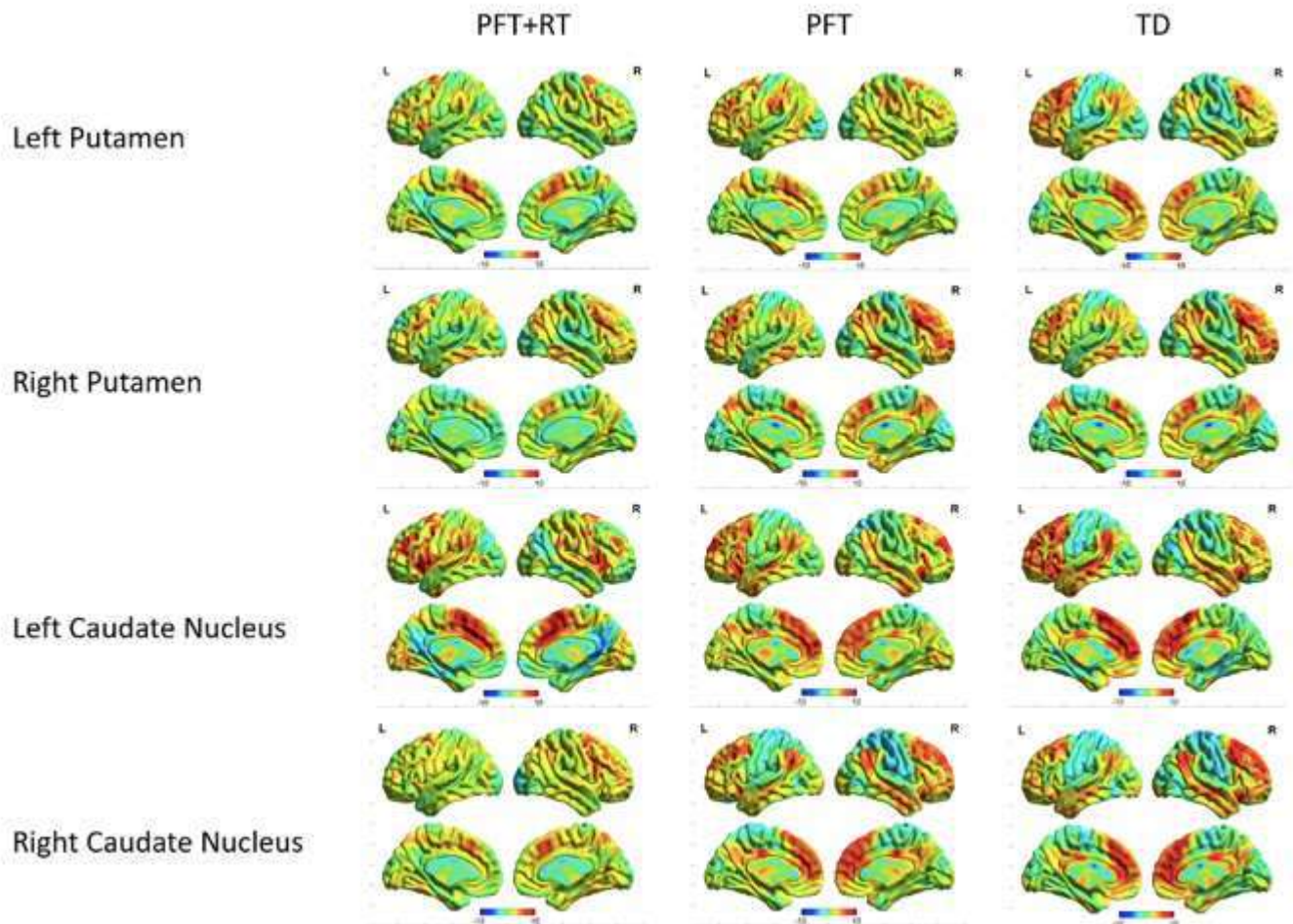


**Figure 5:** Matrices of difference between PFT+RT and PFT groups in dorsal Default Mode Network. L: left; Mid: middle; PFT: posterior fossa tumor; PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy; R: right

### 3.4.3. Seed-to voxel analysis

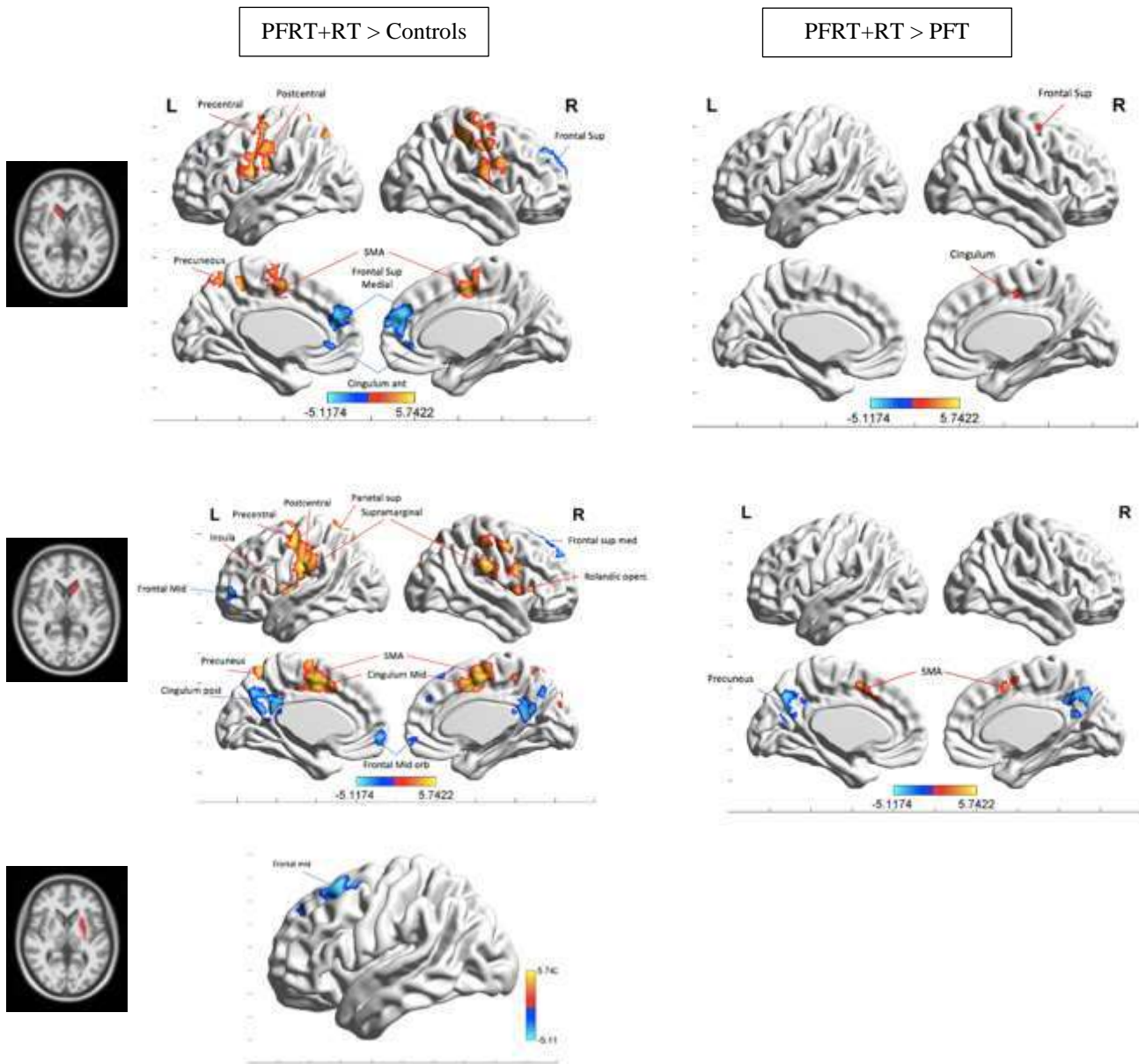
#### 3.4.3.1. Cortico-striatal circuits

In the three groups, striatal ROIs were connected with frontal and parietal regions (Figure 6).



**Figure 6:** Connectivity maps for the four ROI of cortico-striatal networks and for the three groups. The images were prepared with the BrainNet Viewer. PFT: posterior fossa tumor; PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy; TD: controls.

No differences were found between PFT and Control group. Differences were found in PFT+RT group compared to Controls and PFT traducing a specific impact of radiotherapy, especially in cortico-striatal circuits from the caudate nucleus, with an hyperconnectivity in motor regions and a hypoconnectivity in frontal and precuneal regions (Figure 7)

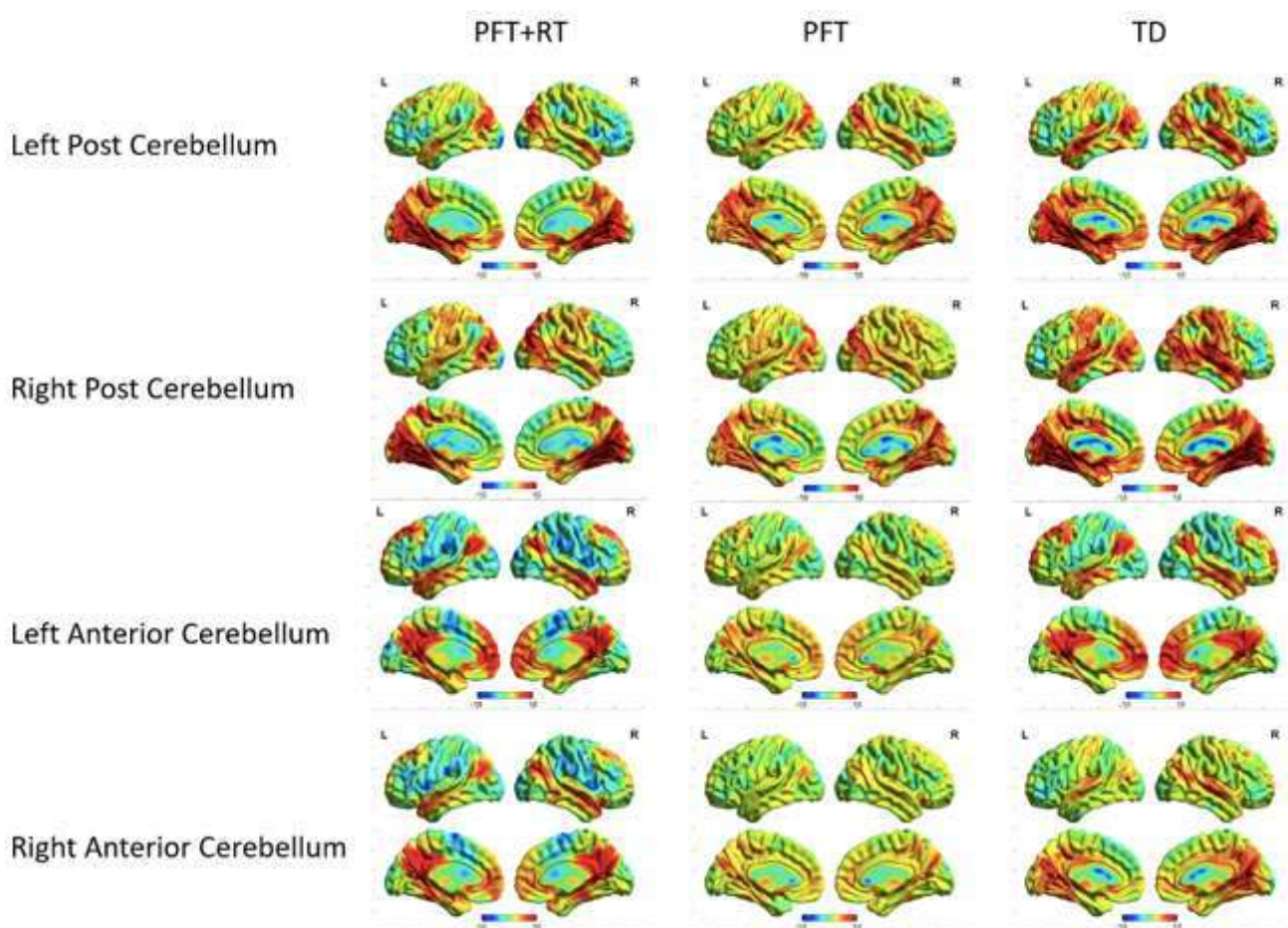


**Figure 7:** Differences in cortico-striatal connectivity between PFT+RT and controls (left column), and PFT+RT and PFT (right column) from Right Caudate Nucleus, Left Caudate Nucleus and Left putamen. All analyses were thresholded by applying the cluster-forming threshold  $P < 0.001$  and the cluster-extent threshold  $P\text{-FDR} < 0.05$ . Sex and age were co-variables. Age and gender were taken as covariates. The images were prepared with the BrainNet Viewer. Ant: anterior; Med: median; Mid: middle; oper: opercular; orb: orbicular; PFT: posterior fossa tumor; PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy; SMA: supplementary motor area; sup: superior.

### 3.4.3.2. Cortico-cerebellar circuits

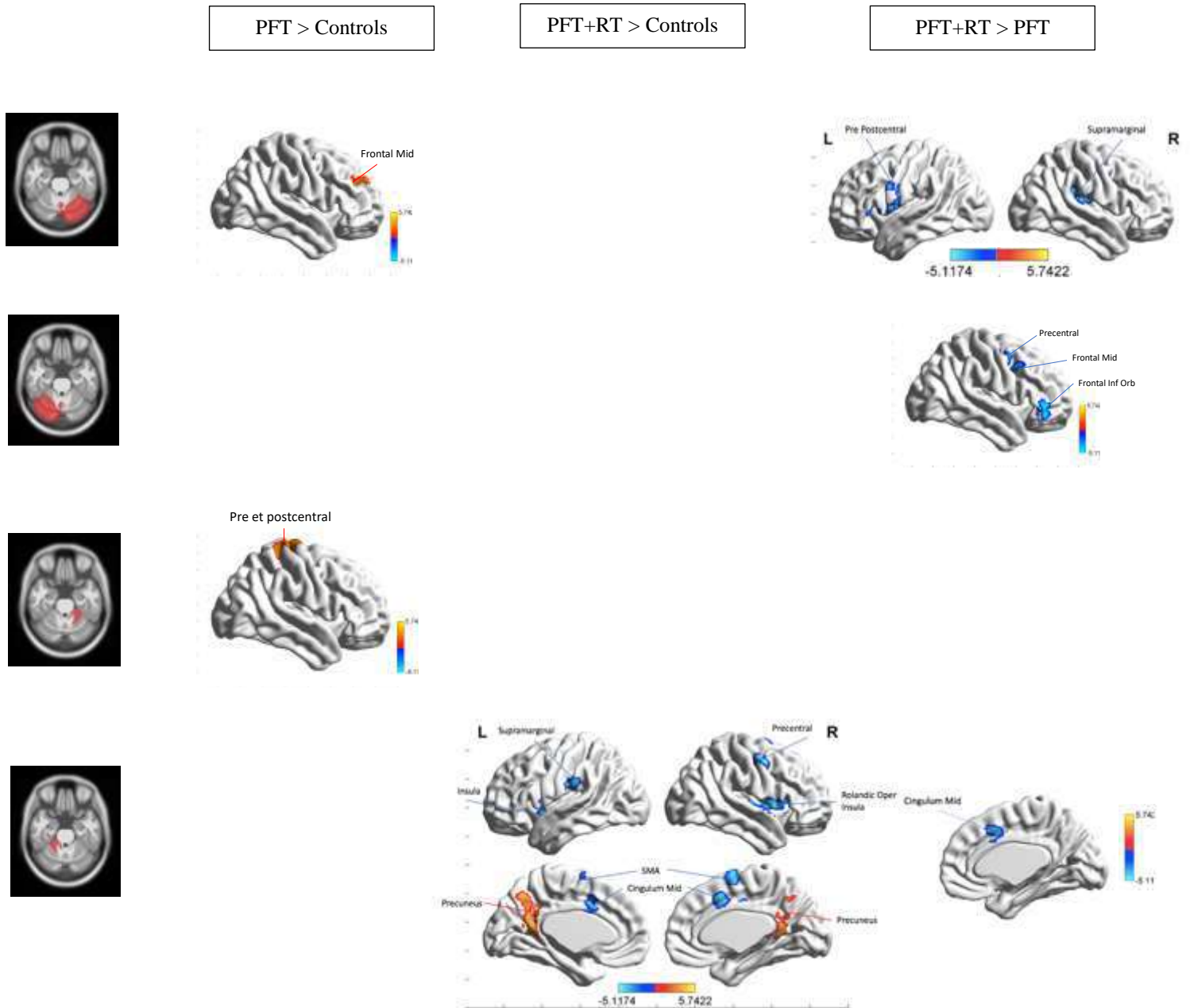
In the three groups, cerebellar ROIs were connected with frontal, parietal and temporal regions but with pattern and intensity that differ from one group to another (Figure 8).





**Figure 8:** Connectivity map for the four ROI of cortico-cerebellar networks and for the three groups. The images were prepared with the BrainNet Viewer. PFT: posterior fossa tumor; PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy; TD: controls.

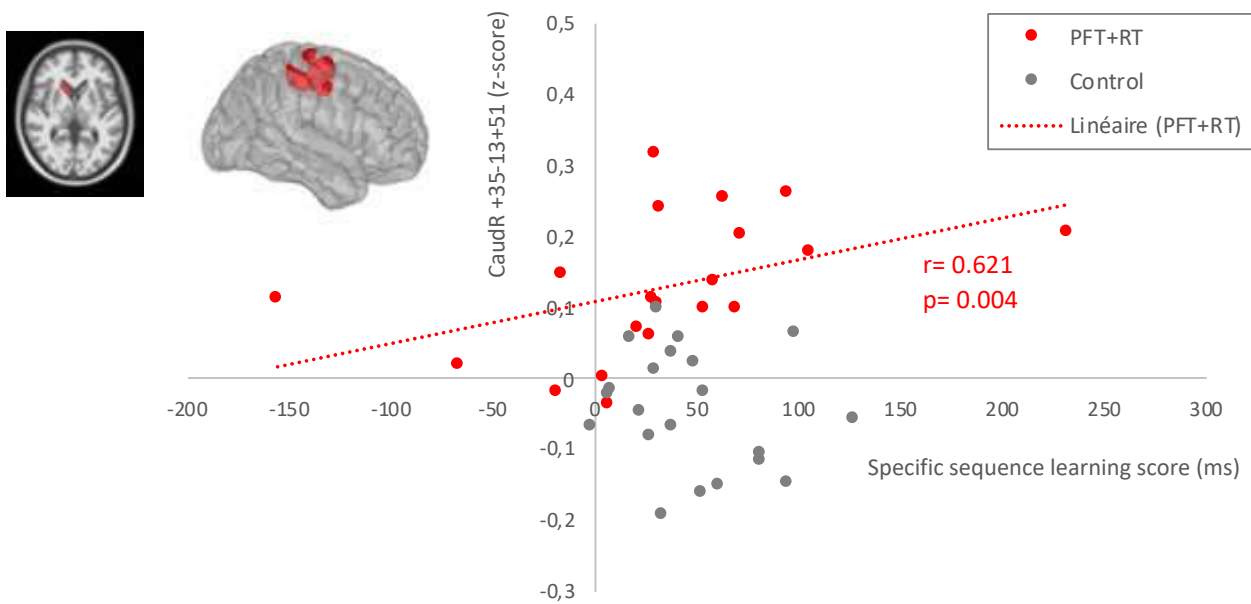
Hyperconnectivity in PFT group compared to Controls group were found respectively in frontal cortex for left posterior cerebellar ROI and in motor cortex for left anterior cerebellar ROI. The analyses showed difference between PFT+RT group and Controls only in cortico-cerebellar circuit depending on the right anterior cerebellum with a hyperconnectivity in precuneal region and hypoconnectivity in motor region and cingulum region that was found when comparison was made with PFT group too (Figure 9).



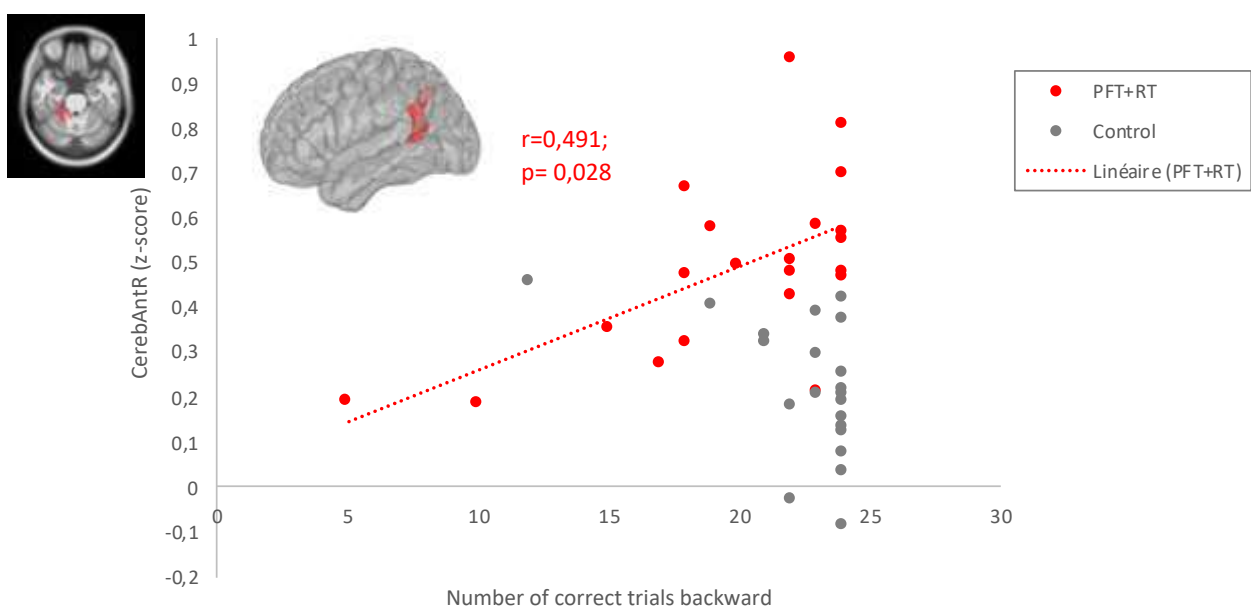
**Figure 9:** Differences in cerebello-cortical connectivity between PFT and Controls (left column), PFT+RT and controls (middle column), and PFT+RT and PFT (right column) from Left posterior cerebellum, Right posterior cerebellum, Left anterior cerebellum and Right anterior cerebellum. All analyses were thresholded by applying the cluster-forming threshold  $P < 0.001$  and the cluster-extent threshold  $P\text{-FDR} < 0.05$ . Age and gender were taken as covariates. The images were prepared with the BrainNet Viewer. Ant: anterior; Inf: inferior; Med: median; Mid: middle; oper: opercular; orb: orbicular; PFT: posterior fossa tumor; PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy; SMA: supplementary motor area; sup: superior; TD: controls.

#### 3.4.4. Correlation between connectivity values and procedural performances in tumor groups

Correlations were found, only in PFT+RT and control groups, between specific sequence learning and difference in cortico-striatal circuit involving right caudate nucleus and motor cortical regions (pre and postcentral gyrus) (Figure 10) and between motor adaptation and difference in cortico-cerebellar circuit involving right anterior cerebellum and precuneus and posterior division of the cingulate gyrus (Figure 11). Only the first one remained significant after Bonferroni correction.



**Figure 10:** Correlation between specific learning score and connectivity values in cortico-striatal circuit showing a difference between PFT+RT and controls groups. Correlation were done with 5 clusters in Right caudate nucleus. Bonferroni correction for multiple correlation  $p\text{-value} = 0.05/5 = 0.01$ . PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy.



**Figure 11:** Correlation between motor adaptation and connectivity values in cerebello-striatal

circuit showing a difference between PFT+RT and controls groups. Correlation were done with 7 clusters in Left caudate nucleus. Bonferroni correction for multiple correlation  $p\text{-value} = 0.05/7 = 0.007$ . PFT+RT: posterior fossa tumor treated with radiotherapy

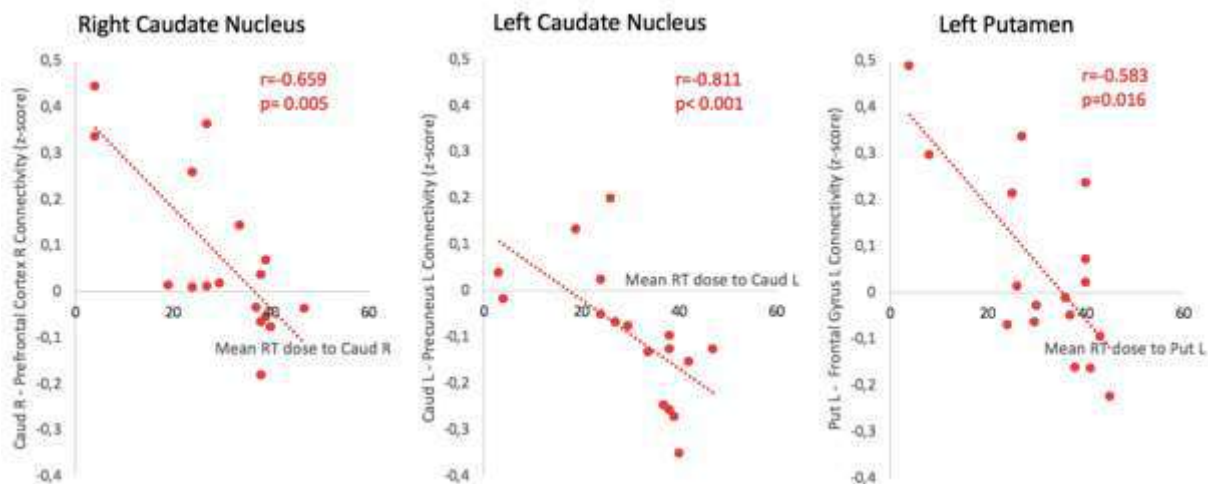
### 3.4.5. Impact of irradiation dose

#### 3.4.5.1. Supratentorial irradiation on DMN and GCOR

No effect was found in mean supratentorial dose on DMN connectivity and GCOR connectivity.

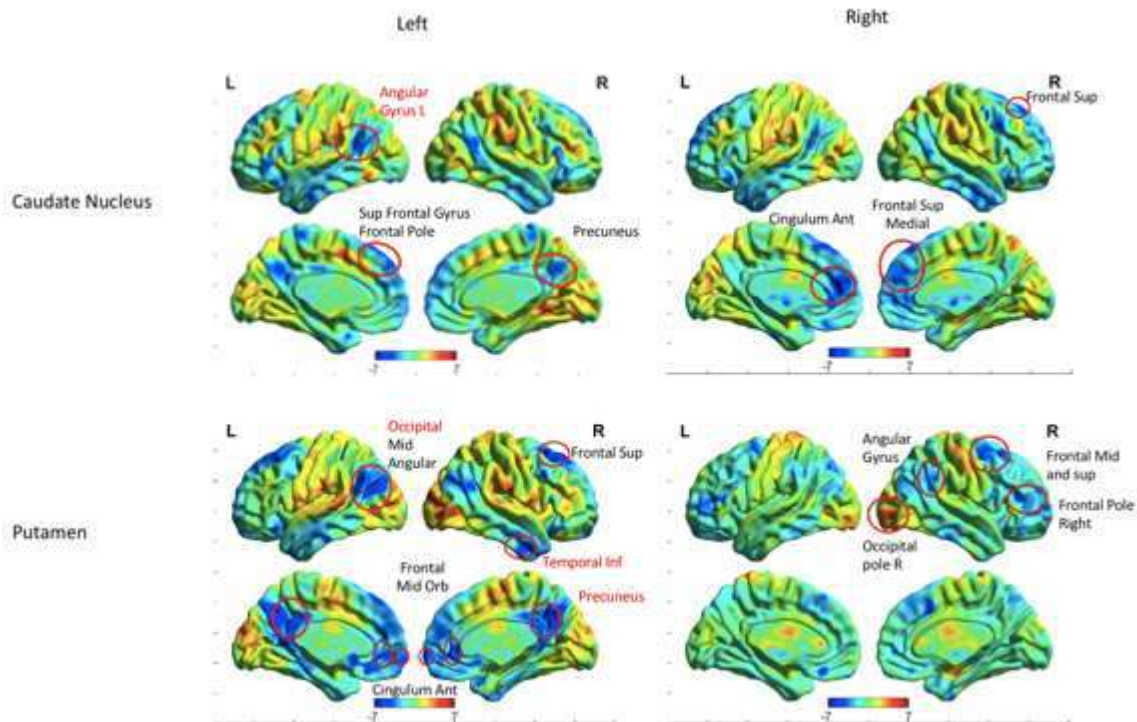
#### 3.4.5.2. Striatal irradiation on cortico-striatal circuit

We performed both correlation between connectivity values in clusters showing significant difference in seed-to-voxel analyses between PFT+RT and Controls group and mean irradiation dose to the corresponding seed (Figure 12) and GLM analyses exploring effect of mean dose of irradiation in PFT+RT group (Figure 13). We found for some cortical regions that showed a lower connectivity in PFT +RT group compared to controls; a dose effect of the irradiation dose received by the seed from which the connectivity was explored especially in frontal and precuneal regions. There is no dose effect for motor regions that showed hyperconnectivity in PFT+RT group and correlation with specific learning scores.



