

Université de Montréal

**Difficultés neurocognitives et fonctionnement cérébral chez
des survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë
pédiatrique**

par Aubrée Boulet-Craig

Département de psychologie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en Psychologie – Recherche et Intervention
option Neuropsychologie clinique

Janvier, 2019

© Aubrée Boulet-Craig, 2019

Résumé

La leucémie lymphoblastique aiguë est la forme la plus fréquente de cancer chez l'enfant. Aujourd'hui le taux de survie à ce cancer est très élevé, notamment en raison de l'efficacité des protocoles de traitement contemporains. Toutefois, malgré ce taux de survie élevé, plusieurs études soulignent la présence de troubles neurocognitifs, d'atteintes neuroanatomiques et de particularités neurofonctionnelles dans cette population, suite aux traitements. Ces atteintes peuvent affecter la qualité de vie ainsi que la réussite scolaire et professionnelle des survivants.

L'objectif de cette thèse était de préciser le profil neurocognitif et d'étudier le fonctionnement neuronal de survivants de la LLA pédiatrique. La thèse est composée de trois articles, soit une revue de littérature et deux articles empiriques.

Le premier article visait à recenser les difficultés neurocognitives et neuroanatomiques existantes chez les survivants de la LLA pédiatrique. Cette revue confirme que de nombreuses atteintes ont été identifiées dans cette population. Sur le plan neurocognitif, les atteintes les plus fréquemment rapportées sont des déficits des fonctions exécutives et attentionnelles. La mémoire à court terme s'avère être une fonction particulièrement touchée. Sur le plan neuroanatomique, la matière blanche cérébrale de la population survivante de LLA semble également être altérée. De plus, les atteintes paraissent persister plusieurs années après la fin des traitements. Dans certains cas, les atteintes peuvent même prendre de l'ampleur au fil des années post-diagnostic. Toutefois, peu d'études ont été menées chez des survivants à long terme d'âge adulte, soit plus d'une décennie après le diagnostic.

Dans notre second article, nous décrivons le profil neurocognitif d'une cohorte d'adolescents et d'adultes survivants de la LLA. Nos résultats suggèrent la présence fréquente

de difficultés au niveau de la mémoire à court terme/mémoire de travail, de la fluidité verbale phonologique, de la flexibilité cognitive et de la coordination visuo-motrice. Nous avons également validé une batterie d'évaluation neurocognitive brève auprès d'une sous-population de la cohorte initiale, composée uniquement d'adultes : la batterie DIVERGT. Nos résultats ont montré que la DIVERGT permettait de prédire avec précision le rendement intellectuel global, la performance en mathématiques et la performance en mémoire verbale. La batterie présentait une sensibilité et une spécificité acceptable, ainsi qu'une excellente valeur de prédiction négative, permettant de dépister les difficultés dans plusieurs domaines neurocognitifs. Ainsi, la batterie de dépistage pourrait facilement être utilisée dans le cadre des examens de routine chez les adultes survivants de la LLA et ainsi améliorer la qualité du suivi à long terme chez ces patients.

Enfin, comme les difficultés neurocognitives en mémoire à court terme/mémoire de travail sont fréquentes, nous avons utilisé la magnétoencéphalographie (MEG) afin d'étudier le fonctionnement neuronal sous-jacent à la mémoire à court terme visuelle (MCTv) dans cette population d'adultes survivants de la LLA. En comparant les données des survivants à celles d'un groupe contrôle, nous avons cherché à mettre en lumière toute différence dans l'activation cérébrale générée lors d'une tâche de MCTv dans notre population clinique. Nos résultats ont montré que la performance en MCTv était similaire entre les survivants de la LLA et le groupe contrôle. Toutefois, une activation cérébrale atypique a été observée dans plusieurs régions cérébrales. Les survivants de la LLA présentaient une activation accrue dans la région occipitale latérale et les gyri précentraux et post-centraux, des régions habituellement associées à la MCTv. Une augmentation a aussi été observée dans certaines régions moins impliquées dans la MCTv, soit les régions temporales supérieure et médiane ainsi que le gyrus supramarginal. Une sous-

activation de la région frontale inférieure a également été observée. Ces résultats pourraient suggérer l'existence de processus neuronaux compensatoires chez les survivants de la LLA. Ces processus leur permettraient d'obtenir une performance similaire à celle d'individus qui n'ont pas d'historique de traitement liés au cancer.

En dernier lieu, nous avons montré que les patrons d'activation étaient modulés par l'âge d'apparition de la maladie, un facteur de risque important pour le développement de difficultés neurocognitives. Effectivement, l'activité cérébrale était réduite dans plusieurs régions chez les individus plus jeunes au moment du diagnostic.

Ces résultats tendent à souligner l'importance d'étudier le fonctionnement neurocognitif et neuronal d'adultes survivants de la LLA, ainsi que les facteurs pouvant moduler leur efficacité.

Mots-clés : leucémie lymphoblastique aiguë, pédiatrique, survivants à long terme, neuropsychologie, neurocognitif, dépistage de déficits neurocognitifs, mémoire à court terme visuelle, magnétoencéphalographie, localisation de sources, activation cérébrale, processus neuronaux compensatoires.

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most prevalent cancer in children. Today, the survival rate of ALL is very high, mainly because of the efficiency of contemporary treatment protocols. However, several studies report neurocognitive deficits, neuroanatomical damage and neurofunctional particularities in that population. These deficits can affect quality of life as well as academic and professional achievement.

The aim of the present thesis was to study the neurocognitive profile and neuronal functioning of survivors of ALL. This thesis includes three articles, one review article and two empirical articles.

Our first article aimed at summarizing frequent neurocognitive difficulties and neuroanatomical damage present in ALL survivors. Our review shows that several deficits are seen in that population. Regarding cognition, executive difficulties are the most frequently reported. Amongst them, short-term memory is one of the most affected neurocognitive function. Regarding neuroanatomical damages, cerebral white matter integrity is frequently altered in that population. Moreover, these difficulties persist many years after the end of treatments. In some cases, the gravity of these deficits can even increase with passing years after diagnosis. Nevertheless, few studies have investigated long-term adult survivors, more than a decade after diagnosis.

Our second article first describes the neurocognitive profile of a cohort of adolescent and adult ALL survivors. Our results suggest a high incidence of deficits in working memory, phonological verbal fluency, cognitive flexibility and visuo-motor coordination. We also aimed at validating a brief neurocognitive screening procedure in a sub-population of the same cohort, composed uniquely of adult ALL survivors: the DIVERGT screening procedure. Our results

showed that the DIVERGT accurately predicted general intellectual functioning, mathematics and verbal memory. The procedure had acceptable sensitivity, specificity, and excellent negative predictive value (NPV) for the screening of difficulties in multiple neurocognitive domains. Therefore, the DIVERGT could easily be used during routine examination in adult ALL survivors and, improve the quality of cancer related long-term follow-up.

Because deficits in short-term memory/ working memory are frequent in ALL survivors, we investigated neural correlates of visual short-term memory (VSTM) in that population, using magnetoencephalography (MEG) as part of our third article. Comparing ALL survivors results with healthy subjects, we aimed at uncovering VSTM related brain activation anomalies in our clinical population. Our results showed that performance in VSTM was similar between controls and survivors. However, atypical brain activation was found in multiple brain regions in ALL survivors. They displayed an over activation of regions that are usually involved in VSTM: lateral occipital, precentral and postcentral gyri, as well as regions that are not usually involved in VSTM: superior and middle temporal region and supramarginal gyrus. A sub-activation of the inferior frontal region was also found. Our results suggest the existence of compensatory neural mechanisms in ALL survivors, allowing them to perform as healthy subjects.

Last, we showed that these patterns of activation were modulated by the age of onset, a well-known risk factor for the development of neurocognitive deficits. Activity was reduced in participants who were younger at the time of diagnosis. Altogether, these results highlight the importance of studying neurocognitive and neuronal functioning in ALL survivors, as well as the factors that can modulate their efficacy.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, pediatric, long-term survivors, neuropsychology, neurocognitive, screening for neurocognitive deficits, visual short-term memory, magnetoencephalography, source localization, brain activation, compensatory neural mechanisms.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iv
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations.....	xii
Remerciements.....	xv
Introduction générale.....	1
Contexte théorique.....	3
Chapitre 1 : Leucémie lymphoblastique aiguë.....	4
Étude de l'effet des traitements sur le cerveau chez l'animal.....	6
Atteintes neurocognitives.....	7
Atteintes neuroanatomiques.....	9
Particularités neurofonctionnelles.....	11
Facteurs contribuant au développement de séquelles chez les survivants.....	12
Chapitre 2 : Mémoire à court terme.....	14
Modèles de la mémoire à court terme.....	14
Mémoire à court terme visuelle.....	18
Corrélat neuronal de la MCTv.....	19
Chapitre 3 : Objectifs expérimentaux et hypothèses.....	22
Chapitre 4 : Article 1 - <i>Développement neurocognitif et cérébral des survivants à long terme de la leucémie lymphoblastique aiguë</i>	25
Chapitre 5 : Article 2 - <i>DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a PETALE study</i>	64
Chapitre 6: Article 3 - <i>Compensatory visual short-term memory activation patterns in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia</i>	92
Chapitre 7 : Conclusion générale.....	124
Résumé et intégration des résultats.....	124
Modèle des conséquences des traitements.....	137
Limites et critique des études.....	138

Échantillon	138
Méthodologie	140
Traitement des données.....	141
Perspectives de recherches futures et retombées cliniques.....	142
Conclusion	145
Bibliographie.....	147
Annexe 1	1

Liste des tableaux

Chapitre 2

Tableau 1 : Corrélats neuronaux de la MCTv

Article 2

Tableau 1 : Participants' characteristics

Tableau 2: Mean results of the DIVERGT tasks (in scaled scores)

Article 3

Tableau 1 : Participants' characteristics.

Tableau 2 : Mean estimates of capacity (K), for each group and memory load.

Tableau 3 : Between groups activation differences by regions.

Liste des figures

Introduction générale

Figure 1 : Amélioration du taux de survie avec l'introduction des traitements dirigés au SNC.

Figure 2 : Modèle explicatif des conséquences des traitements.

Figure 3 : Modèle de la mémoire de travail de Baddeley & Hitch (1978, 2000).

Figure 4 : Modèle unitaire de la mémoire de Cowan (1999).

Figure 5 : Modèle de Engle (Adapté de Engle et Kane, 2004).

Article 2

Figure 1 : Study Flowchart

Figure 2 : Occurrences of deficits (scores below 1.5 SD)

Figure 3 : Association between the mean DIVERGT score and 2A WAIS-IV GAI, and 2B WIAT-III Math Problem Solving

Figure 4 : Differences between performance groups on follow-up neuropsychological measures

Article 3

Figure 1 : Sequence of events in each trial of the VSTM task.

Figure 2 : Mean Load-related difference (Load 3 minus Load 1) in cerebral activation during VSTM retention (400-1400ms) for each group.

Figure 3 : Brain regions for which differences of activation between groups were found. ALL survivors had a larger load-related response during VSTM retention compared with controls in

all regions presented, except for the one found in left-inferior frontal cortex, for which controls had a higher activation.

Figure 4 : Association between age at diagnosis and supramarginal activity in ALL survivors.

Conclusion générale

Figure 1 : Bases structurelles et cellulaires de la neurotoxicité induite par les traitements contre le cancer (Adapté de Karschnia, Parsons & Dietrich, 2019).

Liste des abréviations

ADHD : *attention deficit hyperactivity disorder*

ALL : *Acute lymphoblastic leukemia*

ANOVA: *Analysis of variance*

CNS : *Central nervous system*

CRT : *Cranial radiation therapy*

CRUNCH: *Compensation-related utilization of neural circuits hypothesis*

CVLT-II : *California Verbal Learning Test – 2nd edition*

D-KEFS : *Delis-Kaplan Executive Function System*

ECG : *Electrocardiogram*

EEG : *Électroencéphalographie*

EOG : *Electrooculogram*

ERF : *Event-related magnetic field*

FA : *anisotropie fractionnelle*

FLI : *faisceau longitudinal inférieur*

FLS : *faisceau longitudinal supérieur*

GAI : *General Ability Index*

HD MTX : *high-dose methotrexate*

IRM : *Imagerie par résonance magnétique*

IT MTX : *intravenous methotrexate*

IV MTX : *intrathecal methotrexate*

K : *K de Cowan*

LLA : *Leucémie lymphoblastique aiguë*

MCT : *Mémoire à court terme*

MCTv : *Mémoire à court terme visuelle*

MEG : *Magnétoencéphalographie*

MANOVA : *Multivariate analysis of variance*

MN : *Minimum-norm*

Ms : *Milisecond*

NPV : *Negative predictive value*

PASA : *Posterior-anterior shift in aging*
PPV : *Positive predictive value*
PRI : *Perceptual Reasoning Index*
PSI : *Processing Speed Index*
ReHo : *regional homogeneity*
SNC : *Système nerveux central*
SPCM : *Sustained Posterior Contralateral Magnetic Field*
SPCN : *Sustained Posterior Contralateral Negativity*
SSP : *Signal-space projection*
VCI : *Verbal Comprehension Index*
VSTM : *Visual short-term memory*
WAIS-IV : *Wechsler Adult Intelligence Scale – 4th edition*
WASI : *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*
WIAT-III : *Wechsler Individual Achievement Test – 3rd edition*
WMS-IV : *Wechsler Memory Scale – 4th edition*

*« Success is no accident. It is hard work, perseverance,
learning, studying, sacrifice and most of all, love of
what you are doing or learning to do »*

- Pelé

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier ma directrice de thèse, Sarah Lippé, qui m'a guidé tout au long de ces années d'études. Merci d'avoir cru en mon potentiel et de m'avoir fait confiance, d'abord en tant qu'étudiante à la maîtrise, puis de m'avoir donné l'honneur de poursuivre au doctorat dans votre laboratoire. J'ai acquis tellement de nouvelles connaissances grâce à votre savoir! Un immense merci pour votre disponibilité, vos bons conseils et vos paroles encourageantes lors des défis rencontrés pendant mes années d'études aux cycles supérieurs. Je garderai d'excellents souvenirs de mes années passées au laboratoire NED.

J'aimerais aussi remercier mes superviseurs cliniques, lors des stages à la CUP, qui m'ont transmis leurs connaissances et leur passion de la neuropsychologie clinique. C'est une chance d'avoir accès à une formation clinique d'une si grande qualité! Je voudrais remercier tout particulièrement Chantal Mailloux, qui m'a offert l'opportunité de réaliser mon premier internat majeur à la clinique d'hémato-oncologie du CHU Sainte-Justine, un milieu clinique dans lequel je désirais travailler depuis le début de mes études supérieures. Ses précieux conseils m'ont permis de mettre en pratique de façon judicieuse les connaissances que j'ai acquises en recherche afin de venir en aide aux jeunes en traitement ou en rémission d'un cancer pédiatrique.

Un immense merci à toute l'équipe du projet de recherche PETALE. Un merci particulier à Laurence Bertout pour son efficacité légendaire, pour le recrutement des patients, pour son aide pour le recrutement des contrôles et pour toujours avoir les réponses à mes questions sur les participants. Laurence, ce fût une réelle chance d'avoir une personne comme toi sur le projet PETALE et j'en suis extrêmement reconnaissante.

Je voudrais également remercier mes collègues de laboratoire ainsi que mes collègues de la cohorte de R/I 2014. J'ai beaucoup apprécié nos discussions. Il est vraiment agréable de pouvoir parler à des gens qui vivent la même chose que nous, pour échanger sur différents sujets et ventiler un peu! Un merci particulier à Fanny et Marianne pour nos hilarités et nos agréables soirées. Outre mes connaissances en neuropsychologie, ce doctorat m'aura apporté deux merveilleuses et précieuses amies!

Merci à mon conjoint qui a vécu toute cette aventure avec moi. Merci d'être mon confident, mon meilleur ami et mon amour dans une même personne! Tu as toujours trouvé les mots juste pour me remonter le moral. Merci de m'offrir ce soutien émotionnel inégalé et de croire en moi. Je tiens également à te remercier d'avoir été mon public pour toutes mes répétitions de présentations orales, même si la neuropsychologie est assez éloignée de ton domaine d'intérêt et d'expertise!

Merci à ma famille : mon frère, ma belle-sœur et mes parents pour être de si merveilleuses personnes! Je tiens à faire une mention spéciale de ma reconnaissance envers mes incroyables parents qui m'ont soutenu tout au long de mes études et dans toutes les étapes de ma vie jusqu'à ce jour. Mes parents ont su m'encourager dans une étape particulièrement difficile, au secondaire. Ils m'ont ensuite appuyée lorsque j'ai décidé que je voulais devenir psychologue (puis, neuropsychologue). Merci de m'avoir soutenu au CÉGEP et pendant mon baccalauréat (...et pendant ma maîtrise!), dans ces moments difficiles où je ne pensais pas y arriver et où cette montagne semblait parfois trop haute à gravir. Vous avez toujours eu confiance en moi et avez cru en mes capacités à me rendre où je suis présentement. J'aimerais donc vous dédier cette thèse, point culminant de ces 10 années d'université. Sans votre support constant et précieux, sachez qu'il m'aurait été très difficile d'atteindre cet objectif. Merci, merci!

À ma nièce et mes belles-filles adorées, Anabelle, Marytsa, Lyanna et Taïna, merci pour ces beaux moments ensemble! Si un jour, vous avez l'ambition de poursuivre de longues études, sachez que je serai toujours là pour vous épauler, vous encourager et vous dire que c'est faisable (et même la majorité du temps, agréable)!

Je voudrais également remercier les assistants de recherche qui ont contribué à la collecte et à l'entrée des données : Marianne Beaulieu, Rosalie Bernèche, Sonia Dargan, Brian Lafrenière, Julie Laniel, Camille Léonard et Evelyne Wassef. Sans ces étapes primordiales (et parfois un peu ennuyeuses!), cette thèse n'aurait pas pu voir le jour.

En dernier lieu, merci aux participants sans qui cette thèse n'aurait pas pu être réalisée!

Introduction générale

La leucémie aiguë lymphoblastique (LLA) est le cancer le plus fréquent dans la population pédiatrique (Kaatsch, 2010). Au milieu des années 50, seulement une proportion d'environ 5% des enfants diagnostiqués d'une LLA survivait au moins cinq ans après le diagnostic. Aujourd'hui, grâce aux traitements actuels, plus de 80 % des enfants survivent au-delà de cinq années après la maladie (Cheung & Krull, 2015). Les traitements contemporains contre la LLA ciblent le système nerveux central (SNC) : ils traversent la barrière hémato-encéphalique et préviennent les rechutes attribuables aux cellules leucémiques localisées dans le SNC (Inaba, Greaves & Mullighan, 2011). Toutefois, plusieurs études démontrent que les individus ayant été traités avec les protocoles contemporains conservent des séquelles neurocognitives qui font significativement obstacle à leur qualité de vie, ainsi qu'à leur réussite académique et professionnelle (Kunin-Batson, Kadan-Lottick & Neglia, 2014; Harshman et al., 2012). De nombreuses fonctions neurocognitives peuvent être atteintes, entre autres la mémoire à court terme, l'attention, la vitesse de traitement de l'information, la lecture et les mathématiques (Buizer, de Sonnevile & Veerman, 2009; Campbell et al., 2007; Conklin et al., 2012; Harshman et al., 2012; Kaemingk, Carey, Moore, Herzer & Hutter, 2004; Krull et al., 2013a).

Même si les traitements ont été administrés très tôt dans la vie de l'enfant, des déficits neurocognitifs peuvent se manifester de nombreuses années plus tard (Cheung & Krull, 2015). À ce jour, peu de chercheurs ont étudié des cohortes adultes, survivants à très long terme de LLA. Par voie de conséquence, les connaissances concernant le fonctionnement neurocognitif plus d'une décennie après le diagnostic demeurent incomplètes. Dans la majorité des cas, le suivi médical des adultes survivants de LLA pédiatrique est insuffisant. Ceux-ci ne reçoivent que des soins médicaux généraux (Nathan et al., 2009). Bien que plusieurs études aient

répertorié les atteintes neuroanatomiques rencontrées dans cette population, peu d'études se sont intéressées spécifiquement au fonctionnement neuronal des adultes survivants de la LLA.

Notre recherche vise donc à étudier le fonctionnement neurocognitif et neuronal de survivants à long terme de la leucémie, plus d'une décennie après le diagnostic. Comme la mémoire à court terme (MCT) est un des principaux déficits retrouvés dans cette population, nous nous sommes particulièrement intéressés à cette fonction. Cette recherche s'inscrit dans le cadre du projet multidisciplinaire PETALE (Marcoux et al., 2017), qui a comme objectif général de répertorier les facteurs pouvant avoir un impact sur le développement de certaines complications médicales observées chez les survivants de la LLA.

Ce manuscrit est organisé en trois grandes sections. Le contexte théorique, qui constitue la première partie du document, présente les connaissances actuelles sur la leucémie lymphoblastique aiguë et sur la mémoire à court terme visuelle (MCTv). Dans la deuxième partie, les paradigmes expérimentaux sont présentés à travers trois articles portant respectivement sur les principaux déficits neurocognitifs et neuroanatomiques rencontrés chez les survivants de LLA, sur l'utilisation d'une batterie de dépistage pour mesurer le fonctionnement neurocognitif dans cette population et sur l'étude de l'activation cérébrale sous-jacente à la MCTv des survivants de LLA. En dernière partie, nous nous livrerons à une discussion générale du sujet et présenterons quelques perspectives de recherches futures.

Contexte théorique

Chapitre 1 : Leucémie lymphoblastique aiguë

Dans cette section, nous présenterons uniquement un résumé des caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et neuroanatomiques et neurofonctionnelles retrouvées chez les survivants de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), puisqu'elles seront décrites en détail dans le premier article.

La LLA représente 26,8 % de tous les cancers pédiatriques diagnostiqués à travers le monde (Kaatsch, 2010). Dans cette forme de cancer, les cellules souches lymphoïdes présentes dans le sang se développent de façon anormale et deviennent des cellules blastiques, plutôt que des cellules sanguines matures (lymphocytes). Elles transitent par le système circulatoire, envahissent plusieurs systèmes d'organes et les empêchent de fonctionner adéquatement (Lofstad, Reinfjell, Hestad & Diseth, 2009). L'incidence de la LLA est plus élevée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans (Harshman et al., 2012).

À compter de la deuxième moitié du 20^e siècle, l'introduction de la radiation crânienne pour traiter la LLA pédiatrique a fortement contribué à augmenter le taux de survie des personnes atteintes (Figure 1) (Pui & Evans, 2006). Toutefois, il a ensuite été démontré que l'utilisation de la radiation crânienne était neurotoxique et contribuait à l'apparition de séquelles neurocognitives (Lofstad et al., 2009). Ainsi, de nos jours, la radiation crânienne n'est utilisée que dans des cas très précis, par exemple s'il y a une atteinte du système nerveux central (SNC) ou en cas de risque très élevé de rechute (pour plus de détails sur l'effet des traitements, le lecteur peut se référer au chapitre 4, section « traitements »). Les protocoles contemporains privilégient la chimiothérapie administrée au SNC (haute dose de méthotrexate) et des traitements de chimiothérapie par voie intraveineuse et intrathécale (Krull et al., 2013a; Pui &

Evans, 2008). Les agents de chimiothérapie administrés comprennent notamment le méthotrexate (MTX) et certains corticostéroïdes, tels que le dexaméthasone et le prednisone (Cheung & Krull, 2015; Buizer, de Sonnevile & Veerman, 2009). Les doses de chimiothérapie et l'administration de radiation crânienne dépendent, entre autres, du risque de rechute (Janzen & Spiegler, 2008).

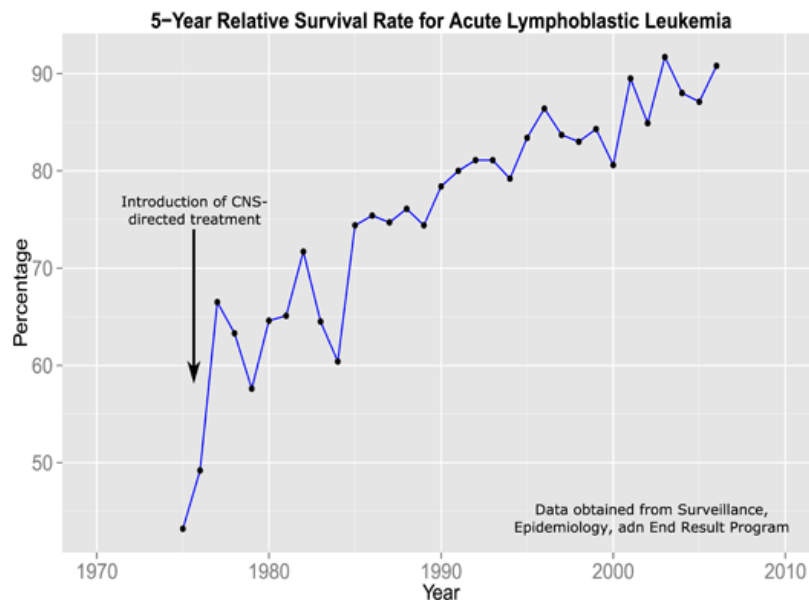


Figure 1. Amélioration du taux de survie avec l'introduction des traitements dirigés au SNC (en ligne, SickKids, <http://www.sickkids.ca/Research/QOL/about/index.html>)

Bien que ces traitements aient permis une hausse considérable du taux de survie, de nombreuses études ont montré qu'ils peuvent engendrer des effets néfastes affectant la vie quotidienne des survivants, et ce, même plusieurs années après la fin des traitements (Cheung & Krull, 2015; Krull et al., 2013; Kannelopoulos et al., 2016). Des problèmes cardiaques, pulmonaires, endocriniens, osseux ainsi que des troubles d'ordre neurocognitif ont été identifiés comme pouvant survenir dans les populations ayant été traitées (Hudson et al., 2013). Dans cette

recherche, nous nous concentrerons sur les troubles neurocognitifs chez une population d'adultes survivants de LLA.

Étude de l'effet des traitements sur le cerveau chez l'animal

Les modèles animaux ont permis d'étudier de façon systématique les mécanismes physiologiques sous-jacents au développement de séquelles causées par les traitements contre le cancer. En effet, les animaux traités ne présentent pas la condition médicale préalable du cancer. Conséquemment, la possible influence du cancer sur l'apparition de séquelles s'en trouve éliminée, de même que la grande variabilité inter-sujets rencontrée chez les humains. Les études réalisées chez les rats et les souris ont donc permis de mieux comprendre comment le cerveau est affecté par les traitements. D'abord, certains agents de traitement peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique, et ainsi, s'accumuler dans le cerveau. Or, même à petites doses, ceux-ci pourraient avoir un effet sur le fonctionnement cérébral (Monje & Dietrich, 2012). Par exemple, certaines molécules administrées contre la LLA visent à inhiber le processus de division cellulaire, afin de ralentir la prolifération des cellules leucémiques (Monje & Dietrich, 2012). Toutefois, ces molécules pourraient également affecter la prolifération des neurones (Dietrich, Han, Yang, Mayer-Proschel & Noble, 2006; Seigers et al., 2008; Seigers et al., 2009). D'ailleurs, il a été démontré que le méthotrexate, un agent couramment utilisé dans le traitement de la LLA pédiatrique, réduit la neurogénèse des cellules de l'hippocampe chez les rats (Seigers et al., 2008; Seigers et al., 2009). De plus, l'administration de certains traitements, incluant le méthotrexate, peut engendrer du stress oxydatif et de l'inflammation (Rajamani, Muthuvel, Senthilvelan & Sheeladevi, 2006; Uzar et al., 2006). Il a été démontré que ces mécanismes contribuent à l'apparition de dysfonctions

neurocognitives et de changements dans la structure de la myéline et dans la myélinisation des neurones (Briones & Woods, 2014). Les traitements contre la LLA peuvent également causer une réduction du flux sanguin cérébral, ce qui pourrait altérer le fonctionnement neuronal ou contribuer à l'apparition de difficultés neurocognitives (de Vos, Willemse, De Vries & Gietema, 2004; Seigers et al., 2010a). En dernier lieu, il a été démontré que les traitements contre la LLA portent atteinte à la matière blanche cérébrale (Han et al., 2008). L'administration de méthotrexate a d'ailleurs été associée à une dégénérescence de la myéline et à une nécrose de la matière blanche chez des rats (Seigers et al., 2009). De plus, les études animales ont permis de démontrer que les atteintes de la substance blanche peuvent apparaître graduellement. Un traitement de radiation crânienne a été administré à des rats et une réduction graduelle de la FA à différents temps de mesure après l'administration des traitements a été observée. La différence de FA entre le groupe de rats ayant reçu la radiation et le groupe contrôle était maximale au dernier temps de mesure, soit 48 semaines après l'administration des traitements (Wang, Qiu, Leung, Lau & Khong, 2009). Comme chez l'animal, les traitements administrés contre la LLA chez les enfants humains pourraient être susceptibles d'influencer l'apparition de diverses séquelles, soit des atteintes neurocognitives, neuroanatomiques et neurofonctionnelles.

Atteintes neurocognitives

Chez l'être humain, environ 50 % des survivants de cancer pédiatrique présentent au moins une faiblesse neurocognitive cliniquement significative (Hudson et al., 2013). Les domaines neurocognitifs atteints dans cette population sont variés. Les survivants de la LLA présenteraient par exemple des difficultés dans les habiletés intellectuelles, les fonctions exécutives, la lecture et les habiletés mathématiques, la mémoire et l'apprentissage, les habiletés visuospatiales et le fonctionnement psychomoteur (Campbell et al., 2007; Cheung & Krull,

2015; Conklin et al., 2012; Iyer, Balsamo, Bracken & Kadan-Lottick, 2015). Cependant, les déficits les plus communs sont d'ordre exécutif et attentionnel ; ainsi, l'attention, la mémoire à court terme et la mémoire de travail, la vitesse de traitement, la flexibilité cognitive et la fluidité verbale sont fréquemment atteints, autant chez les individus ayant reçu de la chimiothérapie uniquement que ceux ayant reçu un traitement combiné de chimiothérapie et de radiation crânienne (Krull et al., 2008; Buizer et al., 2005). Ces difficultés neurocognitives semblent être durables, c'est-à-dire qu'elles perdurent même des décennies après la fin des traitements (Ashford et al., 2010; Buizer et al., 2009; Campbell et al., 2007; Conklin et al., 2012; Krull et al., 2013; 2014; Lofstad et al., 2009; von der Weid et al., 2003). Certaines recherches ont même montré que le risque de présenter certains déficits peut augmenter en fonction des années passées depuis le diagnostic (Krull et al., 2013). Des explications plus complètes sur les atteintes neurocognitives causées par les traitements contre la LLA seront données dans le chapitre 4, section « difficultés neurocognitives ».

Plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement de difficultés neurocognitives à long terme dont l'âge au diagnostic, l'administration de radiation crânienne, le sexe et l'intensité des traitements de chimiothérapie reçus (Buizer et al., 2009; Cheung & Krull; 2015; Janzen & Spiegler, 2008). Ces éléments sont traités dans le chapitre 4, section « facteurs prédisposant au à l'apparition de difficultés neurocognitives et d'atteintes neuroanatomiques ». Il est important de noter que la mémoire à court terme, que nous étudierons en détail dans le cadre de cette recherche, semble être affectée à la fois chez les individus ayant été traités avec de la radiation crânienne et les individus ayant reçu uniquement des traitements de chimiothérapie.

Atteintes neuroanatomiques

Plusieurs agents de traitement donnés contre la LLA pédiatrique ont des propriétés neurotoxiques. Ainsi, ils peuvent entraver le développement normal du cerveau et provoquer des atteintes structurelles. Les atteintes neuroanatomiques seront traitées dans ce chapitre. Toutefois, un traitement davantage détaillé sur ces atteintes sera retrouvé au chapitre 4, section « atteintes neuroanatomiques » et « lien entre les atteintes neuroanatomiques et les fonctions neurocognitives ».

Parmi les dommages à long terme observés chez les survivants de LLA pédiatrique, une réduction du volume de la substance grise a été rapportée dans l'hippocampe, le thalamus, le précuneus, le gyrus frontal supérieur, le gyrus temporal supérieur et le gyrus lingual (Genschaft et al., 2013; Porto et al., 2008; Tamnes et al., 2015; Zeller et al., 2013). Une aire de la surface corticale (en mm²) réduite du gyrus supérieur frontal a été associée aux difficultés des fonctions exécutives (Tamnes et al., 2015). En outre, une réduction du volume de matière grise dans l'hippocampe a été liée aux difficultés observées en apprentissage, en mémoire et en attention soutenue (Genschaft et al., 2013).

Des études rapportent également des volumes réduits de la substance blanche dans les lobes frontaux, notamment le gyrus médian droit et le gyrus supérieur gauche ainsi que dans les lobes pariétaux et temporaux (Edelmann et al., 2014). Sur le plan microstructurel, les principaux réseaux de fibres atteints semblent être le cingulum, le faisceau longitudinal supérieur, le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau unciné (Carey et al., 2008; Edelmann et al., 2014; Schuitema et al., 2013). Les études rapportent des anomalies de l'anisotropie fractionnelle (FA), une mesure de la microstructure de la substance blanche, dans ces réseaux de fibres chez les survivants de cancer pédiatrique par rapport aux adultes en santé (Dellani et al., 2008; Edelmann

et al., 2014; Genshaft et al., 2013; Khong et al., 2006; Porto et al., 2008; Schuitema et al., 2013). Chez les survivants à long terme de LLA, de nombreuses fonctions neurocognitives ont été corrélées à des réductions de volume de la matière blanche. Ces réductions de volume sont entre autres liées à des atteintes en lecture, en orthographe et en mathématiques (Carey et al., 2008; Edelman et al., 2014; Reddick et al., 2006). Il a également été démontré que le volume de matière blanche dans les lobes frontaux, pariétaux et temporaux était lié à la performance en mémoire (Edelman et al., 2014). Sur le plan de la microstructure de la substance blanche, une réduction de FA dans le corps calleux, le cingulum, le faisceau longitudinal supérieur, le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau fronto-occipital inférieur a été liée à un niveau de déficit plus élevé en fonctions exécutives, en contrôle visuo-moteur, en traitement visuospatial et en attention soutenue (Schuitema et al., 2013). La FA dans le faisceau longitudinal supérieur et le faisceau unciné ont également été liés à la mémoire sélective visuelle, une mesure de MCT et d'apprentissage (Edelman et al., 2014).

Certains auteurs ont postulé que les changements structurels induits par les traitements contre la LLA sur le plan de la matière blanche s'opèrent de façon très lente. Ces atteintes seraient davantage prononcées chez les survivants à très long terme de LLA, c'est-à-dire de nombreuses années après la fin des traitements, que chez les survivants à court et moyen terme, soit quelques mois ou quelques années après la fin des traitements (Dellani et al., 2008). Deux principales hypothèses ont été émises pour expliquer l'apparition lente d'atteintes à la substance blanche après un traitement contre le cancer. La première hypothèse, dite gliale, suppose que la démyélinisation progressive et la nécrose de la matière blanche serait causée par une perte graduelle des oligodendrocytes ou de leur précurseur, les cellules progénitrices, après la fin des traitements (Dietrich, Monje, Wefel & Meyers, 2008; Kaiser, Bledowski & Dietrich, 2014; Kim,

Brown, Jenrow & Ryu, 20; Seigers & Fardell, 2011). La deuxième hypothèse, dite vasculaire, postule que les dommages à la vascularisation engendrés par les traitements causeraient une perméabilité augmentée, une perturbation de la barrière hématoencéphalique et de l'oedème (Monje, Shinichiro, Mizumatsu, Fike & Palmer, 2002; Reddick et al., 2006; Wang et al., 2009). Ces facteurs engendreraient une nécrose graduelle de la matière blanche à la suite des traitements (Monje & Dietrich, 2012).

Particularités neurofonctionnelles

Bien que les atteintes neurocognitives et neuroanatomiques soient bien répertoriées, peu d'études ont étudié l'activité cérébrale fonctionnelle dans la population survivante de LLA. Pourtant, les quelques recherches publiées à ce jour ont démontré plusieurs anomalies de l'activation cérébrale dans cette population. Ces anomalies ont pu être observées en utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Par exemple, une activation plus grande chez des survivants de LLA, en comparaison avec des participants contrôles a été observée dans les régions préfrontales dorsolatérales, préfrontales ventrolatérales ainsi que dans le cortex cingulaire pendant une tâche de mémoire de travail (Robinson et al., 2010). Une plus grande activation des régions préfrontales, de l'insula, du noyau caudé et du cortex cingulaire pendant une tâche attentionnelle et exécutive a également été associée à de plus grandes doses de méthotrexate dans cette population (Krull et al., 2016; Fella et al., 2018). Les auteurs des recherches publiées ont suggéré que ces résultats reflèteraient l'existence de mécanismes de compensation, permettant aux survivants de LLA de maintenir une performance adéquate lors de la réalisation de certaines tâches. Ainsi, selon cette hypothèse, l'activation accrue de certaines

régions cérébrales permettrait de compenser pour certaines autres régions endommagées ou inefficaces (Fellah et al, 2018).

Peu d'études se sont intéressées à l'activation cérébrale dans les populations survivantes de la LLA. Notre recherche permettra d'enrichir les connaissances sur le sujet. De plus, les études recensées ont toutes été effectuées dans une population d'adolescents. Donc, il nous semble important d'étudier le fonctionnement cérébral chez des adultes, survivants de cancer pédiatrique. Nous avons de plus identifié un secteur dans lequel la recherche sur le fonctionnement cérébral était totalement absente : la mémoire à court terme visuelle. Nous avons donc choisi de nous y concentrer.

Facteurs contribuant au développement de séquelles chez les survivants

Dans une revue de littérature récente, Cheung & Krull (2015) ont proposé un modèle qui répertorie les facteurs contribuant au développement de séquelles neurocognitives, neuroanatomiques et neurofonctionnelles chez les survivants de LLA pédiatrique traités selon des protocoles contemporains de traitement par chimiothérapie (Figure 2). Ce modèle distingue les facteurs intrinsèques et extrinsèques qui peuvent contribuer au développement de ces séquelles. Ces facteurs sont ensuite répartis sur trois périodes, soit les facteurs déjà présents lors du diagnostic et la phase qui précèdent le traitement, les facteurs qui s'ajoutent pendant la phase active du traitement, et enfin, les facteurs qui peuvent jouer un rôle à la suite de la rémission.

Dans le cadre de cette recherche, nous décrirons l'impact de quelques-uns des facteurs intrinsèques et extrinsèques les plus étudiés, soit l'âge au diagnostic, la génétique et les traitements reçus. Nous en traiterons plus spécifiquement au chapitre 4, dans la section

« facteurs prédisposant à l'apparition de difficultés neurocognitives et d'atteintes neuroanatomiques ». Comme nos participants ont été traités selon des protocoles plus anciens qui incluaient la radiation crânienne, nous prendrons également en compte l'impact de celle-ci comme facteur des traitements reçus. Nous nous intéresserons également à l'influence de l'âge au diagnostic et l'influence des traitements reçus sur l'activation cérébrale des survivants de la LLA en mémoire à court terme visuelle.

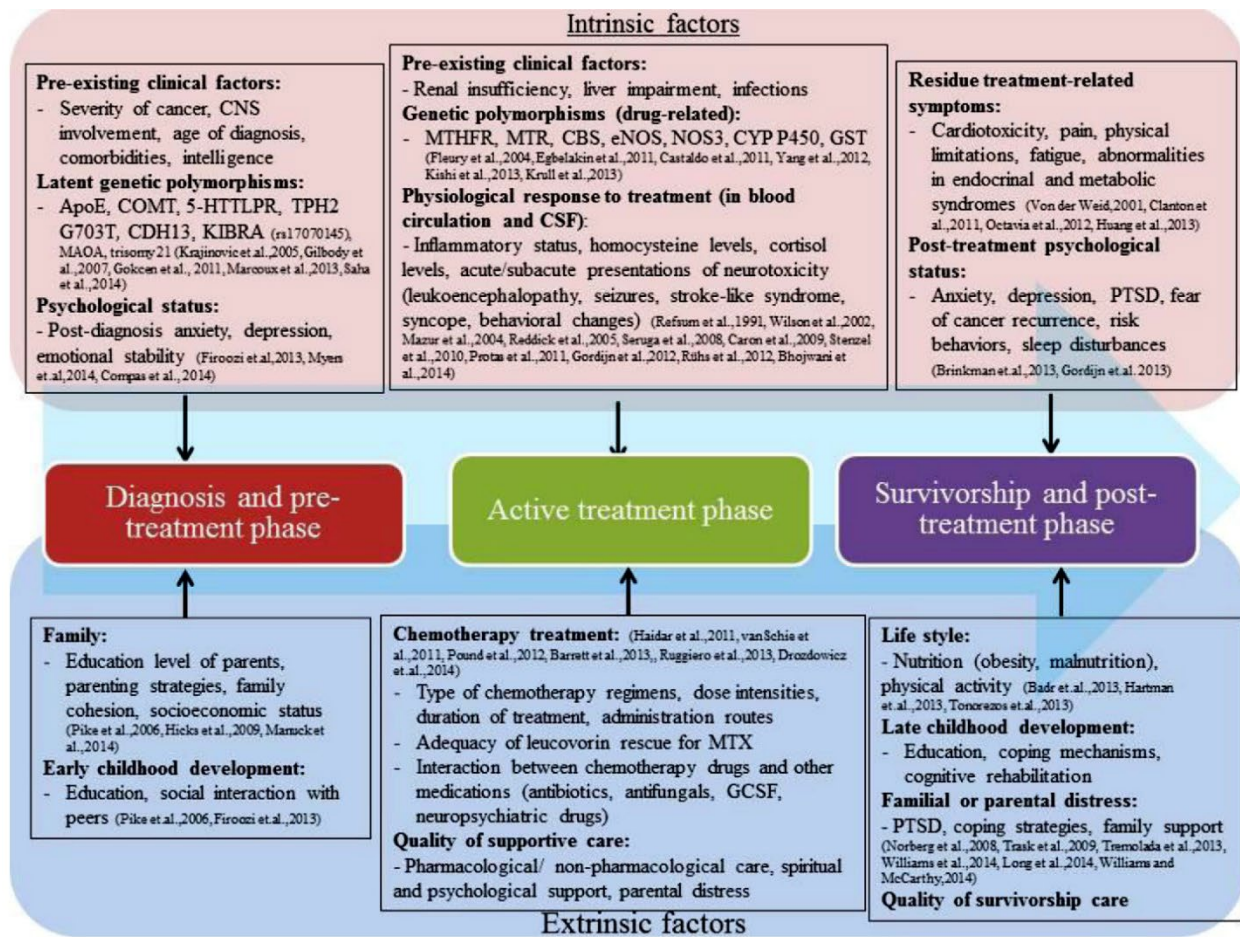


Figure 2. Modèle de Cheung & Krull (2015)

Chapitre 2 : Mémoire à court terme

Modèles de la mémoire à court terme

La mémoire à court terme (MCT) est un système de mémoire permettant le maintien d'une quantité limitée d'information pendant une courte période de temps (Wager & Smith, 2003). Le concept de mémoire à court terme est apparu vers la fin du 17^e siècle. Effectivement, William James a élaboré un modèle de la mémoire dans lequel il distingue la mémoire « primaire » de la mémoire « secondaire » (James, 1890). La mémoire primaire permettrait à un individu de retenir peu d'informations sur une période de temps limitée. Il définit la mémoire secondaire comme un système renfermant un nombre illimité de connaissances qui nécessitent un effort dans le but d'être rappelées.