**Figure 12:** Correlation between Mean irradiation dose to the seed and connectivity values in cortico-striatal circuit depending on the same seed and showing a difference between PFT+RT and controls groups. Spearman correlations were done with 5 clusters in Right caudate nucleus. Bonferroni correction for multiple correlation  $p\text{-value} = 0.05/5 = 0.01$ . Correlations were done with 12 clusters in Left caudate nucleus. Bonferroni correction for multiple correlation  $p\text{-value} = 0.05/12 = 0.004$ . Correlations were done with 1 cluster in Left caudate nucleus. Caud: caudate nucleus; L left; RT: radiotherapy; Put: putamen; R: right.

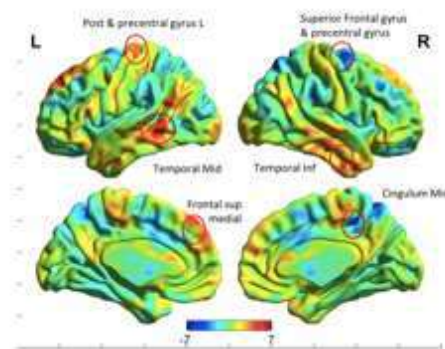




**Figure 13:** Effect of seed irradiation on seed-to-voxel connectivity for cortico-striatal circuits in irradiated patients. Regions showing statistical difference were circled in red. The name of regions showing statistical difference taking into account age and sex as covariate are written in red. All analyses were thresholded by applying the cluster-forming threshold  $P < 0.001$  and the cluster-extent threshold  $P\text{-FDR} < 0.05$ . The images were prepared with the BrainNet Viewer. Ant: anterior; Inf: inferior; Mid: middle; orb: orbicular; sup: superior.

### 3.4.5.3. Cerebellar irradiation on cortico-cerebellar circuit

No significant results were found from correlation analyses between connectivity values in clusters showing significant difference in seed-to-voxel analyses between PFT+RT and Controls group and mean irradiation dose to the corresponding seed. However, GLM analyses exploring effect of mean dose of irradiation in PFT+RT group, using age and sex as covariates showed a negative effect of irradiation on connectivity from the right anterior cerebellum to the middle cingulum (Figure 14), a region showing difference between PFT+RT and controls and PFT+RT and PFT patients (Figure 9).





**Figure 14:** *Effect of seed irradiation on seed-to-voxel connectivity for cerebello-cortical circuits in irradiated patients. Regions showing statistical difference were circled in red. All analyses were thresholded by applying the cluster-forming threshold  $P < 0.001$  and the cluster-extent threshold  $P\text{-FDR} < 0.05$ . The images were prepared with the BrainNet Viewer. Inf: inferior; Mid: middle; sup: superior.*

#### 4. Discussion

The aim of this study was to investigate whether there are long-term changes in the global and specific resting state functional connectivity of the cortico-striatal and cortico-cerebellar circuits involved in procedural learning in pediatric PFT survivors, and the potential relationship of these changes to behavioral performance and to the dose of irradiation to striatal and cerebellar structures. Several results are of interest.

Firstly, non-irradiated pediatric PFT survivors did not show changes in their global and cortico-striatal connectivity, but only changes in left cortico-cerebellar connectivity, respectively posterior in relation to cognitive regions and anterior with motor regions. This is in favor of changes induced by the tumor and its surgery. Previous cerebellar mapping studies have reported involvement of the posterior cerebellum in cognitive functions related to the frontal cortex and the anterior cerebellum in motor functions related to the motor cortex (Stoodley & Schmahmann, 2009). Observed changes consisted on an hyperconnectivity that have been reported as a marker of neurological disruption in brain injuries in functional MRI (Hillary et al., 2015). We previously hypothesized that some non-irradiated PFT failed to learn motor sequences due to either cerebellar involvement in the early stages of procedural learning explored in the SRTT task, or due to damage to cortico-striatal networks related to preoperative hydrocephalus. The absence of cortical-striatal network damage is not in favor of an impact of hydrocephalus. Finally, it remains unclear why the changes observed in the cortico-cerebellar circuits only affect the left lateralized networks. We hypothesize that the lateralization of the tumor may have played a role in this result. In our study, the lateralization of non-irradiated tumors, among which pilocytic astrocytoma was the most frequent histological type (14/15), was predominantly right hemispheric (8/15), median (5/15) and left hemispheric (2/15). The lateralization could be related either to compensatory mechanisms on the side not impacted by the tumor and its surgery, or to limitations of our methodology to highlight connectivity changes from regions structurally modified by the surgery.

Secondarily, irradiated pediatric PFT survivors showed changes in their overall functional connectivity, most evident in cortico-subcortical connectivity. These changes were present in cortico-striatal circuits depending on caudate nucleus and cortico-cerebellar circuit depending on right anterior cerebellum, both compared to controls and non-irradiated PFT survivors,

traducing a specific impact of radiotherapy. From caudate nucleus, hyperconnectivity was found in motor regions, and hypoconnectivity in frontal and precuneal regions, while from right anterior cerebellum, hyperconnectivity was found in precuneal regions and hypoconnectivity in motor regions. This traduces persistent global changes in brain connectivity after brain irradiation. Hyperconnectivity have been already found in Chen et al. study, in 16 pediatric cerebellar tumor survivors, with an average delay of 15 years from treatment, in the three mean networks at rest (DMN, executive control network and salience network)(Chen et al., 2016). However, we did not find similar results in DMN analysis, maybe because of difference in DMN analysis process or in population treatment as in Chen's study, participants were recruited from a cohort of individuals who participated in an initial longitudinal childhood brain tumor study and later in the neuroimaging study and did not have all receive radiotherapy treatment (King et al., 2015).

Thirdly, in a subgroup of 15 irradiated PFT survivors we found a relationship, using two different methods, between mean irradiation dose to the right caudate nucleus and left putamen and frontal regions. In these clusters showing hypoconnectivity compared to controls, the higher is the mean irradiation dose to the seed, the lower is the connectivity depending on these seeds. This reinforces the link we can do between the impact of irradiation and observed change in connectivity. This is all the more important that irradiated group not only differ from non-irradiated group and controls by the radiotherapy treatment but also by the frequency of chemotherapy treatment used for medulloblastomas or ATRT (17/20 in our study). Changes in diffusion parameters in frontal white matter have been previously shown in irradiated PFT linked with processing speed and broad attention (Glass et al., 2017). But these changes in MRI parameters reflecting structural connectivity, were not specific of frontal regions and were found in the whole supratentorial brain (Khong et al., 2003; Leung et al., 2004; Mabbott et al., 2006) linked with irradiation dose (Moxon-Emre et al., 2016) and younger age at treatment (Khong et al., 2003). rs-fMRI study, that is supposed to better reflect brain function, could bring new insight on how irradiation alter specific brain connectivity.

Lastly, we found a relationship between hyperconnectivity in the cluster of cortico-striatal circuit from the right caudate nucleus and motor region and specific sequence learning that remained significant after Bonferroni correction for multiple comparisons. This result suggests a compensative mechanism in irradiated patients, but have to be taken cautiously because in one hand, specific sequence learning is a quite specific function and in the other hand, rs-fMRI allow to investigate brain connectivity at rest, and not specific activation during a task.

Finally, this study has some limitations that we have to point out. Firstly, the number of participants in each group was limited, because of the monocentric character of our work. Larger cohort would have allowed general linear model analyses including more covariates such as hydrocephalus, manual laterality, tumor site, tumor histology, age at treatment, delay from treatment and chemotherapy. A further aim of the IMPALA study is to validate a procedure that can be used in a national multicenter study allowing a larger sample to be included (Baudou et al., 2022). Secondly, in irradiated group treatment were quite heterogeneous, due to the variety of protocols used during the treatment period from 2005 to 2015. The used of mean irradiation dose to the brain structures allow to limit the impact of this heterogeneity in our results. Thirdly, we used a time-consuming but robust method involving manual delineation of each ROI for each participant of this study with double check, and indirect segmentation and normalization in MNI space to make possible group analyses. However, structural changes in posterior fossa, due to the tumor and its resection, led to distortions during normalization processing that did not allow to investigate connectivity in infra-tentorial voxels at group level. Fourthly, relationship between cognitive function and rs-fMRI connectivity have to be taken with caution, keeping in mind that only specific tasks performed during MRI allow to highlight activation in specific brain area. Fifthly, we highlight both relationship between connectivity changes and behavioral function and with irradiation dose but in different brain regions, that did not allow to make a link between irradiation dose and function. We hypothesized that the SRTT task used, exploring early stage of procedural learning was too specific and has to be completed by other investigation on the global abilities to learn motor skills such as Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) (Kristiansen et al., 2020) or Movement Assessment Battery for Children (MABC)(Cignetti et al., 2020).

## **5. Conclusion**

While non-irradiated pediatric PFT survivors presented long-term changes only in cortico-cerebellar connectivity, irradiated one had more diffuse changes both in global and cortico-subcortical circuits; with hypoconnectivity in particular in frontal regions dependent to the irradiation dose to the striatum seeds and hyperconnectivity in motor region that could be a compensative mechanism. These results highlighted the fact that irradiation had an impact on cortico-subcortical circuits and the necessity to consider striatum as an organ at risk. We suggest that putamen should be added to the list of organs at risk, and that future studies on larger sample had to investigated the impact of the irradiation dose to the striatum on cognitive functions depending on these circuits.

## SYNTHESE ET TRANSITION

---

L'objectif de ce travail était d'investiguer les substrats fonctionnels des apprentissages procéduraux suite à une TFP pédiatrique chez des participants en fonction de leur statut irradiés ou non-irradiés.

Certaines de nos hypothèses sont vérifiées, totalement ou en partie :

Notre première hypothèse concernait la connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-striataux chez les participants non-irradiés. Nous supposions que cette connectivité serait identique à celle des participants indemnes de tout antécédent neurologique. Cette hypothèse est vérifiée. Nous avons précédemment évoqué la possibilité qu'une atteinte des réseaux cortico-striataux secondaire à l'hydrocéphalie puisse expliquer l'altération de l'apprentissage de séquence motrice chez une partie des participants non-irradiés de notre cohorte. Nos résultats ne supportent pas cette hypothèse mais plutôt celle d'une implication du cervelet dans les stades précoces de l'apprentissage de séquence motrice.

Notre seconde hypothèse concernait la connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-cérébelleux chez les participants non-irradiés. Nous supposions que cette connectivité différerait de celle des participants indemnes de tout antécédent neurologique. Cette hypothèse est vérifiée. Toutefois aucun lien n'est retrouvé avec les performances en adaptation motrice.

Notre troisième hypothèse concernait la connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-striataux chez les participants irradiés. Nous supposions que cette connectivité différerait de celle des participants indemnes de tout antécédent neurologique et de celle des participants non-irradiés. Cette hypothèse est vérifiée. L'hypothèse selon laquelle la dose moyenne d'irradiation aux régions striatales impacterait la connectivité fonctionnelle de ces réseaux est également en partie vérifiée et un lien avec les performances d'apprentissage spécifique de séquence est retrouvé, mais dans des circuits cortico-striataux différents, ne permettant pas de lier directement dose d'irradiation, connectivité fonctionnelle et performance d'apprentissage de séquence motrice.

Notre quatrième hypothèse concernait la connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-cérébelleux chez les participants irradiés. Nous supposions que cette connectivité différerait de celle des participants indemnes de tout antécédent neurologique et de celle des participants non-irradiés. Cette hypothèse est vérifiée en partie pour la connectivité issue du cervelet antérieur droit. Les données issues des corrélations avec les doses d'irradiation au cervelet et performance d'adaptation motrice sont moins robustes, retrouvées sur une seule méthode pour les données d'irradiation et non significative après correction pour comparaisons multiples pour les données comportementales.

L'ensemble des données d'imagerie fonctionnelle, suggèrent des atteintes des circuits cortico-subcorticaux au long cours chez les participants guéris d'une TFP irradiés et des réseaux cortico-cérébelleux chez les participants non irradiés. Au-delà de l'étude de la mémoire procédurale, ces données mettant en évidence un lien entre la dose d'irradiation aux structures cérébrales et la modification de la connectivité fonctionnelle dépendant de ces réseaux, permettent d'améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacent aux difficultés cognitives observées chez les enfants ayant présentés une TFP.

## DISCUSSION GENERALE

---

Ce travail avait pour objectif d'étudier les capacités d'apprentissage procédural perceptivo-moteur chez des enfants porteurs de NF1 et guéris de TFP pédiatriques afin d'améliorer nos connaissances et notre compréhension des difficultés d'apprentissage fréquemment observées dans ces populations. Nous avons abordé ces questions au travers d'un ensemble d'études associant une approche comportementale et d'imagerie fonctionnelle de repos. Sur le plan théorique, nous nous sommes référés au modèle proposé par Doyon et Benali distinguant l'apprentissage de séquence motrice sous-tendu par les réseaux cortico-striataux et l'adaptation motrice médiée par les réseaux cortico-cérébelleux.

Ainsi la première question était de savoir si les enfants présentant une NF1, dont l'expression en neuro-imagerie se traduit par des modifications macro et micro-structurelles dans les régions sous corticales, ont un déficit de l'apprentissage procédural perceptivo-moteur dépendant des réseaux cortico-striataux et d'en mieux comprendre les substrats neuronaux. La deuxième question était de savoir si les enfants ayant présenté une tumeur de la fosse postérieure, dont la lésion et la chirurgie impactent le cervelet et les réseaux cortico-cérébelleux, ont un déficit de l'apprentissage procédural perceptivo-moteur dépendant des réseaux cortico-cérébelleux et si les enfants traités par radiothérapie ont un déficit de l'apprentissage procédural perceptivo-moteur dépendant des réseaux cortico-striataux irradiés.

Sur le plan comportemental, nos résultats montrent que les apprentissages procéduraux dépendant des réseaux cortico-cérébelleux sont durablement altérés chez les participants opérés d'une TFP dans l'enfance. Les apprentissages procéduraux dépendant des réseaux cortico-striataux sont préservés à l'échelle du groupe que ce soit chez les enfants porteurs de NF1 ou guéris d'une TFP quel que soit la modalité de traitement. Cependant à l'échelle individuelle, la présence d'OBNI chez les NF1 et d'une irradiation chez les TFP semblent lier à un déficit d'apprentissage de séquence motrice, suggérant un impact de lésions sous-corticales et/ou sous-tentorielles de la substance blanche.

Sur le plan fonctionnel, les analyses en rs-fMRI montrent des atypies dans les réseaux cortico-striataux sous forme d'hyperconnectivité dans le gyrus angulaire droit chez les NF1, similaires à celles rencontrées chez les enfants TDC, et sous forme d'hyperconnectivité dans les régions motrices chez les TFP irradiés. Cette hyperconnectivité a été mise en lien avec les performances d'apprentissage de séquence motrice chez les TFP irradiés évoquant de potentiels mécanismes de compensation et avec les habiletés motrices plus générales altérées chez les NF1. Chez les TFP irradiés des atypies sous forme d'hypoconnectivité corrélées à la dose d'irradiation aux structures ont également été mises en évidence dans les régions frontales et précunéales. Enfin,

l'étude de la connectivité fonctionnelle de repos dans les réseaux cortico-cérébelleux chez les TFP irradiés et non-irradiés ont montré des modifications à long terme dans les régions motrices et frontales pour lesquels les liens avec les scores d'adaptation motrice et les doses d'irradiation sont moins robustes.

## RESULTATS PRINCIPAUX

---

### NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

---

#### PERFORMANCES DES ENFANTS NF1 EN APPRENTISSAGE DE SEQUENCE PERCEPTIVO-MOTRICE

---

Dans un premier temps nous avons étudié l'apprentissage de séquence motrice chez les enfants NF1 (Études 1 et 2). L'analyse des temps de réaction à l'échelle du groupe ne met pas en évidence de déficit d'apprentissage spécifique (Étude 1), cependant à l'échelle individuelle la moitié des enfants NF1 ne font pas d'apprentissage de la séquence (Étude 2). La seule étude publiée dans la littérature, portait sur neuf adultes NF1 et retrouvait un déficit à la fois dans l'apprentissage de séquence et sa rétention (Zimmerman et al., 2015). Au sein de l'étude DYSTAC-MAP, les enfants inclus sur le centre toulousain ont réalisé la tâche de SRTT dont les résultats ont été exposés dans ce travail. Les enfants inclus sur le centre marseillais ont, quant à eux, réalisés une tâche moins classique, comprenant une composante graphomotrice, d'apprentissage de la séquence constitutive d'un idéogramme. Cet apprentissage, contrairement à celui réalisé lors de la tâche de SRTT peut être considéré comme plus explicite, le participant ayant conscience d'être impliqué dans une tâche d'apprentissage. Il est également plus écologique, reflétant plus précisément les compétences de l'enfant à mémoriser et reproduire une séquence de mouvements en vie réelle. Les analyses retrouvaient chez 9 enfants NF1 sur 23, un défaut d'apprentissage de la séquence (Danna et al., 2018). Aucun enfant n'a réalisé les deux tâches, ne permettant pas de corrélérer les résultats.



## HETEROGENEITE DE LA POPULATION NF1

---

Dans l'étude de Zimmerman et dans le projet DYSTAC-MAP, une volonté claire des auteurs et investigateurs était de sélectionner une population NF1 « pure » sans déficits intellectuels ou attentionnel et sans atteinte du système nerveux (épilepsie, tumeur...) afin d'écartier d'autres facteurs cognitifs ou neurologiques qui pourraient interférer dans les résultats de la tâche. Cette sélection stricte, écarte environ 5 à 7% des enfants NF1 avec déficience intellectuelle, 30% NF1 avec TDAH et 15% avec atteintes neurologiques (tumeur notamment gliome des voies optiques, épilepsie). Dans une pathologie rare, cet effort concédé, implique l'inclusion d'effectifs encore moins important. Il est pourtant légitime du fait de la grande hétérogénéité des manifestations cliniques et neurocognitives dans la NF1. Malgré cela, les résultats de notre travail montrent une grande hétérogénéité dans l'apprentissage de séquence chez les enfants NF1 par rapport aux enfants au développement typique, 8/17 échouant à l'apprentissage de la séquence à la tâche de SRTT, 9/23 échouant à l'apprentissage de la séquence constitutive de l'idéogramme.

## APPRENTISSAGE VERSUS NON APPRENTISSAGE DE SEQUENCE

---

La présentation des résultats sous forme de nombre d'enfants réalisant l'apprentissage ou non n'est pas classique et doit être discuté. En effet lors de la tâche de SRTT, deux paramètres principaux peuvent être pris en compte : le temps de réaction et le nombre d'erreurs. L'amélioration de la performance peut se traduire par la diminution des temps de réaction (amélioration de la rapidité) mais également par la diminution du nombre d'erreur (amélioration de la précision). Dans la littérature, la différence entre le bloc aléatoire et le dernier bloc de séquence répétée est habituellement considérée comme le plus spécifique de l'apprentissage de la séquence (Robertson, 2007). Quand la séquence répétée est substituée par une séquence aléatoire, le participant initialement continue de jouer la séquence apprise, et doit « corriger » le mouvement appris, entraînant des erreurs et/ou un allongement des temps de réponse. Nous avons considéré ici qu'un participant présentant un temps de réaction augmenté lors du bloc aléatoire (B5) par rapport au dernier bloc de séquence répétée (B4), représentatif de l'apprentissage spécifique, associé à une diminution du temps de réaction lors de la réintroduction de la séquence répétée (B6), représentatif de la rétention de la séquence avait correctement appris la séquence, de façon indépendante d'un effet fatigue ou motivationnel. Le nombre d'erreurs semble moins spécifique, reflétant potentiellement la difficulté du participant

à inhiber le comportement appris, ce qui est interprété comme un manque de flexibilité par Berger et al. (Berger et al., 2005). Il doit toutefois être contrôlé, afin de ne pas classer à tort en « non apprenant » un enfant qui majorerait le nombre d'erreurs lors du bloc aléatoire sans modifier ses temps de réaction sur les essais réussis. Cependant, dans notre expérience, le nombre d'erreur et les temps de réaction avaient tendance à varier dans la même direction, le fait d'avoir fait une erreur entraînant souvent un délai plus long dans les réponses suivantes. L'absence d'apprentissage de séquence a été rapporté dans des populations de sujet sans trouble neurologique ou neuro-développementaux mais dans une proportion nettement inférieure. Dans notre population contrôle d'enfant de 8 à 12 ans, 3 sur 18 ne faisait pas l'apprentissage de la séquence. Le nombre d'enfants ne faisant pas l'apprentissage de la séquence est donc nettement plus important dans le groupe NF1.

### FACTEURS INFLUENÇANT L'APPRENTISSAGE DE SEQUENCE DANS LA NF1

---

Les facteurs influençant cet apprentissage procédural sont probablement multiples et justifieraient d'effectifs plus importants pour être étudiés de façon spécifique. L'âge ne doit probablement pas être considéré comme un facteur de risque, de nombreuses études étant en faveur d'une invariance développementale des compétences procédurales ou du moins d'une stabilité des compétences chez les enfants d'âge scolaire tels qu'inclus dans notre étude (Mayor-Dubois et al., 2016; Zwart et al., 2019). La tâche de SRTT fait également appel à des compétences visuo-perceptives (Bulgheroni et al., 2019) et en motricité et coordination qui peuvent être altérées chez les enfants NF1 (Iannuzzi et al., 2016) et qu'il conviendrait de prendre en compte. Les critères d'exclusion stricts que nous avons appliqués (déficience intellectuelle, TDAH) n'exclut pas une influence chez les patients NF1 inclus de l'efficacité globale, et des compétences attentionnelles. En effet dans la littérature les patients NF1 présentent un QI total diminué d'une déviation standard et des fonctions attentionnelles altérées dans environ 60 % des cas dont seulement la moitié rempli les critères de TDAH. La préservation des apprentissages procéduraux chez les patients porteurs d'une déficience intellectuelle d'origine génétique (Bussy et al., 2011; Salehi et al., 2019; Vicari et al., 2007) ou d'un TDAH (Sanjeevan et al., 2020) sont en faveur d'une indépendance de ces processus cognitifs. Cependant, pour une altération moins importante des fonctions cognitives, une relation entre le fonctionnement cognitif et l'apprentissage séquentiel a été mise en évidence (Deroost et al., 2006; Vandebossche et al., 2009) chez des patients avec maladie de Parkinson de même stade

présentant des différences de performance au niveau cognitif. D'autre part, une influence des fonctions attentionnelles chez les enfants avec TND a pu être retrouvée (Blais et al., 2021). Ces éléments justifieraient d'étudier les relations entre fonctionnement cognitif et attentionnel et apprentissage séquentiel chez les enfants NF1. Les fonctions exécutives (flexibilité et inhibition) et les autres processus mnésiques qui peuvent également être altérées chez les enfants NF1 (Beaussart et al., 2018) seraient intéressantes à étudier en parallèle. Les études en IRM fonctionnelle ont montré lors de la tâche de SRTT une activation dans les hippocampes (Schendan et al., 2003; Seok & Cheong, 2020) qui sous-tend plus spécifiquement la mémoire déclarative, suggérant une implication de cette dernière dans les stades précoces de l'apprentissage procédural moteur. Il semble donc important lors de futures études de prendre mieux en compte ces fonctions cognitives transversales (fonctions exécutives et attention, capacités mnésiques) qui paraissent susceptibles d'influencer les résultats à la tâche de SRTT.

#### ATYPIES DANS LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DE REPOS DES RESEAUX CORTICO-STRIATAUX

---

L'étude des réseaux cortico-striataux fonctionnels de repos (Etude 1) sous-tendant l'apprentissage de séquence motrice a montré des particularités chez l'enfant NF1, relativement similaires à celle observées chez les enfants avec TDC (Cignetti et al., 2020). Ce résultat est, à notre sens, d'intérêt car il renforce le fait de considérer la NF1 comme un modèle de TND puisque les réseaux fonctionnels sous-jacent expriment des similitudes au repos. Environ 50% des enfants NF1 présentent un TDC. Les données de la littérature concernant les apprentissages perceptivo-moteurs chez les enfants TDC sont bien plus denses que chez l'enfant NF1 et pourraient permettre une meilleure compréhension des troubles des apprentissages perceptivo-moteurs chez l'enfant NF1. Les études chez les enfants TDC sont contradictoires concernant un déficit d'apprentissage de séquence motrice, certaines retrouvant un déficit (Gheysen et al., 2011), et d'autres non (Lejeune et al., 2013; Wilson et al., 2003) pouvant traduire également une certaine hétérogénéité interindividuelle dans la population TDC. En dehors de l'étude menée sur les participants TDC de la cohorte DYSTAC-MAP, explorant spécifiquement les réseaux cortico-striataux (Cignetti et al., 2020), d'autres études en IRM fonctionnelles ont mis en évidence chez l'enfant TDC des modifications de connectivité dans les circuits pariéto-striataux (McLeod et al., 2014; Querne et al., 2008). Afin d'étudier les substrats fonctionnels d'apprentissage de séquence motrice, l'idéal serait de réaliser la tâche de SRTT pendant une

IRM fonctionnelle pour visualiser les régions d'activations cérébrales spécifiques à l'apprentissage de séquence motrice (Janacsek et al., 2020). Le paradigme de SRTT a été adapté pour réalisation pendant une IRM fonctionnelle chez les adultes sains (Janacsek et al., 2020) mais aussi dans des populations adultes porteurs de pathologie neurologique (Kim et al., 2004). A notre connaissance, il n'y a pas d'étude de ce type chez l'enfant ou l'adulte TDC ou NF1. Il serait sans doute aussi pertinent de mener une étude comparant à des enfants au développement typique, un groupe de sujet NF1 avec TDC, un groupe de sujet NF1 sans TDC, et un groupe TDC sans NF1, mais la difficulté de constituer de tels groupes peut rendre ambitieux une telle recherche.

### PERFORMANCES A LA TACHE DE SRTT ET APPRENTISSAGE PROCEDURAL MOTEUR

---

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'apprentissage de séquence perceptivo-motrice telle que réalisé lors de la tâche de SRTT et les habiletés motrices plus générales mesurées avec la batterie M-ABC. La tâche de SRTT n'explore qu'une partie de l'apprentissage procédural qui consiste en l'apprentissage de séquence motrice dans des stades précoces. Elle n'étudie ni la composante d'adaptation motrice ni les étapes ultérieures d'apprentissage de séquence de consolidation et de rétention. Nous partions du postulat qu'une altération de l'apprentissage de séquence, un des mécanismes d'apprentissage procédural, puisse induire des difficultés à acquérir des compétences motrices. Il semblerait que d'autres éléments soient à prendre en compte, tels que les compétences d'adaptation motrice et les mécanismes de rétention au long cours. Ces résultats ne sont pas si surprenants, puisque les enfants TDC, qui ont par définition des scores M-ABC altérés, n'ont pas systématiquement d'altération des scores d'apprentissages spécifiques à la tâche de SRTT. A l'inverse, à notre connaissance il n'y a pas d'études ayant investigué les liens potentiels entre les scores d'apprentissage spécifique et les habiletés à acquérir de nouvelles compétences motrices en vie quotidienne chez les sujets sains. La batterie M-ABC a été conçue pour identifier et décrire les difficultés de coordination et les troubles moteurs qui pourraient être la résultante de difficultés d'apprentissage procédural, mais pas exclusivement. D'autres tests, tels que l'Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) permettent d'explorer les habiletés motrices et opératoires du quotidien (plier une chemise, servir un verre...). La tâche d'idéogramme proposée aux participants marseillais de l'étude DYSTAC-MAP permettait une évaluation également plus écologique de l'apprentissage de

séquence motrice. Ces deux derniers outils incluent une composante explicite non présente dans la tâche de SRTT. Il serait intéressant de comparer les performances à la tâche de SRTT et les performances à ces différents tests plus écologiques.

## TROUBLES MOTEURS ET HYPERCONNECTIVITE PARIETO-STRIATALE

---

L'absence de corrélation entre atypie fonctionnelle de repos et apprentissage spécifique de séquence peut probablement être expliquée par le caractère trop spécifique des processus cognitifs explorés à la tâche de SRTT, non compatible avec une analyse de repos qui permet de mettre en évidence des réseaux de fonctions plus globales. Ceci est en partie conforté par le fait que les données de motricité globale reflétées par le score M-ABC, donnent quant à elle, des résultats positifs allant dans le sens d'une plus grande connectivité de repos dans les réseaux pariéto-striataux chez les enfants présentant des difficultés motrices. Alors qu'intuitivement on serait tenté d'associer une altération des fonctions cognitives à un défaut de connectivité cérébrale, les études en connectivité fonctionnelle montrent plutôt chez les sujets cérébraux-lésés une hyperconnectivité dans les réseaux atteints (Hillary et al., 2015) et des régions cérébrales activées plus larges. La région corticale retrouvée dans notre étude est le gyrus angulaire situé à la partie postérieure du cortex pariétal. Si nous nous référons au modèle de Doyon & Benali, l'apprentissage de séquence motrice implique les régions striatales et motrices principalement dans la phase d'apprentissage précoce, puis de façon plus spécifique les régions pariétales. Si nous montrons ici, que les atypies dans la connectivité fonctionnelle de repos observées ne sont pas en lien avec l'apprentissage de séquence motrice précoce tel qu'évalué à la tâche de SRTT, il n'est pas exclu, voire probable, qu'elles soient en lien avec des phases plus avancées de l'apprentissage de séquence motrice de consolidation et rétention.

## LES OBNI

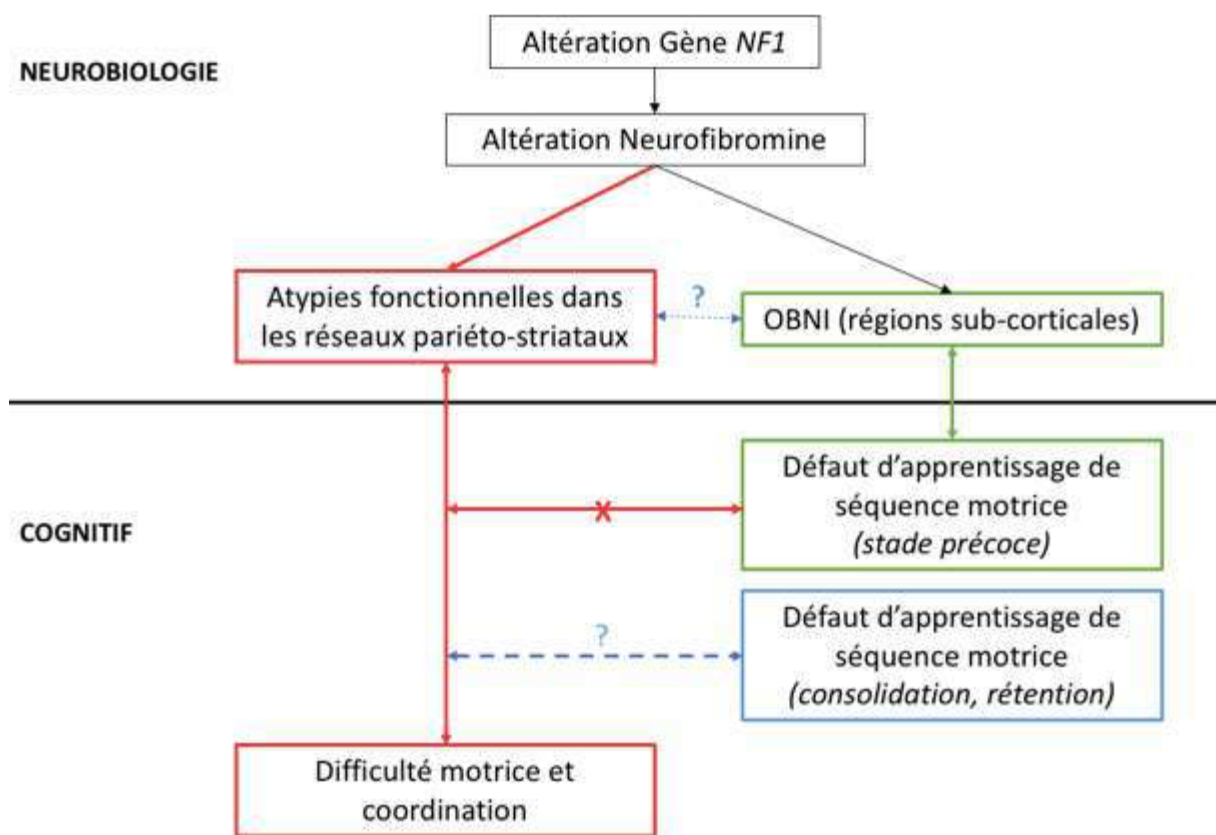
---

Le postulat initial était de considérer la NF1 comme une pathologie génétique, qui de la même façon que les TDC pouvait entraîner une perturbation des fonctions d'apprentissage dès la naissance. La présence d'anomalies fréquentes dans les régions sous-corticales apparaissant après la première année de vie, se majorant jusqu'à l'âge de 7 ans puis disparaissant à l'adolescence, nous a rapidement amené à nous poser la question de leur rôle potentiel dans les apprentissages procéduraux. Ces OBNI interrogent d'ailleurs les chercheurs à bien des égards

notamment concernant leur nature et leurs liens potentiels avec les fonctions cognitives en général. Ils sont le témoin d'anomalies plus diffuses de la myélinisation, processus dynamique pendant l'enfance débutant au niveau du tronc cérébral et évoluant de façon centrifuge. Ces anomalies ont été documentées en IRM de diffusion et en histologie et consisteraient en une anomalie de la compaction de la myéline autour des axones. L'activité électrique produite par l'activation des neurones (de Faria et al., 2018) induit la synthèse de nouveaux oligodendrocytes, qui vont myéliniser de nouveaux axones, myéliniser davantage les axones déjà myélinisés ou renouveler les gaines de myéline déjà existantes. La myélinisation des fibres nerveuses, dont dépend la vitesse de conduction de l'influx nerveux, a un effet majeur sur la réponse synaptique, en permettant par exemple de coordonner les temps d'arrivée des signaux électriques de différents neurones à une même cible postsynaptique afin de maximiser la sommation temporelle (Baudouin et al., 2021). Ainsi la myélinisation est un processus physiologique et adaptatif qui évolue en fonction des stimulations environnementales et participe à la plasticité cérébrale et donc aux apprentissages. Son altération, dans les leucopathies ou dans la sclérose en plaque conduit à une altération des fonctions cognitives. Nous montrons sur un petit échantillon que les OBNI sont plus souvent présents chez les enfants ne réalisant pas l'apprentissage de séquence à la tâche de SRTT. Insistons ici sur le fait que les OBNI ne sont que la partie émergée de l'iceberg qui consiste en une dysmyélinisation plus diffuse. En d'autres termes, l'OBNI est la conséquence de troubles de la myélinisation suffisamment importants pour être visibles radiologiquement. Il pourrait donc exister un effet seuil dans les troubles de la myélinisation pouvant engendrer des difficultés d'apprentissage de la séquence répétée. Les enfants avec et sans OBNI ne diffèrent par ailleurs pas dans les performances motrices (M-ABC) ou intellectuelles globales (QIT). Par ailleurs, c'est bien la présence d'OBNI et non pas leur localisation au niveau des ganglions de la base qui semble intervenir dans notre étude. Leur localisation est d'ailleurs souvent multisites dans le cervelet, tronc cérébral, thalamus et striatum, mais aussi sous forme d'hypersignaux hippocampiques. Parmi ces localisations, si nous nous référons aux travaux de Doyon & Benali, peuvent intervenir dans les stades précoces de l'apprentissages de séquence motrice le striatum mais aussi le cervelet et les régions parahippocampiques. La présence d'anomalies de la myélinisation perturbant la communication neuronale au sein du circuit cortico-striatal n'est donc peut-être pas seulement en cause, mais plus largement les circuits cérébello-thalamo-striato-corticaux. La population n'était pas suffisamment importante pour qu'une analyse en sous-groupes comparative des patients avec et sans OBNI puisse être réalisée. Les conclusions de cette observation resteront donc au stade d'hypothèse.

Figure 23: Schéma de synthèse des résultats principaux dans la NF1

*Synthèse des résultats des études sur la NF1. En rouge les apports de l'étude 1, en vert les apports de l'étude 2, en bleu les champs à explorer. La présence d'atypies fonctionnelles dans les réseaux pariéto-striataux en lien avec les difficultés motrices des enfants NF1 n'a pas été mise en lien avec les performances d'apprentissage de séquence précoce mais pourrait être corrélée à des stades plus avancés de cet apprentissage selon le modèle de Doyon & Benali. La présence d'OBNI dans les régions sous-corticales semblent affecter l'apprentissage de séquence motrice, et nous suggérons une implication des voies cérébelleuses dans ce processus. L'impact des OBNI sur la connectivité fonctionnelle n'a pas été étudié.*



---

## TUMEUR DE LA FOSSE POSTERIEURE

---

Les apprentissages procéduraux ont été peu étudié dans les suites de TFP pédiatriques, alors même que cette pathologie pourrait représenter un modèle de lésion cérébelleuse.

## IMPACT D'UNE TUMEUR DE LA FOSSE POSTERIEURE SUR LES APPRENTISSAGES PROCEDURAUX

---

Nous avons fait l'hypothèse dans un premier temps que la présence d'une TFP et sa prise en charge chirurgicale induiraient des lésions cérébelleuses et des circuits cérébello-corticaux qui affecteraient la composante d'adaptation motrice, dépendant du cervelet, mais n'entraîneraient pas de modifications en termes d'apprentissage de séquence motrice dépendant du striatum et des réseaux cortico-striataux.

## APPRENTISSAGE DE SEQUENCE MOTRICE

A l'échelle du groupe, l'apprentissage de séquence motrice dans sa phase précoce, tel qu'exploré dans la tâche de SRTT est préservé (Étude 1), ainsi que les réseaux fonctionnels de repos cortico-striataux (Étude 2). Cependant, à l'échelle individuelle 18% des enfants n'effectuent pas l'apprentissage selon les critères définis et discutés plus haut (cf. p187 apprentissage versus non apprentissage de séquence).

Ce pourcentage de « non-apprenants », plus élevé que celui attendu dans une population normale, implique que des facteurs inhérents à la tumeur et/ou sa prise en charge affectent les réseaux cérébraux impliqués dans l'apprentissage de séquence motrice. Le seul participant ayant bénéficié d'une chimiothérapie complémentaire dans le cadre d'un médulloblastome précoce faisait partie des non-apprenants mais présentait également comme facteur notoire une découverte de tumeur et une prise en charge chirurgicale précoce, dans la première année de vie. Nous ne concluons donc pas sur ce cas particulier sur l'impact de la chimiothérapie sur les apprentissages sériels. Les trois autres participants n'effectuant pas l'apprentissage étaient guéris d'astrocytomes pilocytiques traités par chirurgie seule entre l'âge de 7 et 13 ans, localisés dans le cervelet postérieur et latéralisés à gauche (n=2) ou à droite (n=1). Tous avaient bénéficié de la mise en place d'un shunt en pré-opératoire du fait d'une hydrocéphalie. En cela, ils ne différaient pas vraiment du groupe apprenant puisqu'un seul participant n'avait pas eu de shunt au sein du groupe. Nous avons émis cependant l'hypothèse que l'hydrocéphalie puisse



engendrer des lésions dans les réseaux cortico-striataux, susceptibles d'impacter les apprentissages procéduraux qui n'a pas été supporté par l'absence de différence avec le groupe contrôle dans l'analyse en imagerie fonctionnelle. L'hydrocéphalie initiale, son intensité et sa durée, sont probablement des paramètres importants à prendre en compte dans la compréhension des troubles cognitifs chez les enfants ayant été opéré d'une tumeur cérébrale. Si certaines études montrent un impact négatif de l'hydrocéphalie sur les compétences cognitives (Hardy et al., 2008), les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris. L'hypothèse la plus vraisemblable pour expliquer la présence de difficulté d'apprentissage de la séquence motrice chez les enfants non irradiés nous semble être l'implication du cervelet dans les premiers stades d'apprentissage mais demande à être explorée.

Seulement deux études dans la littérature se sont intéressées aux apprentissages procéduraux moteurs après TFP non-irradiée sur des populations différentes de la nôtre, l'une ayant inclus huit patients ayant présenté une chirurgie de la fosse postérieure sur astrocytome pilocytique ou kyste (Berger et al., 2005) et l'autre onze patients opérés d'astrocytomes pilocytiques de la fosse postérieure, mais dont certains avaient bénéficié de traitements complémentaires par chimiothérapie et radiothérapie (Quintero-Gallego et al., 2006). Alors que Berger et al. retrouvent un apprentissage préservé, Quintero-Gallego et al. ne mettent en évidence qu'une tendance statistique à l'apprentissage général. Le paradigme de SRTT utilisé dans l'étude de Quintero-Gallego, différait du nôtre à plusieurs égards : tâche uni-manuelle, nombre inférieur de répétition de séquences, absence de réintroduction du bloc de séquence apprise en fin de tâche. Les paradigmes de SRTT utilisés dans la littérature sont multiples rendant parfois les comparaisons entre études délicates. Les auteurs ont fait varier la structure de la séquence, sa longueur ou son nombre de répétition (Schwarb & Schumacher, 2012). Ils l'ont aussi comparé à une séquence apprise explicitement, et ont joué sur les indices perceptifs visuels (astérisques, carré coloré, lettre) ou auditifs (Blais et al., 2021), ou encore on fait varié le type de réponse donnée qui pouvait être visuelle par eye-tracking, motrice sur un clavier, uni ou bi-manuelle ou encore via l'utilisation d'un joystick. La comparaison aux résultats d'un groupe de participants contrôles est, dès lors, indispensable à l'interprétation des résultats. Le caractère implicite de l'apprentissage peut être également contrôlé par la réalisation d'un questionnaire en fin de passation (Shanks & Johnstone, 1998). Des auteurs proposent d'exclure à posteriori les participants capables de rapporter un certain pourcentage de la séquence apprise. Afin de contrôler ce dernier paramètre, nous avons demandé systématiquement à la fin de la tâche si le participant avait remarqué quelque chose de particulier. Environ la moitié des participants sans

différence entre groupe, rapportait l'impression qu'une séquence se répétait sans être capable de la verbaliser et/ou le fait que le bloc 5 était plus difficile.

Enfin, dans ces deux études les temps de réactions étaient relativement similaires chez les participants opérés et chez les contrôles ce qui diffère de nos résultats qui mettent en évidence une différence significative de rapidité chez les participants opérés par rapport aux sujets contrôles. La lenteur engendrée par les difficultés motrices chez les enfants ayant eu une tumeur cérébrale est classique et Redmond et al., dans une étude portant sur des enfants avec tumeurs supra et infratentorielles la mettaient en évidence à l'aide de la perdue pegboard task (Redmond et al., 2013). Ces auteurs trouvent une relation entre vitesse motrice et irradiation aux régions temporales, régions non impliquées dans les fonctions motrices, probablement liée à l'irradiation reçue également par d'autres régions cérébrales mais non explorées dans ce travail. La tâche perdue pegboard a également été réalisée par les participants inclus dans l'étude IMPALA pour évaluer la dextérité et la vitesse manuelle et retrouve une vitesse significativement diminuée chez les participants irradiés par rapport aux deux autres groupes. Nous montrons également une dextérité altérée aux épreuves d'assemblage (dans laquelle les participants doivent coordonner les deux mains) dans les deux groupes de patients (irradiés et non-irradiés) par rapport aux participants contrôles. Les tâches de SRTT des études précédentes différaient de la nôtre par le caractère uni-manuel de la réponse motrice qui étaient effectuées avec la main dominante. Le caractère bi-manuel de la tâche que nous avons utilisée a pu engendrer les différences dans les temps de réaction observés entre patients et contrôles dans notre étude.

### ADAPTATION MOTRICE

L'adaptation motrice, évaluée dans une tâche d'écriture en sens non-conventionnel était altérée chez les participants non-irradiés, alors que l'écriture en sens conventionnel était préservée (Étude 1). L'étude des réseaux cortico-cérébelleux retrouvait également des atypies sous forme d'hyperconnectivité, respectivement entre cervelet postérieur gauche et région frontale et cervelet antérieur gauche et région motrice (Étude 2).

Les paramètres cinétiques montrent une vitesse plus lente mais de façon non systématique chez les participants suivis pour tumeur cérébrale par rapport aux participants contrôles alors que les paramètres grapho-moteurs montrent des profils relativement similaires chez les patients non-irradiés et les sujets contrôles.

Les différences comportementales et en neuro-imagerie sont en faveur de changements induits par la tumeur et sa chirurgie. De précédentes études de cartographie cérébelleuse ont rapporté une implication du cervelet postérieur dans les fonctions cognitives liées au cortex frontal et du cervelet antérieur dans les fonctions motrices liées au cortex moteur (Stoodley & Schmahmann, 2009). Les changements observés consistaient en une hyperconnectivité plus importante chez les TFP non-irradiées dans les réseaux cérébello-corticaux. Ils sont le témoin de modifications au long cours suite à une lésion cérébelleuse. Nous l'avons vu précédemment, le mécanisme d'hyperconnectivité ayant déjà été rapporté chez les patients cérébro-lésés (Hillary et al., 2015). Enfin, la raison pour laquelle nous ne mettons en évidence ces différences que dans les circuits cortico-cérébelleux gauches reste peu claire. Nous émettons l'hypothèse que la latéralisation de la tumeur pourrait avoir joué un rôle dans ce résultat. Dans notre étude, la latéralisation des tumeurs non irradiées, parmi lesquelles l'astrocytome pilocytique était le type histologique le plus fréquent (14/15), était principalement hémisphérique droite (8/15), médiane (5/15) et hémisphérique gauche (2/15). Les quatre patients avec défaut d'adaptation avaient une localisation tumorale cérébelleuse hémisphérique droite et un âge à la prise en charge inférieur à 6 ans. La latéralisation pourrait être liée à des mécanismes compensatoires du côté non impacté par la tumeur et sa chirurgie, mais aussi aux limites de notre méthodologie pour mettre en évidence les changements de connectivité des régions cérébelleuses structurellement modifiées par la chirurgie.

Les patients avec atteinte de l'apprentissage de séquence et adaptation n'était pas les mêmes à l'exception du seul médulloblastome du groupe qui échouait dans les deux épreuves. Tout d'abord les mécanismes sous-jacents aux deux tâches diffèrent, dépendant d'une part de modèle interne pour l'adaptation motrice (Shadmehr et al., 2010), d'autre part possiblement de processus associatifs pour l'apprentissage de séquence (Kinder et al., 2008; Spencer & Ivry, 2009). Enfin, en termes de substrats neuronaux, bien que le cervelet soit impliqué à la fois dans l'adaptation motrice et dans l'apprentissage de séquence, les régions cérébelleuses et des réseaux impliqués sont probablement distincts (Buckner et al., 2011; Kelly & Strick, 2003; Krienen & Buckner, 2009; Strick et al., 2009). En effet, des études en neuro-imagerie retrouvent une hyperconnectivité dans les lobules V & VI (Bernard & Seidler, 2013; Burciu et al., 2014) et le cortex moteur dans les tâches adaptatives sensori-motrices ; alors qu'une connectivité fonctionnelle plus importante est notée entre régions du néocerelet et cortex prémoteur et préfrontaux (Bernard & Seidler, 2013; Hazeltine et al., 1997; Nixon & Passingham, 2000; Ramnani et al., 2000). En outre, on ne sait toujours pas si la contribution du cervelet à l'apprentissage des séquences est directement liée à l'apprentissage en soi ou si elle est indirecte,

liée à la formation et/ou au maintien des associations stimulus-réponse (Nixon & Passingham, 2000; Spencer & Ivry, 2009). Alit Stark-Inbar et al., suggèrent d'explorer les différences de contributions cérébelleuses à l'adaptation et à l'apprentissage des séquences en faisant l'hypothèse que la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébelleuses et le cortex moteur primaire permette de prédire les taux d'apprentissage dans l'adaptation sensorimotrice (Rabe et al., 2009), tandis que la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébelleuses et le cortex prémoteur/préfrontal permettra de prédire l'apprentissage de séquences (Stark-Inbar et al., 2017).

## IMPACT DE L'IRRADIATION CEREBRALE SUR LES APPRENTISSAGES PROCEDURAUX

---

L'irradiation cérébrale est un facteur de risque cognitif bien identifié dans les tumeurs cérébrales. Les progrès fait en termes de techniques d'irradiation permettent, à l'heure actuelle, de diminuer les doses reçus aux tissus sains, et le retentissement engendré sur la cognition, du moins sur l'efficacité intellectuelle globale. L'objectif était ici, de préciser l'impact de la radiothérapie sur les apprentissages procéduraux et les réseaux cérébraux qui les sous-tendent.

### APPRENTISSAGE DE SEQUENCE MOTRICE

A l'échelle du groupe, l'apprentissage de séquence motrice dans sa phase précoce, tel qu'exploré dans la tâche de SRTT est préservé, cependant, à l'échelle individuelle, 30% des enfants n'effectuent pas l'apprentissage selon les critères définis et discutés plus haut (cf. p187 apprentissage versus non apprentissage de séquence) (Étude 1). De plus, l'étude en imagerie fonctionnelle de repos des réseaux cortico-striataux montre des différences marquées entre participants irradiés et contrôles, retrouvées également entre participants irradiés et non-irradiés en faveur de modifications secondaires à la radiothérapie dans les réseaux sous-tendant les apprentissages de séquence motrice (Étude 2).

**Sur le plan comportemental** (Étude 1), la tâche expérimentale de SRTT nous apporte, au-delà des informations sur l'apprentissage spécifique de séquence, deux éléments de meilleure compréhension de l'apprentissage moteur chez les participants guéris de TFP irradiés. Premièrement, nous montrons que les patients, qu'ils aient été irradiés ou non présentent des temps de réponses similaires, significativement plus longs que les patients non-irradiés. Il ne

semble donc pas y avoir d'impact surajouté de la radiothérapie sur ce que nous pourrions interpréter comme une lenteur dans les processus de « perception visuelle, traitement de l'information et réponse motrice ». Deuxièmement, nous montrons que, si les patients non-irradiés et les contrôles améliorent leur temps de réaction rapidement dès le second bloc de séquences répétées, ce qui est classiquement le cas dans la littérature, les patients irradiés quant à eux, n'améliorent leurs performances qu'au quatrième bloc de répétitions. Cet apprentissage général « tardif », peut refléter d'une part un apprentissage de la séquence tardif, mais aussi un apprentissage plus général de la tâche effectuée. L'étude de Quintero-Gallego et al. (2006), ne retrouvait pas d'apprentissage spécifique suite à un médulloblastome de la fosse postérieure dans un petit groupe de 7 patients mais le paradigme utilisé comportait beaucoup moins de répétition que le nôtre (40 versus 100) ce qui pourrait expliquer la divergence de résultats. Quoiqu'il en soit, et bien que non généralisable à tous les apprentissages, l'ensemble de ces éléments suggèrent que l'apprentissage d'une séquence motrice soit le plus souvent possible, même si plus lente, mais nécessite un entraînement plus long. Ceci semble assez congruent avec nos observations cliniques chez ces enfants qui vont avoir plus de difficultés par exemple dans l'acquisition de l'écriture ou de comment faire ses lacets, mais qui, au prix d'efforts plus importants et même si une lenteur persiste vont finalement acquérir la compétence visée. Il serait, là encore intéressant d'étudier les liens potentiels entre performances à la tâche de SRTT et apprentissage perceptivo-moteur écologique en prenant en compte, non seulement la possibilité ou non de faire l'apprentissage mais aussi la « quantité » d'entraînement nécessaire à l'apprentissage. Ces observations posent également une question essentielle : les participants du groupe irradié qui n'ont pas fait d'apprentissage spécifique de la séquence, auraient-ils bénéficié d'un entraînement plus prolongé ? Le paradigme que nous avons utilisé comprend un nombre de répétition déjà important (100) et le risque d'augmenter le nombre de répétition est d'induire une fatigue et des biais attentionnels compromettants les résultats finaux du test. On peut suggérer toutefois que si l'entraînement nécessaire est trop long et que des facteurs attentionnels l'impactent, l'apprentissage final ne se fera pas, le facteur limitant n'étant plus l'apprentissage de la séquence mais la fatigabilité et les capacités attentionnelles.

L'analyse individuelle des patients ne permet pas de mettre en évidence de caractéristiques spécifiques chez les « non-apprenants » dans le groupe irradié. Parmi les différents éléments étudiés, l'âge à la prise en charge, ne ressortait pas comme un élément significatif. Cependant la grande hétérogénéité de notre groupe incluant des enfants traités de l'âge de 1 an (pour l'ATRT) à 17 ans avec des méthodes d'irradiation différentes explique probablement les difficultés à mettre en évidence des facteurs de risque spécifique. Les effectifs de ce travail

n'était pas suffisant pour permettre une analyse en sous-groupe en fonction de l'âge au traitement.

Toutefois, afin d'explorer l'impact de la radiothérapie sur l'apprentissage de séquence motrice et afin de palier à l'hétérogénéité des techniques d'irradiation, nous avons étudié le lien entre apprentissage et la dose moyenne d'irradiation aux structures impliquées dans la fonction. Cette approche a déjà été utilisée dans la mémoire épisodique et son substrat neurologique principal qui est l'hippocampe, montrant des liens entre performance mnésique et dose d'irradiation moyenne à l'hippocampe. Si nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre dose moyenne d'irradiation au striatum et apprentissage de séquence motrice, les observations en sous-groupe en fonction de la technique de radiothérapie utilisée tendent à supporter que les participants ayant eu un épendymome traités par radiothérapie focale ayant reçu des doses faibles d'irradiation au striatum ont un apprentissage préservé alors que ceux traités pour un médulloblastomes avec une irradiation craniospinale ont plus fréquemment une altération de l'apprentissage. Cependant seulement 3 épendymomes étaient inclus dans ce travail limitant les conclusions que l'on peut en tirer et justifiant la réalisation de travaux similaires sur de plus larges effectifs de patients ayant été traité pour un épendymome pédiatrique. Les effectifs de nos sous-groupes sont également trop limités pour mettre en évidence une différence en fonction de la dose d'irradiation de la cranio-spinale entre médulloblastomes de risque standard et de haut-risque. Cette approche présente comme limite principale le fait de ne s'intéresser qu'à une structure anatomique et pas au réseau cérébral impliqué dans la fonction mais l'étude 2 montre que la dose d'irradiation au striatum est liée à une différence de connectivité dans les réseaux fonctionnels de repos cortico-striataux.

Enfin, nous avons fait le choix de ne pas étudier les liens potentiels entre irradiation du cervelet et apprentissage de séquence, bien que nos résultats et les données de la littérature supportent l'implication de cette région dans l'apprentissage de séquence motrice. Ce choix est justifié par le fait que le striatum est la structure principale impliquée dans l'apprentissage de séquence (Janacsek et al., 2020), et que l'on ne retrouvait pas de corrélation avec les doses moyennes d'irradiation à ces structures. De plus les doses d'irradiation moyenne au cervelet montraient une variabilité beaucoup moins importante, rendant encore moins probable le fait de retrouver des corrélations significatives. Enfin, d'un point de vue statistique, le fait de réaliser de multiples corrélations augmente le risque de trouver une corrélation significative « par hasard » pour le niveau alpha à 0,05. Cela nécessite un ajustement généralement réalisé sous forme d'une correction de Bonferroni qui consiste en diviser le seuil de significativité par le nombre de tests

effectués. Ceci rend d'autant plus difficile la mise en évidence de résultats significatifs que le nombre de tests effectués est important.

**L'étude de la connectivité fonctionnelle de repos** (Étude 2) des réseaux cortico-striataux chez les participants irradiés montrent des différences significatives avec celle des participants contrôles dont certaines sont également retrouvées chez les participants opérés mais non-irradiés confirmant un impact spécifique des traitements complémentaires reçu dans ce groupe. Si le dénominateur commun au groupe irradié est la présence d'une irradiation cérébrale, dix-neuf (/22) ont également reçu des traitements par chimiothérapie alors qu'un seul (/17) en a reçu dans le groupe non-irradié. La présence d'une relation entre dose d'irradiation à ces régions et connectivité conforte le fait que la radiothérapie, plus que la chimiothérapie est impliquée dans cette différence entre groupes.

L'étude de la connectivité fonctionnelle de repos (Étude 2) des réseaux cortico-striataux chez les participants irradiés montrent deux résultats principaux :

- Des régions d'hyperconnectivité entre noyaux caudés et régions motrices, corrélées avec les scores d'apprentissage spécifique.
- Des régions d'hypoconnectivité entre noyaux caudés et régions frontales et précunéales, corrélées avec les doses d'irradiation.

Les corrélations entre les données d'imagerie fonctionnelle de repos et les données neuropsychologiques spécifiques sont toutefois à interpréter avec précaution. Cependant, les régions corticales motrices sont impliquées dans les phases précoces de l'apprentissage sériel (Doyon & Benali, 2005) supportant le lien entre modification de connectivité de repos dans ces régions et performances en apprentissage de séquence motrice. Les valeurs de connectivité dans ce réseau sont corrélées positivement aux performances des participants irradiés alors qu'elles sont corrélées négativement aux performances des participants contrôles suggérant des mécanismes de compensation. Les régions frontales et précunéales pour lesquelles une hypoconnectivité est retrouvée sont impliquées dans les phases d'apprentissages sériels plus tardifs (consolidation, automatiser, rétention). L'absence de corrélation retrouvées avec les performances à la tâche de SRTT, évaluant les phases précoces, n'est donc pas si surprenante. Il serait intéressant de développer des protocoles évaluant les phases plus tardives de l'apprentissage afin d'explorer de potentiel lien entre cette hypoconnectivité et l'apprentissage procédural. Ceci serait d'autant plus intéressant que sur la base de nos résultats il n'est pas possible de faire une corrélation directe entre dose d'irradiation et apprentissage de séquence motrice puisque des régions corticales différentes sont impliquées.