Toutefois, le premier modèle complet de la mémoire apparaît au milieu du 20^e siècle. Il s'agit du modèle modal d'Atkinson et Schiffrin (1968), qui divise la mémoire en trois composantes. La première composante, le registre sensoriel, permet le maintien d'une grande quantité d'information visuelle pendant un très court moment. La deuxième composante est la MCT. Celle-ci peut contenir un petit nombre d'éléments pendant quelques secondes. La troisième composante, la mémoire à long terme, possède une capacité illimitée de stockage et les informations qu'elle contient sont de nature sémantique. La MCT est une composante essentielle du modèle modal, car elle permet le transfert de l'information vers la mémoire à long terme (Atkinson & Shiffrin, 1968).

Un des modèles les plus influents de la MCT/mémoire de travail a été proposé par Alan Baddeley (1978, 2000). Dans le modèle de Baddeley, la mémoire à court terme est incluse dans la mémoire de travail. Le modèle comporte quatre composantes. La boucle phonologique permet de retenir et de manipuler des informations sous forme verbale. Le calepin visuospatial, qui

correspond à la mémoire à court terme visuelle, permet le maintien des informations visuelles. Le buffer épisodique permet aux informations contenues en mémoire de travail d'accéder à la mémoire à long terme épisodique. La dernière composante de son modèle est l'administrateur central qui agit comme mécanisme attentionnel de coordination et de contrôle. Il intègre les informations afin de les mettre en relation avec les connaissances stockées en mémoire à long terme (Baddeley, 1997; Baddeley, 2000).

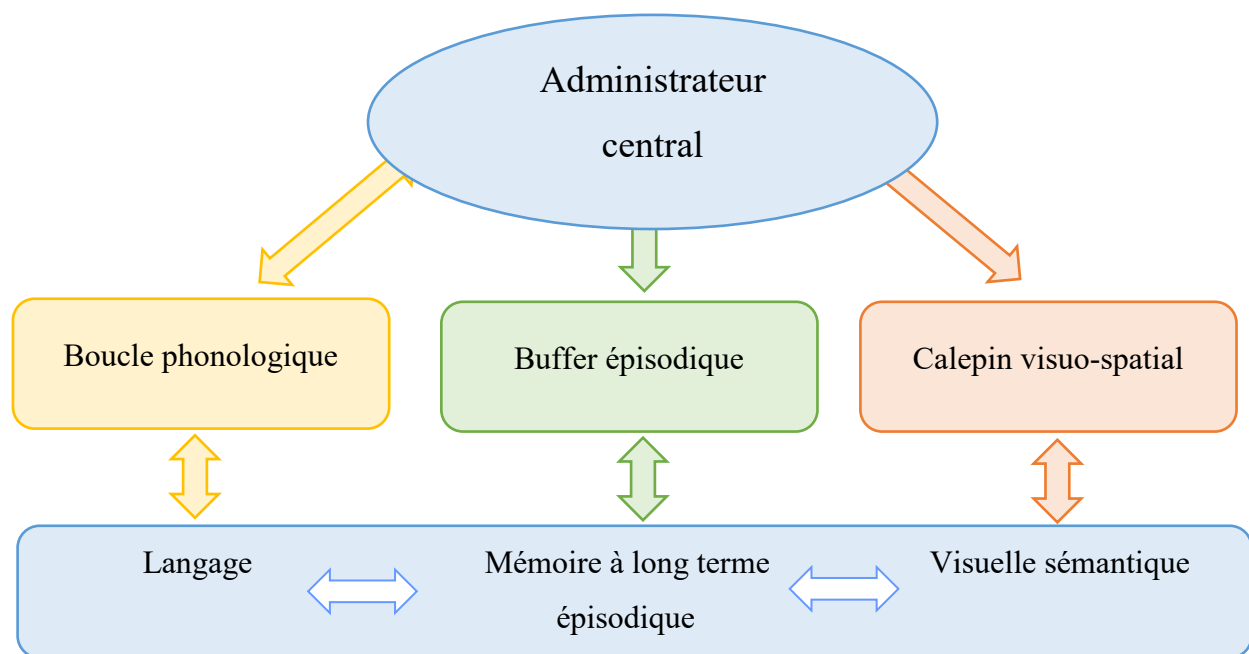


Figure 3. Modèle de la mémoire de travail de Baddeley & Hitch (1978, 2000)

Cowan (1999), quant à lui, a proposé un modèle unitaire de la mémoire. Dans celui-ci, la MCT représente une sous-partie de la mémoire à long-terme, contenant des informations activées à un moment précis. Plus spécifiquement, la MCT réfère à des processus neurocognitifs qui maintiennent l'information dans un état accessible afin qu'elle soit disponible pour compléter des tâches neurocognitives. Le focus attentionnel contient les éléments les plus activés de la MCT. Il

permet ainsi la sélection des informations pertinentes au traitement en dépit des autres informations (Cowan et al., 2005). L'administrateur central assure le contrôle attentionnel et influence la capacité à traiter des informations en même temps que leur maintien en mémoire (Cowan et al., 2005). Ainsi, à travers les années, de nombreux auteurs se sont intéressés au fonctionnement de la mémoire à court terme et ont proposé des modèles qui tentent d'expliquer son fonctionnement. Celle-ci existe dans plusieurs modalités, notamment dans la modalité visuelle.

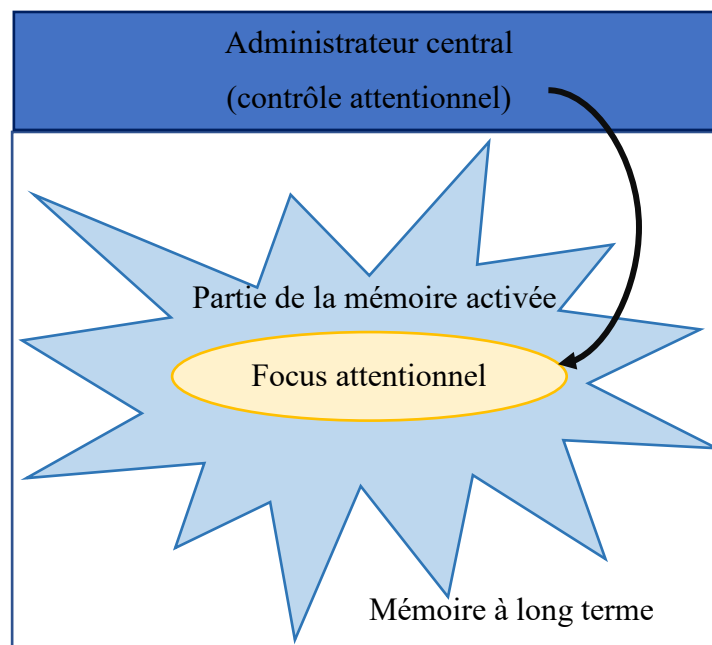


Figure 4. Modèle unitaire de la mémoire de Cowan (1999)

Le modèle de Engle propose également une vision unitaire de la mémoire (Engle, Kane & Tuholski, 1999; Kane & Engle, 2004). Il s'inspire des travaux de Cowan. Toutefois, à la différence de ce dernier, Engle fait une distinction entre différentes composantes. Dans son modèle, la mémoire de travail serait un système regroupant trois composantes principales (Figure 5). La première composante est l'administrateur central (*central executive*). Elle gère le processus

d'attention contrôlée. La deuxième composante est formée par les habiletés de regroupement de l'information, les stratégies d'encodage et les procédures nécessaires au maintien de cette activation ; elles peuvent être visuelles, phonologiques, spatiales, auditives, etc. La troisième composante concerne la mémoire, plus précisément les traces mémorielles présentes en mémoire à long-terme qui peuvent être, au besoin, activées en mémoire à court terme.

Selon ce modèle, la mémoire à court terme serait donc une sous-composante du grand système de la mémoire de travail. L'activation de son contenu serait modulée par l'attention contrôlée (régie par l'administrateur central). L'attention contrôlée permettrait également le maintien de l'activation et l'accès aux représentations des stimuli en mémoire à court terme et bloquerait les pensées et les actions interférentes via l'inhibition. Ainsi, l'attention contrôlée est au centre du modèle (Engle et al., 1999; Kane & Engle, 2004). Elle détermine la capacité d'un individu en mémoire de travail et pourrait expliquer les variations individuelles dans la performance aux tâches cognitives complexes (Engle, 2002; Unsworth & Engle, 2007).

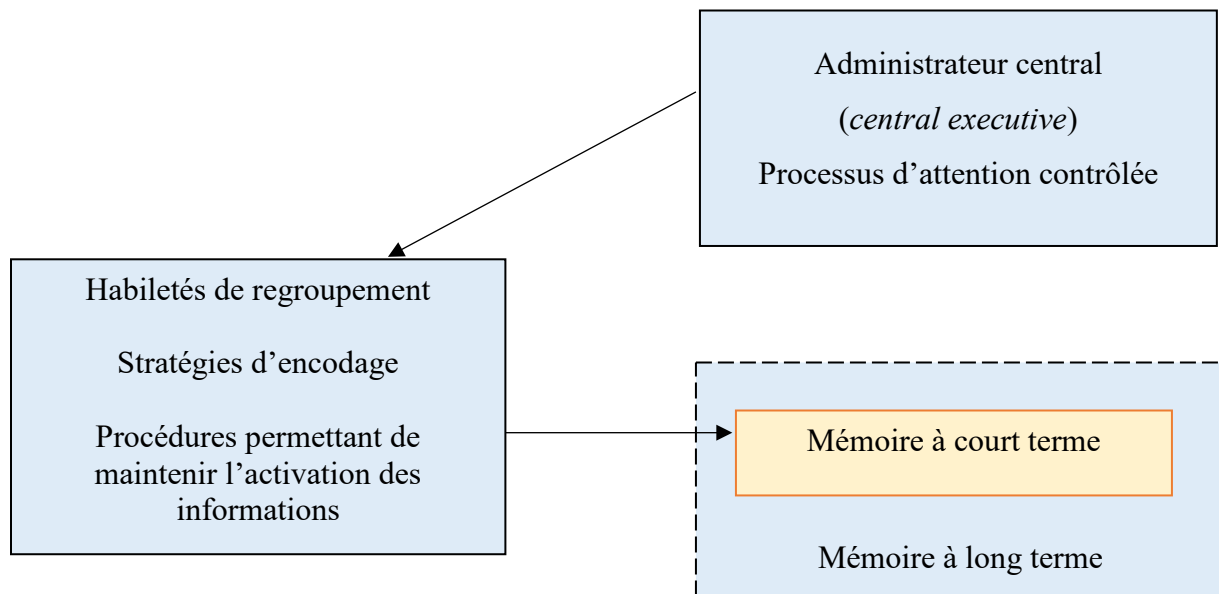


Figure 5. Modèle de Engle (Adapté de Engle et Kane, 2004).

Mémoire à court terme visuelle

La mémoire à court terme visuelle (MCTv) est un système de mémoire qui permet le maintien temporaire de l'information spécifiquement visuelle en mémoire. La MCTv comporte quatre propriétés qui la distinguent de la mémoire à long terme visuelle. Premièrement, les représentations en MCTv sont créées rapidement, les groupes d'objets y étant encodés à une vitesse d'environ 20 à 50 ms par item. Ensuite, les représentations en MCTv sont maintenues au moyen d'un mécanisme neural actif qui émet un signal nerveux soutenu pendant que les items sont maintenus en mémoire. La troisième propriété de la MCTv est caractérisée par le fait qu'elle semble avoir une capacité très limitée, un individu ne pouvant se souvenir de quelques objets à la fois. Enfin, chaque représentation en MCTv ne contient qu'une quantité limitée d'information (Luck, 2008).

Comme il est rapporté dans les propriétés présentées plus haut, il a été démontré que la capacité d'un individu en MCTv est très limitée. Le concept de capacité en mémoire à court terme se définit comme étant le nombre d'items qu'un individu peut se rappeler pendant une courte période de temps (Olesen, Nagy, Westerberg & Klingberg, 2003). La première tentative d'exploration de la capacité en MCTv a été réalisée par Luck & Vogel (1997) à l'aide d'un paradigme de détection du changement. Dans leur paradigme expérimental, des groupes d'un, deux, trois, quatre, huit ou 12 cercles de couleurs étaient présentés au participant. Un changement dans le modèle de cercles était présent dans 50% des essais et le participant devait mentionner s'il avait détecté un changement ou non. La mesure de capacité en MCTv peut être calculée à l'aide de la formule du k de Cowan (Cowan, 2001). Il suffit de soustraire la proportion de bonnes réponses, c'est-à-dire de changements corrects détectés (Hits) de la proportion de fausses alarmes, c'est-à-dire de changements détectés lorsqu'il n'y en avait pas (False Alarm) et de multiplier par

le nombre d'items présentés (N), $k = N$ (Hits-False Alarm). La capacité moyenne des individus adultes en MCTv se limite à environ 3 ou 4 items (Cowan, 2001).

CorrélatS neuronaux de la MCTv

La MCTv peut s'étudier en utilisant des appareils qui permettent de mesurer l'activité cérébrale tels que l'électroencéphalographie (EEG), la magnétoencéphalographie (MEG) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

En EEG, la MCTv est habituellement étudiée à l'aide de la composante électrophysiologique spécifique appelée Sustained Posterior Contralateral Negativity (SPCN), laquelle elle observée aux capteurs pariéto-occipitaux dans le cadre d'expérimentations qui requièrent le traitement et le maintien d'informations visuelles latéralisées (Brisson & Jolicoeur, 2007). La SPCN apparaît environ 300 ms à 400 ms après la présentation d'un stimulus et reste relativement stable pendant la période de rétention. Son amplitude augmente avec le nombre d'items qu'un individu doit se rappeler et atteint un maximum lorsque la plus haute capacité de rétention en mémoire à court terme de l'individu est atteinte. Ainsi, elle reflète le maintien de l'information par l'individu en MCTv (Jolicoeur, Brisson & Robitaille, 2008; Perron et al., 2009; Vogel & Machizawa, 2004).

En MEG, la composante équivalente se nomme Sustained Posterior Contralateral Magnetic Field (SPCM). Comme pour la SPCN, l'amplitude de la SPCM augmente en fonction de la capacité en MCTv de l'individu. Il a également été démontré que l'amplitude de la SPCM à ces capteurs est modulée par le k ainsi que par le nombre d'items devant être gardés en mémoire (Robitaille, Grimault & Jolicoeur, 2009; Robitaille, Marois, Todd, Grimault, Cheye & Jolicoeur, 2010). Son amplitude est maximum sur plusieurs capteurs pariéto-occipitaux (Boulet-Craig et al., 2017).

En utilisant l'IRM et la technique de localisation de sources en MEG, il a également été possible de cartographier les régions cérébrales spécifiques impliquées dans la MCTv. Les sulci

intra-pariétaux et intra-occipitaux semblent particulièrement importants au maintien de l'information visuelle en mémoire. Effectivement, l'activité cérébrale dans ces régions est fortement corrélée à la capacité en MCTv (*k* de Cowan) (Christophel et al., 2012; Todd & Marois, 2004; Robitaille et al. 2010).

Les régions visuelles primaires semblent également jouer un rôle dans la MCTv. Il a été démontré que celles-ci pouvaient maintenir pendant plusieurs secondes de l'information visuelle spécifique perçue. De plus, l'activité dans ces régions augmente en fonction de la quantité d'information maintenue en MCTv (Christophel et al., 2015; Harrison & Tong, 2009; Riggall & Postle, 2012; Xu & Chun, 2006).

Outres ces régions spécifiques, plusieurs études ont démontré que la MCTv requiert un réseau d'activité neuronale vaste et active des régions cérébrales multiples, telles que le précunéus, la région pariétale postérieure, la région occipitale latérale, le cortex sensorimoteur, les régions précentrales et postcentrales, le cortex préfrontal, ainsi que les cortex frontal supérieur et frontal médian (Christophel et al., 2012; Christophel et al., 2015; Knops et al., 2014; Ricciardi et al., 2006; Robitaille et al., 2010; Xu & Chun, 2006).

Tableau 1. Corrélats neuronaux de la MCTv

Méthode d'imagerie	Composante électrophysiologique	Principales régions cérébrales impliquées
Électrophysiologie (EEG)	Sustained Posterior Contralateral Negativity (SPCN)	Capteurs pariéto-occipitaux PO7 – PO8
Magnétoencéphalographie (MEG)	Sustained Posterior Contralateral Magnetic Field (SPCM)	Capteurs pariéto-occipitaux
Imagerie par résonance magnétique (IRM)		Sulcus intrapariétal Sulcus intraoccipitale Régions visuelles primaires

Dans cette recherche, nous étudierons la MCTv à l'aide de la MEG. Celle-ci enregistre et mesure les variations de champs magnétiques produits par les courants ioniques provenant de dipôles situés dans les sillons et scissures corticales orientés parallèlement à la surface du crâne. La MEG possède une excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde. Elle possède un grand nombre de capteurs et n'est pas sensible aux variations de conductivité et à l'anisotropie, c'est-à-dire que son signal n'est pas altéré par les structures de la boîte crânienne et de la tête (Garnero et al., 1998; Gavaret et al., 2008; Gosseries et al., 2008; Vrba & Robinson, 2001). Lorsqu'elle est combinée avec l'IRM, elle permet la localisation des sources électriques d'où proviennent les champs magnétiques (Garnero et al., 1998) Ainsi, en utilisant la technique de localisation de sources en MEG, nous pourrons observer les patrons d'activation cérébrale liés au processus de rétention en MCTv dans notre cohorte de survivants de LLA. L'activation cérébrale des survivants sera comparée avec celle de notre population contrôle, afin d'y déceler la présence d'anomalies. De plus, la MEG a été retenue comme technologie d'imagerie, car son excellente résolution temporelle nous permettra de détecter si le délai d'apparition de l'activation cérébrale d'intérêt sera différente chez les survivants.

Chapitre 3 : Objectifs expérimentaux et hypothèses

Article 1 : Développement neurocognitif et cérébral des survivants à long terme de la leucémie lymphoblastique aiguë

Comme un grand nombre d'études ont été publiées sur les diverses répercussions neurocognitives causées par les traitements contre la leucémie pédiatrique, il nous a d'abord semblé indispensable d'intégrer l'ensemble de ces résultats dans une revue de littérature.

Objectif 1 : Établir l'état des connaissances sur les difficultés neurocognitives et atteintes neuroanatomiques des survivants de la LLA, ainsi que comprendre l'influence des variables reliées à la maladie dans le développement de tels déficits.

Article 2 : DIVERGT screening procedure predicts general neurocognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a PETALE study

Notre revue de littérature a permis d'identifier les fonctions neurocognitives les plus fréquemment atteintes chez les survivants de la LLA. Toutefois, ces atteintes avaient été identifiées principalement auprès de cohortes d'enfants et d'adolescents survivants de la LLA. Ainsi, peu d'études avaient été réalisées chez des survivants adultes de la LLA pédiatrique. Pourtant, il a été démontré que le risque de présenter des déficits augmente avec les années passées depuis le diagnostic. Ainsi, il nous a semblé essentiel d'étudier le fonctionnement neurocognitif d'adultes, survivants à long terme de la LLA.

Objectif 2 : Décrire le fonctionnement neurocognitif de notre cohorte de survivants de la LLA.

Hypothèse 1 : La prévalence de déficits sera élevée dans la cohorte. Les fonctions les plus atteintes seront liées aux fonctions exécutives.

Objectif 3 : Validation d'une batterie de dépistage (DIVERGT) pour prédire le fonctionnement neurocognitif global chez une cohorte d'adultes survivants de la LLA.

Hypothèse 1 : La batterie de dépistage permettra de prédire le fonctionnement neurocognitif dans cette population. Ainsi, celle-ci pourrait être utilisée dans les cliniques de suivi à long terme de cancer.

Article 3 : Compensatory visual short-term memory activation patterns in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia

Les déficits neurocognitifs et les atteintes neuroanatomiques sont bien répertoriés chez les jeunes survivants de la LLA. Toutefois, comme mentionné précédemment, les études sur le sujet ont été réalisées avec des cohortes de survivants enfants et adolescents. Les connaissances sur le fonctionnement d'adultes survivants de LLA sont incomplètes. De plus, peu de recherches ont étudié spécifiquement l'activation cérébrale dans cette population. Il est donc important de s'y intéresser. En outre, la MCT est un des déficits les plus communs rencontrés chez cette population. Il semble donc approprié d'étudier la MCTv chez une cohorte adulte, survivante de LLA pédiatrique.

Objectif 3 : Évaluer la MCTv en MEG chez des adultes survivants de LLA et chez leurs contrôles appariés en sexe et en âge.

Hypothèse 1 : La capacité en MCTv (K de Cowan) sera réduite chez les survivants de LLA.

Hypothèse 3 : Des anomalies des patrons d'activation cérébrale seront retrouvées chez les survivants pendant la période de rétention en MCTv. Plus précisément, des augmentations d'activation devraient être retrouvées chez les survivants, dans les régions pariéto-occipitales, connues pour jouer un rôle dans le maintien de l'information en MCTv, ainsi que dans les régions frontales, qui sont habituellement associées aux processus neuronaux compensatoires.

Objectif 4 : Évaluer le rôle des principaux facteurs de risque au développement de difficultés neurocognitives (sexe, âge au diagnostic, administration de radiation crânienne, doses de MTX, doses de corticostéroïdes) sur les patrons d'activation cérébrales pendant la période de rétention de la tâche de MCTv.

Hypothèse 1 : Certains facteurs de risque seront associés à l'amplitude de l'activité cérébrale pendant la période de rétention de la tâche de MCTv.

Chapitre 4 : Article 1

Développement neurocognitif et cérébral des survivants à long terme de la leucémie lymphoblastique aiguë

Revue Québécoise de psychologie, 2016, 37(2), 43-63.

**DÉVELOPPEMENT NEUROCOGNITIF ET CÉRÉBRAL DES SURVIVANTS À LONG
TERME DE LA LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË**

Déficits neurocognitifs chez les survivants à long terme de LLA

**NEUROCOGNITIVE AND CEREBRAL DEVELOPMENT OF LONG-TERM
SURVIVORS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

Aubrée BOULET-CRAIG

Département de psychologie, Université de Montréal

Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Philippe Robaey

Département de psychiatrie, Université de Montréal

Département de psychiatrie, University of Ottawa

Children's Hospital of Eastern Ontario

Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Maja Krajinovic

Département de pédiatrie, Université de Montréal

Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Caroline Laverdière

Département de pédiatrie, Université de Montréal

Service d'hématologie-oncologie, CHU Sainte-Justine

Daniel Sinnett

Département de pédiatrie, Université de Montréal

Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Serge Sultan

Département de psychologie, Université de Montréal

Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

& Sarah LIPPÉ

Département de psychologie, Université de Montréal

Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Aubrée Boulet-Craig : (514) 345-4931 poste 3150 aubree.boulet-craig@umontreal.ca

[Philippe Robaey](mailto:philippe.robaey@umontreal.ca) : 514 345-4931 #4997 philippe.robaey@umontreal.ca

[Maja Krajinovic](mailto:maja.krajinovic@umontreal.ca) : 514 345-4931, poste 6259 maja.krajinovic@umontreal.ca

[Caroline Laverdière](mailto:caroline.laverdiere@umontreal.ca) : 514 345-4931 poste 6953 caroline.laverdiere@umontreal.ca

[Daniel Sinnett](mailto:daniel.sinnett@umontreal.ca) : 514 345-4931, poste 2990 daniel.sinnett@umontreal.ca

[Serge Sultan](mailto:serge.sultan@umontreal.ca) : 514 345-4931 #7068 serge.sultan@umontreal.ca

Sarah Lippé : (514) 343-6111 poste 46040 sarah.lippe@umontreal.ca

Résumé

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant. Les traitements de radiation crânienne et de chimiothérapie administrés permettent un excellent taux de survie. Cependant, ces traitements causent divers effets à long terme affectant la qualité de vie des survivants. Cette revue de littérature aborde les effets à long terme des traitements contre la LLA sur le fonctionnement neurocognitif et les structures cérébrales. Les atteintes de la substance blanche et grise ainsi que les déficits neurocognitifs fréquents, leur relation avec les agents de traitement et les mécanismes expliquant leur apparition graduelle y sont décrits.

Mots-clés : leucémie lymphoblastique aiguë, traitements, difficultés neurocognitives, atteintes cérébrales, apparition à long terme

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequently diagnosed cancer in children. Because of the administration of cranial radiation and chemotherapy, survival rate is excellent. However, ALL treatments can cause different long-term side effects, which can affect quality of life in survivors. This review of the literature describes the long-term effects of ALL treatments on neurocognitive functioning and cerebral structures. White and grey matter damages, frequent neurocognitive deficits, their relation with treatment agents as well as mechanisms explaining their gradual apparition are discussed.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, treatments, neurocognitive difficulties, cerebral damages, long-term apparition

INTRODUCTION

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le type de cancer le plus fréquent chez l'enfant. Une proportion de 26,8 % de tous les enfants diagnostiqués d'un cancer dans les pays occidentaux souffre de LLA (Kaatsch, 2010). Les études rapportent que les enfants de 0 à 15 ans auraient 1 probabilité sur 2000 de développer ce type de cancer (Inaba, Greaves & Mullinghan, 2013). Bien qu'elle puisse survenir à tout âge, l'incidence de la LLA est plus élevée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans (Harshmann et al. 2012).

Au milieu du 20^e siècle, une faible proportion, soit environ 5 % des enfants diagnostiqués de LLA, survivait 5 ans ou plus (Edelmann et al., 2014). Avec l'avancée des protocoles de traitement au cours des dernières décennies et la collaboration des réseaux de chercheurs internationaux, plus de 80 % des enfants atteints de LLA survivent maintenant plus de 5 ans après le diagnostic (Cheung & Krull, 2015; Conklin, Krull, Reddick, Cheng & Pui, 2012 ; Janzen & Spiegler, 2008; Reddick et al., 2006; Spiegler et al, 2006; von der Weid et al., 2003). Les traitements habituellement administrés pour combattre la LLA pédiatrique sont la chimiothérapie intraveineuse et intrathécale et, parfois, la radiation crânienne. Ils sont administrés sur une période d'environ 2 ans (Inaba et al., 2013).

La chimiothérapie intraveineuse comprend l'injection de plusieurs agents incluant le méthotrexate, des corticostéroïdes comme le dexaméthasone et le prednisone, des anthracyclines (Doxorubicine, Daunorubicine), de la Vincristine et des analogues des purines comme le 6-mercaptopurine (Buizer, de Sonnevill & Veerman, 2009; Inaba et al., 2013). De plus, des injections intrathécales de chimiothérapie, c'est-à-dire administrées directement au système nerveux via la moelle épinière (cytarabine, solucortef et méthotrexate) sont effectuées

à des intervalles donnés. La radiation crânienne consiste à exposer la tête à des rayons radioactifs. Ces points seront abordés plus en profondeur dans la section traitement.

Les doses de chimiothérapie et l'administration de radiation crânienne dépendent, entre autres, du niveau de risque de rechute de la leucémie, soit un risque standard, si la probabilité de rechute de la leucémie est faible à moyenne ou un haut risque si la probabilité de rechute est élevée (Janzen & Spiegler, 2008). Malgré la grande efficacité des traitements pour la guérison des enfants atteints de LLA, il est maintenant connu que ces traitements engendrent des effets néfastes affectant la vie quotidienne des survivants, particulièrement à l'âge adulte. En effet, ces effets délétères peuvent se manifester de nombreuses années après la fin des traitements ou encore s'aggraver au fil des ans. Les effets à long terme les plus répertoriés chez les survivants de LLA sont les problèmes cardiaques, métaboliques, endocriniens, osseux ainsi que des troubles d'ordre neurocognitif (Hudson et al., 2013). Tous ces problèmes de santé peuvent avoir de grandes répercussions sur la qualité de vie de cette population. Nous aborderons spécifiquement les atteintes en lien avec la réussite scolaire et le fonctionnement intellectuel, les troubles neurocognitifs, les atteintes neuroanatomiques ainsi que les facteurs prédisposant à leur apparition.

ATTEINTES EN LIEN AVEC LA RÉUSSITE SCOLAIRE

D'autres auteurs se sont penchés sur les variables liées à la réussite scolaire. Il a été démontré que les survivants de la LLA sont plus nombreux à nécessiter des services scolaires pour élèves en difficultés (Mitby et al., 2003). Une étude effectuée en Colombie-Britannique a montré qu'une proportion de 32,5 % de survivants de cancer pédiatrique recevait des services d'éducation spécialisée. Seulement 14,1 % des participants contrôles ont fait appel à ces services (Lorenzi et al., 2009). Les survivants de la LLA pédiatrique seraient plus à risque de développer

des difficultés en mathématiques et en lecture que la population générale (Cheung & Krull, 2015; Conklin et al., 2012). Il a été démontré que les survivants de la LLA présenteraient des faiblesses significatives sur le plan de l'utilisation des opérations mathématiques, du calcul mental et de l'application de concepts mathématiques (Kaemingk et al., 2004). La performance des survivants diminuerait en fonction des grades scolaires, devenant de plus en plus faible à mesure que le niveau de difficulté des opérations mathématiques demandées à chaque niveau scolaire augmente (Harshmann et al., 2012). De plus, les survivants possèderaient des habiletés plus faibles en calcul écrit que les individus sans historique de maladie (Carey et al., 2008). Tant l'administration de radiation crânienne (von der Weid et al., 2003) que de chimiothérapie (Edelmann et al., 2014) seraient des facteurs propices à l'apparition de difficultés en mathématiques. En outre, Kaemingk et al. (2004) ont démontré que la performance en mathématiques était liée à la performance en mémoire visuelle et en mémoire verbale ainsi qu'à la vitesse psychomotrice de la main dominante. Tout comme pour les difficultés exécutives, les difficultés en mathématiques semblent perdurer longtemps après la fin des traitements reçus contre la LLA (Carey et al., 2008; Harshmann et al., 2012; Kaemingk et al., 2004).

Un nombre moins élevé d'études abordent les capacités de lecture. Les études effectuées démontrent que les survivants de la LLA auraient des difficultés sur le plan de la compréhension de lecture (Edelmann et al., 2013; 2014; Peterson et al., 2008; Reddick et al., 2006), et ce, particulièrement chez les individus ayant reçu des traitements de radiation crânienne (Spiegler et al., 2006).

ATTEINTES DU FONCTIONNEMENT INTELLECTUEL

Le rendement intellectuel global, ou l'intelligence, chez les survivants de la LLA pédiatrique a été mesuré par de nombreux chercheurs. Les résultats des différentes études révèlent que les survivants présentent en général un QI global, un indice de compréhension verbale et un indice de raisonnement perceptif plus faible que les sujets contrôles (Halsey et al., 2011; Lofstad et al., 2009; von der Weid et al., 2003). Une méta-analyse combinant un total de 452 survivants de la LLA pédiatrique et 501 sujets contrôles révèle que les survivants présenteraient en moyenne 7,8 points standard de QI de moins que les sujets en santé (Iyer et al. 2015). Les scores moyens de QI rapportés dans les études prises en compte dans la méta-analyse variaient de 82,3 à 107,2 (Iyer et al. 2015). Sur le plan de la compréhension verbale, la méta-analyse mentionne une différence de 8,1 points standard entre les survivants et les contrôles. Pour le raisonnement perceptif, les survivants de la LLA pédiatrique auraient également une performance plus faible d'environ 6,15 points standard par rapport aux individus en santé. Les atteintes sur le plan du rendement intellectuel global seraient plus marquées chez les individus ayant reçu de la radiation crânienne (Langer et al., 2002; Spiegler et al., 2006), mais des études rapportent également une diminution du QI chez les individus ayant reçu de la chimiothérapie uniquement (Buizer et al., 2009 Genschaft et al., 2013).

DIFFICULTÉS NEUROCOGNITIVES

Les difficultés neurocognitives constituent un effet à long terme non négligeable chez la population survivante de la LLA pédiatrique. Certaines études démontrent qu'environ 50 % de ces survivants présentent au moins une faiblesse neurocognitive cliniquement significative (Krull et al., 2013; Hudson et al., 2013). Comme il a été mentionné précédemment, plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement de difficultés neurocognitives à long terme.

Parmi ceux-ci, notons l'âge au diagnostic, l'administration de radiation crânienne, le sexe, le type de traitement reçu ainsi que l'intensité des traitements de chimiothérapie reçus (Buizer et al., 2009; Cheung & Krull; 2015; Janzen et al., 2008). Plusieurs auteurs ont tenté de déterminer les difficultés neurocognitives les plus fréquentes chez les survivants de la LLA pédiatrique. Des difficultés ont été rapportées dans plusieurs domaines, notamment dans les habiletés intellectuelles générales, les fonctions exécutives, la performance scolaire, la mémoire et l'apprentissage, la vitesse de traitement de l'information, les habiletés visuospatiales et le fonctionnement psychomoteur (Campbell et al., 2007). Cependant, il est essentiel de noter que les études sur le sujet sont nombreuses et les résultats diffèrent parfois grandement. Les nombreuses variables énumérées plus haut et la grande quantité de recherches sur le sujet contribuent à la disparité des résultats.

Fonctions exécutives et capacités attentionnelles

Les difficultés dans le domaine des fonctions exécutives et des capacités attentionnelles, semblent être les plus fréquemment rencontrées chez les survivants de la LLA pédiatrique. En effet, les survivants de la LLA présentent un fonctionnement attentionnel et des capacités de concentration réduites (Ashford et al., 2010; Iyer, Balsamo, Bracken & Kadan-Lottick, 2015; Kingma et al., 2001; Lofstad et al., 2009; Rodgers et al., 2003). L'attention soutenue, la capacité à maintenir son attention pendant une période prolongée, serait particulièrement atteinte (Conklin et al., 2012). La mémoire de travail, soit la capacité de retenir et de manipuler mentalement des informations sur une courte période de temps, semble également diminuée (Iyer et al., 2015). Les survivants de la LLA présenteraient également des scores plus faibles sur le plan de la flexibilité cognitive et de la fluidité verbale (Carey et al., 2008). Les individus ayant reçu de la radiation crânienne seraient particulièrement à risque de développer des difficultés

des fonctions exécutives et auraient des performances plus faibles que les individus ayant été traités avec de la chimiothérapie uniquement, notamment en attention (Harila et al., 2009; Schuitema et al., 2013; Spiegler et al., 2006) et en mémoire de travail visuospatiale (Schuitema et al., 2013). Les individus ayant reçu de la chimiothérapie uniquement présenteraient cependant eux aussi des atteintes des fonctions exécutives et auraient des performances plus faibles que les contrôles en attention (Edelmann et al., 2014; Kingma et al., 2001) et en mémoire de travail (Daams, 2012). Ces difficultés neurocognitives semblent être durables, c'est-à-dire qu'elles perdurent même des décennies après la fin des traitements. Certains auteurs ont également postulé que les déficits des fonctions exécutives augmentaient en fonction des années passées depuis le diagnostic (Krull et al., 2013). Dans tous les cas, les auteurs s'entendent pour constater l'apparition de difficultés liées aux fonctions exécutives et aux capacités attentionnelles chez les survivants qui ont été soumis aux traitements pendant l'enfance.

La vitesse de traitement de l'information semble aussi être atteinte chez les survivants de la LLA pédiatrique. Une revue de littérature de Buizer et al. (2009) rapporte les résultats de plusieurs études indiquant que la performance des survivants en vitesse de traitement de l'information serait inférieure à la population normale (Edelmann et al., 2014; Iyer et al., 2015 ; Mennes et al., 2005). Tant l'administration de radiation crânienne (von der Weid et al., 2003) que la chimiothérapie (Edelmann et al., 2014) seraient susceptibles d'engendrer l'apparition de déficits de la vitesse de traitement de l'information.

Dextérité fine et coordination visuomotrice

Certains auteurs ont étudié la motricité fine chez des individus ayant reçu les traitements contre la LLA pendant l'enfance. Les résultats révèlent que leur performance à différentes épreuves mesurant la dextérité fine est inférieure à la performance d'individus en santé (Harila

et al., 2009 ; Kingma et al., 2001). La coordination visuomotrice serait elle aussi affectée, particulièrement chez les individus ayant reçu de la radiation crânienne (Schuitema et al. 2013).

Mémoire et Apprentissage

Les connaissances disponibles quant aux capacités d'apprentissage et de mémoire à long terme sont, quant à elles mitigées. Effectivement, certaines études suggèrent qu'il n'existe aucun déficit sur le plan de la mémoire à long terme visuelle et verbale chez les survivants de la LLA ayant été traités avec de la chimiothérapie uniquement (Spiegler et al., 2006). Les difficultés en mémoire seraient plus importantes chez les individus ayant reçu de la radiation crânienne que chez les individus ayant reçu de la chimiothérapie uniquement (Harila et al., 2009; Spiegler et al., 2006). Malgré cette prépondérance d'études liant les difficultés en mémoire à la radiation crânienne, certaines études ont montré que les individus traités avec des agents de chimiothérapie uniquement pourraient également présenter des difficultés mnésiques, notamment sur le plan de la mémoire verbale (Harila et al., 2009; Kingma et al., 2001; Précourt et al., 2002; Spiegler et al., 2006).

Apparition lente des difficultés neurocognitives

Les difficultés neurocognitives à long terme chez les survivants de la LLA semblent être durables, voire permanentes (Cole & Kamen, 2006). De plus, une étude de Harila et al. (2009) a démontré que les difficultés neurocognitives causées par les traitements contre la LLA pédiatrique progressaient en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic. Les auteurs ont administré différentes épreuves neurocognitives à des survivants de leucémie à trois temps différents : à la fin des traitements, 5 ans après la fin des traitements et 17 ans après la fin des traitements. Ils ont étudié des individus ayant reçu un traitement de radiation crânienne ainsi que des individus ayant reçu uniquement des traitements de chimiothérapie. Chez les survivants

ayant reçu de la radiation crânienne, un déclin de la performance des participants en fonction du temps depuis le diagnostic a été découvert sur les plans de la compréhension verbale (perte de 5 points standard entre la première et la dernière évaluation) et du raisonnement perceptif (perte de 8 points standard entre la première et la dernière évaluation). Pour les individus ayant été traités avec de la chimiothérapie uniquement, un déclin de la performance a été observé sur le plan de la compréhension verbale uniquement (perte de 8 points standard entre la première et la dernière évaluation). Dans tous les cas, ces résultats montrent que les difficultés neurocognitives chez les survivants de la LLA pédiatrique apparaissent plusieurs années après la fin des traitements. Elles peuvent même s'exacerber avec le temps. L'apparition de difficultés neurocognitives à long terme s'explique par les dommages à la matière blanche corticale et sous-corticale qui, eux aussi, apparaissent de façon graduelle (Anderson & Kunin-Batson, 2009). Bien que les atteintes soient plus marquées chez les individus ayant reçu de la radiation crânienne, des déficits existent aussi chez les individus traités avec de la chimiothérapie uniquement.

ATTEINTES NEUROANATOMIQUES

Comme discuté, certains agents utilisés pour le traitement de la LLA pédiatrique ont des propriétés neurotoxiques connues, notamment le méthotrexate. Conséquemment, les agents neurotoxiques administrés aux patients atteints de la LLA pendant l'enfance peuvent interférer avec le développement normal du cerveau et provoquer des atteintes visibles sur le plan structurel, principalement à la substance blanche, mais également à la substance grise du cerveau.

Substance grise

Sur le plan de la substance grise, les régions atteintes les plus fréquemment rapportées incluent l'hippocampe (Genschaft et al., 2013; Zeller et al., 2013), le thalamus (Genschaft et al., 2013, Porto et al., 2008; Zeller et al., 2013), le noyau caudé (Porto et al., 2008; Zeller et al., 2013), le noyau accumbens (Genschaft et al., 2013), l'amygdale (Genschaft et al., 2013; Zeller et al., 2013), le précuneus (Genschaft et al., 2013), le gyrus frontal supérieur (Porto et al., 2008), le gyrus temporal supérieur (Porto et al., 2008) et le gyrus lingual (Genschaft et al., 2013). Plusieurs études ont effectivement démontré que les survivants de LLA présenteraient une épaisseur corticale de la matière grise ou une aire de la surface corticale réduite (*vertex-wise cortical surface area in mm²*) dans ces régions par rapport aux individus n'ayant aucun historique de traitement de cancer (Tamnes et al., 2015). Une aire de la surface corticale réduite du gyrus supérieur frontal chez cette population a été associée aux difficultés des fonctions exécutives, notamment des difficultés de contrôle émotionnel et d'autorégulation (Tamnes et al., 2015). En outre, une réduction du volume de matière grise dans l'hippocampe a été liée aux difficultés observées en mémoire de figures (Genschaft et al., 2013).

Substance blanche

La substance blanche du cerveau semble être particulièrement vulnérable à l'introduction de certains agents de traitement. Effectivement, les études à ce jour démontrent que le développement de la substance blanche, se traduisant par la myélinisation des axones, est un processus lent qui s'opère jusqu'à l'âge adulte. De plus, le développement de diverses habiletés neurocognitives, qui nécessitent généralement un réseau de régions cérébrales, est corrélé au développement de la substance blanche (Nagy, Westerberg & Klingberg, 2004). L'administration de substances neurotoxiques pendant l'enfance pourrait donc être nuisible au

développement adéquat de la substance blanche chez les individus recevant de la chimiothérapie lors du traitement de la LLA et ainsi engendrer l'apparition de différentes atteintes fonctionnelles.

Parmi les dommages à long terme observés chez les survivants de la LLA pédiatrique, plusieurs études rapportent des volumes réduits de la substance blanche dans les lobes frontaux, notamment le gyrus médian droit et le gyrus supérieur gauche, mais également dans les lobes pariétaux et temporaux (Edelmann et al., 2014). Sur le plan microstructural, les principaux réseaux de fibres atteints semblent être le cingulum, le faisceau longitudinal supérieur (FLS), le faisceau longitudinal inférieur (FLI) et le faisceau unciné (Carey et al., 2008; Edelmann et al., 2014; Schuitema et al., 2013). La plupart des études rapportent une réduction de l'anisotropie fractionnelle (FA), une mesure de la microstructure de la substance blanche, dans ces réseaux de fibres chez les survivants d'un cancer pédiatrique par rapport aux adultes en santé (Dellani et al., 2008; Khong et al., 2006; Porto et al., 2008; Schuitema et al., 2013). Malgré la découverte de volumes réduits de matière blanche dans les lobes frontaux, pariétaux et temporaux, quelques études ont souligné une augmentation de la FA chez les survivants de la LLA par rapport aux individus sains dans certains réseaux de matière blanche, comme le faisceau fronto-occipital supérieur, la capsule interne et externe, le faisceau longitudinal supérieur, le cingulum, le faisceau unciné et le stratum sagittal (Edelmann et al., 2014). Les résultats contradictoires sont encore peu expliqués. Des études combinant les facteurs médicaux, démographiques et techniques pouvant expliquer la divergence des résultats devront être effectuées (Edelmann et al., 2014).