Soulignons l'apport de l'étude des réseaux cérébraux en IRM fonctionnelle de repos dans notre travail. L'impact de l'irradiation cérébrale sur le cerveau (Makale et al., 2016) et les données d'imagerie cérébrale par IRM ont été étudiées en ce qui concerne notamment les paramètres macrostructuraux et microstructuraux chez l'adulte et chez l'enfant (Witzmann et al., 2021). Des modifications à type de réduction de volume de la substance blanche, de diminution de la fraction d'anisotropie et augmentation de la diffusivité moyenne, traduisant une altération de la microstructure cérébrale ont été retrouvées. Pourtant les corrélations entre ces données d'imagerie et les scores comportementaux sont souvent difficiles à mettre en évidence, et l'étude des circuits fonctionnels prend ici toute sa place. Enfin, alors même que les différences entre groupes étaient peu importantes dans les index de connectivité classique et dans un réseau de repos robuste qu'est le réseau mode par défaut, nous montrons que l'étude des réseaux fonctionnels plus spécifiques peut avoir un réel intérêt dans l'exploration de l'impact de la radiothérapie sur des structures cérébrales spécifiques en lien avec le retentissement cognitif. Cette approche sera réalisée de la même façon pour les autres systèmes mnésiques étudiés au sein du projet IMPALA : pour la mémoire de travail, à partir des réseaux corticaux-cérébelleux déjà observés et nous aurons une attention toute particulière sur les corrélations entre données comportementales et régions préfrontales, ainsi que pour la mémoire antérograde et épisodique à partir des réseaux cortico-hippocampiques. Si les résultats sur les autres systèmes mnésiques et leurs réseaux confortent ceux observés dans la mémoire procédurale, ils supporteront les travaux de Anandarajah et al. qui proposaient l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle de repos comme biomarqueur du devenir cognitif au long cours des tumeurs cérébrales (Anandarajah et al., 2020).

### ADAPTATION MOTRICE

L'adaptation motrice, évaluée dans une tâche d'écriture en sens non-conventionnel était altérée chez les participants irradiés. La différence entre le nombre d'essais corrects entre condition adaptative et condition contrôle était similaire à celle des patients non-irradiés (Étude 1). Cependant les participants du groupe irradié avaient également des performances inférieures en écriture en sens conventionnel ce qui pourrait traduire, soit un défaut d'adaptation à la tâche sur tablette, soit de façon plus globale une moins bonne automatisation de la tâche. Les autres paramètres cinétiques et grapho-moteurs montrent des différences non significatives entre groupes. La vitesse tend à être plus lente que chez les sujets contrôles sans effet surajouté par rapport aux sujets non-irradiés, dans une tâche qui est, contrairement à la tâche de SRTT, unimanuelle, réalisée avec la main dominante. Les paramètres grapho-moteurs d'amplitude et de

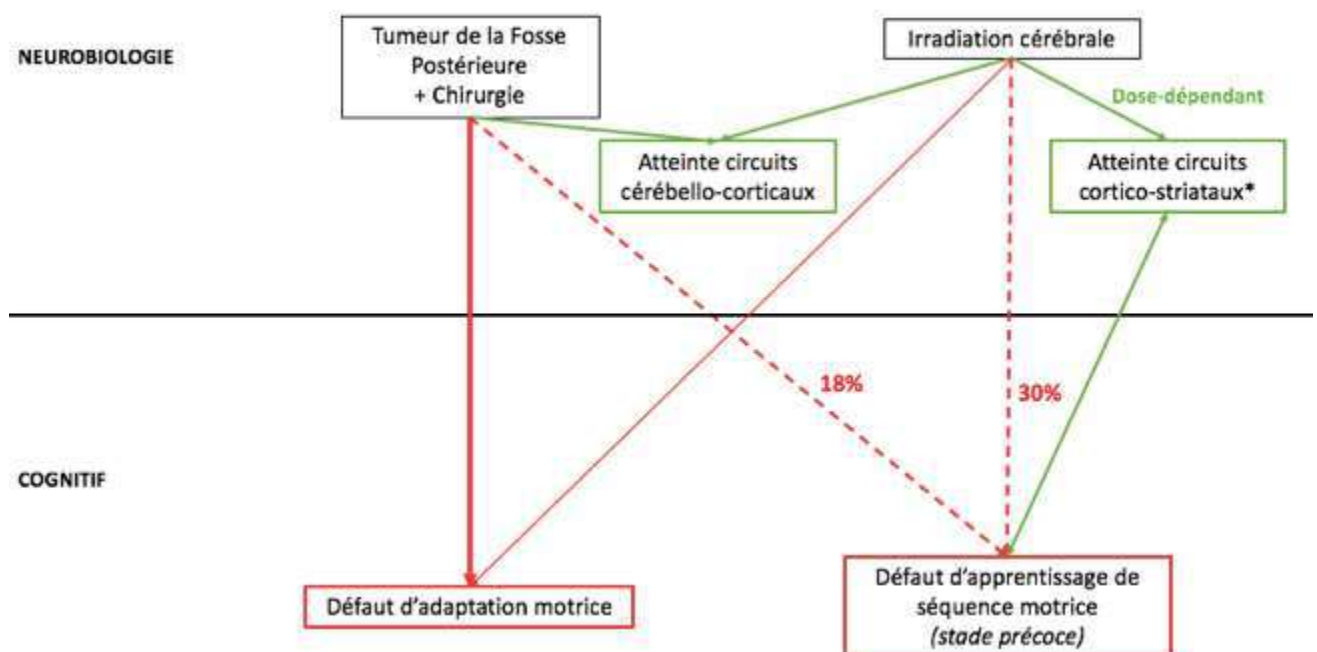


variabilité de l'amplitude tendent à montrer une trace écrite plus grande et plus variable avec une variabilité majorée en condition adaptative. L'ensemble de ces éléments suggère une altération de l'adaptation motrice plus importante dans le groupe irradié. Elle est supportée par un nombre de participant présentant des performances inférieures à -1DS plus important dans le groupe irradié.

**L'étude de la connectivité fonctionnelle de repos** (Étude 2) des réseaux cortico-cérébelleux chez les participants irradiés montrent des différences significatives avec celle des participants contrôles. Certaines de ces différences sont également retrouvées chez les participants opérés mais non-irradiés confirmant un impact spécifique des traitements complémentaires reçu dans ce groupe. A l'inverse du profil de connectivité observé dans les réseaux cortico-striataux, des hypoconnectivités sont retrouvées avec les régions motrices et une hyperconnectivité dans les régions précunéales. Ces différences sont également en faveur d'un impact particulier de la radiothérapie supporté par ailleurs par un effet dose dépendant dans les mêmes régions d'hypoconnectivité et ceux malgré le fait que la variabilité des doses d'irradiation au cervelet soit bien moindre que celles reçues au striatum. Ces régions motrices sont impliquées dans les stades plus tardifs de l'adaptation motrice d'automatisation, de consolidation et de rétention auquel le nombre d'essais (8 par condition) dans notre tâche ne permettait probablement pas d'accéder, ce qui pourrait expliquer l'absence de corrélation avec les données comportementales. L'hyperconnectivité dans le précuneus, région pariétale impliquée dans les phases plus précoces de l'adaptation motrice, est corrélée avec le nombre d'essais corrects en condition adaptative mais la corrélation ne persiste pas après correction pour tests multiples. Nous noterons toutefois que les résultats des corrélations obtenus pour les circuits cortico-cérébelleux sont moins robustes que ceux retrouvés pour les circuits cortico-striataux. Deux hypothèses explicatives sont avancées. La première est la moins grande dispersion des doses moyennes d'irradiation au cervelet du fait du boost d'irradiation sur le lit tumoral. La seconde est liée aux potentielles limitations secondaires aux modifications structurelles causées par la tumeur en fosse postérieure, représentant un facteur limitant aux analyses en neuro-imagerie.

Figure 24: Schéma de synthèse des résultats principaux dans les tumeurs de la fosse postérieures.

*Synthèse des résultats des études sur la TFP. En rouge les apports de l'étude comportementale 1, en vert les apports de l'étude en neuro-imagerie 2. Les patients non-irradiés présentent une altération de l'adaptation motrice et une atteinte des circuits cérébello-corticaux et une relative préservation des performances d'apprentissage de séquence dépendant des circuits cortico-striataux. Les patients irradiés présentent une altération de l'adaptation motrice et une altération chez 30% des participants de l'apprentissage de séquence. Les circuits cérébello-corticaux et cortico-striataux montrent des atypies de connectivité fonctionnelle de repos corrélées aux doses d'irradiation au structures striatales et cérébelleuses et aux performances comportementales. \* les régions corticales pour lesquelles des corrélations sont retrouvées diffèrent entre dose d'irradiation et performance comportementale.*



## CONCLUSION GENERALE

---

Ce travail de thèse a été mené afin d'approfondir et d'éclaircir la compréhension de l'apprentissage procédural moteur chez des enfants présentant une pathologie génétique, la Neurofibromatose de type 1 (NF1), et une pathologie acquise, les tumeurs de la fosse postérieure (TFP). La mise en œuvre d'études comprenant des tâches comportementales a permis d'investiguer davantage ce domaine peu exploré, à la fois sur le plan de l'apprentissage de séquence et de l'adaptation motrice. Les corrélats cérébraux fonctionnels ont également été étudiés au moyen de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle de repos.

Globalement nos résultats supportent, une altération des processus d'adaptation motrice chez les enfants guéris d'une TFP, en lien avec la tumeur cérébelleuse et sa chirurgie et une altération des processus d'apprentissage de séquence uniquement chez une partie des enfants NF1 et des enfants TFP irradiés. Cette dernière atteinte semble liée à des anomalies de la substance blanche, la présence d'OBNI, témoin d'une atteinte de la myélinisation pour les enfants NF1 et l'irradiation cérébrale pourvoyeuse de lésions de la substance blanche chez les enfants TFP irradiés.

L'utilisation de l'IRM fonctionnelle de repos a montré un intérêt certain dans l'étude des réseaux cortico-striataux et cortico-cérébelleux sous-jacents retrouvant des atypies de connectivité chez les NF1 semblables à celles retrouvées chez les enfants avec trouble du développement des coordinations, et des atypies de connectivité dépendant de l'irradiation aux structures chez les TFP irradiés. Les limites dans la mise en évidence de corrélations entre données comportementales et d'imagerie dans notre travail résident principalement dans la spécificité des tâches comportementales n'explorant que les phases précoces des apprentissages procéduraux.

Ce travail offre plusieurs perspectives :

Premièrement concernant l'utilisation de l'IRM fonctionnelle de repos, notre travail montre son intérêt dans la meilleure compréhension des mécanismes des troubles cognitifs observés. L'IRM fonctionnelle de repos est à l'heure actuelle surtout utilisée en recherche. Elle nécessite que l'enfant puisse rester une dizaine de minutes immobile sans penser à rien et sans bouger. Elle ne peut pas être réalisée chez un enfant avant 6 ans, qui nécessiterait une anesthésie générale ou chez un enfant agité. Sa mise en place est facile, contrairement à la mise en place d'un protocole impliquant la réalisation d'une tâche, mais son analyse et son interprétation est plus délicate et nécessite la comparaison à des participants contrôles. Les fonctions cognitives

étudiées ne doivent pas être trop spécifiques et au mieux nécessitent une batterie de tests évaluant la même fonction. Pour la mémoire procédurale, nous suggérons l'inclusion de questionnaires ou tests dans de futures études sur les apprentissages procéduraux explorant les phases plus tardives de l'apprentissage et le retentissement des difficultés cognitives en vie quotidienne. Enfin, nous avons vu que les paradigmes utilisés en matière d'apprentissage procéduraux sont extrêmement variables d'une étude à l'autre et nous insistons sur la nécessité d'utiliser des tâches reproductibles permettant de garantir une comparabilité entre études.

Deuxièmement, concernant le protocole de recherche IMPALA, la méthodologie développée dans le traitement et l'analyse des données d'imagerie fonctionnelle de repos sera appliquée aux autres systèmes mnésiques afin d'explorer l'impact de la dose moyenne d'irradiation aux structures cérébrales et aux réseaux dont elles dépendent (dose d'irradiation moyenne aux structures cérébelleuses et mémoire de travail, et aux hippocampes et mémoire déclarative). Des analyses statistiques complémentaires seront réalisées sur l'ensemble des systèmes mnésiques afin de prendre en compte les covariables (âge au traitement, délai depuis le traitement, sexe, hydrocéphalie, niveau socio-économique familial...) pouvant avoir un impact sur la fonction cognitive étudiée. Enfin nous nous sommes associés dans le cadre du Pair pédiatrique, aux auteurs du projet MARLEN qui ont développé une modélisation mathématique du devenir neurocognitif des enfants traités pour une tumeur cérébrale en utilisant le processus de Markov. Les premières analyses de cette modélisation appliquée aux différents systèmes mnésiques (étude IMPALA) effectuées en marge de ce travail de thèse rapportent des résultats encourageants et permettent de comparer l'évolution dans le temps des fonctions mnésiques chez les participants avec TFP irradiés et non-irradiés. Ce travail suggère l'intérêt de réaliser des études longitudinales qui permettraient de recueillir chez les mêmes participants les performances mnésiques à plusieurs temps différents afin d'en analyser l'évolution.

Troisièmement, les données concernant les apprentissages procéduraux chez les enfants NF1 comme dans les suites d'une TFP demandent à être confirmées sur des effectifs plus importants. Nous avons vu dans les groupes NF1 comme TFP une hétérogénéité des performances avec des participants réussissant les tâches et d'autres non. Nous avons exploré l'impact des OBNI dans la NF1 et de l'irradiation cérébrale dans les TFP comme facteur de risque de ce déficit d'apprentissage mais des effectifs plus larges permettraient de mieux élucider les facteurs influençant cet apprentissage ou son échec, comme par exemple l'âge au traitement pour les TFP. Dans le cadre de la NF1, il nous semblerait intéressant que les études à venir prennent en compte le caractère TDC ou non et comparent les enfants porteurs d'un TDC secondaire à une NF1 aux enfants porteurs d'un TDC primaire. Dans le cadre des TFP, ce travail contribue à

remplir un des objectifs secondaires du projet IMPALA qui était de valider une procédure applicable à un essai multicentrique sur un effectif plus important de patients.

Quatrièmement, notre travail apporte des éléments de meilleure compréhension des processus moteurs impliqués chez les patients suivis pour TFP irradiés et pourrait contribuer à une meilleure prise en charge en termes d'aménagements et d'adaptation scolaire et de prise en charge rééducative. Nous montrons qu'au-delà d'une lenteur motrice dans une tâche demandant une coordination bimanuelle, ces enfants, adolescents ou jeunes adultes ont besoin en moyenne d'un entraînement plus long pour faire un apprentissage implicite de séquence spécifique. Si ces résultats sont reproduits sur de plus larges effectifs, il serait particulièrement intéressant d'investiguer les autres domaines des apprentissages procéduraux (perceptivo-verbal et cognitif) afin de déterminer si cette nécessité d'entraînement prolongé est retrouvée et dans un second temps les possibilités de réhabilitation.

Enfin, concernant la radiothérapie, ce travail pourrait avoir un impact sur la pratique clinique concernant au minimum une surveillance de l'impact de l'irradiation du striatum, passant par un contournage systématique des noyaux caudés (recommandé déjà par Eekers et al.) mais aussi des putamens. En effet, notre travail rapporte un faisceau d'éléments en faveur d'une toxicité au long court de l'irradiation du striatum chez l'enfant (nombre d'enfants n'apprenant pas significativement plus important dans le groupe TFP irradié versus non-irradiés, atypies dans la connectivité fonctionnelle de repos des réseaux cortico-striataux, lien entre dose d'irradiation moyenne au striatum et connectivité fonctionnelle dans les réseaux cortico-striataux et un lien entre dose d'irradiation au noyau caudé et score d'apprentissage de séquence spécifique). Notre travail manque toutefois de puissance pour mettre en évidence une corrélation entre performances en apprentissage procédural et dose d'irradiation moyenne au striatum. Des travaux supplémentaires seront nécessaires pour confirmer cette toxicité sur de plus larges effectifs et déterminer un seuil de toxicité (NTCP) pour le striatum.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Aarsen, F. K., Van Dongen, H. R., Paquier, P. F., Van Mourik, M., & Catsman-Berrevoets, C. E. (2004). Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery. *Neurology*, *62*(8), 1311–1316. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000120549.77188.36>
- Aarsen, Femke K., Paquier, P. F., Arts, W. F., Van Veelen, M. L., Michiels, E., Lequin, M., & Catsman-Berrevoets, C. E. (2009). Cognitive deficits and predictors 3 years after diagnosis of a pilocytic astrocytoma in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(21), 3526–3532. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6303>
- Acharya, S., Wu, S., Ashford, J. M., Tinkle, C. L., Lucas, J. T., Qaddoumi, I., Gajjar, A., Krasin, M. J., Conklin, H. M., & Merchant, T. E. (2019). Association between hippocampal dose and memory in survivors of childhood or adolescent low-grade glioma: A 10-year neurocognitive longitudinal study. *Neuro-Oncology*, *21*(9), 1175–1183. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz068>
- Ailion, A. S., King, T. Z., Wang, L., Fox, M. E., Mao, H., Morris, R. M., & Crosson, B. (2016). Cerebellar atrophy in adult survivors of childhood cerebellar tumor. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *22*(5), 501–511. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000138>
- Ait Khelifa-Gallois, N., Puget, S., Longaud, A., Laroussinie, F., Soria, C., Sainte-Rose, C., & Dellatolas, G. (2015). Clinical Evidence of the Role of the Cerebellum in the Suppression of Overt Articulatory Movements During Reading. A Study of Reading in Children and Adolescents Treated for Cerebellar Pilocytic Astrocytoma. *Cerebellum*, *14*(2), 97–105. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0612-1>
- Albazron, F. M., Bruss, J., Jones, R. M., Yock, T. I., Pulsifer, M. B., Cohen, A. L., Nopoulos, P. C., Abrams, A. N., Sato, M., & Boes, A. D. (2019). Pediatric postoperative cerebellar cognitive affective syndrome follows outflow pathway lesions. *Neurology*, *93*(16), E1561–E1571. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008326>
- Albouy, G., Sterpenich, V., Balteau, E., Vandewalle, G., Desseilles, M., Dang-Vu, T., Darsaud, A., Ruby, P., Luppi, P. H., Degueldre, C., Peigneux, P., Luxen, A., & Maquet, P. (2008). Both the Hippocampus and Striatum Are Involved in Consolidation of Motor Sequence Memory. *Neuron*, *58*(2), 261–272. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.02.008>
- Alkan, A., Sigirci, A., Kutlu, R., Ozcan, H., Erdem, G., Aslan, M., Ates, O., Yakinci, C., & Egri, M. (2005). Neurofibromatosis type 1: Diffusion weighted imaging findings of brain. *European Journal of Radiology*, *56*(2), 229–234. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2005.05.008>
- Allen, J., Donahue, B., Mehta, M., Miller, D. C., Rorke, L. B., Jakacki, R., Robertson, P., Holmes, E., Vezina, G., Muraszko, K., Puccetti, D., Prados, M., & Chan, K. (2010). A Phase II Study (CCG 9931) of Pre-Radiotherapy Chemotherapy Followed by Hyperfractionated Radiotherapy for Newly Diagnosed High Risk Medulloblastoma/PNET: A Report from the Children's Oncology Group. *74*(4), 1006–1011. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.09.019.A>
- Altmann, A., Ng, B., Landau, S. M., Jagust, W. J., Greicius, M. D., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Regional brain hypometabolism is unrelated to regional amyloid plaque burden. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(Pt 12), 3734–3746. <https://doi.org/10.1093/brain/awv278>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edn.* (Arlington).

- Anandarajah, H. (2020). *Cognitive Deficits and Altered Functional Brain Network Organization in Pediatric Brain Tumor Patients \_ Enhanced Reader.pdf*.
- Anandarajah, H., Jiang, C., McMichael, A., Dworetzky, A., Coalson, R. S., Gu, H., Barbour, D. L., Seitzman, B. A., Schlaggar, B. L., Limbrick, D. D., Rubin, J. B., Shimony, J. S., & Perkins, S. M. (2020). Atypical Resting State Functional Connectivity and Deficits in Cognition in Pediatric Brain Tumor Patients Treated with Proton Beam Radiation. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 108(3), S127–S128. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.853>
- Anderson, J. C. (1987). An Approach for Confirmatory Measurement and Structural Equation Modeling of Organizational Properties. *Management Science*, 33(4), 525–541. <https://doi.org/10.1287/mnsc.33.4.525>
- Anderson, M. C., & Spellman, B. A. (1995). On the status of inhibitory mechanisms in cognition: Memory retrieval as a model case. In *Psychological Review* (Vol. 102, Issue 1, pp. 68–100). <https://doi.org/10.1037/0033-295X.102.1.68>
- Andreasen, N. C., O’Leary, D. S., Paradiso, S., Cizadlo, T., Arndt, S., Watkins, G. L., Ponto, L. L. B., & Hichwa, R. D. (1997). The cerebellum plays a role in consciously-retrieved episodic memory. *NeuroImage*, 5(4 PART II), 226–234.
- Antwi, G. O., Jayawardene, W., Lohrmann, D. K., & Mueller, E. L. (2019). Physical activity and fitness among pediatric cancer survivors: a meta-analysis of observational studies. *Supportive Care in Cancer*, 27(9), 3183–3194. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04788-z>
- Apostolova, I., Derlin, T., Salamon, J., Amthauer, H., Granström, S., Brenner, W., Mautner, V. F., & Buchert, R. (2015). Cerebral glucose metabolism in adults with neurofibromatosis type 1. *Brain Research*, 1625, 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.08.025>
- Aydin, S., Kurtcan, S., Alkan, A., Guler, S., Filiz, M., Yilmaz, T. F., Sahin, T. U., & Aralasmak, A. (2016). Relationship between the corpus callosum and neurocognitive disabilities in children with NF-1: diffusion tensor imaging features. *Clinical Imaging*, 40(6), 1092–1095. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.06.013>
- Baetens, K., Firouzi, M., Van Overwalle, F., & Deroost, N. (2020a). Involvement of the cerebellum in the serial reaction time task (SRT) (Response to Janacsek et al.). *NeuroImage*, 220, 117114. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117114>
- Baetens, K., Firouzi, M., Van Overwalle, F., & Deroost, N. (2020b). Involvement of the cerebellum in the serial reaction time task (SRT) (Response to Janacsek et al.). *NeuroImage*, 220(February), 117114. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117114>
- Barbier, C., Chabernaud, C., Barantin, L., Bertrand, P., Sembely, C., Sirinelli, D., Castelnau, P., & Cottier, J. P. (2011). Proton MR spectroscopic imaging of basal ganglia and thalamus in neurofibromatosis type 1: Correlation with T2 hyperintensities. *Neuroradiology*, 53(2), 141–148. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0776-4>
- Barron, V. A., & Lou, H. (2012). Alternative splicing of the neurofibromatosis type I pre-mRNA. *Bioscience Reports*, 32(2), 131–138. <https://doi.org/10.1042/BSR20110060>
- Barrouillet, P. (2018). *Le développement de la mémoire de travail. January 2007*.
- Bastian, A. J. (2008). Understanding sensorimotor adaptation and learning for rehabilitation. *Current Opinion in Neurology*, 21(6), 628–633. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328315a293>



- Baudou, E., & Chaix, Y. (2020). The value of screening tests in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Child's Nervous System*, 36(10), 2311–2319. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04711-6>
- Baudou, E., Nemmi, F., Biotteau, M., Maziero, S., Assaiante, C., Cignetti, F., Vaugoyeau, M., Audic, F., Peran, P., & Chaix, Y. (2020). Are morphological and structural MRI characteristics related to specific cognitive impairments in neurofibromatosis type 1 (NF1) children? *European Journal of Paediatric Neurology*, 28, 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.003>
- Baudou, E., Nemmi, F., Biotteau, M., Maziero, S., Peran, P., & Chaix, Y. (2020). Can the Cognitive Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Be Explained by Neuroimaging? A Review. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01373>
- Baudou, E., Nemmi, F., Peran, P., Cignetti, F., Blais, M., Maziero, S., Tallet, J., & Chaix, Y. (2022). *Atypical connectivity in the cortico-striatal network in NF1 children and its relationship with procedural perceptual-motor learning and motor skills*. 1–10.
- Baudou, E., Patrice, P., Arribarat, G., Desirat, J., Bertozzi, A., Gambart, M., Larrieu-ciron, D., Barbolosi, D., Muracciole, X., Sevely, A., Roques, M., Cazaux, M., Tallet, J., Danna, J., Chaix, Y., & Laprie, A. (2022). *A prospective behavioral and imaging study exploring the impact on long-term memory of radiotherapy delivered for a brain tumor in childhood and adolescence*. 33(October 2021), 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.10.006>
- Baudouin, L., Adès, N., & Bouslama-Oueghlani, L. (2021). La myéline. *Médecine/Sciences*, 37(5), 535–538. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021045>
- Baumann, M., & Petersen, C. (2005). TCP and NTCP: a basic introduction. *Rays*, 30(2), 99–104.
- Bawden, H., Dooley, J., Buckley, D., Camfield, P., Gordon, K., Riding, M., & Llewellyn, G. (1996). MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis 1. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(6), 784–792. <https://doi.org/10.1080/01688639608408302>
- Beaunieux, H., Hubert, V., Pitel, A. L., Desgranges, B., Beaunieux, H., Hubert, V., Pitel, A. L., Desgranges, B., & Episodic, F. E. (2010). *Episodic memory deficits slow down the dynamics of cognitive procedural learning in normal ageing*. To cite this version : HAL Id : inserm-00538364.
- Beaunieux, H., Hubert, V., Witkowski, T., Pitel, A.-L., Rossi, S., Danion, J.-M., Desgranges, B., & Eustache, F. (2006). Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory*, 14(5), 521–539. <https://doi.org/10.1080/09658210500477766>
- Beaussart, M. L., Barbarot, S., Mauger, C., & Roy, A. (2018). Systematic Review and Meta-analysis of Executive Functions in Preschool and School-Age Children with Neurofibromatosis Type 1. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(9), 977–994. <https://doi.org/10.1017/S1355617718000383>
- Bédard, P., & Sanes, J. N. (2014). Brain representations for acquiring and recalling visual–motor adaptations. *NeuroImage*, 101(1), 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.009>
- Benavides-Varela, S., Lorusso, R., Baro, V., Denaro, L., Estévez-Pérez, N., Lucangeli, D., D'Avella, D., & Semenza, C. (2019). Mathematical skills in children with pilocytic astrocytoma. *Acta Neurochirurgica*, 161(1), 161–169. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3744-0>

- Berger, A., Sadeh, M., Tzur, G., Shuper, A., Kornreich, L., Inbar, D., Cohen, I. J., Michowicz, S., Yaniv, I., Constantini, S., & Vakil, E. (2005). Motor and non-motor sequence learning in children and adolescents with cerebellar damage. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(4), 482–487. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050587>
- Bernard, J. A., & Seidler, R. D. (2013). Cerebellar contributions to visuomotor adaptation and motor sequence learning: an ALE meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 27. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00027>
- Bernier, V., Laprie, A., Supiot, S., Leseur, J., & Habrand, J. (2020). *Exclusive Hyperfractionated Radiotherapy and reduced boost volume for standard-risk medulloblastoma: pooled analysis of the two French multicentric studies MSFOP98 and MSFOP 2007 and correlation with molecular subgroups*. 33(0).
- Billiet, T., Mädler, B., D'Arco, F., Peeters, R., Deprez, S., Plasschaert, E., Leemans, A., Zhang, H., Den Bergh, B. Van, Vandebulcke, M., Legius, E., Sunaert, S., & Emsell, L. (2014). Characterizing the microstructural basis of “unidentified bright objects” in neurofibromatosis type 1: A combined in vivo multicomponent T2 relaxation and multi-shell diffusion MRI analysis. *NeuroImage: Clinical*, 4, 649–658. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.04.005>
- Billingsley, R. L., Jackson, E. F., Slopis, J. M., Swank, P. R., Mahankali, S., & Moore, B. D. (2003). Functional magnetic resonance imaging of phonologic processing in neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*, 18(11), 731–740. <https://doi.org/10.1177/08830738030180110701>
- Billingsley, R. L., Jackson, E. F., Slopis, J. M., Swank, P. R., Mahankali, S., & Moore, B. D. (2004). Functional MRI of visual-spatial processing in neurofibromatosis, type I. *Neuropsychologia*, 42(3), 395–404. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.07.008>
- Billingsley, R. L., Schrimsher, G. W., Jackson, E. F., Slopis, J. M., & Moore, B. D. (2002). Significance of planum temporale and planum parietale morphologic features in neurofibromatosis type 1. *Archives of Neurology*, 59(4), 616–622. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.4.616>
- Billingsley, R. L., Slopis, J. M., Swank, P. R., Jackson, E. F., & Moore, B. D. (2003). Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis, type I. *Brain and Language*, 85(1), 125–139. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(02\)00563-1](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(02)00563-1)
- Blais, M., Jucla, M., Maziero, S., Albaret, J.-M., Chaix, Y., & Tallet, J. (2021). Specific Cues Can Improve Procedural Learning and Retention in Developmental Coordination Disorder and/or Developmental Dyslexia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15(December), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.744562>
- Blamek, S., Wydmański, J., Sokół, M., Matulewicz, Ł., & Boguszewicz, Ł. (2010). *Magnetic Resonance Spectroscopic Evaluation of Brain Tissue Metabolism After Irradiation for Pediatric Brain Tumors in Long-Term Survivors: A Report of Two Cases* (pp. 191–194). [https://doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4\\_35](https://doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4_35)
- Bo, J., Lee, C.-M., Colbert, A., & Shen, B. (2016). Do children with autism spectrum disorders have motor learning difficulties? *Research in Autism Spectrum Disorders*, 23, 50–62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rasd.2015.12.001>
- Bo, J., Lee, C. M., Kwak, Y., Peltier, S. J., Bernard, J. A., Buschkuehl, M., Jaeggi, S. M.,

- Wiggins, J. L., Jonides, J., Monk, C. S., & Seidler, R. D. (2014). Lifespan differences in cortico-striatal resting state connectivity. *Brain Connectivity, 4*(3), 166–180. <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0155>
- Brière, M.-E., Scott, J. G., McNall-Knapp, R. Y., & Adams, R. L. (2008). Cognitive outcome in pediatric brain tumor survivors: Delayed attention deficit at long-term follow-up. *Pediatric Blood & Cancer, 50*(2), 337–340. <https://doi.org/10.1002/pbc.21223>
- Brinkman, T. M., Reddick, W. E., Luxton, J., Glass, J. O., Sabin, N. D., Srivastava, D. K., Robison, L. L., Hudson, M. M., & Krull, K. R. (2012). Cerebral white matter integrity and executive function in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Neuro-Oncology, 14*(SUPPL.4), 25–36. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos214>
- Brookes, R. L., Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (2007). Prisms throw light on developmental disorders. *Neuropsychologia, 45*(8), 1921–1930. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.11.019>
- Buch, E. R., Young, S., & Contreras-Vidal, J. L. (2003). Visuomotor adaptation in normal aging. *Learning and Memory, 10*(1), 55–63. <https://doi.org/10.1101/lm.50303>
- Buchert, R., von Borczyskowski, D., Wilke, F., Gronowsky, M., Friedrich, R. E., Brenner, W., Mester, J., Clausen, M., & Mautner, V. F. (2008). Reduced thalamic 18F-fluorodeoxyglucose retention in adults with neurofibromatosis type 1. *Nuclear Medicine Communications, 29*(1), 17–26. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3282f1bbf5>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., & Yeo, B. T. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology, 106*(5), 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Bulgheroni, S., Taddei, M., Saletti, V., Esposito, S., Micheli, R., & Riva, D. (2019). Visuo-perceptual Impairment in Children with NF1: From Early Visual Processing to Procedural Strategies. *Behavioural Neurology, 2019*, 7146168. <https://doi.org/10.1155/2019/7146168>
- Burciu, R. G., Reinold, J., Rabe, K., Wondzinski, E., Siebler, M., Müller, O., Theysohn, N., Gerwig, M., Donchin, O., & Timmann, D. (2014). Structural correlates of motor adaptation deficits in patients with acute focal lesions of the cerebellum. *Experimental Brain Research, 232*(9), 2847–2857. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-3956-3>
- Burkitt Wright, E. M., Sach, E., Sharif, S., Quarrell, O., Carroll, T., Whitehouse, R. W., Upadhyaya, M., Huson, S. M., & Evans, D. G. R. (2013). Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis demonstrates a limitation of clinical diagnosis. *Journal of Medical Genetics, 50*(9), 606–613. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101648>
- Bussy, G., Charrin, E., Brun, A., Curie, A., & des Portes, V. (2011). Implicit procedural learning in fragile X and Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research, 55*(5), 521–528. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2011.01410.x>
- Butcher, P. A., Ivry, R. B., Kuo, S. H., Rydz, D., Krakauer, J. W., & Taylor, J. A. (2017). The cerebellum does more than sensory prediction error-based learning in sensorimotor adaptation tasks. *Journal of Neurophysiology, 118*(3), 1622–1636. <https://doi.org/10.1152/jn.00451.2017>
- Callu, D., Viguier, D., Laroussinie, F., Puget, S., Boddaert, N., Kieffer, V., Piana, H., Escolano, S., Renier, D., Sainte-Rose, C., Grill, J., & Dellatolas, G. (2009). Cognitive and academic outcome after benign or malignant cerebellar tumor in children. *Cognitive and Behavioral*

*Neurology*, 22(4), 270–278. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181bf2d4c>

- Calvez, S., Levy, R., Calvez, R., Roux, C. J., Grévent, D., Purcell, Y., Beccaria, K., Blauwblomme, T., Grill, J., Dufour, C., Bourdeaut, F., Doz, F., Robert, M. P., Boddaert, N., & Dangouloff-Ros, V. (2020). Focal areas of high signal intensity in children with neurofibromatosis type 1: Expected evolution on MRI. *American Journal of Neuroradiology*, 41(9), 1733–1739. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6740>
- Cámara-Costa, H., Resch, A., Kieffer, V., Lalande, C., Poggi, G., Kennedy, C., Bull, K., Calaminus, G., Grill, J., Doz, F., Rutkowski, S., Massimino, M., Kortmann, R.-D., Lannering, B., Dellatolas, G., & Chevignard, M. (2015). Neuropsychological Outcome of Children Treated for Standard Risk Medulloblastoma in the PNET4 European Randomized Controlled Trial of Hyperfractionated Versus Standard Radiation Therapy and Maintenance Chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, 92(5), 978–985. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.04.023>
- Cámara, S., Fournier, M. C., Cordero, P., Melero, J., Robles, F., Estes, B., Vara, M. T., Rodríguez, S., Lassaletta, Á., & Budke, M. (2020a). Neuropsychological Profile in Children with Posterior Fossa Tumors with or Without Postoperative Cerebellar Mutism Syndrome (CMS). *Cerebellum*, 19(1), 78–88. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01088-4>
- Cámara, S., Fournier, M. C., Cordero, P., Melero, J., Robles, F., Estes, B., Vara, M. T., Rodríguez, S., Lassaletta, Á., & Budke, M. (2020b). Neuropsychological Profile in Children with Posterior Fossa Tumors with or Without Postoperative Cerebellar Mutism Syndrome (CMS). *Cerebellum (London, England)*, 19(1), 78–88. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01088-4>
- Cantin, N., Polatajko, H. J., Thach, W. T., & Jaglal, S. (2007). Developmental coordination disorder: Exploration of a cerebellar hypothesis. *Human Movement Science*, 26(3), 491–509. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.03.004>
- Cantin, N., Ryan, J., & Polatajko, H. J. (2014). Impact of task difficulty and motor ability on visual-motor task performance of children with and without developmental coordination disorder. *Human Movement Science*, 34, 217–232. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2014.02.006>
- Carbó-Carreté, M., Cañete-Massé, C., Peró-Cebollero, M., & Guàrdia-Olmos, J. (2020). Using fMRI to assess brain activity in people with down syndrome: A systematic review. In *Frontiers in Human Neuroscience* (Vol. 14). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00147>
- Carrie, C., Grill, J., Figarella-Branger, D., Bernier, V., Padovani, L., Habrand, J. L., Benhassel, M., Mege, M., Mahé, M., Quetin, P., Maire, J. P., Baron, M. H., Clavere, P., Chapet, S., Maingon, P., Alapetite, C., Claude, L., Laprie, A., & Dussart, S. (2009). Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma: long-term results of MSFOP 98. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(11), 1879–1883. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.6437>
- Carrie, C., Muracciole, X., Gomez, F., Habrand, J.-L., Benhassel, M., Mege, M., Mahé, M., Quetin, P., Maire, J. P., Soum, F., Baron, M. H., Clavere, P., Chapet, S., Gaci, Z., Kolodie, H., Maingon, P., Vie, B., Bernier, V., Alapetite, C., ... Lafay, F. (2005). Conformal radiotherapy, reduced boost volume, hyperfractionated radiotherapy, and online quality control in standard-risk medulloblastoma without chemotherapy: results of the French M-SFOP 98 protocol. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(3),

711–716. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.031>

- Cauley, K. A., & Cataltepe, O. (2014). Axial Diffusivity of the Corona Radiata Correlated With Ventricular Size in Adult Hydrocephalus. *American Journal of Roentgenology*, *203*(1), 170–179. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.10009>
- Chabernaud, C., Mennes, M., Kardel, P. G., Gaillard, W. D., Kalbfleisch, M. L., VanMeter, J. W., Packer, R. J., Milham, M. P., Castellanos, F. X., & Acosta, M. T. (2012). Lovastatin regulates brain spontaneous low-frequency brain activity in Neurofibromatosis type 1. *Neuroscience Letters*, *515*(1), 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.009>
- Chaix, Y., Lauwers-Cancès, V., Faure-Marie, N., Gentil, C., Lelong, S., Schweitzer, E., Rodriguez, D., Iannuzzi, S., Kemlin, I., Dorison, N., Rivier, F., Carniero, M., Preclaire, E., Barbarot, S., Lion-François, L., & Castelnau, P. (2018). Deficit in phonological processes: a characteristic of the neuropsychological profile of children with NF1. *Child Neuropsychology*, *24*(4), 558–574. <https://doi.org/10.1080/09297049.2017.1313970>
- Champion, J. A., Rose, K. J., Payne, J. M., Burns, J., & North, K. N. (2014). Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *56*(5), 468–474. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12361>
- Chavaudra, J., & Bridier, A. (2001). Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62. *Cancer/Radiotherapie*, *5*(5), 472–478. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(01\)00117-2](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(01)00117-2)
- Chen, H., Wang, L., King, T. Z., & Mao, H. (2016). Increased frontal functional networks in adult survivors of childhood brain tumors. *NeuroImage: Clinical*, *11*, 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.010>
- Cherry, K. E., & Stadler, M. E. (1995). Implicit learning of a nonverbal sequence in younger and older adults. In *Psychology and Aging* (Vol. 10, Issue 3, pp. 379–394). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.10.3.379>
- Cignetti, F., Nemmi, F., Vaugoyeau, M., Girard, N., Albaret, J.-M., Chaix, Y., Péran, P., & Assaiante, C. (2020). Intrinsic Cortico-Subcortical Functional Connectivity in Developmental Dyslexia and Developmental Coordination Disorder. *Cerebral Cortex Communications*, *1*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1093/texcom/tgaa011>
- Clements-Stephens, A. M., Rimrodt, S. L., Gaur, P., & Cutting, L. E. (2008). Visuospatial processing in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropsychologia*, *46*(2), 690–697. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.013>
- Clohessy, A. B., Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2001). Development of the functional visual field. *Acta Psychologica*, *106*(1–2), 51–68. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(00\)00026-3](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(00)00026-3)
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved Learning and Retention of Pattern-Analyzing Skill in Amnesia: Dissociation of Knowing How and Knowing That. *Science*, *210*(4466), 207–210. <https://doi.org/10.1126/science.7414331>
- Collins, V. P., Jones, D. T. W., & Giannini, C. (2015). Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. In *Acta Neuropathologica* (Vol. 129, Issue 6, pp. 775–788). <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1410-7>
- Cornish, K., Sudhalter, V., & Turk, J. (2004). Attention and language in fragile X. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *10*(1), 11–16. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20003>

- Costa, R. M., Federov, N. B., Kogan, J. H., Murphy, G. G., Stern, J., Ohno, M., Kucherlapati, R., Jacks, T., & Silva, A. J. (2002). Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Nature*, *415*(6871), 526–530. <https://doi.org/10.1038/nature711>
- Cox, J., & Witten, I. B. (2019). Striatal circuits for reward learning and decision-making. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(8), 482–494. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0189-2>
- Criscimagna-Hemminger, S. E., Bastian, A. J., & Shadmehr, R. (2010). Size of error affects cerebellar contributions to motor learning. *Journal of Neurophysiology*, *103*(4), 2275–2284. <https://doi.org/10.1152/jn.00822.2009>
- Cutting, L. E., Koth, C. W., & Denckla, M. B. (2000). How children with neurofibromatosis type 1 differ from “typical” learning disabled clinic attenders: nonverbal learning disabilities revisited. *Developmental Neuropsychology*, *17*(1), 29–47. [https://doi.org/10.1207/S15326942DN1701\\_02](https://doi.org/10.1207/S15326942DN1701_02)
- Dahms, C., Brodoehl, S., Witte, O. W., & Klingner, C. M. (2020). The importance of different learning stages for motor sequence learning after stroke. *Human Brain Mapping*, *41*(1), 270–286. <https://doi.org/10.1002/hbm.24793>
- Danna, J., Jover, M. ´, ducrot, stéphanie, Velay, J.-L., Albaret, J.-M., Audic, F., & Chaix, Y. (2018). *Are reading and motor skills related to sequential learning and motor adaptation in children with neurofibromatosis*. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03366882>
- de Faria, O., Pama, E. A. C., Evans, K., Luzhynskaya, A., & Káradóttir, R. T. (2018). Neuroglial interactions underpinning myelin plasticity. *Developmental Neurobiology*, *78*(2), 93–107. <https://doi.org/10.1002/dneu.22539>
- Debrabant, J., Vingerhoets, G., Van Waelvelde, H., Leemans, A., Taymans, T., & Caeyenberghs, K. (2016). Brain Connectomics of Visual-Motor Deficits in Children with Developmental Coordination Disorder. *The Journal of Pediatrics*, *169*, 21-7.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.069>
- Deroost, N., Kerckhofs, E., Coene, M., Wijnants, G., & Soetens, E. (2006). Learning sequence movements in a homogenous sample of patients with Parkinson’s disease. *Neuropsychologia*, *44*(10), 1653–1662. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.021>
- Descheemaeker, M.-J., Ghesquière, P., Symons, H., Fryns, J. P., & Legius, E. (2005). Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. *Journal of Intellectual Disability Research : JIDR*, *49*(Pt 1), 33–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2005.00660.x>
- Deshpande, G., LaConte, S., Peltier, S., & Hu, X. (2009). Integrated local correlation: A new measure of local coherence in fMRI data. *Human Brain Mapping*, *30*(1), 13–23. <https://doi.org/10.1002/hbm.20482>
- Diedrichsen, J., Hashambhoy, Y., Rane, T., & Shadmehr, R. (2005). Neural correlates of reach errors. *Journal of Neuroscience*, *25*(43), 9919–9931. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1874-05.2005>
- Dilts, C. V., Carey, J. C., Kircher, J. C., Hoffman, R. O., Creel, D., Ward, K., Clark, E., & Leonard, C. O. (1996). Children and adolescents with neurofibromatosis 1: a behavioral phenotype. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics : JDBP*, *17*(4), 229–239.
- DiPaolo, D. P., Zimmerman, R. A., Rorke, L. B., Zackai, E. H., Bilaniuk, L. T., & Yachnis, A. T. (1995). Neurofibromatosis type 1: Pathologic substrate of high-signal-intensity foci in

- the brain. *Radiology*, 195(3), 721–724. <https://doi.org/10.1148/radiology.195.3.7754001>
- Don, A. J., Schellenberg, E. G., Reber, A. S., DiGirolamo, K. M., & Wang, P. P. (2003). Implicit Learning in Children and Adults With Williams Syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 23(1–2), 201–225. <https://doi.org/10.1080/87565641.2003.9651892>
- Donchin, O., Rabe, K., Diedrichsen, J., Lally, N., Schoch, B., Gizewski, E. R., & Timmann, D. (2012). Cerebellar regions involved in adaptation to force field and visuomotor perturbation. *Journal of Neurophysiology*, 107(1), 134–147. <https://doi.org/10.1152/jn.00007.2011>
- Doris, H.-L., Irene, R., Ulrike, L., Irene, S., & Thomas, P. (2022). The assessment of executive functioning in pediatric patients with posterior fossa tumors: A recommendation to combine caregiver-based ratings and performance-based tests. *Developmental Neurorehabilitation*, 25(1), 19–28. <https://doi.org/10.1080/17518423.2021.1915404>
- Doyon, J., Gabbitov, E., Vahdat, S., Lungu, O., & Boutin, A. (2018). Current issues related to motor sequence learning in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 20, 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.11.012>
- Doyon, Julien, Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehericy, S., & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Doyon, Julien, & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.004>
- Doyon, Julien, Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional Anatomy of Visuomotor Skill Learning in Human Subjects Examined with Positron Emission Tomography. *European Journal of Neuroscience*, 8(4), 637–648. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01249.x>
- Doyon, Julien, Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41(3), 252–262. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00158-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00158-6)
- Doyon, Julien, Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(2), 1017–1022. <https://doi.org/10.1073/pnas.022615199>
- Doyon, Julien, & Ungerleider, L. G. (2002). Functional anatomy of motor skill learning. In *Neuropsychology of memory*, 3rd ed. (pp. 225–238). The Guilford Press.
- Durand, T., Berzero, G., Bompaire, F., Hoffmann, S., Léger, I., Jegou, V., Baruteau, M., Delgado, D., Taillia, H., Psimaras, D., & Ricard, D. (2018). Episodic Memory Impairments in Primary Brain Tumor Patients. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(8), 949–955. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx138>
- Dykens, E. M., Hodapp, R. M., & Leckman, J. F. (1987). Strengths and weaknesses in the intellectual functioning of males with fragile X syndrome. *American Journal of Mental Deficiency*, 92(2), 234–236.
- Edelstein, K., Spiegler, B. J., Fung, S., Panzarella, T., Mabbott, D. J., Jewitt, N., D'Agostino, N. M., Mason, W. P., Bouffet, E., Tabori, U., Laperriere, N., & Hodgson, D. C. (2011). Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: Long-term neurocognitive,

- functional, and physical outcomes. *Neuro-Oncology*, *13*(5), 536–545. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor015>
- Eekers, D. B., in 't Ven, L., Roelofs, E., Postma, A., Alapetite, C., Burnet, N. G., Calugaru, V., Compter, I., Coremans, I. E. M., Høyer, M., Lambrecht, M., Nyström, P. W., Romero, A. M., Paulsen, F., Perpar, A., de Ruyscher, D., Renard, L., Timmermann, B., Vitek, P., ... Troost, E. G. C. (2018). The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in neuro-oncology. *Radiotherapy and Oncology*, *128*(1), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.12.013>
- Eekers, D. B. P., Di Perri, D., Roelofs, E., Postma, A., Dijkstra, J., Ajithkumar, T., Alapetite, C., Blomstrand, M., Burnet, N. G., Calugaru, V., Compter, I., Coremans, I. E. M., Harrabi, S., Iannalfi, A., Klaver, Y. L. B., Lambrecht, M., Romero, A. M., Paulsen, F., Timmermann, B., ... Troost, E. G. C. (2021). Update of the EPTN atlas for CT- and MR-based contouring in Neuro-Oncology. *Radiotherapy and Oncology*, *160*, 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.05.013>
- Eekers, D. B. P., in 't Ven, L., Deprez, S., Jacobi, L., Roelofs, E., Hoeben, A., Lambin, P., de Ruyscher, D., & Troost, E. G. C. (2018). The posterior cerebellum, a new organ at risk? *Clinical and Translational Radiation Oncology*, *8*, 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.11.010>
- Eliez, S., Blasey, C. M., Freund, L. S., Hastie, T., & Reiss, A. L. (2001). Brain anatomy, gender and IQ in children and adolescents with fragile X syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*, *124*(Pt 8), 1610–1618. <https://doi.org/10.1093/brain/124.8.1610>
- Elsamadicy, A. A., Koo, A. B., David, W. B., Lee, V., Zogg, C. K., Kundishora, A. J., Hong, C. S., DeSpensa, T., Reeves, B. C., Kahle, K. T., & DiLuna, M. (2020). Comparison of epidemiology, treatments, and outcomes in pediatric versus adult ependymoma. *Neuro-Oncology Advances*, *2*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa019>
- Elyoseph, Z., Mintz, M., Vakil, E., Zaltzman, R., & Gordon, C. R. (2020). Selective Procedural Memory Impairment but Preserved Declarative Memory in Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Cerebellum*, *19*(2), 226–234. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01101-w>
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: Towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology Review*, *18*(1), 53–69. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9052-3>
- Evans, D. G., Howard, E., Giblin, C., Clancy, T., Spencer, H., Huson, S. M., & Laloo, F. (2010). Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *152A*(2), 327–332. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33139>
- Evans, J. L., Saffran, J. R., & Robe-Torres, K. (2009). Statistical learning in children with specific language impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, *52*(2), 321–335. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2009/07-0189\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2009/07-0189))
- Fawcett, A. J., & Nicolson, R. I. (1999). Performance of Dyslexic Children on Cerebellar and Cognitive Tests. *Journal of Motor Behavior*, *31*(1), 68–78. <https://doi.org/10.1080/00222899909601892>
- Feldmann, R., Schuierer, G., Wessel, A., Neveling, N., & Weglage, J. (2010). Development of MRI T2 hyperintensities and cognitive functioning in patients with neurofibromatosis type 1. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *99*(11), 1657–1660. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01923.x>



- Ferner, R. E., Hughes, R. A., & Weinman, J. (1996). Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *Journal of the Neurological Sciences*, *138*(1–2), 125–133. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(96\)00022-6](https://doi.org/10.1016/0022-510x(96)00022-6)
- Ferraz-Filho, José R.L., Da Rocha, A. J., Muniz, M. P., Souza, A. S., Goloni-Bertollo, E. M., & Pavarino-Bertelli, É. C. (2012). Diffusion tensor MR imaging in neurofibromatosis type 1: Expanding the knowledge of microstructural brain abnormalities. *Pediatric Radiology*, *42*(4), 449–454. <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2274-1>
- Ferraz-Filho, José Roberto Lopes, Da Rocha, A. J., Muniz, M. P., Souza, A. S., Goloni-Bertollo, E. M., & Pavarino-Bertelli, É. C. (2012). Unidentified bright objects in neurofibromatosis type 1: Conventional MRI in the follow-up and correlation of microstructural lesions on diffusion tensor images. *European Journal of Paediatric Neurology*, *16*(1), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.10.002>
- Fletcher, J., Maybery, M. T., & Bennett, S. (2000). Implicit learning differences: A question of developmental level? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *26*(1), 246–252. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.26.1.246>
- Fliessbach, K., Trautner, P., Quesada, C. M., Elger, C. E., & Weber, B. (2007). Cerebellar contributions to episodic memory encoding as revealed by fMRI. *NeuroImage*, *35*(3), 1330–1337. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.004>
- Forman, D. (2014). *Cancer incidence in five continents: volume X*. International Agency for Research on Cancer.
- Gabriel, A., Stefaniak, N., Maillart, C., Schmitz, X., & Meulemans, T. (2012). Procedural visual learning in children with specific language impairment. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *21*(4), 329–341. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2012/11-0044\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2012/11-0044))
- Gaillard, R., Dehaene, S., Adam, C., Clémenceau, S., Hasboun, D., Baulac, M., Cohen, L., & Naccache, L. (2009). Converging Intracranial Markers of Conscious Access. *PLoS Biology*, *7*(3), e1000061. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000061>
- Gandola, L., Massimino, M., Cefalo, G., Solero, C., Spreafico, F., Pecori, E., Riva, D., Collini, P., Pignoli, E., Giangaspero, F., Luksch, R., Berretta, S., Poggi, G., Biassoni, V., Ferrari, A., Pollo, B., Favre, C., Sardi, I., Terenziani, M., & Fossati-Bellani, F. (2009). Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *27*(4), 566–571. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.4176>
- Gheysen, F., Van Waelvelde, H., & Fias, W. (2011). Impaired visuo-motor sequence learning in Developmental Coordination Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *32*(2), 749–756. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.11.005>
- Gilboa, Y., Josman, N., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeff, H., & Rosenblum, S. (2010). The handwriting performance of children with NF1. *Research in Developmental Disabilities*, *31*(4), 929–935. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.03.005>
- Gilboa, Y., Josman, N., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeff, H., & Rosenblum, S. (2014). Underlying mechanisms of writing difficulties among children with neurofibromatosis type 1. *Research in Developmental Disabilities*, *35*(6), 1310–1316. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.021>
- Gilboa, Y., Rosenblum, S., Fattal-Valevski, A., Toledano-Alhadeff, H., Rizzo, A. S., & Josman, N. (2011). Using a Virtual Classroom environment to describe the attention deficits profile of children with Neurofibromatosis type 1. *Research in Developmental Disabilities*, *32*(6),

2608–2613. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.06.014>

- Glass, J. O., Ogg, R. J., Hyun, J. W., Harreld, J. H., Schreiber, J. E., Palmer, S. L., Li, Y., Gajjar, A. J., & Reddick, W. E. (2017). Disrupted development and integrity of frontal white matter in patients treated for pediatric medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, *19*(10), 1408–1418. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox062>
- Glauser, T. A., & Packer, R. J. (1991). Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors. *Child's Nervous System*, *7*(1), 2–12. <https://doi.org/10.1007/BF00263824>
- Goh, W. H. S., Khong, P.-L., Leung, C. S. Y., & Wong, V. C. N. (2004). T 2-Weighted Hyperintensities (Unidentified Bright Objects) in Children With Neurofibromatosis 1: Their Impact on Cognitive Function. *Journal of Child Neurology*, *19*(11), 853–858. <https://doi.org/10.1177/08830738040190110201>
- Gomez-Beldarrain, M., Garcia-Moncó, J. C., Rubio, B., & Pascual-Leone, A. (1998). Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. *Experimental Brain Research*, *120*(1), 25–30. <https://doi.org/10.1007/s002210050374>
- Gondi V, Tomé WA, M. M. (2011). Why avoid the hippocampus? *Radiother Oncol*, *97*(3), 370–376. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.013>.Why
- Gondi, V., Hermann, B. P., Mehta, M. P., & Tomé, W. A. (2012). Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *83*(4), 487–493. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.021>
- Gondi, V., Pugh, S. L., Tome, W. A., Caine, C., Corn, B., Kanner, A., Rowley, H., Kundapur, V., DeNittis, A., Greenspoon, J. N., Konski, A. A., Bauman, G. S., Shah, S., Shi, W., Wendland, M., Kachnic, L., & Mehta, M. P. (2014). Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): A phase II multi-institutional trial. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(34), 3810–3816. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2909>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*(4), 497–510. <https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.4.497>
- Grill, J., Renaux, V. K., Bulteau, C., Viguier, D., Levy-Piebois, C., Sainte-Rose, C., Dellatolas, G., Raquin, M.-A., Jambaqué, I., & Kalifa, C. (1999). Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics*, *45*(1), 137–145. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00177-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00177-7)
- Grosse, F., Rueckriegel, S. M., Thomale, U. W., & Hernáiz Driever, P. (2021). Mapping of long-term cognitive and motor deficits in pediatric cerebellar brain tumor survivors into a cerebellar white matter atlas. *Child's Nervous System*, *37*(9), 2787–2797. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05244-2>
- Gudrunardottir, T., Morgan, A. T., Lux, A. L., Walker, D. A., Walsh, K. S., Wells, E. M., Wisoff, J. H., Juhler, M., Schmahmann, J. D., Keating, R. F., & Catsman-Berrevoets, C. (2016). Consensus paper on post-operative pediatric cerebellar mutism syndrome: the Iceland Delphi results. *Child's Nervous System*, *32*(7), 1195–1203. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3093-3>
- Guillery-Girard, B., Martins, S., Deshayes, S., Hertz-Pannier, L., Chiron, C., Jambaqué, I.,

- Landeau, B., Clochon, P., Chételat, G., & Eustache, F. (2013). Developmental trajectories of associative memory from childhood to adulthood: A behavioral and neuroimaging study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7(SEP), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00126>
- Guise, E. De, & Lassoche, M. (2001). Callosal Contribution to Procedural Learning in Children. *Developmental Neuropsychology*, 19(3), 253–272. [https://doi.org/10.1207/S15326942DN1903\\_2](https://doi.org/10.1207/S15326942DN1903_2)
- Gutman, D. H., Andersen, L. B., Cole, J. L., Swaroop, M., & Collins, F. S. (1993). An alternatively-spliced mRNA in the carboxy terminus of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene is expressed in muscle. *Human Molecular Genetics*, 2(7), 989–992. <https://doi.org/10.1093/hmg/2.7.989>
- Haar, S., Donchin, O., & Dinstein, I. (2015). Dissociating visual and motor directional selectivity using visuomotor adaptation. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6813–6821. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0182-15.2015>
- Haas-Lude, K., Heimgärtner, M., Winter, S., Mautner, V. F., Krägeloh-Mann, I., & Lidzba, K. (2018). Motor dysfunction in NF1: Mediated by attention deficit or inherent to the disorder? *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(1), 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.10.005>
- Hachon, C., Iannuzzi, S., & Chaix, Y. (2011). Behavioural and cognitive phenotypes in children with neurofibromatosis type 1 (NF1): The link with the neurobiological level. *Brain and Development*, 33(1), 52–61. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.12.008>
- Haith, M. M., Hazan, C., & Goodman, G. S. (1988). Expectation and Anticipation of Dynamic Visual Events by 3.5-Month-Old Babies. *Child Development*, 59(2), 467. <https://doi.org/10.2307/1130325>
- Haldbo-Classen, L., Amidi, A., Lukacova, S., Wu, L. M., Oettingen, G. von, Lassen-Ramshad, Y., Zachariae, R., Kallehauge, J. F., & Høyer, M. (2020). Cognitive impairment following radiation to hippocampus and other brain structures in adults with primary brain tumours. *Radiotherapy and Oncology*, 148, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.023>
- Halsband, U., & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *Journal of Physiology, Paris*, 99(4–6), 414–424. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.007>
- Hamner, T., Udhmani, M. D., Osipowicz, K. Z., & Lee, N. R. (2018). Pediatric Brain Development in Down Syndrome: A Field in Its Infancy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(9), 966–976. <https://doi.org/10.1017/S1355617718000206>
- Hanzlik, E., Woodrome, S. E., Abdel-Baki, M., Geller, T. J., & Elbabaa, S. K. (2015). A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children. *Child's Nervous System*, 31(10), 1869–1875. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2867-3>
- Hardy, K. K., Bonner, M. J., Willard, V. W., Watral, M. A., & Gururangan, S. (2008). Hydrocephalus as a possible additional contributor to cognitive outcome in survivors of pediatric medulloblastoma. *Psycho-Oncology*, 17(11), 1157–1161. <https://doi.org/10.1002/pon.1349>
- Hartley, H., Pizer, B., Lane, S., Sneade, C., Pratt, R., Bishop, A., & Kumar, R. (2015). Inter-rater reliability and validity of two ataxia rating scales in children with brain tumours.

- Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 31(5), 693–697. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2650-5>
- HAS. (2016). Protocole National de Diagnostic et de Soins ( PNDS ) Neurofibromatose 1. *HAS Recommendation*, 1–62.
- Haynes, N. M., Kirwan, J. R., & McCrohan, K. (2011). Effects of neurofibromatosis type 1 on children's development. *Social Work in Public Health*, 26(4), 444–453. <https://doi.org/10.1080/19371918.2011.579498>
- Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, 120(1), 123–140. <https://doi.org/10.1093/brain/120.1.123>
- Hazin, I., Dellatolas, G., Garcia, D., Pedrosa, F., & Pedrosa, A. (2011). Intellectual impairment after treatment for medulloblastoma and astrocytoma in childhood: The Brazilian experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 33(7), 506–515. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182260e7c>
- Henriques, D. Y. P., Filippopoulos, F., Straube, A., & Eggert, T. (2014). The cerebellum is not necessary for visually driven recalibration of hand proprioception. *Neuropsychologia*, 64, 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.029>
- Hessl, D., Rivera, S. M., & Reiss, A. L. (2004). The neuroanatomy and neuroendocrinology of fragile X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 10(1), 17–24. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20004>
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 217–222. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(02\)00307-0](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00307-0)
- Hillary, F. G., Roman, C. A., Venkatesan, U., Rajtmajer, S. M., Bajo, R., & Castellanos, N. D. (2015). Hyperconnectivity is a fundamental response to neurological disruption. *Neuropsychology*, 29(1), 59–75. <https://doi.org/10.1037/neu0000110>
- Hoang, D. H., Pagnier, A., Cousin, E., Guichardet, K., Schiff, I., Icher, C., Dilharreguy, B., Grill, J., Frappaz, D., Berger, C., Schneider, F., Dubois-Teklali, F., & Krainik, A. (2019). Anatomico-functional study of the cerebellum in working memory in children treated for medulloblastoma. *Journal of Neuroradiology*, 46(3), 207–213. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2019.01.093>
- Holland, A. A., Hughes, C. W., & Stavinoha, P. L. (2015). School Competence and Fluent Academic Performance: Informing Assessment of Educational Outcomes in Survivors of Pediatric Medulloblastoma. *Applied Neuropsychology. Child*, 4(4), 249–256. <https://doi.org/10.1080/21622965.2014.892427>
- Hong, Y., Alvarado, R. L., Jog, A., Greve, D. N., & Salat, D. H. (2020). Serial Reaction Time Task Performance in Older Adults with Neuropsychologically Defined Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 74(2), 491–500. <https://doi.org/10.3233/JAD-191323>
- Howard, J. H., & Howard, D. V. (1997). Age differences in implicit learning of higher order dependencies in serial patterns. *Psychology and Aging*, 12(4), 634–656. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.4.634>
- Hubert, V., Beaunieux, H., Chételat, G., Platel, H., Landeau, B., Danion, J. M., Viader, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2007). The dynamic network subserving the three phases of cognitive procedural learning. *Human Brain Mapping*, 28(12), 1415–1429.

<https://doi.org/10.1002/hbm.20354>

- Huijbregts, S. C. J., Loitfelder, M., Rombouts, S. A., Swaab, H., Verbist, B. M., Arkink, E. B., Van Buchem, M. A., & Veer, I. M. (2015). Cerebral volumetric abnormalities in Neurofibromatosis type 1: Associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s11689-015-9128-3>
- Husi, H., Ward, M. A., Choudhary, J. S., Blackstock, W. P., & Grant, S. G. (2000). Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signaling complexes. *Nature Neuroscience*, 3(7), 661–669. <https://doi.org/10.1038/76615>
- Hyman, S. L., Gill, D. S., Shores, E. A., Steinberg, A., & North, K. N. (2007). T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(10), 1088–1091. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.108134>
- Hyman, Shelley L., Shores, A., & North, K. N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 65(7), 1037–1044. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000179303.72345.ce>
- Hyman, Shelley L., Arthur Shores, E., & North, K. N. (2006). Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(12), 973–977. <https://doi.org/10.1017/S0012162206002131>
- Hyman, Shelley L., Shores, A., & North, K. N. (2005). The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 65(7), 1037–1044. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000179303.72345.ce>
- Iannuzzi, S., Albaret, J.-M., Chignac, C., Faure-Marie, N., Barry, I., Karsenty, C., & Chaix, Y. (2016a). Motor impairment in children with Neurofibromatosis type 1: Effect of the comorbidity with language disorders. *Brain & Development*, 38(2), 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.08.001>
- Iannuzzi, S., Albaret, J. M., Chignac, C., Faure-Marie, N., Barry, I., Karsenty, C., & Chaix, Y. (2016b). Motor impairment in children with Neurofibromatosis type 1: Effect of the comorbidity with language disorders. *Brain and Development*, 38(2), 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.08.001>
- Ibrahim, A. F. A., Montojo, C. A., Haut, K. M., Karlsgodt, K. H., Hansen, L., Congdon, E., Rosser, T., Bilder, R. M., Silva, A. J., & Bearden, C. E. (2017). Spatial working memory in neurofibromatosis 1: Altered neural activity and functional connectivity. *NeuroImage: Clinical*, 15(May), 801–811. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.06.032>
- Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 304–313. <https://doi.org/10.1038/nrn2332>
- Janacsek, K., Fiser, J., & Nemeth, D. (2012). The best time to acquire new skills: age-related differences in implicit sequence learning across the human lifespan. *Developmental Science*, 15(4), 496–505. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2012.01150.x>
- Janacsek, K., Shattuck, K. F., Tagarelli, K. M., Lum, J. A. G., Turkeltaub, P. E., & Ullman, M. T. (2020a). Sequence learning in the human brain: A functional neuroanatomical meta-analysis of serial reaction time studies. *NeuroImage*, 207(November 2019), 116387. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116387>
- Janacsek, K., Shattuck, K. F., Tagarelli, K. M., Lum, J. A. G., Turkeltaub, P. E., & Ullman, M.

- T. (2020b). Sequence learning in the human brain: A functional neuroanatomical meta-analysis of serial reaction time studies. *NeuroImage*, 207(May 2019), 116387. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116387>
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S. J., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, 14(6), 3775–3790. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-06-03775.1994>
- Jernigan, T. L., & Bellugi, U. (1990). Anomalous brain morphology on magnetic resonance images in Williams syndrome and Down syndrome. *Archives of Neurology*, 47(5), 529–533. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530050049011>
- Jernigan, T. L., Bellugi, U., Sowell, E., Doherty, S., & Hesselink, J. R. (1993). Cerebral morphologic distinctions between Williams and Down syndromes. *Archives of Neurology*, 50(2), 186–191. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540020062019>
- Johnson, B. A., MacWilliams, B. A., Carey, J. C., Viskochil, D. H., D’Astous, J. L., & Stevenson, D. A. (2010). Motor proficiency in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatric Physical Therapy : The Official Publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association*, 22(4), 344–348. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3181f9dbc8>
- Johnston, D. L., Keene, D., Kostova, M., Lafay-Cousin, L., Fryer, C., Scheinemann, K., Carret, A.-S., Fleming, A., Percy, V., Afzal, S., Wilson, B., Bowes, L., Zelcer, S., Mpofu, C., Silva, M., Larouche, V., Brossard, J., Strother, D., & Bouffet, E. (2015). Survival of children with medulloblastoma in Canada diagnosed between 1990 and 2009 inclusive. *Journal of Neuro-Oncology*, 124(2), 247–253. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1831-0>
- Johnston, D. L., Keene, D., Strother, D., Taneva, M., Lafay-Cousin, L., Fryer, C., Scheinemann, K., Carret, A.-S., Fleming, A., Afzal, S., Wilson, B., Bowes, L., Zelcer, S., Mpofu, C., Silva, M., Larouche, V., Brossard, J., & Bouffet, E. (2018). Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 40(3), e159–e163. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001095>
- Jonas, R. K., Roh, E., Montojo, C. A., Pacheco, L. A., Rosser, T., Silva, A. J., & Bearden, C. E. (2017). Risky Decision Making in Neurofibromatosis Type 1: An Exploratory Study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(2), 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.12.003>
- Joy, P., Roberts, C., North, K., & de Silva, M. (1995). Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37(10), 906–914. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1995.tb11943.x>
- Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S. J., & Passingham, R. E. (1997). Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *Journal of Neurophysiology*, 77(3), 1325–1337. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.3.1325>
- Kagerer, F A, Contreras-Vidal, J. L., Bo, J., & Clark, J. E. (2006). Abrupt, but not gradual visuomotor distortion facilitates adaptation in children with developmental coordination disorder. *Human Movement Science*, 25(4–5), 622–633. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2006.06.003>
- Kagerer, Florian A, Bo, J., Contreras-Vidal, J. L., & Clark, J. E. (2004). Visuomotor adaptation in children with developmental coordination disorder. *Motor Control*, 8(4), 450–460.

<https://doi.org/10.1123/mcj.8.4.450>

- Kahalley, L. S., Peterson, R., Douglas Ris, M., Janzen, L., Fatih Okcu, M., Grosshans, D. R., Ramaswamy, V., Paulino, A. C., Hodgson, D., Mahajan, A., Tsang, D. S., Laperriere, N., Whitehead, W. E., Dauser, R. C., Taylor, M. D., Conklin, H. M., Chintagumpala, M., Bouffet, E., & Mabbott, D. (2020). Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(5), 454–461. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01706>
- Kaiser, M. L., & Albaret, J. M. (2016). Troubles moteurs chez les enfants présentant un trouble du déficit de l'attention et/ou hyperactivité (TDA/H). *ANAE - Approche Neuropsychologique Des Apprentissages Chez l'Enfant*, *28*(140), 79–84.
- Kalra, P. B., Gabrieli, J. D. E., & Finn, A. S. (2019). Evidence of stable individual differences in implicit learning. *Cognition*, *190*(May), 199–211. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2019.05.007>
- Karlsgodt, K. H., Rosser, T., Lutkenhoff, E. S., Cannon, T. D., Silva, A., & Bearden, C. E. (2012). Alterations in White Matter Microstructure in Neurofibromatosis-1. *PLoS ONE*, *7*(10), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047854>
- Katzman, G. L., Dagher, A. P., & Patrona, N. J. (2000). INCIDENTAL FINDINGS ON BRAIN MAGNETIC RESONANCE IMAGING FROM 1,000 ASYMPTOMATIC VOLUNTEERS. *Evidence-Based Eye Care*, *1*(2), 114–115. <https://doi.org/10.1097/00132578-200001000-00025>
- Kehrer-Sawatzki, H., Mautner, V.-F., & Cooper, D. N. (2017). Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Human Genetics*, *136*(4), 349–376. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1766-y>
- Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2003). Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate. *The Journal of Neuroscience*, *23*(23), 8432–8444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003>
- Kelly, S. W., Griffiths, S., & Frith, U. (2002). Evidence for implicit sequence learning in dyslexia. *Dyslexia*, *8*(1), 43–52. <https://doi.org/10.1002/dys.208>
- Khajuria, R. K., Blankenburg, F., Wuithschick, I., Rueckriegel, S., Thomale, U. W., Mansour, M., & Driever, P. H. (2015). Morphological brain lesions of pediatric cerebellar tumor survivors correlate with inferior neurocognitive function but do not affect health-related quality of life. *Child's Nervous System*, *31*(4), 569–580. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2635-4>
- Khalil, J., Chaabi, S., Oberlin, O., Sialiti, S., Hessissen, L., & Benjaafar, N. (2019). Medulloblastoma in childhood: What effects on neurocognitive functions? *Cancer/Radiotherapie*, *23*(5), 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2018.11.004>
- Khong, P. L., Kwong, D. L. W., Chan, G. C. F., Sham, J. S. T., Chan, F. L., & Ooi, G. C. (2003). Diffusion-tensor imaging for the detection and quantification of treatment-induced white matter injury in children with medulloblastoma: A pilot study. *American Journal of Neuroradiology*, *24*(4), 734–740.
- Kieffer-Renaux, V., Bulteau, C., Grill, J., Kalifa, C., Viguier, D., & Jambaque, I. (2000). Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospatial irradiation doses. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *42*(11), 741–745. <https://doi.org/10.1017/S0012162200001377>
- Kim, J.-S., Reading, S. A., Brashers-Krug, T., Calhoun, V. D., Ross, C. A., & Pearlson, G. D.

- (2004). Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2004.03.002>
- Kim, S., Ogawa, K., Lv, J., Schweighofer, N., & Imamizu, H. (2015). Neural Substrates Related to Motor Memory with Multiple Timescales in Sensorimotor Adaptation. In *PLoS Biology* (Vol. 13, Issue 12). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002312>
- Kinder, A., Rolfs, M., & Kliegl, R. (2008). Short Article: Sequence Learning at Optimal Stimulus–Response Mapping: Evidence from a Serial Reaction Time Task. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61(2), 203–209. <https://doi.org/10.1080/17470210701557555>
- King, T. Z., Na, S., & Mao, H. (2015). Neural Underpinnings of Working Memory in Adult Survivors of Childhood Brain Tumors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(7), 494–505. <https://doi.org/10.1017/S135561771500051X>
- King, T. Z., Wang, L., & Mao, H. (2015). Disruption of white matter integrity in adult survivors of childhood brain tumors: Correlates with long-term intellectual outcomes. *PLoS ONE*, 10(7), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131744>
- Klein, M. (2015). Treatment options and neurocognitive outcome in patients with diffuse low-grade glioma. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 59(4), 383–392. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26375636>
- Knight, S. J., Conklin, H. M., Palmer, S. L., Schreiber, J. E., Armstrong, C. L., Wallace, D., Bonner, M., Swain, M. A., Evankovich, K. D., Mabbott, D. J., Boyle, R., Huang, Q., Zhang, H., Anderson, V. A., & Gajjar, A. (2014). Working memory abilities among children treated for medulloblastoma: Parent report and child performance. *Journal of Pediatric Psychology*, 39(5), 501–511. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsu009>
- Knopman, D., & Nissen, M. J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: Evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia*, 29(3), 245–254. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(91\)90085-M](https://doi.org/10.1016/0028-3932(91)90085-M)
- Knowlton, B. J., Ramus, S. J., & Squire, L. R. (1992). Intact Artificial Grammar Learning in Amnesia: Dissociation of Classification Learning and Explicit Memory for Specific Instances. *Psychological Science*, 3(3), 172–179. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00021.x>
- Knowlton, B. J., Siegel, A. L. M., & Moody, T. D. (2017). Procedural Learning in Humans ☆. In *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (pp. 295–312). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.21085-7>
- Knowlton, B. J., & Squire, L. R. (1993). The Learning of Categories: Parallel Brain Systems for Item Memory and Category Knowledge. *Science*, 262(5140), 1747–1749. <https://doi.org/10.1126/science.8259522>
- Koch, F. S., Sundqvist, A., Thornberg, U. B., Nyberg, S., Lum, J. A. G., Ullman, M. T., Barr, R., Rudner, M., & Heimann, M. (2020). Procedural memory in infancy: Evidence from implicit sequence learning in an eye-tracking paradigm. *Journal of Experimental Child Psychology*, 191, 104733. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2019.104733>
- Koczkowska, M., Chen, Y., Callens, T., Gomes, A., Sharp, A., Johnson, S., Hsiao, M.-C., Chen, Z., Balasubramanian, M., Barnett, C. P., Becker, T. A., Ben-Shachar, S., Bertola, D. R., Blakeley, J. O., Burkitt-Wright, E. M. M., Callaway, A., Crenshaw, M., Cunha, K. S., Cunningham, M., ... Messiaen, L. M. (2018). Genotype-Phenotype Correlation in NF1:



- Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848. *American Journal of Human Genetics*, 102(1), 69–87. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.001>
- Kofler, M. J., Rapport, M. D., Sarver, D. E., Raiker, J. S., Orban, S. A., Friedman, L. M., & Kolomeyer, E. G. (2013). Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clinical Psychology Review*, 33(6), 795–811. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.06.001>
- Kohler, B. E., Baque, E., Sandler, C. X., Brookes, D. S. K., Terranova, C. O., Rixon, M., Hassall, T., & Trost, S. G. (2021). Physical ACTivity in Survivorship (PACTS): study protocol for a randomized controlled trial evaluating a goal-directed therapeutic exercise program in pediatric posterior fossa brain tumor survivors. *BMC Pediatrics*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02566-7>
- Koini, M., Rombouts, S. A. R. B., Veer, I. M., Van Buchem, M. A., & Huijbregts, S. C. J. (2017). White matter microstructure of patients with neurofibromatosis type 1 and its relation to inhibitory control. *Brain Imaging and Behavior*, 11(6), 1731–1740. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9641-3>
- Konczak, J., Schoch, B., Dimitrova, A., Gizewski, E., & Timmann, D. (2005). Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. *Brain*, 128(6), 1428–1441. <https://doi.org/10.1093/brain/awh385>
- Konkel, A. (2009). Relational memory and the hippocampus: Representations and methods. *Frontiers in Neuroscience*, 3(2), 166–174. <https://doi.org/10.3389/neuro.01.023.2009>
- Korf, B. R. (2002). Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology*, 17(8), 573-574,646-651. <https://doi.org/10.1177/088307380201700806>
- Koustenis, E., Hernáiz Driever, P., De Sonnevile, L., & Rueckriegel, S. M. (2016). Executive function deficits in pediatric cerebellar tumor survivors. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(1), 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.001>
- Krab, L. C., de Goede-Bolder, A., Aarsen, F. K., Moll, H. A., De Zeeuw, C. I., Elgersma, Y., & van der Geest, J. N. (2011). Motor learning in children with neurofibromatosis type I. *Cerebellum (London, England)*, 10(1), 14–21. <https://doi.org/10.1007/s12311-010-0217-2>
- Kraut, M. A., Gerring, J. P., Cooper, K. L., Thompson, R. E., Denckla, M. B., & Kaufmann, W. E. (2004). Longitudinal evolution of unidentified bright objects in children with neurofibromatosis-1. *American Journal of Medical Genetics*, 129A(2), 113–119. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20656>
- Krienen, F. M., & Buckner, R. L. (2009). Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(10), 2485–2497. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp135>
- Kristiansen, I. (2020). *Medical , cognitive and motor outcome after treatment of pilocytic astrocytoma in the posterior fossa in childhood.*
- Kristiansen, I., Frykberg, G., Höglund, A., Sondell, A., Strömberg, B., & Frisk, P. (2020). *Motor performance in children and adults treated for low-grade astrocytoma in the posterior fossa during childhood.*
- Kristiansen, I., Strinnholm, M., Strömberg, B., & Frisk, P. (2019). Clinical characteristics, long-term complications and health-related quality of life (HRQoL) in children and young adults treated for low-grade astrocytoma in the posterior fossa in childhood. *Journal of*

*Neuro-Oncology*, 142(1), 203–210. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03085-9>

- Laliberté Durish, C., Moxon-Emre, I., Bouffet, E., Bartels, U., & Mabbott, D. J. (2021a). Family environment as a predictor and moderator of cognitive and psychosocial outcomes in children treated for posterior fossa tumors. *Child Neuropsychology*, 1–20. <https://doi.org/10.1080/09297049.2021.1885639>
- Laliberté Durish, C., Moxon-Emre, I., Bouffet, E., Bartels, U., & Mabbott, D. J. (2021b). Family environment as a predictor and moderator of cognitive and psychosocial outcomes in children treated for posterior fossa tumors. *Child Neuropsychology*, 27(5), 641–660. <https://doi.org/10.1080/09297049.2021.1885639>
- Langlois, K. a, Samokhvalov, a V, Rehm, J., Spence, S. T., & Connor Gorber, S. K. (2011). Health state descriptions for Canadians: Mental illnesses. In *Statistics Canada, catalogue no. 82-619-MIE2005002*. Ottawa: Statistics Canada (Issue 82).
- Lassaletta, A., Bouffet, E., Mabbott, D., & Kulkarni, A. V. (2015). Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Child's Nervous System*, 31(10), 1877–1890. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2829-9>
- Law, N., Smith, M. Lou, Greenberg, M., Bouffet, E., Taylor, M. D., Laughlin, S., Malkin, D., Liu, F., Moxon-Emre, I., Scantlebury, N., & Mabbott, D. (2017). Executive function in paediatric medulloblastoma: The role of cerebrotocerebellar connections. *Journal of Neuropsychology*, 11(2), 174–200. <https://doi.org/10.1111/jnp.12082>
- Le, L. Q., & Parada, L. F. (2007). Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs. *Oncogene*, 26(32), 4609–4616. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210261>
- Lehéricy, S., Benali, H., Van De Moortele, P. F., Péligrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(35), 12566–12571. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502762102>
- Lehtonen, A., Howie, E., Trump, D., & Huson, S. M. (2013). Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(2), 111–125. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x>
- Lejeune, C., Catale, C., Willems, S., & Meulemans, T. (2013). Intact procedural motor sequence learning in developmental coordination disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 34(6), 1974–1981. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.03.017>
- Leung, L. H. T., Ooi, G.-C., Kwong, D. L. W., Chan, G. C. F., Cao, G., & Khong, P.-L. (2004). White-matter diffusion anisotropy after chemo-irradiation: a statistical parametric mapping study and histogram analysis. *NeuroImage*, 21(1), 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.020>
- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., & Schmahmann, J. D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 ( Pt 5, 1041–1050. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1041>
- Li, W., Cui, Y., Kushner, S. A., Brown, R. A. M., Jentsch, J. D., Frankland, P. W., Cannon, T. D., & Silva, A. J. (2005). The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Current Biology: CB*, 15(21), 1961–1967. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.09.043>

- Lin, H., Lin, Q., Li, H., Wang, M., Chen, H., Liang, Y., Bu, X., Wang, W., Yi, Y., Zhao, Y., Zhang, X., Xie, Y., Du, S., Yang, C., & Huang, X. (2021). Functional Connectivity of Attention-Related Networks in Drug-Naïve Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 25(3), 377–388. <https://doi.org/10.1177/1087054718802017>
- Liu, A. K., Marcus, K. J., Fischl, B., Grant, P. E., Young Poussaint, T., Rivkin, M. J., Davis, P., Tarbell, N. J., & Yock, T. I. (2007). Changes in Cerebral Cortex of Children Treated for Medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 68(4), 992–998. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.034>
- Lohse, K. R., Wadden, K., Boyd, L. A., & Hodges, N. J. (2014). Motor skill acquisition across short and long time scales: a meta-analysis of neuroimaging data. *Neuropsychologia*, 59, 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.001>
- Loitfelder, M., Huijbregts, S. C. J., Veer, I. M., Swaab, H. S., Van Buchem, M. A., Schmidt, R., & Rombouts, S. A. (2015). Functional connectivity changes and executive and social problems in neurofibromatosis type i. *Brain Connectivity*, 5(5), 312–320. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0334>
- López-Juárez, A., Titus, H. E., Silbak, S. H., Pressler, J. W., Rizvi, T. A., Bogard, M., Bennett, M. R., Ciraolo, G., Williams, M. T., Vorhees, C. V., & Ratner, N. (2017). Oligodendrocyte Nf1 Controls Aberrant Notch Activation and Regulates Myelin Structure and Behavior. *Cell Reports*, 19(3), 545–557. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.073>
- Lorenzo, J., Barton, B., Acosta, M. T., & North, K. (2011). Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatrics*, 158(4), 660–665. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.001>
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffiatti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Lum, J. A. G., Conti-Ramsden, G., Page, D., & Ullman, M. T. (2012). Working, declarative and procedural memory in specific language impairment. *Cortex*, 48(9), 1138–1154. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.06.001>
- Mabbott, D. J., Noseworthy, M. D., Bouffet, E., Rockel, C., & Laughlin, S. (2006). Diffusion tensor imaging of white matter after cranial radiation in children for medulloblastoma: Correlation with IQ. *Neuro-Oncology*, 8(3), 244–252. <https://doi.org/10.1215/15228517-2006-002>
- Mabbott, D. J., Penkman, L., Witol, A., Strother, D., & Bouffet, E. (2008a). Core neurocognitive functions in children treated for posterior fossa tumors. *Neuropsychology*, 22(2), 159–168. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.2.159>
- Mabbott, D. J., Penkman, L., Witol, A., Strother, D., & Bouffet, E. (2008b). Core Neurocognitive Functions in Children Treated for Posterior Fossa Tumors. *Neuropsychology*, 22(2), 159–168. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.22.2.159>
- Mabbott, D. J., Snyder, J. J., Penkman, L., & Witol, A. (2009). The effects of treatment for posterior fossa brain tumors on selective attention. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(2), 205–216. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090249>
- Mabbott, D. J., Spiegler, B. J., Greenberg, M. L., Rutka, J. T., Hyder, D. J., & Bouffet, E. (2005). Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial

- radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, 23(10), 2256–2263. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.158>
- Maddrey, A. M., Bergeron, J. A., Lombardo, E. R., McDonald, N. K., Mulne, A. F., Barenberg, P. D., & Bowers, D. C. (2005). Neuropsychological performance and quality of life of 10 year survivors of childhood medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 72(3), 245–253. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-3009-z>
- Mæland, A. F., & SØvik, N. (1993). Children with motor coordination problems and learning disabilities in reading, spelling, writing and arithmetic. *European Journal of Special Needs Education*, 8(2), 81–98. <https://doi.org/10.1080/0885625930080201>
- Mahapatra, S., & Amsbaugh, M. J. (2022). *Medulloblastoma*.
- Makale, M. T., McDonald, C. R., Hattangadi-Gluth, J. A., & Kesari, S. (2016). Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nature Reviews Neurology*, 13(1), 52–64. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.185>
- Makola, M., Douglas Ris, M., Mahone, E. M., Yeates, K. O., & Cecil, K. M. (2017). Long-term effects of radiation therapy on white matter of the corpus callosum: a diffusion tensor imaging study in children. *Pediatric Radiology*, 47(13), 1809–1816. <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3955-1>
- Marinoff, A. E., Ma, C., Guo, D., Snuderl, M., Wright, K. D., Manley, P. E., Al-Sayegh, H., Sinai, C. E., Ullrich, N. J., Marcus, K., Haas-Kogan, D., Goumnerova, L., London, W. B., Kieran, M. W., Chi, S. N., Fangusaro, J., & Bandopadhyay, P. (2017). Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival. In *Journal of Neuro-Oncology* (Vol. 135, Issue 1, pp. 201–211). <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2568-8>
- Marks, L. B. (2010). The Use of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Models in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.091>
- Martin, T. A., Keating, J. G., Goodkin, H. P., Bastian, A. J., & Thach, W. T. (1996). Throwing while looking through prisms: I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain*, 119(4), 1183–1198. <https://doi.org/10.1093/brain/119.4.1183>
- Martin, V., Moyal, É., Delannes, M., Padovani, L., Sunyach, M. P., Feuvret, L., Dhermain, F., Noël, G., & Laprie, A. (2013). Radiothérapie des tumeurs cérébrales: Quelles marges? *Cancer/Radiothérapie*, 17(5–6), 434–443. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2013.07.136>
- Marvel, C. L., & Desmond, J. E. (2010). Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. *Neuropsychology Review*, 20(3), 271–279. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9137-7>
- Massimino, M., Biassoni, V., Gandola, L., Garrè, M. L., Gatta, G., Giangaspero, F., Poggi, G., & Rutkowski, S. (2016). Childhood medulloblastoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 105, 35–51. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.012>
- Mayor-Dubois, C., Maeder, P., Zesiger, P., & Roulet-Perez, E. (2010a). Visuo-motor and cognitive procedural learning in children with basal ganglia pathology. *Neuropsychologia*, 48(7), 2009–2017. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.022>
- Mayor-Dubois, C., Maeder, P., Zesiger, P., & Roulet-Perez, E. (2010b). Visuo-motor and cognitive procedural learning in children with basal ganglia pathology. *Neuropsychologia*, 48(7), 2009–2017. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.022>