Apparition lente des altérations de la matière blanche

Comme la majorité des études rapportent des dommages observables à la matière blanche cérébrale plusieurs années après la fin des traitements, certains auteurs ont postulé que les changements structuraux induits par les traitements contre la LLA s'opèrent de façon très lente. Effectivement, les atteintes de la substance blanche seraient plus prononcées chez les survivants de la LLA de nombreuses années après la fin des traitements en comparaison avec quelques mois ou quelques années après la fin des traitements (Dellani et al., 2008). Pour confirmer cette hypothèse, une étude a été menée avec des rats. Un traitement de radiation crânienne leur a été administré : une réduction graduelle de la FA à différents temps de mesure après l'administration des traitements a été observée. La différence de FA entre le groupe de rats ayant reçu la radiation et le groupe contrôle était maximale au dernier temps de mesure, soit 48 semaines après l'administration des traitements (Wang, Qiu, Leung, Lau & Khong, 2009).

Deux principales hypothèses ont été émises pour expliquer l'apparition lente d'atteintes à la substance blanche après un traitement contre le cancer. La première est l'hypothèse gliale. Selon cette hypothèse, la démyélinisation progressive et la nécrose de la matière blanche observées chez les survivants de la LLA seraient causées par une perte graduelle des oligodendrocytes ou de leur précurseur, les cellules progénitrices, après la fin des traitements (Dietrich, Monje, Wefel & Meyers, 2008; Kaiser, Bledowski & Dietrich, 2014; Kim, Brown, Jenrow & Ryu, 2008; Seigers & Fardell, 2011; Wang et al., 2009; pour une revue de littérature, voir Monje & Dietrich, 2012). Cette perte des cellules progénitrices affecterait la neurogenèse, principalement dans l'hippocampe (Monje & Palmer, 2003). La deuxième est l'hypothèse vasculaire. Selon celle-ci, des dommages à la vascularisation engendrés par les traitements causeraient une perméabilité augmentée, une perturbation de la barrière hématoencéphalique et

de l'œdème. (Reddick et al., 2006; Wang et al., 2009). Les atteintes vasculaires peuvent affecter l'endothélium et ainsi, modifier l'environnement permettant aux cellules souches de se différencier (Monje, Shinichiro, Mizumatsu, Fike & Palmer, 2002). Certains auteurs stipulent également que les atteintes vasculaires sont des réactions inflammatoires en réponse aux atteintes de l'endothélium (Abayomi, 2002). De plus, les réactions inflammatoires déclencheraient un stress oxydatif qui affecterait les tissus cérébraux (Kim, Brown, Jenrow & Ryu, 2008). Ces mécanismes engendreraient une nécrose graduelle de la matière blanche cérébrale ultérieurement aux traitements.

LIEN ENTRE LES ATTEINTES NEUROANATOMIQUES ET LES FONCTIONS NEUROCOGNITIVES

À ce jour, peu d'études ont réussi à mettre en lumière un lien entre les déficits neurocognitifs et les atteintes de la substance blanche observées chez les survivants de LLA pédiatrique. Les études existantes montrent que les réductions de volume de la substance blanche sont, entre autres, liées à de plus grandes difficultés attentionnelles et à des difficultés scolaires, notamment en lecture, en orthographe et en mathématiques (Carey et al., 2008; Edelman et al., 2014; Reddick et al., 2006). Il a également été démontré que le volume de matière blanche dans les lobes frontaux, pariétaux et temporaux était lié à la performance en mémoire (Edelman et al., 2014). Sur le plan de la microstructure de la substance blanche, une réduction de FA dans le corps calleux, le cingulum, le FLS, le FLI et le faisceau fronto-occipital inférieur a été liée à un niveau de déficit plus élevé sur le plan des fonctions exécutives, du contrôle visuomoteur, du traitement visuospatial et de l'attention soutenue (Schuitema et al., 2013). La FA dans le FLS et le faisceau unciné ont été liés à la mémoire sélective visuelle, une mesure de mémoire à court terme et d'apprentissage (Edelman et al., 2014). Il est cependant

important de mentionner que les corrélations trouvées entre les déficits neurocognitifs et les atteintes de la substance blanche chez les survivants de LLA sont souvent limitées en raison de la complexité des tâches neurocognitives utilisées (implication de plusieurs fonctions neurocognitives dans une même tâche) et des nombreuses régions cérébrales étudiées. Lorsqu'un lien est trouvé entre une réduction de la matière blanche et une atteinte neurocognitive particulière, il est ainsi difficile de déterminer si la corrélation est spécifique.

FACTEURS PRÉDISPOSANT À L'APPARITION DE DIFFICULTÉS NEUROCOGNITIVES ET D'ATTEINTES NEUROANATOMIQUES

De nombreux chercheurs se sont penchés sur les facteurs pouvant augmenter les probabilités d'apparition de difficultés neurocognitives à long terme chez les survivants de LLA pédiatrique.

Sexe

Plusieurs travaux ont montré que les filles survivantes de la LLA performaient moins bien que les garçons à diverses épreuves neurocognitives évaluant le contrôle visuomoteur et le rendement intellectuel global (Buizer et al., 2005; Krull et al., 2013; Rodgers et al., 2003; von der Weid et al., 2003). Les filles présenteraient également des atteintes plus marquées sur les plans de la mémoire à court terme (Waber et al., 1990) et sur certains indices attentionnels, comme l'absence de distractibilité (Freedom from Distractibility) (Brown et al., 1998; Jain, Brouwers, Okcu & Krull, 2009). De plus, certains autres auteurs ont montré que les filles seraient plus susceptibles de présenter des atteintes de la substance blanche cérébrale (Reddick et al., 2014). La principale hypothèse qui a été avancée pour expliquer la différence entre les filles et les garçons est liée à la maturation cérébrale. Selon les régions cérébrales, l'augmentation de la matière blanche pendant l'enfance et l'adolescence n'est pas complètement

identique chez les filles et les garçons : les filles atteignent habituellement la maturité de la matière blanche plus tôt que les garçons (Koolschijn & Cron, 2013; Wang et al., 2012). Cette différence dans le processus de maturation de la matière blanche cérébrale rendrait les filles plus vulnérables aux effets neurotoxiques des traitements de la LLA (Buizer, de Sonnevill & Veerman, 2009). Certains auteurs ont également postulé que des facteurs endocriniens pourraient interagir avec les agents de chimiothérapie et la radiation crânienne dans le développement des structures corticales et que les hormones féminines seraient plus susceptibles de provoquer des anomalies que les hormones masculines (Waber, Tarbell & Kahn, 1992). Une troisième hypothèse postule que le mode de fonctionnement global du cerveau pourrait aussi expliquer les différences entre les sexes. Par exemple, des différences entre les hommes et les femmes ont été observées dans l'amygdale, l'hippocampe et la matière grise en général (Armstrong, Sklar, Hudson & Robison, 2007). Encore ici toutefois, bien que les hypothèses divergent sur les causes du phénomène, il reste que les chercheurs s'entendent pour dire que les filles sont plus à risque.

Âge au diagnostic

L'âge au diagnostic, indépendamment du traitement administré, soit uniquement de la chimiothérapie ou de la radiation crânienne jumelée à la chimiothérapie (Buizer et al., 2009), est également un facteur majeur pouvant entraîner des difficultés neurocognitives à long terme chez les survivants de la LLA pédiatrique. Plus un individu est traité en bas âge, plus les risques sont élevés qu'il présente au moins une difficulté neurocognitive, et ce, même de nombreuses années après la rémission (Buizer et al., 2005; von der Weid et al., 2003; Rodgers et al., 2003). Plus précisément, les individus diagnostiqués très jeunes seraient significativement plus susceptibles de présenter des difficultés neurocognitives plus tard (Campbell et al., 2006).

Certaines études rapportent que les déficits seraient plus marqués chez les enfants diagnostiqués avant 5 ans (Buizer, De Sonnevile, Njikiktjien & Veerman, 2005; Lockwood, Bell, & Colegrove, 1999; Schatz, Kramer, Ablin, & Matthay, 2004), tandis que d'autres études stipulent qu'il y aurait plus de difficultés neurocognitives chez les enfants diagnostiqués avant 3 ans (Waber et al., 2001). Les enfants en très bas âge lors du diagnostic seraient plus à risque de développer des déficits neurocognitifs en raison de l'immaturation de leur cerveau au moment des traitements. Effectivement, des structures cérébrales moins matures seraient largement plus vulnérables aux agents neurotoxiques, ce qui entraînerait des dommages plus importants.

Génétique

Plusieurs auteurs ont également tenté d'étudier le rôle de certains gènes dans la probabilité d'apparition de difficultés neurocognitives chez les survivants de la leucémie. Les recherches se sont penchées sur certains polymorphismes génétiques spécifiques qui pourraient influencer la toxicité induite par les traitements et les déficits neurocognitifs dans cette population (Cole et al., 2015). Les variantes génétiques de la voie de l'homocystéine ont entre autres été étudiées. Effectivement, il est connu que le méthotrexate perturbe la méthylation de l'homocystéine. Or, une perturbation dans le taux d'homocystéine peut affecter le développement neurologique et les fonctions neurocognitives (Lipton et al., 1997). Les principaux polymorphismes associés à l'homocystéine qui constituent des facteurs de risque à l'apparition de déficits neurocognitifs chez les survivants de LLA sont des polymorphismes de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (NOS3), d'un transporteur de la prostaglandine (SLCO2A1), de la méthionine synthase (MS) et de l'enzyme 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). Certains régulateurs du stress oxydatif engendré par les traitements de chimiothérapie, comme le glutathion S-transférase

(GST) seraient également des facteurs de risque à l'apparition de difficultés neurocognitives à long terme chez les survivants de LLA.

Concernant le gène NOS3, le polymorphisme 894T amène une substitution de l'acide aminé Gl298Asp, ce qui cause une activité réduite de NOS3. Le génotype 894TT, avec une activité réduite de NOS3 combiné avec des traitements de radiation crânienne serait associé à un rendement intellectuel plus faible chez les survivants de LLA (Cole et al., 2015; Krajinovic et al., 2005). Plus spécifiquement, le polymorphisme de NOS3 serait associé à des résultats plus faibles au QI global et aux sous-tests vocabulaires et Matrices de la Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (Cole et al., 2015). Le polymorphisme associé à la variante allèle G dans le gène SCLO2A1 serait quant à lui un facteur de risque pour l'obtention de scores plus faibles au QI global et au sous-test séquences de chiffres de la WASI (Cole et al., 2015). Le génotype A1298C du polymorphisme MTHFR a été lié à des symptômes d'inattention chez les survivants de LLA (Krull et al., 2008). Le polymorphisme A2756G du gène MS a également été lié à des déficits attentionnels, soit à des capacités attentionnelles et une vitesse de réponse réduites (Krull, Bhojwani et al., 2013). En dernier lieu, les polymorphismes dans le gène GSTP1 et dans le gène GSTM1 génotype nul associés à la diminution de l'activité GST ont été liés à des capacités attentionnelles réduites. Les polymorphismes GSTT1 génotype nul et GSTP1 étaient quant à eux reliés à des variations de performance pendant une tâche d'attention soutenue (Krull, Bhojwani et al., 2013). Il est important de noter que les recherches sur l'influence de la génétique sont relativement récentes. De nouveaux polymorphismes seront très probablement liés à l'apparition d'autres atteintes neurocognitives chez les survivants de LLA pendant les prochaines années, suite au développement de la recherche en génétique, un champ de recherche encore relativement jeune.

Traitements

Radiation crânienne

Au cours des années 1960, l'introduction de la radiation crânienne pour traiter la LLA pédiatrique a contribué à l'amélioration du taux de survie, passant de moins de 20 % à environ 75 %-85 % aujourd'hui (Pui & Evans, 2006). Les doses données variaient habituellement entre 18 et 24 Gy et étaient administrés par irradiation cérébrale totale via un appareil qui émet des rayons ionisés (von der Weid et al., 2003). Toutefois, il a ensuite été démontré que la radiation crânienne était significativement reliée à la neurotoxicité et à l'apparition de séquelles neurocognitives (Lofstad et al., 2009). De grandes doses de radiation crânienne (24 Gy) sont associées à des performances neurocognitives inférieures, mais des doses plus faibles (18 Gy) sont également liées à différentes atteintes neurocognitives (Jankovic et al., 1994). Depuis plusieurs années maintenant, les indications de radiation crânienne sont limitées à des indications très précises (atteinte du système nerveux central, patient à très haut risque de rechute) et la dose a été réduite, variant entre 12-18Gy selon les protocoles. Le traitement du système nerveux central comprend maintenant de la chimiothérapie traversant la barrière leptoméningée (haute dose de méthotrexate) et des traitements de chimiothérapie par voie intrathécale (Krull et al., 2013).

Chimiothérapie

En raison des effets néfastes largement répertoriés de la radiation crânienne, la plupart des traitements contemporains de la LLA privilégient l'administration de traitements de chimiothérapie uniquement. Une méta-analyse récente a regroupé les résultats de 10 études portant sur les effets de la chimiothérapie sur les fonctions neurocognitives, pour un total de 509 survivants de leucémie et 555 participants contrôles (Iyer et al., 2015). Les résultats de ces

études combinées montrent une baisse du rendement intellectuel global (0,5 écart-type) chez les survivants de la LLA traités sans radiation crânienne, par rapport aux sujets contrôles. La vitesse de traitement de l'information ainsi que la mémoire de travail étaient également affectées, environ 0,5 écart-type sous la norme. En outre, la dextérité fine était atteinte. Les survivants de la LLA avaient une performance de 0,69 écart-type sous la norme. Certains auteurs ont cherché à comprendre les effets spécifiques de certains agents de chimiothérapie, comme le méthotrexate et les corticostéroïdes, sur l'apparition de difficultés neurocognitives et d'atteintes neuroanatomiques.

Méthotrexate. Le méthotrexate est un agent de chimiothérapie largement utilisé dans le traitement de la LLA pédiatrique. Le méthotrexate peut être administré de différentes façons : par intraveineuse, intrathécale et per os (Cheung & Krull, 2015). Des études démontrent que les patients exposés à une administration à haute dose ont une performance plus faible sur le plan du rendement intellectuel global (Halsey et al., 2011). Il a également été associé à des difficultés en vitesse de traitement (Aukema et al., 2009; Krull et al., 2013), en vitesse motrice (Aukema et al., 2009) et dans certains aspects de l'attention, notamment la distractibilité (Krawczuk-Rybak et al., 2012). Le méthotrexate est également un agent hautement neurotoxique. Des études effectuées *in vitro* (Gilbert, Harding & Grossman, 1989) et chez l'humain (Jaffe, Takaue, Anzai & Robertson, 1985) ont démontré que le méthotrexate était directement toxique pour les tissus neuronaux et qu'il pouvait engendrer des anomalies neurologiques transitoires. Plus spécifiquement, plusieurs études démontrent qu'il peut engendrer une altération structurelle de la matière blanche cérébrale appelée leuco-encéphalopathie, causant des dommages à la myéline (Reddick et al., 2006; Rubnitz et al., 1998; Salkade et al., 2012). La leuco-encéphalopathie se manifesterait chez environ 16 % à 78 % des enfants atteints de la LLA. La probabilité d'atteintes

liées à la neurotoxicité induite par le méthotrexate dépendrait des doses individuelles reçues ainsi que de l'exposition cumulative à des doses élevées (Reddick et al., 2006; pour une revue de littérature, voir Cole & Kamen, 2006).

Corticostéroïdes. Les corticostéroïdes les plus souvent administrés dans le traitement de la LLA pédiatrique sont le dexaméthasone et le prednisone. Suite à l'exposition au dexaméthasone, des études montrent que les survivants de la LLA présenteraient des difficultés sur le plan de la mémoire à court terme (Edelmann et al., 2013), de la mémoire à long terme (Edelmann et al., 2013), du vocabulaire (Edelmann et al., 2013), de l'attention (Krull et al., 2013), des fonctions exécutives en général (Krull et al., 2013) et de la lecture et des mathématiques (Edelmann et al., 2013; Waber et al., 2001). Une étude menée par Kadan-Lottick et al. (2009), comparant les résultats d'individus ayant été traités avec de la dexaméthasone ou de la prednisone, n'a pas identifié de différence entre les groupes sur le plan de la performance neurocognitive globale et scolaire. La seule différence trouvée concernait la performance en lecture de mots, où les individus ayant reçu du dexaméthasone ont obtenu des scores inférieurs de 0,33 écart-type par rapport aux individus n'en ayant pas reçu. De plus, une revue systématique de la littérature menée par Warris et al. (2014) n'a pas décelé de différence entre le prednisone et le dexaméthasone dans les domaines psychologiques et neuropsychologiques. Ces résultats suggèrent que les effets neuropsychologiques du prednisone sont similaires à ceux de le dexaméthasone. Cependant, Waber et al. (2000) ont effectué la même comparaison et leurs résultats démontrent que les enfants ayant été traités avec le protocole de Boston 91-01 dont le traitement incluait le dexaméthasone, ont moins bien performé à diverses tâches neurocognitives que les enfants ayant reçu de la prednisone, soit en compréhension de lecture, en arithmétique, en mémoire de travail et à la Figure Complexe de Rey-Osterrieth. De plus, Edelmann et al.

(2013) ont démontré que les individus traités avec le dexaméthasone présentaient des scores plus faibles que les individus traités avec la prednisone dans plusieurs mesures de la mémoire, comme la mémoire d'histoires et la reconnaissance de mots. Des recherches supplémentaires sont ainsi nécessaires pour comprendre la disparité des effets entre le prednisone et le dexaméthasone.

Le méthotrexate et les corticostéroïdes sont habituellement administrés conjointement. Ainsi, bien que les effets de chaque agent de traitement aient été étudiés séparément en recherche, il est important de noter qu'ils interagissent ensemble (Inaba et al., 2013). De plus, une certaine variabilité pharmacogénomique existe pour ces deux médicaments (Ansari & Krajcinovic, 2007; Krajcinovic & Moghrabi, 2004). Les résultats des études doivent donc être interprétés avec précaution.

Tous les facteurs présentés plus haut expliquent en partie l'apparition de la majorité des déficits neurocognitifs observés chez les survivants de LLA. Ils ont tous été associés à une baisse du rendement intellectuel global (Cole et al., 2015; Krull, et al., 2013). Le sexe féminin a été lié à des difficultés sur le plan de la réussite scolaire (Krull et al., 2013). Un bas âge au diagnostic serait un facteur de risque au développement de diverses difficultés, notamment en mémoire et dans la réussite scolaire (Schatz et al., 2004; Krull et al., 2013; Waber et al., 2001). Certains polymorphismes génétiques ont été liés à des difficultés attentionnelles (Cole et al., 2015; Krull et al., 2008). Finalement, les traitements de radiation crânienne et de chimiothérapie ont été liés à de nombreuses atteintes neurocognitives, telles que des difficultés des fonctions exécutives, de la mémoire et de la réussite scolaire (Krull et al., 2013; pour une revue de littérature, voir Cheung & Krull., 2015). Cependant, il est important de noter qu'aucun des facteurs mentionnés plus haut n'a pu expliquer la chute progressive du QI verbal observée à long terme chez les

survivants de LLA (Krull, Zhang et al., 2013). Krull, Zhang et al. (2013) ont stipulé que cette baisse progressive dans les habiletés verbales pourrait être expliquée par les difficultés attentionnelles, exécutives et de mémoire dans cette population.

CONCLUSION

Le taux de guérison des enfants atteints de la LLA est de plus de 80 %. Par contre, l'effet bénéfique des traitements reçus pour guérir la maladie est malheureusement contrecarré par diverses séquelles médicales à long terme. Effectivement, les agents de traitements donnés pour combattre la LLA sont agressifs et interfèrent avec le développement normal de l'enfant. Les sphères neurocognitives atteintes sont maintenant bien répertoriées et de récentes études ont révélé des atteintes corticales sur les plans de la matière blanche et de la matière grise cérébrale. Il a été postulé que ces atteintes pouvaient être responsables des difficultés neurocognitives observées chez les survivants de la LLA pédiatrique. Une connaissance approfondie des difficultés neurocognitives vécues par les survivants de la LLA ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à l'apparition de telles difficultés permettront de mettre en place des programmes de prévention ainsi que des programmes d'intervention efficaces pour cette population. Dans les prochaines années par exemple, des entraînements neurocognitifs efficaces (Söderqvist & Nudley, 2015) pourraient être mis à la disposition des enfants en traitement, dans le but de prévenir les déficits neurocognitifs à long terme. Plusieurs études rapportent d'ailleurs qu'ils affectent particulièrement la qualité de vie des survivants de LLA (Kunin-Batson, Kadan-Lottick & Neglia, 2014; Reinfjell, Lofstad, Veenstra, Vikan & Diseth, 2007). Des interventions doivent donc être mises en place rapidement pour favoriser un développement cognitif adéquat dans cette population. La mise en place de mesures permettant

de prévenir les difficultés neurocognitives auront comme effet d'améliorer significativement la qualité de vie des survivants de LLA pédiatrique.

De plus, les nouvelles avenues de recherche doivent être exploitées. Les recherches sur la génétique sont d'ailleurs très prometteuses. En déterminant les polymorphismes de gènes associés à des difficultés neurocognitives spécifiques, il sera possible d'administrer des traitements individualisés pour chaque individu. Effectivement, à partir de la connaissance du bagage génétique de chaque enfant, le protocole de traitement pourra être adapté de façon à réduire la probabilité d'apparition de difficultés neurocognitives significatives, toujours dans l'optique de favoriser une bonne qualité de vie dans cette population.

RÉFÉRENCES

- Abayomi, O. (2002). Pathogenesis of Cognitive Decline Following Therapeutic Irradiation for Head and Neck Tumors. *Acta Oncologica*. 41(4), 346-351.
- Anderson, F. S., & Kunin-Batson, A. S. (2009). Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: the past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatric blood & cancer*, 52(2), 159-164.
- Ansari, M. & Krajcinovic, M. (2007). Pharmacogenomics in cancer treatment defining genetic bases for inter-individual differences in responses to chemotherapy. *Current Opinion in Pediatrics*. 19(1), 15-22.
- Armstrong, G., Sklar, C., Hudson, M., & Robison, L. (2007). Long-Term Health Status Among Survivors of Childhood Cancer: Does Sex Matter? *Journal of Clinical Oncology*, 25(28), 4477-4489.

- Ashford, J., Schoffstall, C., Reddick, W. E., Leone, C., Laningham, F. H., Glass, J. O., . . . Conklin, H. M. (2010). Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer, 116*(19), 4638-4645.
- Aukema, E., Caan, M. W. A., Oudhuis, N., Majoie, C., Vos, F., Reneman, L., . . . Schouten-van Meeteren, A. (2009). White Matter Fractional Anisotropy Correlates With Speed of Processing and Motor Speed in Young Childhood Cancer Survivors *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics, 74*(3), 837-843.
- Brown, R. T., Madan-Swain, A., Walco, G. A., Cherrick, I., Ievers, C. E., Conte, P. M., . . . Lauer, S. J. (1998). Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *J. Pediatr. Psychol, 23*(5), 333-340.
- Buizer, A., De Sonneville, L., van den Heuvel-Eibrink, M., Mjiokiktjien, C., & Veerman, A. (2005). Visuomotor control in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Journal of the International Neuropsychological Society, 11*, 554-565.
- Buizer, A., de Sonneville, L., & Veerman, A. (2009). Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: A critical review of the literature. *Pediatric Blood and Cancer, 52*(4), 447-454.
- Campbell, L. K., Scaduto, M., Sharp, W., Dufton, L., Van Slyke, D., Whitlock, J. A., & Compas, B. (2007). A Meta-Analysis of the Neurocognitive Sequelae of Treatment for Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. *Pediatric Blood Cancer, 49*, 65-73.

- Carey, M., Haut, M., Reminger, S., Hutter, J., Theilmann, R., & Kaemingk, K. (2008). Reduced Frontal White Matter Volume in Long-Term Childhood Leukemia Survivors: A Voxel-Based Morphometry Study. *AJNR*, *29*, 792-798.
- Cheung, Y., & Krull, K. (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *53*, 108-120.
- Cole, P. D., Finkelstein, Y., Stevenson, K. E., Blonquist, T. M., Vijayanathan, V., Silverman, L. B., ... & Waber, D. P. (2015). Polymorphisms in genes related to oxidative stress are associated with inferior cognitive function after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(19), 2205.
- Cole, P., & Kamen, P. (2006). Delayed Neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Mental Retardation and Developmental Disabilities*, *12*, 174-183.
- Conklin, H. M., Krull, K. R., Reddick, W. E., Pei, D., Cheng, C., & Pui, C. H. (2012). Cognitive Outcomes Following Contemporary Treatment Without Cranial Irradiation for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of the National Cancer Institute*, *104*(18), 1386-1395.
- Daams, M., Schuitema, I., van Dijk, B., van Dulmen-den Broeder, E., Veerman, A., van den Bos, C., (2012). Long-term effects of cranial irradiation and intrathecal chemotherapy in treatment of childhood leukemia: a MEG study of power spectrum and correlated cognitive dysfunction. *BMC Neurology*, *12*(84), 1-10.

- Dellani, P. R., Eder, S., Gawehn, J., Vucurevic, G., Fellgiebel, A., Müller, M. J., . . . Gutjahr, P. (2008). Late structural alterations of cerebral white matter in long-term survivors of childhood leukemia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *27*(6), 1250-1255.
- Dietrich, J., Monje, M., Wefel, J., & Meyer, C. (2008). Clinical Patterns and Biological Correlates of Cognitive Dysfunction Associated with Cancer Therapy. *The Oncologist*, *13*(12), 1285-1295.
- Edelmann, M., Krull, K., Liu, W., Glass, J. O., Ji, Q., Ogg, R., . . . Reddick, W. E. (2014). Diffusion tensor imaging and neurocognition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Brain*, *137*, 2973-2983.
- Edelmann, M., Ogg, R., Scoggins, M., Brinkman, T., Sabin, N., Pui, C. H., . . . Krull, K. (2013). Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the SJLIFE cohort. *Pediatric Blood and Cancer*, *60*(11), 1178-1184.
- Genshaft, M., Huebner, T., Plessow, F., Ikonomidou, V., Abolmaali, N., Krone, F., . . . Smolka, M. (2013). Impact of Chemotherapy for Childhood Leukemia on Brain Morphology and Function. *PLOS one*, *8*(11), 1-9.
- Gilbert, M., Harding, B., & Grossman, S. (1989). Methotrexate neurotoxicity: In vitro studies using cerebellar explants from rats. *Cancer Research*, *49*(2502-2505).
- Halsey, C., Buck, G., Richards, S., Vargha-Khadem, F., Hill, F., & Gibso, B. (2011). The impact of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients; results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. *Journal of Hematology & Oncology*, *4*(42), 1-12.

- Harila, M. J., Winqvist, S., Lanning, M., Bloigu, R., & Harila-Saari, A. H. (2009). Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, *53*(2), 156-161.
- Harshmann, L., Barron, S., Button, A., Smith, B., Link, B., Lynch, C., & Denburg, N. (2012). Population Based Exploration of Academic Achievement Outcomes in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Journal of Pediatric Psychology*, *37*(4), 458-466.
- Hudson, M., Ness, K., Gurney, J., Mulrooney, D., Krull, K., Green, D., . . . Robison, L. (2013). Clinical Ascertainment of Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. *JAMA*, *309*(22), 2371-2382.
- Hunger, S. P., Lu, X., Meenakshi, D., Camitta, B., Gaynon, P., Winick, N., & Carroll, W. (2012). Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(14), 1663-1669.
- Inaba, H., Greaves, M., & Mullighan, C. G. (2013). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, *381*(9881), 1943-1955.
- Iyer, Balsamo, Bracken, & Kadan-Lottick, N. (2015). Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis, *Blood*, *126*(3), 346,353.
- Jaffe, N., Takaue, Y., Anzai, T., & Robertson, R. (1985). Transiant Neurologic Disturbances Indcued by High-Dose Methotrexate Treatment. *Cancer*, *56*(6), 1356-1360.
- Jain, N., Brouwers, P., Okcu, M. F., Cirino, P. T., & Krull, K. R. (2009). Sex-specific attention problems in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, *115*(18), 4238-4245.

- Jankovic, M., Masera, G., Brouwers, P., Valsecchi, M., Veldhuizen, A., Kingma, A., . . . Masera, G. (1994). Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, *344*(8917), 224-227.
- Janzen, L., & Spiegler, B. (2008). Neurodevelopmental Sequelae of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and its Treatment. *Developmental Disabilities*, *14*, 185-195.
- Kaatsch, P. (2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer treatment reviews*, *36*(4), 277-285.
- Kadan-Lottick, N., Brouwers, P., Breiger, D., Kaleita, T., Dziura, J., Liu, H., . . . Neglia, J. (2009). A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Journal*, *114*(9), 1746-1752.
- Kaemingk, K., Carey, M., Moore, I., Herzer, M., & Hutter, J. (2004). Math Weaknesses in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Compared to Healthy Children. *Child Neuropsychology*, *10*(1), 14-23.
- Kaiser, J., Bledowski, C., & Dietrich, J. (2014). Neural correlated of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*, *54*, 33-50.
- Khong, P.-L., Leung, L. H., Fung, A. S., Fong, D. Y., Qiu, D., Kwong, D. L., . . . Chan, G. C. (2006). White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *J Clin Oncol*, *24*(6), 884-890.
- Kim, J., Brown, S., Jenrow, K., & Ryu, K. (2008). Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. *Journal of Neuro-Oncology*, *87*(3), 279-286.

- Kingma, A., van Dommelen, R., Mooyaart, E., Wilmink, J., Deelman, B., & Kamps, W. (2001). Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *The Journal of Pediatrics*, *139*(3), 413-420.
- Koolschijn, P., & Cron, E. (2013). Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *5*, 106-118.
- Krajinovic, M., & Moghrabi, A. (2004). Pharmacogenetics of methotrexate. *Pharmacogenomics*, *5*(7), 819-834.
- Krajinovic, M., Robaey, P., Chiasson, S., Lemieux-Blanchard, E., Rouillard, M., Primeau, M., . . . Moghrabi, A. (2005). Polymorphisms of genes controlling homocysteine levels and IQ score following the treatment for childhood ALL. *Pharmacogenomics*, *6*(3), 293-302.
- Krawczuk-Rybak, M., Grabowska, A., Protas, P., Muszynska-Roslan, K., Holownia, A., & Braszko, J. (2012). Intellectual functioning of childhood leukemia survivors - relation to Tau protein - a marker of white matter injury. *Advances in Medical Sciences*, *57*(2), 266-272.
- Krull, K. R., Bhojwani, D., Conklin, H. M., Pei, D., Cheng, C., Reddick, W. E., . . . Pui, C. H. (2013). Genetic Mediators of Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* doi:JCO.2012.46.7944
- Krull, K., Brinkman, T., Li, C., Armstrong, G., Ness, K., Srivastava, D., & Hudson, M. (2013). Neurocognitive Outcomes Decades After Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study *Journal of Clinical Oncology*, *31*(35), 4407-4415.

- Krull, K. R., Brouwers, P., Jain, N., Zhang, L., Bomgaars, L., Dreyer, Z., . . . Okcu, M. F. (2008). Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. *J Pediatr*, *152*(1), 101-105.
- Krull, K., Okcu, F., Potter, B., Jain, N., Dreyer, Z., Kamdar, K., & Brouwers, P. (2008). Screening for Neurocognitive Impairment in Pediatric Cancer Long-Term Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(25), 4138-4143.
- Krull, K. R., Zhang, N., Santucci, A., Srivastava, D. K., Krasin, M. J., Kun, L. E., . . . Armstrong, G. T. (2013). Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood*, *122*(4), 550-553.
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, *23*, 692-699.
- Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., Hertzberg, H., Beck, J., & Meier, W. (2002). CNS Late-Effects After ALL Therapy in Childhood. Part III: Neuropsychological Performance in Long-Term Survivors of Childhood ALL: Impairments of Concentration, Attention, and Memory. *Medical and Pediatric Oncology*, *38*(5), 320-328.
- Lipton, S., Kim, W., Choi, Y., Kumar, S., D'Emilia, D., Rayudu, P., . . . Stamler, J. (1997). Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-d-aspartate receptor *PNAS*, *94*(11), 5923-5928.
- Lockwood, K. A., Bell, T. S., & Colegrove, R. W. (1999). Long-term effects of cranial radiation therapy on attention functioning in survivors of childhood leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, *24*(1), 55-66.

- Lofstad, G. E., Reinfjell, T., Hestad, K., & Diseth, T. (2009). Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatrica*, *98*, 180-186.
- Lorenzi, M., McMillan, A., Siegel, L., Zumbo, B., Glickman, V., Spinelli, J., . . . McBride, M. (2009). Educational Outcomes Among Survivors of Childhood Cancer in British Columbia, Canada. *Cancer*, *115*(10), 2234-2245.
- Mennes, M., Stiers, P., Vandebussche, E., Vercruyse, G., Uyttebroeck, A., De Meyer, G., & Van Gool, S. (2005). Attention and Information Processing in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Chemotherapy Only. *Pediatric Blood and Cancer*, *44*, 479-486.
- Mitby, P., Robison, L., Whitton, J., Zevon, M., Gibbs, I., Tersak, J., . . . Mertens, A. (2003). Utilization of Special Education Services and Educational Attainment among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, *97*(4), 1115-1126.
- Monje, M., & Dietrich, J. (2012). Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult neurogenesis. *Behavioural Brain Research*, *227*, 376-379.
- Monje, M., & Palmer, T. (2003). Radiation injury and neurogenesis. *Current Opinion in Neurology*, *16*, 129-134.
- Monje, M., Mizumatsu, S., Fike, J., & Palmer, T. (2002). Radiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nature Medicine*, *8*(9), 955-962.
- Morioka, S., Morimoto, M., Yamada, K., Hasegawa, T., Morita, T., Moroto, M., . . . Hosoi, H. (2013). Effects of chemotherapy on the brain in childhood: diffusion tensor imaging of subtle white matter damage. *Neuroradiology*, *55*(10), 1251-1257.

- Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Maturation of White Matter is Associated with the Development of Cognitive Functions during Childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*(7), 1227-1233.
- Pääkkö, E., Harila-Saari, A., Vanionpää, L., Himanen, S., Pyhtinen, J., & Lanning, M. (2000). White Matter Changes on MRI During Treatment in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Correlation With Neuropsychological Findings. *Medical and Pediatric Oncology, 35*, 456-461.
- Peterson, C., Johnson, C., Ramirez, L., Huestis, S., Pai, A., Demaree, H., & Drotar, D. (2008). A Meta-Analysis of the Neuropsychological Sequelae of Chemotherapy-Only Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood and Cancer, 51*, 99-104.
- Porto, L., Preibisch, C., Hattingen, E., Bartels, M., Lehrnbecher, T., Dewitz, R., . . . DuMesnil, R. (2008). Voxel-based morphometry and diffusion-tensor MR imaging of the brain in long-term survivors of childhood leukemia. *European radiology, 18*(11), 2691.
- Précourt, S., Robaey, P., Lamothe, I., Lassonde, M., Sauerwein, C., & Moghrabi, A. (2002). Verbal cognitive functioning and learning in girls treated for acute lymphoblastic leukemia by chemotherapy with or without cranial irradiation. *Developmental Neuropsychology, 21*(2), 173-195.
- Pui, C. H., & Evans, W. E. (2006). Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine, 354*, 166-178.
- Reddick, W. E., Glass, J. O., Johnson, W., Laningham, F. H., & Pui, C. H. (2009). Voxel-Based Analysis of T2 Hyperintensities in White Matter during Treatment of Childhood Leukemia. *AJNR, 30*, 1947-1954.

- Reddick, W. E., Shan, Z., Glass, J. O., Helton, S., Xiong, X., Wu, S., . . . Mulhern, R. (2006). Smaller White-Matter Volumes Are Associated with Larger Deficits in Attention and Learning among Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer, 106*(4), 941-949.
- Reddick, W. E., Taghipour, D. J., Glass, J. O., Ashford, J., Xiong, X., Wu, S., . . . Conklin, H. M. (2014). Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr. Blood Cancer, 61*(6), 1074-1079.
- Reinfjell, T., Lofstad, E., Veenstra, M., Vikan, A., & Diseth, T. (2007). Health-related quality of life and intellectual functioning in children in remission from acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatrica, 96*, 1280-1285.
- Rodgers, J., Marckus, R., Kearns, P., & Windebank, K. (2003). Attentional ability among survivors of leukaemia treated without cranial irradiation. *Archives of Disease in Childhood, 88*(147-150).
- Rubnitz, J., Relling, M., Harrison, P., Sandlund, J., Ribeiro, R., Rivera, G., . . . Pui, C. (1998). Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia, 12*(8), 1176-1181.
- Salkade, P. R., & Lim, T. A. (2012). Methotrexate-induced acute toxic leukoencephalopathy. *Journal of cancer research and therapeutics, 8*(2), 292.
- Schatz, J., Kramer, J. H., Ablin, A. R., & Matthay, K. K. (2004). Visual attention in long-term survivors of leukemia receiving cranial radiation therapy. *J. Int. Neuropsychol. Soc, 10*(2), 211-220.

- Schuitema, I., Drprez, S., Hecke, W., Daams, M., Uyttebroeck, A., Sunaert, S., . . . de Sonnevile, L. (2013). Accelerated Aging, Decreased White Matter Integrity, and Associated Neuropsychological Dysfunction 25 Years After Pediatric Lymphoid Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(27), 3378-3390.
- Seigers, R., & Fardell, J. (2011). Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: A review of rodent research. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, *35*, 729-741.
- Söderqvist, S. & Nudley, S. (2015) Working Memory Training is Associated with Long Term Attainments in Math and Reading. *Frontiers in psychology*, *6*, 1711
- Spiegler, B., Kennedy, K., Maze, R., Greenberg, M., Weitzman, S., Hitzler, J., & Nathan, P. (2006). Comparison of Long-Term Neurocognitive Outcomes in Young Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Cranial Radiation or High-Dose or Very High-Dose Intravenous Methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(24), 3858-3864.
- Tannes, C., Zeller, B., Amlien, I., Kanellopoulos, A., Andersson, S., Due-Tonnessen, P., . . . Fjell, A. (2015). Cortical Surface Area and Thickness in Adult Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, *62*, 1027-1034.
- von der Weid, N., Hirt, M., Wacker, P., Nenadov Beck, M., Imbach, P., Caflish, U., . . . Wagner, H. P. (2003). Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *European Journal of Cancer*, *39*, 359-365.
- Waber, D., Carpentieri, S., Klar, N., Silverman, L., Schwenn, M., Hurwitz, C., . . . Sallan, S. (2000). Cognitive Sequelae in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia

With Dexamethasone or Prednisone. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 22(3), 206-213.

Waber, D. P., Gioia, G., Paccia, J., Sherman, B., Dinklage, D., Sollee, N., . . . Sallan, S. E. (1990). Sex differences in cognitive processing in children treated with CNS prophylaxis for acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Psychol*, 15(1), 105-122.

Waber, D. P., Shapiro, B. L., Carpentieri, S. C., Gelber, R. D., Zou, G., Dufresne, A., . . . Sallan, S. E. (2001). Excellent therapeutic efficacy and minimal late neurotoxicity in children treated with 18 grays of cranial radiation therapy for high-risk acute lymphoblastic leukemia: a 7-year follow-up study of the Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 87-01. *Cancer*, 92(1), 15-22.

Waber, D., Tarbell, N., & Kahn, C. (1992). The relationship of sex and treatment modality to neuropsychological outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 10(810-817).

Wang, Y., Adamson, C., Yuan, W., Altaye, M., Rajagopal, A., Byars, A., & Holland, S. (2012). Sex differences in white matter development during adolescence: A DTI study. *Brain Research*, 1478, 1-15.

Wang, S., Wu, E. X., Qiu, D., Leung, L. H., Lau, H.-F., & Khong, P.-L. (2009). Longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study of radiati

Warris, LT., van den Heuvel-Eibrink, MM., den Hoed, MAH., Aarsen, FK., Pieters, R. & van den Akker., ELT. (2014) Does dexamethasone induce more neuropsychological side effects than prednisone in pediatric acute lymphoblastic leukemia? A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(7), 1313-1318

Zeller, B., Tamnes, C., Kanellopoulos, A., Amlien, I., Andersson, S., Due-Tonnessen, P., . . .
Ruud, E. (2013). Reduced Neuroanatomic Volumes in Long-Term Survivors of
Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(17),
2078-2086.

Chapitre 5 : Article 2

DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a PETALE study

Pediatric Blood & Cancer, 2018, e27259

DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a PETALE study

Aubree Boulet-Craig^{1,2}; Philippe Robaey^{1,2,3,4}; Julie Laniel^{1,2}; Laurence Bertout¹; Simon Drouin¹; Maja Krajinovic^{1,2}; Caroline Laverdière^{1,2}; Daniel Sinnett^{1,2}; Serge Sultan^{1,2} & Sarah Lippé^{1,2}

1. Sainte-Justine University Health Center, Montréal, Québec Canada
2. Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada
3. Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada
4. University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Corresponding author:

Aubree Boulet-Craig

Sainte-Justine University Health Center

3175 Chemin de la Côte Ste-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5

Phone number: 514-345-4931 #7653

E-mail: aubree.boulet-craig@umontreal.ca

Keywords

follow-up studies, screening, cognitive dysfunction, acute lymphoblastic leukemia, long-term survivors.

Abbreviation Key

Abbreviation	Full Term
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
CRT	Cranial Radiation Therapy
PPV	Positive Predictive Value
NPV	Negative Predictive Value
VCI	Verbal Comprehension Index
PRI	Perceptual Reasoning Index
PSI	Processing Speed Index
WMI	Working Memory Index
GAI	General Ability Index
CNS	Central Nervous System
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Abstract

Background. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in children. Because of major improvements in treatment protocols, the survival rate now exceeds 80%. However, ALL treatments can cause long-term neurocognitive sequelae, which negatively impacts academic achievement and quality of life. Therefore, cognitive sequelae need to be carefully evaluated. The DIVERGT is a battery of tests proposed as a screening tool, sensitive to executive function impairments in children and adolescent cancer survivors. Our study aimed at verifying the predictive value of the DIVERGT on general cognitive functioning in adults, long-term survivors of ALL. **Methods.** ALL survivors completed the DIVERGT 13.4 years, on average, after remission (N=247). In addition, 49 of these survivors (equally selected amongst those with low, average and high DIVERGT scores) as well as 29 controls completed a more comprehensive neuropsychological evaluation within a three-year period from DIVERGT administration. Multivariate regression analysis was used to assess the predictive value of the DIVERGT on general intelligence, mathematics, verbal memory and working memory. As a follow-up analysis, three performance groups were created based on the DIVERGT results. MANOVA assessed neuropsychological differences between groups. **Results.** The DIVERGT accurately predicted GAI ($p < 0.0001$), mathematics ($p < 0.0001$) and verbal memory ($p = 0.045$). Moreover, the low performance group consistently had poorer performance than the high performance and control groups on the neuropsychological tests. **Conclusion.** The DIVERGT is a useful, time effective screening battery for broader neurocognitive impairments identification in long-term adult ALL survivors. It could be implemented as routine examination in cancer follow-up clinics.