- Mayor-Dubois, C., Zesiger, P., Van der Linden, M., & Roulet-Perez, E. (2014). Nondeclarative learning in children with Specific Language Impairment: Predicting regularities in the visuomotor, phonological, and cognitive domains. *Child Neuropsychology*, *20*(1), 14–22. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.734293>
- Mayor-Dubois, Claire, Zesiger, P., Van der Linden, M., & Roulet-Perez, E. (2016). Procedural learning: A developmental study of motor sequence learning and probabilistic classification learning in school-aged children. *Child Neuropsychology*, *22*(6), 718–734. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1058347>
- McHaney, V. A., Thibadoux, G., Hayes, F. A., & Green, A. A. (1983). Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *The Journal of Pediatrics*, *102*(2), 314–317. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80551-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80551-4)
- McLeod, K. R., Langevin, L. M., Goodyear, B. G., & Dewey, D. (2014). Functional connectivity of neural motor networks is disrupted in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 566–575. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.010>
- Menghini, D., Hagberg, G. E., Caltagirone, C., Petrosini, L., & Vicari, S. (2006). Implicit learning deficits in dyslexic adults: An fMRI study. *NeuroImage*, *33*(4), 1218–1226. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.024>
- Menon, V., Leroux, J., White, C. D., & Reiss, A. L. (2004). Frontostriatal deficits in fragile X syndrome: Relation to FMR1 gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(10), 3615–3620. <https://doi.org/10.1073/pnas.0304544101>
- Merchant, T. E., Kun, L. E., Krasin, M. J., Wallace, D., Chintagumpala, M. M., Woo, S. Y., Ashley, D. M., Sexton, M., Kellie, S. J., Ahern, V., & Gajjar, A. (2008). Multi-Institution Prospective Trial of Reduced-Dose Craniospinal Irradiation (23.4 Gy) Followed by Conformal Posterior Fossa (36 Gy) and Primary Site Irradiation (55.8 Gy) and Dose-Intensive Chemotherapy for Average-Risk Medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *70*(3), 782–787. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.2342>
- Merchant, T. E., S., S., & Xiong, X. (2014). Effect of Cerebellum Radiation Dosimetry on. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *90*(3), 547–553. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.043.EFFECT>
- Meulemans, T., Van der Linden, M., & Perruchet, P. (1998). Implicit Sequence Learning in Children. *Journal of Experimental Child Psychology*, *69*(3), 199–221. <https://doi.org/10.1006/jecp.1998.2442>
- Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H.-L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, *6*(3), 215–234. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(68\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(68)90021-3)
- Moberget, T., Andersson, S., Lundar, T., Due-Tønnessen, B. J., Heldal, A., Endestad, T., & Westlye, L. T. (2015). Long-term supratentorial brain structure and cognitive function following cerebellar tumour resections in childhood. *Neuropsychologia*, *69*, 218–231. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.007>
- Molinari, M., Leggio, M. G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M. C., & Petrosini, L. (1997). Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain: A Journal of Neurology*, *120* ( Pt 1, 1753–1762. <https://doi.org/10.1093/brain/120.10.1753>

- Moore, B. D., Slopis, J. M., Schomer, D., Jackson, E. F., & Levy, B. M. (1996). Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology*, *46*(6), 1660–1668. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.6.1660>
- Moore, Bartlett D., Slopis, J. M., Jackson, E. F., De Winter, A. E., & Leeds, N. E. (2000). Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: Relation to neuropsychological status. *Neurology*, *54*(4), 914–920. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.4.914>
- Mostofsky, S. H., Mazzocco, M. M., Aakalu, G., Warsofsky, I. S., Denckla, M. B., & Reiss, A. L. (1998). Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology*, *50*(1), 121–130. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.121>
- Moxon-Emre, I., Bouffet, E., Taylor, M. D., Laperriere, N., Scantlebury, N., Law, N., Spiegler, B. J., Malkin, D., Janzen, L., & Mabbott, D. (2014). Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(17), 1760–1768. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3290>
- Moxon-Emre, I., Bouffet, E., Taylor, M. D., Laperriere, N., Sharpe, M. B., Laughlin, S., Bartels, U., Scantlebury, N., Law, N., Malkin, D., Skocic, J., Richard, L., & Mabbott, D. J. (2016). Vulnerability of white matter to insult during childhood: Evidence from patients treated for medulloblastoma. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, *18*(1), 29–40. <https://doi.org/10.3171/2016.1.PEDS15580>
- Moxon-Emre, I., Dahl, C., Ramaswamy, V., Bartels, U., Tabori, U., Huang, A., Cushing, S. L., Papaioannou, V., Laperriere, N., Bouffet, E., & Mabbott, D. J. (2021). Hearing loss and intellectual outcome in children treated for embryonal brain tumors: Implications for young children treated with radiation sparing approaches. *Cancer Medicine*, *10*(20), 7111–7125. <https://doi.org/10.1002/cam4.4245>
- Mulhern, R. K., Palmer, S. L., Reddick, W. E., Glass, J. O., Kun, L. E., Taylor, J., Langston, J., & Gajjar, A. (2001). Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(2), 472–479. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.472>
- Mulhern, Raymond K., Palmer, S. L., Reddick, W. E., Glass, J. O., Kun, L. E., Taylor, J., Langston, J., & Gajjar, A. (2001). Risks of Young Age for Selected Neurocognitive Deficits in Medulloblastoma Are Associated With White Matter Loss. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(2), 472–479. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.472>
- Mulhern, Raymond K., Reddick, W. E., Palmer, S. L., Glass, J. O., Elkin, T. D., Kun, L. E., Taylor, J., Langston, J., & Gajjar, A. (1999). Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. *Annals of Neurology*, *46*(6), 834–841. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199912\)46:6<834::AID-ANA5>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6<834::AID-ANA5>3.0.CO;2-M)
- Murdoch, B. (2004). Language and Phonological Awareness Abilities of Children treated for Posterior Fossa Tumor. In *Neurogenic Language Disorders in Children* (pp. 87–126). [https://doi.org/10.1163/9780080473574\\_008](https://doi.org/10.1163/9780080473574_008)
- Murdoch, B. E., & Hudson-Tennent, L. J. (1994). Differential language outcomes in children following treatment for posterior fossa tumours. *Aphasiology*, *8*(6), 507–534. <https://doi.org/10.1080/02687039408248679>
- Nagel, B. J., Palmer, S. L., Reddick, W. E., Glass, J. O., Helton, K. J., Wu, S., Xiong, X., Kun,

- L. E., Gajjar, A., & Mulhern, R. K. (2004). Abnormal hippocampal development in children with medulloblastoma treated with risk-adapted irradiation. *American Journal of Neuroradiology*, 25(9), 1575–1582.
- Nemanich, S. T., & Earhart, G. M. (2015). How do age and nature of the motor task influence visuomotor adaptation? *Gait & Posture*, 42(4), 564–568. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.09.001>
- Nemmi, F., Cignetti, F., Assaiante, C., Maziero, S., Audic, F., Péran, P., & Chaix, Y. (2019). Discriminating between neurofibromatosis-1 and typically developing children by means of multimodal MRI and multivariate analyses. *Human Brain Mapping*, hbm.24612. <https://doi.org/10.1002/hbm.24612>
- Netson, K. L., Conklin, H. M., Wu, S., Xiong, X., & Merchant, T. E. (2012). A 5-year investigation of children’s adaptive functioning following conformal radiation therapy for localized ependymoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 84(1), 217-223.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.043>
- Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. (1988). *Archives of Neurology*, 45(5), 575–578. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3128965>
- Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (2007). Procedural learning difficulties: reuniting the developmental disorders? *Trends in Neurosciences*, 30(4), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.02.003>
- Nieto-Castanon, A. (2020). *Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN* (Issue February). [https://www.researchgate.net/publication/339460691\\_Handbook\\_of\\_functional\\_connectivity\\_Magnetic\\_Resonance\\_Imaging\\_methods\\_in\\_CONN](https://www.researchgate.net/publication/339460691_Handbook_of_functional_connectivity_Magnetic_Resonance_Imaging_methods_in_CONN)
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 19(1), 1–32. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(87\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0010-0285(87)90002-8)
- Nixon, P. D., & Passingham, R. E. (2000). The cerebellum and cognition: cerebellar lesions impair sequence learning but not conditional visuomotor learning in monkeys. *Neuropsychologia*, 38(7), 1054–1072. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(99\)00138-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00138-4)
- North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., & Hutchins, P. (1995). Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37(5), 427–436. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1995.tb12026.x>
- Ofen, N., & Shing, Y. L. (2013). From perception to memory: Changes in memory systems across the lifespan. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 2258–2267. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.006>
- Oh, M. E., Driever, P. H., Khajuria, R. K., Rueckriegel, S. M., Koustenis, E., Bruhn, H., & Thomale, U. W. (2017). DTI fiber tractography of cerebro-cerebellar pathways and clinical evaluation of ataxia in childhood posterior fossa tumor survivors. *Journal of Neuro-Oncology*, 131(2), 267–276. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2290-y>
- Okoukoni, C., McTyre, E. R., Ayala Peacock, D. N., Peiffer, A. M., Strowd, R., Cramer, C., Hinson, W. H., Rapp, S., Metheny-Barlow, L., Shaw, E. G., & Chan, M. D. (2017). Hippocampal dose volume histogram predicts Hopkins Verbal Learning Test scores after brain irradiation. *Advances in Radiation Oncology*, 2(4), 624–629.

<https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.08.013>

- Ors, M., Ryding, E., Lindgren, M., Gustafsson, P., Blennow, G., & Rosén, I. (2005). Spect Findings in Children with Specific Language Impairment. *Cortex*, 41(3), 316–326. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70269-7](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70269-7)
- Oyefiade, A., Paltin, I., De Luca, C. R., Hardy, K. K., Grosshans, D. R., Chintagumpala, M., Mabbott, D. J., & Kahalley, L. S. (2021). Cognitive Risk in Survivors of Pediatric Brain Tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(16), 1718–1726. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02338>
- Ozonoff, S. (1999). Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, 89(1), 45–52.
- Padovani, L., Horan, G., & Ajithkumar, T. (2019). Radiotherapy Advances in Paediatric Medulloblastoma Treatment. *Clinical Oncology*, 31(3), 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.01.001>
- Padovani, Laetitia, André, N., Constine, L. S., & Muracciole, X. (2012). Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours. *Nature Reviews Neurology*, 8(10), 578–588. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.182>
- Palmer, S. L., Goloubeva, O., Reddick, W. E., Glass, J. O., Gajjar, A., Kun, L., Merchant, T. E., & Mulhern, R. K. (2001). Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: A longitudinal analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 19(8), 2302–2308. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2302>
- Palmer, Shawna L. (2008). Neurodevelopmental impact on children treated for medulloblastoma: A review and proposed conceptual model. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(3), 203–210. <https://doi.org/10.1002/ddrr.32>
- Palmer, Shawna L., Armstrong, C., Onar-Thomas, A., Wu, S., Wallace, D., Bonner, M. J., Schreiber, J., Swain, M., Chapieski, L., Mabbott, D., Knight, S., Boyle, R., & Gajjar, A. (2013). Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: An international, prospective, and longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(28), 3494–3500. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4775>
- Palmer, Shawna L., Gajjar, A., Reddick, W. E., Glass, J. O., Kun, L. E., Wu, S., Xiong, X., & Mulhern, R. K. (2003). Predicting Intellectual Outcome among Children Treated with 35-40 Gy Craniospinal Irradiation for Medulloblastoma. *Neuropsychology*, 17(4), 548–555. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.4.548>
- Palmer, Shawna L., Reddick, W. E., & Gajjar, A. (2007). Understanding the cognitive impact on children who are treated for medulloblastoma. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(9), 1040–1049. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsl056>
- Palmer, Shawna L., Reddick, W. E., Glass, J. O., Gajjar, A., Goloubeva, O., & Mulhern, R. K. (2002). Decline in corpus callosum volume among pediatric patients with medulloblastoma: Longitudinal MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 23(7), 1088–1094.
- Pangelinan, M. M., Hatfield, B. D., & Clark, J. E. (2013). Differences in movement-related cortical activation patterns underlying motor performance in children with and without developmental coordination disorder. *Journal of Neurophysiology*, 109(12), 3041–3050. <https://doi.org/10.1152/jn.00532.2012>
- Partanen, M., Bouffet, E., Laughlin, S., Strother, D., Hukin, J., Skocic, J., Szulc-Lerch, K., & Mabbott, D. J. (2018). Early changes in white matter predict intellectual outcome in



- children treated for posterior fossa tumors. *NeuroImage: Clinical*, 20, 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.005>
- Pasmant, E., Masliah-Planchon, J., Lévy, P., Laurendeau, I., Ortonne, N., Parfait, B., Valeyrie-Allanore, L., Leroy, K., Wolkenstein, P., Vidaud, M., Vidaud, D., & Bièche, I. (2011). Identification of genes potentially involved in the increased risk of malignancy in NF1-microdeleted patients. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 17(1–2), 79–87. <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00079>
- Pasmant, E., Vidaud, D., Harrison, M., & Upadhyaya, M. (2011). Different sized somatic NF1 locus rearrangements in neurofibromatosis 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 102(3), 341–346. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0328-0>
- Payne, J. M., Arnold, S. S., Pride, N. A., & North, K. N. (2012). Does attention-deficit-hyperactivity disorder exacerbate executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(10), 898–904. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04357.x>
- Payne, J. M., Hyman, S. L., Shores, E. A., & North, K. N. (2011). Assessment of executive function and attention in children with neurofibromatosis type 1: relationships between cognitive measures and real-world behavior. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 17(4), 313–329. <https://doi.org/10.1080/09297049.2010.542746>
- Payne, J. M., Pickering, T., Porter, M., Oates, E. C., Walia, N., Prelog, K., & North, K. N. (2014). Longitudinal assessment of cognition and T2-hyperintensities in NF1: An 18-year study. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 164(3), 661–665. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36338>
- Peigneux, P., Maquet, P., Meulemans, T., Destrebecqz, A., Laureys, S., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., Van der Linden, M., & Cleeremans, A. (2000). Striatum forever, despite sequence learning variability: A random effect analysis of PET data. *Human Brain Mapping*, 10(4), 179–194. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200008\)10:4<179::AID-HBM30>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200008)10:4<179::AID-HBM30>3.0.CO;2-H)
- Penhune, V. B., & Doyon, J. (2002). Dynamic cortical and subcortical networks in learning and delayed recall of timed motor sequences. *Journal of Neuroscience*, 22(4), 1397–1406. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-04-01397.2002>
- Penhune, V. B., & Steele, C. J. (2012). Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behavioural Brain Research*, 226(2), 579–591. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.09.044>
- Perez-Lloret, S., van de Warrenburg, B., Rossi, M., Rodríguez-Blázquez, C., Zesiewicz, T., Saute, J. A. M., Durr, A., Nishizawa, M., Martinez-Martin, P., Stebbins, G. T., Schrag, A., Skorvanek, M., Brown, R. G., Goldman, J. G., de Siqueira Tosin, M. H., Shukla, A. W., Violante, M. R., & Weintraub, D. (2021). Assessment of Ataxia Rating Scales and Cerebellar Functional Tests: Critique and Recommendations. *Movement Disorders*, 36(2), 283–297. <https://doi.org/10.1002/mds.28313>
- Perreault, S., Lober, R. M., Cheshier, S., Partap, S., Edwards, M. S., & Yeom, K. W. (2014). Time-dependent structural changes of the dentatothalamic pathway in children treated for posterior fossa tumor. *American Journal of Neuroradiology*, 35(4), 803–807. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3735>

- Perruchet, P., & Amorim, M. A. (1992). Conscious knowledge and changes in performance in sequence learning: evidence against dissociation. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *18*(4), 785–800. <https://doi.org/10.1037//0278-7393.18.4.785>
- Peters, S., Pahl, R., Claviez, A., & Jansen, O. (2013). Detection of irreversible changes in susceptibility-weighted images after whole-brain irradiation of children. *Neuroradiology*, *55*(7), 853–859. <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1185-2>
- Phillips, N. S., Duke, E. S., Schofield, H. L. T., & Ullrich, N. J. (2021). Neurotoxic Effects of Childhood Cancer Therapy and Its Potential Neurocognitive Impact. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *39*(16), 1752–1765. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02533>
- Pinna, V., Lanari, V., Daniele, P., Consoli, F., Agolini, E., Margiotti, K., Bottillo, I., Torrente, I., Bruselles, A., Fusilli, C., Ficcadenti, A., Bargiacchi, S., Trevisson, E., Forzan, M., Giustini, S., Leoni, C., Zampino, G., Digilio, M. C., Dallapiccola, B., ... De Luca, A. (2015). p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, *23*(8), 1068–1071. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.243>
- Piscitelli, O., Digilio, M. C., Capolino, R., Longo, D., & di Ciommo, V. (2012). Neurofibromatosis type 1 and cerebellar T2-hyperintensities: The relationship to cognitive functioning. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *54*(1), 49–51. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04139.x>
- Pletschko, T., Felnhofer, A., Lamplmair, D., Dorfer, C., Czech, T., Chocholous, M., Slavc, I., & Leiss, U. (2017). Cerebellar pilocytic astrocytoma in childhood: Investigating the long-term impact of surgery on cognitive performance and functional outcome. *Developmental Neurorehabilitation*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/17518423.2017.1370502>
- Pride, N. A., Korgaonkar, M. S., North, K. N., Barton, B., & Payne, J. M. (2017). The neural basis of deficient response inhibition in children with neurofibromatosis type 1: Evidence from a functional MRI study. *Cortex*, *93*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.04.022>
- Pride, N. A., Korgaonkar, M. S., North, K. N., & Payne, J. M. (2018). Impaired engagement of the ventral attention system in neurofibromatosis type 1. *Brain Imaging and Behavior*, *12*(2), 499–508. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9717-8>
- Puget, S., Boddaert, N., Viguier, D., Kieffer, V., Bulteau, C., Garnett, M., Callu, D., Sainte-Rose, C., Kalifa, C., Dellatolas, G., & Grill, J. (2009). Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer*, *115*(6), 1338–1347. <https://doi.org/10.1002/cncr.24150>
- Qiu, D., Kwong, D. L. W., Chan, G. C. F., Leung, L. H. T., & Khong, P.-L. (2007). Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Finding of Discrepant Fractional Anisotropy Between the Frontal and Parietal Lobes After Whole-Brain Irradiation in Childhood Medulloblastoma Survivors: Reflection of Regional White Matter Radiosensitivity? *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, *69*(3), 846–851. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.041>
- Querne, L., Berquin, P., Vernier-Hauvette, M.-P., Fall, S., Deltour, L., Meyer, M.-E., & de Marco, G. (2008). Dysfunction of the attentional brain network in children with Developmental Coordination Disorder: a fMRI study. *Brain Research*, *1244*, 89–102.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.066>

- Quintero-Gallego, E. A., Gómez, C. M., Casares, E. V., Márquez, J., & Pérez-Santamaría, F. J. (2006). Declarative and procedural learning in children and adolescents with posterior fossa tumours. *Behavioral and Brain Functions*, 2, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-2-9>
- Rabe, K., Livne, O., Gizewski, E. R., Aurich, V., Beck, A., Timmann, D., & Donchin, O. (2009). Adaptation to visuomotor rotation and force field perturbation is correlated to different brain areas in patients with cerebellar degeneration. *Journal of Neurophysiology*, 101(4), 1961–1971. <https://doi.org/10.1152/jn.91069.2008>
- Rae, C., Karmiloff-Smith, A., Lee, M. A., Dixon, R. M., Grant, J., Blamire, A. M., Thompson, C. H., Styles, P., & Radda, G. K. (1998). Brain biochemistry in Williams syndrome: Evidence for a role of the cerebellum in cognition? *Neurology*, 51(1), 33–40. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.1.33>
- Ramnani, N., Toni, I., Josephs, O., Ashburner, J., & Passingham, R. E. (2000). Learning- and expectation-related changes in the human brain during motor learning. *Journal of Neurophysiology*, 84(6), 3026–3035. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.6.3026>
- Rauch, S. L., Whalen, P. J., Savage, C. R., Curran, T., Kendrick, A., Brown, H. D., Bush, G., Breiter, H. C., & Rosen, B. R. (1997). Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 5(2), 124–132. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:2<124::AID-HBM6>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:2<124::AID-HBM6>3.0.CO;2-5)
- Reber, A. S. (1996). *Implicit Learning and Tacit Knowledge*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195106589.001.0001>
- Reddick, W. E., Russell, J. M., Glass, J. O., Xiong, X., Mulhern, R. K., Langston, J. W., Merchant, T. E., Kun, L. E., & Gajjar, A. (2000). Subtle white matter volume differences in children treated for medulloblastoma with conventional or reduced dose craniospinal irradiation. *Magnetic Resonance Imaging*, 18(7), 787–793. [https://doi.org/10.1016/s0730-725x\(00\)00182-x](https://doi.org/10.1016/s0730-725x(00)00182-x)
- Reddick, Wilburn E., Glass, J. O., Palmer, S. L., Wu, S., Gajjar, A., Langston, J. W., Kun, L. E., Xiong, X., & Mulhern, R. K. (2005). Atypical white matter volume development in children following craniospinal irradiation. *Neuro-Oncology*, 7(1), 12–19. <https://doi.org/10.1215/S1152851704000079>
- Reddick, Wilburn E., White, H. A., Glass, J. O., Wheeler, G. C., Thompson, S. J., Gajjar, A., Leigh, L., & Mulhern, R. K. (2003). Developmental model relating white matter volume to neurocognitive deficits in pediatric brain tumor survivors. *Cancer*, 97(10), 2512–2519. <https://doi.org/10.1002/cncr.11355>
- Reddick, Wilburn E., Mulhern, R. K., Elkin, T. D., Glass, J. O., Merchant, T. E., & Langston, J. W. (1998). A hybrid neural network analysis of subtle brain volume differences in children surviving brain tumors. *Magnetic Resonance Imaging*, 16(4), 413–421. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(98\)00014-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0730-725X(98)00014-9)
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., Delong, M. R., & Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: Implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(11), 760–772. <https://doi.org/10.1038/nrn2915>
- Redmond, K. J., Mark Mahone, E., Terezakis, S., Ishaq, O., Ford, E., McNutt, T., Kleinberg,

- L., Cohen, K. J., Wharam, M., & Horska, A. (2013). Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: A prospective study. *Neuro-Oncology*, *15*(3), 360–369. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos303>
- Reeves, C. B., Palmer, S. L., Reddick, W. E., Merchant, T. E., Buchanan, G. M., Gajjar, A., & Mulhern, R. K. (2006). Attention and memory functioning among pediatric patients with medulloblastoma. *Journal of Pediatric Psychology*, *31*(3), 272–280. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsj019>
- Reichert, J. L., Chocholous, M., Leiss, U., Pletschko, T., Kasprian, G., Furtner, J., Kollndorfer, K., Krajnik, J., Slavic, I., Prayer, D., Czech, T., Schöpf, V., & Dorfer, C. (2017). Neuronal correlates of cognitive function in patients with childhood cerebellar tumor lesions. *PLoS ONE*, *12*(7), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180200>
- Reimers, T. S., Ehrenfels, S., Mortensen, E. L., Schmiegelow, M., Sønnderkaer, S., Carstensen, H., Schmiegelow, K., & Müller, J. (2003). Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors: Identification of predictive factors. *Medical and Pediatric Oncology*, *40*(1), 26–34. <https://doi.org/10.1002/mpo.10211>
- Reiner, A. (2016). *The Conservative Evolution of the Vertebrate Basal Ganglia* (pp. 63–97). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00004-0>
- Reiss, A. L., Aylward, E., Freund, L. S., Joshi, P. K., & Bryan, R. N. (1991). Neuroanatomy of fragile X syndrome: the posterior fossa. *Annals of Neurology*, *29*(1), 26–32. <https://doi.org/10.1002/ana.410290107>
- Reiss, A. L., Patel, S., Kumar, A. J., & Freund, L. (1988). Preliminary communication: neuroanatomical variations of the posterior fossa in men with the fragile X (Martin-Bell) syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *31*(2), 407–414. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320310220>
- Rémy, F., Wenderoth, N., Lipkens, K., & Swinnen, S. P. (2008). Acquisition of a new bimanual coordination pattern modulates the cerebral activations elicited by an intrinsic pattern: an fMRI study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *44*(5), 482–493. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.07.004>
- Ribeiro, M. J., Violante, I. R., Bernardino, I., Edden, R. A. E., & Castelo-Branco, M. (2015). Abnormal relationship between GABA, neurophysiology and impulsive behavior in neurofibromatosis type 1. *Cortex*, *64*(1), 194–208. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.019>
- Rietman, A. B., Oostenbrink, R., Bongers, S., Gaukema, E., Van Abeelen, S., Hendriksen, J. G., Looman, C. W. N., De Nijs, P. F. A., & De Wit, M. C. (2017). Motor problems in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *9*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9198-5>
- Riggs, L., Bouffet, E., Laughlin, S., Laperriere, N., Liu, F., Skocic, J., Scantlebury, N., Wang, F., Schoenhoff, N. J., Strother, D., Hukin, J., Fryer, C., McConnell, D., & Mabbott, D. J. (2014). Changes to memory structures in children treated for posterior fossa tumors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *20*(2), 168–180. <https://doi.org/10.1017/S135561771300129X>
- Robertson, E. M. (2007). The serial reaction time task: Implicit motor skill learning? *Journal of Neuroscience*, *27*(38), 10073–10075. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2747-07.2007>

- Robinson, K. E., Pearson, M. M., Cannistraci, C. J., Anderson, A. W., Kuttesch Jr., J. F., Wymer, K., Smith, S. E., & Compas, B. E. (2014). Neuroimaging of executive function in survivors of pediatric brain tumors and healthy controls. In *Neuropsychology* (Vol. 28, Issue 5, pp. 791–800). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/neu0000077>
- Rojnueangnit, K., Xie, J., Gomes, A., Sharp, A., Callens, T., Chen, Y., Liu, Y., Cochran, M., Abbott, M.-A., Atkin, J., Babovic-Vuksanovic, D., Barnett, C. P., Crenshaw, M., Bartholomew, D. W., Basel, L., Bellus, G., Ben-Shachar, S., Bialer, M. G., Bick, D., ... Messiaen, L. (2015). High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Human Mutation*, 36(11), 1052–1063. <https://doi.org/10.1002/humu.22832>
- Roncadin, C., Dennis, M., Greenberg, M. L., & Spiegler, B. J. (2008). Adverse medical events associated with childhood cerebellar astrocytomas and medulloblastomas: Natural history and relation to very long-term neurobehavioral outcome. *Child's Nervous System*, 24(9), 995–1002. <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0658-9>
- Rønning, C., Sundet, K., Due-Tønnessen, B., Lundar, T., & Helseth, E. (2005). Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatric Neurosurgery*, 41(1), 15–21. <https://doi.org/10.1159/000084860>
- Roy, A., Barbarot, S., Charbonnier, V., Gayet-Delacroix, M., Stalder, J. F., Roulin, J. L., & Le Gall, D. (2015). Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: Are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology*, 29(3), 473–484. <https://doi.org/10.1037/neu0000151>
- Roy, A., Roulin, J.-L., Charbonnier, V., Allain, P., Fasotti, L., Barbarot, S., Stalder, J.-F., Terrien, A., & Le Gall, D. (2010). Executive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1: a study of action planning. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(6), 1056–1063. <https://doi.org/10.1017/S135561771000086X>
- Rueckriegel, Stefan M., Bruhn, H., Thomale, U. W., & Hernáiz Driever, P. (2015). Cerebral white matter fractional anisotropy and tract volume as measured by MR imaging are associated with impaired cognitive and motor function in pediatric posterior fossa tumor survivors. *Pediatric Blood & Cancer*, 62(7), 1252–1258. <https://doi.org/10.1002/psc.25485>
- Rueckriegel, Stefan Mark, Blankenburg, F., Henze, G., Baqué, H., & Driever, P. H. (2009). Loss of fine motor function correlates with ataxia and decline of cognition in cerebellar tumor survivors. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(3), 424–431. <https://doi.org/10.1002/psc.22104>
- Rueda-Alaña, E., & García-Moreno, F. (2021). Time in Neurogenesis: Conservation of the Developmental Formation of the Cerebellar Circuitry. *Brain, Behavior and Evolution*, 1–15. <https://doi.org/10.1159/000519068>
- Ruggieri, M., Polizzi, A., Spalice, A., Salpietro, V., Caltabiano, R., D'Orazi, V., Pavone, P., Pirrone, C., Magro, G., Platania, N., Cavallaro, S., Muglia, M., & Nicita, F. (2015). The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features. *Clinical Genetics*, 87(5), 401–410. <https://doi.org/10.1111/cge.12498>