Introduction

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer type in children. It accounts for 26.8% of childhood cancer diagnoses¹. Studies showed that the risk of developing ALL during childhood is approximately 1 in 2000² and its prevalence is higher in children between two and five years of age³. In the middle of the 20th century, about 5% of children with ALL survived five years or more post-diagnosis⁴. Because of major improvements in treatment protocols over the last decades, 5-year-event-free survival rate now exceeds 80%⁵. Treatments for ALL include intravenous and intrathecal chemotherapy and, in some cases, cranial radiation therapy (CRT). Treatments are administered on a time period of about two years². Despite their efficacy on survival rates, treatments can cause a range of long-term adverse health outcomes in adult survivors of childhood ALL.

Neurocognitive difficulties are very common treatment-related adverse outcomes amongst childhood cancer survivors. In fact, about 50% of all childhood cancer survivors will experience at least one clinically significant cognitive deficit following treatments⁶. Younger age at diagnosis and female sex can also increase the probability of developing cognitive deficits^{5,7}. Neurocognitive impairments are highly deleterious since they can affect academic achievement^{4,5,8-10} and quality of life^{11,12}.

Many domains of cognitive functioning can be affected by ALL treatments. Studies have reported declines in IQ after CRT or chemotherapy treatments¹³⁻¹⁵. Academic achievement also seems to be poorer. Hence, lowered performance in mathematics^{5,8,9,16} and reading comprehension difficulties^{4,10} have been reported in ALL survivors. They also show fine

dexterity and visuomotor coordination impairment^{17,18}. However, the most common neurocognitive sequelae are executive functioning and attentional difficulties. Multiple studies showed that survivors of pediatric ALL have lowered attentional capacities^{8,14,19}, working memory^{14,20}, processing speed^{7,20,21}, and lower performance in different areas of executive functioning like cognitive flexibility, verbal fluency and inhibition^{10,20,22}. Moreover, neurocognitive sequelae persist decades after treatments. Studies even demonstrated that ALL survivors present a greater risk for executive functioning impairments with increased time since diagnosis²².

In 2008, Krull and his colleagues²³ created a screening procedure for neurocognitive dysfunctions in pediatric cancer survivors. Their objective was to implement a routine low-cost screening for neurocognitive deficits in cancer survivors. The neurocognitive battery they developed was designed to target specific domains that are sensitive to cancer treatments like processing speed, executive functioning and working memory. The battery is referred to as the DIVERGT screening procedure and it includes Digit Span^{24,25}, Verbal Fluency²⁶, Grooved Pegboard²⁷, and Trail Making Test²⁸. The validation study showed that the DIVERGT had good psychometric qualities, that is, test-retest reliability ($r = 0.72$), discriminative validity and predictive validity. Overall the study demonstrated that the DIVERGT was a good predictor of global intellect, reading skills and mathematics in children and adolescents pediatric cancer survivors, at an average of six years after the end of their treatments.

However, it is still unsure whether the DIVERGT remains a good predictor of general cognitive functioning decades after treatments, and if it could be used in long-term follow-up of ALL survivors. Therefore, this study aims at verifying the predictive validity of the DIVERGT

screening procedure²³ in adult long-term survivors of ALL. To meet our goal, we first aimed at describing neurocognitive impairment present in our cohort of ALL survivors using the DIVERGT. Based on results, we created three distinct performance groups (low, average, and high performance). Since young age at diagnosis is a known risk factor in the development of cognitive difficulties⁷, we expected age at diagnosis to be older in the high performance group. We then used our group classification to conduct follow-up analysis. In follow-up, we first created a mean DIVERGT score and tested if it was associated with age at diagnosis in our cohort. Then, we assessed the predictive validity of the DIVERGT on general intellectual functioning, mathematics, long-term memory and working memory. We also calculated sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). Since Krull and colleagues²³ already showed that the DIVERGT was a good predictor of general intellectual functioning in children six years after treatments, our specific goal was to extend their results to adults ALL survivors more than a decade after treatment. We hypothesized that the DIVERGT would predict general cognitive functioning. If it remains relevant in long-term ALL survivors, it could be implemented as a quick screening tool in cancer follow-up clinics.

Methods

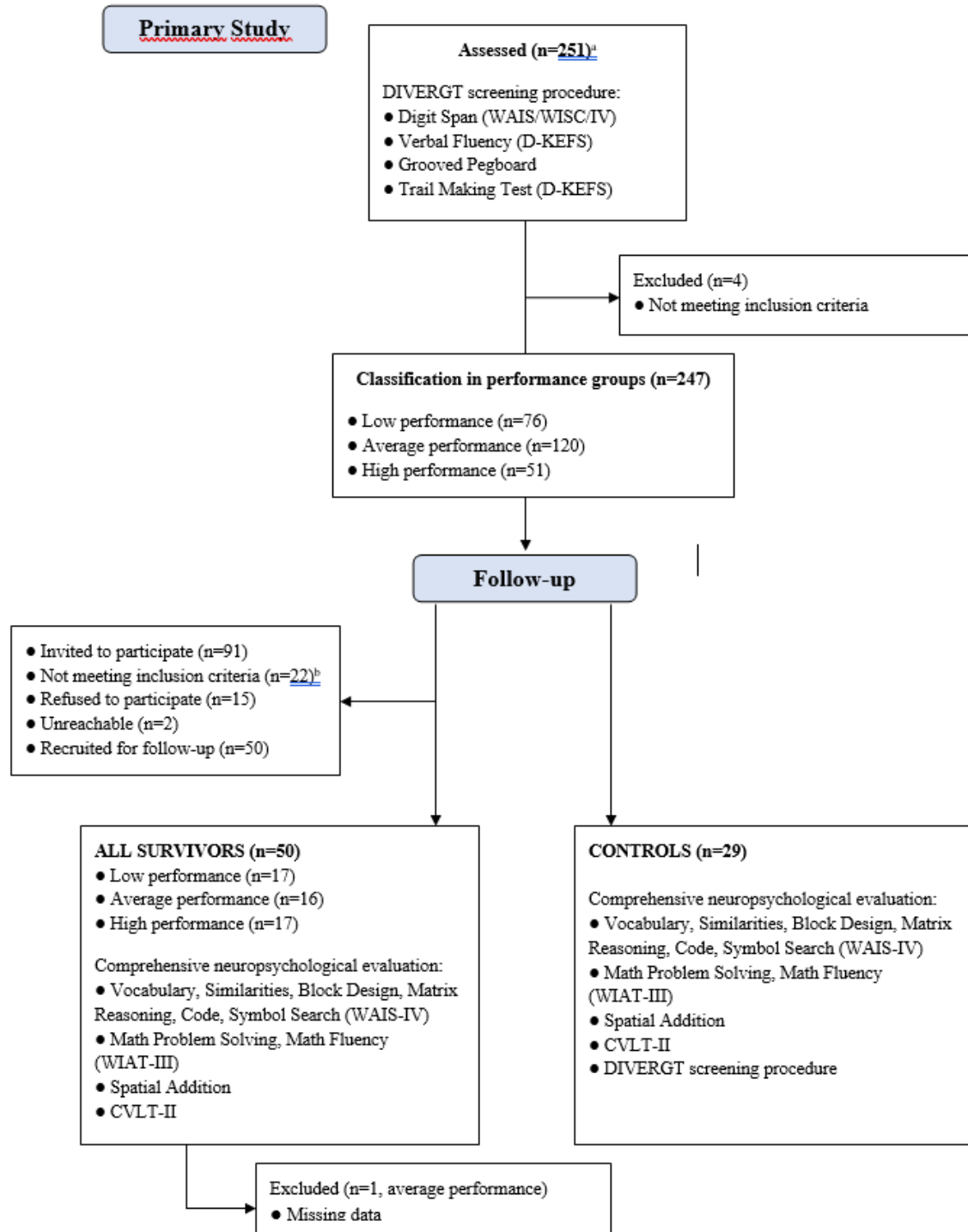
Participants

This study was included in the PETALE study²⁹ conducted at Sainte-Justine University Health Center. We recruited ALL survivors who were treated on DFCI-ALL 87-01 to 2005-01 protocols, at least five years post-diagnosis and with no history of refractory ALL, relapse, or hematopoietic stem cells transplant. A total of 251 ALL survivors participated in the study (Fig. 1). Four participants were excluded afterward from the analyses. The remaining 247 ALL survivors were recruited approximately 13.4 years after treatment end (SD=5.3). Participants

were mostly of European descent (95%) and were French-speaking. The study was approved by SJUHC Institutional Review Board. All participants agreed to participate in the study and signed an informed consent form. Compensation for participation included a short report of results with general recommendations, along with covered meals and parking fees.

In follow-up, we recruited 50 adult survivors from the three performance groups that we created using the DIVERGT results (Table 1). A total of 77% of participants who met the inclusion criteria and were invited for follow-up agreed to participate (Fig. 1). In each performance group, we attempted to have the male to female ratio of our entire cohort. One participant was removed afterward from the analysis. We also recruited 29 age-matched controls, recruited through social networks, online advertising and posters on hospital billboards. Participants were mostly of European descent (97% of ALL survivors and 90% of controls) and were French-speaking. They agreed to participate in the study and signed an informed consent form.

FIGURE 1 Study Flowchart



^aFor comprehensive information about participant's characteristics and recruitment in primary analysis, see Marcoux et al. (2017).

^bFollow-up also included magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. Exclusion criteria included any metallic foreign body (the most common being metallic dental wired braces).

TABLE 1 Participants' characteristics

	Primary analysis	Follow-up analysis			
		Performance groups			
		Low	Average	High	Controls
Sex, number of patients					
Females	126	5	10	8	16
Males	121	12	5	9	13
Age at testing, years					
Mean	21.6	24.2	24.6	27.4	25.5
Standard Deviation	6.3	6.1	4.3	6.0	4.6
Range	8-38	18-38	18-35	19-37	18-34
Education, years^a					
Mean	11.2	11.4	12.1	14.4	14.0
Standard Deviation	2.5	1.5	1.5	2.0	2.4
Age at diagnosis, years					
Mean	6.1	5.2	4.3	9.4	
Standard deviation	4.6	4.7	3.9	5.3	
Treatment, number of patients					
Chemotherapy only	100	3	4	5	
CRT and chemotherapy	147	13	11	12	
IV MTX cumulative doses, mg/m²					
Mean	6268.1	5781.7	5361.0	6230.5	
Standard Deviation	1458.1	2439.5	1351.2	1471.6	
IT MTX cumulative doses, mg/m²					
Mean	149.5	146.9	136.2	118.9	
Standard Deviation	53.2	58.6	43.3	49.7	
Time since treatment end, years					
Mean	13.4	14.9	17.1	14.4	
Standard deviation	5.3	5.4	3.3	5.9	
Time between testings, years					
Mean		1.6	1.4	1.8	
Standard deviation		0.5	0.5	0.6	

^a Mean education years must be interpreted with caution because our sample included adults who already completed their highest education level and young adults or adolescents who were still in school.

Procedure

The participants completed a neuropsychological evaluation, equivalent to the DIVERGT screening procedure²³ at a standardized moment of the day. Our DIVERGT equivalent battery included the Digit Span (forward and backward conditions for children; forward, backward, and sequencing conditions for adults)^{24,25}, the Grooved Pegboard²⁷, and a different version of the Trail Making Test³⁰, and Verbal Fluency³⁰ subtests. The administration lasted about 30 minutes and measures were administered in a fixed order. The measures were administered in French and were equivalent to English versions (i.e., letters used in the Verbal Fluency test had similar frequency of occurrence in both idioms). All raw scores were converted to age-adjusted scaled scores based on population means (mean=10, standard deviation=3). Based on existing literature regarding common deficits in ALL survivors (i.e. flexibility, verbal fluency, working memory and fine motor dexterity), we a priori selected specific conditions of the DIVERGT tests that would be used to classify participants in performance groups. The selected conditions were: Trail Making Test — Condition 4, Verbal Fluency — Condition 1, Digit Span—Global Score and Grooved Pegboard — Dominant Hand. According to their DIVERGT results, participants were classified in three performance groups: low, average, and high performance. Criteria for classification in the low performance group was either one scaled score of 4 or less (below 3rd percentile) or two scores of 6 or less (below 10th percentile). Criteria for classification in high performance group was either one scaled score of 15 and more (above 94th percentile) or two scores of 12 and more (above 70th percentile). Participants who did not meet any of these criteria were classified in the average performance group. We used this classification to further recruit an equal number of participants from the three performance groups, who completed a more comprehensive neuropsychological evaluation during follow-up.

Follow-up evaluation included French-Canadian versions of Similarities, Vocabulary, Block design, Matrix Reasoning, Code and Symbol Search (WAIS-IV)²⁵, Math Problem Solving and Math Fluency (WIAT-III)³¹, Spatial Addition (WMS-IV)³² and CVLT-II³³. Follow-up evaluation was completed within a three-year period from DIVERGT administration. The administration lasted about 2.5 hours to three hours. Measures were administered in a fixed order, at a standardized moment of the day. All raw scores were converted to age-adjusted standard scores based on population means (mean=100, standard deviation=15), and followed a normal distribution.

Statistical Analyses

We first plotted occurrences of deficits (scores at least 1.5 SD below norm) on each DIVERGT subtest amongst our cohort. Further, we classified our participants in three performance groups (low, average, high performance). We performed an analysis of variance (ANOVA) to investigate if age at diagnosis differed amongst groups. Our patient classification was used to perform subsequent analyses.

To investigate the predictive value of the DIVERGT on our follow-up measures, we computed an average of the four DIVERGT variables of interest (in scaled scores, mean=10, standard deviation=3) for each participant. To verify the relevance of this score for further analyses, we performed a linear regression investigating the effect of age at diagnosis on the mean DIVERGT score. We then performed a multivariate regression analysis to investigate the predictive value of DIVERGT performance on our cognitive measures. Afterward, we calculated sensitivity, specificity, PPV, and NPV of the DIVERGT on our follow-up measures. Participants in the low performance group were defined as having impairment on the DIVERGT (cut-off score was either one scaled score of 4 or less or two scores of 6 or less). Participants in the average and

high performance groups were defined as having no impairment on the DIVERGT. Impairment on follow-up measures was defined as a below average result, while a result in the average range or above average was defined as no impairment. Finally, we conducted a multivariate analysis of variance (MANOVA) to assess differences between our performance groups. In both multivariate regression and MANOVA analyses, Pillai's Trace statistic was used. Pillai's Trace is a positive-valued multivariate test statistic ranging from 0 to 1, which has adequate power and robustness³⁴. Follow-up analysis assessed verbal comprehension, perceptual reasoning, processing speed, general intelligence, visual working memory, long-term memory and mathematical abilities. Specific measures were WAIS-IV Verbal Comprehension Index (VCI), Perceptual Reasoning Index (PRI), Processing Speed Index (PSI) and General Ability Index (GAI), WIAT-III Math Problem Solving and Math Fluency, WMS-IV Spatial Addition, CVLT-II Combined Trial 1 to 5 and Long-Delay Free Recall conditions.

Results

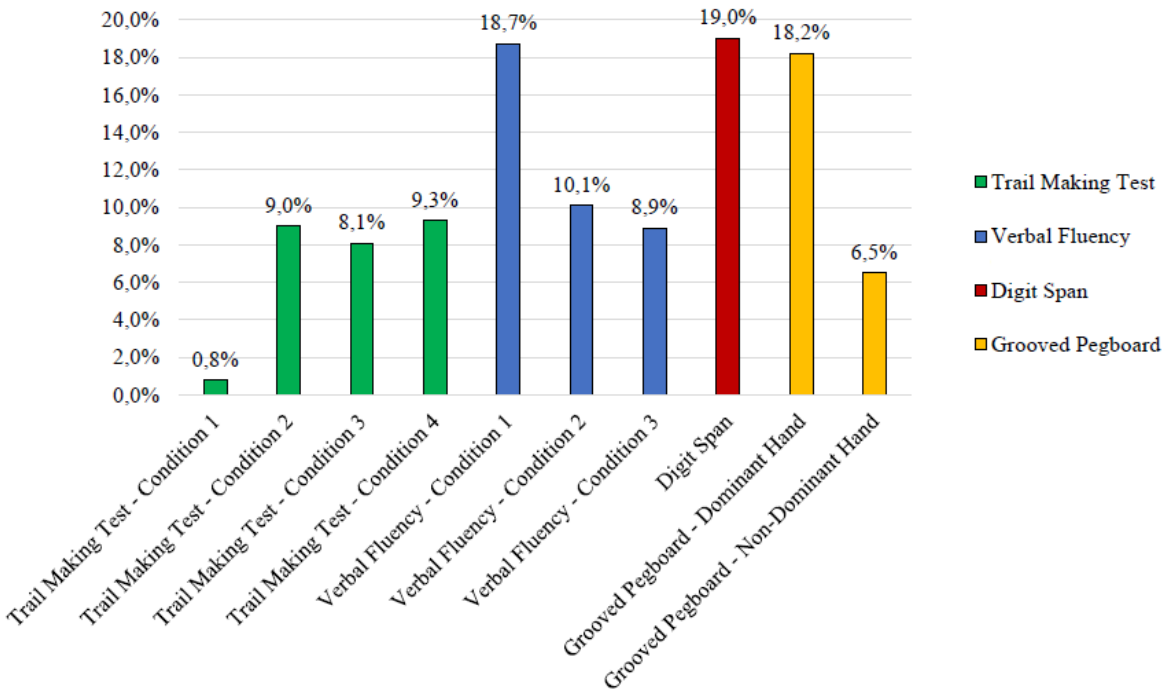
Occurrences of deficits

Table 2 present the mean scores of the DIVERGT subtests amongst our ALL survivor cohort. Figure 2 present occurrences of deficits on the same subtests. The previously chosen conditions for group classification turned out to be the most sensitive (i.e. the conditions with the highest deficit occurrences).

TABLE 2 Mean results of the DIVERGT tasks (in scaled scores)

	Mean	Standard deviation
Trail Making Test		
Condition 1 – Visual Scanning	11.1	1.8
Condition 2 – Number Sequencing	9.7	3.1
Condition 3 – Letter Sequencing	10.0	3.1
Condition 4 – Number-Letter Switching	9.4	3.0
Verbal Fluency		
Condition 1 – Letter Fluency	7.9	2.8
Condition 2 – Category Fluency	9.7	3.4
Condition 3 – Category Switching	9.8	3.3
Digit Span	8.0	2.9
Grooved Pegboard		
Dominant Hand	9.1	3.5
Non-Dominant Hand	9.6	2.6

FIGURE 2 Occurrences of deficits (scores below 1.5 SD)



Participants Classification in performance groups

Low performance group included 76 survivors (30.8%), average performance group included 120 survivors (48.6%), and 51 survivors (20.6%) were classified in the high performance group. As expected, age at diagnosis differed amongst groups, $F(2,244)=5.1$, $p=0.007$, $R^2=0.2$. Post-hoc analysis using Tukey HSD test revealed that age at diagnosis was older in the high performance group ($M=7.9$, $SD=5.0$), compared to the low performance group ($M=5.3$, $SD=4.3$), $p=0.006$, and to the average performance group ($M=5.9$, $SD=4.4$), $p=0.027$. The group classification was then used to recruit a subsample of participants, and conduct supplementary analyses to verify the predictive value of the DIVERGT on general cognitive functioning.

Predictive Validity of the DIVERGT

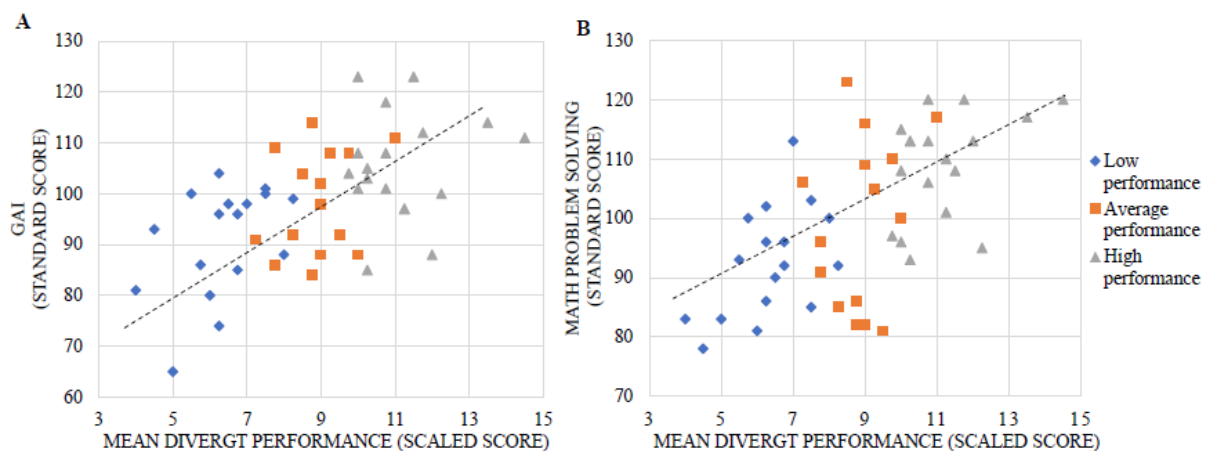
As expected, the mean DIVERGT score was associated with age at diagnosis, $F(1,246)=23.3$, $p<0.0001$, $R^2=0.09$, confirming the relevance of this score for further analyses.

Then, using Pillai's Trace, multivariate regression analysis revealed that the mean DIVERGT score was strongly associated with follow-up measures, $V=0.67$, $F(9,39)=8.96$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.67$. Further univariate analyses revealed that the mean DIVERGT performance was associated with all WAIS-IV indexes. The mean DIVERGT performance was associated with GAI, $F(1,47)=24.0$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.35$ (Fig. 3A). Sensitivity of the DIVERGT on GAI impairment was 80%. Specificity was 70%. PPV and NPV were 24% and 97%, respectively. GAI was used instead of Full IQ because the Digit Span subtest, which is part of the calculation of Full IQ, was used to create the mean DIVERGT score. Working Memory Index (WMI) was not included italso includes Digit Span. Precisely, the mean DIVERGT score was associated

with VCI, $F(1,47)=13.08$, $p=0.001$, $\eta_p^2=0.22$, PRI, $F(1,47)=8.43$, $p=0.006$, $\eta_p^2=0.15$, and with PSI, $F(1,47)=21.65$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.32$.

The mean DIVERGT performance was also associated with mathematical reasoning (Math Problem Solving), $F(1,47)=26.8$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.36$ (Fig. 3B) and to verbal memory (CVLT-II—Combined Trials 1 to 5), $F(1,47)=4.23$, $p=0.045$, $\eta_p^2=0.08$. Sensitivity of the DIVERGT on mathematics reasoning impairment was 58%, and specificity was 69%. PPV and NPV were respectively 24% and 91%. Sensitivity and specificity of the DIVERGT on verbal memory impairment were respectively 75% and 69%. PPV was 18%, and NPV was 97%. Association between the mean DIVERGT performance and Spatial Addition approached trends level of significance, $F(1,47)=3.8$, $p=0.057$, $\eta_p^2=0.08$. Math Fluency subtest, and CVLT-II Delayed Free-Recall were not related to DIVERGT performance.

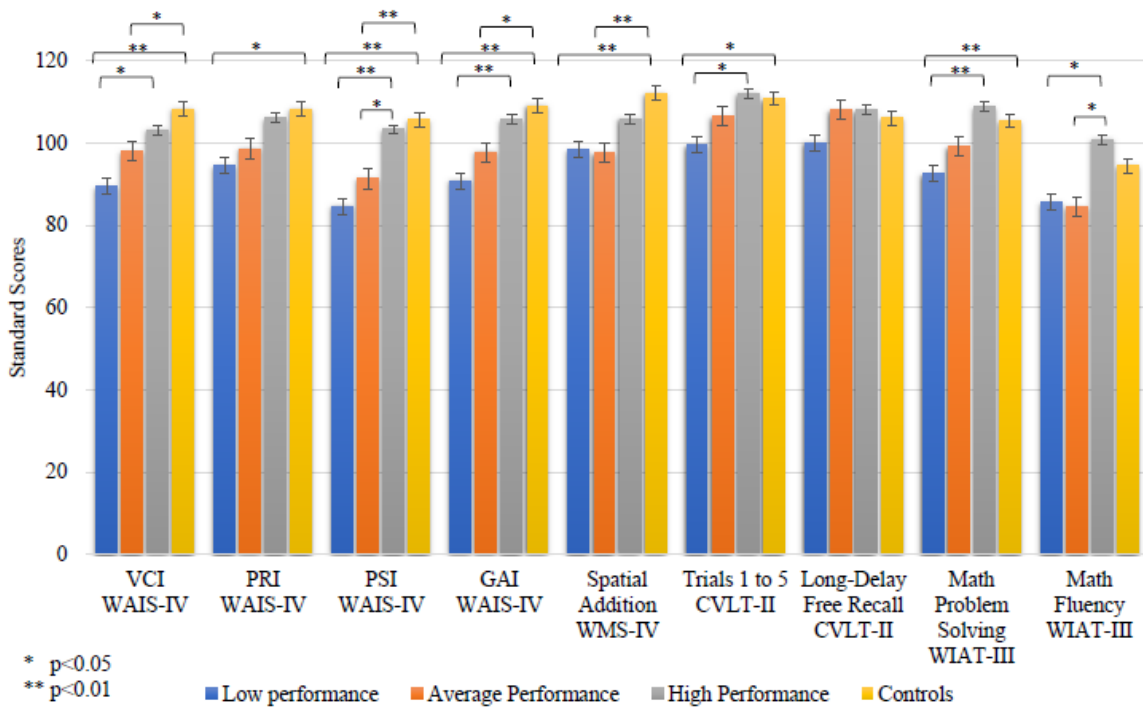
FIGURE 3 Association between the mean DIVERGT score and 2A WAIS-IV GAI, and 2B WIAT-III Math Problem Solving



DIVERGT and Group Classification

According to results on the DIVERGT procedure, survivors were classified in distinct performance groups: low, average, and high performance. MANOVA using Pillai's Trace showed that there were significant differences between groups on our follow-up neuropsychological measures, $V=0.79$, $F(9,66)=2.7$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.26$. Further univariate tests using Tukey HSD analysis revealed significant differences between groups on all subtests (Fig. 4), except on long-term memory delayed recall (CVLT-II Long-Delay Free Recall). Differences between groups were also calculated using Sidak's correction for multiple comparisons. Since results were equivalent with both methods, we only reported Tukey HSD analyses.

FIGURE 4 Differences between performance groups on follow-up neuropsychological measures



Groups differed on VCI, $F(3,74)=10.35$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.30$. Post-hoc comparisons revealed that the low performance group ($M=89.41$, $SD=13.27$) differed significantly from the high performance group ($M=102.56$, $SD=11.78$), $p=0.004$, and from the controls ($M=108.31$, $SD=12.79$), $p<0.0001$. Moreover, the average performance ($M=98.00$, $SD=9.78$) group differed significantly from the controls, $p=0.029$.

Group also differed significantly on PRI, $F(3,74)=4.19$, $p=0.009$, $\eta_p^2=0.15$. Post-hoc comparisons showed that the low performance group ($M=94.41$, $SD=13.26$) differed from the controls ($M=107.52$, $SD=13.60$), $p=0.01$.

There was a significant difference between groups on PSI, $F(3,74)=14.9$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.38$. Post-hoc comparisons revealed that the low performance group ($M=84.65$, $SD=13.14$) differed from the high performance group ($M=103.13$, $SD=12.64$), $p<0.0001$, and from the controls ($M=105.62$, $SD=11.94$), $p<0.0001$. Furthermore, the average performance ($M=91.33$, $SD=8.27$) group differed from the high performance group, $p=0.016$, and from the controls, $p=0.001$.

There were also significant differences on GAI, $F(3,74)=10.40$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.30$. Post-hoc comparisons showed that the low performance group ($M=90.82$, $SD=10.9$) differed significantly from the high performance group ($M=105.76$, $SD=10.74$), $p=0.002$, and from the control group ($M=109.07$, $SD=12.76$), $p<0.0001$. The average performance group ($M=97.80$, $SD=9.86$) differed from the controls, $p=0.014$. WMI was not included in the analyses because the Digit Span was used in primary analysis to create performance groups.

Groups differed significantly on Spatial Addition subtest, $F(3,74)=7.15$, $p<0.0001$, $\eta_p^2=0.23$. Post-hoc comparisons revealed that the low performance group ($M=98.53$, $SD=10.72$) results

were different from the controls (M=112.07, SD=12.14), $p=0.002$. The average performance group (M=97.67, SD=14.00) was also significantly different from the control group, $p=0.001$. There were also significant differences between groups on verbal memory (CVLT-II—Combined Trial 1 to 5), $F(3,74)=3.77$, $p=0.014$, $\eta_p^2=0.12$. Post-hoc comparisons showed that the low performance group (M=99.47, SD=13.21) differed from the high performance (M=112.69, SD=14.15), $p=0.021$, and the control groups (M=110.83, SD=12.90), $p=0.024$. Last, there were differences between groups on Math Problem Solving, $F(3,73)=6.19$, $p=0.001$, $\eta_p^2=0.20$ and Math Fluency subtests, $F(3,74)=3.90$, $p=0.012$, $\eta_p^2=0.14$. Post-hoc comparisons showed that the low performance group (M=92.53, SD=9.3) differed from the high performance group (M=109.00, SD=9.27), $p=0.001$, and from the control group (M=105.41, SD=12.61), $p=0.004$ on the Math Problem Solving Task. On the Math Fluency Index, the low performance group (M=85.71, SD=11.49) differed from the high performance group (M=100.63, SD=22.42), $p=0.037$. The average performance (M=84.47, SD=19.38) and high performance groups also differed significantly from each other, $p=0.026$.

Discussion

Our first objective was to identify prevalence of deficits in long-term ALL survivors, using the DIVERGT screening procedure²³. We found high prevalence of deficits (1.5 SD below norm). Multiple ALL survivors had impairments in cognitive flexibility (approximately 10%), visual attention and processing speed (approximately 8%), verbal fluency (close to 20%) working memory (close to 20%), and fine motor dexterity (approximately 18%). This may be contrasted with the general population, where approximately 6% of the population would be expected to perform 1.5 SD below the norm (according to the normal curve). Based on the DIVERGT

results, we also created three performance groups (low, average, high performance). Almost a third (30.8%) of our cohort was classified in the low performance group.

Our results highlight the necessity of maintaining a rigorous follow-up of these patients after remission, since a high percentage of them are at risk of developing long-term neurocognitive sequelae following treatments.

Our primary aim was to investigate the predictive validity of the mean DIVERGT score on global cognitive functioning in adult, long-term ALL survivors. Since the mean DIVERGT was related to age at diagnosis in our cohort, we showed that such a score was relevant for subsequent analysis. Hence, literature reviews show that age at diagnosis is strongly related to cognitive performance^{7,35}.

The DIVERGT score predicted multiple neurocognitive functions: verbal comprehension, processing speed, GAI and mathematical reasoning. Moreover, the DIVERGT showed acceptable sensitivity (approximately 60% to 80%) and specificity (approximately 70%). NPV was also excellent (above 90%). Our results suggest that chances of presenting impairment in other cognitive domains are scarce if DIVERGT screening is normal. The DIVERGT could thus help identify the individuals who would benefit from a more comprehensive evaluation.

Despite the strong association between essential cognitive functions and the DIVERGT, we found no relation with delayed memory. Recent studies showed that survivors of childhood cancer may present early aging signs^{36,37}. Moreover, evidence suggests that ALL survivors treated with high-dose CRT show reduced integrity in brain regions responsible for memory formation³⁸. Therefore, it is possible to hypothesize that ALL survivors could be particularly vulnerable to neurodegenerative pathologies, such as early dementia. An association between the DIVERGT score and delayed memory performance in our cohort would have

suggested that it could be useful to screen for age-related cognitive impairment and dementia. However, our participants were young adults, and the absence of relation between the two measures may not be definitive. Future work could investigate the association between the DIVERGT and memory in aging ALL survivors. Assessing older ALL survivors with the DIVERGT would confirm the validity of this screening procedure through all lifespan.

After confirming the validity of the DIVERGT in our cohort, we also assessed differences in general cognition performance between groups. Across multiple tests, the low performance group consistently had poorer performance than the high performance group. Therefore, the DIVERGT screening procedure is a quick and useful way of discriminating participants with the lowest performance, who are more at risk of presenting neurocognitive sequelae and related functional impairment, from participants with the highest performance, who should not present any cognitive impairment in everyday life.

In sum, the DIVERGT permits a reliable and quick assessment of general cognitive difficulties in long-term ALL survivors; the duration of the examination is only half an hour. The original DIVERGT validation study²³ found that the DIVERGT accurately predicted global intellectual functioning, reading skills and mathematics. The DIVERGT screening battery was administered to children and adolescents, approximately 6-year post-treatments and multiple cancer types were included (leukemia, lymphoma, Central Nervous System (CNS) tumors, non-CNS tumor). We, therefore, did not only replicate and confirm their results, but also brought new knowledge about the predictive validity of the DIVERGT. Indeed, we showed that the DIVERGT still predict general cognitive functioning and mathematics in adult long-term survivors of ALL (approximately 15 years after treatment). The DIVERGT then remains a useful screening procedure, more than a decade after the end of treatments for pediatric cancer. As such, a recent

study regarding guidelines for neuropsychological services in pediatric oncology suggests the systematic use a screening procedure like the DIVERGT in clinical follow-up after pediatric cancer³⁹.

Last, it is important to mention that DIVERGT was specifically designed for cancer survivors, and is specific to that population. It targets mainly executive functioning and working memory deficits. Some other clinical populations show such impairment, but generally have a more preserved general cognitive functioning. For instance, studies on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and learning disabilities (dyslexia, dyscalculia) show specific impairments in working memory and executive functions in individuals with normal or high IQ⁴⁰⁻⁴⁴. Therefore, the DIVERGT would not necessarily be a good predictor of general cognitive abilities and mathematical skills in other clinical populations.

Some limitations of this study must be acknowledged. First, the sample of participants included only ALL survivors, so that the conclusions may not be generalizable to all childhood cancer survivors. However, the DIVERGT predictive validity was already demonstrated in a mixed sample of childhood cancer survivors²³. Second, this study should be replicated in other clinical populations (ADHD, learning disorders), to confirm the specificity of the conclusions to cancer survivors. Last, equivalence between males and females in follow-up group was not achieved. Nevertheless, we attempted to follow the male to female ratio of our entire cohort in each performance group. Literature have shown that females tend to be at greater risk of cognitive impairment following treatments against ALL⁴⁵⁻⁴⁷. Our cohort seemed to differ from these findings, since a higher ratio of males was found in the low performance group. Moreover, exploratory analyses revealed no effect of sex on any of our measures of interest. We posit that the male to female ratio difference did not affect our conclusions.

To conclude, the DIVERGT was proved to be a useful and personalized tool for cancer survivors, which could easily be used for a quick screening of neurocognitive sequelae. DIVERGT assessment in ALL survivors could be used to provide an overview of cognitive functioning and determine which individuals would benefit from a more comprehensive neuropsychological evaluation. A better knowledge of strengths and impairments through neuropsychological testing could provide tools to improve academic or professional achievement and general quality of life in adult ALL survivors.

Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest to disclose.

Acknowledgements

We acknowledge the Canadian Institutes of Health Research, Cancer Research Society, Canadian Cancer Society, C17 Council, Pediatric Oncology Group of Ontario and The Garron Family Cancer Center at Hospital for Sick Children who funded this study. We also thank the Cole Foundation who provided a research scholarship to the first author. Last, we thank the participants for taking part in our study.

References

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(4):277-285.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013;381(9881):1943-1955.
3. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1030-1043.

4. Edelman MN, Krull KR, Liu W, et al. Diffusion tensor imaging and neurocognition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Brain*. 2014;137(11):2973-2983.
5. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015;53:108-120.
6. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *Jama*. 2013;309(22):2371-2381.
7. Buizer AI, de Sonnevile LM, Veerman AJ. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & cancer*. 2009;52(4):447-454.
8. Conklin H, Krull K, Reddick W, Pei D, Cheng C, Pui C. Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(18):1386-1395.
9. Kaemingk KL, Carey ME, Moore IM, Herzer M, Hutter JJ. Math weaknesses in survivors of acute lymphoblastic leukemia compared to healthy children. *Child Neuropsychology*. 2004;10(1):14-23.
10. Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LY, et al. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(1):99-104.
11. Kunin-Batson A, Kadan-Lottick N, Neglia JP. The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*. 2014;23(6):692-699.

12. Zeltzer LK, Lu Q, Leisenring W, et al. Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2008;17(2):435-446.
13. Genshaft M, Huebner T, Plessow F, et al. Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function. *PloS one*. 2013;8(11):e78599.
14. Iyer NS, Balsamo LM, Bracken MB, Kadan-Lottick NS. Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*. 2015;126(3):346-353.
15. Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al. Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3858-3864.
16. Harshman LA, Barron S, Button AM, et al. Population-based exploration of academic achievement outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of pediatric psychology*. 2012;37(4):458-466.
17. Harila MJ, Winqvist S, Lanning M, Bloigu R, Harila-Saari AH. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(2):156-161.
18. Kingma A, van Dommelen RI, Mooyaart EL, Wilmink JT, Deelman BG, Kamps WA. Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(3):413-420.

19. Ashford J, Schoffstall C, Reddick WE, et al. Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2010;116(19):4638-4645.
20. Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, et al. Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(1):133-138.
21. Krull KR, Cheung YT, Liu W, et al. Chemotherapy pharmacodynamics and neuroimaging and neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(22):2644-2653.
22. Krull KR, Brinkman TM, Li C, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4407-4415.
23. Krull KR, Okcu MF, Potter B, et al. Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer long-term survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4138-4143.
24. Wechsler D. WISC-IV Wechsler Intelligence Scale for Children—Fourth Edition. . *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*. 2003.
25. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS—IV). *San Antonio, TX: NCS Pearson*. 2008;22:498.
26. Benton A, Hamsher K, Sivan A. *Multilingual Aphasi Examination (ed 3)*. Iowa City, IA: AJA Associates; 1983.
27. Kløve H. Grooved pegboard. *Lafayette, IN: Lafayette Instruments*. 1963.

28. Reitan R. *Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation (ed 2)*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1993.
29. Marcoux S, Drouin S, Laverdière C, et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(6).
30. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. *Delis-Kaplan executive function system (D-KEFS)*. Psychological Corporation; 2001.
31. Wechsler D. Wechsler Individual Achievement Test — Third Edition *San Antonio: Pearson, 3*. 2009.
32. Wechsler D. Wechsler memory scale—fourth edition (WMS-IV). San Antonio, TX: Pearson; 2009.
33. Delis DC. *CVLT-II: California verbal learning test: adult version*. Psychological Corporation; 2000.
34. Field A. *Discovering statistics using SPSS*. Sage publications; 2009.
35. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2007;49(1):65-73.
36. Ariffin H, Azanan MS, Ghafar A, et al. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia show evidence of chronic inflammation and cellular aging. *Cancer*. 2017;123(21):4207-4214.
37. Edelstein K, Spiegler BJ, Fung S, et al. Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro-oncology*. 2011;13(5):536-545.

38. Armstrong GT, Reddick WE, Petersen RC, et al. Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(12):899-907.
39. Baum KT, Powell SK, Jacobson LA, et al. Implementing guidelines: Proposed definitions of neuropsychology services in pediatric oncology. *Pediatric blood & cancer*. 2017.
40. Brown TE, Reichel PC, Quinlan DM. Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2009;13(2):161-167.
41. Gathercole SE, Alloway TP, Willis C, Adams A-M. Working memory in children with reading disabilities. *Journal of experimental child psychology*. 2006;93(3):265-281.
42. Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005;44(4):377-384.
43. Reiter A, Tucha O, Lange KW. Executive functions in children with dyslexia. *Dyslexia*. 2005;11(2):116-131.
44. Schuchardt K, Maehler C, Hasselhorn M. Working memory deficits in children with specific learning disorders. *Journal of Learning Disabilities*. 2008;41(6):514-523.
45. Buizer AI, de Sonnevile LM, van den Heuvel–Eibrink MM, Veerman AJ. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatric blood & cancer*. 2005;45(3):281-290.

46. Von der Weid N, Mosimann I, Hirt A, et al. Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *European Journal of Cancer*. 2003;39(3):359-365.
47. Jain N, Brouwers P, Okcu MF, Cirino PT, Krull KR. Sex-specific attention problems in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2009;115(18):4238-4245.

Chapitre 6: Article 3

Compensatory visual short-term memory activation patterns in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia

Soumis à Blood Cancer

**Compensatory visual short-term memory activation patterns in adult survivors of
childhood acute lymphoblastic leukemia**

Aubree Boulet-Craig^{a,b}, Philippe Robaey^{a,b,c,d}, Fanny Barlaam^a, Julie Laniel^{a,b}, Victor Oswald^{a,b},
Karim Jerbi^b, Serge Sultan^{a,b}, Laurence Bertout^a, Simon Drouin^a, Maja Krajinovic^{a,b}, Caroline
Laverdière^{a,b}, Daniel Sinnett^{a,b}, Pierre Jolicoeur^b, & Sarah Lippé^{a,b}.

^aCHU Sainte-Justine Research Center, 3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal,
Québec, Canada, H3T 1C5

^bUniversité de Montréal, 2900 Boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec, Canada, H3T
1J4

^cUniversity of Ottawa, 75 Laurier Avenue East, Ottawa, Ontario, Canada, K1N 6N5

^dChildren's Hospital of Eastern Ontario, 401 Smyth Road, Ottawa, Ontario, Canada, K1H 8L1

Corresponding author: Aubree Boulet-Craig; aubree.boulet-craig@umontreal.ca

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood cancer. Treatments against ALL might lead to later neurocognitive effects and alterations in brain structure in survivors but the observed variability in deficits severity is not fully understood. The main objective of this study was to investigate visual short-term memory (VSTM) brain activation in childhood ALL survivors using magnetoencephalography (MEG). A VSTM task was completed by 41 survivors and 26 controls. We assessed VSTM capacity (Cowan's K) and brain activation during the retention period of the task (400-1400 ms) using a standard minimum norm source localization method. Results showed that performance (K) was similar between groups. However, atypical brain activation was found in ALL survivors, including over-activation of regions usually involved in VSTM (lateral occipital, precentral gyrus, postcentral gyrus), recruitment of regions that are not typically involved in VSTM (superior/middle temporal gyrus, supramarginal gyrus), and lower activation of inferior frontal gyrus. These patterns of activation were modulated by the age of onset of the cancer ($p=0.01$), as activity was reduced in participants who were younger at diagnosis. The results suggest the existence of compensatory neural mechanisms in ALL survivors, probably allowing them to perform as healthy participants.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Long-term survivors, Visual short-term memory, Brain Activation, Compensatory mechanisms

1. Introduction

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in children, accounting for approximately 27% of childhood cancer cases in western countries (1). Because of considerable improvements in treatment protocols over the last decades, the survival rate today exceeds 80% (2). Treatments against childhood ALL include intravenous and intrathecal chemotherapy and, in some cases, cranial radiation therapy (CRT). Treatments are central nervous system-directed and track malignant cells behind the blood-brain barrier. Despite their efficiency on survival rates, ALL treatments can cause multiple adverse health outcomes in survivors, which persist throughout adulthood (3).

Neurocognitive impairment are common treatment-related adverse outcomes amongst childhood ALL survivors. About half of childhood cancer survivors experience at least one clinically significant neurocognitive deficit following treatments (3). The most common sequelae found in childhood ALL survivors are attentional and executive functioning deficits, including lowered attentional capacities (4), working memory (5, 6), processing speed (6, 7), cognitive flexibility, verbal fluency, and inhibition (8). Studies have also reported declines in IQ (5), poorer mathematics and reading comprehension skills (9), as well as fine dexterity and visuomotor coordination impairment (10). Neurocognitive sequelae in ALL survivors persist decades after treatments and increased years passed since diagnosis can increase the risk of presenting executive functioning impairment compared to healthy peers (8).

Treatments against ALL also lead to changes in brain structure. Smaller grey and white matter volumes have been reported in frontal, parietal, occipital, temporal areas, and in subcortical structures (11-15). Moreover, ALL survivors present alterations in white matter microstructure in frontal, parietal, temporal regions, and in the hippocampus (11-15). Smaller

cortical volumes and alterations in brain microstructure are often associated with decreased neurocognitive performance (11, 12, 16).

Even when considering the impact of the risk factors such as sex, age at diagnosis, treatment dosage, and CRT on cognition and brain structure, the causes and variability of neurocognitive deficits among ALL survivors are not fully appreciated (2, 8, 17). Growing evidence suggests that investigating the neural basis of neurocognitive impairment could lead to a better understanding of deficits and help create neurocognitive remediation interventions (18). Recent studies have indeed showed neural particularities in ALL survivors. They tend to show stronger activation than matched-controls in frontal regions and cingulate cortex when performing working memory tasks (19). Stronger activations in frontal regions, insular regions, and in the cingulate cortex during attentional tasks were also associated to higher doses of methotrexate, a chemotherapy agent known for its neurotoxic proprieties (7, 18). These results suggest the existence of compensatory mechanisms in ALL survivors, by which increased activation in different brain regions compensates for ineffective or damaged cerebral regions, allowing a comparable level of performance (18). These results also demonstrate that common risk factors for neurocognitive difficulties may impact neural processes specifically. Nevertheless, existing research on neuronal particularities in ALL survivors have studied children and adolescents only (7, 18, 19). Therefore, investigating neuronal activity in adult survivors may be of great interest for a better understanding of the evolution of neuronal functioning across lifespan in that population. In this regard, functional compensation has been described in aging across a variety of neurocognitive functions. The posterior-anterior shift in aging (PASA) phenomenon is an age-related reduction in occipital and temporal activity coupled with an increase in frontal activity (20). As frontal compensation was also demonstrated

in ALL survivors, perhaps a similar process as the PASA takes place in younger brains after the administration of chemotherapy and CRT treatments that can lead to neurocognitive deficits and cortical atrophy (2).

Visual short-term memory (VSTM) is well suited to the study of compensatory mechanisms in ALL survivors since it involves an established brain network and because short term memory is frequently affected in ALL survivors. VSTM is an active neurocognitive system that allows the storage and temporary maintenance of a limited amount of visual information (21) is an important predictor of academic success (22). Over the past decades, research has shed light on neural mechanisms underlying retention processes in VSTM. Mainly using fMRI, some authors have argued that an important functional system specifically responsible for the maintenance of information in VSTM is located the intra-parietal and intra-occipital sulcus (23-26). This occipito-parietal activity increases in amplitude as the amount of information retained in VSTM is increased and reaches a plateau when the capacity of VSTM is reached, hence providing a strong functional link to VSTM function. Other than the intra-parietal and intra-occipital sulcus, fMRI studies have shown VSTM activates a distributed pattern of neural activity and requires multiple brain areas such as the precuneus, posterior parietal regions, lateral occipital regions, prefrontal cortex, superior, and middle frontal gyri (23, 24, 27, 28). Because brain activity related to VSTM retention processes is well documented (21, 23, 24, 26-28), and short-term memory is a common deficit amongst that population, we believe that investigating VSTM and its neuronal support in ALL survivors is likely to be important for a more complete understanding of the consequences of the treatment of ALL.

2. Objectives and hypotheses

The main objectives of this study were to investigate possible abnormalities in neural correlates of VSTM in a cohort of adult survivors of childhood ALL using magnetoencephalography (MEG). MEG was chosen specifically because it provides excellent spatial and temporal resolution. Because we were interested in neural activity underlying retention of information in VSTM, we concentrated our analysis on that time period. We also aimed at verifying the impact of the most common neurocognitive impairment risk factors on cerebral activity. We hypothesized that ALL survivors would present a lower capacity of VSTM (Cowan's K (29)). Based on existing literature, we also expected to find broader and stronger activation patterns in survivors when compared to controls, during the retention period (400-1400ms) of the task, mainly in parieto-occipital regions, because they are crucial to information-maintenance in VSTM, and in frontal regions, because they are usually associated with functional compensation.

3. Methods

3.1. Participants

As part of the PETALE study (30), we recruited 50 childhood ALL survivors at least five years post-diagnosis, treated with Dana-Farber Cancer Institute ALL protocols between 1987 and 2005 (DFCI-ALL 87-01 to 2005-01), and with no history of refractory ALL, relapse, or hematopoietic stem cells transplant. They were all adult survivors who were diagnosed between the age of 0 and 17 years old (Table 1). A total of 10 ALL participants were excluded from the analysis because of missing data (n=3), exceeding head movements (n=5), or too many eye blinks (n=1). We also recruited 29 age and sex- matched healthy adult subjects, with no reported history of neurological or psychiatric disorder. Three participants were removed from the

analysis because of exceeding head movements (n=1), too many eye blinks (n=1) or because of failure to complete the entire task (n=1). The study was approved by Sainte-Justine University Health Center Institutional Review Board. All participants agreed to participate and provided written informed consent. Compensation for participation to ALL survivors included a short report of results with personalized recommendations, along with covered meals and parking fees. Financial compensation of \$80 CAD, along with a covered meal was provided to controls. Neuropsychological testing was completed in both controls and ALL survivors. Neuropsychological performance and difficulties in survivors were coherent with deficits reported in the existing literature (see (31) for details on neuropsychological results). Including neuropsychological assessment, the testing lasted about 5 hours and was completed in one day.

Table 1. Participant's characteristics

	Survivors	Controls
Sex, number of patients		
Females	19	13
Males	21	13
Age at testing (years)		
Mean	25.1	25.9
Standard Deviation	5.3	4.7
Education (years)^a		
Mean	12.8	14.2
Standard Deviation	2.1	2.4
IQ (standard score)		
Mean	93.9	106.5
Standard Deviation	14.3	12.0
Age at diagnosis (years)		
Mean	6.1	
Standard Deviation	5.1	
Time since treatment end (years)		
Mean	15.3	
Standard deviation	5.2	
Treatment, number of patients		
Chemotherapy only	11	
CRT and chemotherapy	30	
Corticosteroids (cumulative dose, mg/m²)		
Mean	12018.0	
Standard Deviation	5112.7	
Intravenous Methotrexate (cumulative dose, mg/m²)		
Mean	5481.4	
Standard Deviation	1475.1	
Intrathecal Methotrexate (cumulative dose, mg/m²)		
Mean	134.6	
Standard Deviation	48.6	

^a Mean education years must be interpreted with caution because our sample included adults who already completed their highest education level and young adults who were still in school.

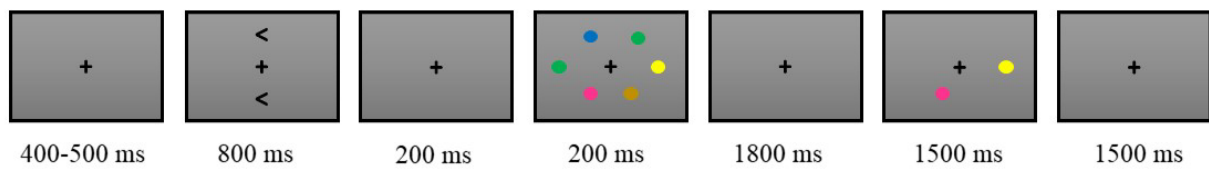
3.2. MEG procedure: VSTM task

Brain activity during the task was recorded using a CTF-VSM whole head 275-sensor MEG system, in a magnetically shielded room. The sampling rate was 1200 Hz and no filter were applied during recordings. Along with the 275 MEG sensors, we also recorded 29 reference channels to compute a third-order gradiometer noise reduction. ECG was recorded to monitor heartbeats using two electrodes placed on each shoulder. Horizontal and vertical EOG were also recorded to monitor eye movements and eye blinks (using electrodes placed above and below the left eye for vertical EOG and at the right and left canthi for horizontal EOG). Stimuli (colored disks) were back projected on a translucent screen located 75 cm in front of the participant.

Each trial started with a fixation cross presented for 400 to 500 ms (random jitter) and centered within the display (Figure 1). Two arrowheads then appeared above and below the fixation cross during 800 ms. The arrowheads pointed left or right to indicate the visual hemifield relevant for that trial and were followed by a blank interval lasting 200 ms. One or three easily-distinguishable colored disks (blue, green, orange, pink, or brown) then appeared for 200 ms on each side of the screen. Load 1 and 3 were chosen to ensure an adequate performance in both controls and survivors. Colored disks were randomly positioned on a 3x3 grid (not visible to the participant) within each hemifield. The luminance of the colors was adjusted so they were all approximately equiluminant (calibrated using a Minolta CS100 chroma meter) and no color was shown more than once in the same hemifield. The colored disks then disappeared, leaving only the fixation cross for a retention period of 1800 ms. Then, one colored disk in each hemifield in the same location as one of the previously presented disks was presented for 1500 ms. In half of the trials, the color of the test disk matched the color in the memory array (same trial). In the other trials one of the other four colors was shown (different

trial). The participant had to decide if the test disk was identical or different from the disk in the memory array at that location (in the hemifield indicated by the arrows). Subjects pressed a button with their index finger to indicate a “same” response and their middle finger to indicate a “different” response. Left-handed participants (n=10) answered on a response pad with their left hand and right-handed participants (n=56) answered with their right hand. Feedback was presented visually at the center of the screen following the response and indicated if it was correct, incorrect, or if the response was not produced in the allotted time, which was 1500ms.

Figure 1. Sequence of events in each trial of the VSTM task. See text for further details. A load 3, encode-left trial, requiring the answer “same” is illustrated.



The complete settings of the task (i.e., blank interval between fixation cross and arrows, load of one or three disks, left and right hemifield, same and different trials) were equally distributed, individually by participant, and were presented in a different random order. The experiment had four blocks of 80 trials. Before the experimental trials and MEG recording, the subjects performed three practice blocks (20 trials each), outside the magnetically shielded room, to ensure each participant understood the task and performed above chance.

3.3. MEG analysis

Data analyses were performed using Brainstorm software (32). Raw data was first notch filtered at 60 Hz, 120 Hz, and 180 Hz. Then, Signal Space Projection (SSP) was used to correct the MEG signals contaminated by eye movements, eye blinks, cardiac, and respiratory artifacts.

The components that best captured these artifacts, were identified by the SSP and removed from the data. Data were then segmented into trials from -200 ms to 2500 ms relative to the onset of the memory array, for each condition and baseline corrected using the mean pre-stimulus onset activity. Supplementary artifact rejection through visual inspection was then performed to remove trials containing large artefactual deflections from the analyses. An average of 4.5% of the trials in control participants and 5.1% of the trials in ALL survivor participants were removed. Disregarded trials were evenly distributed across conditions. Correct and incorrect responses trials were included in the analysis. Data was low-pass filtered at 40 Hz. Data for each of the four main conditions (encode from left or right, one or three disks) were averaged for each participant. The analyses were based on the averaged activity of the resulting event-related magnetic fields (ERF) in a window of 400 to 1400 ms. This specific time window was chosen based on previous work regarding VSTM retention activity (21, 25, 26). Activity was averaged over the retention period to obtain a stable measure of activity during the retention interval.

To compute source localization analyses, we used a standard minimum-norm method. The T1-weighted brain volumes were previously acquired from each participant (GE Discovery MR-750, 3 Tesla) and were used to create a cortical surface model, with the FreeSurfer software (33). The forward model for MEG localization used the overlapping spheres method (34). We computed the minimum-norm estimate using a constrained dipolar orientation model (15,000 dipoles), with a signal-to-noise ratio of 3 and a depth weighting of 0.5. The noise covariance matrix for each participant individually was estimated from a two minutes empty room recording performed earlier on the same day. Source images were created based on ERFs computed for each condition for each participant, after artifact rejection, which were further averaged during the retention period in a window of 400 to 1400 ms. Resulting images were

interpolated back on the Brainstorm default anatomy and spatially smoothed (6 mm). Then, at the source level, conditions (right and left hemifield) were averaged, in absolute values, to produce mean activations by memory load (one and three). Bilateral activation was used in analyses because previous work showed that VSTM activates a large bilateral load-related response and is likely more reliable than statistics based on contralateral minus ipsilateral differences (such as the sustained posterior contralateral magnetic field (SPCM) (25). Source images for the Load 1 condition were then subtracted from the Load 3 condition. This operation was performed to minimize brain activity related to perceptual processes (e.g., the sudden onset of the test disk) and to isolate memory retention processes, which we specifically wanted to investigate.

A Monte-Carlo Permutation test using 2000 randomizations was computed to assess differences between groups on the Load 3 minus Load 1 difference. The statistical threshold set for this procedure was $p < 0.05$. To concentrate our analyses on the most prominent brain regions, cortical areas of a minimum of 20 vertices were considered in the results. Last, a multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was performed to verify any relation between risk factors and brain activation during the retention period of the task. Risk factors included in the analysis were sex, CRT, age at diagnosis, cumulative doses of corticosteroids, doses of intrathecal methotrexate (IT MTX), and doses of intravenous methotrexate (IV MTX).

3.4. Cowan's K.

The average number of disks maintained in VSTM by each subject was estimated using the Cowan's K formula:

$$K = (p(H) - p(FA)) * N,$$

where $p(H)$ is the proportion of hits (i.e. answering same when the color was the same) $p(FA)$ is the proportion of false alarms (i.e. answering same when the color was different), and N is the number of items to be remembered (29), which is an index of VSTM capacity. The rejected trials were disregarded for the calculation of Cowan's K. Differences between groups were assessed using Mann-Whitney U test for independent samples (SPSS software). Then, Spearman correlations and Mann-Whitney U tests for independent samples were used to verify the relation between performance (K) and risk factors. Non-parametric tests were chosen because the variable K did not follow a normal distribution.

4. Results

4.1. Behavior

Table 2 present the mean capacity of VSTM for each group and Load. Analysis using Mann-Whitney U test revealed that the performance, measured with Cowan's K formula, did not differ significantly between groups at Load 1: controls ($Mdn = 0.89$) and ALL survivors ($Mdn = 0.88$), $U = 463$, $p = 0.454$. Performance at Load 3 was also equivalent across the controls ($Mdn = 1.54$) and the ALL survivors ($Mdn = 1.56$), $U = 460.5$, $p = 0.435$.

Table 2. Mean estimates of capacity (K), for each group and memory load.

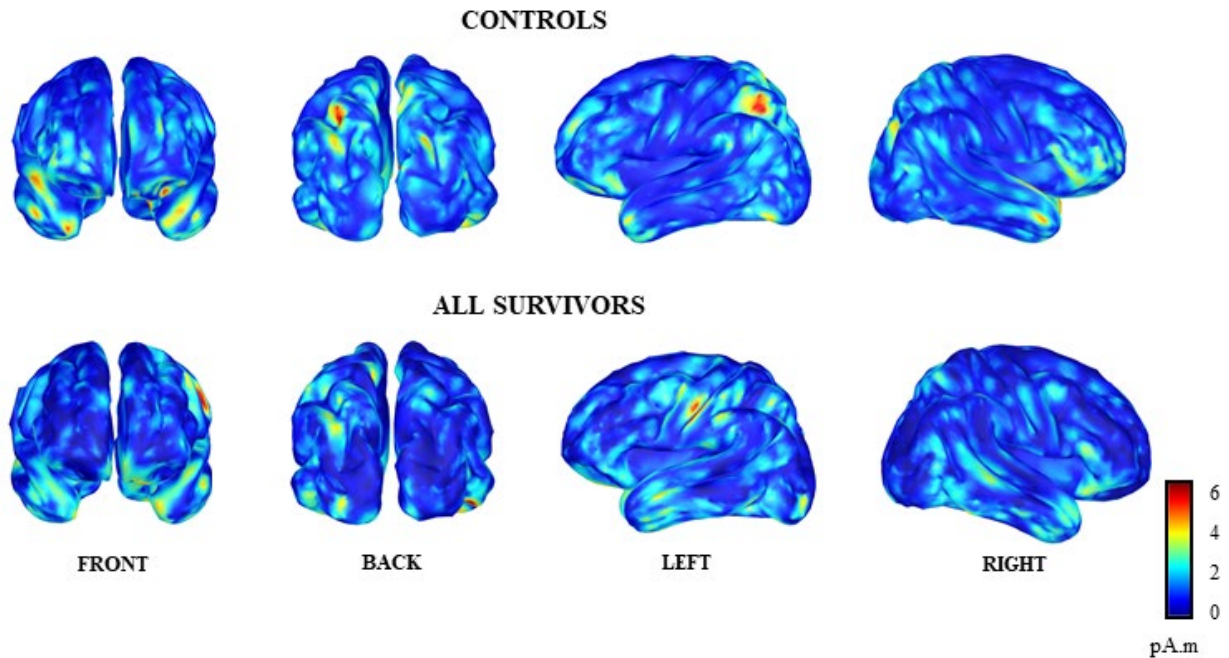
	ALL Survivors	Controls
Load 1		
Mean	0.83	0.83
Standard Deviation	0.14	0.16
Median	0.89	0.88
Load 3		
Mean	1.53	1.40
Standard Deviation	0.62	0.58
Median	1.54	1.56

Moreover, no significant relation was found between any of the risk factors and performance, either at Load 1 or Load 3.

4.2. Brain activation

Figure 2 presents the mean activation during the retention period (Load 3 minus Load 1 activation, 400–1400ms) for each group. Both survivors and controls displayed a distributed pattern of neuronal activity, including parietal regions such as the intra-parietal sulcus (IPS), occipital, and prefrontal regions.

Figure 2. Mean Load-related difference (Load 3 minus Load 1) in cerebral activation during the averaged VSTM retention period (400-1400ms) for each group, in absolute values.



4.3. Brain activation differences between groups

Monte-Carlo permutation test using 2000 randomizations revealed differences in brain activation related to VSTM load effects during retention between ALL survivors and controls (Figure 3). Survivors presented greater activation in multiple regions: left lateral occipital, left precentral, post-central gyrus, and central sulcus, left supramarginal gyrus, left superior temporal gyrus, left transverse temporal gyrus, right central sulcus, and right middle temporal gyrus ($p < .05$). Controls only exhibited greater activation in one brain region, which was the left inferior-frontal region ($p < .05$) (Table 3).

Figure 3. Brain regions for which differences of activation between groups were found. ALL survivors had a larger load-related response during VSTM retention compared with controls in all regions presented, except for the one found in left-inferior frontal cortex, for which controls had a higher activation.

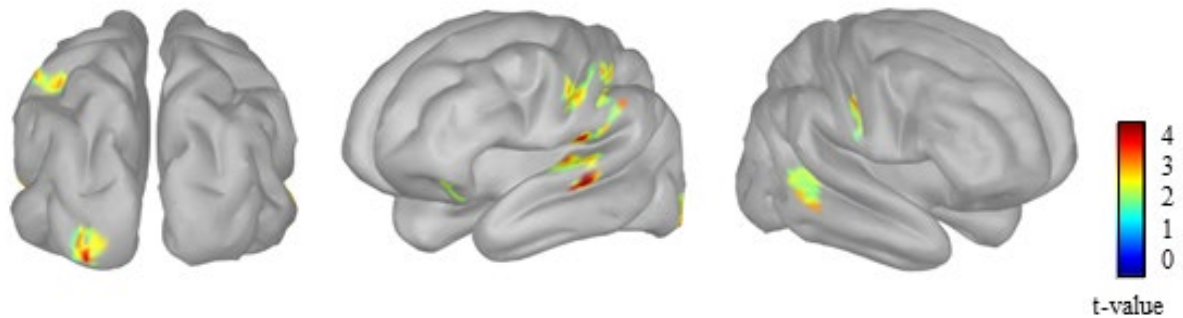


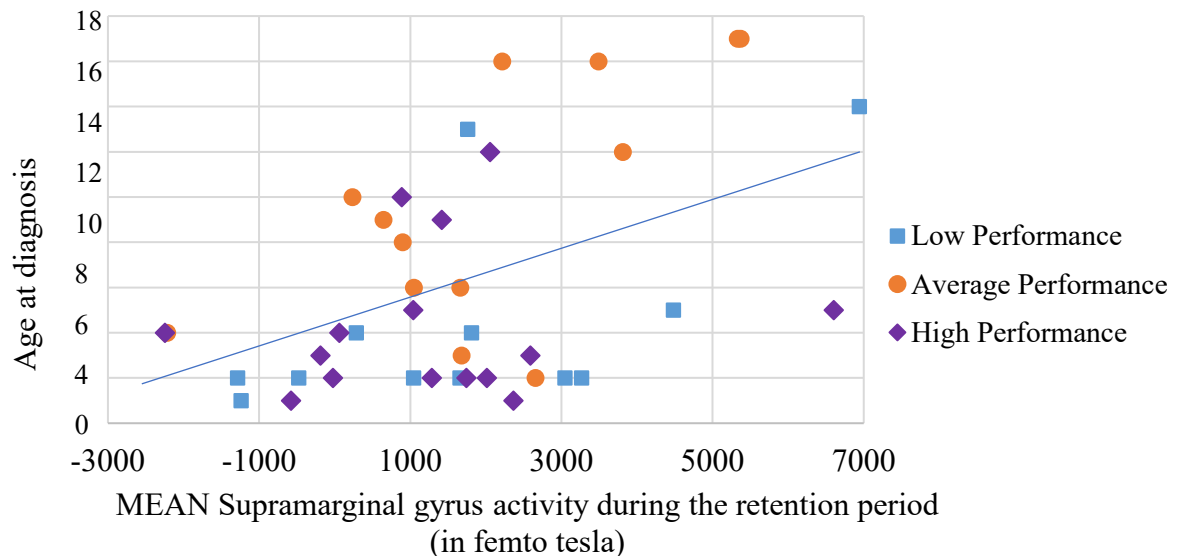
Table 3. Between groups activation differences by regions

Brain regions	Number of vertices	MNI Coordinates		t value	Activation differences
		X	Y		
Left lateral occipital	33	-101.2	-4.7	3.6	S > C
Left precentral/central sulcus	43	-10.2	44.1	3.0	S > C
Left postcentral	29	-21.1	40.8	2.3	S > C
Left supramarginal	75	-21.4	14.8	3.7	S > C
Left superior temporal	22	-23.6	-2.0	4.1	S > C
Left transverse temporal	45	-17.9	8.9	2.6	S > C
Left inferior frontal	24	36.1	-16.6	2.4	C > S
Right central sulcus	26	-7.7	32.4	2.4	S > C
Right middle temporal	32	-40.8	7.6	2.1	S > C

S=survivors C=controls

We also performed a MANCOVA analysis to examine the relation between brain activation (Load 3 minus Load 1) and risk factors for neurocognitive impairment in the ALL survivor group: age at diagnosis, sex, administration of CRT, IT MTX doses, IV MTX doses, and cumulative corticosteroid doses. Smaller amplitudes in multiple regions were related to younger age at diagnosis, $F(10.22)=3.2$, $p=0.01$, $\eta_p^2=0.60$. Further univariate results revealed that younger age at diagnosis was associated with reduced left precentral $F(1.31)=6.1$, $p=0.02$, $\eta_p^2=0.16$, left post-central $F(1.31)=5.9$, $p=0.021$, $\eta_p^2=0.16$, left supra-marginal, $F(1.31)=6.7$, $p=0.015$, $\eta_p^2=0.18$ (see Figure 4) and left superior temporal activation, $F(1.31)=4.6$, $p=0.04$, $\eta_p^2=0.13$. No other relation between risk factors and cerebral activity was found.

Figure 4. Association between age at diagnosis and supramarginal activity in ALL survivors



5. Discussion

We examined the capacity and the neural substrates of VSTM in a cohort of adults who were survivors of ALL in childhood. Perhaps surprisingly, we found no significant differences in VSTM capacity, nor in activation in parieto-occipital regions between our two groups. Therefore, neural systems related to VSTM retention processes in ALL survivors could be considered normal. Overall results showed broader activation in the left hemisphere, which is consistent with previous research in MEG showing greater overall activity in the left hemisphere during the retention period of a VSTM task (35). However, we found that ALL survivors presented atypical VSTM load-related brain activation in several other regions during the task. A more widespread activation pattern underlying VSTM retention, including occipital, temporal, and parietal regions, was uncovered in ALL survivors, suggesting possible compensatory changes in brain function, allowing them to perform equally as healthy subjects.

Certain regions in which ALL survivors displayed an over-activation are also known to be involved in VSTM in healthy subjects. The lateral occipital region was shown to play a role similar than the parieto-occipital regions in VSTM. Indeed, studies using fMRI have suggested early visual areas can retain specific information about visual features held in working memory, over periods of many seconds (36, 37). As it was described in the intra-parietal and intra-occipital sulci, the activity from visual regions increases with the amount of information held in memory, as they can store representations of perceived contents (23).

Moreover, studies using MEG and fMRI also found activation of precentral and post-central gyri during VSTM tasks, though their specific role in retention of information remain unclear (25, 27). Increased activation in one or more of these regions may have contributed to the preserved performance in ALL survivors.

Unexpectedly, results also showed that ALL survivors recruited regions that are not typically involved in VSTM: an increase of activation was found in the supramarginal gyrus as well as in the transverse, middle, and superior temporal gyri. Fella et al. (18) argued that increased activation in different brain regions can compensate for ineffective or damaged cerebral regions, allowing a comparable level of performance. Perhaps this could explain our group differences in VSTM load-related activity in these additional regions. The supramarginal gyrus is typically involved in phonological processing (38) and word recognition (39) whereas superior and middle temporal regions are typically associated with language and auditory processing (40, 41). However, growing evidence suggest these regions are also involved in short-term memory (42-45). Hence, Vines and colleagues (46) showed that the supramarginal gyrus involved in pitch short-term memory. More recently, the contribution of the supramarginal gyrus in auditory-verbal short-term memory was confirmed, as it was shown that its activity is modulated by increasing demands on phonological short term-memory (47). The superior and middle temporal gyri were also associated with auditory short-term memory (43-45). A recent study showed that activity in both regions predicted individual differences in auditory short-term memory capacity, meaning that a higher activation in superior and middle temporal gyrus was associated with higher short-term memory capacity (43). Therefore, ALL survivors recruited additional regions that are not typically involved in VSTM but are associated with a highly similar function: auditory short-term memory. As such, the recruitment of these additional brain regions may have contributed to the neuronal compensation processes and permitted an adequate performance in ALL survivors during the task.

Surprisingly, we found one region in the inferior frontal cortex for which ALL survivors showed a smaller load-related activation compared to controls. Because compensatory neural

mechanisms described in both ALL survivors and aging individuals involve frontal regions, we expected the ALL survivor group to display a stronger activation in such regions. As mentioned before, functional compensation described in aging usually involves a stronger frontal activity in a variety of tasks (PASA phenomenon, (20)). Our results also contrast with compensatory mechanisms described in ALL survivors. Recent work showed increased brain activity in frontal areas, including the dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex, that was associated with high-dose methotrexate (HD MTX) exposure (7, 18, 19). However, in previous studies on ALL, multiple parameters differed from our study. First, other studies on ALL survivors used attentional, executive functioning, or working memory tasks, which recruit greater frontal functions than VSTM (48). Even if frontal areas are involved in VSTM, it mainly recruits parietal and occipital functions (26, 28, 36, 49). Second, previous studies included adolescents ALL survivors who were treated with chemotherapy only, without CRT (7, 18, 19). CRT may have impacted the compensatory mechanisms involved in our sample. Progressive decline in general neurocognitive functioning is seen among long-term survivors treated with CRT (50). Thus, compensatory mechanisms may evolve with passing years, adjusting for changes in brain function.

Finally, it was shown that the risk of presenting neurocognitive impairment, specifically in attentional and executive functioning, which can include short-term memory, increases with years passed since diagnosis (8). Executive functions continue to develop through adolescence and adulthood (51, 52). Treatments against ALL administered early in life may alter normal development of skills related to executive functioning, such that they fall farther behind as years pass (8). Therefore, compensatory changes in brain function may evolve throughout the lifespan, and as such, could be different in adolescents and adults.

To our knowledge, the current study is the first to show compensatory neural mechanisms of VSTM function specifically in a cohort of adult ALL survivors. However, VSTM compensation was demonstrated in other populations, and involved multiple brain regions. Higher activation in regions including temporal and subcortical regions was also reported in heavy cannabis users during a VSTM task (53). Similar to ALL survivors, neuroanatomical atrophy is associated with higher activations rather than reduced neuronal activity in the aging population, consistent with the compensation hypothesis. VSTM compensation in aging includes broader regions than the increase in frontal activity: higher activation during memory maintenance was reported in occipital, prefrontal, dorsal parietal, cingulate cortex and supramarginal regions in older adults (54, 55). Higher amplitude of parietal and central ERP components underlying VSTM retention were also found in the elderly, who present normal aging and neurocognitive decline (56, 57). These results may suggest some similarities between patterns of compensation in elderly and in ALL survivors.

Last, effect of risk factors on brain activation were also investigated. We found that a younger age at diagnosis was associated with decreased activation precentral, postcentral, supramarginal and superior temporal regions. However, activation was still stronger than in control subjects. Our results are coherent with a recent study showing that younger age at diagnosis was associated with reduced activity in parietal and temporal regions (18). Age at diagnosis is an important risk factor for neurocognitive impairment in children treated for ALL, either on chemotherapy-only protocols or protocols including CRT (17). Children diagnosed with ALL at an early age tend to have lower IQ and attentional deficits (4). Our results suggest that age at diagnosis influences brain function and may modulate the efficacy of compensatory neural systems in that population.

5.1. Study limitations

We will now discuss a few limitations in the study. First, we did not find between group differences of activation in the parietal regions. A larger variance in the control group may explain this lack of result, as Figure 2 seem to show greater activation in controls in this area. We did not find differences in performance on our VSTM task between survivors and controls. However, the mean K found in both groups was equivalent to results from previous studies (25, 27, 58). Our control group was carefully selected to be representative of the survivor group. Because VSTM performance can be influenced by age and education, our control group included individuals that were approximately the same age at the time of testing, and from different levels of education (ranging from unfinished high school to master's degree). Still, we expected lowered performance in the ALL survivor population because verbal and visual working memory deficits have been found in earlier work (5, 6). However, a review of the literature on neural correlates of neurocognitive impairment related to chemotherapy found that most studies investigating brain activation related to a variety of tasks, including verbal working memory in cancer patients and survivors report no differences of performance when compared to healthy subjects (59). Furthermore, our task was relatively simple. It did not require the mental manipulation of information and the memory loads used were also relatively low. We decided to use Load 1 and Load 3 in a time-efficient perspective; adding loads would have extended task duration non-negligibly. Moreover, we wanted to ensure an adequate performance in controls and survivors, and high loads tend to be difficult, even in healthy subjects (25). Nevertheless, the simplicity of the task may explain why the survivors performed as well as the controls. It is possible ALL survivors were able to compensate for likely damage by recruiting broader brain regions because of the simplicity and low-difficulty level of the task. If we used

higher loads in VSTM or a working memory task requiring mental manipulation, it is possible that differences in performance would have been found. With increasing task-demand, the compensatory neural mechanisms generated may not be sufficient to ensure adequate performance.

6. Conclusions

Our results showed that ALL survivors performed as well as controls in simple VSTM task, but they recruited a broader range of brain regions during VSTM retention in which we observed memory-load hyper activation. A younger age at diagnosis was associated with decreased activation in central, parietal, and temporal regions. We believe these results reflect compensatory neural mechanisms in ALL survivors, allowing them to perform as well as the controls. Moreover, the compensatory neural systems seem to be modulated by age at diagnosis, a well-know risk factor for neurocognitive deficits in that population.

Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest to disclose.

Acknowledgements

We acknowledge the Canadian Institutes of Health Research, Cancer Research Society, Canadian Cancer Society, C17 Council, Pediatric Oncology Group of Ontario, The Garron Family Cancer Center at Hospital for Sick Children who funded this study, and the Cole Foundation who provided a research scholarship to the first author. Last, we thank the participants for taking part in our study.

References

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(4):277-85.
2. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015;53:108-20.
3. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *Jama*. 2013;309(22):2371-81.
4. Ashford J, Schoffstall C, Reddick WE, Leone C, Laningham FH, Glass JO, et al. Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2010;116(19):4638-45.
5. Iyer NS, Balsamo LM, Bracken MB, Kadan-Lottick NS. Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*. 2015;126(3):346-53.
6. Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, Tamnes CK, Fjell AM, Walhovd KB, et al. Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(1):133-8.
7. Krull KR, Cheung YT, Liu W, Fella S, Reddick WE, Brinkman TM, et al. Chemotherapy pharmacodynamics and neuroimaging and neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(22):2644.

8. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4407.
9. Harshman LA, Barron S, Button AM, Smith BJ, Link BK, Lynch CF, et al. Population-based exploration of academic achievement outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of pediatric psychology*. 2012;37(4):458-66.
10. Harila MJ, Winqvist S, Lanning M, Bloigu R, Harila-Saari AH. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009;53(2):156-61.
11. Edelmann MN, Krull KR, Liu W, Glass JO, Ji Q, Ogg RJ, et al. Diffusion tensor imaging and neurocognition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Brain*. 2014;137(11):2973-83.
12. Plas E, Schachar RJ, Hitzler J, Crosbie J, Guger SL, Spiegler BJ, et al. Brain structure, working memory and response inhibition in childhood leukemia survivors. *Brain and behavior*. 2017;7(2).
13. Porto L, Preibisch C, Hattingen E, Bartels M, Lehrnbecher T, Dewitz R, et al. Voxel-based morphometry and diffusion-tensor MR imaging of the brain in long-term survivors of childhood leukemia. *European radiology*. 2008;18(11):2691.
14. Tamnes CK, Zeller B, Amlien IK, Kanellopoulos A, Andersson S, Due-Tønnessen P, et al. Cortical surface area and thickness in adult survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(6):1027-34.

15. Zou L, Su L, Xu J, Xiang L, Wang L, Zhai Z, et al. Structural brain alteration in survivors of acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment: A voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Brain research*. 2017;1658:68-72.
16. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, Ashford J, Xiong X, Wu S, et al. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(6):1074-9.
17. Buizer AI, de Sonneville LM, Veerman AJ. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & cancer*. 2009;52(4):447-54.
18. Fellah S, Cheung YT, Schoggins M, Zou P, Sabin ND, Pui C, et al. Brain Activity Associated With Attention Deficits Following Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 2018.
19. Robinson KE, Livesay KL, Campbell LK, Scaduto M, Cannistraci CJ, Anderson AW, et al. Working memory in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia: functional neuroimaging analyses. *Pediatric blood & cancer*. 2010;54(4):585-90.
20. Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral cortex*. 2007;18(5):1201-9.
21. Vogel EK, Machizawa MG. Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*. 2004;428(6984):748.
22. Tsubomi H, Watanabe K. Development of visual working memory and distractor resistance in relation to academic performance. *Journal of experimental child psychology*. 2017;154:98-112.

23. Christophel TB, Cichy RM, Hebart MN, Haynes J-D. Parietal and early visual cortices encode working memory content across mental transformations. *Neuroimage*. 2015;106:198-206.
24. Christophel TB, Hebart MN, Haynes J-D. Decoding the contents of visual short-term memory from human visual and parietal cortex. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(38):12983-9.
25. Robitaille N, Marois R, Todd J, Grimault S, Cheyne D, Jolicœur P. Distinguishing between lateralized and nonlateralized brain activity associated with visual short-term memory: fMRI, MEG, and EEG evidence from the same observers. *Neuroimage*. 2010;53(4):1334-45.
26. Todd JJ, Marois R. Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*. 2004;428(6984):751.
27. Knops A, Piazza M, Sengupta R, Eger E, Melcher D. A shared, flexible neural map architecture reflects capacity limits in both visual short-term memory and enumeration. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(30):9857-66.
28. Xu Y, Chun MM. Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature*. 2006;440(7080):91.
29. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci*. 2001;24(1):87-114.
30. Marcoux S, Drouin S, Laverdière C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L, et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(6):e26361.
31. Boulet-Craig A, Robaey P, Laniel J, Bertout L, Drouin S, Krajinovic M, et al. DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of

pediatric acute lymphoblastic leukemia: A PETALE study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018:e27259.

32. Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience*. 2011;2011:8.

33. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-55.

34. Huang M, Mosher JC, Leahy R. A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG. *Physics in Medicine & Biology*. 1999;44(2):423.

35. Robitaille N, Grimault S, Jolicœur P. Bilateral parietal and contralateral responses during maintenance of unilaterally encoded objects in visual short-term memory: Evidence from magnetoencephalography. *Psychophysiology*. 2009;46(5):1090-9.

36. Harrison SA, Tong F. Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature*. 2009;458(7238):632.

37. Riggall AC, Postle BR. The relationship between working memory storage and elevated activity as measured with functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(38):12990-8.

38. Sliwinska MWW, Khadilkar M, Campbell-Ratcliffe J, Quevenco F, Devlin JT. Early and sustained supramarginal gyrus contributions to phonological processing. *Frontiers in Psychology*. 2012;3:161.

39. Stoeckel C, Gough PM, Watkins KE, Devlin JT. Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex*. 2009;45(9):1091-6.

40. Karnath H-O. New insights into the functions of the superior temporal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001;2(8):568.
41. Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK, et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(9):1603-11.
42. Deschamps I, Baum SR, Gracco VL. On the role of the supramarginal gyrus in phonological processing and verbal working memory: evidence from rTMS studies. *Neuropsychologia*. 2014;53:39-46.
43. Grimault S, Nolden S, Lefebvre C, Vachon F, Hyde K, Peretz I, et al. Brain activity is related to individual differences in the number of items stored in auditory short-term memory for pitch: evidence from magnetoencephalography. *Neuroimage*. 2014;94:96-106.
44. Leff AP, Schofield TM, Crinion JT, Seghier ML, Grogan A, Green DW, et al. The left superior temporal gyrus is a shared substrate for auditory short-term memory and speech comprehension: evidence from 210 patients with stroke. *Brain*. 2009;132(12):3401-10.
45. Nolden S, Grimault S, Guimond S, Lefebvre C, Bermudez P, Jolicoeur P. The retention of simultaneous tones in auditory short-term memory: a magnetoencephalography study. *NeuroImage*. 2013;82:384-92.
46. Vines BW, Schnider NM, Schlaug G. Testing for causality with transcranial direct current stimulation: pitch memory and the left supramarginal gyrus. *Neuroreport*. 2006;17(10):1047.
47. McKenna BS, Brown GG, Drummond S, Turner TH, Mano QR. Linking mathematical modeling with human neuroimaging to segregate verbal working memory maintenance processes from stimulus encoding. *Neuropsychology*. 2013;27(2):243.

48. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2012;12(2):241-68.
49. Emrich SM, Riggall AC, LaRocque JJ, Postle BR. Distributed patterns of activity in sensory cortex reflect the precision of multiple items maintained in visual short-term memory. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(15):6516-23.
50. Krull KR, Zhang N, Santucci A, Srivastava DK, Krasin MJ, Kun LE, et al. Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood*. 2013;122(4):550-3.
51. Anderson VA, Anderson P, Northam E, Jacobs R, Catroppa C. Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental neuropsychology*. 2001;20(1):385-406.
52. Huizinga M, Dolan CV, van der Molen MW. Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*. 2006;44(11):2017-36.
53. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*. 2004;176(3-4):239-47.
54. Proskovec AL, Heinrichs-Graham E, Wilson TW. Aging modulates the oscillatory dynamics underlying successful working memory encoding and maintenance. *Human brain mapping*. 2016;37(6):2348-61.
55. Schneider-Garces NJ, Gordon BA, Brumback-Peltz CR, Shin E, Lee Y, Sutton BP, et al. Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *Journal of cognitive neuroscience*. 2010;22(4):655-69.

56. Wiegand I, Lauritzen MJ, Osler M, Mortensen EL, Rostrup E, Rask L, et al. EEG correlates of visual short-term memory in older age vary with adult lifespan cognitive development. *Neurobiology of aging*. 2018;62:210-20.
57. Wiegand I, Töllner T, Dyrholm M, Müller HJ, Bundesen C, Finke K. Neural correlates of age-related decline and compensation in visual attention capacity. *Neurobiology of aging*. 2014;35(9):2161-73.
58. Boulet-Craig A, Robaey P, Lacourse K, Jerbi K, Oswald V, Krajinovic M, et al. Visual short term memory related brain activity predicts mathematical abilities. *Neuropsychology*. 2017;31(5):535.
59. Kaiser J, Bledowski C, Dietrich J. Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*. 2014;54:33-50.

Chapitre 7 : Conclusion générale

Résumé et intégration des résultats

L'objectif principal de cette recherche était d'étudier le profil cognitif et les particularités fonctionnelles cérébrales de survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). L'apport original de la recherche repose sur l'investigation d'une population particulière, les adultes survivants de la LLA pédiatrique, et ce, plus d'une décennie après le diagnostic. Il s'agit d'un champ de recherche d'intérêt puisque l'espérance de vie des populations adultes survivantes de LLA pédiatrique augmente et que les connaissances sur le fonctionnement cognitif de nombreuses années après les traitements demeurent encore incomplètes. De plus, dans le cadre de cette recherche, nous avons utilisé une méthode innovatrice, la magnétoencéphalographie (MEG), afin d'explorer le fonctionnement cérébral sous-jacent à une fonction neurocognitive peu étudiée dans cette population, la mémoire à court terme visuelle (MCTv).

Dans un premier temps, nous avons voulu recenser les divers troubles neurocognitifs, atteintes neuroanatomiques et facteurs de risque associés au développement de séquelles rapportés dans les études s'intéressant aux survivants de la LLA pédiatrique. Nous nous sommes donc livrés à une revue extensive de la littérature. Cette revue de la littérature nous a confirmé que plusieurs domaines neurocognitifs et régions cérébrales ont été recensés comme pouvant être atteints à la suite de l'administration de traitements contre la LLA pendant l'enfance. Une variabilité sur le plan de la sévérité des atteintes et des déficits neurocognitifs a aussi été mise en évidence entre les résultats rapportés.

En effet, sur le plan cognitif, des faiblesses sont rapportées dans plusieurs domaines : fonctionnement exécutif et attentionnel, vitesse de traitement, mémoire de travail, dextérité fine

et coordination visuomotrice, capacités d'apprentissage, ainsi que rendement intellectuel global (Campbell et al., 2007; Cheung & Krull, 2015; Conklin et al., 2012; Iyer et al., 2015).