- Rutkowski, S., Bode, U., Deinlein, F., Ottensmeier, H., Warmuth-Metz, M., Soerensen, N., Graf, N., Emser, A., Pietsch, T., Wolff, J. E. A., Kortmann, R. D., & Kuehl, J. (2005). Treatment of Early Childhood Medulloblastoma by Postoperative Chemotherapy Alone. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 978–986. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042176>
- Sabol, Z., Rešić, B., Juraški, R. G., Sabol, F., Šižgorić, M. K., Oršolić, K., Ozretić, D., & Šepić-Grahovac, D. (2011). Clinical sensitivity and specificity of multiple T2-hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in diagnosis of neurofibromatosis type 1 in children: Diagnostic accuracy study. *Croatian Medical Journal*, 52(4), 488–496. <https://doi.org/10.3325/cmj.2011.52.488>
- Salehi, S. K., Talebrokni, F. S., Miri-Lavasani, N., & Hajipour, A. (2019). Explicit and implicit motor sequence learning: motor learning analysis in children with Down syndrome. [Aprendizaje explícito e implícito de la secuencia motora: análisis del aprendizaje motor en niños con síndrome de Down]. *RICYDE. Revista Internacional de Ciencias Del Deporte*, 15(57), 266–279. <https://doi.org/10.5232/ricyde2019.05705>
- Sami, S., & Miall, R. C. (2013). Graph network analysis of immediate motor-learning induced changes in resting state BOLD. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 539–547. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00166>
- Sami, Saber, Robertson, E. M., & Chris Miall, R. (2014). The time course of task-specific memory consolidation effects in resting state networks. *Journal of Neuroscience*, 34(11), 3982–3992. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4341-13.2014>
- Sangster, J., Shores, E. A., Watt, S., & North, K. N. (2011). The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychology*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1080/09297041003761993>
- Sanjeevan, T., Cardy, R. E., & Anagnostou, E. (2020). Procedural Sequence Learning in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, 11(October). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.560064>
- Sanjeevan, T., Hammill, C., Brian, J., Crosbie, J., Schachar, R., Kelley, E., Liu, X., Nicolson, R., Iaboni, A., Day Fragiadakis, S., Ristic, L., Lerch, J. P., & Anagnostou, E. (2020). Exploring the Neural Structures Underlying the Procedural Memory Network as Predictors of Language Ability in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14(December), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.587019>
- Schacter, D. L., Cooper, L. A., & Valdiserri, M. (1992). Implicit and explicit memory for novel visual objects in older and younger adults. *Psychology and Aging*, 7(2), 299–308. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.7.2.299>
- Schapiro, M. B., Murphy, D. G., Hagerman, R. J., Azari, N. P., Alexander, G. E., Mizejeski, C. M., Hinton, V. J., Horwitz, B., Haxby, J. V., & Kumar, A. (1995). Adult fragile X syndrome: neuropsychology, brain anatomy, and metabolism. *American Journal of Medical Genetics*, 60(6), 480–493. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320600603>
- Schendan, H. E., Searl, M. M., Melrose, R. J., & Stern, C. E. (2003). An fMRI Study of the Role of the Medial Temporal Lobe in Implicit and Explicit Sequence Learning. *Neuron*, 37(6), 1013–1025. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00123-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00123-5)
- Schlerf, J. E., Xu, J., Klemfuss, N. M., Griffiths, T. L., & Ivry, R. B. (2013). Individuals with cerebellar degeneration show similar adaptation deficits with large and small visuomotor

- errors. In *Journal of Neurophysiology* (Vol. 109, Issue 4, pp. 1164–1173). <https://doi.org/10.1152/jn.00654.2011>
- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *16*(3), 367–378. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>
- Schreiber, J. E., Palmer, S. L., Conklin, H. M., Mabbott, D. J., Swain, M. A., Bonner, M. J., Chapieski, M. L., Huang, L., Zhang, H., & Gajjar, A. (2017). Posterior fossa syndrome and long-term neuropsychological outcomes among children treated for medulloblastoma on a multi-institutional, prospective study. *Neuro-Oncology*, *19*(12), 1673–1682. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox135>
- Schrimsher, G. W., Billingsley, R. L., Slopis, J. M., & Moore, B. D. 3rd. (2003). Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type-1. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *120A*(3), 326–330. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20048>
- Schwarb, H., & Schumacher, E. (2012). Generalized lessons about sequence learning from the study of the serial reaction time task. *Advances in Cognitive Psychology*, *8*(2), 165–178. <https://doi.org/10.5709/acp-0113-1>
- Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S. G., Ugurbil, K., Willingham, D., & Ashe, J. (2005). Neural correlates of encoding and expression in implicit sequence learning. *Experimental Brain Research*, *165*(1), 114–124. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2284-z>
- Sekeres, M. J., Riggs, L., Decker, A., de Medeiros, C. B., Bacopulos, A., Skocic, J., Szulc-Lerch, K., Bouffet, E., Levine, B., Grady, C. L., Mabbott, D. J., Josselyn, S. A., & Frankland, P. W. (2018). Impaired recent, but preserved remote, autobiographical memory in pediatric brain tumor patients. *Journal of Neuroscience*, *38*(38), 8251–8261. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1056-18.2018>
- Seok, J. W., & Cheong, C. (2020). Functional dissociation of hippocampal subregions corresponding to memory types and stages. *Journal of Physiological Anthropology*, *39*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s40101-020-00225-x>
- Seravalli, E., Bosman, M., Lassen-Ramshad, Y., Vestergaard, A., Oldenburger, F., Visser, J., Koutsouveli, E., Paraskevopoulou, C., Horan, G., Ajithkumar, T., Timmermann, B., Fuentes, C. S., Whitfield, G., Marchant, T., Padovani, L., Garnier, E., Gandola, L., Meroni, S., Hoeben, B. A. W., ... Janssens, G. O. (2018). Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: analysis on behalf of the SIOP-E-BTG (radiotherapy working group)\*. *Acta Oncologica*, *57*(9), 1240–1249. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1465588>
- Shadmehr, R., & Mussa-ivaldi, F. A. (1994). Adaptive Task of Dynamics during Learning of a Motor. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *14*(5), 3208–3224.
- Shadmehr, R., Smith, M. A., & Krakauer, J. W. (2010). Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annual Review of Neuroscience*, *33*, 89–108. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153135>
- Shanks, D. R., & Johnstone, T. (1998). Implicit knowledge in sequential learning tasks. In *Handbook of implicit learning*. (pp. 533–572). Sage Publications, Inc.
- Shilyansky, C, Lee, Y. S., & Silva, A. J. (2010). Molecular and cellular mechanisms of learning disabilities: a focus on NF1. *Annual Review of Neuroscience*, *33*, 221–243. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153215>

- Shilyansky, Carrie, Karlsgodt, K. H., Cummings, D. M., Sidiropoulou, K., Hardt, M., James, A. S., Ehninger, D., Bearden, C. E., Poirazi, P., Jentsch, J. D., Cannon, T. D., Levine, M. S., & Silva, A. J. (2010). Neurofibromin regulates corticostriatal inhibitory networks during working memory performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(29), 13141–13146. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004829107>
- Sigmundsson, H., Whiting, H. T., & Ingvaldsen, R. P. (1999). 'Putting your foot in it!' A window into clumsy behaviour. *Behavioural Brain Research*, *102*(1–2), 129–136. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00009-1](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00009-1)
- Smits-Engelsman, B. C. M., Jelsma, L. D., Ferguson, G. D., & Geuze, R. H. (2015). Motor learning: An analysis of 100 trials of a ski slalom game in children with and without developmental coordination disorder. *PLoS ONE*, *10*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140470>
- Smoll, N. R., & Drummond, K. J. (2012). The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *19*(11), 1541–1544. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.04.009>
- Soelva, V., Hernáiz Driever, P., Abbushi, A., Rueckriegel, S., Bruhn, H., Eisner, W., & Thomale, U. W. (2013). Fronto-cerebellar fiber tractography in pediatric patients following posterior fossa tumor surgery. *Child's Nervous System*, *29*(4), 597–607. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1973-8>
- Soppelsa, R. (2016). *Mabc-2 Batterie D'Evaluation Du Mouvement Chez L'Enfant -Seconde Edition*.
- Spencer, R. M. C., & Ivry, R. B. (2009). Sequence Learning is Preserved in Individuals with Cerebellar Degeneration when the Movements are Directly Cued. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(7), 1302–1310. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21102>
- Spiegler, B. J., Bouffet, E., Greenberg, M. L., Rutka, J. T., & Mabbott, D. J. (2004). Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *Journal of Clinical Oncology*, *22*(4), 706–713. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.186>
- Squire, Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The Structure and Organization of Memory. *Annual Review of Psychology*, *44*(1), 453–495. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.002321>
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, *82*(3), 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- Stark-Inbar, A., Raza, M., Taylor, J. A., & Ivry, R. B. (2017). Individual differences in implicit motor learning: Task specificity in sensorimotor adaptation and sequence learning. *Journal of Neurophysiology*, *117*(1), 412–428. <https://doi.org/10.1152/jn.01141.2015>
- Stein, H. (2021). Why Does the Neocortex Need the Cerebellum for Working Memory? *The Journal of Neuroscience*, *41*(30), 6368–6370. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0701-21.2021>
- Steinlin, M., Imfeld, S., Zulauf, P., Boltshauser, E., Lövblad, K. O., Lüthy, A. R., Perrig, W., & Kaufmann, F. (2003). Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood. *Brain*, *126*(9), 1998–2008. <https://doi.org/10.1093/brain/awg195>



- Stephenson-Jones, M., Ericsson, J., Robertson, B., & Grillner, S. (2012). Evolution of the basal ganglia: Dual-output pathways conserved throughout vertebrate phylogeny. *The Journal of Comparative Neurology*, *520*(13), 2957–2973. <https://doi.org/10.1002/cne.23087>
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, *44*(2), 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>
- Stoodley, C., Valera, E., & Schmahmann, J. (2012). Functional topography of the cerebellum for cognitive and motor tasks. *Neuron*, *59*(2), 1560–1570. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>
- Strick, M., van Baaren, R. B., Holland, R. W., & van Knippenberg, A. (2009). Humor in advertisements enhances product liking by mere association. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, *15*(1), 35–45. <https://doi.org/10.1037/a0014812>
- Szentes, A., Erős, N., Kekecs, Z., Jakab, Z., Török, S., Schuler, D., Hauser, P., & Garami, M. (2018). Cognitive deficits and psychopathological symptoms among children with medulloblastoma. *European Journal of Cancer Care*, *27*(6), e12912. <https://doi.org/10.1111/ecc.12912>
- Tabash, M. A. (2019). Characteristics, survival and incidence rates and trends of pilocytic astrocytoma in children in the United States; SEER-based analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, *400*(November 2018), 148–152. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.03.028>
- Tallet, J., Albaret, J.-M., & Barral, J. (2013). Developmental changes in lateralized inhibition of symmetric movements in children with and without Developmental Coordination Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *34*(9), 2523–2532. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.020>
- Tamburrini, G., Frassanito, P., Chieffo, D., Massimi, L., Caldarelli, M., & Di Rocco, C. (2015). Cerebellar mutism. *Child's Nervous System*, *31*(10), 1841–1851. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2803-6>
- Taylor, J. A., Klempfuss, N. M., & Ivry, R. B. (2010). An explicit strategy prevails when the cerebellum fails to compute movement errors. *Cerebellum*, *9*(4), 580–586. <https://doi.org/10.1007/s12311-010-0201-x>
- Taylor, J. A., Krakauer, J. W., & Ivry, R. B. (2014). Explicit and implicit contributions to learning in a sensorimotor adaptation task. *Journal of Neuroscience*, *34*(8), 3023–3032. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3619-13.2014>
- Taylor, O. A., Hockenberry, M. J., McCarthy, K., Gundy, P., Montgomery, D., Ross, A., Scheurer, M. E., Moore, I. M., & Author, C. (2015). Evaluation of Biomarkers of Oxidative Stress and Apoptosis in Patients with Severe Methotrexate Neurotoxicity: A Case Series Southern Arizona VA Health Care System Tucson, Arizona HHS Public Access. *J Pediatr Oncol Nurs*, *32*(5), 320–325. <https://doi.org/10.1177/1043454214563409>
- The jamovi project.* (jamovi (Version 1.6) [Computer Software]). (2021).
- Thomas, K. M., Hunt, R. H., Vizueta, N., Sommer, T., Durston, S., Yang, Y., & Worden, M. S. (2004). Evidence of Developmental Differences in Implicit Sequence Learning: An fMRI Study of Children and Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(8), 1339–1351. <https://doi.org/10.1162/0898929042304688>
- Thomas, K. M., & Nelson, C. A. (2001). Serial Reaction Time Learning in Preschool- and

- School-Age Children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 79(4), 364–387. <https://doi.org/10.1006/jecp.2000.2613>
- Tomblin, J. Bruce, Mainela-Arnold, E., & Zhang, X. (2007). Procedural Learning in Adolescents With and Without Specific Language Impairment. *Language Learning and Development*, 3(4), 269–293. <https://doi.org/10.1080/15475440701377477>
- Tomblin, J B, Records, N. L., Buckwalter, P., Zhang, X., Smith, E., & O'Brien, M. (1997). Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research : JSLHR*, 40(6), 1245–1260. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1245>
- Tomson, S. N., Schreiner, M., Narayan, M., Rosser, T., Enrique, N., Alcino, J., Allen, G. I., Bookheimer, S. Y., Bearden, C. E., Sciences, B., Behavior, H., Program, N., & Angeles, H. L. (2016). *HHS Public Access*. 36(11), 4566–4581. <https://doi.org/10.1002/hbm.22937>.Resting
- Torres Nupan, M. M., Velez Van Meerbeke, A., López Cabra, C. A., & Herrera Gomez, P. M. (2017). Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Frontiers in Pediatrics*, 5, 227. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00227>
- Torres, V. A., Ashford, J. M., Wright, E., Xu, J., Zhang, H., Merchant, T. E., & Conklin, H. M. (2021). The impact of socioeconomic status (SES) on cognitive outcomes following radiotherapy for pediatric brain tumors: a prospective, longitudinal trial. *Neuro-Oncology*, 23(February), 1173–1182. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab018>
- Torriero, S., Oliveri, M., Koch, G., Gerfo, E. Lo, Salerno, S., Petrosini, L., & Caltagirone, C. (2007). Cortical networks of procedural learning: Evidence from cerebellar damage. *Neuropsychologia*, 45(6), 1208–1214. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.007>
- Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R. D., Subramony, S. H., Wessel, K., Bryer, A., Diener, H. C., Massaquoi, S., Gomez, C. M., Coutinho, P., Hamida, M. B., Campanella, G., Filla, A., Schut, L., Timann, D., Honnorat, J., Nighoghossian, N., & Manyam, B. (1997). International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 145(2), 205–211. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)00231-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00231-6)
- Tsai, P. F., Yang, C. C., Chuang, C. C., Huang, T. Y., Wu, Y. M., Pai, P. C., Tseng, C. K., Wu, T. H., Shen, Y. L., & Lin, S. Y. (2015). Hippocampal dosimetry correlates with the change in neurocognitive function after hippocampal sparing during whole brain radiotherapy: A prospective study. *Radiation Oncology*, 10(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0562-x>
- Tseng, Y. W., Diedrichsen, J., Krakauer, J. W., Shadmehr, R., & Bastian, A. J. (2007). Sensory prediction errors drive cerebellum-dependent adaptation of reaching. *Journal of Neurophysiology*, 98(1), 54–62. <https://doi.org/10.1152/jn.00266.2007>
- Tzvi, E., Koeth, F., Karabanov, A. N., Siebner, H. R., & Krämer, U. M. (2020). Cerebellar - Premotor cortex interactions underlying visuomotor adaptation. *NeuroImage*, 220, 117142. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117142>
- Tzvi, E., Loens, S., & Donchin, O. (2021). Mini-review: The Role of the Cerebellum in Visuomotor Adaptation. *Cerebellum*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01281-4>
- Ulasoglu-Yildiz, C., & Gurvit, H. (2020). Implicit contextual learning in spinocerebellar ataxia.

- In *Neuropsychology* (Vol. 34, Issue 5, pp. 511–523). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/neu0000614>
- Ullman, M. T. (2004). Contributions of memory circuits to language: The declarative/procedural model. *Cognition*, 92(1–2), 231–270. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.008>
- Ullman, M. T., & Pierpont, E. I. (2005). Specific language impairment is not specific to language: the procedural deficit hypothesis. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 41(3), 399–433. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70276-4](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70276-4)
- Upadhyaya, M., Huson, S. M., Davies, M., Thomas, N., Chuzhanova, N., Giovannini, S., Evans, D. G., Howard, E., Kerr, B., Griffiths, S., Consoli, C., Side, L., Adams, D., Pierpont, M., Hachen, R., Barnicoat, A., Li, H., Wallace, P., Van Biervliet, J. P., ... Messiaen, L. (2007). An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *American Journal of Human Genetics*, 80(1), 140–151. <https://doi.org/10.1086/510781>
- Vakil, E., & Herishanu-Naaman, S. (1998). Declarative and procedural learning in Parkinson's disease patients having tremor or bradykinesia as the predominant symptom. *Cortex*, 34(4), 611–620. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70518-5](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70518-5)
- Vakil, E., Kahan, S., Huberman, M., & Osimani, A. (2000). Motor and non-motor sequence learning in patients with basal ganglia lesions: the case of serial reaction time (SRT). *Neuropsychologia*, 38(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00058-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00058-5)
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., & Kerckhofs, E. (2009). Does implicit learning in non-demented Parkinson's disease depend on the level of cognitive functioning? *Brain and Cognition*, 69(1), 194–199. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.07.005>
- Vaquero, E., Gómez, C. M., Quintero, E. A., González-Rosa, J. J., & Márquez, J. (2008). Differential prefrontal-like deficit in children after cerebellar astrocytoma and medulloblastoma tumor. *Behavioral and Brain Functions*, 4, 1–16. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-18>
- Veale, J. F. (2014). Edinburgh Handedness Inventory – Short Form: A revised version based on confirmatory factor analysis. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 19(2), 164–177. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2013.783045>
- Verkerk, A. J., Pieretti, M., Sutcliffe, J. S., Fu, Y. H., Kuhl, D. P., Pizzuti, A., Reiner, O., Richards, S., Victoria, M. F., & Zhang, F. P. (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*, 65(5), 905–914. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90397-h](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90397-h)
- Verstappen, C. C. P., Heimans, J. J., Hoekman, K., & Postma, T. J. (2003). Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Patients with Cancer. *Drugs*, 63(15), 1549–1563. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363150-00003>
- Vicari, S., Finzi, A., Menghini, D., Marotta, L., Baldi, S., & Petrosini, L. (2005). Do children with developmental dyslexia have an implicit learning deficit? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(10), 1392–1397. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.061093>
- Vicari, Stefano, Bellucci, S., & Carlesimo, G. A. (2001). Procedural learning deficit in children

- with Williams syndrome. *Neuropsychologia*, 39(7), 665–677. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00012-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00012-4)
- Vicari, Stefano, Verucci, L., & Carlesimo, G. A. (2007). Implicit memory is independent from IQ and age but not from etiology: Evidence from Down and Williams syndromes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(12), 932–941. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2007.01003.x>
- Vinter, A., & Perruchet, P. (2000). Implicit learning in children is not related to age: Evidence from drawing behavior. *Child Development*, 71(5), 1223–1240. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00225>
- Violante, I. R., Patricio, M., Bernardino, I., Rebola, J., Abrunhosa, A. J., Ferreira, N., & Castelo-Branco, M. (2016). GABA deficiency in NF1. *Neurology*, 87(9), 897–904. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003044>
- Violante, I. R., Ribeiro, M. J., Cunha, G., Bernardino, I., Duarte, J. V., Ramos, F., Saraiva, J., Silva, E., & Castelo-Branco, M. (2012). Abnormal brain activation in Neurofibromatosis type 1: A link between visual processing and the default mode network. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038785>
- Violante, I. R., Ribeiro, M. J., Edden, R. A. E., Guimarães, P., Bernardino, I., Rebola, J., Cunha, G., Silva, E., & Castelo-Branco, M. (2013). GABA deficit in the visual cortex of patients with neurofibromatosis type 1: Genotype-phenotype correlations and functional impact. *Brain*, 136(3), 918–925. <https://doi.org/10.1093/brain/aws368>
- von Hoff, K., Kieffer, V., Habrand, J. L., Kalifa, C., Dellatolas, G., & Grill, J. (2008). Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. *BMC Cancer*, 8, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-15>
- Waldrop, S. M., Davis, P. C., Padgett, C. A., Shapiro, M. B., & Morris, R. (1998). Treatment of brain tumors in children is associated with abnormal MR spectroscopic ratios in brain tissue remote from the tumor site. *American Journal of Neuroradiology*, 19(5), 963–970.
- Walsh, K. S., Wolters, P. L., Widemann, B. C., Castillo, A. del, Sady, M. D., Inker, T., Roderick, M. C., Martin, S., Toledo-Tamula, M. A., Struempfl, K., Paltin, I., Collier, V., Mullin, K., Fisher, M. J., & Packer, R. J. (2021). Impact of MEK Inhibitor Therapy on Neurocognitive Functioning in NF1. *Neurology Genetics*, 7(5), e616. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000616>
- Wang, P. Y., Kaufmann, W. E., Koth, C. W., Denckla, M. B., & Barker, P. B. (2000). Thalamic involvement in neurofibromatosis type 1: evaluation with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Annals of Neurology*, 47(4), 477–484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10762159>
- Warrier, R., Chauhan, A., Davluri, M., Tedesco, S. L., Nadell, J., & Craver, R. (2012). Cisplatin and cranial irradiation-related hearing loss in children. *Ochsner Journal*, 12(3), 191–196.
- Watt, S. E., Shores, A., & North, K. N. (2008). An examination of lexical and sublexical reading skills in children with neurofibromatosis type 1. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 14(5), 401–418. <https://doi.org/10.1080/09297040701595505>
- Wechsler, D. (2011). *Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes - 4ème Edition* - (ECPA).
- Wechsler, D. (2016). *WISC-V. Échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants-Cinquième édition*. (ECPA).

- Willingham, D. B., Salidis, J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Direct comparison of neural systems mediating conscious and unconscious skill learning. *Journal of Neurophysiology*, 88(3), 1451–1460. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.3.1451>
- Wilson, P. H., Maruff, P., & Lum, J. (2003). Procedural learning in children with developmental coordination disorder. *Human Movement Science*, 22(4–5), 515–526. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2003.09.007>
- Wilson, P. H., Ruddock, S., Smits-Engelsman, B., Polatajko, H., & Blank, R. (2013). Understanding performance deficits in developmental coordination disorder: A meta-analysis of recent research. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(3), 217–228. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04436.x>
- Wilson, P. H., Smits-Engelsman, B., Caeyenberghs, K., Steenbergen, B., Sugden, D., Clark, J., Mumford, N., & Blank, R. (2017). Cognitive and neuroimaging findings in developmental coordination disorder: new insights from a systematic review of recent research. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(11), 1117–1129. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13530>
- Witzmann, K., Raschke, F., & Troost, E. G. C. (2021). Review mr image changes of normal-appearing brain tissue after radiotherapy. *Cancers*, 13(7), 1–27. <https://doi.org/10.3390/cancers13071573>
- Wolfe, K. R., Hunter, G. R., Madan-Swain, A., Reddy, A. T., Baños, J., & Kana, R. K. (2012). Cardiorespiratory Fitness in Survivors of Pediatric Posterior Fossa Tumor. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 34(6), e222–e227. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3182661996>
- Wolfe, K. R., Madan-Swain, A., Hunter, G. R., Reddy, A. T., Baños, J., & Rajesh K. Kana. (2013). An fMRI Investigation of Working Memory and its Relationship with Cardiorespiratory Fitness in Pediatric Posterior Fossa Tumor Survivors who received Cranial Radiation Therapy. *Pediatr Blood Cancer.*, 60(4), 669–675. <https://doi.org/10.1002/pbc.24331>
- Wolpert, D. M., & Miall, R. C. (1996). Forward Models for Physiological Motor Control. *Neural Networks : The Official Journal of the International Neural Network Society*, 9(8), 1265–1279. [https://doi.org/10.1016/s0893-6080\(96\)00035-4](https://doi.org/10.1016/s0893-6080(96)00035-4)
- Wolpert, D. M., Miall, R. C., & Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 338–347. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(98\)01221-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01221-2)
- Wong, A. L., Marvel, C. L., Taylor, J. A., & Krakauer, J. W. (2019). Can patients with cerebellar disease switch learning mechanisms to reduce their adaptation deficits? *Brain*, 142(3), 662–673. <https://doi.org/10.1093/brain/awy334>
- Wu, T., Kansaku, K., & Hallett, M. (2004). How Self-Initiated Memorized Movements Become Automatic: A Functional MRI Study. *Journal of Neurophysiology*, 91(4), 1690–1698. <https://doi.org/10.1152/jn.01052.2003>
- Xia, M., Wang, J., & He, Y. (2013). BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics. *PLoS ONE*, 8(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068910>
- Yang, H., Long, X.-Y., Yang, Y., Yan, H., Zhu, C.-Z., Zhou, X.-P., Zang, Y.-F., & Gong, Q.-Y. (2007). Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *NeuroImage*, 36(1), 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.054>

- Yeole, U., Hegde, S., Gothwal, M., Prabhuraj, A. R., Somanna, S., Thennarasu, K., & Arimappamagan, A. (2021). What Happens after Therapy? Quality of Life and Neurocognitive Functions of Children with Malignant Posterior Fossa Tumors after Adjuvant Therapy. *Neurology India*, 69(5), 1293–1301. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.329599>
- Yoncheva, Y. N., Hardy, K. K., Lurie, D. J., Somandepalli, K., Yang, L., Vezina, G., Kadom, N., Packer, R. J., Milham, M. P., Castellanos, F. X., & Acosta, M. T. (2017). Computerized cognitive training for children with neurofibromatosis type 1: A pilot resting-state fMRI study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 266(June), 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.06.003>
- Yoo, H. J., Kim, H., Park, H. J., & Kim, D. (2016). *Neurocognitive Function and Health-Related Quality of Life in Pediatric Korean Survivors of Medulloblastoma*. 1726–1734.
- Yunoue, S., Tokuo, H., Fukunaga, K., Feng, L., Ozawa, T., Nishi, T., Kikuchi, A., Hattori, S., Kuratsu, J., Saya, H., & Araki, N. (2003). Neurofibromatosis type I tumor suppressor neurofibromin regulates neuronal differentiation via its GTPase-activating protein function toward Ras. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(29), 26958–26969. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209413200>
- Zhu, Y., Romero, M. I., Ghosh, P., Ye, Z., Charnay, P., Rushing, E. J., Marth, J. D., & Parada, L. F. (2001). Ablation of NF1 function in neurons induces abnormal development of cerebral cortex and reactive gliosis in the brain. *Genes & Development*, 15(7), 859–876. <https://doi.org/10.1101/gad.862101>
- Zimmerman, M., Wessel, M. J., Timmermann, J. E., Granström, S., Gerloff, C., Mautner, V. F., & Hummel, F. C. (2015). Impairment of Procedural Learning and Motor Intracortical Inhibition in Neurofibromatosis Type 1 Patients. *EBioMedicine*, 2(10), 1430–1437. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.036>
- Zou, Q.-H., Zhu, C.-Z., Yang, Y., Zuo, X.-N., Long, X.-Y., Cao, Q.-J., Wang, Y.-F., & Zang, Y.-F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *Journal of Neuroscience Methods*, 172(1), 137–141. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.012>
- Zureick, A. H., Evans, C. L., Niemierko, A., Grieco, J. A., Nichols, A. J., Fullerton, B. C., Hess, C. B., Goebel, C. P., Gallotto, S. L., Weyman, E. A., Gaudet, D. E., Nartowicz, J. A., Ebb, D. H., Jones, R. M., MacDonald, S. M., Tarbell, N. J., Yock, T. I., & Pulsifer, M. B. (2018). Left hippocampal dosimetry correlates with visual and verbal memory outcomes in survivors of pediatric brain tumors. *Cancer*, 124(10), 2238–2245. <https://doi.org/10.1002/cncr.31143>
- Zwart, F. S., Vissers, C. T. W. M., Kessels, R. P. C., & Maes, J. H. R. (2019a). Procedural learning across the lifespan: A systematic review with implications for atypical development. *Journal of Neuropsychology*, 13(2), 149–182. <https://doi.org/10.1111/jnp.12139>
- Zwart, F. S., Vissers, C. T. W. M., Kessels, R. P. C., & Maes, J. H. R. (2019b). Procedural learning across the lifespan: A systematic review with implications for atypical development. *Journal of Neuropsychology*, 13(2), 149–182. <https://doi.org/10.1111/jnp.12139>
- Zwicker, J. G., Missiuna, C., & Boyd, L. A. (2009). Neural correlates of developmental coordination disorder: a review of hypotheses. *Journal of Child Neurology*, 24(10), 1273–1281. <https://doi.org/10.1177/0883073809333537>

- Zwicker, J. G., Missiuna, C., Harris, S. R., & Boyd, L. A. (2010). Brain activation of children with developmental coordination disorder is different than peers. *Pediatrics*, *126*(3), e678-86. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0059>
- Zwicker, J. G., Missiuna, C., Harris, S. R., & Boyd, L. A. (2011). Brain activation associated with motor skill practice in children with developmental coordination disorder: an fMRI study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *29*(2), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.12.002>