Sur le plan neuroanatomique, des atteintes diverses à la substance blanche et grise ont également été rapportées. Des réductions de volume de la substance grise sont notamment observées dans les régions frontales, pariétales, temporales et sous-corticales. Une réduction du volume de la substance blanche a été rapportée dans les régions frontales, pariétales et temporales. Sur le plan microstructural, les faisceaux les plus atteints sont le cingulum, le faisceau longitudinal supérieur, le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau unciné (Edelmann et al., 2014; Genshaft et al., 2013; Porto et al., 2008; Schuitema et al., 2013; Tamnes et al., 2015; Zeller et al., 2013). Ces atteintes semblent apparaître de façon graduelle (Dellani et al., 2008). Elles seraient davantage prononcées de nombreuses années après la fin des traitements, soulignant ainsi l'importance d'étudier la population adulte, survivante de LLA pédiatrique. De plus, le lien entre les atteintes neuroanatomiques et les déficits neurocognitifs retrouvés dans cette population n'est pas toujours bien établi et la variabilité observée dans la sévérité des déficits chez les survivants de LLA demeure encore partiellement incomprise.

Enfin, la revue de littérature a révélé que les facteurs de risque les plus communs associés au développement de séquelles sont l'âge au diagnostic, le sexe, l'administration de radiation crânienne, les doses de chimiothérapie reçues et la génétique (Buizer et al., 2009; Cheung & Krull; 2015; Janzen et al, 2008). Ces facteurs ont ainsi été pris en compte lors de l'étude du fonctionnement cérébral de cette population.

Nous nous sommes par la suite engagés dans une recherche visant à décrire le fonctionnement cognitif d'une cohorte d'adolescents et d'adultes survivants de LLA. Nous avons mis en lumière un pourcentage de déficits élevé et nos résultats ont confirmé ceux des

études précédentes (Krull et al., 2008; Krull et al., 2013a). Effectivement, des déficits importants ont été relevés en flexibilité cognitive (9,3%), fluidité verbale phonologique (18,7%), mémoire de travail (19%) ainsi qu'en dextérité fine et coordination visuomotrice (18,2%). Ces résultats sont grandement plus élevés que le taux de déficits attendu dans la population générale, soit environ 6% selon la courbe normale. Nous avons découvert que la prévalence la plus élevée de déficit est observée en mémoire de travail (ou mémoire à court terme). Ce résultat nous a confirmé la pertinence d'étudier cette fonction de façon plus poussée.

Nous avons ensuite procédé à une classification des participants selon les résultats de leur performance neurocognitive. Près du tiers de la cohorte (30,8%) présentait une performance neurocognitive faible, soit inférieure à la moyenne. Environ la moitié des participants (48,6%) présentait une performance normale, dans la moyenne et le cinquième des participants (20,6%) de notre cohorte ont obtenu des scores élevés, supérieurs à la moyenne. Nous avons aussi découvert que l'âge au diagnostic était significativement plus élevé dans le groupe de performance supérieure que dans les deux autres groupes, soulignant l'importance de ce facteur de risque dans la probabilité de développer des difficultés neurocognitives des années plus tard. En effet, plusieurs études ont rapporté qu'un jeune âge au diagnostic, soit avant 5 ans, était un facteur de risque considérable au développement de difficultés neurocognitives plusieurs années après le traitement (Buizer et al., 2009).

L'objectif principal de ce volet de la recherche était toutefois de proposer une batterie de dépistage rapide et efficace, permettant d'évaluer le fonctionnement cognitif des adultes survivants de cancer pédiatrique. Nous avons donc procédé à la validation d'une batterie déjà existante, la DIVERGT qui a été validée chez des enfants et adolescents survivants de cancer pédiatrique par Krull et al. (2008).

Nos résultats ont démontré que la batterie permettait de prédire la performance dans de nombreuses fonctions neurocognitives : la compréhension verbale, le raisonnement perceptif, la vitesse de traitement de l'information, le rendement intellectuel global, le raisonnement mathématique et l'apprentissage verbal. De plus, la batterie présentait une sensibilité acceptable (de 60% à 80%), une bonne spécificité (environ 70%) et une excellente valeur de prédiction négative (plus de 90%) pour le dépistage de difficultés dans plusieurs fonctions neurocognitives. Nos résultats démontrent donc qu'il est peu probable qu'un individu présente des atteintes dans d'autres domaines neurocognitifs si les résultats du dépistage à l'aide de la batterie DIVERGT sont normaux. La DIVERGT permettrait ainsi d'identifier facilement les individus pouvant bénéficier d'une évaluation neuropsychologique plus poussée. Cette batterie s'avérerait utile dans une perspective de suivi à long terme des adultes survivants de la LLA pédiatrique, car, les adultes survivants de cancer pédiatrique ne reçoivent habituellement que des soins médicaux généraux (Nathan et al., 2009). Ainsi, il peut s'avérer difficile pour ces individus d'avoir accès à une prise en charge adéquate visant à évaluer et traiter plusieurs difficultés spécifiques, comme des difficultés neurocognitives. Pourtant, les difficultés neurocognitives ont des répercussions néfastes sur la qualité de vie des survivants de LLA (Kunin-Batson et al., 2014). Il est donc primordial de mettre en place un suivi à long terme efficace pour cette population.

Enfin, dans un troisième temps, nous avons voulu étudier le fonctionnement neuronal d'adultes, survivants de la LLA pédiatrique. Ce volet constitue une force de notre recherche, puisque peu d'études à ce jour se sont attardées à cet aspect. Plus spécifiquement, nous avons étudié la MCTv, une fonction peu étudiée chez cette population, malgré une prévalence élevée de déficits dans ce domaine. À l'aide de la MEG, nous avons donc enregistré l'activation

cérébrale des participants pendant la période de rétention d'une tâche de MCTv, ainsi que leur performance à la tâche.

De façon inattendue, nous n'avons trouvé aucune différence de performance entre les groupes : les survivants de la LLA ont aussi bien réussi la tâche que les contrôles.

De plus, tant chez les survivants et que chez le groupe contrôle, nos résultats ont montré une activation normale dans les régions pariéto-occipitales qui sont habituellement associées au maintien de l'information en MCTv, soit le sulcus intrapariétal et intra-occipital (Christophel et al., 2012, 2015; Robitaille et al., 2010; Todd & Marois, 2004). Effectivement, l'activité dans ces régions augmente en fonction du nombre d'information maintenue en mémoire et atteint un plateau lorsque la capacité en MCTv est atteinte. En limitant les analyses à ces régions, il aurait donc été possible de conclure que les processus neuronaux sous-jacents à la MCTv sont normaux chez les survivants de la LLA.

Toutefois, une activation accrue a été relevée dans plusieurs régions cérébrales chez les survivants de la LLA en comparaison avec la population contrôle. En effet, une augmentation de l'activation a été enregistrée dans la région occipitale latérale, le gyrus précentral, le gyrus post-central, les gyri temporaux supérieur et médian ainsi que dans le gyrus supramarginal.

Certaines des régions qui présentaient une activation accrue chez les survivants sont également connues pour jouer un rôle dans la MCTv : la région occipitale latérale et le gyrus précentral et post-central. Par exemple, les aires visuelles primaires peuvent maintenir de l'information visuelle spécifique sur une période de plusieurs secondes (Harrison & Tong, 2009; Riggall & Postle, 2012). Il a effectivement été démontré que l'activité cérébrale dans ces régions augmente en fonction de la quantité d'information maintenue en MCTv (Christophel et al., 2015; Xu & Chun, 2006). Ces régions semblent donc aussi importantes dans la MCTv que les

régions pariéto-occipitales. En outre, bien que leur rôle spécifique dans la MCTv soit encore à ce jour non-défini, certaines études ont également montré une activation des gyri précentraux et post-centraux lors de la réalisation de tâches de MCTv (Knops et al., 2014; Ricciardi et al., 2006; Robitaille et al., 2010). L'augmentation de l'activation dans ces régions a donc probablement contribué à permettre aux survivants de maintenir une performance adéquate pendant la tâche.

De façon également inattendue, les survivants de la LLA présentaient aussi des activations accrues dans certaines régions qui ne sont pas typiquement associées à la MCTv : les gyri temporaux supérieurs et médian et le gyrus supramarginal. Ces régions sont toutefois toutes associées à la mémoire à court terme auditive (Grimault et al., 2014; Leff et al., 2009; Nolden et al., 2013; Vines et al., 2006;). Nos résultats ont ainsi mis en lumière l'utilisation d'un réseau neuronal supplémentaire chez les survivants, ceux-ci ayant recruté des régions associées à des fonctions neurocognitives similaires à la MCTv, comme la mémoire à court terme (MCT) auditive.

Ces résultats suggèrent l'existence de processus compensatoires chez les survivants de LLA, processus leur permettant de maintenir une performance adéquate à la tâche. Nous avons, en effet, découvert que les survivants de LLA présentaient un niveau d'activation augmenté, tant dans les régions habituellement associées à la MCTv que dans certaines régions jouant un rôle dans une fonction similaire, la MCT auditive.

Dans la littérature scientifique, les mécanismes de compensation neuronaux sont décrits comme une activité neuronale augmentée dans certaines régions cérébrales permettant de compenser pour des régions endommagées ou inefficaces et assurant un niveau de performance adéquat (Fellah et al., 2018). Ces mécanismes compensatoires ont principalement été décrits dans les études sur le vieillissement. Selon l'hypothèse compensatoire, pour obtenir une

performance similaire, les régions cérébrales doivent être davantage activées et travailler plus fortement chez les personnes âgées par rapport aux mêmes régions chez les individus plus jeunes (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Selon Reuter-Lorenz et al. (2008), cette augmentation d'activation peut être expliquée de deux façons. Premièrement, il est probable que l'activation accrue dans certaines régions cérébrales permette de compenser pour le déclin cognitif normal observé avec l'âge. Deuxièmement, les auteurs ont proposé qu'un réseau neuronal particulier pourrait nécessiter une augmentation de l'activation, car l'information reçue par ce réseau serait dégradée ou endommagée. Ainsi, l'activation augmentée dans certaines régions serait plutôt une compensation pour un déclin fonctionnel dans d'autres régions cérébrales.

Les mécanismes de compensation neuronaux permettent de maintenir une performance adéquate à une tâche donnée. Ainsi, une augmentation de l'activation cérébrale dans des régions spécifiques chez les personnes âgées est associée à une bonne performance (Reuter-Lorenz & Lustig, 2005). Toutefois, les processus compensatoires ont une efficacité limitée. Par exemple, en mémoire de travail verbale, une étude en vieillissement a montré que la différence de performance entre les personnes âgées et les plus jeunes est minimale aux basses charges en mémoire, mais que cette différence est beaucoup plus marquée à des charges plus élevées (Cappell, Gmeindl & Reuter-Lorenz, 2006). D'ailleurs, certains chercheurs ont proposé une hypothèse expliquant ce phénomène : la *compensation-related utilization of neural circuits hypothesis* (CRUNCH). Cette hypothèse stipule que les inefficacités dans le traitement de l'information obligent le cerveau vieillissant à recruter plus de ressources pour atteindre une efficacité équivalente à un cerveau plus jeune. Cette activation compensatoire est efficace aux charges en mémoire basses, mais lorsque la demande augmente, un plafond est atteint quant aux

ressources disponibles et un déclin de la performance est observé (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008).

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différence de performance entre les sujets contrôles et les survivants de la LLA. Considérant que notre population clinique présente habituellement des déficits en mémoire à court terme (Iyer et al., 2015; Kanellopoulos et al., 2016), ces résultats étaient inattendus. Toutefois, il est possible que nous ayons observé un phénomène similaire au CRUNCH. Effectivement, notre tâche était relativement simple. Les charges en mémoire étaient basses, soit un ou trois items à maintenir en mémoire, et l'information à retenir ne requérait aucune manipulation mentale. Ainsi, les mécanismes de compensation mis en place par les survivants de LLA formant notre cohorte d'étude se sont avérés efficaces, puisque le plafond de leurs ressources disponibles n'a pas été atteint. En utilisant des charges en mémoire plus hautes (p.ex. de 4 ou 6 items), ou encore une tâche requérant de manipuler l'information retenue mentalement (p.ex. se rappeler d'une série de 3 items, puis les rappeler dans l'ordre inverse), il est probable que des différences de performance entre les sujets contrôles et les survivants de la LLA auraient été trouvées. En augmentant la demande cognitive associée à la tâche, l'efficacité des mécanismes compensatoires générés dans notre population clinique auraient pu être insuffisante afin de leur assurer une performance adéquate à la tâche.

Outre les régions présentant une activité cérébrale accrue, nos résultats ont révélé une seule région qui était moins activée chez les survivants de LLA que chez les contrôles : le cortex frontal inférieur. Ces résultats étaient contraires à notre hypothèse initiale et peuvent sembler inhabituels, puisque les régions frontales sont habituellement impliquées dans les

processus compensatoires. En vieillissement, le phénomène du *posterior-anterior shift in aging* (PASA) montre qu'une réduction de l'activité occipito-temporale est observée chez les personnes vieillissantes, accompagnée d'une augmentation de l'activité frontale (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck & Cabeza, 2007). Le PASA est présent dans plusieurs fonctions neurocognitives, dont la mémoire de travail (Cappell, Gmeindl & Reuter-Lorenz, 2010; Carp, Gmeindl & Reuter-Lorenz, 2010). D'ailleurs, les auteurs qui ont étudié le fonctionnement neuronal de survivants de LLA ont découvert une augmentation de l'activité frontale dans cette population et ont proposé que cette activation accrue reflétait l'existence de processus neuronaux compensatoires (Fellah et al., 2018; Krull et al., 2016; Robinson et al., 2010). Les auteurs ont utilisé des tâches attentionnelles, exécutives et de mémoire de travail. La première étude a rapporté une activité accrue dans le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral lors de la réalisation d'une tâche de mémoire de travail (Robinson et al., 2010). Quelques années plus tard, il a été démontré qu'une activité accrue dans le cortex préfrontal dorsolatéral, dans le cortex cingulaire antérieur, dans la région frontale ventrale ainsi que dans l'insula et le noyau caudé pendant la réalisation de tâches attentionnelles et exécutives était associée à une exposition à des hautes doses de méthotrexate (Fellah et al., 2018; Krull et al., 2016).

Ainsi, nos résultats diffèrent de nos hypothèses initiales, qui se basaient sur les études traitant du PASA et sur études existantes chez les survivants de la LLA. Nous pensons toutefois que cette divergence de résultats peut être expliquée. En regard des études publiées chez les survivants de la LLA, trois facteurs doivent être pris en compte : la nature des tâches utilisées, l'échantillon de participants et le traitement reçu. Comme il a été mentionné plus haut, les tâches utilisées dans les études précédentes évaluaient l'attention, les fonctions exécutives ou la mémoire de travail. Ces fonctions recrutent davantage les régions frontales que la MCTv

(Niendam et al., 2012). En effet, bien que les régions frontales soient impliquées dans la MCTv, cette fonction recrute surtout les régions pariétales et occipitales (Emrich et al., 2013; Harrison & Tong, 2009; Todd & Marois, 2004; Xu & Chun, 2006). Comme notre tâche évaluait la MCTv spécifiquement, il est possible que l'efficacité des processus compensatoires ait été assurée par une augmentation de l'activation dans d'autres régions que les régions frontales.

Ensuite, les études publiées ont été réalisées avec un échantillon d'enfants et d'adolescents survivants de la LLA (Fellah et al., 2018; Krull et al., 2016; Robinson et al., 2010). Comme notre cohorte se composait uniquement d'adultes, qui avaient en moyenne 25 ans au moment de l'expérimentation, il est possible que les mécanismes compensatoires utilisés chez les enfants, les adolescents et chez les adultes diffèrent. Certaines études ont montré que le risque de développer des difficultés exécutives (qui incluent la MCTv) augmente en fonction du nombre d'années passées depuis le diagnostic (Krull et al., 2013a). Ainsi, un adulte ayant été diagnostiqué il y a 15 ou 20 ans aurait plus de chances de présenter des déficits exécutifs qu'un adolescent ayant été diagnostiqué il y a cinq ans. Une piste d'explication a été proposée pour expliquer ce phénomène. Les fonctions exécutives continuent leur développement pendant l'adolescence et le début de l'âge adulte (Anderson, Anderson, Northman, Jacobs, & Catroppa, 2001; Huizinga, Dolan, & van der Molen, 2006). Lorsque les traitements contre la LLA sont administrés tôt dans la vie, ils peuvent ainsi altérer le développement normal des fonctions exécutives. Celles-ci continuent donc d'accumuler un retard grandissant à mesure que les années passent (Krull et al., 2013a). Comme les difficultés neurocognitives évoluent à travers les années dans la population survivante de la LLA, il est probable que les processus compensatoires évoluent également et soient ainsi différents chez les adolescents et les adultes.

En dernier lieu, les participants aux recherches sur les processus compensatoires chez les survivants de LLA ont été traités avec des protocoles de traitement contemporains, incluant uniquement de la chimiothérapie. En comparaison, près de 75% de notre échantillon de participants ont été traités avec de la radiation crânienne combinée à la chimiothérapie. Il est donc possible que les mécanismes compensatoires soient modulés par la radiation crânienne. Des études ont montré qu'un déclin cognitif progressif était observé chez les survivants de la LLA traités avec de la radiation crânienne (Harila et al., 2009; Krull et al., 2013b). Ainsi, les processus compensatoires se modifient possiblement avec les années, en s'ajustant aux changements ou au déclin graduel des fonctions neurocognitives.

Par rapport aux divergences entre nos résultats et les études en vieillissement parlant du phénomène PASA, le facteur principal à considérer est notre population clinique particulière. Nous pensons que les régions frontales sont particulièrement vulnérables au développement d'atteintes causées par les traitements reçus contre la leucémie. Comme nous l'avons démontré dans la revue de littérature, les déficits neurocognitifs les plus fréquemment rapportés chez les survivants de la LLA concernent les fonctions attentionnelles et exécutives (Boulet-Craig et al., 2016; Cheung & Krull, 2015). Or, ces fonctions sont largement régies par les régions frontales (Niendam et al., 2012). Dans la revue de littérature, nous avons ensuite démontré que ces régions semblent être particulièrement atteintes chez les survivants de la leucémie. Des réductions de volume de la matière blanche et grise, ainsi que des altérations dans la microstructure de la matière blanche ont été découvertes dans les régions frontales chez cette population (Carey et al., 2008; Edelman et al., 2014; Reddick et al., 2006; Tamnes et al., 2015, van der Plas et al., 2015; Zou et al., 2017). Ainsi, les régions frontales pourraient être dysfonctionnelles chez les survivants de la LLA. De cette façon, le recrutement de régions différentes a pu être plus efficace

pour maintenir un niveau de performance adéquat pendant notre tâche de MCTv chez les survivants de la LLA.

De plus, certaines études en vieillissement ont décrit des processus compensatoires différents du PASA chez les personnes âgées réalisant des tâches de mémoire de travail. Par exemple, une plus grande activation pendant la rétention en mémoire a été observée dans les régions occipitales, préfrontales, pariétales dorsales, cortex cingulaires et régions supramarginales (Proskovec et al., 2016; Schneider-Garces et al., 2010). Certaines études ont également démontré une augmentation de l'amplitude des composantes électrophysiologiques pariétales et centrales reflétant le maintien de l'information en mémoire, chez des individus présentant un vieillissement normal ou un déclin cognitif (Wiegand et al., 2014; Wiegand et al., 2018). Des processus compensatoires dans des régions différentes des régions frontales ont aussi été décrits dans d'autres populations cliniques. Chez les grands consommateurs de cannabis, une activation accrue dans les régions temporales et sous-corticales a été démontrée pendant une tâche de MCTv similaire à celle que nous avons utilisée (Kanayama et al., 2004). Ainsi, bien que plusieurs études concernent les mécanismes compensatoires frontaux, certains résultats soutiennent l'existence de processus compensatoires différents. Notre recherche a permis de confirmer ce phénomène, en mettant en lumière des processus compensatoires pariétaux et temporaux chez les survivants de la LLA.

Le dernier objectif de notre recherche était d'étudier l'influence des principaux facteurs de risque au développement de difficultés neurocognitives sur le fonctionnement cérébral. Nos résultats ont montré que l'activation cérébrale était modulée par l'âge au diagnostic dans notre population. Les survivants qui étaient plus jeunes au moment du diagnostic avaient une activation cérébrale réduite dans plusieurs régions par rapport aux survivants ayant été

diagnostiqués à un âge plus tardif. Ces régions sont le gyrus précentral, le gyrus post-central, le gyrus supramarginal et le gyrus temporal supérieur. L'activation dans ces régions demeurait tout de même plus grande que chez nos sujets contrôles. Nos résultats sont cohérents avec une étude récente, qui a démontré qu'un jeune âge au moment du diagnostic était associé à une activation réduite dans les régions pariétales et temporales pendant une tâche attentionnelle et exécutive (Fellah et al., 2018). L'âge au diagnostic est un facteur de risque important pour le développement de difficultés neurocognitives tant chez les enfants traités avec des protocoles incluant uniquement de la chimiothérapie, qu'avec des traitements combinant la chimiothérapie et la radiation crânienne (Buizer et al., 2009). Les enfants en bas âge seraient plus à risque de développer des difficultés neurocognitives en raison de l'immaturation de leur cerveau. Des structures cérébrales moins matures seraient largement plus vulnérables aux agents neurotoxiques, ce qui entraînerait des dommages plus importants. Par exemple, il a été démontré qu'un âge précoce à l'apparition de la maladie était associé à un QI plus faible et à des déficits attentionnels (Buizer et al., 2005; von der Weid et al., 2003). D'ailleurs, dans notre deuxième article, nous avons démontré que les individus plus vieux au moment du diagnostic avaient de meilleures performances neurocognitives. Les résultats de notre troisième article suggèrent que l'âge au moment du diagnostic peut également influencer le fonctionnement cérébral et moduler l'efficacité des mécanismes compensatoires mis en place chez les survivants de LLA pédiatrique.

L'ensemble de ces résultats soulignent l'importance d'étudier le fonctionnement cognitif et cérébral des adultes survivants de la LLA pédiatrique. Effectivement, nous avons démontré que les difficultés neurocognitives persistent plus d'une décennie après le diagnostic, car une importante proportion des survivants adultes de notre cohorte présente un fonctionnement

cognitif altéré. De plus, des particularités neurofonctionnelles ont été relevées. Celles-ci devraient donc être prises en considération dans le cadre de l'évaluation et du suivi à long-terme de cette population.

Modèle des conséquences des traitements

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux séquelles neurocognitives et neurofonctionnelles retrouvées dans la population d'adultes survivants de la LLA. Un modèle global des mécanismes impliqués dans les déficits neurocognitifs causés par les traitements contre le cancer a été récemment proposé par Karchnia, Parsons & Dietrich (2019) (Figure 1). Le modèle n'a pas été élaboré spécifiquement pour les cancers pédiatriques. Il pourrait, cependant, être appliqué à la réalité des conséquences des traitements administrés contre la LLA pédiatrique.

Dans ce modèle (Karchnia et al., 2019), la perte des cellules progénitrices de l'hippocampe serait un des principaux mécanismes en jeu dans les atteintes induites par les traitements. Les dommages neurovasculaires et les dommages à la myéline pourraient également contribuer à la dégénérescence neuronale. Les atteintes d'ordre structurel pourraient être induites par la toxicité cellulaire des traitements, l'inflammation et le stress oxydatif. Les dommages aux mitochondries et à l'activation des microglies augmenteraient encore davantage le stress oxydatif. Toutefois, les auteurs rapportent que les mécanismes moléculaires spécifiques qui seraient impliqués dans tous ces processus ont encore besoin d'être clarifiés. Ces mécanismes potentiels seraient tous connectés et entraîneraient un processus dynamique de changements structuraux et cellulaires. L'accumulation de dommages amènerait ensuite une dégénérescence neuronale, résultant ultimement en des impacts neurocognitifs, neuroanatomiques et neurofonctionnels mesurables et significatifs chez les survivants.

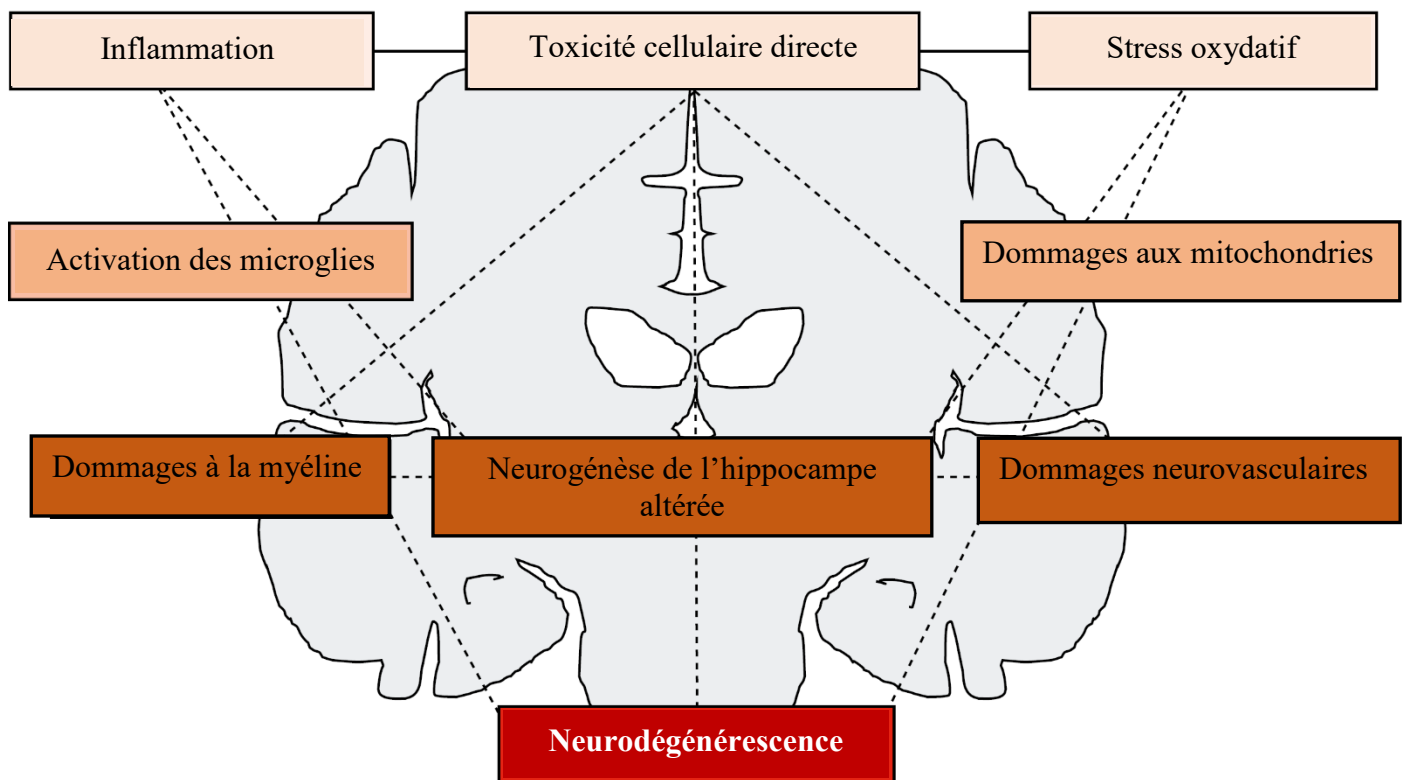


Figure 1. Bases structurelles et cellulaires de la neurotoxicité induite par les traitements contre le cancer (Adapté de Karschnia, Parsons & Dietrich, 2019)

Limites et critique des études

Nous tenons à mentionner quelques limites qui doivent être prises en considération dans cette recherche, notamment en lien avec la sélection de notre échantillon de recherche, les nombreuses variables reliées à la maladie dans la population étudiée, la méthodologie employée et le traitement des données.

Échantillon

Dans un premier temps, la quasi-totalité de la cohorte de 247 survivants de la LLA était de descendance européenne. Considérant que notre population d'étude était relativement

homogène, il est possible que nos résultats ne soient pas généralisables à l'ensemble de la population survivante de LLA à travers le monde.

La sélection du groupe de suivi de 50 survivants que nous avons effectuée dans le deuxième article comporte également quelques lacunes. Nous avons veillé à recruter un nombre de participants égal des trois groupes de performances. Nous avons également visé à respecter, le plus possible, le ratio d'hommes et de femmes présents dans chaque groupe de performance dans la cohorte complète. Outre ceci, nous n'avons pas choisi les participants de façon spécifique. Les participants étaient contactés au hasard et avaient la possibilité de revenir pour l'expérimentation de suivi (incluant une évaluation neuropsychologique, la tâche de MCTv en MEG et un examen en imagerie par résonance magnétique (IRM)).

De plus, il a été difficile d'obtenir des groupes équivalents sur toutes les variables associées à la maladie. Une plus grande proportion de notre groupe de suivi avait reçu un traitement combiné de radiation crânienne et de chimiothérapie. De plus, l'âge au diagnostic n'était pas équivalent à travers les groupes.

Les participants du groupe de survivants de la LLA ayant complété la tâche de MCTv en MEG présentée dans le troisième article sont les participants qui ont accepté de participer au suivi et qui remplissaient les critères d'inclusion et d'exclusion. Ainsi, notre groupe de survivants de LLA contient un nombre équivalent de participants des trois groupes de performances : faible, moyenne et élevée. Nous avons démontré dans le deuxième article que la répartition des survivants de notre cohorte entière (n=247) dans les groupes de performance n'était pas égale : environ le tiers des participants faisait partie du groupe de performance faible, la moitié se retrouvait dans le groupe de performance moyenne et le cinquième des participants

dans le groupe de performance élevée. Notre échantillon n'est donc probablement pas complètement représentatif de la population générale survivante de leucémie.

Finalement, nous avons veillé à recruter des participants contrôles provenant de niveaux d'éducation divers, allant d'un secondaire incomplet au niveau maîtrise. Dans le deuxième article, les contrôles avaient en moyenne 2,6 ans de plus de scolarisation que les sujets du groupe de performance faible et 1,9 an de plus que le groupe de performance moyenne. Toutefois, il n'y avait aucune différence significative avec le groupe de performance élevée. Considérant qu'un plus faible niveau d'éducation peut être une répercussion de difficultés neurocognitives, cette différence dans les années d'éducation n'est pas un problème dans le deuxième article. Toutefois, dans notre troisième article, nous avons regroupé tous les survivants de la LLA au sein d'un même groupe. Or dans celui-ci, il existe tout de même une différence de 1,5 an entre les contrôles et les survivants; celle-ci est statistiquement significative. Des tests statistiques ont été réalisés et le nombre d'années d'éducation n'avait pas d'influence significative sur nos résultats. Cette limite doit toutefois être mentionnée puisque notre groupe contrôle n'est pas parfaitement apparié à notre groupe de survivants.

Méthodologie

Il est important de mentionner que nous avons eu recours à deux techniques d'imagerie dans le cadre de cette recherche : la MEG et l'IRM (anatomique). Ces appareils sont extrêmement sensibles à tous corps métalliques. Ainsi, en raison de la méthodologie choisie dans notre étude, plusieurs participants qui souhaitaient faire partie du groupe de suivi ont dû être écartés (principalement en raison d'un fil dentaire). De plus, la MEG et l'IRM n'ont pas pu

être complétées dans quelques cas, en raison d'un bris de matériel ou d'une incompatibilité d'un participant avec l'appareil, ce qui a diminué l'échantillon initial de participants.

La tâche de MCTv utilisée comporte également quelques limites. Celle-ci contenait uniquement des charges en mémoire assez basses, soit un ou trois items par essai à maintenir en mémoire. Ainsi, le plateau maximum en capacité de la MCTv (k) ou en ressources neurocognitives disponibles n'a probablement pas été atteint chez les participants de nos deux groupes. Il est important de mentionner que la réalisation d'une telle tâche en MEG nécessite la nombreuse répétition des essais, afin de pouvoir calculer des champs magnétiques reliés aux événements (*event-related magnetic fields*). Pour raccourcir la durée totale de la tâche, nous avons choisi d'étudier uniquement deux charges en mémoire. En raison de cette décision, nous n'avons toutefois pas pu observer le phénomène selon laquelle le k de Cowan et l'activation cérébrale augmente jusqu'à l'atteinte d'un plateau reflétant la capacité maximum en MCTv, soit environ à quatre items. Ce phénomène est décrit dans certaines recherches existantes (Robitaille et al., 2010) et il aurait été intéressant de savoir si la capacité maximum diffère entre les deux groupes.

Traitement des données

Malgré nos efforts pour raccourcir la tâche, celle-ci demeurait assez longue (environ 30 minutes) et exigeante, considérant que les participants devaient demeurer attentifs, sans bouger dans l'appareil. Ces facteurs ont pu se répercuter sur la qualité des données enregistrées. Effectivement, il est important de noter que plusieurs participants ont dû être retirés des analyses en raison d'un nombre trop important d'artéfacts (mouvements de yeux, clignements des yeux, ou mouvements de la tête). Notre échantillon initial de survivants de LLA a donc été réduit de

20% (retrait de 10 participants sur 50), alors que notre échantillon de contrôles a été réduit de 10% (retrait de 3 participants sur 29).

Ensuite, nous avons choisi d'utiliser une méthode de localisation de sources en MEG : la *minimum-norm* (MN). L'utilisation de cette méthode requiert qu'un enregistrement en IRM anatomique soit effectué afin de projeter l'activation cérébrale mesurée par la MEG sur le cortex de chaque participant. Certains participants (n=7) n'ont pas complété l'IRM et un gabarit fourni par le logiciel d'analyse Brainstorm a été utilisé lors du traitement des données. Bien que nous ayons pris toutes les précautions nécessaires pour assurer une bonne qualité des données, cette méthode n'est pas aussi optimale lors de l'analyse de données et a pu occasionner de légères distorsions.

Perspectives de recherches futures et retombées cliniques

Plusieurs perspectives de recherches futures mises en lumière par les découvertes rapportées dans cette thèse peuvent être proposées.

Nous avons découvert certaines particularités fonctionnelles dans la population adulte survivante de LLA pédiatrique. Or, très peu d'articles ont étudié ce phénomène. Il est donc primordial de poursuivre les recherches sur l'organisation des réseaux neuronaux dans cette population. D'une part, il est important de mieux comprendre de quelle façon les mécanismes de compensation se mettent en place, ainsi que l'évolution de ceux-ci à travers les années. De plus, il serait intéressant de répertorier les différents facteurs pouvant moduler l'efficacité de ceux-ci.

D'une part, comme il a été décrit dans la revue de littérature, des atteintes de la substance blanche sont retrouvées dans les lobes frontaux, pariétaux et temporaux. (Carey et al., 2008;

Edelmann et al., 2014; Schuitema et al., 2013). Celles-ci ont été liées à plusieurs déficits neurocognitifs, notamment en lecture, en orthographe et en mathématiques (Carey et al., 2008; Edelmann et al., 2014; Reddick et al., 2006), en mémoire (Edelmann et al., 2014) ainsi qu'à des difficultés dans les fonctions exécutives et l'attention (Schuitema et al., 2013). Il serait ainsi intéressant d'étudier l'efficacité des mécanismes de compensation neuronaux en relation avec les atteintes neuroanatomiques retrouvées dans cette population.

En outre, les survivants de la LLA présentent un risque accru de complications cardiométaboliques, dont la dyslipidémie, la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle et l'obésité (Chow, Pihoker, Hunt, Wilkinson & Friedman, 2007; Gurney et al., 2012; Janizewski et al., 2007; Morel et al., 2017). Or, le cerveau est vulnérable aux changements du métabolisme. De récentes études ont montré qu'un indice de masse corporel élevé (supérieur à 25kg/m²) était associé à une diminution du volume et de l'intégrité de la microstructure de l'hypothalamus (Follin et al., 2016; Follin et al., 2017). Toutefois, les liens entre les autres complications cardiométaboliques possibles, les fonctions neurocognitives et le fonctionnement cérébral demeurent inexplorés. L'étude de ces liens représente donc des perspectives de recherche riches et prometteuses.

Il est également primordial de poursuivre l'étude de la population adulte survivante de LLA pédiatrique dans une perspective de vieillissement de cette population, car, le taux de survie à très long terme, 25 ans après le diagnostic est aujourd'hui très élevé, soit approximativement 87% (Mody et al., 2008). Chez les individus traités par chimiothérapie uniquement et n'ayant pas vécu de rechute de la maladie, le taux de survie atteint environ 98% (Mody et al., 2008). Ainsi, il est possible de prévoir que de plus en plus de survivants de la LLA pédiatrique attendront un âge avancé. Or, nos recherches ont démontré que plusieurs atteintes

cérébrales et neurocognitives persistent de nombreuses années après le traitement dans cette population. Nous avons également prouvé que le cerveau des survivants de LLA doit compenser pour maintenir une performance adéquate, de façon similaire à un cerveau vieillissant (Cappell et al., 2010; Carp et al., 2010). De récentes études ont d'ailleurs montré que les survivants de cancer pédiatrique présentaient des signes de vieillissement précoce (Ariffin et al., 2017; Edelstein et al., 2011). De plus, les survivants de LLA ayant été traités avec des hautes doses de radiation crânienne présentent des atteintes des régions impliquées dans la mémoire (Armstrong et al., 2013). Ainsi, il serait intéressant d'étudier les mécanismes de vieillissement des survivants de LLA pédiatrique, puisqu'il est hautement probable que ceux-ci soient plus à risque de développer un trouble cognitif léger ou une démence précoce.

En dernier lieu, la quasi-totalité des études sur la LLA porte sur l'effet neurotoxique des traitements administrés pour la guérir. Or, le fait de présenter la maladie pourrait également être un facteur de risque au développement de difficultés neurocognitives ou d'altérations neuro-fonctionnelles et neuroanatomiques. Par exemple, des études chez le rat ont découvert que la présence d'une tumeur cérébrale seule, sans traitements, peut interférer avec la prolifération des neurones (Seigers et al., 2010). Chez l'humain, une étude récente en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle réalisée par Hu et al. (2017) a montré l'existence de certaines altérations de l'homogénéité régionale (ReHo), une mesure reflétant la synchronisation locale de l'activité neuronale, dans plusieurs régions cérébrales chez des enfants nouvellement diagnostiqués d'une LLA, qui n'avaient pas encore entamé leurs traitements. Ainsi, davantage d'études seraient nécessaires pour clarifier l'impact que pourrait avoir la leucémie elle-même sur le fonctionnement cognitif et l'intégrité cérébrale.

Les résultats de cette recherche impliquent aussi des retombées sur le plan clinique. Nous avons mis en lumière l'importance d'un suivi à long terme des patients sur le plan clinique, puisque ceux-ci présentent des atteintes neurocognitives et des particularités neuronales. Or, les adultes survivants de cancer pédiatrique ne reçoivent souvent que des soins médicaux généraux (Nathan et al., 2009). Nous avons démontré qu'une batterie de dépistage permettait d'évaluer rapidement l'état cognitif global. Les retombées cliniques des résultats de cette recherche sont donc considérables, puisque cette batterie pourrait être facilement implémentée dans les cliniques de suivi.

Enfin, nous avons mis en lumière l'existence de mécanismes neuronaux de compensation chez les survivants de LLA. Ces mécanismes semblent efficaces, puisqu'ils permettent de maintenir une performance adéquate. Ainsi, sur le plan clinique, il serait possible de créer des programmes de remédiation neurocognitive visant à spécifiquement promouvoir le développement de mécanismes de compensation efficaces. Des programmes de remédiation neurocognitive pour les survivants de cancer pédiatrique existent d'ailleurs déjà et plusieurs études ont confirmé leur efficacité et la faisabilité de l'implantation de tels programmes dans le cadre d'un suivi post-rémission (Butler et al., 2005; Butler et al., 2008; Hardy et al., 2011; Kesler, Lacayo & Jo., 2011).

Conclusion

En résumé, cette recherche a permis l'avancement des connaissances sur le fonctionnement cognitif et cérébral d'adultes survivants de la LLA pédiatrique. Nous avons mis en évidence la présence de faiblesses neurocognitives variées et proposé l'utilisation d'une batterie de dépistage permettant l'identification rapide des individus à risque. Certaines

particularités neuronales, sous forme de mécanismes compensatoires, ont pu être identifiées. Davantage d'études seraient ainsi nécessaires afin de mieux comprendre les facteurs sous-jacents à l'apparition de ces mécanismes de compensation.

Nous l'avons déjà mentionné et il s'agit là d'une tendance lourde suite à la constante amélioration de l'efficacité des traitements contre la LLA, le nombre de survivants à long terme augmente et, souhaitons-le, continuera d'augmenter. Il est donc primordial de s'intéresser à cette population. L'avancée de la recherche dans ce domaine pourra, sans nul doute, contribuer au développement d'un suivi à long terme efficace et de programmes qui permettront d'améliorer la qualité de vie et les chances de réussite des survivants.

Bibliographie

- Abayomi, O. (2002). Pathogenesis of Cognitive Decline Following Therapeutic Irradiation for Head and Neck Tumors. *Acta Oncologica*, 41(4), 346-351.
- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental neuropsychology*, 20(1), 385-406.
- Anderson, F. S., & Kunin-Batson, A. S. (2009). Neurocognitive late effects of chemotherapy in children: the past 10 years of research on brain structure and function. *Pediatric blood & cancer*, 52(2), 159-164.
- Ansari, M. & Krajcinovic, M. (2007). Pharmacogenomics in cancer treatment defining genetic bases for inter-individual differences in responses to chemotherapy. *Current Opinion in Pediatrics*. 19(1), 15-22.
- Ariffin, H., Azanan, M. S., Abd Ghafar, S. S., Oh, L., Lau, K. H., Thirunavakarasu, T., . . . Chin, T. F. (2017). Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia show evidence of chronic inflammation and cellular aging. *Cancer*, 123(21), 4207-4214.
- Armstrong, G. T., Reddick, W. E., Petersen, R. C., Santucci, A., Zhang, N., Srivastava, D., . . . Krasin, M. J. (2013). Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(12), 899-907.
- Armstrong, G., Sklar, C., Hudson, M., & Robison, L. (2007). Long-Term Health Status Among Survivors of Childhood Cancer: Does Sex Matter? *Journal of Clinical Oncology*, 25(28), 4477-4489.

- Ashford, J., Schoffstall, C., Reddick, W. E., Leone, C., Laningham, F. H., Glass, J. O., . . . Conklin, H. M. (2010). Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer, 116*(19), 4638-4645.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes1. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89-195): Elsevier.
- Aukema, E., Caan, M. W. A., Oudhuis, N., Majoie, C., Vos, F., Reneman, L., . . . Schouten-van Meeteren, A. (2009). White Matter Fractional Anisotropy Correlates With Speed of Processing and Motor Speed in Young Childhood Cancer Survivors *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics, 74*(3), 837-843.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences, 4*(11), 417-423.
- Baddeley, A. D. (1997). *Human memory: Theory and practice*: Psychology Press.
- Baum, K. T., Powell, S. K., Jacobson, L. A., Gragert, M. N., Janzen, L. A., Paltin, I., ... & Wilkening, G. N. (2017). Implementing guidelines: Proposed definitions of neuropsychology services in pediatric oncology. *Pediatric blood & cancer, 64*(8), e26446.
- Benton A, Hamsher K, Sivan A. (1983). *Multilingual Aphasi Examination (ed 3)*. Iowa City, IA: AJA Associates.
- Boulet-Craig, A., Robaey, P., Krajinovic, M., Laverdière, C., Sinnott, D., Sultan, S., & Lippé, S. (2016). Développement neurocognitif et cérébral des survivants à long terme de la leucémie lymphoblastique aiguë. *Revue québécoise de psychologie, 37*(2), 43-63.

- Boulet-Craig, A., Robaey, P., Lacourse, K., Jerbi, K., Oswald, V., Krajinovic, M., . . . Lippé, S. (2017). Visual short term memory related brain activity predicts mathematical abilities. *Neuropsychology, 31*(5), 535.
- Boulet-Craig, A., Robaey, P., Laniel, J., Bertout, L., Drouin, S., Krajinovic, M., ... & Lippé, S. (2018). DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A PETALE study. *Pediatric blood & cancer, 65*(9), e27259.
- Briones, T. L., & Woods, J. (2014). Dysregulation in myelination mediated by persistent neuroinflammation: possible mechanisms in chemotherapy-related cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity, 35*, 23-32.
- Brisson, B., & Jolicœur, P. (2007). Electrophysiological evidence of central interference in the control of visuospatial attention. *Psychonomic Bulletin & Review, 14*(1), 126-132.
- Brown, R. T., Madan-Swain, A., Walco, G. A., Cherrick, I., Ievers, C. E., Conte, P. M., . . . Lauer, S. J. (1998). Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis. *J. Pediatr. Psychol, 23*(5), 333-340.
- Brown, T. E., Reichel, P. C., & Quinlan, D. M. (2009). Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders, 13*(2), 161-167.
- Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M., van den Heuvel–Eibrink, M. M., & Veerman, A. J. (2005). Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatric blood & cancer, 45*(3), 281-290.

- Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M., & Veerman, A. J. (2009). Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & cancer*, *52*(4), 447-454.
- Butler, R. W., Copeland, D. R., Fairclough, D. L., Mulhern, R. K., Katz, E. R., Kazak, A. E., . . . Sahler, O. J. Z. (2008). A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors of a pediatric malignancy. *Journal of consulting and clinical psychology*, *76*(3), 367.
- Butler, R. W., & Mulhern, R. K. (2005). Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *Journal of pediatric psychology*, *30*(1), 65-78.
- Campbell, L. K., Scaduto, M., Sharp, W., Dufton, L., Van Slyke, D., Whitlock, J. A., & Compas, B. (2007). A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, *49*(1), 65-73.
- Cappell, K., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. (2006). *Age differences in DLPFC recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load*. Paper presented at the annual meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, GA.
- Cappell, K. A., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2010). Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex*, *46*(4), 462-473.
- Carey, M., Haut, M., Reminger, S., Hutter, J., Theilmann, R., & Kaemingk, K. (2008). Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia survivors: a voxel-based morphometry study. *American Journal of Neuroradiology*, *29*(4), 792-797.

- Carp, J., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2010). Age differences in the neural representation of working memory revealed by multi-voxel pattern analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 217.
- Cheung, Y. T., & Krull, K. R. (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 53, 108-120.
- Chow, E. J., Pihoker, C., Hunt, K., Wilkinson, K., & Friedman, D. L. (2007). Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 110(10), 2313-2320.
- Christophel, T. B., Cichy, R. M., Hebart, M. N., & Haynes, J.-D. (2015). Parietal and early visual cortices encode working memory content across mental transformations. *NeuroImage*, 106, 198-206.
- Christophel, T. B., Hebart, M. N., & Haynes, J.-D. (2012). Decoding the contents of visual short-term memory from human visual and parietal cortex. *Journal of Neuroscience*, 32(38), 12983-12989.
- Cole, P. D., Finkelstein, Y., Stevenson, K. E., Blonquist, T. M., Vijayanathan, V., Silverman, L. B., ... & Waber, D. P. (2015). Polymorphisms in genes related to oxidative stress are associated with inferior cognitive function after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 33(19), 2205.
- Cole, P., & Kamen, P. (2006). Delayed Neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Mental Retardation and Developmental Disabilities*, 12, 174-183.

- Conklin, H., Krull, K., Reddick, W., Pei, D., Cheng, C., & Pui, C. (2012). Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the National Cancer Institute, 104*(18), 1386-1395.
- Cowan, N. (1999). An embedded-processes model of working memory. *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control, 20*, 506.
- Cowan, N. (2001). Metatheory of storage capacity limits. *Behavioral and brain sciences, 24*(1), 154-176.
- Cowan, N., Elliott, E. M., Saults, J. S., Morey, C. C., Mattox, S., Hismjatullina, A., & Conway, A. R. (2005). On the capacity of attention: Its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cognitive psychology, 51*(1), 42-100.
- Daams, M., Schuitema, I., van Dijk, B., van Dulmen-den Broeder, E., Veerman, A., van den Bos, C., (2012). Long-term effects of cranial irradiation and intrathecal chemotherapy in treatment of childhood leukemia: a MEG study of power spectrum and correlated cognitive dysfunction. *BMC Neurology, 12*(84), 1-10.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2007). Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral cortex, 18*(5), 1201-1209.
- Delis DC. (2000). CVLT-II: California verbal learning test: adult version. *Psychological Corporation*.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. (2001). Delis-Kaplan executive function system (D-KEFS). *Psychological Corporation*.
- Dellani, P. R., Eder, S., Gawehn, J., Vucurevic, G., Fellgiebel, A., Müller, M. J., . . . Gutjahr, P. (2008). Late structural alterations of cerebral white matter in long-term survivors of childhood leukemia. *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 27*(6), 1250-1255.

- Deschamps, I., Baum, S. R., & Gracco, V. L. (2014). On the role of the supramarginal gyrus in phonological processing and verbal working memory: evidence from rTMS studies. *Neuropsychologia*, *53*, 39-46.
- De Vos, F. Y. F. L., Willemsse, P. H. B., De Vries, E. G. E., & Gietema, J. A. (2004). Endothelial cell effects of cytotoxics: balance between desired and unwanted effects. *Cancer treatment reviews*, *30*(6), 495-513.
- Dietrich, J., Han, R., Yang, Y., Mayer-Pröschel, M., & Noble, M. (2006). CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *Journal of biology*, *5*(7), 22.
- Dietrich, J., Monje, M., Wefel, J., & Meyers, C. (2008). Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *The oncologist*, *13*(12), 1285-1295.
- Edelmann, M. N., Krull, K. R., Liu, W., Glass, J. O., Ji, Q., Ogg, R. J., . . . Hudson, M. M. (2014). Diffusion tensor imaging and neurocognition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Brain*, *137*(11), 2973-2983.
- Edelstein, K., D'agostino, N., Bernstein, L. J., Nathan, P. C., Greenberg, M. L., Hodgson, D. C., . . . Spiegler, B. J. (2011). Long-term neurocognitive outcomes in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, *33*(6), 450-458.
- Edelstein, K., Spiegler, B. J., Fung, S., Panzarella, T., Mabbott, D. J., Jewitt, N., ... & Laperriere, N. (2011). Early aging in adult survivors of childhood medulloblastoma: long-term neurocognitive, functional, and physical outcomes. *Neuro-oncology*, *13*(5), 536-545.

- Emrich, S. M., Riggall, A. C., LaRocque, J. J., & Postle, B. R. (2013). Distributed patterns of activity in sensory cortex reflect the precision of multiple items maintained in visual short-term memory. *Journal of Neuroscience*, *33*(15), 6516-6523.
- Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Current directions in psychological science*, *11*(1), 19-23.
- Engle, R. W., & Kane, M. J. (2004). Executive attention, working memory capacity, and a two-factor theory of cognitive control. *Psychology of learning and motivation*, *44*, 145-200.
- Engle, R. W., Kane, M. J., & Tuholski, S. W. (1999). Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of the prefrontal cortex.
- Fellah, S., Cheung, Y. T., Scoggins, M. A., Zou, P., Sabin, N. D., Pui, C.-H., . . . Krull, K. R. (2018). Brain Activity Associated With Attention Deficits Following Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*.
- Field A. (2009) *Discovering statistics using SPSS. Sage publications.*
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., ... & Montillo, A. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, *33*(3), 341-355.
- Follin, C., Fjalldal, S., Svärd, D., van Westen, D., Gabery, S., Petersén, Å., . . . Erfurth, E. M. (2017). Microstructure alterations in the hypothalamus in cranially radiated childhood leukaemia survivors but not in craniopharyngioma patients unaffected by hypothalamic damage. *Clinical endocrinology*, *87*(4), 359-366.

- Follin, C., Gabery, S., Petersén, Å., Sundgren, P. C., Björkman-Burtcher, I., Lätt, J., . . . Erfurth, E. M. (2016). Associations between metabolic risk factors and the hypothalamic volume in childhood leukemia survivors treated with cranial radiotherapy. *PloS one*, *11*(1), e0147575.
- Garnero, L., Baillet, S., & Renault, B. (1998). *Magnétoencéphalographie/électroencéphalographie et imagerie cérébrale fonctionnelle*. Paper presented at the Annales de l'Institut Pasteur/Actualités.
- Gathercole, S. E., Alloway, T. P., Willis, C., & Adams, A. M. (2006). Working memory in children with reading disabilities. *Journal of experimental child psychology*, *93*(3), 265-281.
- Gavaret, M., Badier, J.-M., & Chauvel, P. (2008). EEG haute résolution (EEG-HR) et magnétoencéphalographie (MEG). *Neurochirurgie*, *54*(3), 185-190.
- Genshaft, M., Huebner, T., Plessow, F., Ikonomidou, V. N., Abolmaali, N., Krone, F., . . . Kramm, C. (2013). Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function. *PloS one*, *8*(11), e78599.
- Gilbert, M., Harding, B., & Grossman, S. (1989). Methotrexate neurotoxicity: In vitro studies using cerebellar explants from rats. *Cancer Research*, *49*(2502-2505).
- Gosseries, O., Demertzi, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, J., Boly, M., de Beeck, M. O., . . . Moonen, G. (2008). Que mesure la neuro-imagerie fonctionnelle: IRMf, TEP & MEG? *Revue Médicale de Liège*, *63*(5-6), 231-237.
- Grimault, S., Nolden, S., Lefebvre, C., Vachon, F., Hyde, K., Peretz, I., . . . Jolicoeur, P. (2014). Brain activity is related to individual differences in the number of items stored in

auditory short-term memory for pitch: evidence from magnetoencephalography. *NeuroImage*, 94, 96-106.

Gurney, J. G., Ojha, R. P., Ness, K. K., Huang, S., Sharma, S., Robison, L. L., . . . Kaste, S. C. (2012). Abdominal aortic calcification in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort study. *Pediatric blood & cancer*, 59(7), 1307-1309.

Halsey, C., Buck, G., Richards, S., Vargha-Khadem, F., Hill, F., & Gibso, B. (2011). The impact of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients; results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. *Journal of Hematology & Oncology*, 4(42), 1-12.

Han, R., Yang, Y. M., Dietrich, J., Luebke, A., Mayer-Pröschel, M., & Noble, M. (2008). Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *Journal of biology*, 7(4), 12.

Hardy, K. K., Willard, V. W., & Bonner, M. J. (2011). Computerized cognitive training in survivors of childhood cancer: a pilot study. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 28(1), 27-33.

Harila, M. J., Winqvist, S., Lanning, M., Bloigu, R., & Harila-Saari, A. H. (2009). Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 53(2), 156-161.

Harrison, S. A., & Tong, F. (2009). Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature*, 458(7238), 632.

Harshman, L. A., Barron, S., Button, A. M., Smith, B. J., Link, B. K., Lynch, C. F., & Denburg, N. L. (2012). Population-based exploration of academic achievement outcomes in

- pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of pediatric psychology*, 37(4), 458-466.
- Hu, Z., Zou, D., Mai, H., Yuan, X., Wang, L., Li, Y., ... & Wen, F. (2017). Altered brain function in new onset childhood acute lymphoblastic leukemia before chemotherapy: A resting-state fMRI study. *Brain and Development*, 39(9), 743-750.
- Huang, M. X., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (1999). A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG. *Physics in Medicine & Biology*, 44(2), 423.
- Hudson, M. M., Ness, K. K., Gurney, J. G., Mulrooney, D. A., Chemaitilly, W., Krull, K. R., . . . Jones, K. E. (2013). Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *Jama*, 309(22), 2371-2381.
- Huizinga, M., Dolan, C. V., & van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, 44(11), 2017-2036.
- Hunger, S. P., Lu, X., Meenakshi, D., Camitta, B., Gaynon, P., Winick, N., & Carroll, W. (2012). Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(14), 1663-1669.
- Inaba, H., Greaves, M., & Mullighan, C. G. (2013). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 381(9881), 1943-1955.
- Iyer, N. S., Balsamo, L. M., Bracken, M. B., & Kadan-Lottick, N. S. (2015). Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*, blood-2015-2002-627414.

- Jaffe, N., Takaue, Y., Anzai, T., & Robertson, R. (1985). Transient Neurologic Disturbances Induced by High-Dose Methotrexate Treatment. *Cancer*, *56*(6), 1356-1360.
- Jain, N., Brouwers, P., Okcu, M. F., Cirino, P. T., & Krull, K. R. (2009). Sex-specific attention problems in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, *115*(18), 4238-4245.
- James, W. (1890). *The principles of psychology*, Vol. 2. NY, US: Henry Holt and Company.
- Jankovic, M., Masera, G., Brouwers, P., Valsecchi, M., Veldhuizen, A., Kingma, A., . . . Masera, G. (1994). Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, *344*(8917), 224-227.
- Janiszewski, P. M., Oeffinger, K. C., Church, T. S., Dunn, A. L., Eshelman, D. A., Victor, R. G., . . . Murray, J. C. (2007). Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(10), 3816-3821.
- Janzen, L. A., & Spiegler, B. J. (2008). Neurodevelopmental sequelae of pediatric acute lymphoblastic leukemia and its treatment. *Developmental disabilities research reviews*, *14*(3), 185-195.
- Jolicœur, P., Brisson, B., & Robitaille, N. (2008). Dissociation of the N2pc and sustained posterior contralateral negativity in a choice response task. *Brain research*, *1215*, 160-172.
- Kaatsch, P. (2010). Epidemiology of childhood cancer. *Cancer treatment reviews*, *36*(4), 277-285.
- Kadan-Lottick, N., Brouwers, P., Breiger, D., Kaleita, T., Dziura, J., Liu, H., . . . Neglia, J. (2009). A comparison of neurocognitive functioning in children previously randomized

- to dexamethasone or prednisone in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Journal*, *114*(9), 1746-1752.
- Kaemingk, K. L., Carey, M. E., Moore, I. M., Herzer, M., & Hutter, J. J. (2004). Math weaknesses in survivors of acute lymphoblastic leukemia compared to healthy children. *Child Neuropsychology*, *10*(1), 14-23.
- Kaiser, J., Bledowski, C., & Dietrich, J. (2014). Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*, *54*, 33-50.
- Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, H. G., Gruber, S. A., & Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, *176*(3-4), 239-247.
- Kanellopoulos, A., Andersson, S., Zeller, B., Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., . . . Ruud, E. (2016). Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatric blood & cancer*, *63*(1), 133-138.
- Karnath, H.-O. (2001). New insights into the functions of the superior temporal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(8), 568.
- Karschnia, P., Parsons, M. W., & Dietrich, J. (2019). Pharmacologic management of cognitive impairment induced by cancer therapy. *The Lancet Oncology*, *20*(2), e92-e102.
- Kesler, S. R., Lacayo, N. J., & Jo, B. (2011). A pilot study of an online cognitive rehabilitation program for executive function skills in children with cancer-related brain injury. *Brain Injury*, *25*(1), 101-112.
- Khong, P.-L., Leung, L. H., Fung, A. S., Fong, D. Y., Qiu, D., Kwong, D. L., . . . Chan, G. C. (2006). White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors:

- preliminary evidence of association with neurocognitive function. *J Clin Oncol*, 24(6), 884-890.
- Kim, J. H., Brown, S. L., Jenrow, K. A., & Ryu, S. (2008). Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. *Journal of neuro-oncology*, 87(3), 279-286.
- Kingma, A., van Dommelen, R., Mooyaart, E., Wilmink, J., Deelman, B., & Kamps, W. (2001). Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *The Journal of Pediatrics*, 139(3), 413-420.
- Kløve H. (1963). *Grooved pegboard*. Lafayette, IN: Lafayette Instruments.
- Knops, A., Piazza, M., Sengupta, R., Eger, E., & Melcher, D. (2014). A shared, flexible neural map architecture reflects capacity limits in both visual short-term memory and enumeration. *Journal of Neuroscience*, 34(30), 9857-9866.
- Koolschijn, P., & Cron, E. (2013). Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 5, 106-118.
- Krajcinovic, M., & Moghrabi, A. (2004). Pharmacogenetics of methotrexate. *Pharmacogenomics*, 5(7), 819-834.
- Krajcinovic, M., Robaey, P., Chiasson, S., Lemieux-Blanchard, E., Rouillard, M., Primeau, M., . . . Moghrabi, A. (2005). Polymorphisms of genes controlling homocysteine levels and IQ score following the treatment for childhood ALL. *Pharmacogenomics*, 6(3), 293-302.
- Krawczuk-Rybak, M., Grabowska, A., Protas, P., Muszynska-Roslan, K., Holownia, A., & Braszko, J. (2012). Intellectual functioning of childhood leukemia survivors - relation to

Tau protein - a marker of white matter injury. *Advances in Medical Sciences*, 57(2), 266-272.

Krull, K. R., Bhojwani, D., Conklin, H. M., Pei, D., Cheng, C., Reddick, W. E., . . . Pui, C. H. (2013). Genetic Mediators of Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* doi:JCO.2012.46.7944

Krull, K. R., Brinkman, T. M., Li, C., Armstrong, G. T., Ness, K. K., Srivastava, D. K., . . . Pui, C.-H. (2013). Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(35), 4407.

Krull, K. R., Brouwers, P., Jain, N., Zhang, L., Bomgaars, L., Dreyer, Z., . . . Okcu, M. F. (2008). Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. *J Pediatr*, 152(1), 101-105.

Krull, K. R., Cheung, Y. T., Liu, W., Fella, S., Reddick, W. E., Brinkman, T. M., . . . Pui, C.-H. (2016). Chemotherapy pharmacodynamics and neuroimaging and neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 34(22), 2644.

Krull, K. R., Okcu, M. F., Potter, B., Jain, N., Dreyer, Z., Kamdar, K., & Brouwers, P. (2008). Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer long-term survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(25), 4138-4143.

Krull, K. R., Zhang, N., Santucci, A., Srivastava, D. K., Krasin, M. J., Kun, L. E., . . . Armstrong, G. T. (2013). Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood*, blood-2013-2003-487744.

- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., & Neglia, J. P. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*, *23*(6), 692-699.
- Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., Hertzberg, H., Beck, J., & Meier, W. (2002). CNS Late-Effects After ALL Therapy in Childhood. Part III: Neuropsychological Performance in Long-Term Survivors of Childhood ALL: Impairments of Concentration, Attention, and Memory. *Medical and Pediatric Oncology*, *38*(5), 320-328.
- Leff, A. P., Schofield, T. M., Crinion, J. T., Seghier, M. L., Grogan, A., Green, D. W., & Price, C. J. (2009). The left superior temporal gyrus is a shared substrate for auditory short-term memory and speech comprehension: evidence from 210 patients with stroke. *Brain*, *132*(12), 3401-3410.
- Lipton, S., Kim, W., Choi, Y., Kumar, S., D'Emilia, D., Rayudu, P., . . . Stamler, J. (1997). Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-d-aspartate receptor *PNAS*, *94*(11), 5923-5928.
- Lockwood, K. A., Bell, T. S., & Colegrove, R. W. (1999). Long-term effects of cranial radiation therapy on attention functioning in survivors of childhood leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, *24*(1), 55-66.
- Lofstad, G. E., Reinfjell, T., Hestad, K., & Diseth, T. H. (2009). Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatrica*, *98*(1), 180-186.
- Lorenzi, M., McMillan, A., Siegel, L., Zumbo, B., Glickman, V., Spinelli, J., . . . McBride, M. (2009). Educational Outcomes Among Survivors of Childhood Cancer in British Columbia, Canada. *Cancer*, *115*(10), 2234-2245.

- Luck, S. J., & Hollingworth, A. (2008). *Visual memory*: OUP USA.
- Luck, S. J., & Vogel, E. K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature*, *390*(6657), 279.
- Marcoux, S., Drouin, S., Laverdière, C., Alos, N., Andelfinger, G. U., Bertout, L., . . . Lefebvre, G. (2017). The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer*, *64*(6), e26361.
- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S., & Tannock, R. (2005). A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *44*(4), 377-384.
- McKenna, B. S., Brown, G. G., Drummond, S., Turner, T. H., & Mano, Q. R. (2013). Linking mathematical modeling with human neuroimaging to segregate verbal working memory maintenance processes from stimulus encoding. *Neuropsychology*, *27*(2), 243.
- Mennes, M., Stiers, P., Vandenbussche, E., Vercruysse, G., Uyttebroeck, A., De Meyer, G., & Van Gool, S. (2005). Attention and Information Processing in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Chemotherapy Only. *Pediatric Blood and Cancer*, *44*, 479-486.
- Mitby, P., Robison, L., Whitton, J., Zevon, M., Gibbs, I., Tersak, J., . . . Mertens, A. (2003). Utilization of Special Education Services and Educational Attainment among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, *97*(4), 1115-1126.
- Mody, R., Li, S., Dover, D. C., Sallan, S., Leisenring, W., Oeffinger, K. C., . . . Neglia, J. P. (2008). Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic

- leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*, 111(12), 5515-5523.
- Monje, M., & Dietrich, J. (2012). Cognitive side effects of cancer therapy demonstrate a functional role for adult neurogenesis. *Behavioural brain research*, 227(2), 376-379.
- Monje, M., & Palmer, T. (2003). Radiation injury and neurogenesis. *Current Opinion in Neurology*, 16, 129-134.
- Monje, M., Mizumatsu, S., Fike, J., & Palmer, T. (2002). Radiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nature Medicine*, 8(9), 955-962.
- Morel, S., Leahy, J., Fournier, M., Lamarche, B., Garofalo, C., Grimard, G., . . . Krajcinovic, M. (2017). Lipid and lipoprotein abnormalities in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Journal of lipid research*, jlr. M072207.
- Morioka, S., Morimoto, M., Yamada, K., Hasegawa, T., Morita, T., Moroto, M., . . . Hosoi, H. (2013). Effects of chemotherapy on the brain in childhood: diffusion tensor imaging of subtle white matter damage. *Neuroradiology*, 55(10), 1251-1257.
- Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Maturation of White Matter is Associated with the Development of Cognitive Functions during Childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(7), 1227-1233.
- Nathan, P. C., Ford, J. S., Henderson, T. O., Hudson, M. M., Emmons, K. M., Casillas, J. N., . . . Oeffinger, K. C. (2009). Health behaviors, medical care, and interventions to promote healthy living in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Journal of Clinical Oncology*, 27(14), 2363.

- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 12*(2), 241-268.
- Nolden, S., Grimault, S., Guimond, S., Lefebvre, C., Bermudez, P., & Jolicoeur, P. (2013). The retention of simultaneous tones in auditory short-term memory: a magnetoencephalography study. *NeuroImage, 82*, 384-392.
- Olesen, P. J., Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2003). Combined analysis of DTI and fMRI data reveals a joint maturation of white and grey matter in a fronto-parietal network. *Cognitive Brain Research, 18*(1), 48-57.
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Kasai, K., Toner, S. K., . . . McCarley, R. W. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *American Journal of Psychiatry, 161*(9), 1603-1611.
- Perron, R., Lefebvre, C., Robitaille, N., Brisson, B., Gosselin, F., Arguin, M., & Jolicoeur, P. (2009). Attentional and anatomical considerations for the representation of simple stimuli in visual short-term memory: evidence from human electrophysiology. *Psychological research, 73*(2), 222-232.
- Peterson, C., Johnson, C., Ramirez, L., Huestis, S., Pai, A., Demaree, H., & Drotar, D. (2008). A Meta-Analysis of the Neuropsychological Sequelae of Chemotherapy-Only Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood and Cancer, 51*, 99-104.
- Porto, L., Preibisch, C., Hattingen, E., Bartels, M., Lehrnbecher, T., Dewitz, R., . . . DuMesnil, R. (2008). Voxel-based morphometry and diffusion-tensor MR imaging of the brain in long-term survivors of childhood leukemia. *European radiology, 18*(11), 2691.

- Précourt, S., Robaey, P., Lamothe, I., Lassonde, M., Sauerwein, C., & Moghrabi, A. (2002). Verbal cognitive functioning and learning in girls treated for acute lymphoblastic leukemia by chemotherapy with or without cranial irradiation. *Developmental Neuropsychology*, *21*(2), 173-195.
- Proskovec, A. L., Heinrichs-Graham, E., & Wilson, T. W. (2016). Aging modulates the oscillatory dynamics underlying successful working memory encoding and maintenance. *Human brain mapping*, *37*(6), 2348-2361.
- Pui, C.-H., & Evans, W. E. (2006). Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, *354*(2), 166-178.
- Pui, C. H., Robison, L. L., & Look, A. T. (2008). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, *371*(9617), 1030-1043.
- Puig, J., Blasco, G., Daunis-i-Estadella, J., Molina, X., Xifra, G., Ricart, W., . . . Fernández-Real, J. M. (2015). Hypothalamic damage is associated with inflammatory markers and worse cognitive performance in obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(2), E276-E281.
- Rajamani, R., Muthuvel, A., Senthilvelan, M., & Sheeladevi, R. (2006). Oxidative stress induced by methotrexate alone and in the presence of methanol in discrete regions of the rodent brain, retina and optic nerve. *Toxicology letters*, *165*(3), 265-273.
- Reddick, W. E., Glass, J. O., Johnson, W., Laningham, F. H., & Pui, C. H. (2009). Voxel-Based Analysis of T2 Hyperintensities in White Matter during Treatment of Childhood Leukemia. *AJNR*, *30*, 1947-1954.
- Reddick, W. E., Shan, Z. Y., Glass, J. O., Helton, S., Xiong, X., Wu, S., . . . Khan, R. B. (2006). Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and

- learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 106(4), 941-949.
- Reddick, W. E., Taghipour, D. J., Glass, J. O., Ashford, J., Xiong, X., Wu, S., . . . Conklin, H. M. (2014). Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatr. Blood Cancer*, 61(6), 1074-1079.
- Reinfjell, T., Lofstad, E., Veenstra, M., Vikan, A., & Diseth, T. (2007). Health-related quality of life and intellectual functioning in children in remission from acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatrica*, 96, 1280-1285.
- Reitan R. (1993). *Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation (ed 2)*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Reiter, A., Tucha, O., & Lange, K. W. (2005). Executive functions in children with dyslexia. *Dyslexia*, 11(2), 116-131.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current directions in psychological science*, 17(3), 177-182.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Current opinion in neurobiology*, 15(2), 245-251.
- Ricciardi, E., Bonino, D., Gentili, C., Sani, L., Pietrini, P., & Vecchi, T. (2006). Neural correlates of spatial working memory in humans: a functional magnetic resonance imaging study comparing visual and tactile processes. *Neuroscience*, 139(1), 339-349.
- Riggall, A. C., & Postle, B. R. (2012). The relationship between working memory storage and elevated activity as measured with functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 32(38), 12990-12998.

- Robinson, K. E., Livesay, K. L., Campbell, L. K., Scaduto, M., Cannistraci, C. J., Anderson, A. W., . . . Compas, B. E. (2010). Working memory in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia: functional neuroimaging analyses. *Pediatric blood & cancer*, *54*(4), 585-590.
- Robitaille, N., Grimault, S., & Jolicœur, P. (2009). Bilateral parietal and contralateral responses during maintenance of unilaterally encoded objects in visual short-term memory: Evidence from magnetoencephalography. *Psychophysiology*, *46*(5), 1090-1099.
- Robitaille, N., Marois, R., Todd, J., Grimault, S., Cheyne, D., & Jolicœur, P. (2010). Distinguishing between lateralized and nonlateralized brain activity associated with visual short-term memory: fMRI, MEG, and EEG evidence from the same observers. *NeuroImage*, *53*(4), 1334-1345.
- Rodgers, J., Marckus, R., Kearns, P., & Windebank, K. (2003). Attentional ability among survivors of leukaemia treated without cranial irradiation. *Archives of Disease in Childhood*, *88*(147-150).
- Rubnitz, J., Relling, M., Harrison, P., Sandlund, J., Ribeiro, R., Rivera, G., . . . Pui, C. (1998). Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, *12*(8), 1176-1181.
- Salkade, P. R., & Lim, T. A. (2012). Methotrexate-induced acute toxic leukoencephalopathy. *Journal of cancer research and therapeutics*, *8*(2), 292.
- Schatz, J., Kramer, J. H., Ablin, A. R., & Matthay, K. K. (2004). Visual attention in long-term survivors of leukemia receiving cranial radiation therapy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(2), 211-220.

- Schneider-Garces, N. J., Gordon, B. A., Brumback-Peltz, C. R., Shin, E., Lee, Y., Sutton, B. P., . . . Fabiani, M. (2010). Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(4), 655-669.
- Schuchardt, K., Maehler, C., & Hasselhorn, M. (2008). Working memory deficits in children with specific learning disorders. *Journal of Learning Disabilities*, 41(6), 514-523.
- Schuitema, I., Deprez, S., Van Hecke, W., Daams, M., Uyttebroeck, A., Sunaert, S., . . . van den Bos, C. (2013). Accelerated aging, decreased white matter integrity, and associated neuropsychological dysfunction 25 years after pediatric lymphoid malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 31(27), 3378-3388.
- Seigers, R., & Fardell, J. E. (2011). Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 729-741.
- Seigers, R., Pourtau, L., Schagen, S. B., van Dam, F. S., Koolhaas, J. M., Konsman, J. P., & Buwalda, B. (2010b). Inhibition of hippocampal cell proliferation by methotrexate in rats is not potentiated by the presence of a tumor. *Brain research bulletin*, 81(4-5), 472-476.
- Seigers, R., Schagen, S. B., Beerling, W., Boogerd, W., Van Tellingen, O., Van Dam, F. S., ... & Buwalda, B. (2008). Long-lasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in the rat. *Behavioural brain research*, 186(2), 168-175.
- Seigers, R., Schagen, S. B., Coppens, C. M., van der Most, P. J., van Dam, F. S., Koolhaas, J. M., & Buwalda, B. (2009). Methotrexate decreases hippocampal cell proliferation and induces memory deficits in rats. *Behavioural brain research*, 201(2), 279-284.

- Seigers, R., Timmermans, J., van der Horn, H. J., de Vries, E. F., Dierckx, R. A., Visser, L., ... & Buwalda, B. (2010a). Methotrexate reduces hippocampal blood vessel density and activates microglia in rats but does not elevate central cytokine release. *Behavioural brain research*, 207(2), 265-272.
- Sliwiska, M. W. W., Khadilkar, M., Campbell-Ratcliffe, J., Quevenco, F., & Devlin, J. T. (2012). Early and sustained supramarginal gyrus contributions to phonological processing. *Frontiers in psychology*, 3, 161.
- Söderqvist, S. & Nudley, S. (2015) Working Memory Training is Associated with Long Term Attainments in Math and Reading. *Frontiers in psychology*, 6, 1711
- Spiegler, B., Kennedy, K., Maze, R., Greenberg, M., Weitzman, S., Hitzler, J., & Nathan, P. (2006). Comparison of Long-Term Neurocognitive Outcomes in Young Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Cranial Radiation or High-Dose or Very High-Dose Intravenous Methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*, 24(24), 3858-3864.
- Stoeckel, C., Gough, P. M., Watkins, K. E., & Devlin, J. T. (2009). Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex*, 45(9), 1091-1096.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011, 8.
- Tamnes, C. K., Zeller, B., Amlien, I. K., Kanellopoulos, A., Andersson, S., Due-Tønnessen, P., ... Fjell, A. M. (2015). Cortical surface area and thickness in adult survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 62(6), 1027-1034.
- The Hospital for Sick Children. Quality of life study. Retrieved from <http://www.sickkids.ca/Research/QOL/about/index.html>

- Todd, J. J., & Marois, R. (2004). Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 428(6984), 751.
- Tsubomi, H., & Watanabe, K. (2017). Development of visual working memory and distractor resistance in relation to academic performance. *Journal of experimental child psychology*, 154, 98-112.
- Unsworth, N., & Engle, R. W. (2007). The nature of individual differences in working memory capacity: active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. *Psychological review*, 114(1), 104.
- Uzar, E., Koyuncuoglu, H. R., Uz, E., Yilmaz, H. R., Kutluhan, S., Kilbas, S., & Gultekin, F. (2006). The activities of antioxidant enzymes and the level of malondialdehyde in cerebellum of rats subjected to methotrexate: protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Molecular and cellular biochemistry*, 291(1-2), 63-68.
- van der Plas, E., Nieman, B. J., Butcher, D. T., Hitzler, J. K., Weksberg, R., Ito, S., & Schachar, R. (2015). Neurocognitive late effects of chemotherapy in survivors of acute lymphoblastic leukemia: Focus on methotrexate. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 24(1), 25.
- van der Plas, E., Schachar, R. J., Hitzler, J., Crosbie, J., Guger, S. L., Spiegler, B. J., ... & Nieman, B. J. (2017). Brain structure, working memory and response inhibition in childhood leukemia survivors. *Brain and behavior*, 7(2), e00621.
- Vines, B. W., Schnider, N. M., & Schlaug, G. (2006). Testing for causality with transcranial direct current stimulation: pitch memory and the left supramarginal gyrus. *Neuroreport*, 17(10), 1047.

- Vogel, E. K., & Machizawa, M. G. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*, 428(6984), 748.
- Von der Weid, N., Mosimann, I., Hirt, A., Wacker, P., Beck, M. N., Imbach, P., . . . Wagner, H. (2003). Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age-and sex-related differences. *European Journal of Cancer*, 39(3), 359-365.
- Vrba, J., & Robinson, S. E. (2001). Signal processing in magnetoencephalography. *Methods*, 25(2), 249-271.
- Waber, D., Carpentieri, S., Klar, N., Silverman, L., Schwenn, M., Hurwitz, C., . . . Sallan, S. (2000). Cognitive Sequelae in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia With Dexamethasone or Prednisone. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 22(3), 206-213.
- Waber, D. P., Gioia, G., Paccia, J., Sherman, B., Dinklage, D., Sollee, N., . . . Sallan, S. E. (1990). Sex differences in cognitive processing in children treated with CNS prophylaxis for acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Psychol*, 15(1), 105-122.
- Waber, D. P., Shapiro, B. L., Carpentieri, S. C., Gelber, R. D., Zou, G., Dufresne, A., . . . Sallan, S. E. (2001). Excellent therapeutic efficacy and minimal late neurotoxicity in children treated with 18 grays of cranial radiation therapy for high-risk acute lymphoblastic leukemia: a 7-year follow-up study of the Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 87-01. *Cancer*, 92(1), 15-22.
- Waber, D., Tarbell, N., & Kahn, C. (1992). The relationship of sex and treatment modality to neuropsychological outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 10(810-817).

- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.
- Wang, Y., Adamson, C., Yuan, W., Altaye, M., Rajagopal, A., Byars, A., & Holland, S. (2012). Sex differences in white matter development during adolescence: A DTI study. *Brain Research*, 1478, 1-15.
- Wang, S., Wu, E. X., Qiu, D., Leung, L. H., Lau, H.-F., & Khong, P.-L. (2009). Longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study of radiation-induced white matter damage in a rat model. *Cancer research*, 69(3), 1190-1198.
- Warris, LT., van den Heuvel-Eibrink, MM., den Hoed, MAH., Aarsen, FK., Pieters, R. & van den Akker., ELT. (2014) Does dexamethasone induce more neuropsychological side effects than prednisone in pediatric acute lymphoblastic leukemia? A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(7), 1313-1318
- Wechsler D. (2003). WISC-IV Wechsler Intelligence Scale for Children—Fourth Edition. . *San Antonio, TX: The Psychological Corporation.*
- Wechsler D. (2008) Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS—IV). *San Antonio, TX: NCS Pearson.*
- Wechsler D. (2009) Wechsler Individual Achievement Test — Thrid Edition *San Antonio: Pearson, 3.*
- Wechsler D. (2009). Wechsler memory scale—fourth edition (WMS-IV). San Antonio, TX: Pearson.
- Wiegand, I., Lauritzen, M. J., Osler, M., Mortensen, E. L., Rostrup, E., Rask, L., . . . Vangkilde, S. (2018). EEG correlates of visual short-term memory in older age vary with adult lifespan cognitive development. *Neurobiology of aging*, 62, 210-220.

- Wiegand, I., Töllner, T., Dyrholm, M., Müller, H. J., Bundesen, C., & Finke, K. (2014). Neural correlates of age-related decline and compensation in visual attention capacity. *Neurobiology of aging, 35*(9), 2161-2173.
- Xu, Y., & Chun, M. M. (2006). Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature, 440*(7080), 91.
- Zeller, B., Tamnes, C. K., Kanellopoulos, A., Amlien, I. K., Andersson, S., Due-Tønnessen, P., . . . Ruud, E. (2013). Reduced neuroanatomic volumes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology, 31*(17), 2078-2085.
- Zeltzer, L. K., Lu, Q., Leisenring, W., Tsao, J. C., Recklitis, C., Armstrong, G., ... & Ness, K. K. (2008). Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 17*(2), 435-446.
- Zou, L., Su, L., Qi, R. Bao, F., Fang, X., Wang, L., . . . Zheng, S. (2017). Abnormal topological organization in white matter structural networks in survivors of acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy treatment. *Oncotarget, 8*(36), 60568.

Annexe 1

Visual short-term memory activation patterns in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia

Version publiée dans Cancer (2019;0:1-1)

Visual short-term memory activation patterns in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia

VSTM activation in ALL survivors

Aubree Boulet-Craig^{a,b}, M.Sc; Philippe Robaey^{a,b,c,d}, MD, Ph.D; Fanny Barlaam^a, Ph.D; Julie Laniel^{a,b}, B.Sc; Victor Oswald^{a,b}, M.Sc; Karim Jerbi^b, Ph.D; Serge Sultan^{a,b}, Ph.D; Laurence Bertout^a, M.Sc; Simon Drouin^a, Ph.D; Maja Krajcinovic^{a,b}, Ph.D; Caroline Laverdière^{a,b}, MD, Ph.D; Daniel Sinnett^{a,b}, Ph.D; Pierre Jolicoeur^b, Ph.D; & Sarah Lippé^{a,b}, Ph.D.

^aCHU Sainte-Justine Research Center, 3175 Côte Sainte-Catherine, Montréal, Canada, H3T1C5

^bUniversité de Montréal, 2900 Boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Canada, H3T1J4

^cUniversity of Ottawa, [75 Laurier Avenue East, Ottawa, Canada, K1N6N5](#)

^dChildren's Hospital of Eastern Ontario, [401 Smyth Road, Ontario, Canada, K1H8L1](#)

Corresponding author: Aubree Boulet-Craig; aubree.boulet-craig@umontreal.ca

CHU Sainte-Justine, Room A.17.117, 3175 Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Canada, H3T1C5

Funding: Canadian Institutes of Health Research, Cancer Research Society, Canadian Cancer Society, C17 Council, Pediatric Oncology Group of Ontario, The Garron Family Cancer Center at Hospital for Sick Children.

Conflicts of interest: None

Acknowledgements: Funding agencies for their financial support, Cole Foundation for a research scholarship to first author, participants for taking part in study.

Author contribution: Aubree Boulet-Craig: conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, writing-original draft, writing-review and editing. Philippe Robaey: conceptualization, methodology, project administration, writing-review and editing. Fanny Barlaam: formal analysis, validation, writing-review and editing. Julie Laniel,

Victor Oswald : investigation, data curation. Karim Jerbi: methodology, validation, resources.
Serge Sultan : conceptualization, supervision, project administration. Laurence Bertout, Simon Drouin : investigation, project administration. Maja Krajinovic, Caroline Laverdière, Daniel Sinnett: conceptualization, funding acquisition, supervision, and project administration. Pierre Jolicoeur: methodology, software, validation, resources, writing-review and editing. Sarah Lippé : conceptualization, methodology, supervision, project administration, writing-review and editing.

Precis: Results showed normal VSTM capacity but broader and stronger brain activation in ALL survivors. Survivors' brain activation was modulated by age of cancer onset.

Text pages: 13

Tables: 1

Figures: 5

Supporting files: 3

Abstract

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood cancer. Treatments against ALL might lead to later cognitive effects and alterations in brain structure in survivors but the observed variability in neurocognitive deficits severity is not fully understood. The study aimed at investigating abnormalities in visual short-term memory (VSTM) brain activation in childhood ALL survivors using magnetoencephalography (MEG). *Methods:* A VSTM task was completed by 40 ALL survivors and 26 controls. We assessed VSTM capacity (Cowan's K) and brain activation during the retention period of the task (400-1400 ms) using a standard minimum norm (MN) source localization method. *Results:* Performance (K) was similar between ALL survivors and controls. Atypical brain activation was found in ALL survivors during the task, including over-activation of regions usually involved in VSTM (lateral occipital, precentral gyrus, postcentral gyrus), recruitment of regions that are not typically involved in VSTM (superior/middle temporal gyrus, supramarginal gyrus), and lower activation of frontal brain regions (inferior frontal gyrus). These patterns of activation were modulated by the age of cancer onset ($p=0.01$), as activity was reduced in participants who were younger at diagnosis. *Conclusion:* Results suggest a pattern of neural inefficiency and compensatory activity during VSTM in ALL.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Survivors of childhood cancer, short-term memory, cognitive function

Introduction

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer, accounting for approximately 27% of cases in western countries.¹ Because of improvements in treatment protocols over the last decades, the survival rate today exceeds 80%.² Treatments against childhood ALL are central nervous system-directed and track malignant cells behind the blood-brain barrier. However, treatments can cause health outcomes in survivors, which persist throughout adulthood.³

Neurocognitive sequelae are common amongst childhood ALL survivors. About half of childhood cancer survivors experience at least one clinically significant cognitive deficit following treatments,³ most commonly attentional and executive functioning deficits, including lowered attentional capacities,⁴ working memory,^{5,6} processing speed,^{6,7} flexibility, verbal fluency, and inhibition.⁸ Neurocognitive sequelae in ALL survivors persist decades after treatments. Time elapsed increases the risk of presenting impairment.^{8,9}

Treatments against ALL can lead to smaller grey and white matter volumes and alterations in white matter microstructure in cortical and subcortical structures,¹⁰⁻¹⁴ often associated with decreased cognitive performance.^{10,11,15}

Even when considering the impact of risk factors such as sex, age at diagnosis, treatment dosage, and cranial radiation therapy (CRT) on cognition and brain structure, the causes and variability of neurocognitive deficits among ALL survivors are not fully appreciated.^{2,8,16} Growing evidence suggests that investigating the neural basis of neurocognitive impairment could lead to a better understanding of deficits and help create cognitive remediation interventions.¹⁷ Recent studies showed brain processes particularities in ALL survivors: stronger activation than matched-controls in frontal regions and cingulate cortex in

working memory tasks.^{17,18} Stronger activations were associated with higher doses of methotrexate (MTX), a chemotherapy agent known for its neurotoxic properties.^{7,17} These studies have investigated children and adolescents only.^{7,17,18} Investigating adult survivors may reveal the evolution of neuronal functioning across lifespan in that population.

VSTM, an active cognitive system allowing storage and temporary maintenance of a limited amount of visual information, is frequently lowered in ALL survivors. It activates a network involving the intra-parietal and intra-occipital sulcus for information maintenance.¹⁹⁻²² In fact, occipito-parietal activity increases in amplitude with the amount of information retained in VSTM and reaches a plateau when the capacity of VSTM is maximal. VSTM also activates the precuneus, posterior parietal regions, lateral occipital regions, prefrontal cortex, superior, and middle frontal gyri.^{19,20,23,24} Investigating VSTM and its neuronal support in ALL will increase our understanding of the consequences of ALL treatments.

The study aimed at investigating abnormalities in neural correlates of VSTM in a cohort of adult survivors of childhood ALL using magnetoencephalography (MEG). We verified the impact of the most common neurocognitive impairment risk factors on cerebral activity and compared different subgroups of survivors as a function of their performance in a battery assessing cognitive domains sensitive to cancer treatments.²⁵ We hypothesized that ALL survivors would present a lower VSTM capacity (Cowan's K)²⁶ and stronger activation patterns compared to controls, during the retention period (400-1400ms) of the task, mainly in parieto-occipital, and in frontal regions.

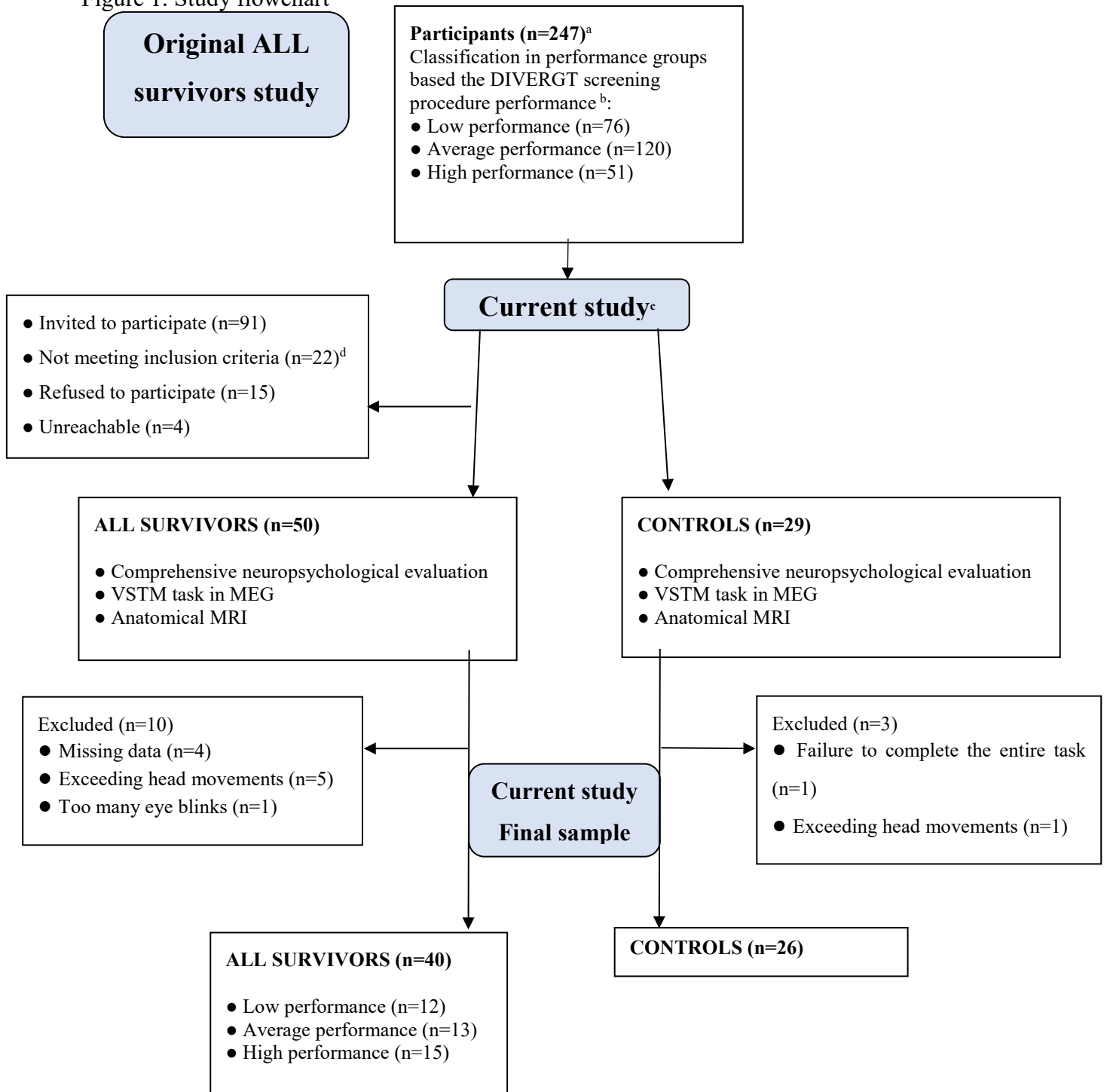
Methods

Participants

As part of the PETALE study²⁷, we recruited 50 adults, survivors of childhood ALL at least five years post-diagnosis, treated with 1985 to 2005 Dana-Farber Cancer Institute ALL protocols

(DFCI-ALL 87-01 to 2005-01), with no history of refractory ALL, relapse or hematopoietic stem cells transplant, and diagnosed between 0 and 17 years old (Table 2 supplementary materials). We also recruited 29 age and sex-matched healthy subjects, with no reported history of cancer, neurological or psychiatric disorder. Ten survivors and three controls were removed from the analysis (Figure 1). Participants had normal color vision. The study was approved by Sainte-Justine University Health Center Institutional Review Board. All participants provided written informed consent. Including neuropsychological assessment (Table 3 supplementary materials), the testing lasted about 5 hours and was completed in one day. Survivors were classified in three distinct performance groups: low (LP), average (AP), high performance (HP), based on their results on the DIVERGT screening procedure, a valid index of neurocognitive impairment in ALL survivors (see Boulet-Craig et al. (2018) for comprehensive information on classification process).²⁸

Figure 1. Study flowchart



^aFor comprehensive information about participant’s characteristics and recruitment in the original cohort (PETALE project), see Marcoux et al. (2017).

^bFor comprehensive information about group classification process, see Boulet-Craig et al. (2018).

^cCurrent study was a follow-up evaluation included in a broader research project (PETALE).

^dExclusion criteria included any metallic foreign body (the most common being metallic dental wired braces).

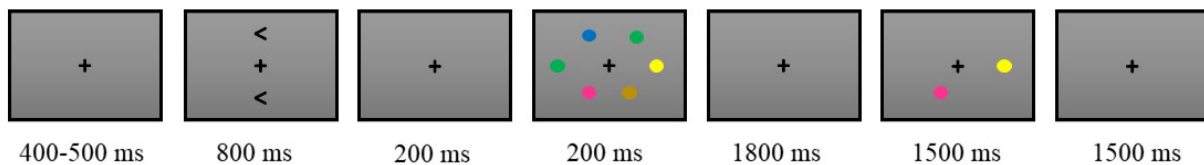
MEG procedure: VSTM task

Brain activity during the task was recorded using a CTF-VSM whole head 275-sensor MEG system, in a magnetically shielded room. The sampling rate was 1200 Hz. No filter was applied during recordings. We recorded 29 reference channels to compute a third-order gradiometer noise reduction. ECG was recorded to monitor heartbeats (electrodes placed on each shoulder). Horizontal (electrodes at the right and left canthi) and vertical (electrodes above and below the left eye) EOG were also recorded to monitor eye movements and eye blinks. Stimuli (colored disks) were back projected on a translucent screen located 75 cm facing participants.

Each trial started with a fixation cross presented for 400 to 500 ms (random jitter) and centered within the display (Figure 2). Two arrowheads then appeared above and below the fixation cross (800 ms), pointing left or right to indicate the visual hemifield relevant for that trial, and were followed by a blank interval (200 ms). One or three easily distinguishable colored disks (blue, green, orange, pink, brown) then appeared (200 ms) on each side of the screen. Load 1 and 3 were chosen to ensure an adequate performance in both participants. Colored disks were randomly positioned on an invisible 3x3 grid within each hemifield. The luminance of the colors was calibrated to be approximately equiluminant (Minolta CS100 chroma meter), and no color was shown more than once in the same hemifield. After the retention period (1800 ms), one colored disk in each hemifield in the same location as one of the previously presented disks was presented (1500 ms). In half of the trials, the color of the test disk matched the color in the memory array (same trial). Else, one of the other colors was shown (different trial). Participants had to decide if the test disk was identical or different from the disk in the memory array at that location (hemifield indicated by arrows). Subjects pressed a button with their index finger to indicate a “same” response and middle finger to indicate a “different” response. Participants answered on a response

pad with their dominant hand (n right=56, left=10) Feedback was presented visually at the center of the screen following responses and indicated if it was correct, incorrect, or if the response was not produced in the allotted time (1500ms).

Figure 2. Sequence of events in each trial of the VSTM task. See text for further details. A load 3, encode-left trial, requiring the answer “same” is illustrated.



Complete settings of the task (i.e., blank interval before arrows, memory load, hemifield, same and different trials) were equally distributed, individually by participant, and were presented in a different random order. The experiment had four blocks of 80 trials. Before the recordings, the subjects performed three practice blocks (20 trials each), outside the magnetically shielded room, to ensure they understood the task and performed above chance.

MEG analysis

Data analyses were performed using Brainstorm software.²⁹ Raw data was first notch filtered (60 Hz, 120 Hz, 180 Hz). Then, Signal Space Projection (SSP) was used to correct the MEG signals contaminated by ocular, cardiac, and respiratory artifacts, by identifying and removing the components that best captured these artifacts. Data were then segmented into trials from -200 ms to 2500 ms relative to the onset of the memory array, for each condition, and baseline corrected using the mean pre-stimulus onset activity. Supplementary artifact rejection through visual inspection was performed to remove trials containing large artefactual deflections (average of 4.5% trials removed in controls and 5.1% in survivors). Disregarded trials were evenly distributed across conditions. Correct and incorrect response trials were included in the analysis and low-pass filtered

at 40 Hz. Data for each of the four main conditions (encode from left or right, one or three disks) were averaged for each participant, in a 400 to 1400ms window, producing event-related magnetic fields (ERF). This specific window was chosen based on previous work regarding VSTM retention activity.^{21,22,30}

To compute source localization analyses using a standard minimum-norm method, the T1-weighted brain volumes were previously acquired from each participant (GE Discovery MR-750, 3 Tesla) and were used to create a cortical surface model. With the overlapping spheres forward model,³¹ we computed the minimum-norm estimate using a constrained dipolar orientation model (15,000 dipoles), with a signal-to-noise ratio of 3 and a depth weighting of 0.5. The noise covariance matrix for each participant was estimated from a two minutes empty room recording performed earlier on the same day. Source images were created based on ERFs. Resulting images were interpolated back on the Brainstorm default anatomy and spatially smoothed (6 mm). Then, at the source level, conditions (right and left hemifield) were averaged, in absolute values, to produce mean activations by memory load (one and three). Bilateral activation was used in analyses because previous work showed that VSTM activates a large bilateral load-related response and is likely more reliable than statistics based on contralateral minus ipsilateral differences.²¹ Source images for the Load 1 condition were then subtracted from the Load 3 condition. This operation was performed to minimize brain activity related to perceptual processes (e.g., the sudden onset of the test disk) and to isolate memory retention processes, which we specifically wanted to investigate.

A Monte-Carlo Permutation test using 2000 randomizations was computed to assess differences between survivors and controls on Load 3 minus Load 1 difference (statistical threshold $p < 0.05$). To concentrate our analyses on the most prominent brain regions, cortical areas of a

minimum of 20 vertices were considered in the results. An exploratory multivariate analysis of variance (MANOVA) was used to assess differences in brain activation between performance groups (LP, AP, HP, controls). A multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was performed to verify any relation between risk factors (i.e., sex, CRT, age at diagnosis, cumulative doses of corticosteroids, doses of intrathecal MTX (IT MTX), doses of intravenous MTX (IV MTX)), and brain activation during the retention period.

Cowan's K

The average number of disks maintained in VSTM by each subject was estimated using the Cowan's K formula, an index of VSTM capacity²⁶:

$$K = (p(H) - p(FA)) * N,$$

where $p(H)$ is the proportion of hits (i.e. answering same when the color was the same) $p(FA)$ is the proportion of false alarms (i.e. answering same when the color was different), and N is the number of items to be remembered. The rejected trials were disregarded from calculation of Cowan's K. Differences between controls and survivors were assessed using Mann-Whitney U test for independent samples. A Kruskal-Wallis test for independent samples was then conducted to assess differences between performance groups. Spearman correlations and Mann-Whitney U tests for independent samples were used to verify the relation between performance (K) and risk factors. Non-parametric tests were chosen because the variable K did not follow a normal distribution.

Results

Behavior

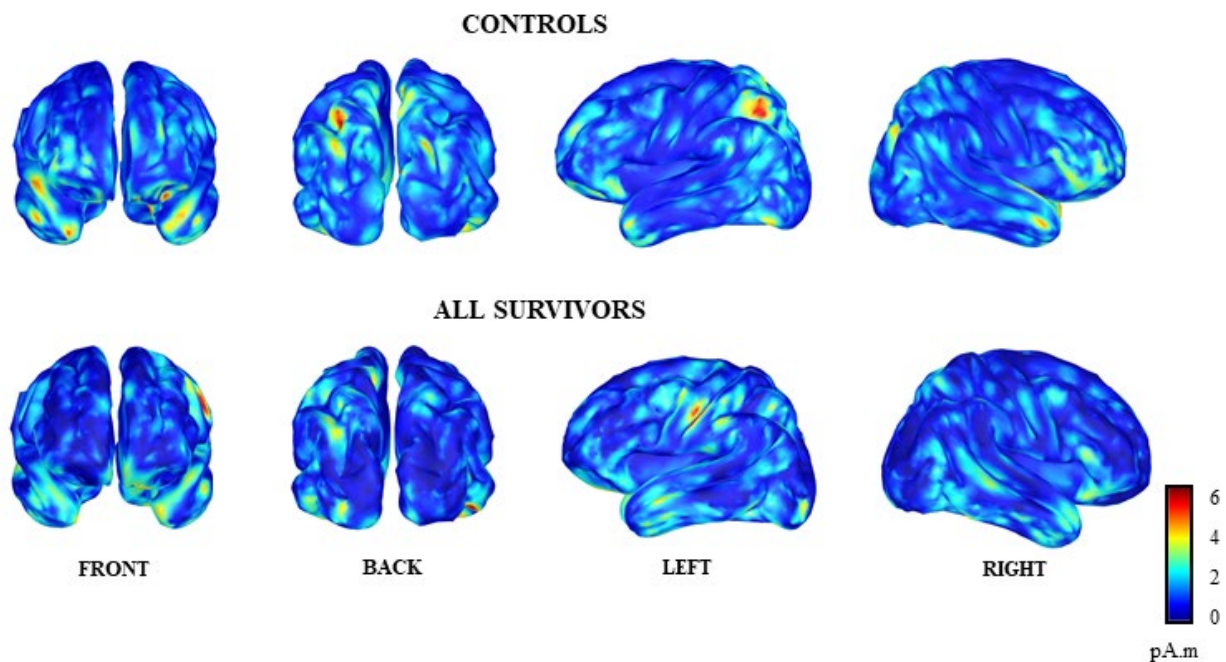
Analysis using Mann-Whitney U test revealed that performance (Table 4 supplementary material), did not differ significantly between survivors and controls at Load 1: controls ($Mdn = 0.89$), survivors ($Mdn = 0.88$), $U = 463$, $p = 0.454$, nor at Load 3: controls ($Mdn = 1.54$),

survivors ($Mdn = 1.56$), $U = 460.5$, $p = 0.435$. No differences of VSTM performance were detected between performance groups (LP, AP, HP, controls) and no relation was found between K and any of the risk factors.

Brain activation

Figure 3 presents the mean activation during the retention period for each group. Both groups displayed a distributed pattern of neuronal activity, including parietal regions such as the intra-parietal sulcus (IPS), occipital, and prefrontal regions.

Figure 3. Mean Load-related difference (Load 3 minus Load 1) in cerebral activation during the averaged VSTM retention period (400-1400ms) for each group.

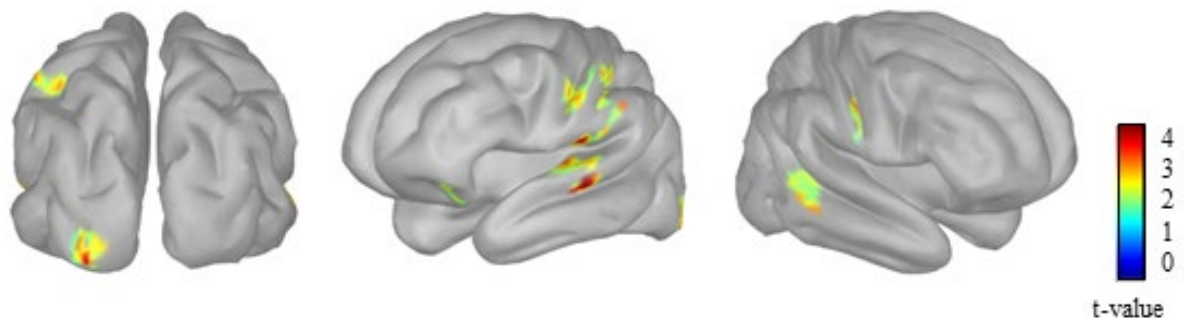


Brain activation differences between groups

Monte-Carlo permutation test revealed differences in brain activation related to VSTM load effects during retention between survivors and controls (Figure 4). Survivors presented greater

activation in multiple regions: left lateral occipital, left precentral, post-central gyrus, central sulcus, left supramarginal gyrus, left superior temporal gyrus, left transverse temporal gyrus, right central sulcus, right middle temporal gyrus ($p < .05$). Controls only exhibited greater activation in one brain region, the left inferior-frontal region ($p < .05$) (Table 1).

Figure 4. Brain regions for which differences of activation between groups were found. ALL survivors had a larger load-related response during VSTM retention compared with controls in all regions presented, except for the one found in left-inferior frontal cortex, for which controls had a higher activation.



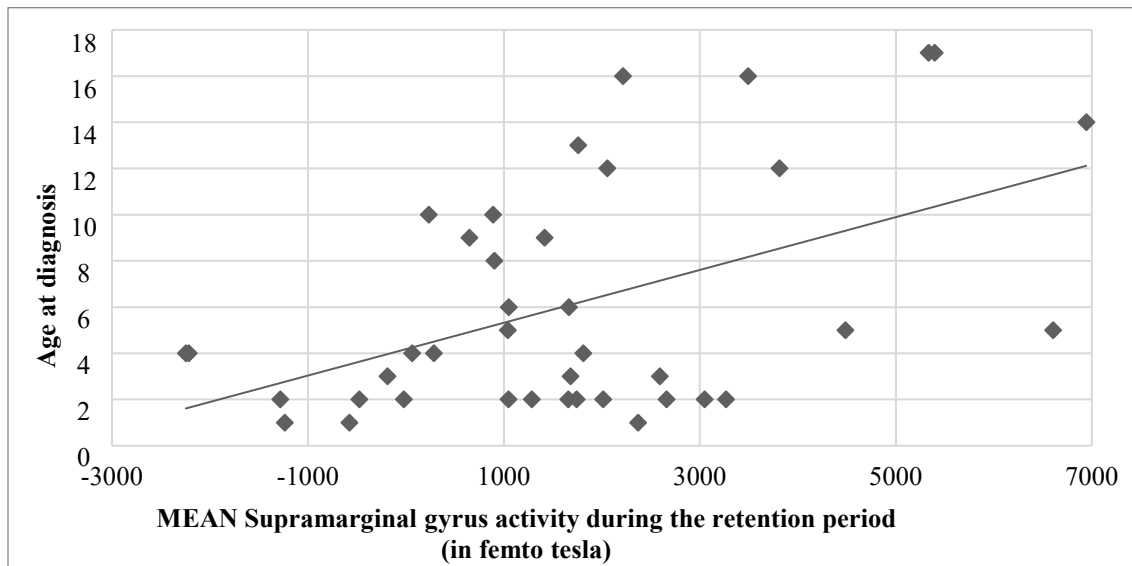
Exploratory MANOVA showed performance group differences in brain activation, $F(10,53)=1.7$, $p=0.016$, $\eta_p^2=0.24$. Post-hoc analysis using Tukey procedure revealed that controls had smaller amplitudes than HP survivors in the left precentral/ central ($p=0.022$), left post-central ($p=0.013$), left supramarginal ($p<0.0001$), and left superior temporal regions ($p<0.0001$), and smaller amplitudes than AP survivors in the left superior temporal region ($p=0.015$), right middle temporal region ($p=0.016$), and right central sulcus ($p=0.016$). LP survivors had higher amplitudes than controls in the inferior frontal region ($p=0.027$).

Table 1. Between groups activation differences by regions					
Brain regions	Number of vertices	MNI Coordinates		t value	Activation differences
		X	Y		
Left lateral occipital	33	-101.2	-4.7	3.6	S> C [†]
Left precentral/central sulcus	43	-10.2	44.1	3.0	S> C HP> C [†]
Left postcentral	29	-21.1	40.8	2.3	S> C HP> C
Left supramarginal	75	-21.4	14.8	3.7	S> C HP> C
Left superior temporal	22	-23.6	-2.0	4.1	S> C HP> C AP> C
Left transverse temporal	45	-17.9	8.9	2.6	S> C
Left inferior frontal	24	36.1	-16.6	2.4	C> S C> LP
Right central sulcus	26	-7.7	32.4	2.4	S> C AP> C
Right middle temporal	32	-40.8	7.6	2.1	S> C AP> C

[†]S=survivors C=controls HP=High Performance Group AP=Average performance group LP=Low performance group

The MANCOVA revealed smaller amplitudes in multiple regions were related to younger age at diagnosis, $F(10.22)=3.2$, $p=0.01$, $\eta_p^2=0.60$, including left precentral $F(1.31)=6.1$, $p=0.02$, $\eta_p^2=0.16$, left post-central $F(1.31)=5.9$, $p=0.021$, $\eta_p^2=0.16$, left supra-marginal, $F(1.31)=6.7$, $p=0.015$, $\eta_p^2=0.18$ (Figure 5) and left superior temporal activation, $F(1.31)=4.6$, $p=0.04$, $\eta_p^2=0.13$.

Figure 5. Association between age at diagnosis and supramarginal activity in ALL survivors.



Discussion

We examined the capacity and neural substrates of VSTM in a cohort of adult survivors of childhood ALL. We found that survivors presented VSTM load-related brain activation differences in several regions during the task, despite a lack of difference in capacity as estimated by Cowan's K. Specifically, we found a widespread activation increase during retention in the left lateral occipital, left precentral/central, post-central, supramarginal, left superior and transverse temporal, in the right central and middle temporal regions. We also found decreased activity in the left inferior frontal region.

These results can be understood in light of the Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis (CRUNCH). This model proposes that more cortical regions are activated as task load increases.³² If brain processing is less efficient in survivors, it may be necessary to recruit more regions for the same load increase as compared to controls. Neural efficiency is the amount of performance-relevant computations per unit of synaptic activity that we operationalized as MEG signal load-related change. We compared the performance-relevant computational power by using

subgroups based on the DIVERGT battery, which is a sensitive index of performance decline in ALL survivors.^{25,33}

We found one region in the inferior frontal cortex for which ALL survivors showed a smaller load-related activation than controls. Exploratory analyses revealed that only the survivors who performed poorly on the DIVERGT were less activated than the controls. Using visual n-back task with letters, survivors displayed significantly greater activation in dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortex as compared to controls.³⁴ Persistent activity in the prefrontal cortex (especially dorsolateral) in working memory is well established.³⁵ The decrease in brain activity we observed in LP survivors suggests a reduction in neural efficiency.

We found an increased activity in the left lateral occipital region. In VSTM, the sustained MEG activity observed during retention in healthy controls is generated by a network of cortical sources that includes bilateral parietal loci, likely intra-parietal/intra-occipital cortex, and contralateral parietal sources.³⁶ Activity in visual brain areas was specifically found to encode remembered visual contents across delays.¹⁹ This increase in left lateral occipital activity observed in survivors does not appear as beneficial for any performance subgroups. Therefore, increasing the activity in this region could reflect a response to a loss of specialization (dedifferentiation).

We found an increased in activity in adjacent brain regions. Exploratory analyses showed that these increased activations were repeatedly significant for HP survivors: an increased activity was found in the left pre-central, central and post-central regions. These regions were also activated in a study using a spatial working memory task.³⁷ The activity in the superior parietal gyrus extended anteriorly to the postcentral gyrus and the frontal activation extended from the superior and middle frontal gyri to the precentral gyrus. Both postcentral and precentral activities were modulated by the memory load, which may sign a motor representation for future actions.³⁸

The increase in activity in the left supramarginal regions was also significant for HP survivors. The posterior region of the right supramarginal gyrus neural activity, lying along the intraparietal sulcus, is critical for mediating both spatial working memory and shifts in spatial attention.³⁹ In normal controls, delays more than 1 sec in visual working memory task favor the verbal/abstract recoding of visual material.⁴⁰ Accordingly, when visual working memory is insufficient to support performance, damage to medial temporal lobe structures impairs performance.⁴¹ One intriguing possibility would be that subjects would recode the visual information using long-term verbal memory process (e.g., by verbally rehearsing the colors during the delay). In ALL survivors, the maintenance of visual information may be impaired (as suggested by an increased activity in occipital regions without performance benefits), and compensatory mechanisms could lead to additional use of linguistic encoding. This hypothesis of verbal recoding of visual information is compatible with the observed increased activity in the left superior temporal regions in AP/HP survivors.

We also found an increased activity in the right hemisphere. The increased activities in the right central and right middle temporal regions were significant for AP survivors. The activation in the right hemisphere is more in line with the visuo-spatial nature of the task, while all the previous activity differences were mainly left lateralized. This lack of lateralization may reflect an hemispheric asymmetry reduction that is found in older age (HAROLD): older adults activate homologous brain regions in the opposite hemisphere while the activity remains lateralized in younger adults.⁴² The HAROLD effect can be considered a special manifestation of age-related compensatory processes in the more general CRUNCH model.⁴³ The fact that homologous brain regions are activated in both hemispheres in survivors without deficits in DIVERGT may also indicate an asymmetry reduction in survivors.

Alternatively, it is possible that engaging additional regions represents unselective recruitment or dedifferentiation of function. However, the increased activity was seen in survivors with average to high DIVERGT performance. Dedifferentiation is expected to be associated with a decrease in performance. Moreover, the increased load-related activity at the level of the left supramarginal and left superior temporal was correlated to younger age at diagnosis, which is a well-known risk factor for cognitive deficits. Figure 5 shows that survivors diagnosed after the age of 5 recruited these regions, while those diagnosed before 5 years recruited them inconsistently. In another study using a visual CPT task, younger age at diagnosis was similarly associated with lower brain activation in the bilateral superior temporal and parietal cortices.¹⁷

The theoretical models we used were proposed in studies of the aging brain. The similarities between brain functions and structures after ALL treatment and in aging are striking: for certain delayed memory domains, survivors function at a cognitive age two and three decades beyond their chronological age.⁴⁴ Healthy aging is accompanied by decrease in white matter integrity that, in turn, contribute to the different forms of cognitive declines.⁴⁵ Over-recruitment in older adults may compensate for white matter decline.⁴⁶ Adult survivors of ALL also had differences in fractional anisotropy,¹⁰ especially after combined treatment with irradiation and chemotherapy.¹²

Study limitations

The simplicity of the task could be considered as a limitation. We decided to use Load 1 and Load 3 in a time-efficient perspective and to avoid overloading the survivors: high loads tend to be difficult, even in healthy subjects.⁴⁷ Nevertheless, higher loads may have provided further understanding of between-group neural modulation differences. Also, a large proportion of the survivors were treated with CRT (75%), which has a strong impact of brain development. Our finding may not be readily applicable in survivors treated without CRT. Last, the average IQ in our

control group was slightly above average (106.5) and, to a certain extent, may have impacted group differences.

Conclusions

Our results suggest a pattern of neural inefficiency and compensatory activity for impaired functioning in ALL survivors, similar what is observed in older adults. These results may guide cognitive remediation programs promoting more efficient brain activation.⁴⁸

References

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(4):277-285.
2. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015;53:108-120.
3. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *Jama*. 2013;309(22):2371-2381.
4. Ashford J, Schoffstall C, Reddick WE, et al. Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2010;116(19):4638-4645.
5. Iyer NS, Balsamo LM, Bracken MB, Kadan-Lottick NS. Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis. *Blood*. 2015;126(3):346-353.
6. Kanellopoulos A, Andersson S, Zeller B, et al. Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(1):133-138.

7. Krull KR, Cheung YT, Liu W, et al. Chemotherapy pharmacodynamics and neuroimaging and neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(22):2644.
8. Krull KR, Brinkman TM, Li C, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4407.
9. Krull KR, Zhang N, Santucci A, et al. Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood*. 2013;122(4):550-553.
10. Edelmann MN, Krull KR, Liu W, et al. Diffusion tensor imaging and neurocognition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Brain*. 2014;137(11):2973-2983.
11. Plas E, Schachar RJ, Hitzler J, et al. Brain structure, working memory and response inhibition in childhood leukemia survivors. *Brain and behavior*. 2017;7(2).
12. Porto L, Preibisch C, Hattingen E, et al. Voxel-based morphometry and diffusion-tensor MR imaging of the brain in long-term survivors of childhood leukemia. *European radiology*. 2008;18(11):2691.
13. Tamnes CK, Zeller B, Amlien IK, et al. Cortical surface area and thickness in adult survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(6):1027-1034.
14. Zou L, Su L, Xu J, et al. Structural brain alteration in survivors of acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment: A voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Brain research*. 2017;1658:68-72.

15. Reddick WE, Taghipour DJ, Glass JO, et al. Prognostic factors that increase the risk for reduced white matter volumes and deficits in attention and learning for survivors of childhood cancers. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(6):1074-1079.
16. Buizer AI, de Sonnevile LM, Veerman AJ. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric blood & cancer*. 2009;52(4):447-454.
17. Fellah S, Cheung YT, Schoggins M, et al. Brain Activity Associated With Attention Deficits Following Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 2018.
18. Robinson KE, Livesay KL, Campbell LK, et al. Working memory in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia: functional neuroimaging analyses. *Pediatric blood & cancer*. 2010;54(4):585-590.
19. Christophel TB, Cichy RM, Hebart MN, Haynes J-D. Parietal and early visual cortices encode working memory content across mental transformations. *NeuroImage*. 2015;106:198-206.
20. Christophel TB, Hebart MN, Haynes J-D. Decoding the contents of visual short-term memory from human visual and parietal cortex. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(38):12983-12989.
21. Robitaille N, Marois R, Todd J, Grimault S, Cheyne D, Jolicœur P. Distinguishing between lateralized and nonlateralized brain activity associated with visual short-term memory: fMRI, MEG, and EEG evidence from the same observers. *Neuroimage*. 2010;53(4):1334-1345.

22. Todd JJ, Marois R. Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*. 2004;428(6984):751.
23. Knops A, Piazza M, Sengupta R, Eger E, Melcher D. A shared, flexible neural map architecture reflects capacity limits in both visual short-term memory and enumeration. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(30):9857-9866.
24. Xu Y, Chun MM. Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature*. 2006;440(7080):91-95.
25. Krull KR, Okcu MF, Potter B, et al. Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer long-term survivors. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4138-4143.
26. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci*. 2001;24(1):87-114.
27. Marcoux S, Drouin S, Laverdière C, et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(6):e26361.
28. Boulet-Craig A, Robaey P, Laniel J, et al. DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A PETALE study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018:e27259.
29. Tadel F, Baillet S, Moshier JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience*. 2011;2011:8.
30. Vogel EK, Machizawa MG. Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*. 2004;428(6984):748.

31. Huang M, Mosher JC, Leahy R. A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG. *Physics in Medicine & Biology*. 1999;44(2):423.
32. Reuter-Lorenz P, Mikels J. *The aging mind and brain: Implications of enduring plasticity for behavioral and cultural change*. 2006.
33. Boulet-Craig A, Robaey P, Laniel J, et al. DIVERGT screening procedure predicts general cognitive functioning in adult long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A PETALE study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018;65(9):e27259.
34. Robinson KE, Livesay KL, Campbell LK, et al. Working memory in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia: functional neuroimaging analyses. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(4):585-590.
35. Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*. 2003;7(9):415-423.
36. Robitaille N, Grimault S, Jolicoeur P. Bilateral parietal and contralateral responses during maintenance of unilaterally encoded objects in visual short-term memory: evidence from magnetoencephalography. *Psychophysiology*. 2009;46(5):1090-1099.
37. Silk TJ, Bellgrove MA, Wrafter P, Mattingley JB, Cunnington R. Spatial working memory and spatial attention rely on common neural processes in the intraparietal sulcus. *Neuroimage*. 2010;53(2):718-724.
38. Curtis CE, Rao VY, Esposito M. Maintenance of Spatial and Motor Codes during Oculomotor Delayed Response Tasks. *The Journal of Neuroscience*. 2004;24(16):3944.

39. Silk TJ, Bellgrove MA, Wrafter P, Mattingley JB, Cunnington R. Spatial working memory and spatial attention rely on common neural processes in the intraparietal sulcus. *Neuroimage*. 2010;53(2):718-724.
40. Coltheart M. Visual information processing. In: Dodwell PC, ed. *New horizons in psychology*. Vol 2. Harmondsworth, England: Penguin Books; 1972:62-85.
41. Jeneson A, Wixted JT, Hopkins RO, Squire LR. Visual working memory capacity and the medial temporal lobe. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012;32(10):3584-3589.
42. Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current directions in psychological science*. 2008;17(3):177-182.
43. Berlingeri M, Danelli L, Bottini G, Sberna M, Paulesu E. Reassessing the HAROLD model: is the hemispheric asymmetry reduction in older adults a special case of compensatory-related utilisation of neural circuits? *Experimental Brain Research*. 2013;224(3):393-410.
44. Armstrong GT, Reddick WE, Petersen RC, et al. Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(12):899-907.
45. Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*. 2014;276:187-205.
46. Daselaar SM, Iyengar V, Davis SW, Eklund K, Hayes SM, Cabeza RE. Less Wiring, More Firing: Low-Performing Older Adults Compensate for Impaired White Matter with Greater Neural Activity. *Cerebral Cortex*. 2013;25(4):983-990.

47. Knops A, Piazza M, Sengupta R, Eger E, Melcher D. A Shared, Flexible Neural Map Architecture Reflects Capacity Limits in Both Visual Short-Term Memory and Enumeration. *The Journal of Neuroscience*. 2014;34(30):9857.
48. Kesler SR, Lacayo NJ, Jo B. A pilot study of an online cognitive rehabilitation program for executive function skills in children with cancer-related brain injury. *Brain Inj*. 2011;25(1):101-112.

Supplementary material

Table 2. Participant's characteristics					
	ALL SURVIVORS				CONTROLS
	Whole sample	LP	AP	HP	
Sex, number of patients					
Females	19	4	8	7	13
Males	21	8	5	8	13
Age at testing (years)					
Mean (Standard Deviation in parenthesis)	25.1 (5.3)	23.3 (5.1)	24.5 (4.2)	27.0 (6.0)	25.9 (4.7)
Median	25.0	22.0	25.0	26.0	26.5
Range	18-37	18-31	18-37	19-35	18-34
Education (years)[†]					
Mean (Standard Deviation in parenthesis)	12.8 (2.1)	11.6 (1.6)	11.7 (1.0)	14.5 (1.8)	14.2 (2.4)
Median	12.0	11.0	11.0	15.0	15.0
Range	10-17	10-16	11-14	11-17	11-18
Age at diagnosis (years)					
Mean (Standard Deviation in parenthesis)	6.1 (5.1)	4.4 (4.4)	3.8 (3.2)	9.4 (5.3)	
Median	4.0	2.0	3.0	9.0	
Range	1-17	1-14	1-12	2-17	
Time since treatment end (years)					
Mean (Standard Deviation in parenthesis)	15.3 (5.2)	14.7 (5.2)	17.5 (3.4)	13.9 (6.1)	
Median	16.1	13.4	18.8	14.4	
Range	4.2-22.4	4.5-21.1	10.9-21.2	4.2-22.4	
Treatment, number of patients					
Chemotherapy only	11	2	4	5	
CRT and chemotherapy	30	10	9	10	

Corticosteroids (cumulative dose, mg/m²)				
Mean (Standard Deviation in parenthesis)	12 018.0 (5 112.7)	13 677.4 (5 501.8)	11 335.3 (5 621.4)	11 392.8 (4 385.1)
Median	10 835.3	12 645.7	9 088.4	10 532.2
Range	4 689.6- 22 474.7	7 115.3- 22 474.7	4 689.6- 21 437.5	4 689.5- 20 731.3
High-Dose Intravenous MTX (cumulative dose, mg/m²)				
Mean (Standard Deviation in parenthesis)	5 901.6 (1009.2)	5 304.3 (796.5)	5 550.1 (1 000.3)	6 586.8 (748.2)
Median	5 815.4	5 188.7	5 620.1	6 504.2
Range	4 143.8- 7 882.8	4 143.8- 6 421.2	4 171.8- 7 265.4	5 594.3- 7 882.8
Standard-Dose Intravenous MTX (cumulative dose, mg/m²)				
Mean (Standard Deviation in parenthesis)	1 834.5 (301.6)	1 768.8 (475.0)	2 022.7 (N/A)	† 1 777.47‡ (N/A)
Median	1 900.1	1 768.8	N/A	N/A
Range	1 433.0- 2104.7	1 433.0- 2104.7	N/A	N/A
Intrathecal MTX (cumulative dose, mg/m²)				
Mean (Standard Deviation in parenthesis)	134.6 (48.6)	146.7 (51.4)	141.2 (43.8)	120.0 (49.9)
Median	140.5	155.5	149.6	115.9
Range	29.5- 223.0	46.4-200.22	29.5-223.0	57.2-223.0

†Mean education years must be interpreted with caution because our sample included adults who already completed their highest education level and young adults who were still in school.

‡Only one participant from each of these groups received standard-dose MTX.

Table 3. Neuropsychological assessment results in standard scores and significant differences in performance between groups

	ALL SURVIVORS (S)				CONTROLS (C)	Differences between groups [§]
	Whole sample	LP [‡]	AP [‡]	HP [‡]		
Full IQ						
Mean	93.9	81.8	89.2	107.6	106.5	S < C***
Standard Deviation	14.3	10.7	6.3	9.8	12.0	LP < HP**
Range	62-121	62-96	79-100	88-121	74-134	LP < C*** AP < HP*** AP < C***
Verbal Comprehension Index						
Mean	96.3	88.8	95.5	102.9	109.1	S < C***
Standard Deviation	11.8	12.7	7.8	10.6	11.1	LP < HP**
Range	65-117	65-111	81-108	76-117	83-123	LP < C*** AP < C**
Perceptual Reasoning Index						
Mean	99.1	93.1	97.8	104.9	109.0	S < C**
Standard Deviation	14.3	14.7	12.0	14.4	13.4	LP < C**
Range	70-124	70-116	80-118	81-124	74-129	
Working Memory Index						
Mean	92.9	77.8	85.2	111.7	96.7	LP < HP***
Standard Deviation	19.2	15.2	10.0	11.4	13.5	LP < C**
Range	62-131	62-114	73-102	97-131	76-137	AP < HP***
Processing Speed Index						
Mean	93.8	85.0	90.7	103.3	105.8	S < C***
Standard Deviation	13.5	13.2	7.6	12.3	11.8	LP < HP**
Range	63-117	63-103	77-106	70-117	82-125	LP < C*** AP < HP* AP < HP**
Spatial Addition						
Mean	101.3	100.8	97.7	104.7	113.1	LP < C*
Standard Deviation	11.6	9.7	14.2	10.1	12.1	AP < C**
Range	70-115	85-115	70-115	80-115	80-135	
Math Problem Solving						
Mean	100.1	92.3	97.2	108.6	106.8	S < C*
Standard Deviation	13.2	10.7	14.0	9.1	13.1	LP < HP**
Range	78-123	78-113	81-123	93-120	86-132	LP < C**
Math Fluency Index						
Mean	94.6	88.8	86.3	106.7	95.8	LP < HP**
Standard Deviation	14.1	12.1	8.7	211.1	11.5	AP < HP***
Range	65-119	65-105	73-99	90-119	80-120	

CVLT-II Trials 1-5						
Mean	108.3	101.5	108.8	113.3	110.9	n.s
Standard Deviation	12.7	11.5	9.1	14.4	13.0	
Range	78-138	78-120	91-124	81-138	79-132	
CVLT-II Long-Delay Free Recall						
Mean	107.1	102.6	109.4	108.6	108.4	n.s
Standard Deviation	13.5	16.3	10.9	13.0	13.8	
Range	70-123	70-123	92-123	78-123	78-123	
Mean DIVERGT score[†]						
Mean	9.0	6.2	8.7	11.4	10.0	S < C* [¶]
Standard Deviation	2.4	1.2	0.8	1.3	1.5	
Range	4-14.5	4.0-8.0	7.25-10.0	10.0-14.5	7-12.75	

[†] In scaled score. Mean DIVERGT score is an average of Verbal Fluency – Condition 1, Trail Making Test – Condition 4, Digit Span Global score, and Grooved Pegboard – Dominant Hand scores.

[‡] Participants from the low performance (LP) group (30%) were considered as having cognitive impairment, while average (AP) and high performance (HP) groups had normal cognitive function (70%).

[§] Multivariate multiple regression analysis. *= $p < 0.05$ **= $p < 0.01$ ***= $p < 0.0001$.

[¶] Differences between performance groups were not assessed because group classification was based on the DIVERGT results.

Table 4. Mean estimates of capacity (K)[†], for each group and memory load.					
	ALL SURVIVORS				CONTROLS
	Whole sample	LP	AP	HP	
Load 1					
Mean	0.83	0.82	0.81	0.86	0.83
Standard Deviation	0.14	0.17	0.15	0.10	0.16
Median	0.89	0.88	0.88	0.89	0.88
Load 3					
Mean	1.53	1.23	1.51	1.79	1.40
Standard Deviation	0.62	0.59	0.73	0.55	0.58
Median	1.54	1.13	1.54	1.76	1.56

[†] Calculated using Cowan's k formula : $K = (p(H) - p(FA)) * N$